

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ

ΖΑΧΑΡΙΟΥΔΑΚΗ ΓΕΩΡΓΙΟΥ

ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

Θέμα:

**Ποσοτικός προσδιορισμός της παλινδρόμησης
δωδεκαδακτυλο-εντερικού περιεχομένου στο στόμαχο
και τον οισοφάγο. Κλινικοεργαστηριακή μελέτη.**

**Στο δάσκαλό μου
Ευάγγελο Ξυνό**

Στην Άννα



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ – ΣΤΟΜΑΧΟΥ - ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Ο οισοφάγος είναι ένας μυϊκός σωλήνας, ο οποίος εκτείνεται από το ύψος του 6^{ου} αυχενικού έως το ύψος του 11^{ου} θωρακικού σπονδύλου και συνδέει το φάρυγγα με τον στόμαχο. Το μήκος του εξαρτάται από τη σωματική κατασκευή του ατόμου, με μέση τιμή γύρω στα 25 cm [1]. Ο βασικός λειτουργικός ρόλος του οισοφάγου, δηλαδή η μεταφορά της προσλαμβανόμενης τροφής στο στόμαχο και η αποτροπή της παλινδρόμησης γαστρικού περιεχομένου, εξυπηρετείται από δύο σφιγκτηριακούς μηχανισμούς και τις περισταλτικές συσπάσεις του σώματός του [2]. Για περιγραφικούς, αλλά και ανατομικούς λόγους, ο οισοφάγος διακρίνεται σε τέσσερα τμήματα: το φαρυγγοοισοφαγικό, το αυχενικό, το θωρακικό και το κοιλιακό [3], (εικόνα 1).

Ο κρικοφαρυγγικός μυς αποτελεί το κυριότερο στοιχείο της μυϊκής κατασκευής του **φαρυγγοοισοφαγικού οισοφάγου** και διακρίνεται από την εγκάρσια πορεία των ινών του. Αυτές φέρονται τοξοειδώς, οπισθίως του κρικοειδούς χόνδρου και εν μέρει αναμιγνύονται με ίνες της επιμήκου και κυκλοτερούς στοιβάδας του οισοφάγου [4]. Ο κρικοφαρυγγικός μυς μαζί με τον κατώτερο φαρυγγικό μυ, αποτελούν τον **ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα (ΑΟΣ)**. Ο **τραχηλικός οισοφάγος** εκτείνεται μέχρι το θωρακικό τμήμα του οργάνου, στο ύψος του 1^{ου} θωρακικού σπονδύλου.

Διαδράμει μήκος περίπου 5-6 cm εμπρός από την προσπονδυλική περιτονία, με την οποία συνδέεται με χαλαρό συνδετικό ιστό [1]. Ανατομικώς, ευρίσκεται οπίσω και ελαφρώς επί τα αριστερά του λάρυγγα και της τραχείας και κατά συνέπεια είναι τεχνικώς ευκολότερα προσπελάσιμος από την αριστερή πλευρά του τραχήλου [4].



Εικ. 1: Η πορεία του οισοφάγου από τον φάρυγγα ως τον στόμαχο.

Ο **θωρακικός οισοφάγος** πορεύεται μέσα στο κύτος του θώρακα και στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, φερόμενος ελαφρώς αριστερά, όπισθεν του αορτικού τόξου, της τραχείας και του αριστερού κυρίου βρόγχου [1]. Στη συνέχεια και για μερικά εκατοστά, στρέφεται ελαφρώς προς τα δεξιά, διέρχεται υπό την τρόπιδα και ακολούθως πορεύεται πάλι στα αριστερά της μέσης γραμμής, εμπρός από τη θωρακική αορτή και όπισθεν του περικαρδίου. Συνεχίζοντας την προς τα αριστερά πορεία του, διέρχεται από το οισοφαγικό τρήμα του διαφράγματος στην κοιλία, στο ύψος του 11^{ου} θωρακικού σπονδύλου. Κατά τις πλάγιες επιφάνειές του, ο θωρακικός οισοφάγος καλύπτεται από το αριστερό και δεξιό αντιστοιχώς πέταλο του τοιχωματικού μεσοθωρακικού υπεζωκότα [1,4].

Ο **κοιλιακός οισοφάγος** έχει μήκος από ένα έως μερικά εκατοστά και εκτείνεται από το οισοφαγικό τρήμα έως τη **γαστροοισοφαγική συμβολή ή «καρδία»**. Ο ακριβής καθορισμός της θέσης της τελευταίας αποτελεί αντικείμενο διαφωνιών. Ενδοσκοπικώς ορίζεται ως το σημείο μετάπτωσης του πλακώδους επιθηλίου του οισοφάγου στο κυλινδρικό του στομάχου, το οποίο εξαιτίας της κυματοειδούς μορφολογίας του αποκαλείται **γραμμή «Z»**. Ο ακτινολογικός ορισμός της συμβολής είναι η μετάπτωση του αυλού του οισοφάγου στο γαστρικό θόλο. Τέλος, το ακριβές σημείο της γαστροοισοφαγικής συμβολής καθορίζεται διεγχειρητικά από το σημείο μετάπτωσης της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του οισοφάγου στις λοξές μυϊκές ίνες του στομάχου, οι οποίες φέρονται ως αγκύλη στο κατώτερο όριο του πρώτου (αγκύλη του Willis ή Helvetius) [4,5]. Το οισοφαγικό τρήμα καθορίζει το όριο θωρακικού και κοιλιακού οισοφάγου και αφορίζεται από αγκύλη μυϊκών ινών οι οποίες προέρχονται, στο 45% των ατόμων, από το δεξιό σκέλος του διαφράγματος [1]. Από τα πλάγια όρια της αγκύλης αυτής φέρεται ινοελαστική μεμβράνη, οι ίνες της οποίας προέρχονται κυρίως από την ενδοκοιλιακή περιτονία και σε μικρότερο ποσοστό από την υπερδιαφραγματική περιτονία του Leimer. Η μεμβράνη αυτή καλείται **φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος** και καταφύεται στον κοιλιακό και κατώτερο θωρακικό οισοφάγο, χωρίς όμως να συμβάλλει ουσιαστικά στην ενίσχυση των τοπικών δομών, αφού στερείται ισχύος [5], (εικόνα 2).

Ο **κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ)** δεν συνιστά ουσιαστικά ανατομικό σφιγκτήρα, παρά το γεγονός ότι κύριο συστατικό του αποτελεί μια πάχυνση της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του κάτω πέρατος του κοιλιακού οισοφάγου [1]. Είναι μια λειτουργική ζώνη υψηλής πίεσης η οποία χωρίζει τη γαστρική κοιλότητα από τον αυλό του οισοφάγου και περιλαμβάνει τον ΚΟΣ, τα σκέλη του διαφράγματος, την οξεία γωνία του His, το ενδοκοιλιακό τμήμα του ΚΟΣ, με την ασκούμενη σε αυτόν ενδοκοιλιακή πίεση, και τη βλεννογονική ροζέτα [6]. Η κατασκευή αυτή επαρκεί για να εξουδετερώσει τη διαφορά πίεσεως μεταξύ στομάχου και οισοφάγου, η οποία φθάνει και τα 4-6 mmHg στην τελοεκπνευστική φάση [7]. Η ζώνη υψηλών

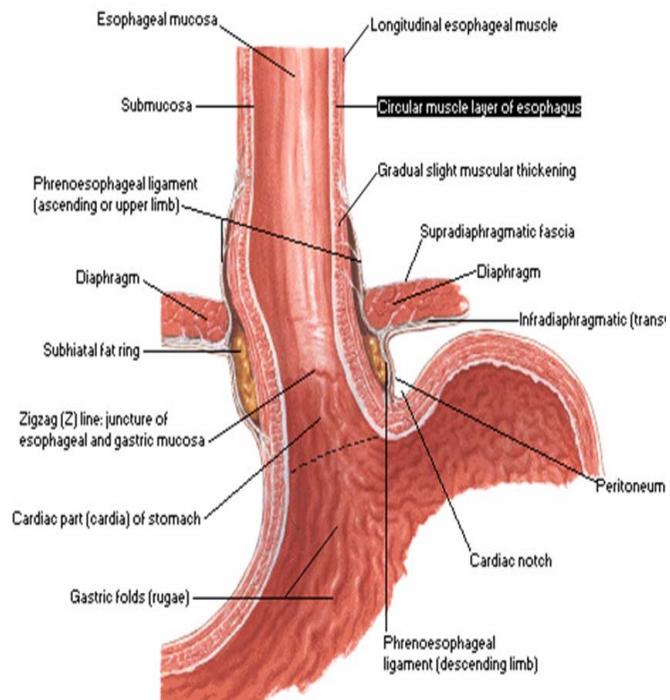
πιέσεων έχει συνολικό μήκος 2-4cm. Παρά το γεγονός ότι οι φάσεις του αναπνευστικού κύκλου μεταβάλλουν σημαντικά τη θέση της, τουλάχιστον 1,5cm ευρίσκεται καθηλωμένο ενδοκοιλιακά, με σκοπό την αποτελεσματική λειτουργία του τοπικού αντιπαλινδρομικού μηχανισμού [8]. Το τοίχωμα του οισοφάγου από μέσα προς τα έξω αποτελείται από βλεννογόνο, υποβλεννογόνο και κυκλοτερή και επιμήκη μυϊκή στιβάδα. Ο οισοφάγος στερείται ορογόνου.

Ο βλεννογόνος του οργάνου αποτελείται από πολύστοιβο πλακώδες μη κερατινοποιημένο επιθήλιο, το οποίο καλύπτει τον

αυλό του οργάνου μέχρι και 1-2cm κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Στο ύψος της γραμμής «Z» το πλακώδες μεταπίπτει απότομα στο μονόστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο, το οποίο χαρακτηρίζει το βλεννογόνο της καρδιακής μοίρας του στομάχου [1], αν και περιστασιακώς είναι δυνατόν να παρατηρηθούν νησίδες έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου κεντρικά της γραμμής «Z» και σε όλο το μήκος του οισοφάγου. Ο υποβλεννογόνιος, ο οποίος είναι και η ισχυρότερη από όλες τις στιβάδες του τοιχώματος του οισοφάγου, αποτελείται από κυτταρολιπώδη ιστό, ελαστικές ίνες, βλεννοπαραγωγούς αδένες, εκτεταμένο αγγειακό και λεμφικό δίκτυο και το υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα του Meissner [9]. Ο μυϊκός χιτώνας του οισοφάγου αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες κατά το κεντρικό του τριτημόριο και από λείες μυϊκές ίνες κατά τα περιφερικά δύο τρίτα του. Η μετάπτωση του γραμμωτού στο λείο μυϊκό στοιχείο είναι σταδιακή [10]. Μια ζώνη μήκους 4-8cm η οποία αντιστοιχεί στο μέσο οισοφάγο αποτελείται από άλλοτε άλλη αναλογία γραμμωτών και λείων μυϊκών ινών και χαρακτηρίζεται από την παρουσία συσπάσεων με χαμηλά ύψη, στο μανομετρικό έλεγχο. Μεταξύ κυκλοτερούς και επιμήκους μυϊκής στιβάδας ανευρίσκεται χαλαρός συνδετικός ιστός, ο οποίος περιέχει αιμοφόρα αγγεία και το μυεντερικό νευρικό πλέγμα του Auerbach. Το μυεντερικό νευρικό πλέγμα του Auerbach μαζί με το υποβλεννογόνο πλέγμα του Meissner

Esophagogastric Junction

Coronal Section



Εικ.2: Κατώτερος οισοφάγος, γαστροοισοφαγική συμβολή, φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος.

αποτελούν σημαντικές ενδιάμεσες νευρικές οδούς, οι οποίες φιλοξενώντας κυρίως αντανακλαστικά τόξα, ρυθμίζουν σε σημαντικό βαθμό την κινητική συμπεριφορά του οισοφάγου.

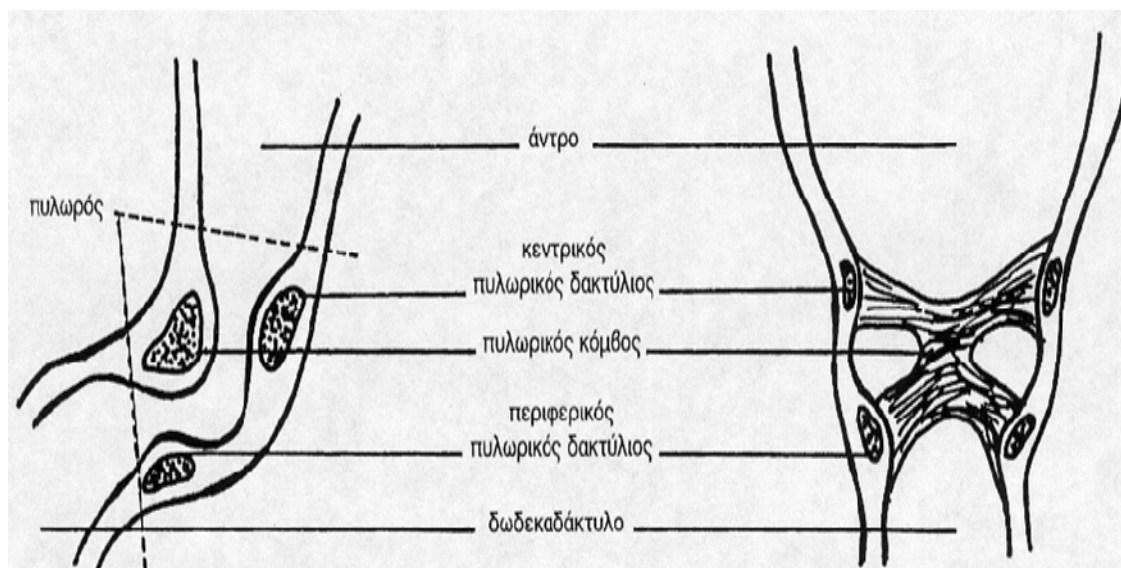
Η νεύρωση του φάρυγγα και του γραμμωτού οισοφάγου ξεκινά από τον μεικτό πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους, ενώ του λείου οισοφάγου από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού. Τα πνευμονογαστρικά νεύρα πορεύονται πλαγίως του τραχηλικού οισοφάγου μέχρι την αρχή του ενδοθωρακικού τμήματος του οργάνου, όπου και συνενώνονται για να σχηματίσουν ένα εκτεταμένο περιοισοφαγικό νευρικό πλέγμα. Αμέσως κεντρικότερα του διαφράγματος, το περιοισοφαγικό νευρικό πλέγμα καταλήγει στον επανασχηματισμό των δύο νευρικών στελεχών, με το αριστερό πνευμονογαστρικό να πορεύεται προσθίως και το δεξιό οπισθίως του κοιλιακού οισοφάγου [1,5]. Οι κινητικοί νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος είναι διεγερτικοί (χολινεργικοί) και ανασταλτικοί [μη-αδρενεργικοί, μη-χολινεργικοί, πεπτιδεργικοί (VIP)]. Πλήθος νευρομεταβιβαστών έχει ταυτοποιηθεί τόσο σε προσυναπτικό, όσο και σε μετασυναπτικό επίπεδο, με κύριο εκπρόσωπο το NO, έναν κατεξοχήν ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή. Η συμπαθητική νεύρωση του οισοφάγου προέρχεται από κλάδους που εκπορεύονται από τα άνω και κάτω τραχηλικά γάγγλια, καθώς και από συμπαθητικά νεύρα του κοιλιακού πλέγματος. Οι συμπαθητικές ίνες καταλήγουν στο μυεντερικό και στο υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα και διαμεσολαβούν τη δραστηριότητα απαγωγών κυρίως νευρώνων.

ΣΤΟΜΑΧΟΣ - ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ

Οι μυϊκές ίνες του στομάχου διατάσσονται σε τρεις στοιβάδες. Οι ίνες της επιμήκουσ μυϊκής στοιβάδας 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. Η μέση, κυκλοτερής μυϊκή στοιβάδα, είναι ασθενής στο ύψος του κεντρικού στομάχου, αλλά παχύνεται σταδιακά από το άντρο προς τον πυλωρό. Τέλος, η λοξή μυϊκή στοιβάδα σχηματίζει δύο μυϊκές λωρίδες, οι οποίες συνενώνονται με τον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα στο ύψος της καρδιακής εντομής του στομάχου. Απλώνονται στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα του κεντρικού στομάχου λοξώς προς τα κάτω και στο έλασσον τόξο, όπου ενώνονται με τις ίνες της κυκλοτερούσ μυϊκής στοιβάδας [11].

Οι μυϊκές ίνες του πυλωρού διατάσσονται σε δύο δακτυλίους (εικόνα 3), ένα κεντρικό και ένα περιφερικό, οι οποίοι συγκλίνουν κατά το έλασσον και αποκλίνουν κατά το μείζον τόξο. Ο **κεντρικός πυλωρικός δακτύλιος (ΚΠΔ)** είναι ευρύτερος και ασθενέστερος του **περιφερικού**

πυλωρικού δακτυλίου (ΠΠΔ), ο οποίος είναι ισχυρότερος, παχύτερος και μικρότερου εύρους. Το τμήμα το οποίο αφορίζεται μεταξύ των δύο δακτυλίων καλείται **πυλωρικό τμήμα ή πυλωρικός σωλήνας**. Η συμβολή των δύο δακτυλίων κατά το έλασσον τόξο προβάλλει ενδοαυλικά με τη μορφή κομβίου. Ο αυλός οποίος αντιστοιχεί στον πυλωρικό σωλήνα έχει σχήμα καμπύλο με το κυρτό προς το μείζον τόξο. Όταν το πυλωρικό τμήμα συσπάται, το πυλωρικό κομβίο έλκεται προς το μείζον τόξο, αποφράσσοντας πλήρως τον αυλό και δημιουργώντας προπέτεια του πυλωρικού τμήματος κατά το μείζον τόξο με τη μορφή ψευδοεκκολπώματος [12].



Εικ.3: Ανατομική κατασκευή πυλωρού.

Η ενδογενής νεύρωση του στομάχου, όπως και του οισοφάγου, διακρίνεται στο μυεντερικό και στο υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα. Το μυεντερικό νευρικό πλέγμα κατασκηώνει μεταξύ της επιμήκου και της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας του στομάχου, επεκτεινόμενο κατά μήκος του πυλωρού στο δωδεκαδάκτυλο. Είναι πλούσιο σε νευρικά γάγγλια, τα οποία είναι περισσότερα στο ύψος του ΠΠΔ [13]. Σε διάφορα είδη έχει αποδειχθεί ότι οι νευρικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου περιέχουν ακετυλοχολίνη, αδρεναλίνη και πολυπεπτίδια [αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP), ουσία P (SP), εγκεφαλίνες (ENK), νευροπεπτίδιο Υ (NPY), γαλανίνη (GAL)] [13-15]. Στην περιοχή του πυλωρού και σε αντίθεση με τον υπόλοιπο στόμαχο, οι πεπτιδεργικές νευρικές ίνες, του μυεντερικού πλέγματος, είναι σημαντικά περισσότερες από τις χολινεργικές και τις αδρενεργικές. Επιπλέον, στον πυλωρό οι χασματικές συνάψεις (gap junctions) μεταξύ των νευρικών ινών και των κυκλοτερών μυϊκών ινών είναι σημαντικά λιγότερες, από τις αντίστοιχες στο άντρο [13]. Το υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα διακόπτεται στην περιοχή του ΠΠΔ, για να συνεχίσει στην περιοχή του

δωδεκαδακτύλου και στους αδένες του Brunner [13]. Η σημασία του υποβλεννογονίου νευρικού πλέγματος στην κινητική συμπεριφορά του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού άξονα είναι ασήμαντη.

Στον στόμαχο, όπως και σε όλη σχεδόν την έκταση του πεπτικού σωλήνα, ευρίσκονται διάσπαρτα τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal (EKC). Τα κύτταρα αυτά διακρίνονται με βάση την υπερμικροσκοπική τους κατασκευή, την εντόπιση και την φυσιολογία τους σε δύο κύριους τύπους: α) τα EKC του μυεντερικού πλέγματος τα οποία θεωρούνται οι βηματοδότες της λείας μυϊκής ίνας, ελέγχοντας τη συχνότητα και τη χρονική συσχέτιση των βραδέων κυμάτων [16,17] και β) τα EKC της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα για την παραγωγή και απελευθέρωση ανασταλτικών της λείας μυϊκής ίνας νευροπεπτιδίων [13,17]. Στην περιοχή του πυλωρού, παρατηρούνται EKC μεταξύ των λείων μυϊκών ινών του ΠΠΔ, που παρουσιάζουν όμως υπερμικροσκοπικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των EKC του μυεντερικού πλέγματος. Τα κύτταρα αυτά έρχονται σε στενότερη επαφή με τις λείες μυϊκές ίνες της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας αλλά όχι με τα νευρικά κύτταρα. Τα EKC αυτού του τύπου θεωρούνται οι βηματοδότες του πυλωρού και είναι υπεύθυνα για την ανεξάρτητη από τον υπόλοιπο στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο τονική και φασική δραστηριότητα του πυλωρού, η οποία δεν αναστέλλεται με τη χορήγηση τετροζοτοξίνης, ενός αναστολέα των μυεντερικού και υποβλεννογονίου πλεγμάτων [13,18]. Πιστεύεται ότι οι χολινεργικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος είναι υπεύθυνες για την ευωδοτική και οι πεπτιδεργικές για την ανασταλτική κινητική αντανακλαστική απάντηση του πυλωρού [19]. Παραδόξως, δεν έχουν καταδειχθεί νευρομυϊκές συνδέσεις μεταξύ πυλωρού –στόμαχου ή πυλωρού-δωδεκαδακτύλου.

Το δωδεκαδάκτυλο, μήκους 25cm περίπου, διακρίνεται σε τέσσερις μοίρες οι οποίες, κατά σειρά από το στόμαχο προς το λεπτό έντερο είναι: η άνω, η κατιούσα, η κάτω ή οριζόντια, και η ανιούσα μοίρα. Οι ίνες του μυϊκού χιτώνα του λεπτού εντέρου διατάσσονται σε μία επιμήκη και μία κυκλοτερή στοιβάδα [20]. Οι κυτταρικές μεμβράνες των μυϊκών κυττάρων εφάπτονται μεταξύ τους σχηματίζοντας πολλαπλές χασματικές συνάψεις (gap junctions). Η γειννίαση αυτή επιτρέπει στις λείες μυϊκές ίνες να λειτουργούν ως συγκύτιο. Μεταξύ των δύο μυϊκών στοιβάδων κατασκηνούν τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal (EKC), τα οποία λειτουργούν ως βηματοδότες του λεπτού εντέρου καθορίζοντας τον βασικό ηλεκτρικό ρυθμό του. Ο βηματοδότης του εγγύς λεπτού εντέρου εντοπίζεται στην πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Τα EKC λειτουργούν και ως δέκτες νευρικών ερεθισμάτων από τους νευρώνες των εντερικών νευρικών πλεγμάτων, τα οποία και μεταφέρουν στα μυοκύτταρα. Με τον ανωτέρω μηχανισμό πιστεύεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή της μυϊκής σύσπασης,

υποκείμενα στην δράση των απελευθερουμένων NO και VIP από τις νευρικές απολήξεις των εντερικών πλεγμάτων [21].

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ – ΣΤΟΜΑΧΟΥ – ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ
ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Ένα φυσιολογικό άτομο καταπίνει κατά τη διάρκεια της ημέρας από 50 ως 70 φορές την ώρα, 7 φορές την ώρα κατά την διάρκεια του ύπνου και 190-200 φορές την ώρα κατά τη διάρκεια του γεύματος [22]. Η βασική λειτουργία του οισοφάγου έγκειται αφενός στη ταχεία και πλήρη ενεργητική μεταφορά του βλωμού από το φάρυγγα στο στόμαχο και αφετέρου στη διατήρηση κενού και καθαρού αυλού στη μεσογευματική περίοδο. Αυτό επιτυγχάνεται με την απολύτως συντονισμένη κινητική λειτουργία των διαφόρων τμημάτων του οργάνου, τα οποία περιλαμβάνουν δύο σφιγκτηριακές ζώνες και το σώμα το οποίο, εμφανίζει περισταλτική δραστηριότητα μιας κατεύθυνσης [2,23].

Ανώτερος Οισοφαγικός Σφιγκτήρας (ΑΟΣ)

Ο ΑΟΣ ευρίσκεται μεταξύ των καταπόσεων σε διαρκή τονική σύσπαση, διατηρώντας το άνω πέρας του οισοφάγου κλειστό, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο αφενός την παλινδρόμηση οισοφαγικού περιεχομένου στον υποφάρυγγα και αφετέρου την είσοδο αέρα στον οισοφάγο κατά τη φάση της εισπνοής, οπότε επικρατούν αρνητικές πιέσεις [23]. Υπεύθυνο για την τονική δραστηριότητα του ΑΟΣ είναι το πνευμονογαστρικό. Αυτή η λειτουργία του πνευμονογαστρικού είναι μοναδική για γραμμωτό μυ του οισοφάγου και τους μύς του πυελικού εδάφους. Η τονική σύσπαση του μύος είναι αποτέλεσμα συνεχούς ηλεκτρικής δραστηριότητας, η οποία διακόπτεται κατά την κατάποση, ελαττώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου και αυξάνεται κατά τη φάση της εισπνοής, ακολουθούμενη από την ανάλογη κινητική συμπεριφορά του σφιγκτήρα [24]. Ο ΑΟΣ αποτελεί μια ζώνη υψηλών πιέσεων, η οποία αναγνωρίζεται μανομετρικά. Έχει μήκος περίπου 2-4cm και οι επικρατούσες πιέσεις στην ηρεμία κυμαίνονται μεταξύ 40 και 100 mmHg, παρουσιάζοντας αξιοσημείωτη ασυμμετρία τόσο στον οριζόντιο, όσο και στον κατακόρυφο άξονα, οφειλόμενη κυρίως στην σύσπαση του κρικοφαρυγγικού μύος [25]. Ενός 0,2-0,5 sec από την έναρξη της κατάποσης και σε απόλυτο συγχρονισμό με την κατερχόμενη φαρυγγική σύσπαση, προκαλείται ταχεία και βραδείας

διάρκειας (<1 sec) χάλαση του ΑΟΣ στα επίπεδα της ατμοσφαιρικής πίεσης, μέσω ενεργητικής αναστολής της τονικής συσπαστικής δραστηριότητας του μυός. Συγχρόνως, η συνδυασμένη προς τα εμπρός και άνω μετακίνηση του κρικοειδούς χόνδρου επιτρέπει την ευκολότερη δίοδο του βλωμού στον αυλό του ανώτερου οισοφάγου [26,27]. Τη δίοδο του βλωμού ακολουθεί μικρής διάρκειας και μεγάλου ύψους σύσπαση, με γρήγορη επάνοδο του σφιγκτήρα στην κατάσταση ηρεμίας. Αυτή η μετακαταποτική σύσπαση του ΑΟΣ συμπίπτει με την εμφάνιση της οισοφαγικής περισταλτικής σύσπασης στο γραμμωτό οισοφάγο. Εκτός από την περίπτωση της κατάποσης, ελάττωση έως πλήρης κατάργηση του τόνου του ΑΟΣ παρατηρείται κατά τη φάση της ερυγής, του έμετου και της οξείας γαστρικής διάτασης, έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η αποσυμπίεση του οισοφάγου [27].

Σώμα Οισοφάγου

Στην κινητική δραστηριότητα του σώματος του οισοφάγου περιλαμβάνονται: η ενδοαυλική πίεση ηρεμίας, οι περισταλτικές συσπάσεις (πρωτογενείς ή δευτερογενείς) και οι τριτογενείς μη περισταλτικές συσπάσεις. Στην κατάσταση ηρεμίας, ο οισοφάγος στερείται ουσιαστικά κινητικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα η ενδοαυλική πίεση να παρουσιάζει μικρές μόνο διακυμάνσεις της τάξης των 4-6 mmHg, οφειλόμενες στις μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης κατά τον αναπνευστικό κύκλο. Η ενδοαυλική πίεση ηρεμίας παραμένει εντούτοις πάντα χαμηλότερη της ενδογαστρικής [2,28]. Η είσοδος του βλωμού στο ανώτερο τμήμα του σώματος του οισοφάγου προκαλεί τοπική διάταση. Στη συνέχεια, μέσω αντανακλαστικών μηχανισμών, πυροδοτείται η έναρξη μιας σύσπασης. Ακολούθως, κάθε τμήμα κατά μήκος του σώματος του οργάνου συσπάται με μια καθυστέρηση, αποσκοπώντας στην ενεργητική μεταφορά του βλωμού κατά μήκος μιας αρνητικής κλίσης πιέσεων (**πρωτογενής περισταλτισμός**) [2,29]. Οι παράμετροι οι οποίες χαρακτηρίζουν το περισταλτικό κύμα είναι το ύψος, η διάρκεια και η ταχύτητα καθόδου προς τον ΚΟΣ. Το ύψος των περισταλτικών συσπάσεων, το οποίο χαρακτηρίζει και την ισχύ τους, είναι μεγαλύτερο στον περιφερικό οισοφάγο και μικρότερο στη ζώνη μετάβασης των γραμμωτών στις λείες μυϊκές ίνες, στο μέσο τμήμα του οργάνου. Ποικίλλει από άτομο σε άτομο, καθώς και στο ίδιο άτομο ανάλογα με τη θέση του σώματος του οισοφάγου [30,31]. Μετρήσεις σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι τα ύψη των συσπάσεων στο άνω τριτημόριο του οισοφάγου κυμαίνονται μεταξύ 45 και 65 mmHg, στο μέσο τριτημόριο μεταξύ 20 και 30 mmHg και στο περιφερικό τριτημόριο μεταξύ 50 και 130 mmHg περίπου [30]. Η διάρκεια των φυσιολογικών συσπάσεων είναι ίση ή μικρότερη των 5 sec και ποτέ δεν υπερβαίνει τα 6,5 sec [22]. Σύσπασεις παθολογικά αυξημένης διάρκειας είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε κινητικές διαταραχές του τύπου του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού ή του

οισοφάγου-καρμιοθραύστη και συνοδεύονται ή όχι από οπισθοστερνικό άλγος. Η ταχύτητα καθόδου των περισταλτικών συσπάσεων στον ανώτερο οισοφάγο είναι 3-3,5 cm/sec και αυξάνεται στον περιφερικό οισοφάγο σε 5 cm/sec. Λίγο πριν τον ΚΟΣ η ταχύτητα μειώνεται στα 2-2,5 cm/sec. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το περισταλτικό κύμα χρειάζεται περίπου 5-6 sec για να διαδράμει όλο το μήκος του σώματος του οισοφάγου [30,32].

Τα χαρακτηριστικά των φυσιολογικών περισταλτικών συσπάσεων επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες. Τόσο το ύψος όσο και η διάρκεια των συσπάσεων είναι αυξημένα σε νεαρά άτομα σε σύγκριση με τα ηλικιωμένα. Οι πιο χαρακτηριστικές επιπτώσεις της ηλικίας στην κινητικότητα του οισοφάγου αφορούν στην αύξηση του αριθμού των μη περισταλτικών και πολυκόρυφων συσπάσεων σε ποσοστά έως 30% και 7% αντίστοιχα [22,26]. Η “ξηρή” κατάποση (κατάποση σιέλου) προκαλεί μικρότερου ύψους συσπάσεις από την κατάποση ύδατος, το οποίο εάν διαθέτει χαμηλή θερμοκρασία οδηγεί σε ελάττωση της συχνότητας των περισταλτικών συσπάσεων, επιβράδυνση της ταχύτητάς τους και παράταση της διάρκειάς τους στον περιφερικό οισοφάγο [30,33].

Έχει παρατηρηθεί ότι μόνον το 90% των καταπόσεων παράγουν περισταλτική σύσπαση στα υγιή άτομα [34]. Επίσης, η ταχέως επαναλαμβανόμενη κατάποση με μεσοδιαστήματα μικρότερα των 10 sec, οδηγεί σε πλήρη και συνεχή αναστολή του περισταλισμού του σώματος του οισοφάγου και σύγχρονη αναστολή του τόνου του ΚΟΣ. Το φαινόμενο αυτό καλείται *καταποτική αναστολή (deglutitive inhibition)* και αποσκοπεί στην αποφυγή κατακράτησης στον οισοφάγο της ταχέως προσλαμβανόμενης τροφής οποιασδήποτε σύστασης [32,35].

Ως **δευτερογενείς** χαρακτηρίζονται οι συσπάσεις οι οποίες έχουν μεν προωθητικό χαρακτήρα όπως και οι πρωτογενείς, δεν προηγείται όμως της εμφάνισής τους εκούσια κατάποση. Πειραματικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι οι συσπάσεις αυτές προκαλούνται από τοπική διάταση του κατώτερου οισοφάγου από το παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο σε ερυγή ή παλινδρομικό επεισόδιο. Πράγματι, το σύνολο σχεδόν των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ έχει δειχθεί ότι ακολουθούνται από τέτοιου είδους συσπάσεις [32], οι οποίες φαίνεται ότι αποτελούν μέρος συγκεκριμένου αντανεκλαστικού τόξου [28] και αποσκοπούν στην κάθαρση του οισοφαγικού αυλού από υπολείμματα τροφών ή γαστρικό υγρό [26].

Η απουσία ή η ελάττωση της ισχύος των περισταλτικών συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου, η οποία παρατηρείται σε περιπτώσεις αχαλασίας ή προσβολής των λείων μυϊκών ινών του οισοφάγου στα πλαίσια σκληροδερμίας ή χρόνιας εντερικής ψευδοαπόφραξης μυοπαθητικού τύπου, έχουν ως αποτέλεσμα αφενός την καθυστερημένη διόδο του βλωμού δια του οισοφαγικού σώματος και την πρόκληση δυσφαγίας και αφετέρου την αδυναμία

αυτοκάθαρσης του οργάνου από το παλινδρομούν γαστρικό υγρό σε περιπτώσεις γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ). Έχει δειχθεί ότι περισταλτικές συσπάσεις με ύψος μικρότερο των 25 mmHg στο περιφερικό τριτημόριο και 12 mmHg στο μέσο τριτημόριο του οισοφάγου είναι ανεπαρκείς για την προώθηση του περιεχομένου του σώματος του οισοφάγου [8].

Ως **τριτογενείς** χαρακτηρίζονται οι μη περισταλτικές συσπάσεις του σώματος του οισοφάγου, οι οποίες παρατηρούνται σε ακαθόριστα διαστήματα, είναι μη συντονισμένες, ταυτόχρονες ή επαναλαμβανόμενες και μπορεί να αφορούν σε μεμονωμένα τμήματα του οργάνου. Θεωρούνται εν γένει παθολογικές αν και παρατηρούνται σε υγιεία σε περιόδους ψυχολογικής κάμψης και άτομα μεγάλης ηλικίας [36], ενώ είναι συχνότερες μετά ξηρές καταπώσεις. **Αυτόματες συσπάσεις**, δηλαδή συσπάσεις οι οποίες δεν σχετίζονται με την κατάποση και δεν έχουν προωθητικό χαρακτήρα, παρατηρούνται στο 50% των φυσιολογικών ατόμων, έχουν χαμηλό ύψος (30-60 mmHg), σχετικά μικρή συχνότητα (1-3/min) [30] και καταγράφονται κυρίως στο περιφερικό τριτημόριο του οισοφάγου [37]. Υπάρχει γενική ομοφωνία ως προς το γεγονός ότι η εμφάνιση παλινδρομής περίστασης στο σώμα του οισοφάγου είναι σπάνια στα φυσιολογικά άτομα [37,38].

Κατώτερος Οισοφαγικός Σφιγκτήρας (ΚΟΣ)

Ο ΚΟΣ παριστά ουσιαστικά μια λειτουργική ζώνη υψηλών πιέσεων, η οποία έχει σκοπό την ελεύθερη δίοδο της τροφής στο στόμαχο κατά τη διάρκεια του γεύματος και να προλαμβάνει τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) στα μεσοδιαστήματα των γευμάτων. Η ζώνη αυτή έχει μήκος περίπου 2-4cm και η θέση της μεταβάλλεται κατά 1 έως 3cm με τις αναπνευστικές κινήσεις [8]. Παρότι αποτελείται αποκλειστικά από λείες μυϊκές ίνες, δεν υπάρχει ομοφωνία για το εάν αποτελεί τμήμα της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας του οισοφάγου. Το περιφερικό τμήμα του σφιγκτήρα βρίσκεται εντός της κοιλιακής κοιλότητας και δεχόμενο την έξωθεν ασκούμενη ενδοκοιλιακή πίεση, αποτελεί βασικό στοιχείο του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού της περιοχής. Η μανομετρικά καταγραφόμενη ζώνη υψηλής πίεσης στη θέση του ΚΟΣ είναι αποτέλεσμα τόσο του ενδογενούς τόνου των λείων μυϊκών ινών του μυός, όσο και της πίεσης την οποία ασκούν οι γειτονικές δομές και κυρίως τα διαφραγματικά σκέλη [39]. Η πίεση που ασκεί ο ΚΟΣ στη γαστροοισοφαγική συμβολή κατά την ηρεμία παρουσιάζει ασυμμετρία τόσο στον οριζόντιο, όσο και στον κατακόρυφο άξονα. [40]. Η φυσιολογική μέση πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ, όπως μετράται με τα συνήθη μανομετρικά συστήματα, κυμαίνεται μεταξύ 15 και 25 mmHg [27]. Η πίεση αυτή παρουσιάζει μεταβολές με τις αναπνευστικές κινήσεις, έτσι ώστε στο κεντρικό (ενδοθωρακικό) τμήμα του ΚΟΣ να καταγράφονται αντίθετες διακυμάνσεις

πίεσης σε σχέση με αυτές που παρατηρούνται στο περιφερικό (ενδοκοιλιακό) τμήμα του σφιγκτήρα κατά τις αναπνευστικές κινήσεις. Το σημείο όπου παρατηρείται μεταβολή των διακυμάνσεων στην πίεση του ΚΟΣ, ονομάζεται *σημείο αναπνευστικής αναστροφής (respiratory reversal point)* και υποδηλώνει τη μετάπτωση από το θώρακα στο κύτος της κοιλίας. Σε περιπτώσεις ιδιαίτερα υποτονικού ΚΟΣ με δυσκολία εντοπισμού του στη μανομετρία, το σημείο αυτό δυνατόν να χρησιμεύσει στον ανατομικό προσανατολισμό.

Η χάλαση του ΚΟΣ αρχίζει 1-2,5 sec από την έναρξη της κατάποσης όταν το περισταλτικό κύμα φθάνει στο μέσο οισοφάγο και στην αρχή του λείου τμήματος [2,26]. Η φυσιολογική χάλαση είναι απολύτως συγχρονισμένη με την κατερχόμενη περισταλτική σύσπαση και είναι πλήρης. Αυτό σημαίνει ότι η πίεση του ΚΟΣ κατά τη διάρκεια της καταποτικής χάλασής του κατέρχεται στο επίπεδο της ενδογαστρικής πίεσης ή στο $85\pm 5\%$ της πίεσης ηρεμίας. Όταν η πίεση του ΚΟΣ αποτύχει να κατέλθει στο επίπεδο της ενδογαστρικής, η χάλαση καλείται ατελής. Το μέγεθος μιας ατελούς χάλασης προσδιορίζεται από την υπολειπόμενη πίεση, η οποία αντιστοιχεί στη διαφορά της ενδογαστρικής από τη χαμηλότερη πίεση που καταγράφεται κατά τη διάρκεια της χάλασης. Η χάλαση του ΚΟΣ διαρκεί 5-10 sec, έτσι ώστε να επιτραπεί η απρόσκοπτη διόδος του βλωμού στο στόμαχο. Μετά το τέλος της χάλασης του ΚΟΣ παρατηρείται σύσπαση του κεντρικού αλλά όχι του περιφερικού τμήματος του σφιγκτήρα σε επίπεδα μεγαλύτερα της πίεσης ηρεμίας. Η μετακαταποτική όπως ονομάζεται αυτή σύσπαση διαρκεί 7-10 sec και αντιπροσωπεύει πιθανώς το τέλος του περισταλτικού κύματος καθώς αυτό φθάνει στον ΚΟΣ [2,23].

Νευρο-Ορμονική Ρύθμιση της Κινητικότητας του Οισοφάγου

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

Ρύθμιση της Κινητικής Δραστηριότητας του ΑΟΣ

Ο ΑΟΣ διατηρείται στα μεσοδιαστήματα της κατάποσης σε τονική σύσπαση, η οποία φαίνεται ότι αποτελεί νευρογενές φαινόμενο και ηλεκτρομυογραφικά καταγράφεται ως μια συνεχής εμφάνιση οξύαιχμων δυναμικών δράσεως [24]. Η τονικότητα αυτή είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης διεγερτικών νευρώνων, οι οποίοι συνδέουν, χωρίς ενδιάμεσες συνάψεις, το εγκεφαλικό στέλεχος με τις λειτουργικές μονάδες των γραμμωτών μυών, τοπικά. Φαίνεται ότι υπεύθυνο νεύρο είναι κυρίως το πνευμονογαστρικό, αλλά σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και

τα γλωσσοφαρυγγικό και παραπληρωματικό νεύρα. Η διεγερτική δράση ασκείται μέσω νικοτινικών υποδοχέων [27]. Κατά τη χάλαση του ΑΟΣ στην έναρξη της κατάποσης φαίνεται ότι προηγείται αναστολή της νευρικής διέγερσης και κατάργηση των οξύαιχμων δυναμικών των γραμμωτών μυϊκών ινών του σφιγκτήρα και ακολουθεί η μηχανική διάνοιξη του μυός, η οποία προκαλείται από την προς τα άνω και εμπρός μετακίνηση του λάρυγγα ως αποτέλεσμα συνδυασμένης δράσης των μυών της περιοχής [41,42]. Οι παραπάνω μηχανισμοί δυνατόν να ενεργήσουν εν μέρει ανεξάρτητα για την επίτευξη της κατάποσης [2]. Η διαταραχή του φυσιολογικού συντονισμού των λειτουργιών της περιοχής, είναι δυνατό να οδηγήσει στην εμφάνιση στοματοφαρυγγικής ή φαρυγγοοισοφαγικής δυσφαγίας.

Ρύθμιση της Κινητικής Δραστηριότητας του Σώματος του Οισοφάγου

Παρά την ύπαρξη κοινής νεύρωσης του γραμμωτού οισοφάγου και του ΑΟΣ, στη φάση ηρεμίας και σε αντίθεση με τον ΑΟΣ, ο ανώτερος οισοφάγος στερείται ουσιαστικά κινητικής δραστηριότητας. Πράγματι, η απουσία οξύαιχμων δυναμικών δράσης υποδηλώνει την απουσία επίδρασης διεγερτικών νευρώνων στο τμήμα αυτό του οισοφάγου. Οι συσπάσεις του γραμμωτού οισοφάγου, στην περίπτωση αυτή, πρέπει να αποδοθούν στη διέγερση τοπικών νευρώνων, η οποία ακολουθεί τη μετακαταποτική σύσπαση του ΑΟΣ και φαίνεται να αποτελεί μέρος κοινού αντανεκλαστικού τόξου [23,24], ελεγχόμενου απευθείας από το κέντρο της κατάποσης στο εγκεφαλικό στέλεχος [2,28]. Οι υπεύθυνοι για την κινητικότητα του γραμμωτού οισοφάγου νευρώνες εδράζονται στον κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού και οργανώνονται με τέτοιο τρόπο ώστε ο προωθητικός χαρακτήρας των συσπάσεων να εξασφαλίζεται από τη διαδοχική και με χρονική διαφορά διέγερση των νευρώνων, η οποία καταλήγει σε ανάλογη χωροχρονική διέγερση των κινητικών μονάδων του ανώτερου οισοφάγου [24,27]. Οι παραπάνω μηχανισμοί είναι χολινεργικοί και ασκούνται μέσω νικοτινικών υποδοχέων των τελικών κινητικών πλακών των γραμμωτών μυϊκών ινών [2].

Η ηλεκτρική δραστηριότητα του λείου τμήματος του οισοφάγου είναι αντίστοιχη εκείνης των λείων μυϊκών ινών όλου του πεπτικού σωλήνα, με τη διαφορά ότι στον οισοφάγο δεν υπάρχει η συνεχής μεταβολή του βασικού ηλεκτρικού ρυθμού, δηλαδή τα βραδέα κύματα. Έτσι στη φάση ηρεμίας δεν υπάρχει συνεχής ηλεκτρική δραστηριότητα (φασική), αλλά παρατηρείται μόνο ένα κύμα οξύαιχμων ηλεκτρικών δυναμικών (spikes activity), το οποίο προηγείται της σύσπασης του λείου οισοφάγου και μεταναστεύει περιφερικά [43]. Ο έλεγχος της κινητικότητας του λείου οισοφάγου διαφέρει σημαντικά από αυτόν του γραμμωτού. Η νεύρωση του λείου οισοφάγου προέρχεται από μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος, παρά το γεγονός ότι εξακολουθεί να υπάρχει κεντρικός έλεγχος. Φαίνεται δηλαδή,

ότι το κέντρο της κατάποσης ενεργοποιεί περιφερικούς μηχανισμούς οι οποίοι εδράζονται στα τοπικά ενδοτοιχωματικά νευρικά πλέγματα, δεχόμενο όμως ταυτόχρονα και τροποποιητική δράση από το ΚΝΣ, μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου [2,28].

Δύο βασικά νευρικά συστήματα εμπλέκονται στον νευρομυϊκό έλεγχο της περίστασης στο λείο οισοφάγο. Το ένα φέρει μεταγαγγλιακές διεγερτικές ίνες τόσο στην επιμήκη, όσο και στην κυκλοτερή μυϊκή στοιβάδα του τοιχώματος του οισοφάγου, και ασκεί τη δράση του μέσω χολινεργικών υποδοχέων. Το δεύτερο σύστημα περιλαμβάνει μεταγαγγλιακές μη-χολινεργικές, μη-αδρενεργικές ανασταλτικές ίνες, οι οποίες κατανέμονται κυρίως στην κυκλοτερή στοιβάδα και απελευθερώνουν ως κύριο νευροδιαβιβαστή το NO [44]. Και τα δύο συστήματα ελέγχονται από προγαγγλιακές χολινεργικές διεγερτικές ίνες μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Με βάση μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκαν γνωστοί αναστολείς της σύνθεσης του NO, όπως η ανασυνδουασμένη αιμοσφαιρίνη και το L-NAME, φάνηκε ότι το NO διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της προκαλούμενης από την κατάποση υπερπόλωσης της μεμβράνης της μυϊκής ίνας [45,46]. Αυτό φαίνεται να ισχύει τόσο στα πειραματόζωα, στα οποία στηρίχθηκαν κυρίως οι μέχρι τώρα μελέτες, όσο και στον άνθρωπο. Η χορήγηση ατροπίνης έχει εντυπωσιακή επίδραση στο ύψος των συσπάσεων και καθυστερεί την πρόοδο της περισταλτικής ακολουθίας στο ύψος της μεταβατικής ζώνης του οισοφάγου. Δεν έχει όμως καμιά επίδραση στην ταχύτητα προώθησης των συσπάσεων του λείου οισοφάγου. Αντίθετα, φαίνεται ότι η προκαλούμενη από το NO αναστολή είναι ο κύριος ρυθμιστής του χρόνου εμφάνισης μιας σύσπασης, ενώ η χολινεργική διεγερτική δράση καθορίζει το ύψος της [24,47]. Ο ρόλος της συμπαθητικής νεύρωσης είναι περιορισμένος, με την α-αδρενεργική δράση να είναι διεγερτική.

Ρύθμιση της Κινητικής Δραστηριότητας του ΚΟΣ

Η τονική σύσπαση του ΚΟΣ φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα της δράσης και αλληλεπίδρασης πολλών συνιστωσών, αλλά ως επί το πλείστον αποτελεί μυογενές φαινόμενο. Παρόλα αυτά, έχει αποδειχθεί ότι η κινητική συμπεριφορά του σφιγκτήρα είναι δυνατόν να τροποποιηθεί μέσω δράσης αντανακλαστικών τόξων, αλλά και ορμονικών παραγόντων και νευρομεταβιβαστών. Υπέρ της μυογενούς φύσης της τονικής δραστηριότητας του ΚΟΣ συνηγορούν πειραματικά δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι η πίεση ηρεμίας του σφιγκτήρα δεν επηρεάζεται από την εκτέλεση αμφοτερόπλευρης βαγοτομής [2] και από την έκθεση του μύος σε νευροτοξικούς παράγοντες [48]. Αντίθετα, η διαταραχή της οξυγόνωσης του ΚΟΣ οδηγεί σε ελάττωση της πίεσης ηρεμίας, υποδηλώνοντας την ευπάθεια του μύος σε αναερόβιες συνθήκες [49]. Επίσης, η εξάρτηση της τονικής δραστηριότητας του ΚΟΣ από τα ιόντα Ca^{++} ,

όπως υποδηλώνει η σημαντική πτώση της πίεσης ηρεμίας την οποία προκαλούν οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, καθώς και η ικανότητα αποθήκευσης των ιόντων Ca^{++} σε σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες σε σχέση με τον υπόλοιπο οισοφαγικό μυ συνηγορούν υπέρ του μυογενούς ελέγχου της κινητικής συμπεριφοράς του σφιγκτήρα [50]. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν ενδείξεις ενεργού συμμετοχής χολινεργικών νευρώνων στη διατήρηση του τόνου του ΚΟΣ μέσω απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης [51]. Επίσης, έχει δειχθεί θετική επίδραση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών στην πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ. Φαίνεται τελικά ότι η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ είναι ένα κατ' αρχάς μυογενές φαινόμενο το οποίο ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση διεγερτικών και ανασταλτικών νευρικών οδών, οι οποίες με τη σειρά τους υπόκεινται σε κεντρικό έλεγχο.

Αντίθετα με ότι συμβαίνει στην ηρεμία, η χάλαση του ΚΟΣ κατά τη διάρκεια της κατάποσης φαίνεται ότι ελέγχεται κυρίως από νευρογενείς μηχανισμούς. Με βάση το γεγονός ότι η αυχενική βαγοτομή καταργεί τη δυνατότητα χάλασης του ΚΟΣ κατά την κατάποση [48], υποστηρίζεται ότι το ερέθισμα για την έναρξη της χάλασης του μύος μεταφέρεται δια του πνευμονογαστρικού νεύρου στους ενδοτοιχωματικούς μεταγαγγλιακούς ανασταλτικούς νευρώνες, δράση η οποία ασκείται τόσο μέσω νικοτινικών, όσο και μουσκαρινικών υποδοχέων. Είναι επίσης γνωστό ότι η διάταση του σώματος του οισοφάγου εκτός από την έκλυση περισταλτικών συσπάσεων πυροδοτεί και χάλαση του ΚΟΣ αντανάκλαστικά, με υπεύθυνο νευροδιαβιβαστή το NO και διάφορα πεπτίδια [2,45].

Εκτός από τη χάλαση του ΚΟΣ στα πλαίσια του μηχανισμού της κατάποσης, ο σφιγκτήρας εμφανίζει επεισόδια πτώσης της πίεσης ηρεμίας του στα επίπεδα της ενδογαστρικής πίεσης, τα οποία δε σχετίζονται με πρωτογενή ή δευτερογενή περισταλτισμό του σώματος του οισοφάγου. Οι χαλάσεις αυτές ονομάζονται παροδικές και αποτελούν βασικό μηχανισμό πρόκλησης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ). Οι *παροδικές χαλάσεις* του ΚΟΣ (ΠΧ-ΚΟΣ) παριστούν αυτόματες πτώσεις της πίεσης ηρεμίας του σφιγκτήρα οι οποίες πυροδοτούνται από τη διάταση του γαστρικού θόλου και αποτελούν το αποτέλεσμα δράσης αντανάκλαστικού τόξου ελεγχόμενου από το πνευμονογαστρικό νεύρο [52,53]. Αποτελούν ουσιαστικό στοιχείο του μηχανισμού των ερυγών, αλλά και βασικό μηχανισμό πρόκλησης παλινδρόμησης γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με ΓΟΠ [54,55].

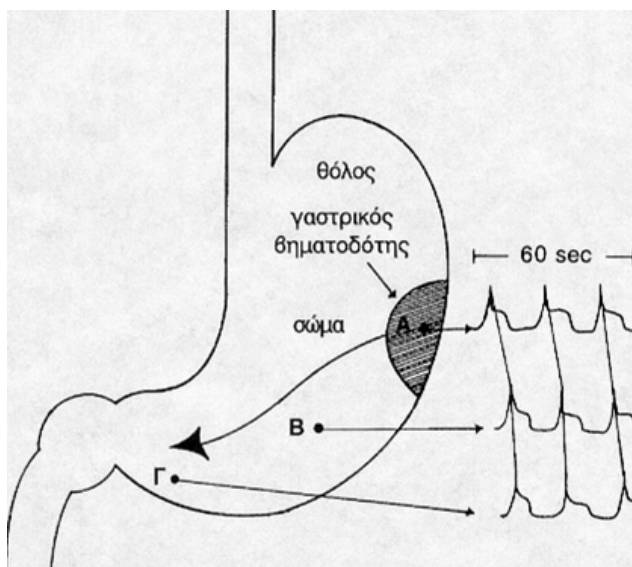
ΣΤΟΜΑΧΟΣ - ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ

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

Η ΚΚΜ, σε κατάσταση ηρεμίας, παρουσιάζει συνεχείς τονικές συσπάσεις, ως αποτέλεσμα της συνεχούς παρουσίας διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών των κινητικών νευρώνων του μυεντερικού πλέγματος, ενώ στερείται δυναμικών ηρεμίας και δράσης, τα οποία παρατηρούνται στον περιφερικό στόμαχο [56]. Με τις συνεχείς αυτές τονικές συσπάσεις, η ΚΚΜ αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ενδογαστρικής πίεσης και διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στην κένωση των υγρών. Κύριος μηχανισμός λειτουργίας της ΚΚΜ αποτελεί ο μηχανισμός της *χάλασης υποδοχής* (*receptive relaxation*), ο οποίος συνίσταται σε ελεγχόμενη από το πνευμονογαστρικό χάλαση του κεντρικού στομάχου για την υποδοχή όγκου τροφής έως και 1000ml χωρίς σημαντική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης. Στην πραγματικότητα, η είσοδος των πρώτων 300ml περιεχομένου προκαλεί μικρή αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης, η οποία όμως δεν αυξάνεται επιπλέον με την είσοδο των υπολοίπων 500-700ml [57]. Η κατάργηση του ανωτέρω μηχανισμού σε περιπτώσεις βαγοτομής, οδηγεί στην εκδήλωση του συνδρόμου της ταχείας κένωσης των υγρών και στην εμφάνιση επιγαστρικού φόρτου ή αισθήματος πρόωρου κορεσμού λόγω της κατακράτησης της στερεάς τροφής στον κεντρικό στόμαχο [58]. Η γαστρίνη αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό τις τονικές συσπάσεις της ΚΚΜ, μειώνοντας έτσι την ενδογαστρική πίεση και επιβραδύνοντας την κένωση των υγρών [59]. Σε αντίθεση με τη γαστρίνη η οποία ασκεί τη δράση της μόνο με αυξημένες εξωγενείς (φαρμακολογικές) δόσεις, η χολοκυστοκινίνη δρα παρομοίως αλλά σε επίπεδα της ορμόνης τα οποία συγκεντρώνονται ενδογενώς στον οργανισμό [60]. Ελάττωση της ενδογαστρικής πίεσης και επιβράδυνση του ρυθμού κένωσης των υγρών προκαλούν επίσης το γλουκαγόνο, η σεκρετίνη, η ντοπαμίνη και το πεπτιδίο ΥΥ [61], ενώ η μοτιλίνη αυξάνει τις τονικές συσπάσεις και κατ' επέκταση την ενδογαστρική πίεση, οδηγώντας σε ταχεία κένωση των υγρών [62].

Η ΠΚΜ παρουσιάζει διαφορετική ηλεκτρομυϊκή και κινητική δραστηριότητα, η οποία έχει δύο μορφές. Μία κατά τη διάρκεια της νηστείας [*μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα* – *interdigestive migratory motor complex (MMC)*] και μία κατά τη σίτιση (*γευματική μορφή* – *fed pattern*) [63]. Το MMC παρουσιάζει τρεις φάσεις: α) τη φάση I ή φάση ηρεμίας, η οποία

διαρκεί περίπου 60min και χαρακτηρίζεται από παρουσία μόνο δυναμικών ηρεμίας, τα οποία είναι μυογενή και παράγονται από ένα βηματοδότη ο οποίος εντοπίζεται σε κεντρικό σημείο του μείζονος τόξου (εικόνα 4). Έχουν συχνότητα 3 κύκλων/min, προωθούνται περιφερικά προς τον πυλωρό με προοδευτικά αυξανόμενη ταχύτητα και υπόκεινται σε έλεγχο από το πνευμονογαστρικό, το οποίο ρυθμίζει την εύρυθμη λειτουργία τους, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση έκτοπων βηματοδοτών [64]. Ως αποτέλεσμα της βαγοτομής, η ενεργοποίηση έκτοπων βηματοδοτικών κέντρων οδηγεί στην εμφάνιση διαταραχών του γαστρικού ρυθμού του τύπου της ταχυγαστρίας, ταχυαρρυθμίας ή δυσρυθμίας, β) τη φάση II, η οποία διαρκεί 15-20min και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση δυναμικών ενέργειας, τα οποία δίνουν γένεση σε ισχυρότερες μυϊκές συσπάσεις, οι οποίες δυνατόν ή όχι να εκδηλωθούν με τη μορφή ισχυρού περισταλτικού κύματος [63]. Τη φάση II διαδέχεται γ) η φάση III, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ριπών, ισχυρότερων από τα προηγούμενα, δυναμικών (δυναμικά ενέργειας) και διαρκεί 5-10min. Όλα τα δυναμικά σε αυτήν τη φάση πυροδοτούν αντίστοιχα ισχυρά περισταλτικά κύματα, των οποίων σκοπός είναι η προώθηση των άπεπτων υπολειμμάτων τροφής στο δωδεκαδάκτυλο [63]. Το MMC με τις τρεις φάσεις του μεταναστεύει περιφερικά προς το λεπτό έντερο και ένα ποσοστό των δυναμικών του (9%) φθάνει έως τον τελικό ειλεό, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (2%) περνά στο τυφλό.



Εικ. 4: Γαστρικός βηματοδότης.

Μόλις η τροφή αρχίσει να εισέρχεται από την ΚΚΜ στην ΠΚΜ, τη θέση του MMC λαμβάνει η γευματική μορφή κινητικότητας, η οποία διαρκεί 60-90min και όπου όλα τα δυναμικά ενέργειας παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές. Τα προκαλούμενα από τα δυναμικά αυτά περισταλτικά κύματα, οδηγούν στην μείξη και προώθηση και προς τις δύο κατευθύνσεις της τροφής, καθώς και τη διάσπασή της σε μικρά σωματίδια. Με τον τρόπο αυτόν το άντρο λειτουργεί ως μύλος (antral mill), ενώ ο πυλωρός επιτρέπει τη δίοδο προς το δωδεκαδάκτυλο μόνο σωματιδίων διαμέτρου μικρότερης ή ίσης με 1mm περίπου [65]. Τα μεγαλύτερα σωματίδια προωθούνται προς το δωδεκαδάκτυλο κατά τη διάρκεια της φάσης III του MMC.

Πειραματικές μελέτες, κυρίως σε ζώα, έχουν δείξει την ποικιλότητα επίδραση διαφόρων ορμονών πάνω στην κινητικότητα του στομάχου. Η γαστρίνη προκαλεί αύξηση της συχνότητας, του ύψους και της διάρκειας των δυναμικών ενέργειας, οδηγώντας σε διακοπή του MMC και εμφάνιση γευματικής φάσης, με αποτέλεσμα την ευόδωση της κένωσης των στερεών και την επιβράδυνση της κένωσης των υγρών [66]. Παρόμοια είναι η δράση και της χολοκυστοκίνης, η οποία προκαλεί αύξηση της συχνότητας και του ύψους των δυναμικών ενέργειας του άντρου, δράση την οποία μιμείται και η μοτιλίνη [67,68]. Αντίθετα, μια σειρά από άλλες ορμόνες και νευροπεπτίδια, όπως το γλουκαγόνο, το πεπτίδιο P, η σεκρετίνη, η σωματοστατίνη και οι εγκεφαλίνες ασκούν ανασταλτική δράση στην ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα του άντρου [69].

Ο πυλωρός παρουσιάζει κινητική δραστηριότητα ξεχωριστή από την αντίστοιχη του άντρου αλλά και του δωδεκαδακτύλου. Κατά τη φάση της νηστείας, εμφανίζει μεμονωμένες συσπάσεις οι οποίες αποκλείουν πλήρως τον αυλό, ως απάντηση στην οξινοποίηση του δωδεκαδακτύλου [70]. Κατά τη γευματική φάση, ο πυλωρός παρουσιάζει *μεμονωμένα κύματα πίεσης (isolated pyloric pressure contractions – IPPWs)* ως απάντηση της εισόδου γαστρικού εναιωρήματος τροφών στο βολβό του δωδεκαδακτύλου. Τα κύματα αυτά καλούνται μεμονωμένα γιατί συνοδεύονται από πλήρη απουσία αντίστοιχης κινητικότητας στο άντρο και το δωδεκαδάκτυλο [71].

Ο γαστρο-δωδεκαδακτυλικός συντονισμός, ο οποίος είναι απαραίτητος για την ομαλή και αποτελεσματική κένωση του στομάχου στο δωδεκαδάκτυλο τόσο στη φάση σίτισης όσο και κατά τη νηστεία, θεωρείται το αποτέλεσμα της μετάδοσης των δυναμικών ηρεμίας και δράσεως δια των μυϊκών ινών της επιμήκους μυϊκής στοιβάδας του άντρου, του πυλωρού και του δωδεκαδακτύλου, δυνητικά και προς τις δύο κατευθύνσεις. Πρόκειται για μυογενές φαινόμενο το οποίο τροποποιείται από την ενδογενή νεύρωση [72]. Η μορφή της τονικής-κινητικής ανταπόκρισης του γαστρικού μυός στην ανωτέρω μωηλεκτρική δραστηριότητα εξαρτάται από τη φυσικοχημική δομή και σύσταση της τροφής και ρυθμίζεται από ένα περίπλοκο σύστημα δωδεκαδακτυλικής παλίνδρομης βιοανάδρασης, στο οποίο κεντρικό ρόλο διαδραματίζει το πνευμονογαστρικό νεύρο και η συμπαθητική νεύρωση δια των σπλαχνικών νεύρων.

Τα πνευμονογαστρικά νεύρα περιέχουν κυρίως προσαγωγές ίνες, οι οποίες φέρουν τα ερεθίσματα σε περιοχές του υποθαλάμου μέσω πυρήνων του προμήκους. Η διέγερση των απολήξεων των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού, είτε άμεση, είτε έμμεση δια της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών, οφείλεται στη διάταση του τοιχώματος του στομάχου στην ΚΚΜ, στην περισταλτική δραστηριότητα στην ΠΚΜ και στη διάταση και δράση χημικών

παραγόντων στην περιοχή του πυλωρού [73]. Οι απαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού αποτελούν μόλις το 5% του συνόλου των ινών του νεύρου. Οι προγαγγλιακές φέρονται από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού στο μεντερικό πλέγμα και από εκεί μεταγαγγλιακές ίνες φέρονται στις λείες μυϊκές ίνες της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής. Οι τελευταίες είναι είτε διεγερτικές χολινεργικές, είτε ανασταλτικές μη αδρενεργικές, μη χολινεργικές (απελευθέρωση VIP, NO). Ο συντονισμός και η εξισορροπημένη δράση των διεγερτικών και ανασταλτικών μηχανισμών είναι υπεύθυνοι για την κινητική συμπεριφορά του άξονα άντρο – πυλωρός – δωδεκαδάκτυλο [74] και τις μεταβολές της στα πλαίσια τοπικών αντανακλαστικών.

Η συμπαθητική νεύρωση της περιοχής γίνεται μέσω των σπλαχνικών νεύρων και είναι έμμεση μέσω ανασταλτικών α- ή/και β-υποδοχέων και διεγερτικών β-υποδοχέων, πλην της περιοχής του πυλωρού, ο οποίος δέχεται άμεση αδρενεργική νεύρωση. Πιστεύεται ότι η συμπαθητική νεύρωση είναι μερικώς υπεύθυνη για την αναστολή της κινητικότητας του δωδεκαδακτύλου μετά την κινητική διέγερση του άντρου και την αναστολή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού μετά τη διάταση του δωδεκαδακτύλου. Οι ανωτέρω δράσεις ασκούνται από έναν μεγάλο αριθμό νευρομεταβιβαστών, όπως η χολοκυστοκίνη, η νευροτενίνη, το νευροπεπτιδιο Υ, η σωματοστατίνη, οι εγκεφαλίνες, η ουσία P, το VIP και το NO [75].

Η παρουσία και η μορφή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού εξαρτάται από το βαθμό διέγερσης ή αναστολής της κινητικής δραστηριότητας του άντρου, ως αποτέλεσμα των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και του όγκου της προσλαμβανόμενης τροφής. Η γαστρική κένωση των αδρανών υγρών δεν απαιτεί την παρουσία κινητικού συντονισμού, αφού τα αδρανή υγρά, δηλαδή τα υγρά με χαμηλό ιξώδες, οξύτητα, θερμιδική αξία και ωσμωτικότητα, δεν διεγείρουν την κινητική δραστηριότητα του άντρου, ενώ οδηγούν τον πυλωρό και το δωδεκαδάκτυλο σε ασυντόνιστη κινητική ανταπόκριση [76]. Η παρουσία αδρανούς, αλλά με αυξημένο ιξώδες υγρού στο στόμαχο, προκαλεί συντονισμένη κινητικότητα, έτσι ώστε όταν το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στο μέσο άντρο, το περιφερικό άντρο και ο πυλωρός παρουσιάζουν χάλαση και το δωδεκαδάκτυλο πλήρη κατάργηση της κινητικότητας με διάταση του αυλού. Με την πρόοδο του περισταλτικού κύματος στο περιφερικό άντρο, ο πυλωρός συσπάται και στο βολβό του δωδεκαδακτύλου παρατηρείται περισταλτισμός που οδηγεί σε προώθηση του περιεχομένου στο κεντρικό δωδεκαδάκτυλο [76]. Η παρουσία υγρού αυξημένης θερμιδικής αξίας στο στόμαχο οδηγεί σε ελαττωμένη κινητική δραστηριότητα του άντρου, η οποία συνδυάζεται με αυξημένη συσπαστική δραστηριότητα και υπολειπόμενη χάλαση υποδοχής του δωδεκαδακτύλου. Ως αποτέλεσμα, το δωδεκαδάκτυλο δρα ως λειτουργικό

κώλυμα, επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση [77]. Η παρουσία εναιωρήματος στο άντρο μετά την κατανάλωση μεικτού γεύματος συνεπάγεται αρχικά αύξηση της περισταλτικής δραστηριότητας του δωδεκαδακτύλου με σκοπό την ταχεία κένωση του υγρού περιεχομένου. Ακολούθως οδηγεί στην παρουσία μεμονωμένων κυμάτων πίεσης στον πυλωρό, σε συνδυασμό με απουσία οποιασδήποτε κινητικής δραστηριότητας στο άντρο και το δωδεκαδάκτυλο, η οποία και αρχίζει μόνο όταν επιτευχθεί επαρκής αραίωση του περιεχομένου από τη συνεχιζόμενη έκκριση γαστρικού υγρού [77,71].

Γαστρική Κένωση

Η ομαλή γαστρική κένωση εξασφαλίζεται από τη συντονισμένη λειτουργία των δύο κινητικών μονάδων του στομάχου, αλλά και από κατεξοχήν αντανακλαστικούς μηχανισμούς στους οποίους συμμετέχουν ο πυλωρός, το δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο. Ειδικότερα, ο τελικός ειλεός παρουσιάζει το αντανακλαστικό του ειλεϊκού φραγμού, δηλαδή την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης με την παρουσία λιπιδίων στον αυλό του τελικού ειλεού [78]. Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης είναι ανάλογος της διαφοράς των ενδοαυλικών πιέσεων του στομάχου (P_{Σ}) και του δωδεκαδακτύλου (P_{Δ}) και αντιστρόφως ανάλογος της αντίστασης κατά μήκος του πυλωρού (R_{Π}), δίνεται δε απλοποιημένα από τον τύπο:

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

Εξαιτίας της φύσης τους, η γαστρική κένωση των υγρών ρυθμίζεται κυρίως από την κλίση πιέσεων στις δύο πλευρές του πυλωρού, ενώ η γαστρική κένωση των στερεών, από την αντίσταση την οποία ασκεί ο τελευταίος στη διέλευσή τους [79].

Όπως είναι γνωστό, ο λείος μυς της ΚΚΜ του στομάχου, εκτός από τη διατασιμότητα, χαρακτηρίζεται και από την ιδιότητά του να εμφανίζει τονικές συσπάσεις. Αυτή η μυϊκή δραστηριότητα χαρακτηρίζεται ως γαστρικός τόνος και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται στενά με τους μηχανισμούς της γαστρικής κένωσης. Η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης στην περιοχή της ΚΚΜ είναι αποτέλεσμα του γαστρικού τόνου, ο οποίος και αποκαθίσταται μετά τη διακοπή του αντανακλαστικού της χάλασης υποδοχής και συνεπάγεται την προώθηση των υγρών στον περιφερικό στόμαχο και από εκεί στο δωδεκαδάκτυλο δια μέσω του πυλωρού [80]. Αν και τα πλήρως αδρανή υγρά προωθούνται αποκλειστικά ως αποτέλεσμα της αύξησης του γαστρικού τόνου και άρα της κλίσης πιέσεων μεταξύ στομάχου και δωδεκαδακτύλου, τα υγρά με υψηλή ωσμωτικότητα ή θερμιδική αξία, προκαλούν την έκλυση συντονισμένης με τον πυλωρό και το δωδεκαδάκτυλο, κινητικής λειτουργίας του άντρου, με αποτέλεσμα να προωθούνται κατά ώσεις 3-5ml στο δωδεκαδάκτυλο [81]. Αυτή η κινητική δραστηριότητα συγχρονίζεται επαρκώς με την αντίστοιχη του υπόλοιπου σώματος του στομάχου για την αποτελεσματική κένωση των

υγρών. Το πλούσιο σε λίπος υγρό προωθείται με ρυθμό αντίστοιχο αυτού του στερεού γεύματος, λόγω αφενός της ανάπτυξης των μεμονωμένων κυμάτων πίεσης του πυλωρού, τα οποία οδηγούν σε παράταση της *λανθάνουσας φάσης κένωσης (lag phase)* του στομάχου και αφετέρου της κατάργησης της κινητικότητας του άντρου και του δωδεκαδακτύλου [82].

Η γαστρική κένωση των στερεών τροφών περιλαμβάνει μια *αρχική λανθάνουσα φάση (lag phase)*, η οποία πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει αρχικά τη σταδιακή κένωση της περίσσειας του υγρού κλάσματος του μεικτού γεύματος με τους ανωτέρω μηχανισμούς και στη συνέχεια, τη μεταφορά των στερεών από την κεντρική στην περιφερική κινητική μονάδα [71]. Κατά την κένωση των στερεών παρατηρείται έντονη κινητική δραστηριότητα στο άντρο, η οποία συγχρονίζεται με την αντίστοιχη του σώματος του στομάχου, για την επίτευξη της διάσπασης και τελικά της προώθησης της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο. Η αλληλουχία των γεγονότων και ο συντονισμός της κινητικής δραστηριότητας της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση των στερεών συστατικών της τροφής, την πλήρη ανάμειξή τους με τα γαστρικά υγρά και την κατά ώσεις προώθησή τους περιφερικά του πυλωρού (μύλος του άντρου). Περιλαμβάνει τρεις φάσεις [63]: κατά τη φάση της προώθησης το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στο ύψος του κεντρικού τριτημορίου του άντρου, ενώ το περιφερικό άντρο, ο πυλωρός και το δωδεκαδάκτυλο βρίσκονται σε χάλαση, με αποτέλεσμα την προώθηση του χυμού στο περιφερικό άντρο. Λειτουργική αδράνεια του τελικού άντρου, του πυλωρού και του δωδεκαδακτύλου παρατηρείται και στη δεύτερη φάση της κένωσης και παλίνδρομης προώθησης. Το φερόμενο προς το κεντρικό άντρο περισταλτικό κύμα προκαλεί περιφερική προώθηση μέρους (έως 5ml περίπου) του γαστρικού χυμού. Λόγω της έλλειψης κινητικότητας του δωδεκαδακτύλου, το οποίο λειτουργεί ως περιφερικό κώλυμα, μέρους του υλικού παλινδρομεί στο κεντρικό άντρο, όπου και αναμειγνύεται με νέα ποσότητα τροφής προερχόμενης από την ΚΚΜ [63]. Όταν το περισταλτικό κύμα φθάσει στο τελικό άντρο, ο πυλωρός συσπάται, με αποτέλεσμα την απότομη παλίνδρομη κίνηση των τεμαχιδίων της τροφής προς το κεντρικό άντρο. Εκεί η τροφή κατακερματίζεται από το επόμενο περισταλτικό κύμα (φάση έντονης παλίνδρομης προώθησης, κατακερματισμού και λειοτρίβησης). Παράλληλη σύσπαση βολβού του δωδεκαδακτύλου ωθεί το περιεχόμενο προς τη δεύτερη μοίρα του, για ανάμειξη με τις χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις [63].

Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης επηρεάζεται από τον όγκο, την ωσμωτικότητα, τη θερμοκρασία, το ιζώδες, αλλά κυρίως τη θερμοιδική αξία του γεύματος, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν η βαρύτητα, η σωματική άσκηση και η ψυχική κατάσταση του ατόμου. Η παρουσία λίπους ακόμη και στον τελικό ειλέο επιβραδύνει τη γαστρική κένωση. Η παρουσία υλικού με ωσμωτικότητα μεγαλύτερη των 200mOsm/L στο δωδεκαδάκτυλο αναστέλλει τη γαστρική

κένωση (*οσμωτικό εντερογαστρικό αντανακλαστικό*). Το ίδιο συμβαίνει και στην παρουσία όξινου περιεχομένου. Οι ανωτέρω λειτουργίες αποτελούν μέρη αντανακλαστικών τόξων ελεγχόμενων από το πνευμονογαστρικό, η ακεραιότητα του οποίου είναι απαραίτητη για τον ακριβή συντονισμό των κινητικών λειτουργιών της γαστρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής και την αποτελεσματική γαστρική κένωση [83].

ΧΟΛΗΦΟΡΑ

Η χοληδόχος κύστη, φυσιολογικά, αποθηκεύει τη χολή κατά τη διάρκεια της νηστείας και την απελευθερώνει στο δωδεκαδάκτυλο κατά τη διάρκεια του γεύματος. Η λειτουργία αυτή επιτρέπει στην σχετικά μικρή ποσότητα των χολικών αλάτων να είναι διαθέσιμα όταν χρειάζονται, δηλαδή στη φάση της απορρόφησης του λίπους. Κατά τη νηστεία η χοληδόχος κύστη αποθηκεύει και συμπυκνώνει τη χολή, διατηρώντας χαμηλό τον όγκο της και αποδίδοντας στη συνέχεια χολή υψηλής συγκέντρωσης σε χολικά άλατα. Η ροή της χολής προς την χοληδόχο κύστη εξαρτάται από τον ρυθμό της ηπατικής έκκρισης και την αντίσταση στην ροή στο δωδεκαδάκτυλο, διαμέσου του σφιγκτήρα του Oddi [84]. Έτσι, η πλήρωση της χοληδόχου κύστης είναι αποτέλεσμα της σχετικά υψηλής πίεσης ηπατικής έκκρισης (άνω των 25-30 mmHg), συγκρινόμενης με τη πίεση στον σφιγκτήρα του Oddi (11-30 mmHg) και το σύστημα των εξηπατικών χοληφόρων (5-15 mmHg). Το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης χαρακτηρίζεται από την ικανότητα έντονης διατασημότητας. Ο μηχανισμός χάλασης υποδοχής χαρακτηρίζεται από την ενεργητική μυϊκή χάλαση του πλούσιου σε ινοελαστικά στοιχεία τοιχώματος, η οποία επιτρέπει την είσοδο της χολής χωρίς αξιοσημείωτες μεταβολές της ενδοαυλικής πίεσης [85]. Η πορεία της χολής στο σύστημα των χοληφόρων εξαρτάται από τη σχέση της πίεσης της ηπατικής έκκρισης, του μυϊκού τόνου του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης και της αντίστασης στην ροή προς το δωδεκαδάκτυλο από τον σφιγκτήρα του Oddi. Η υψηλή πίεση έκκρισης του ήπατος οδηγεί τη χολή στον αγωγό χαμηλής αντίστασης, τα χοληφόρα. Ο αυξημένος τόνος του σφιγκτήρα του Oddi ευνοεί την είσοδο του μεγαλύτερου μέρους της χολής στην χοληδόχο κύστη κατά τη νηστεία. Στον άνθρωπο το 75% της χολής εισέρχεται στην χοληδόχο κύστη κατά τη διάρκεια της ολονύκτιας νηστείας [86].

Φάση Νηστείας (Μεσογευματική Φάση)

Η παλαιότερη άποψη ότι η χοληδόχος κύστη είναι κινητικά αδρανής και συσπάται μόνο μετά τη χορήγηση γεύματος [87], δεν θεωρείται πλέον αληθής. Πρώτοι οι Itoh και συν [88] σε πειραματόζωα διαπίστωσαν ότι η χοληδόχος κύστη εμφανίζει περιοδικές συσπάσεις κατά τη

διάρκεια της νηστείας, ενώ ροή χολής έχει επίσης παρατηρηθεί στο δωδεκαδάκτυλο σε νηστικούς σκύλους [89]. Κυκλική είσοδος χολής στο δωδεκαδάκτυλο κατά τη νηστεία διαπιστώθηκε και στον άνθρωπο [90,91]. Η ανωτέρω κινητική δραστηριότητα της χοληδόχου κύστεως εξελίσσεται κατά τη φάση II του MMC του δωδεκαδακτύλου [92-94] και οδηγεί σε μερική κένωσή της, σε ποσοστό το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 20% και 40% [95]. Στη συνέχεια η χοληδόχος κύστη χαλάται και στις φάσεις του MMC οι οποίες ακολουθούν πληρούται εκ νέου, για να κενωθεί πάλι στη φάση II του επόμενου δωδεκαδακτυλικού MMC. Η επαναπλήρωση της χοληδόχου κύστεως μετά την κένωσή της κατά τη διάρκεια της νηστείας γίνεται μαζικά βαθμιαία [96]. Η κυκλική αυτή δραστηριότητα, έχει ως σκοπό την ανάμειξη της χολής, προλαμβάνοντας έτσι το σχηματισμό μικρολίθων [97].

Η σύσπαση της χοληδόχου κύστεως στη φάση II του MMC και η διαπίστωση, ότι η είσοδος της χολής στο δωδεκαδάκτυλο κατά τη νηστεία σχετίζεται με μια σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της μοτιλίνης στο πλάσμα [90], οδήγησε στην άποψη ότι η μοτιλίνη ρυθμίζει την κινητικότητα της χοληδόχου κύστεως κατά τη νηστεία. Έχει επίσης διαπιστωθεί, ότι η ενδοφλέβια χορήγηση μοτιλίνης σε νηστικούς σκύλους προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστεως [98] και ότι η ερυθρομυκίνη, η οποία δρα ως αγωνιστής της μοτιλίνης [99], προκαλεί την κένωσή της [100]. Μελέτες όμως σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η χορήγηση μοτιλίνης δεν προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστεως τόσο *in vivo* [101], όσο και *in vitro* [102]. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι η μέγιστη συγκέντρωση μοτιλίνης στο πλάσμα παρατηρείται αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια της φάσης III του δωδεκαδακτυλικού MMC, δηλαδή μετά τη μερική κένωση της χοληδόχου κύστεως [103]. Τα ανωτέρω ερευνητικά δεδομένα προκαλούν ερωτηματικά για το ρόλο της μοτιλίνης στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστεως κατά τη νηστεία. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η μοτιλίνη δρα στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστεως, εμμέσως με τη παρέμβαση χολοκυστοδωδεκαδακτυλικών αντανακλαστικών [100].

Εκτός της μοτιλίνης διερευνήθηκε ο ρόλος και άλλων ορμονών. Μελέτη η οποία αφορούσε τη χολοκυστοκίνη (CCK), τη σεκρετίνη και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο έδειξε ότι οι ορμόνες αυτές δεν σχετίζονται με τη κινητικότητα της χοληδόχου κύστεως κατά τη νηστεία [104].

Σε νεότερες έρευνες διατυπώνεται η άποψη ότι πρέπει να υφίσταται κάποιος έλεγχος της κινητικής δραστηριότητας της χοληδόχου κύστεως, από το γαστρικό άντρο [105]. Ενισχυτική της ανωτέρω άποψης είναι η απουσία κινητικής δραστηριότητας της χοληδόχου κύστεως μετά από αντρεκτομή [105]. Παρότι στη τελευταία μελέτη η προσθήκη βαγοτομής δεν επηρεάζει την κινητικότητα της χοληδόχου κύστεως, υπάρχουν ερευνητές οι οποίοι υποστηρίζουν τη συμμετοχή του πνευμονογαστρικού ως ρυθμιστικού παράγοντα της κινητικότητας της χοληδόχου κύστεως κατά τη νηστεία [90,106].

Είναι τέλος αξιοσημείωτα τα ευρήματα σύμφωνα με τα οποία υπάρχει, τουλάχιστον στο σκύλο, κινητική δραστηριότητα της χοληδόχου κύστης και στις υπόλοιπες φάσεις του MMC [98,105]. Αυτή βέβαια η δραστηριότητα δεν προκαλεί κένωση αλλά εξυπηρετεί μια άλλη λειτουργική σκοπιμότητα, την ανάμειξη του περιεχομένου και την ομοιογενή έκθεσή του στο βλεννογόνο της χοληδόχου κύστεως. Με τον τρόπο αυτό, οι τονικές συσπάσεις της χοληδόχου κύστεως δεν επιτρέπουν τη διαρκή συμπύκνωση ενός μόνο μέρους της χολής, η οποία θα οδηγούσε σε υπερκορεσμό και δημιουργία λίθων. Φαίνεται ότι για την αποφυγή σχηματισμού χολολίθων είναι απαραίτητες δύο προϋποθέσεις κατά τη φάση της νηστείας: α) η εναλλασσόμενη μερική πλήρωση και κένωση της χοληδόχου κύστεως και β) η περιοδική ανάμειξη της νεοεισερχόμενης χολής με την ήδη υπάρχουσα υπερκορεσμένη μέσα στη χοληδόχο κύστη [107].

Μεταγευματική Φάση

Κεφαλική Φάση: Υπερηχοτομογραφικές μελέτες έδειξαν ότι η σύσπαση της χοληδόχου κύστεως με τη χορήγηση υγρού γεύματος λαμβάνει χώρα πριν οποιαδήποτε σημαντική αύξηση της CCK στο πλάσμα [108], ενώ αντίστοιχα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και με σπινθηρογραφικές μελέτες [96]. Σε μελέτη με εικονική σίτιση παρατηρήθηκε κένωση της χοληδόχου κύστεως, την οποία όμως καταργούσε η ταυτόχρονη χορήγηση ατροπίνης [109]. Ανάλογη έρευνα έδειξε ότι μετά από κεφαλικό ερέθισμα η χοληδόχος κύστη κενούται κατά 30%, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι υπάρχει μια σημαντική κεφαλική φάση στα πλαίσια της γευματικής κένωσης της χοληδόχου κύστεως, η οποία εξαρτάται από χολινεργικούς μηχανισμούς και όχι από την απελευθέρωση της CCK [110].

Γαστρική Φάση: Η ύπαρξη γαστρικής φάσης στη μεταγευματική κένωση της χοληδόχου κύστεως είναι υπό διερεύνηση. Μελέτες, σε σκύλους, έχουν δείξει την ύπαρξη ενός πυλωροχολοκυστικού αντανακλαστικού, ενώ άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η διάταση του στομάχου στους σκύλους, προκαλεί αύξηση της πίεσης εντός της χοληδόχου κύστεως [112]. Για τον άνθρωπο πάντως, δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία επιβεβαιώνουν τα ανωτέρω ευρήματα.

Δωδεκαδακτυλική Φάση: Η πιο σημαντική φάση της μεταγευματικής κένωσης της χοληδόχου κύστεως είναι η δωδεκαδακτυλική. Η φάση αυτή ενεργοποιείται με την είσοδο της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο, η οποία προκαλεί την απελευθέρωση CCK [107]. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι η CCK είναι ένα πεπτίδιο-ορμόνη το οποίο αποτελείται από 33 αμινοξέα και παράγεται από τα κύτταρα I του συστήματος APUD τα οποία βρίσκονται στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου [113]. Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η CCK δυνατόν να

απελευθερώνεται επίσης από δωδεκαδακτυλικά κύτταρα τα οποία θυμίζουν τα Κ κύτταρα του λεπτού εντέρου και τα Α κύτταρα του παγκρέατος [114].

Μελέτες οι οποίες διερεύνησαν την επίδραση των διαφόρων θρεπτικών συστατικών στην έκκριση της CCK έδειξαν ότι το λίπος [115,116], με εξαίρεση ίσως τα τριγλυκερίδια μέσης αλύσου [117], οι πρωτεΐνες [118] και τα απαραίτητα αμινοξέα [119] προκαλούν απελευθέρωση της CCK. Αντίθετα, οι υδατάνθρακες δεν προκαλούν έκκριση της CCK [118]. Πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η κένωση της χοληδόχου κύστεως δεν διαφέρει σε ισοθερμικά και ίσου όγκου γεύματα, ανεξαρτήτως της σύνθεσης των θρεπτικών συστατικών [120]. Η δράση της CCK επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσής της με έναν ειδικό υποδοχέα, ο οποίος ευρίσκεται στα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης [121]. Η σύνδεση της CCK με τον υποδοχέα της, απαιτεί κατανάλωση ενέργειας. Η επακόλουθη σύσπαση της χοληδόχου κύστης εξαρτάται από την παρουσία ιόντων ασβεστίου [122]. Με βάση νεότερα δεδομένα, οι ερευνητές καταλήγουν ότι η CCK προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστης ενεργοποιώντας υποδοχείς οι οποίες ευρίσκονται είτε στα λεία μυϊκά κύτταρα, είτε στις προγαγγλιακές συνάψεις (δράση νευροδιαβιβαστή), είτε και στα δύο. Το πιο ισχυρό συσπαστικό ερέθισμα είναι η συνδυασμένη μυϊκή και νευρική διέγερση [123].

Διαφορετικοί, επίσης, νευρικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί ως ρυθμιστές της δωδεκαδακτυλικής φάσης. Έτσι, σε υγιείς ανθρώπους έχει διαπιστωθεί ότι η διέγερση ωσμωτικών δωδεκαδακτυλικών υποδοχέων προκαλεί κένωση της χοληδόχου κύστεως πιθανότατα μέσω ενός νευρογενούς αντανακλαστικού [124].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΓΟΠΝ)

Ως ΓΟΠΝ ορίζεται η παλινδρόμηση περιεχομένου στον οισοφάγο, η οποία δυνατόν να φθάσει ως το φάρυγγα ή τις αναπνευστικές οδούς. Η παλινδρόμηση αυτή οδηγεί συνήθως στην εμφάνιση συμπτωμάτων ή την πρόκληση βλεννογονικών βλαβών, οι οποίες επηρεάζουν τη ζωή των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι η ΓΟΠ είναι φυσιολογικό φαινόμενο, η ανάπτυξη “παθολογικής” παλινδρόμησης, δηλαδή η παθολογικά παρατεταμένη έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στο γαστρικό περιεχόμενο, οδηγεί τελικά αφενός στη διαταραχή του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, αφετέρου στη διαταραχή των αμυντικών μηχανισμών και της ικανότητας κάθαρσης του οισοφάγου [125].

Η ΓΟΠΝ είναι ιδιαίτερος συχνή, αν και η ακριβής συχνότητά της είναι δύσκολο να καθοριστεί λόγω της ατυπίας των συμπτωμάτων της και της μη αναζήτησης ιατρικής βοήθειας από σημαντικό αριθμό ασθενών, τουλάχιστον στα αρχικά στάδιά της. Υπολογίζεται ότι περίπου 7% του πληθυσμού στις ΗΠΑ εμφανίζει παλινδρομικά ενοχλήματα καθημερινά, ενώ ποσοστό 14-20% μια φορά την εβδομάδα [125]. Η φυσική ιστορία της νόσου δείχνει ότι 48% των ασθενών με ΓΟΠΝ οι οποίοι ζητούν ιατρική συμβουλή παρουσιάζει νόσο μη-επιμένουσα και αυτοπεριοριζόμενη, 30% εμφανίζει επιμένουσα αλλά μη-επιδεινούμενη νόσο και το υπόλοιπο 22% εμφανίζει επιμένοντα και επιδεινούμενα ενοχλήματα, τα οποία επιβάλλουν την έντονη θεραπευτική παρέμβαση. Στην τελευταία ομάδα ανήκουν ασθενείς υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση [126].

Το κλινικό φάσμα της ΓΟΠΝ περιλαμβάνει διάφορες υποομάδες ασθενών, οι οποίοι έχουν βλάβες βλεννογονικού ή όχι χαρακτήρα, άλλοτε άλλης σοβαρότητας. Η σοβαρότητα της νόσου σε κάθε μία από τις ανωτέρω υποομάδες, χαρακτηρίζεται από τη συχνότητα και την ένταση των συμπτωμάτων. Τα κύρια συμπτώματα τα οποία χαρακτηρίζουν τη ΓΟΠΝ είναι ο οπισθοστερνικός καύσος και οι αναγωγές. Η νόσος δυνατόν να εκδηλωθεί και με άτυπη συμπτωματολογία, η οποία περιλαμβάνει: προκάρδιο άλγος, αναπνευστικές εκδηλώσεις (μη αλλεργικό βρογχικό άσθμα, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις) συνεπεία μικροεισροφήσεων, ερυγές, υπερέκκριση σιέλου, δυσσομία του στόματος, κ.ά. Η εμφάνιση δυσφαγίας σε ασθενείς με ΓΟΠΝ υποδηλώνει, είτε την ύπαρξη σοβαρής κινητικής διαταραχής του σώματος του οισοφάγου, είτε την ανάπτυξη επιπλοκών του τύπου των πεπτικών στενώσεων [127].

Απαραίτητη προϋπόθεση για την παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο είναι η διαταραχή του αντιπαλινδρομικού φραγμού, μίας ζώνης υψηλών πιέσεων, ο οποίος απαρτίζεται από τις ανατομικές δομές της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΚΟΣ, σκέλη διαφράγματος, φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος, οξεία γωνία του Hiss, ενδοκοιλιακό τμήμα ΚΟΣ, βλεννογονική ροζέτα). Στην πρόληψη της ΓΟΠ, ανάλογα με τη χρονική στιγμή, κυριαρχούν διαφορετικές δομές του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού. Έτσι, πχ στην άσκηση, το κύριο ρόλο παίζουν τα σκέλη του διαφράγματος, κατά την κατάποση ο φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος και η οξεία γωνία του Hiss και στην ηρεμία ο ΚΟΣ [128]. Παρόλο το γεγονός ότι η ζώνη αυτή επαρκεί για την εξουδετέρωση της διαφοράς πίεσης μεταξύ στομάχου και οισοφάγου, το γεγονός ότι υπάρχουν επεισόδια ΓΟΠ και σε υγιείς, υποδηλώνει ότι ο αντιπαλινδρομικός φραγμός δεν αποτρέπει πλήρως την παλινδρόμηση, αλλά απλώς περιορίζει τη συχνότητα και τη βαρύτητά της [128].

Οι δύο κύριες συνιστώσες του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, ο ΚΟΣ και τα σκέλη του διαφράγματος, με τη συνδυασμένη δράση τους διαδραματίζουν τον κύριο ρόλο στους μηχανισμούς πρόληψης της παλινδρόμησης. Στη φάση ηρεμίας η τελοεκπνευστική πίεση δημιουργείται από την τονική σύσπαση του ΚΟΣ, ενώ οι διακυμάνσεις της από την συσπαστική δραστηριότητα των σκελών του διαφράγματος [128].

Ιστορικά, οι «παλινδρομικοί» ασθενείς έχουν χαμηλότερη πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ από ότι οι μάρτυρες. Έχει αποδειχθεί ότι πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ μικρότερη των 6mmHg, καθώς και συνολικό και ενδοκοιλιακό μήκος του σφιγκτήρα μικρότερα των 2 και 1cm αντίστοιχα, σχετίζονται με αυξημένη έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στο γαστρικό οξύ [129]. Το γεγονός όμως ότι, λιγότεροι από το 30% των παλινδρομικών ασθενών έχουν υποτονικό ΚΟΣ και ότι πίεση ηρεμίας του τελευταίου έως και 3mmHg είναι ικανή να εμποδίσει την παλινδρόμηση, χάρις στη συσπαστική δραστηριότητα του διαφράγματος, υποδηλώνει την εξίσου σημαντική, με την πίεση ηρεμίας, συμμετοχή άλλων προστατευτικών μηχανισμών [130]. Με εξαίρεση ενός μικρού ποσοστού ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν ελεύθερη παλινδρόμηση λόγω της ουσιαστικής ανυπαρξίας του ΚΟΣ, η εμφάνιση παθολογικής παλινδρόμησης απαιτεί και την λειτουργική ανεπάρκεια των διαφραγματικών σκελών. Χαρακτηριστικά, αναστολή της σύσπασης των σκελών του διαφράγματος και απώλεια της ευεργετικής τους πίεσης επί του ΚΟΣ παρατηρείται κατά τη διάρκεια των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ (ΠΧ-ΚΟΣ).

Οι ΠΧ-ΚΟΣ αποτελούν τον κύριο μηχανισμό για το 70-100% των παλινδρομικών επεισοδίων στους υγιείς και το 60-80% τέτοιων επεισοδίων στους ασθενείς με παθολογική ΓΟΠΝ [131]. Πρόκειται για απότομες πτώσεις της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ στο επίπεδο της ενδογαστρικής, οι οποίες δεν πυροδοτούνται από την κατάποση. Συνοδεύονται από εκλεκτική και πλήρη

αναστολή της συσπαστικής δραστηριότητας του διαφράγματος, έχουν μεγαλύτερη διάρκεια από τις μετακαταποτικές χαλάσεις (10-60sec) και παρατηρούνται κυρίως κατά τη μεταγευματική περίοδο, γιατί πυροδοτούνται από τη διάταση του γαστρικού θόλου σε όγκο μεγαλύτερο των 1000-1200ml, αλλά ποτέ κατά τη διάρκεια του ύπνου [132,133]. Έτσι εξηγείται γιατί η πλειονότητα των παλινδρομικών επεισοδίων συμβαίνει κατά τη μεταγευματική περίοδο, ιδίως μετά από μεγάλα γεύματα, οπότε ο εγγύς στόμαχος διατείνεται από την προσλαμβανόμενη τροφή. Παρά το γεγονός ότι ο συνολικός αριθμός των ΠΧ-ΚΟΣ δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ υγιών και παλινδρομικών ασθενών και ότι όλες οι ΠΧ-ΚΟΣ δεν συνοδεύονται από όξινη παλινδρόμηση, οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ΠΧ-ΚΟΣ οι οποίες συνδυάζονται με παλινδρόμηση όξινου περιεχομένου [133]. Πρόσφατα δεδομένα, από την εφαρμογή της αντιστασιομετρίας, επιβεβαιώνουν τη μεγαλύτερη συχνότητα, διάρκεια και έκταση της όξινης παλινδρόμησης στους ασθενείς, ενώ δείχνουν ότι η ΓΟΠ στους υγιείς είναι κυρίως μη όξινη [134]. Τα ανωτέρω επιβεβαιώνονται και από τη θεραπευτική δράση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPI), οι οποίοι μειώνουν δραματικά τα επεισόδια όξινης παλινδρόμησης, χωρίς να μειώνουν το συνολικό αριθμό των παλινδρομικών επεισοδίων [135].

Οι ΠΧ-ΚΟΣ είναι αναμφισβήτητα ο κύριος μηχανισμός παλινδρόμησης, αλλά δεν προκαλούν την ΓΟΠΝ [136], αφού με όξινη παλινδρόμηση συνοδεύεται το 22-35% των ΠΧ-ΚΟΣ σε υγιείς έναντι του 34-65% των ασθενών με ΓΟΠΝ [134]. Ο υπεύθυνος μηχανισμός για το φαινόμενο αυτό δεν είναι γνωστός. Έχουν ενοχοποιηθεί η διαφορετική κατανομή του γαστρικού περιεχομένου, η παρουσία διαφραγματοκλήης (ΔΦΚ), η βράχυνση του οισοφάγου, η μεγαλύτερη διάρκεια των ΠΧ-ΚΟΣ και η αναστολή της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου [137]. Μελέτες με πολλαπλά ηλεκτρόδια μέτρησης του pH κατά μήκος του οισοφάγου έδειξαν, ότι στους ασθενείς με ΓΟΠΝ, τα παλινδρομικά επεισόδια φθάνουν πολύ κεντρικότερα σε σχέση με τους υγιείς [136].

Εκτός από το μηχανισμό των ΠΧ-ΚΟΣ, σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (10%), όπως ήδη αναφέρθηκε, ο κύριος μηχανισμός παλινδρόμησης είναι η πλήρης απουσία σφιγκτηριακής πίεσης, η οποία οδηγεί σε ελεύθερη παλινδρόμηση και κατά κανόνα έχει ως αποτέλεσμα την σοβαρή ή επιπλεγμένη ΓΟΠΝ. Ένα άλλο μικρό ποσοστό παλινδρομικών επεισοδίων συμβαίνει κατά τη διάρκεια των φυσιολογικών χαλάσεων του ΚΟΣ, συνήθως με συνύπαρξη ανεπάρκειας του πρωτογενούς περισταλισμού και τέλος ένα επίσης μικρό ποσοστό παλινδρομικών επεισοδίων συμβαίνει κατά τη διάρκεια αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης όταν η πίεση του σφιγκτήρα είναι χαμηλή. Ο τελευταίος καλείται μηχανισμός «stress reflux»

και αποδίδεται σε διαταραχή της συσπαστικής δραστηριότητας των σκελών του διαφράγματος επί του ΚΟΣ [138].

Αν συμβεί παθολογική παλινδρόμηση ο οισοφάγος προφυλάσσεται από τη βλαπτική δράση του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου με δυο βασικούς «αμυντικούς» μηχανισμούς: α) την οισοφαγική κάθαρση, δηλαδή την ταχεία απομάκρυνση του παλινδρομούντος υλικού με τις πρωτογενείς (μετακαταποτικές) και τις δευτερογενείς περισταλτικές συσπάσεις, οι οποίες πυροδοτούνται από την απότομη οισοφαγική διάταση (οισοφαγική κάθαρση όγκου) και την εξουδετέρωση των υπολειμματικών ιόντων H^+ με τα διπτανθρακικά του καταπνιόμενου σιέλου (οισοφαγική κάθαρση οξέος) και β) το σύστημα της ιστικής αντίστασης του οισοφαγικού βλεννογόνου [139].

Η παθολογικά καθυστερημένη οισοφαγική κάθαρση είναι αποτέλεσμα διαταραχών του οισοφαγικού περισταλισμού, όπως η μείωση της ισχύος ή και της ταχύτητας προώθησης των περισταλτικών συσπάσεων, η αυξημένη συχνότητα μη περισταλτικών συσπάσεων και η πλήρης απουσία περισταλισμού. Η εξασθένηση του οισοφαγικού περισταλισμού, η οποία στοιχειοθετεί την αναποτελεσματική οισοφαγική κινητικότητα, αποτελεί τη συχνότερη οισοφαγική κινητική διαταραχή στη ΓΟΠΝ [140]. Ο βαθμός ανεπάρκειας του οισοφαγικού περισταλισμού σχετίζεται με το βαθμό της παθολογικής οισοφαγικής κένωσης και κάθαρσης, στους συμπτωματικούς παλινδρομικούς ασθενείς. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της ισχύος του οισοφαγικού περισταλισμού τόσο πιο σοβαρή είναι η νόσος [140,141]. Η αναποτελεσματική οισοφαγική κινητικότητα είναι πολύ συχνότερη διαταραχή στα σχετιζόμενα με ΓΟΠΝ αναπνευστικά συμπτώματα, ιδίως στον ανεξήγητο βήχα και στο άσθμα, σε σχέση με τον οπισθοστερνικό καύσο ως μοναδικό σύμπτωμα [142].

Ο μηχανισμός της οισοφαγικής κάθαρσης οξέος είναι λιγότερο μελετημένος. Αν και ο σιέλος δεν είναι σε θέση να εξουδετερώσει μεγάλο όγκο οξέος, ασκεί συνεργική δράση στην εξουδετέρωση του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου μετά την απομάκρυνση του μεγαλύτερου ποσού του παλινδρομούντος υλικού με τις περισταλτικές συσπάσεις [143]. Έχει δειχθεί ότι συνεχής αναρρόφηση του σιέλου οδηγεί σε πτώση του $pH < 4$ και σε σημαντική μείωση της οισοφαγικής κάθαρσης οξέος [144]. Αντίθετα αύξηση της έκκρισης σιέλου με μάζηση μαστίχας προκαλεί αύξηση της οισοφαγικής κάθαρσης. Πιθανολογείται ότι η μειωμένη έκκριση σιέλου σε περιπτώσεις ξηροστομίας, καπνιστών ή κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι δυνατόν να σχετίζεται με την αυξημένη έκθεση στο οξύ η οποία καταγράφεται pHμετρικά στις περιπτώσεις αυτές [145,146].

Η διαταραχή μιας σειράς από προ-επιθηλιακούς, επιθηλιακούς και μετα-επιθηλιακούς παράγοντες, οι οποίοι συναποτελούν το σύστημα της ιστικής αντίστασης του οισοφαγικού

βλεννογόνου, προδιαθέτει σε ιστική βλάβη από τη δράση του όξινου περιεχομένου. Οι κυριότεροι προ-επιθηλιακοί παράγοντες, είναι τα διττανθρακικά ιόντα της επιφανειακής βλέννης και η υδατινή στοιβάδα η οποία καλύπτει τον οισοφαγικό βλεννογόνο και έχουν περιορισμένο ρόλο στην προστασία του επιθηλίου από τη βλαπτική επίδραση του οξέος. Λειτουργικό φραγμό αποτελούν κατά βάση οι επιθηλιακοί παράγοντες, δηλαδή η ύπαρξη πολλών στοιβάδων στο επιθήλιο, οι ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του και το στρώμα των ενδοκυττάρων λιποειδών και γλυκοπρωτεϊνών. Ο κυριότερος μετα-επιθηλιακός παράγοντας είναι η αιματική, ροή η οποία απομακρύνει όσα από τα ιόντα H⁺ επιτυγχάνουν να διαπεράσουν τους προηγούμενους φραγμούς, συνεπικουρούμενη από τις προσταγλανδίνες και τα προϊόντα του μεταβολισμού των λευκοτριενών [147].

Είναι παθοφυσιολογικά, αλλά κυρίως κλινικά, σημαντικός ο καθορισμός των ποικίλων παραγόντων οι οποίοι θεωρούνται υπεύθυνοι για την ανάπτυξη διαφόρου βαρύτητας ΓΟΠΝ. Κοινό αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η παράταση του χρόνου έκθεσης του βλεννογόνου του οισοφάγου στο οξύ, η οποία αποδείχθηκε απολύτως ανάλογη του βαθμού των βλεννογονικών βλαβών. Σε μια μικρή ομάδα ασθενών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο κύριος λόγος της παρατεταμένης έκθεσης είναι η ελεύθερη παλινδρόμηση, ως αποτέλεσμα μεγάλης υποτονίας ή τέλει απουσίας πίεσης του ΚΟΣ. Ο συνήθης όμως υπεύθυνος παράγοντας για τον αυξημένο χρόνο έκθεσης του οισοφάγου στο οξύ, είναι η άλλοτε άλλο βαθμού διαταραχή του οισοφαγικού περισταλισμού [141]. Η συνύπαρξη μεγάλης υποτονίας του ΚΟΣ και σοβαρής ανεπάρκειας του οισοφαγικού περισταλισμού αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρής και μάλιστα επιπλεγμένης νόσου, όπως συμβαίνει στην σκληροδερμία [148]. Ένας επιπλέον υπεύθυνος παράγοντας θεωρείται η παρουσία δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο (μεικτή ή δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση [ΔΓΟΠ]). Αν και το οξύ και η γαστρίνη θεωρούνται οι πλέον βλαπτικοί παράγοντες, η επιπλέον συνύπαρξη χολής προκαλεί μεγαλύτερη βλεννογονική βλάβη και αυξάνει τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ [149]. Φαίνεται ότι οι δωδεκαδακτυλικοί βλαπτικοί παράγοντες (πεψίνη, χολικά οξέα, θρυψίνη, χολερυθρίνη, λυσολεικιθίνη) διευκολύνουν την διείσδυση των ιόντων H⁺ στις βαθύτερες στιβάδες του οισοφαγικού βλεννογόνου καταστρέφοντας τους προ-επιθηλιακούς και επιθηλιακούς προστατευτικούς μηχανισμούς. Η επιμέρους δράση κάθε παράγοντα ξεχωριστά αναλύεται στο κεφάλαιο της μη όξινης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η βαρύτητα των βλεννογονικών βλαβών σχετίζεται θετικά με την αύξηση του σωματικού βάρους και της ηλικίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 60 ετών [148,150].

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η σχέση της διαφραγματοκήλης (ΔΦΚ) με την εμφάνιση σοβαρού βαθμού ΓΟΠ. Πριν το 1970, η παρουσία ΔΦΚ θεωρείτο απαραίτητη για την παρουσία ΓΟΠ. Οι μελέτες των τελευταίων χρόνων έχουν πλέον δείξει ότι παρά το γεγονός ότι οι μισοί ενήλικες άνω των 50 ετών έχουν ακτινολογικά ευρήματα διαφραγματοκήλης, μόνο το 9% αυτών έχουν τυπικά συμπτώματα και από αυτούς μόνο το 1/3 έχει οισοφαγίτιδα. Σε ασθενείς με διαφραγματοκήλη, η παλινδρόμηση ευνοείται κυρίως από την απώλεια της πίεσης την οποία ασκούν τα σκέλη του διαφράγματος επί του ΚΟΣ, εφόσον αυτός ευρίσκεται εντός του θώρακα και από την εξάλειψη του μηχανισμού βαλβίδας (λοξές ίνες στομάχου). Επιπρόσθετα, το φαινόμενο ευνοείται από το μηχανισμό της επαναπαλινδρόμησης, ο οποίος χαρακτηρίζει τη λειτουργική συμπεριφορά της μη ανατασσόμενης διαφραγματοκήλης [151]. Στην περίπτωση αυτή, μικρό μέρος του παλινδρομούντος περιεχομένου απομακρυνόμενο από τον οισοφάγο προς το στόμαχο εγκλωβίζεται εντός του κηλικού σάκου για να παλινδρομήσει ξανά στον οισοφάγο κατά τη διάρκεια των φυσιολογικών χαλάσεων του ΚΟΣ. Έτσι, ίσως δικαιολογείται η σχέση της μη ανατασσόμενης ΔΦΚ (διαφραγματοκήλη μεγέθους >2cm στον κατακόρυφο άξονα, η οποία δεν ανατάσσεται στα μεσοδιαστήματα των καταπόσεων) με τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ (80% παρουσία της στους ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα). Επιπλέον, η παρουσία της σχετίζεται με διαταραχή της κένωσης του οισοφάγου, αφού πλήρης κένωση του οισοφάγου παρατηρείται μόνο στο 33% των υγρών καταπόσεων σε ασθενείς με ΓΟΠ και μη ανατασσόμενη διαφραγματοκήλη [152]. Ασθενείς με ΔΦΚ έχουν σημαντικά πιο παρατεταμένο χρόνο έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ, ως συνέπεια της σημαντικά μειωμένης ισχύος του οισοφαγικού περισταλισμού, η οποία οδηγεί σε παθολογική οισοφαγική κάθαρση. Έχει αποδειχθεί ότι η εξασθένηση του περισταλισμού αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος της ΔΦΚ [153]. Εξ άλλου, η παρουσία ΔΦΚ συνεπάγεται την κατάργηση του σπουδαιότερου ίσως αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, της επαρκούς πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ και του επαρκούς ενδοκοιλιακού μήκους του [151]. Είναι γνωστό ότι στους υγιείς και στους ασθενείς με ΓΟΠΝ χωρίς ΔΦΚ ο συχνότερος μηχανισμός παλινδρόμησης είναι οι ΠΧ-ΚΟΣ. Αντίθετα, στους παλινδρομικούς ασθενείς με διαφραγματοκήλη, οι ΠΧ-ΚΟΣ συνδυάζονται μόνο με το 7% των παλινδρομικών επεισοδίων, ενώ το 89% συμβαίνει κατά τη διάρκεια φυσιολογικής μετά κατάποση χάλασης [154].

Μια σειρά κινητικών διαταραχών τόσο της κεντρικής όσο και της περιφερικής γαστρικής κινητικής μονάδας έχουν ταυτοποιηθεί στη ΓΟΠ και θεωρούνται όχι απλώς επιφαινόμενα της νόσου, αλλά σημαντικοί αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες. Κοινός παρανομαστής των διαταραχών αυτών είναι η διατήρηση αυξημένου γαστρικού όγκου διαθέσιμου προς παλινδρόμηση. Είναι τεκμηριωμένο ότι, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου, στους

ασθενείς με παθολογική παλινδρόμηση δεν υπάρχει αυξημένη, συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα, βασική ή μετά διέγερση, γαστρική έκκριση [155]. Κατόπιν αυτού και για δεδομένη ποσότητα γεύματος, ο κύριος παράγοντας ο οποίος καθορίζει τον γαστρικό όγκο είναι ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης. Πράγματι στο 30-50% των παλινδρομικών ασθενών υπάρχει παθολογικά καθυστερημένη γαστρική κένωση, η οποία αποδίδεται τόσο σε διαταραχές του γαστρικού ρυθμού (δυσρυθμίες), όσο και σε ελάττωση του ρυθμού της συνολικής γαστρικής κένωσης [156].

Η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης προκαλεί σταδιακή αύξηση της τάσης του τοιχώματος της καρδιάς του στομάχου, η οποία οδηγεί σε αντιστρόφως ανάλογη σταδιακή ελάττωση της πίεσης του ΚΟΣ με παράλληλη σταδιακή ελάττωση του λειτουργικού μήκους του [157]. Όταν το μήκος του ΚΟΣ ελαττωθεί σε ένα ελάχιστο κρίσιμο μήκος, περί το 1-1,5cm, ο σφιγκτήρας ανοίγει απότομα, η ενδοοισοφαγική πίεση εξομοιώνεται με την ενδογαστρική και επέρχεται παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο. Η απότομη διάνοιξη του ΚΟΣ φέρεται ως ΠΧ-ΚΟΣ. Έχει ήδη αναφερθεί ότι ο αναγκαίος γαστρικός όγκος και πίεση για να επέλθει ΠΧ-ΚΟΣ είναι περί τα 1200ml και 7mmHg αντίστοιχα. Η ευκολία με την οποία δημιουργείται ΠΧ-ΚΟΣ εξαρτάται και από την ανατομική ακεραιότητα της περιοχής, έτσι ώστε η παρουσία ΔΦΚ να διευκολύνει την έκλυση ΠΧ-ΚΟΣ [157]. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, η καθυστερημένη γαστρική κένωση συμβάλλει στην αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης με αποτέλεσμα την πυροδότηση ΠΧ-ΚΟΣ και την έκλυση παλινδρόμησης [158]. Η διαταραχή στη γαστρική κινητικότητα αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία αποτυχίας της συντηρητικής ή χειρουργικής θεραπείας της ΓΟΠΝ.

Πρόσφατα, με την εφαρμογή ταυτόχρονης αντιστασιομετρίας και μέτρησης της γαστρικής κένωσης, βρέθηκε ότι όσο πιο αργός είναι ο ρυθμός γαστρικής κένωσης, τόσο κεντρικότερα επεκτείνεται το παλινδρομούν υλικό [159]. Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των παλινδρομικών επεισοδίων τα οποία φθάνουν στον τραχηλικό οισοφάγο είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε κατάσταση φυσικής δραστηριότητας παρά σε στατική κατάσταση [160]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μείωση της ποσότητας του γεύματος και ο περιορισμός της μεταγευματικής δραστηριότητας είναι δυνατόν να μειώσουν τα κεντρικά επεκτεινόμενα παλινδρομικά και μεταγευματικά ενοχλήματα.

Είναι δεδομένο ότι υπάρχει, αν και ασαφής, συσχέτιση μεταξύ της ελικοβακτηριδιακής (Hr) λοίμωξης και της ΓΟΠΝ. Με βάση στατιστικά δεδομένα στις ΗΠΑ από το 1975 έως το 1995 μειώθηκαν τα ποσοστά ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και θανάτων από πεπτικό έλκος και γαστρικό καρκίνο, ενώ αυξήθηκαν σημαντικά τα αντίστοιχα ποσοστά της ΓΟΠΝ και του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου. Μια πιθανή εξήγηση για αυτή την αντίστροφη πορεία της

συχνότητας γαστρικών και οισοφαγικών παθήσεων δυνατόν να είναι η μείωση του ποσοστού της λοίμωξης με ελικοβακτηρίδιο (Hr) στο γενικό πληθυσμό, η οποία πιθανότητα προστατεύει τον οισοφάγο από τις συνέπειες της ΓΟΠΝ [161]. Τα υπάρχοντα, όμως, δεδομένα για το ρόλο της Hr λοίμωξης στη ΓΟΠΝ εξακολουθούν να είναι αντικρουόμενα, αφού ο προστατευτικός ρόλος της δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες [161,162]. Ο προστατευτικός ρόλος της Hr λοίμωξης στη ΓΟΠΝ, υποδηλώνεται από τη μικρότερη συχνότητά της στους παλινδρομικούς ασθενείς, την μειωμένη επίπτωση της Hr λοίμωξης στη βαριά ΓΟΠΝ και από την ανάπτυξη οισοφαγίτιδας, τουλάχιστον σε ορισμένους ελκοπαθείς, μετά την επιτυχή εκρίζωση του Hr. Ακόμη, ασθενείς με ΓΟΠΝ και Hr λοίμωξη ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με PPI [163]. Είναι γνωστό ότι η σχετιζόμενη με Hr λοίμωξη γαστρίτιδα χαρακτηρίζεται από μειωμένη γαστρική έκκριση. Έτσι, είναι δυνατόν να υποθεθεί ότι σε ασθενείς με μη συμπτωματική ΓΟΠΝ, λόγω του αυξημένου γαστρικού pH, ως συνέπεια της Hr γαστρίτιδας, ο οισοφάγος προστατεύεται από την ανάπτυξη οισοφαγίτιδας. Αντίθετα, μετά από επιτυχή εκρίζωση είναι δυνατόν να εκδηλωθούν παλινδρομικά συμπτώματα ή και να αναπτυχθεί οισοφαγίτιδα λόγω αύξησης της γαστρικής έκκρισης και πτώσης του ενδογαστρικού pH. Για την επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης μελετήθηκε η γαστρική οξύτητα και η συχνότητα και η σοβαρότητα της γαστρίτιδας στο άντρο και στο σώμα, σε σχέση με την ύπαρξη Hr λοίμωξης σε ασθενείς με ΓΟΠΝ. Βρέθηκε ότι είναι σημαντικά χαμηλότερη η ενδογαστρική οξύτητα στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα και Hr λοίμωξη, σε σχέση με αυτούς χωρίς λοίμωξη [164].

12ΔΑΚΤΥΛΟ (ΕΝΤΕΡΟ)ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ [Δ(Ε)ΓΠ]

Από την εποχή κατά την οποία πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες επιτυχείς γαστρικές επεμβάσεις, συμπτώματα όπως χολώδεις έμετοι και επιγαστρικό άλγος έχουν συνδεθεί με την χειρουργική του στομάχου. Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά των ανωτέρω συμπτωμάτων γίνεται από τον Wolfler το 1881, μετά από μία επιτυχή γαστροεντεροαναστόμωση, για να ακολουθήσει 4 χρόνια αργότερα ο Billroth με αντίστοιχες παρατηρήσεις σε ασθενή ο οποίος είχε υποβληθεί σε γαστρεκτομή λόγω έλκους [165,166]. Η συμπτωματολογία αποδόθηκε στην παλινδρόμηση χολής στο στόμαχο, παρότι αρχικά η δράση της θεωρήθηκε προστατευτική κατά της υποτροπής του έλκους [167]. Το 1947 αναφέρεται για πρώτη φορά από τους Lambling και Gosset, ότι η παλινδρόμηση αλκαλικού 12δακτυλικού περιεχομένου στο στόμαχο δυνατόν να είναι επιβλαβής και να προκαλέσει διάχυτη γαστρίτιδα [168]. Η αιτιολογική συσχέτιση παλινδρομούστος δωδεκαδακτυλικού υγρού και γαστρίτιδας αμφισβητήθηκε εκ νέου και η συμπτωματολογία, επιγαστρικού άλγους και εμέτων, αποδόθηκε στο προσφάτως

περιγραφέν για την εποχή, σύνδρομο της προσιούσας έλικας. Σε πειραματική μελέτη των Toyne και Alexander-Williams [169], συλλέχθηκε 12δακτυλικό περιεχόμενο από μία καλά λειτουργούσα προσιούσα έλικα και ενσταλάχθηκε στο γαστρικό κολόβωμα, προκαλώντας την αναπαραγωγή και έξαρση των συμπτωμάτων των ασθενών. Τα ευρήματα αυτά αποτέλεσαν την αφορμή για να στραφεί η έρευνα προς το σύνδρομο της παλινδρομικής γαστρίτιδας. Το 1968 ο Davenport έδειξε ότι τα παλινδρομούντα χολικά άλατα προκαλούν διάσπαση του γαστρικού βλεννογόνου, ενώ στις αρχές του 1970 θεσπίστηκε για πρώτη φορά ο όρος «μετεγχειρητική αλκαλική παλινδρομική γαστρίτιδα» [170]. Ο όροι «αλκαλική» γαστρίτιδα και «αλκαλική» παλινδρόμηση οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν, αν και χρησιμοποιούνται ακόμη, θεωρούνται πλέον λανθασμένοι, αφού πρόσφατες μελέτες απέδειξαν πως η άνοδος του pH στο στόμαχο άνω του 7 δεν σχετίζεται απαραίτητα με την παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου [171].

Από την εισαγωγή συμπεραίνεται ότι η Δ(Ε)ΓΠ, ως οντότητα αλλά και ως σύνδρομο, αναγνωρίστηκε αρχικά στον χειρουργημένο στόμαχο. Η εντερογαστρική παλινδρόμηση (μετά γαστρεκτομή Billroth II ή μετά στελεχιαία βαγοτομή με γαστροεντεροαναστόμωση), και η δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση (μετά γαστρεκτομή Billroth I και μετά στελεχιαία ή εκλεκτική βαγοτομή με πυλωροπλαστική) αποτελούν τη συχνότερη από τις κύριες μετεγχειρητικές διαταραχές του στομάχου [172]. Οφείλεται πρωταρχικά στη διατομή (πυλωροπλαστική), παράκαμψη (γαστροεντεροαναστόμωση) ή αφαίρεση (αντρεκτομή, γαστρεκτομή) του πυλωρικού μηχανισμού. Έτσι, όλες οι γαστρικές εγχειρήσεις προκαλούν Δ(Ε)ΓΠ, πλην της υπερεκλεκτικής βαγοτομής, η οποία διατηρεί ακέραιο τον πυλωρικό μηχανισμό [173].

Οι ασθενείς με Δ(Ε)ΓΠ δυνατόν να παρουσιάσουν δύο ξεχωριστές οντότητες: α) την «αλκαλική ή χολική γαστρίτιδα» με ενδοσκοπική και ιστολογική εικόνα γαστρίτιδας, χωρίς όμως συμπτωματολογία και β) το «σύνδρομο της αλκαλικής γαστρίτιδας ή σύνδρομο Δ(Ε)ΓΠ», όπου εκτός από την ενδοσκοπική και ιστολογική εικόνα γαστρίτιδας, αναφέρεται και ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και κλινικών εκδηλώσεων. Ο ασθενής τυπικά παραπονείται για συνεχές επιγαστρικό άλγος, ναυτία και χολώδεις εμέτους. Σε μερικούς ασθενείς το άλγος επεκτείνεται στη ράχη. Περίπου 10% των ασθενών παρουσιάζει συμπτώματα πρώιμου μεταγευματικού συνδρόμου dumping. Άλλα, λιγότερο σταθερά σημεία περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, πιθανά σχετιζόμενη με την ανορεξία ή το φόβο πρόκλησης εμέτου και τη σιδηροπενική αναιμία [174]. Μεταξύ των μετεγχειρητικών συνδρόμων μετά γαστρεκτομή, η εικόνα του συνδρόμου της «αλκαλικής» γαστρίτιδας συγγέεται συχνά με αυτή του συνδρόμου προσιούσας έλικας [175]. Η συχνότητα του συνδρόμου της Δ(Ε)ΓΠ υπολογίζεται στο 5 έως

35% των ασθενών με εντερογαστρική παλινδρόμηση [176], ενώ κατά άλλους συγγραφείς στο 3% των γαστρεκτομηθέντων ασθενών [177]. Στη γένεση των συμπτωμάτων συμβάλλουν, η αυξημένη ποσότητα παλινδρομούντος υλικού, η χαμηλή γαστρική οξύτητα, συνέπεια των αντιελκωτικών γαστρικών επεμβάσεων, καθώς και η μειωμένη κάθαρση, η βραδεία δηλαδή επαναφορά των χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων στο δωδεκαδάκτυλο από το απνευρωμένο άντρο ή κολόβωμα του στομάχου [178]. Τα συμπτώματα δυνατόν να εμφανιστούν μέσα σε μία εβδομάδα από το χειρουργείο έως και 45 χρόνια μετεγχειρητικά, συνήθως όμως παρουσιάζονται μετά τα τρία πρώτα χρόνια [179].

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα συμπτώματα του συνδρόμου Δ(Ε)ΓΠ δεν είναι ειδικά και δυνατόν να αλληλοκαλύπτονται με συμπτώματα άλλων μετεγχειρητικών γαστρικών συνδρόμων, όπως σε σύνδρομο προσιούσας έλικας, σύνδρομο dumping και σύνδρομο γαστρικής στάσης ή με συμπτώματα άλλων νοσημάτων όπως η οισοφαγίτιδα, η νόσος των χοληφόρων, η παγκρεατίτιδα, το ευερέθιστο έντερο και οι ψυχοσωματικές διαταραχές [176,180, 181]. Όπως συμβαίνει με τη κλινική εικόνα, παρόμοια, χαμηλή ειδικότητα και προγνωστική αξία παρουσιάζουν τόσο η ενδοσκοπική όσο και η ιστολογική εικόνα της «αλκαλικής» γαστρίτιδας, ώστε και πάλι να μην είναι δυνατόν να αποκλειστεί ένα από τα ανωτέρω σύνδρομα [182,183].

Στην προσπάθεια να ανιχνευθεί αξιόπιστα και να ποσοτικοποιηθεί η Δ(Ε)ΓΠ, αναπτύχθηκαν διάφορες τεχνικές μέτρησης, με διαφορετικούς περιορισμούς για την κάθε μία στην κλινική εφαρμογή της. Βασιζόμενοι στην αλκαλική φύση του παλινδρομούντος υλικού, ερευνητές πρότειναν την 24ωρη φορητή pH-μετρία για την μέτρηση της Δ(Ε)ΓΠ. Αποδείχθηκε όμως ότι η παλινδρόμηση των δωδεκαδακτυλικών υγρών δεν σχετίζεται πραγματικά με τις τιμές του pH οι οποίες καταγράφονται ενδογαστρικά [184]. Αναρρόφηση και εν συνεχεία χημική ανάλυση του αναρροφηθέντος υλικού από τον στόμαχο επιτρέπει την απευθείας ανίχνευση και μέτρηση των χολικών αλάτων και παγκρεατικών ενζύμων. Το γεγονός όμως, ότι η ωριαία λήψη δείγματος είναι κλινικά αδύνατη και η επεμβατική φύση της μεθόδου προκαλεί από μόνη της αύξηση της Δ(Ε)ΓΠ καθιστά τη μέθοδο πρακτικά αναξιόπιστη [185]. Η σπινθηρογραφική μέθοδος ανίχνευσης της χολής, με ενδοφλέβια χορήγηση $^{99}\text{Tc}^m$ -HIDA, επιτυγχάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό της Δ(Ε)ΓΠ με την μέτρηση του «δείκτη παλινδρόμησης». Έχει όμως τα μειονεκτήματα ότι η μέθοδος ανιχνεύει παλινδρόμηση για περιορισμένο χρονικό διάστημα (2-3 ώρες) και δίνει ένα ποσοστό περίπου 20% ψευδώς-θετικών αποτελεσμάτων, κυρίως λόγω πιθανής παρεμβολής εντερικών ελίκων στο πεδίο ενδιαφέροντος [186,187].

Πρόσφατα αναπτύχθηκε από τους Bechi και συν [188] η φορητή, μέσω λεπτού ρινογαστρικού καθετήρα, ινοπτική-φασματοφωτομετρική μέθοδος μέτρησης της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης στο στόμαχο (Bilitec), ως ποσοτικός δείκτης της Δ(Ε)ΓΠ. Σε μια σειρά μελετών

υποστηρίζεται ότι η μέθοδος είναι ακριβής, σταθερή, ευαίσθητη, με υψηλή επαναληψιμότητα, χωρίς να παύει και αυτή να υπόκειται σε συγκεκριμένους περιορισμούς. Παρά το μικρό χρονικό διάστημα από την αρχική περιγραφή της μεθόδου, χρησιμοποιείται ήδη ευρέως στην κλινική πράξη και έχει αποτελέσει την αφορμή για «αναζωπύρωση» των μελετών πάνω στην Δ(Ε)ΓΠ [189-191].

Αν και η Δ(Ε)ΓΠ και το αντίστοιχο σύνδρομο της παλινδρομικής γαστρίτιδας μετά από γαστρικές επεμβάσεις είναι αποδεκτές από όλους τους ερευνητές, μία παρόμοια νοσολογική οντότητα, η πρωτοπαθής δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση (ΠΔΓΠ), δηλαδή η παλινδρομη ροή δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον ακέραιο μη χειρουργημένο στόμαχο, ως αποτέλεσμα διαταραχής της αντρο-δωδεκαδακτυλικής κινητικότητας, αμφισβητούνταν μέχρι πρόσφατα [192]. Νεότερες μελέτες με τη χρήση της συσκευής Bilitec, ήρθαν να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη της παθολογικής αυτής οντότητας [193]. Αυξημένη συχνότητα πρωτοπαθούς ΔΓΠ παρατηρείται σε ασθενείς με μη φυσιολογικά λειτουργούσα χοληδόχο κύστη και μετά από επεμβάσεις στα χοληφόρα, όπως χολοκυστεκτομή ή σφιγκτηροτομή. Πολλές περιπτώσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται ως σύνδρομο μετά χολοκυστεκτομή σχετίζονται περισσότερο με αυξημένη ΔΓΠ παρά με ανατομικές αλλαγές του χοληφόρου δέντρου [194]. Ο λόγος για τον οποίο οι προαναφερθείσες καταστάσεις προκαλούν ΔΓΠ δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη. Στα φυσιολογικά άτομα η χολή αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη και εισέρχεται μαζί στο δωδεκαδάκτυλο μετά το γεύμα. Η αυξημένη αυτή ποσότητα χολής στο δωδεκαδάκτυλο αναμειγνύεται με την εισερχόμενη τροφή και προωθείται περιφερικά. Μετά από χολοκυστεκτομή, υπάρχει συνεχής ροή χολής στο δωδεκαδάκτυλο κατά τη διάρκεια της νηστείας και το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με κάποια προϋπάρχουσα πρωτοπαθή αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλική κινητική δυσλειτουργία συντελεί πιθανόν στην αυξημένη ΔΓΠ [195].

Πρωτοπαθής ΔΓΠ παλινδρόμηση παρατηρείται επίσης στο 40% περίπου των ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος, αλλά και στην πλειονότητα των ασθενών με γαστρικό έλκος [196,197]. Στην τελευταία περίπτωση, η ΔΓΠ αποδίδεται είτε στη μειωμένη κάθαρση του άντρου κατά τη περίοδο της νηστείας (μείωση των συσπάσεων της φάσης II του MMC), είτε στην αύξηση της παλινδρομής περισταλτικής δραστηριότητας του δωδεκαδακτύλου [198,199]. Αναφέρεται ότι η ΔΓΠ είναι μεγαλύτερη σε προπυλωρικά έλκη, εν συνεχεία σε υψηλά γαστρικά έλκη και ακολούθως στα δωδεκαδακτυλικά έλκη [200]. Η σχέση έλκους και πρωτοπαθούς ΔΓΠ αμφισβητείται σήμερα από πολλούς ερευνητές, λόγω του γεγονότος ότι οι ανωτέρω μελέτες πραγματοποιήθηκαν πριν από την πιστοποίηση της επίπτωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στο γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος [201]. Τέλος,

φαίνεται ότι και το κάπνισμα προκαλεί σημαντική αύξηση της ΔΓΠ [202]. Η παθοφυσιολογική σημασία της διαταραχής έγκειται στη δυνητικά βλαπτική δράση των συστατικών του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου, παγκρεατικών ενζύμων και χολικών οξέων, στον γαστρικό βλεννογόνο με την ανάπτυξη αλκαλικής χολικής γαστρίτιδας [203].

Οι Wilson και συν [204] θέσπισαν συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια για τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΔΓΠ. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν: α) απουσία ιστορικού γαστρικής επέμβασης, β) συμπτώματα επιγαστρικού άλγους, ναυτίας και χολώδων εμέτων, γ) σημεία γαστρίτιδας και χολικής στάσης στην ενδοσκόπηση, και δύο οι περισσότερα από τα παρακάτω: α) υψηλή τιμή «αλκαλικής» παλινδρόμησης στην ιστολογική εξέταση, β) μετρίου ή σοβαρού βαθμού ελικοειδούς υπερπλασίας του γαστρικού βλεννογόνου, γ) αυξημένος δείκτης ΔΓΠ στο χολοσπινθηρογράφημα και δ) στοιχεία παθολογικής αλκαλικής έκθεσης στην 24ωρη pH-μετρία. Τα ανωτέρω κριτήρια θεσπίστηκαν πριν από την ανάπτυξη και κλινική εφαρμογή της μεθόδου Bilitec. Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και νευροτενσίνης ορού κατά τη νηστεία, ενώ μεταγευματικά παρουσίαζαν πρώιμη γαστρική κένωση και υψηλότερα επίπεδα χολοκυστοκινίνης, πεπτιδίου ΥΥ, νευροτενσίνης και εντερογλουκαγόνου σε σχέση με τους μάρτυρες [204]. Αναφέρεται μάλιστα ότι οι ανωτέρω ορμονικές μεταβολές αναστρέφονται εν μέρει μετά από χειρουργική επέμβαση χολοπαγκρεατικής παράκαμψης [194].

Αναφέρθηκε ήδη ότι η πρωτοπαθής ΔΓΠ θεωρείται, εν μέρει, συνέπεια κινητικής διαταραχής της αντροδωδεκαδακτυλικής περιοχής, της οποίας οι υποκείμενες ανωμαλίες δεν έχουν ακριβώς καθορισθεί. Η ΔΓΠ δεν είναι συνεχής αλλά συμβαίνει διαλειπόντως σε μικρής διάρκειας (2,5-5 sec) φάσεις [205]. Στη νηστεία, ΔΓΠ συμβαίνει συνήθως κατά τη διάρκεια της φάσης II του MMC, διότι κατά τη περίοδο αυτή υπάρχει περισσότερο δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο διαθέσιμο για παλινδρόμηση, λόγω της σύγχρονης σύσπασης της χοληδόχου κύστης και της μερικής κένωσης του περιεχομένου της στο δωδεκαδάκτυλο [206]. Η γευματική ΔΓΠ είναι μεγαλύτερη εκείνης της περιόδου νηστείας. Αυτό εξηγείται από το ότι κατά τις δύο πρώτες ώρες από την έναρξη της γαστρικής κένωσης η χοληδόχος κύστη με διαδοχικές συσπάσεις κενώνει περισσότερο από το 60% του περιεχομένου της [207].

Με ακτινολογικές και κινητικές μελέτες σε πειραματόζωα, η ΔΓΠ βρέθηκε να σχετίζεται χρονικά με αύξηση των μεμονωμένων μη περισταλτικών και αντιπερισταλτικών συσπάσεων του εγγύς δωδεκαδακτύλου [208]. Παρόμοια σαφής συσχέτιση δεν έχει επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο. Η σχέση της πρωτοπαθούς ΔΓΠ με τις συντονισμένες αντρο-δωδεκαδακτυλικές συσπάσεις (αντροδωδεκαδακτυλικός συντονισμός) έχει μελετηθεί μόνο στη περίοδο νηστείας, στην οποία όμως αυτές είναι λιγότερες σε σχέση με τη γευματική περίοδο. Συγκεκριμένα, επί

παρουσίας ελαττωμένου αντροδωδεκαδακτυλικού συντονισμού παρατηρείται αύξηση του ποσού της ΔΓΠ, η οποία όμως δεν θεωρείται σημαντική [209].

Η παθολογική οντότητα της πρωτοπαθούς ΔΓΠ δυνατόν να μελετηθεί καλύτερα σήμερα με την εφαρμογή της συσκευής Bilitec. Ασθενείς με συμπτώματα «λειτουργικής δυσπεψίας», με ιστολογική εικόνα μη ειδικής γαστρίτιδας, αρνητικοί για Ηρ λοίμωξη και χωρίς ιστορικό λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών ουσιών ή κατανάλωσης μεγάλων ποσοτήτων οινοπνεύματος αποτελούν την ομάδα των ατόμων τα οποία πρέπει να διερευνηθούν για πρωτοπαθή ΔΓΠ και στους οποίους πιθανόν να έχει όφελος μία επέμβαση χολοπαγκρεατικής παράκαμψης [210].

Ήδη αναφέρθηκαν οι διάφορες παθολογικές εκδηλώσεις της ΔΓΠ στον ακέραιο ή χειρουργημένο στόμαχο. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι ΔΓΠ, σε μικρή ποσότητα και για περιορισμένο χρονικό διάστημα κατά το εικοσιτετράωρο, παρατηρείται καθημερινά και στα υγιή άτομα. Μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο της αναρρόφησης γαστρικού περιεχομένου σε υγιείς εθελοντές, αναφέρουν επεισόδια ΔΓΠ κυρίως μεταγευματικά [211] και κατά τη κατάκλιση [212]. Ακόμη όμως και κατά την μεσογευματική περίοδο έχει παρατηρηθεί ΔΓΠ, στη διάρκεια της φάσης II του δωδεκαδακτύλου [213]. Αντιπερισταλτικά δωδεκαδακτυλικά κύματα πίεσης έχουν περιγραφεί, όπως και στη πρωτοπαθή ΔΓΠ, κατά το τέλος της φάσης III του δωδεκαδακτύλου [214]. Οι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στη κάθαρση της παλινδρομούσας χολής από το στόμαχο δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ελάττωση της έντασης της γαστρικής φάσης III του MMC έχει προταθεί ότι παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΔΓΠ, αλλά μέχρι πρόσφατα δεν έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας στην φάση III και στη κάθαρση του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου από το στόμαχο [215]. Πολύ πρόσφατη μελέτη με παράλληλη εφαρμογή στατικής γαστροδωδεκαδακτυλικής μανομετρίας και γαστρικού Bilitec σε υγιείς εθελοντές, αποδεικνύει την ύπαρξη σύντομων και σποραδικών επεισοδίων ΔΓΠ κατά την φάση II του MMC. Μεταγευματικά, ΔΓΠ παρατηρείται σε όλους τους εθελοντές, κατά μέσο όρο στα 40 min μετά την έναρξη του γεύματος, ενώ το περιεχόμενο το οποίο παλινδρομεί απομακρύνεται από το στόμαχο με την πάροδο περίπου 4 ωρών. Μετά από χορήγηση ερυθρομυκίνης παρατηρείται επιτάχυνση της γαστρικής κάθαρσης του παλινδρομούντος υλικού, αλλά φαίνεται ότι σχετίζεται χρονικά περισσότερο με αύξηση της συσπαστικότητας του άντρου, παρά με την εισαγωγή πρώιμης φάσης III του MMC [216]. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων ερευνητών, οι οποίοι έδειξαν ότι η σισαπρίδη μειώνει την αλκαλική παλινδρόμηση σε ασθενείς με σοβαρή δυσπεψία, αυξάνοντας την κινητικότητα του άντρου κατά τη νηστεία, χωρίς να προκαλεί μεταβολές στα χαρακτηριστικά του MMC [217].

Οι προσπάθειες να διασαφηνιστεί η παθοφυσιολογία της αλκαλικής γαστρίτιδας οδήγησαν στην μελέτη τόσο των κινητικών διαταραχών, οι οποίες προαναφέρθηκαν, όσο και των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων των χολικών αλάτων και παγκρεατικών ενζύμων στον ευαίσθητο γαστρικό βλεννογόνο. Παρόλα αυτά, οι ακριβείς μηχανισμοί για την πρόκληση αλκαλικής γαστρίτιδας παραμένουν άγνωστοι. Οι παρατηρήσεις ότι ΔΓΠ συμβαίνει σε ασθενείς χωρίς αλκαλική γαστρίτιδα και ότι αρκετά γαστρικά έλκη επουλώνονται σε συνθήκες ΔΓΠ, υποδεικνύουν ότι οι αμυντικοί μηχανισμοί του ασθενούς και οι διαταραχές τους συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση ή μη βλεννογονικών βλαβών. Έτσι, σημαντικό ρόλο θεωρείται ότι παίζουν η πιθανή ατροφία του βλεννογόνου, οι μεταβολές του γαστρικού pH, οι διαταραχές της βλεννογονικής αιματικής ροής, καθώς και οι επιφανειακοί παράγοντες οι οποίοι καλύπτουν τον βλεννογόνο, όπως η ποιότητα της γαστρικής βλέννης [174].

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γαστρικού οξέος, χολικών οξέων και παγκρεατικών ενζύμων στην ανάπτυξη των βλεννογονικών βλαβών του στομάχου έχουν μελετηθεί εκτενώς *in vitro* και *in vivo* σε πειραματόζωα. Ο Davenport [170] έδειξε ότι τα χολικά άλατα, όπως και τα παγκρεατικά ένζυμα λυσολεκθίνη και φωσφολιπάση A, έχουν βλαπτική δράση αφού διασπούν το γαστρικό βλεννογόνο του σκύλου. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η ενστάλαξη χολικών αλάτων σε γαστρικό βλεννογόνο κουνελιών αυξάνει τη φυσική διαπερατότητα της γαστρικής βλεννογονικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα τη διήθηση των κυττάρων με ιόντα H⁺ και την απελευθέρωση ισταμίνης [174].

Οι αξιόπιστες κλινικές αναφορές είναι μέχρι στιγμής ελάχιστες και η εν δυνάμει βλαπτική δράση των χολικών οξέων μόλις αρχίζει να γίνεται κατανοητή [218]. Στον άνθρωπο, φυσιολογικά το ήπαρ μετατρέπει καθημερινά 0,78-1,29 mmol χοληστερόλης σε χολικά οξέα [219]. Τα πρωταρχικά χολικά οξέα τα οποία σχηματίζονται από τη χοληστερόλη στα ηπατοκύτταρα είναι το χολικό και το χηνοδεοξυχολικό. Τα δευτερογενή χολικά οξέα σχηματίζονται ως μεταβολικά υποπροϊόντα από τη δράση των βακτηριδίων του εντέρου. Αυτά περιλαμβάνουν τα δεοξυχολικό και λιθοχολικό οξέα. Πριν από την έκκρισή τους στο σύστημα των χοληφόρων, το 98% των χολικών οξέων είναι συνδεδεμένα με την ταυρίνη ή τη γλυκίνη σε αναλογία 3/1. Η σύνδεση ειδικά με την ταυρίνη (ταυροχολικό και ταυροδεοξυχολικό) αυξάνει την διαλυτότητά τους, μειώνοντας την μερική τους τάση [219-221]. Τα διαλυτά αυτά χολικά οξέα μπορούν να εισέλθουν εντός των κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου, όταν βρίσκονται στη μη ιονισμένη λιποφιλική τους μορφή, γεγονός το οποίο ευνοείται σε pH μεταξύ 2 και 4. Ενδοκυττάρια, τα χολικά οξέα λαμβάνουν ιονισμένη μορφή και συσσωρεύονται εντός του κυττάρου. *In vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοκυττάρια συσσώρευση των χολικών οξέων ευνοείται από τη διαφορά του pH μεταξύ του όξινου γαστρικού περιβάλλοντος και του

ουδέτερου εντός του κυτταροπλάσματος. Έτσι, η ενδοκυττάρια συσώρευση είναι εντονότερη και συμβαίνει ταχύτερα σε πιο χαμηλό ενδοαυλικό pH του στομάχου. Η συγκέντρωση των ενδοκυττάριας συσσωρευμένων χολικών οξέων δυνατόν να φτάσει έως και 8 φορές την αντίστοιχη συγκέντρωσή τους εντός του αυλού [222] και οδηγεί στην αύξηση της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και την χαλάρωση των βλεννογονικών κυτταρικών συνάψεων, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση του κυτταρικού θανάτου. Η δράση αυτή σχετίζεται όχι μόνο με την αρχική συγκέντρωση των χολικών οξέων στον στόμαχο, αλλά και με το συνολικό χρόνο έκθεσης του γαστρικού βλεννογόνου στα οξέα [223].

Όταν τα χολικά οξέα κατακρημνιστούν εντός του αυλού του στομάχου, δεν έχουν πλέον δυνατότητα να δράσουν βλαπτικά στον γαστρικό βλεννογόνο. Ο βαθμός καθίζησης των χολικών αλάτων σε όξινο περιβάλλον εξαρτάται από την μορφή τους, συνδεδεμένα ή όχι, και είναι μη αντιστρεπτή. Η κατακρήμνιση αυτή συμβαίνει σε pH κάτω του 3-4 για τα μη-συνδεδεμένα χολικά οξέα, τα οποία θεωρούνται βλαπτικά σε αλκαλικό pH, και σε pH κάτω του 1,5 για τα συνδεδεμένα. Η ΔΓΠ σε στόμαχο με ακέραια οξυντική εκκριτική ικανότητα (pH περίπου 1,2) δεν θα προκαλεί καμία απολύτως βλάβη. Αντίθετα σε pH μεταξύ 2 και 4, τα συνδεδεμένα χολικά οξέα ευρίσκονται στη διαλυτή, λιποφιλική τους μορφή, άρα ικανά να εισέλθουν εντός των κυτταρικών μεμβρανών και να προκαλέσουν τις προαναφερθείσες βλάβες. Συμπεραίνεται λοιπόν, ότι η βλαπτική δράση των χολικών οξέων εξαρτάται όχι μόνο από τη συγκέντρωσή τους αλλά και από το pH του στομάχου [224].

Στον χειρουργημένο στόμαχο έχει προταθεί και ένα διαφορετικό πρότυπο βλαπτικής δράσης των χολικών αλάτων. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε γαστρική επέμβαση παρουσιάζουν συνήθως αυξημένο ενδογαστρικό pH και κάποιου βαθμού γαστρική στάση. Οι κατάσταση αυτή ευνοεί την βακτηριδιακή ανάπτυξη στο γαστρικό κολόβωμα. Τα βακτηρίδια εν συνεχεία αποσυνδέουν τα χολικά άλατα, σχηματίζοντας τα δευτερογενή χολικά οξέα, τα οποία στις συγκεκριμένες συνθήκες θεωρούνται ιδιαίτερος τοξικά για τον υπολειπόμενο γαστρικό βλεννογόνο [225].

Η επίπτωση των παγκρεατικών εκκρίσεων στη ΔΓΠ έχει μελετηθεί ακόμη λιγότερο από αυτή των χολικών οξέων. In vitro, έχει αποδειχθεί ότι η μεικτή παλινδρόμηση χολώδους και παγκρεατικού περιεχομένου, είναι περισσότερο επιβλαβής, από τη μεμονωμένη δράση της χολής [226]. In vitro επίσης έχει φανεί η βλαπτική δράση παγκρεατικών ενζύμων, όπως η λυσολεκιθίνη και η φωσφολιπάση A₂, στα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου [170].

Τα τελευταία χρόνια γίνεται αρκετός λόγος για την εντερική μεταπλασία του γαστρικού βλεννογόνου, μία ιστολογική οντότητα η οποία θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη καρκινογένεση του στομάχου [210]. Οι Sobala και συν [227] διαπίστωσαν ότι η ιστολογική

οντότητα η οποία σχετιζόταν ισχυρότερα με την αλκαλική παλινδρόμηση, τόσο στο χειρουργημένο όσο και στον ακέραιο στόμαχο, ήταν η εντερική μεταπλασία, συμπεριλαμβανομένων και των τριών υποτύπων της. Η επίπτωση της εντερικής μεταπλασίας ήταν εντονότερη όταν η ΔΓΠ συνδυαζόταν με την λοίμωξη από *H pylori*, αν και στατιστικά η ΔΓΠ σχετίζεται αρνητικά με την πυκνότητα του *H pylori* στο στομάχι. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η εντερική μεταπλασία δημιουργείται από την εκτροπή στη διαφοροποίηση κατά την αναγέννηση του γαστρικού επιθηλίου, μετά από βλεννογονικές βλάβες και έλκη τα οποία δημιουργούνται από τη βλαπτική επίδραση του παλινδομούντος δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι εντερική μεταπλασία παρατηρείται συχνά κατά την επούλωση γαστρικών ελκών, η οποία με την εξάλειψη του βλαπτικού παράγοντα υποχωρεί σταδιακά, για να δώσει τη θέση της στο φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο. Η αρχική εντερική μεταπλασία είναι συνήθως εστιακή και τύπου II. Αν ο ερεθιστικός παράγοντας (ΔΓΠ) είναι επαναλαμβανόμενος, η εντερική μεταπλασία γενικεύεται, μεταπίπτει σε τύπου I και III και καθίσταται μόνιμη. Η εντερική μεταπλασία θεωρείται ότι είναι η αμυντική απάντηση του γαστρικού βλεννογόνου στη συνεχόμενη βλαπτική δράση της χολής, κατά το ίδιο πρότυπο κατά το οποίο η γαστρική μεταπλασία παρατηρείται στον οισοφάγο και στο δωδεκαδάκτυλο ως απάντηση στη δράση του γαστρικού οξέος [227]. Αντίστοιχα, σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται θετική συσχέτιση της αυξημένης ΔΓΠ και της εντερικής μεταπλασίας στην καρδιά [228].

Τα διαθέσιμα στοιχεία για την ενοχοποίηση της αυξημένης ΔΓΠ στην καρκινογένεση του πεπτικού σωλήνα είναι μέχρι στιγμής έμμεσα. Επιδημιολογικές μελέτες ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν στο παρελθόν σε γαστρεκτομή για καλοήθεις παθήσεις, δείχνουν σημαντικά αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος του γαστρικού κολοβώματος σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε Billroth II γαστρεκτομή στους οποίους η εντερογαστρική παλινδρόμηση είναι πιο έντονη, ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή Billroth I [229]. Ο οισοφάγος Barrett, ο οποίος είναι μία προκαρκινική ιστολογική οντότητα, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται στενά με την δωδεκαδακτυλογαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η ΔΓΠ, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της εντερικής μεταπλασίας του γαστρικού βλεννογόνου, η οποία είναι επίσης γνωστή ως προκαρκινική ιστολογική οντότητα του στομάχου. Τέλος, πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια τα οποία υποβλήθηκαν σε γαστροεντεροαναστόμωση, υποστηρίζουν μεγαλύτερη επίπτωση γαστρικού καρκίνου και οισοφαγικής εντερικής μεταπλασίας, σε σχέση με τους μάρτυρες [230,231]. Ο μηχανισμός με τον οποίο το δωδεκαδακτυλικό παλινδρομικό υλικό οδηγεί στην καρκινογένεση δεν είναι ακόμη γνωστός.

Τα ίδια τα χολικά άλατα δεν φαίνεται να έχουν μεταλλαξιογόνο δράση [232], αλλά πιθανά ευνοούν την μεταλλαξιογόνο δράση των αρωματικών αμινών, όπως έχει αποδειχθεί πειραματικά για το λιθοχολικό οξύ [233]. Εναλλακτικά, τα χολικά οξέα και τα παγκρεατικά ένζυμα με τις γαστρικές βλάβες τις οποίες προκαλούν, ευνοούν την έκθεση του αναγεννώμενου γαστρικού επιθηλίου σε άλλα ενδοαυλικά καρκινογόνα [234], υπόθεση όμως η οποία δεν έχει καταδειχθεί κατά την επούλωση των κοινών δωδεκαδακτυλικών και γαστρικών ελκών.

Συμπερασματικά, η παθοφυσιολογία και οι επιπτώσεις της ΔΓΠ παραμένουν εν πολλής άγνωστες. Νεότερες έρευνες με την εφαρμογή νέων μεθόδων όπως αυτή του Bilitec, αναμένεται να συμβάλουν στην κατανόησή τους και εν συνεχεία στην αξιοποίησή τους στην κλινική πράξη.

ΜΗ ΟΞΙΝΗ ΓΑΣΤΡΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

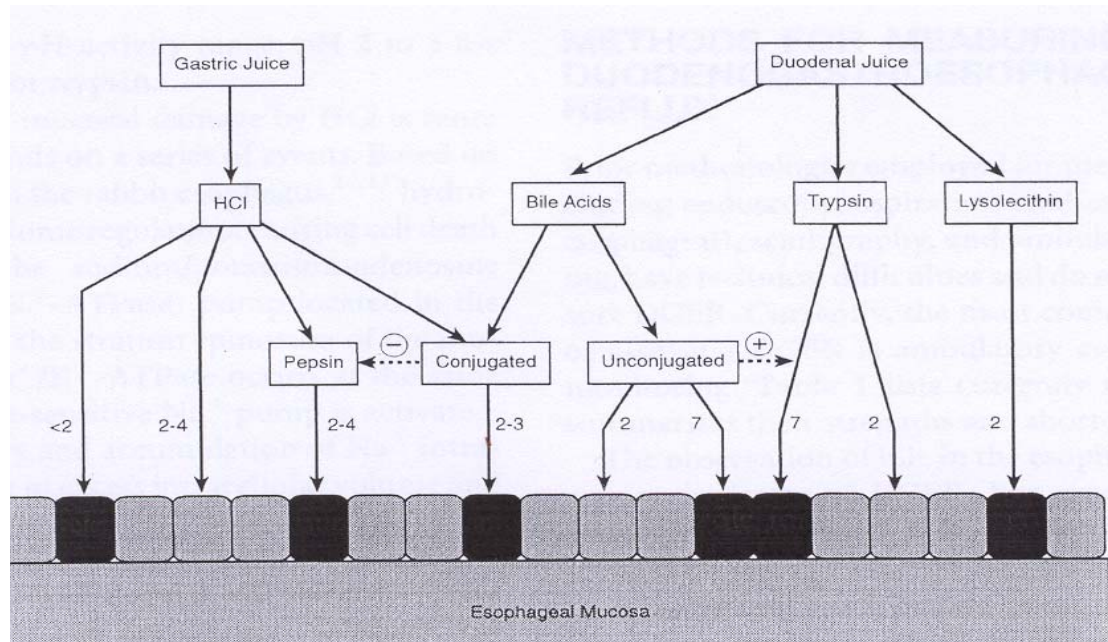
Παρά το γεγονός ότι η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) απαντάται συχνά στο γενικό πληθυσμό, η ακριβής φύση των διαταραχών και οι μηχανισμοί πρόκλησης των επιπλοκών της, αποτελούν ακόμη πεδίο αμφισβητήσεων και διαφωνιών. Φαίνεται ότι η μακροχρόνια παλινδρόμηση οξέος, συνεπικουρούμενη από τη βλαπτική δράση πρωτεολυτικών ενζύμων όπως η πεψίνη, είναι υπεύθυνη τόσο για τις βλεννογονικές βλάβες του τύπου της οισοφαγίτιδας, όσο και για την χαρακτηριστική συμπτωματολογία της νόσου [235-238]. Παρόλα αυτά, δυσεर्मήνευτο παραμένει το γεγονός της μη αναπύξεως οισοφαγίτιδας σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΓΟΠΝ [239], καθώς και το γεγονός της απουσίας επιπλοκών, όπως η δημιουργία οισοφαγικών στενώσεων ή οισοφάγου Barrett στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με οισοφαγίτιδα [240]. Σήμερα είναι αποδεκτό, ότι η ανάπτυξη κυλινδρικού επιθηλίου γαστρικού τύπου επί του φυσιολογικού πλακώδους του οισοφάγου αποτελεί μηχανισμό προσαρμογής του βλεννογόνου στη μακροχρόνια βλαπτική επίδραση του οξέος, αφού το καρδιακού τύπου κυλινδρικό επιθήλιο είναι ανθεκτικό σε περιβάλλον με χαμηλό pH [241-242].

Η εμφάνιση όμως σοβαρών επιπλοκών, όπως ο οισοφάγος Barrett, δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικώς από την παρουσία οξέος στον κατώτερο οισοφάγο, αφού τόσο τα ευρήματα σε πειραματόζωα, όσο και οι κλινικές παρατηρήσεις, αποτυγχάνουν να αναδείξουν περαιτέρω βλεννογονική βλάβη, πέραν της δημιουργίας κυλινδρικού επιθηλίου [243]. Ακόμη, αδιευκρίνιστο παραμένει το γιατί άλλοι ασθενείς με ΓΟΠΝ αναπτύσσουν βραχύ και άλλοι μεγάλου μήκους οισοφάγο Barrett. Με άλλα λόγια, και παρά το αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι η παρουσία οισοφάγου Barrett σχετίζεται με μακροχρόνια παλινδρόμηση οξέος και σοβαρώς

επηρεασμένη κινητική λειτουργία ολοκλήρου του λείου οισοφάγου [244,245], επιπλέον παράγοντες φαίνεται να συνδράμουν στην εκτροπή των κυτταρικών διεργασιών προς τη δημιουργία εντερικού τύπου μεταπλασίας [246].

Το γαστρικό υγρό περιέχει φυσιολογικά μικρή ποσότητα 12δακτυλικού περιεχομένου, του οποίου η περιεκτικότητα σε χολικά άλατα δεν υπερβαίνει το 1mmol/L [241]. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου η δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση (ΔΓΠ) λαμβάνει παθολογικό χαρακτήρα. Η διαταραχή της γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας επί εδάφους ΓΟΠΝ, ελκοπάθειας, παθήσεων των χοληφόρων και χολοκυστεκτομής (πρωτοπαθής ΔΓΠ) [247] και οι διάφορου τύπου επεμβάσεις οι οποίες παρακάμπτουν ή καταργούν τον πυλωρικό μηχανισμό, αποτελούν σαφείς αιτίες παθολογικής ΔΓΠ. Η σύγχρονη ύπαρξη ΓΟΠΝ έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση του βλεννογόνου του κατώτερου οισοφάγου, εκτός από τις γαστρικές, και στις χολικές και παγκρεατικές εκκρίσεις [248].

Η αλληλεπίδραση διαφορετικών παραγόντων, οι οποίοι παρουσιάζουν συνεργική δράση στην εμφάνιση των οισοφαγικών βλαβών, μελετήθηκε αρχικά σε πολλά πρότυπα με πειραματόζωα. Από τις μελέτες αυτές συμπεραίνεται η βλαπτική επίδραση των συνδεδεμένων χολικών αλάτων στον οισοφαγικό βλεννογόνο με την ταυτόχρονη παρουσία HCL, καθώς και των μη-συνδεδεμένων χολικών αλάτων και της θρυψίνης σε πλέον ουδέτερο pH [249].



Εικ. 5: Η βλαπτική δράση παραγόντων του στομάχου και του 12δακτύλου στον οισοφαγικό βλεννογόνο σε όλες τις πιθανές διαφορετικές διαβαθμίσεις του ενδοοισοφαγικού pH. (Με το μαύρο αναπαρίσταται η κυτταρική βλάβη του βλεννογόνου).

Πρόσφατη μελέτη με αντικείμενο το λάρυγγα του σκύλου, διερεύνησε τις έξω-οισοφαγικές βλάβες στη ΓΟΠΝ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πεψίνη σε συνδυασμό με τα συνδεδεμένα χολικά οξέα, σε όξινο περιβάλλον, αποτέλεσαν τους κύριους καυστικούς παράγοντες [250], (εικόνα 5). Αν και ο μηχανισμός με τον οποίο τα χολικά οξέα προκαλούν βλεννογονικές βλάβες στον οισοφάγο δεν είναι πλήρως κατανοητός, οι μέχρι στιγμής έρευνες καταλήγουν σε δύο υποθέσεις. Σύμφωνα με την πρώτη, τα χολικά οξέα βλάπτουν τα κύτταρα του βλεννογόνου μέσω των «καθαριστικών» ιδιοτήτων τις οποίες διαθέτουν, δηλαδή μέσω σαπωνοποίησης των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης [251]. Σύμφωνα με τη δεύτερη υπόθεση, η οποία είναι η επικρατέστερη, τα χολικά οξέα εισέρχονται εντός των βλεννογονικών κυττάρων χάρη στη λιπόφιλή τους ιδιότητα, όπως και στο γαστρικό επιθήλιο, προκαλώντας ενδοκυττάρια βλάβη, είτε αποδιοργανώνοντας τη δομή της κυτταρικής μεμβράνης, είτε παρεμβαίνοντας στην κυτταρική λειτουργία [171]. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται σε πολλά πειραματικά ευρήματα. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι τα χολικά οξέα, από τη στιγμή κατά την οποία θα διασπασούν τον κυτταρικό φραγμό, παγιδεύονται εντός των κυττάρων λαμβάνοντας ιονισμένη μορφή. Λόγω της ιονισμένης μορφής προκαλείται μεγάλη αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής τους [223]. Η έντονη ενδοκυττάρια συσσώρευση των χολικών οξέων έχει ως τελική κατάληξη τον κυτταρικό θάνατο [251]. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με την παρατήρηση ότι τα συνδεδεμένα χολικά οξέα ασκούν την τοξική τους δράση σε pH 2-4 και τα μη-συνδεδεμένα σε pH 7 (εικόνα 5). Στη μη ιονισμένη μορφή, κυριαρχούν σε όξινο pH τα συνδεδεμένα χολικά οξέα και σε ουδέτερο pH τα μη-συνδεδεμένα. Οι μη ιονισμένες μορφές είναι περισσότερο λιπόφιλες, επιτρέποντας την είσοδο στο κυτταρόπλασμα, διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, όπου εν συνεχεία λαμβάνουν την ιονισμένη τους μορφή, συσσωρεύονται και προκαλούν τις κυτταρικές βλάβες [171]. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρουσία χολικών αλάτων στον οισοφάγο δυνατόν να οδηγήσει σε παθολογικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό [252] και ενδεχομένως σε διεργασίες καρκινογένεσης [253], φαινόμενα για τα οποία ενοχοποιείται η επαγόμενη, από την παρουσία των χολικών αλάτων, κυκλοοξυγενάση-2 [254].

Τα τελευταία χρόνια πληθαίνουν συνεχώς οι βιβλιογραφικές αναφορές για το ρόλο της αλκαλικής παλινδρόμησης στην ανάπτυξη επιπλοκών σε ασθενείς με ΓΟΠΝ. Η 24-ωρη φορητή pH-μετρία η οποία έχει χρησιμοποιηθεί ως η ιδανική μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ΓΟΠΝ, δεν έχει την ικανότητα να ανιχνεύσει ασθενώς όξινο ή μη-όξινο παλινδρομικό υλικό. Με βάση το γεγονός ότι τα επίπεδα της χολερυθρίνης στον οισοφαγικό αυλό, πλην ελαχίστων εξαιρέσεων, αντιπροσωπεύουν το ποσό των παλινδρομούντων χολικών αλάτων [171], η ανάπτυξη νέων μεθόδων ανιχνεύσεως και ποσοτικού προσδιορισμού της

χολερυθρίνης, όπως το Bilitec 2000, έδωσε την δυνατότητα της μελέτης και περαιτέρω κατανόησης της βλαπτικής δράσης άλλων, πλην του HCl, παραγόντων στο βλεννογόνο του οισοφάγου. Ακόμη πλέον πρόσφατα αναπτύχθηκε η μέθοδος της ενδοαυλικής ηλεκτρικής αντιστασιομετρίας (Impedance). Η μέθοδος αυτή δεν υπολογίζει οξύτητα, αλλά όταν χρησιμοποιείται παράλληλα με την pH-μετρία, επιτρέπει το διαχωρισμό του παλινδρομικού υλικού σε όξινο, ασθενώς όξινο και μη-όξινο [255].

Το γεγονός ότι σε ασθενείς με ΓΟΠΝ η συγκέντρωση των χολικών οξέων στον αυλό του οισοφάγου είναι ανάλογη του βαθμού της βλεννογονικής βλάβης, είναι πλέον ευρέως αποδεκτό [256]. Οι διάφορες μελέτες δείχνουν μια σταδιακή και σημαντική αύξηση στην παλινδρόμηση τόσο οξέος όσο και χολικών αλάτων ξεκινώντας από τους υγιείς μάρτυρες, στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα και τέλος, στους ασθενείς με οισοφάγο Barrett [171]. Τόσο η παλινδρόμηση οξέος, όσο και η ύπαρξη χολερυθρίνης στο παλινδρομούν υλικό, δεν διαφέρουν ποσοτικώς στους ασθενείς με ΓΟΠΝ με ή χωρίς οισοφαγίτιδα, είναι όμως σημαντικά μεγαλύτερες σε αυτούς με κυλινδρικό επιθήλιο στον κατώτερο οισοφάγο και εμφανίζουν περαιτέρω αύξηση στους ασθενείς με εντερική μεταπλασία [242]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε πρόσφατη μελέτη 502 ασθενών με ΓΟΠΝ [257], όπου, αν και η παρουσία οξέος στον αυλό του οισοφάγου αναγνωρίζεται ως ο καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρδιακού κυλινδρικού επιθηλίου, η ανάπτυξη εντερικής μεταπλασίας αποδίδεται στην παρουσία χολικών οξέων, η οποία επιπλέον προτείνεται και ως ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας για την ανάπτυξη βραχέος οισοφάγου Barrett. Οι Dixon και συν [241], χρησιμοποιώντας συγκεκριμένο πολυπαραγοντικό δείκτη βασισμένο στην ύπαρξη βλεννογονικού οιδήματος, χρόνιας φλεγμονής και εντερικής μεταπλασίας σε ασθενείς με ΓΟΠΝ και απουσία λοιμώξεως από *H pylori*, επιβεβαιώνουν τα ανωτέρω δεδομένα. Επιπρόσθετα, έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες διερεύνησης της επιδημιολογικής παρατήρησης, η οποία συσχετίζει την παρουσία αλκαλικής παλινδρόμησης με σοβαρού βαθμού παλινδρομική νόσο. Μελέτες, οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει συνδυασμό pH-μετρίας και Bilitec για τη μελέτη ασθενών με σοβαρού βαθμού οισοφαγίτιδα ή οισοφάγου Barrett, διαπίστωσαν αυξημένη διάρκεια έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο αλκαλικό παλινδρομικό υλικό, σε σχέση με το όξινο [258,259]. Ανάλογα είναι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη χρήση της ηλεκτρικής αντιστασιομετρίας, η οποία κατέδειξε επιπλέον, ότι η πλειονότητα των παλινδρομικών επεισοδίων στους ασθενείς με ΓΟΠΝ δεν σχετίζεται με πτώση του pH κάτω του 4 [260]. Η αυξημένη διάρκεια των αλκαλικών επεισοδίων παλινδρόμησης σε σύγκριση με τα όξινα έχει αποδοθεί σε μικρότερη κάθαρση όγκου ή σε απουσία χημικής κάθαρσης του αλκαλικού υλικού. Πρόσφατη μελέτη φαίνεται να μην

επιβεβαιώνει τη θεωρία της απουσίας χημικής κάθαρσης στην περίπτωση της αλκαλικής παλινδρόμησης [261].

Η βλαπτική δράση του οξέος οδηγεί σε γαστρική μεταπλασία του κατώτερου οισοφάγου, η οποία παριστά ουσιαστικά την προς τα άνω επέκταση του οξείνου επιθηλίου της καρδιακής μοίρας του στομάχου. Η ανάπτυξη εντερικού τύπου μεταπλασίας αποδίδεται στην παρουσία των χολικών αλάτων. Επιπλέον δεδομένα φαίνεται να συνηγορούν υπέρ της σύγχρονης αύξησης της παλινδρόμησης οξέος και χολικών αλάτων σε ασθενείς με βαριά ΓΟΠΝ. Αν και δεν αφορά στο σύνολο των ασθενών, μελέτες με ταυτόχρονη καταγραφή της παρουσίας οξέος και χολής στον αυλό του οισοφάγου ενισχύουν την άποψη ότι το ποσό των παλινδρομούντων χολικών αλάτων βαίνει αυξανόμενο με την αύξηση της παλινδρόμησης οξέος [258]. Οι ασθενείς με οισοφάγο Barrett, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς οισοφάγο Barrett εμφανίζουν, εκτός από την αυξημένη παλινδρόμηση οξέος και βαριά διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου, μεγαλύτερα ποσά χολερυθρίνης και κατ' επέκταση χολικών αλάτων στο παλινδρομούν υλικό [241]. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρονται το ανδρικό φύλο, η έκθεση στο οξύ και η δωδεκαδακτυλογαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οισοφάγου Barrett [261].

Ενώ φαίνεται ότι οι απόψεις γύρω από το ρόλο των χολικών αλάτων στην παθογένεια του οισοφάγου Barrett συμπίπτουν, η απάντηση στο ερώτημα, γιατί το μήκος του παθολογικού επιθηλίου διαφέρει μεταξύ των ασθενών, δεν έχει ακόμη δοθεί. Η παλινδρόμηση χολικών οξέων στον αυλό του οισοφάγου είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη της εντερικής μεταπλασίας επί του κυλινδρικού επιθηλίου, αλλά η βαρύτητα και το μέγεθός της δεν φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με το μήκος των βλεννογονικών βλαβών. Οι Campos και συν [257] κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι επιπλέον παράγοντες ευθύνονται για τον καθορισμό του μήκους του οισοφάγου Barrett και αναφέρουν την ύπαρξη μεγάλης (>4cm) διαφραγματοκήλης, ανεπαρκούς ΚΟΣ και χρονικά παρατεταμένων επεισοδίων παλινδρόμησης, ως τους τρεις κυριότερους επιβαρυντικούς παράγοντες. Αντιθέτως, ο μοναδικός καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη βραχέως Barrett είναι, όπως προαναφέρθηκε, η παθολογική έκθεση του βλεννογόνου σε αυξημένα ποσά χολικών οξέων [257]. Ενισχυτικά της ανωτέρω θεωρίας είναι τα αποτελέσματα μελέτης των Zaninotto και συν [262], τα οποία δείχνουν ότι η ύπαρξη ενός μηχανικώς ανεπαρκούς ΚΟΣ, η διαταραχή της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου και η παρουσία χολής στο παλινδρομούν υλικό είναι απαραίτητοι παράγοντες για την ανάπτυξη μεγάλου μήκους οισοφάγου Barrett. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ο βραχύς οισοφάγος Barrett αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο στάδιο εξέλιξης μέσα στο ευρύ φάσμα των αλλοιώσεων της ΓΟΠΝ, ενώ η συνεχής παρουσία

χολικών αλάτων και HCl στον αυλό του οισοφάγου (χαρακτηριστικά βαριάς νόσου με συνοδές κινητικές διαταραχές του οργάνου) ευθύνεται για την περαιτέρω εξέλιξη και επέκταση των υπαρχουσών βλαβών.

Ο ρόλος των χολικών αλάτων, ως ανεξάρτητου αιτιοπαθογενετικού παράγοντα στην ανάπτυξη οισοφάγου Barrett, δυσπλασίας και τελικώς αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου, διαπιστώθηκε σχετικά πρόσφατα σε ανοσοϊστοχημική μελέτη των γονιδίων p53, c-erbB-2 και PCNA, σε πειραματικό πρότυπο αλκαλικής παλινδρόμησης [263]. Σε κλινικό επίπεδο, αυξημένη επίπτωση καρκίνου του λάρυγγα και του υποφάρυγγα έχει βρεθεί σε ασθενείς με προηγηθείσα Billroth II γαστρεκτομή, αλλά όχι σε εκείνους με Billroth I και Roux-en-Y ολική γαστρεκτομή, όπου το ποσό της παλινδρόμησης 12δακτυλικού περιεχομένου είναι σαφώς περιορισμένο [264]. Από την άλλη πλευρά, πολλοί είναι οι υποστηρικτές της θεωρίας ότι τα χολικά άλατα χρειάζονται τη συνεργική δράση του οξέος για την πρόκληση μεταπλαστικών αλλοιώσεων και επιγενών διεργασιών με κατάληξη την εμφάνιση δυσπλασίας [258,265]. Αντίστοιχες επιδράσεις του παλινδρομούντος υλικού παρατηρούνται και στον λάρυγγα, όπου έχει διαπιστωθεί ότι η παρουσία χολικών αλάτων και πεψίνης, σε συνδυασμό με το οξύ, έχουν αθροιστική δράση στην προκαλούμενη βλάβη [250,266].

Φαίνεται ότι η επίδραση των χολικών αλάτων είναι άλλοτε ευοδωτική και άλλοτε ανασταλτική στη δράση διαφόρων πεπτικών ενζύμων, όπως η θρυψίνη και η πεψίνη, επί του βλεννογόνου του οισοφάγου [171,265] (εικόνα 5). Αποτελέσματα εκτεταμένων μελετών σχετικά με τον ακριβή μηχανισμό πρόκλησης και τη φύση των προκαλούμενων από την παρουσία χολής βλαβών, δείχνουν ότι η ικανότητα των χολικών αλάτων να προκαλέσουν βλεννογονικές αλλοιώσεις εξαρτάται από τη σύζευξή τους ή μη με άλλες ουσίες, καθώς και από το pH του παλινδρομούντος υλικού [171]. Συγκεκριμένα, τα συζευγμένα με ταυρίνη χολικά οξέα, ταυροχολικό και ταυροδεοξυχολικό, προκαλούν δυνητικά βλάβες σε pH 2, ενώ οι ασύζευκτες μορφές τους ασκούν τη μέγιστη βλαπτική τους δράση σε pH 7 [267]. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν προηγούμενες ανάλογες παρατηρήσεις σε πειραματόζωα, οι οποίες οδήγησαν στη διαπίστωση της βλαπτικής δράσης της θρυψίνης σε αλκαλικό pH [268]. Επιπλέον, μελέτες οι οποίες αφορούν στην επίδραση του HCl στη δράση πεπτικών ενζύμων και χολικών αλάτων έχουν δείξει ότι σε pH 2 η θρυψίνη δεν ασκεί καμιά βλαπτική επίδραση στο βλεννογόνο και το ταυροχολικό οξύ είναι επίσης αδρανές σε ουδέτερο και αλκαλικό pH [269,270]. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν βλεννογονικές βλάβες στον οισοφάγο πειραματόζων σε όξινο περιβάλλον από την παρουσία, εκτός των χολικών αλάτων, της λυσολεκθίνης, φυσιολογικού συστατικού του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου [271]. Τέλος, η παρουσία μη-συζευγμένων χολικών οξέων όπως το χολικό, φαίνεται ότι αυξάνει τη βλαπτική

δράση της θρυψίνης σε pH 7 [269], ενώ η δράση της πεψίνης στο βλεννογόνο του οισοφάγου αναστέλλεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο από τα συζευγμένα χολικά οξέα [270]. Συμπερασματικά, υφίσταται συνεργική δράση μεταξύ του HCl και της πεψίνης, όπως επίσης μεταξύ του HCl, των συζευγμένων χολικών οξέων και της λυσολεκιθίνης. Παρομοίως, υπάρχει συνεργική δράση μεταξύ των ασύζευκτων χολικών οξέων και της θρυψίνης, επί απουσίας HCl. Άρα, για κάθε τιμή του ενδοοισοφαγικού pH, από το πλέον όξινο μέχρι και την τιμή του 7, υπάρχουν συστατικά των παλινδρομούστων χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων, τα οποία είναι βλαπτικά για τον οισοφαγικό βλεννογόνο.

Αν και η δράση των συζευγμένων και μη-συζευγμένων χολικών οξέων αναλόγως του επικρατούντος ενδοοισοφαγικού pH έχει διευκρινισθεί, ερωτηματικά παραμένουν για το εάν η παλινδρόμηση αποκλειστικά και μόνο χολής είναι δυνατόν να οδηγήσει στην εμφάνιση οισοφαγικών βλεννογονικών αλλοιώσεων και επιπλοκών. Παρά το γεγονός ότι η παλινδρόμηση χολής σπανίως συμβαίνει επί απουσίας όξινης παλινδρόμησης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη επέμβαση στο στομάχι [272] και παρά τις αναφορές για εμφάνιση κυλινδρικού επιθηλίου σε γαστρεκτομηθέντες ασθενείς [273], η γενική πεποίθηση είναι ότι η παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου χωρίς τη σύγχρονη ύπαρξη σημαντικής όξινης παλινδρομώσεως ευθύνεται μεν για την εμφάνιση παλινδρομικών συμπτωμάτων, αλλά δεν καταλήγει στην ανάπτυξη οισοφαγίτιδας ή άλλων βλεννογονικών βλαβών [171,235].

Τα ανωτέρω δεδομένα αποτελούν τη βάση στην οποία στηρίζεται η συντηρητική θεραπεία της δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΔΓΟΠΝ) με τη χρήση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Η ελάττωση του μεγέθους και της βαρύτητας της παλινδρόμησης η οποία παρατηρείται με τη χρήση των φαρμάκων αυτών, αποδίδεται αφενός στην ελάττωση της παραγωγής του HCl και αφετέρου στη συνολική μείωση του όγκου του παλινδρομούστος υλικού. Ως αποτέλεσμα, παλινδρομεί μικρότερος όγκος γαστρικού περιεχομένου με ελαττωμένη οξύτητα. Υπό τις συνθήκες αυτές, τόσο η άμεση, όσο και η μέσω πεπτικών ενζύμων και χολικών οξέων βλαπτική δράση του HCl, ελαχιστοποιείται [274]. Παρόλα αυτά, εξακολουθούν να υπάρχουν κάποια βασικά σημεία τα οποία επιδέχονται κριτικής. Έχει τεκμηριωθεί η βλαπτική επίδραση της κατά ώσεις παλινδρόμησης οξέος στον οισοφάγο και έχει ταυτοποιηθεί η συμβολή της στις διαδικασίες παθολογικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού [275,276]. Η προφυλακτική δράση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων είναι άρα εφικτή μόνο στην περίπτωση κατά την οποία η καταστολή της παραγωγής του οξέος από τον στόμαχο είναι πλήρης και συνεχής, κατάσταση η οποία όμως πρακτικώς δεν επιτυγχάνεται. Επιπλέον, πολύ πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη pH-μετρία και Bilitec, έδειξαν ότι ποσοστό 50-

60% των ασθενών αυτών συνέχιζαν να παρουσιάζουν παθολογική έκθεση του οισοφάγου στο δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο, ενόσω ευρίσκονταν υπό αγωγή με PPI [277,278]. Τα ευρήματα αυτά ανατρέπουν τη μέχρι σήμερα επικρατούσα άποψη ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ελέγχουν ικανοποιητικά τόσο την όξινη, όσο και την αλκαλική παλινδρόμηση στον οισοφάγο.

Υπάρχουν μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν την ιδιαιτέρως αυξημένη βλαπτική δράση των ασύζευκτων χολικών οξέων στον οισοφαγικό βλεννογόνο, όταν το περιβάλλον γίνεται αλκαλικό με τη δράση των ανωτέρω φαρμακευτικών παραγόντων [279]. Παρότι ο συνολικός χρόνος έκθεσης του οισοφάγου στα χολικά οξέα μειώνεται με τη δράση των PPI, τα τελευταία είναι δυνατόν να γίνουν ιδιαίτερα τοξικά. Έχει δειχθεί ότι η αλκαλοποίηση του γαστρικού περιβάλλοντος οδηγεί στην υπερανάπτυξη μικροβίων. Στο στόμαχο οι περισσότεροι μικροοργανισμοί προέρχονται από τη στοματική κοιλότητα, αλλά ακόμη κι αυτοί είναι ικανοί να μετατρέψουν τα συζευγμένα χολικά οξέα σε ασύζευκτα [280,281]. Η βακτηριδιακή δραστηριότητα οδηγεί επίσης στη δημιουργία των δευτερογενών χολικών αλάτων, όπως το δεοξυχολικό, το οποίο θεωρείται το πιο τοξικό από τα χολικά οξέα. Επίσης, η καταστολή του οξέος δυνατόν να οδηγήσει στην αύξηση της συγκέντρωσης των χολικών οξέων τα οποία παλινδρομούν στον οισοφάγο με το ελάχιστο διαθέσιμο γαστρικό υγρό [278]. Τα ανωτέρω ευρήματα δικαιολογούν την άποψη πολλών συγγραφέων, οι οποίοι αναφέρουν ότι η θεραπεία με κατασταλτικά του οξέος δυνατόν τελικά να αποβεί επιβλαβής για τους ασθενείς [282]. Πράγματι, φαίνεται ότι η αύξηση της επίπτωσης του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου τα τελευταία χρόνια σχετίζεται με την ευρεία πλέον χρήση των κατασταλτικών του οξέος, όπως οι ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων ισταμίνης και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων [283,284].

Νεότερα δεδομένα, τα οποία αφορούν στην παθοφυσιολογία της παλινδρόμησης, ενοχοποιούν την αυξημένη συχνότητα παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ, ιδιαιτέρως στις περιπτώσεις, όπου δεν ανευρίσκεται ανεπάρκεια του σφιγκτηριακού του μηχανισμού [285]. Σε μελέτη στην οποία εφαρμόστηκε ο συνδυασμός ενδοαυλικής αντιστασιομετρίας με μανομετρία, διαπιστώθηκε ότι ο πρωταρχικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός της μη όξινης παλινδρόμησης ήταν η αυξημένη συχνότητα παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ [286]. Η βακλοφαίνη, αγωνιστής των GABA B-υποδοχέων, φαίνεται ότι αναστέλλει τις παροδικές χαλάσεις του ΚΟΣ και μειώνει κατά συνέπεια την μεταγευματική έκθεση του οισοφάγου στο οξύ [287]. Αντίστοιχα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί, μετά από χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με αλκαλική παλινδρόμηση και ανθεκτικότητα στη θεραπεία με υψηλές δόσεις PPI [288]. Ο πλέον αποτελεσματικός και “φυσιολογικός” τρόπος καταργήσεως της ΔΓΟΠΝ είναι οι

αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις, για τις οποίες θα γίνει λεπτομερέστερη αναφορά στο κεφάλαιο της χειρουργικής θεραπείας της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης [289,290].

ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ & ΕΝΤΕΡΟΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Ακτινολογική Μελέτη Οισοφάγου

Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος ακτινολογικής μελέτης του οισοφάγου είναι το οισοφαγογράφημα διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης, με τον ασθενή τοποθετημένο σε όρθια αριστερή λοξή θέση. Η εξέταση έχει ως κύριους στόχους τη μορφολογική μελέτη του οργάνου, την ανάλυση της λειτουργίας του, την τεκμηρίωση της ΓΟΠ και την ανάδειξη και αξιολόγηση του μεγέθους και του τύπου της διαφραγματοκήλης. Η τεχνική του οισοφαγογραφήματος εξασφαλίζει άριστη απεικόνιση λόγω της επίτευξης διάτασης του αυλού του οισοφάγου σε συνδυασμό με τη βλεννογονική επίστρωση με υψηλής πυκνότητας διαλύματος βαρίου [291]. Οι παράμετροι οι οποίοι αξιολογούνται αφορούν κυρίως: α) στη βλεννογονική παρυφή, β) στη διαμόρφωση της επιφάνειας, η οποία οφείλει να είναι ομαλή και να εμφανίζει τρία εντυπώματα αντίστοιχα με τα φυσιολογικά στενώματα του οισοφάγου και γ) στη διάμετρο του αυλού, η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2-3cm όπως αυτή μετράται 8cm κεντρικά του ΚΟΣ (εικόνα 6). Η γαστροοισοφαγική συμβολή απεικονίζεται με τη μορφή ενός λεπτού εγκάρσιου δακτυλίου όταν είναι ανοικτή ή με τη μορφή ακτινοειδών πτυχών (σημείο ροζέτας) στην αντίθετη περίπτωση [292]. Η ανάδειξη και αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της διαφραγματοκήλης, ιδιαίτερα αυτής με μέγεθος >2cm, η οποία δεν ανατάσσεται στα μεταξύ των καταπόσεων διαστήματα, έχει ιδιαίτερη σημασία στον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών με ΓΟΠ [293]. Επίσης, αναγνωρίζονται η φύση των συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου και ο τρόπος διακίνησης του υγρού περιεχομένου του αυλού του, στοιχεία τα οποία αποτελούν πολύτιμες πληροφορίες σε περιπτώσεις όπου αναζητείται συγκεκριμένη παθολογία. Η τεχνική είναι απλή και άριστα ανεκτή από τον ασθενή, ο οποίος οφείλει να εκτελέσει τουλάχιστον 5 διαδοχικές



Εικ. 6: Φυσιολογικό οισοφαγογράφημα.

καταπόσεις διαλύματος βαρίου, όγκου 10 ml η κάθε μία. Οι καταπόσεις πρέπει να απέχουν χρονικά πάνω από 20 sec για την υπέρβαση της ανερέθιστης περιόδου του οισοφαγικού μυός. Η μέθοδος είναι αξιόπιστη με πολύ καλή συσχέτιση με τη μανομετρία, όπως δείχνουν διάφορες μελέτες [294]. Απαιτεί παρόλα αυτά ιδιαίτερη προσοχή σε τεχνικές λεπτομέρειες, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Σπινθηρογραφική Μελέτη Οισοφαγικής Κινητικότητας

Αποτελεί μέθοδο απλή, αναίμακτη, άριστα ανεκτή από τον ασθενή, η οποία διενεργείται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ποσοτικοποιεί τη διαταραχή και έχει υψηλή ευαισθησία. Ο ασθενής, μετά από 3ωρη νηστεία, καλείται να καταπιεί 15 ml νερού το οποίο περιέχει 300-500 μCi θειούχου κολλοειδούς σημασμένου με ραδιενεργό τεχνητό ($^{99\text{m}}\text{Tc-Sc}$) και ενώ ευρίσκεται τοποθετημένος ύπτια κάτω από τη γ-κάμερα. Ο έλεγχος περιλαμβάνει την μέτρηση της ραδιενέργειας στη περιοχή ενδιαφέροντος του οισοφάγου μετά από διαδοχικές καταπόσεις σε διαστήματα των 15 sec. Η διάβαση του οισοφάγου μετά από μια κατάποση υπολογίζεται μετρώντας τη ραδιενέργεια του οισοφάγου σε διαστήματα του 1 sec για τα αρχικά 15 sec [295].

Ενδοσκοπικός Έλεγχος Οισοφάγου

Η κύρια ένδειξη της ενδοσκόπησης, στο διαγνωστικό έλεγχο ασθενών με κινητικές παθήσεις του οισοφάγου ή ΓΟΠ, είναι ο αποκλεισμός οργανικής νόσου ως αιτία των συμπτωμάτων. Επιπλέον, η ενδοσκόπηση δυνατόν να λειτουργήσει και θεραπευτικά με την απομάκρυνση ενσφηνωμένου βλωμού σε ασθενείς με κινητικές διαταραχές του τύπου της αχαλασίας ή με την διενέργεια αεροδιαστολών του κατώτερου οισοφάγου [296]. Λόγω της συχνής ατυπίας των συμπτωμάτων της ΓΟΠ, η ενδοσκόπηση καθίσταται μέθοδος πρώτης εκλογής για ασθενείς με δυσφαγία, απώλεια βάρους, αναιμία, άτυπα ή εξωοισοφαγικά ενοχλήματα, συχνά ή μακροχρόνια συμπτώματα και συχνές υποτροπές. Σημαντικός είναι εξάλλου ο ρόλος της στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της εφαρμοσθείσας θεραπείας [297]. Οι ανωτέρω εφαρμογές καθιστούν την ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού πολύτιμη εξέταση.

Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ είναι σημαντικό να προκαθορισθεί η ύπαρξη και ο βαθμός των βλεννογονικών βλαβών, ώστε να επιλεγθεί η κατάλληλου τύπου και διάρκειας θεραπευτική προσέγγιση. Η παλαιότερα χρησιμοποιούμενη ενδοσκοπική ταξινόμηση της οισοφαγίτιδας

κατά Savary-Miller [298] ευρίσκει ακόμη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη, αν και έχουν γίνει προσπάθειες τροποποίησής της με σκοπό την ακριβέστερη και πλέον αξιόπιστη περιγραφή των βλεννογονικών βλαβών. Έτσι, τα τελευταία χρόνια αντικαθίσταται σταδιακά από μια τροποποιημένη ενδοσκοπική ταξινόμηση (κατά Los Angeles), η οποία θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει πληρέστερα τα ενδοσκοπικά ευρήματα και ανταποκρίνεται καλύτερα στις ανάγκες του θεραπευτικού σχεδιασμού των ασθενών με ΓΟΠΝ [299].

Ενδοσκοπική Ταξινόμηση Οισοφαγίτιδας κατά Los Angeles

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

Η μεγαλύτερη όμως συμβολή της ενδοσκόπησης σε περιπτώσεις ασθενών με ΓΟΠΝ είναι η αναγνώριση και παρακολούθηση της εξέλιξης των επιπλοκών της νόσου. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση των πεπτικών στενώσεων, οι οποίες παρατηρούνται σε ποσοστό 2-10% και του οισοφάγου Barrett ο οποίος εμφανίζεται στο 10-15% των ασθενών με βαριά και μακροχρόνια ΓΟΠ. Η αναγνώριση γλωσσίδων γαστρικού επιθηλίου οι οποίες επεκτείνονται άνωθεν της γραμμής "Z", η συνολική μετατόπιση της γραμμής προς τα άνω και η ανεύρεση νησίδων κυλινδρικού επιθηλίου μέσα στο βλεννογόνο του οισοφάγου, θέτουν ισχυρή υπόνοια για την ύπαρξη οισοφάγου Barrett, η διάγνωση του οποίου απαιτεί σε κάθε περίπτωση ιστολογική εξέταση του αντιπροσωπευτικού υλικού βιοψίας από την ύποπτη περιοχή [300]. Η

ενδοσκοπική λήψη βιοψιών είναι επίσης απαραίτητη για την επιτήρηση της περιοχής και την πρώιμη ανάδειξη δυσπλαστικών αλλοιώσεων ή καρκίνου.

Στατική Μανομετρία Οισοφάγου

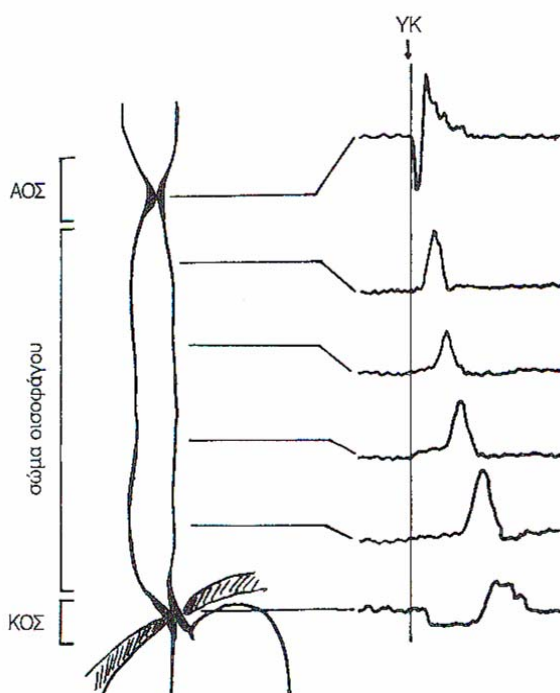
Η μανομετρία αποτελεί μια μέθοδο καταγραφής και ανάλυσης των πιέσεων οι οποίες επικρατούν κάθε στιγμή στον αυλό του οισοφάγου και στην περιοχή των δύο σφιγκτηριακών ζωνών του, αλλά και των μεταβολών τους. Η εξέταση δυνατόν να διενεργηθεί με τη βοήθεια δύο συστημάτων. Όσον αφορά στο σύστημα των ενδοαυλικών μετατροπών, οι μετατροπείς ευρίσκονται προσαρμοσμένοι πάνω στο μανομετρικό καθετήρα, ενώ στο σύστημα της ενδοαυλικής έγχυσης ύδατος ευρίσκονται εκτός του σώματος του καθετήρα και διεγείρονται έμμεσα με τη βοήθεια στήλης νερού το οποίο ρέει από το μανομετρικό καθετήρα.

Το όλο σύστημα της μανομετρίας περιλαμβάνει: α) την υδροπνευματική αντλία συνεχούς τριχοειδικής έγχυσης, η οποία είναι υπεύθυνη για τη διοχέτευση νερού μέσα στο μανομετρικό καθετήρα, έτσι ώστε η ροή του να είναι σταθερή στα 0,6 ml/min, β) τους μετατροπείς πιέσεις (transducers), γ) το μανομετρικό καθετήρα, ο οποίος συνήθως διαθέτει 6-8 αυλούς για τα αντίστοιχα καταγραφικά κανάλια και έχει τη δυνατότητα να φέρει στο περιφερικό του άκρο επίμηκες εξωτερικό μπαλόκι-μανίκι για τον πλέον αξιόπιστο έλεγχο του ΚΟΣ (dent-sleeve), δ) την καταγραφική συσκευή, η οποία έχει μικρό μέγεθος, συνδέεται με τον Η/Υ για τη μεταφορά και επεξεργασία των δεδομένων και δυνατόν να χρησιμεύσει και σε περιπατητικές μελέτες και ε) τον Η/Υ, ο οποίος με τη βοήθεια του ανάλογου προγράμματος, διενεργεί την ανάλυση των στοιχείων, ώστε να είναι εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων [301,302]. Το όλο σύστημα χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλή ευενδοτότητα, με αποτέλεσμα η μέτρηση των πιέσεων του οισοφαγικού αυλού και των σφιγκτηριακών ζωνών να μεταφέρεται αυτούσια στους μετατροπείς πίεσης, επιτρέποντας αξιόπιστη καταγραφή και ανάλυση.

Η προετοιμασία του ασθενούς για τη διενέργεια της μανομετρίας περιλαμβάνει, 6ωρη τουλάχιστον νηστεία, διακοπή φαρμακευτικών παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν την κινητική συμπεριφορά του οισοφάγου, 12ωρη αποχή από το κάπνισμα και αποφυγή εκτέλεσης άλλης εξέτασης η οποία αφορά τον οισοφάγου πριν τη μανομετρία. Αφού το όλο σύστημα ελεγχθεί για τη σωστή του λειτουργία και γίνει βαθμονόμηση των μετατροπών εισάγεται ο μανομετρικός καθετήρας διαρινικά και ελέγχεται η σωστή του θέση στη βαθιά εισπνοή. Οι οπές οι οποίες ευρίσκονται στο στόμαχο καταγράφουν θετικό κύμα πίεσης, ενώ αυτές οι οποίες ευρίσκονται στον αυλό του οισοφάγου, αρνητικό. Η μανομετρική μελέτη της

οισοφαγικής κινητικότητας διενεργείται κατά τη διάρκεια 10 υγρών καταπόσεων 5-10 ml νερού και σε μεσοδιαστήματα μεγαλύτερα των 20 sec. Τα απαραίτητα βήματα περιλαμβάνουν: α) τη μέτρηση της μέσης πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ, β) τη μελέτη της χάλασης του ΚΟΣ με ταυτόχρονη καταγραφή της πίεσης του γαστρικού θόλου και του αυλού του οισοφάγου, γ) τη μελέτη των συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου στα τρία τριτημόριά του και σε αποστάσεις 5, 10 και 15cm από το άνω όριο του ΚΟΣ και δ) την ποιοτική μελέτη του ΑΟΣ και του γραμμωτού οισοφάγου [301,303]. Οι υποχρεωτικές μετρήσεις των παραμέτρων της κινητικότητας του οισοφάγου περιλαμβάνουν τον ποσοτικό προσδιορισμό των περισταλτικών συσπάσεων στα περιφερικά 10cm του σώματος του οργάνου, τον προσδιορισμό των παραμέτρων των συσπάσεων (ύψος, διάρκεια και μορφολογία), τον υπολογισμό της μέσης πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ και το βαθμό χάλασής του κατά τη διάρκεια της κατάποσης, υπολογιζόμενος ως η υπολειπόμενη πίεση πάνω από την πίεση του γαστρικού θόλου (εικόνα 7). Προαιρετικά και αναλόγως με τις ενδείξεις, δυνατόν να υπολογισθούν επιπλέον η διάρκεια, η μέση ταχύτητα προώθησης και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (ισχύς) των συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου, καθώς και το μήκος, η διάρκεια χάλασης και το ύψος της μετακαταποτικής σύσπασης του ΚΟΣ [301].

Η στατική μανομετρία του οισοφάγου αποτελεί σημαντική εξέταση για τη διάγνωση κινητικών παθήσεων του οργάνου, αλλά και για τον έλεγχο της κινητικότητας σε ασθενείς με βλεννογονικές βλάβες ως απόρροια χρόνιας ΓΟΠΝ. Οι βασικές κλινικές ενδείξεις για τη διενέργεια της στατικής μανομετρίας περιλαμβάνουν: α) την τεκμηρίωση της ακτινολογικής διάγνωσης της αχαλασίας και του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού, β) τη διερεύνηση ασθενών με άτυπο ή μη καρδιακής αιτιολογίας θωρακικό άλγος, γ) τη διαγνωστική προσπέλαση της δυσφαγίας, δ) τη διερεύνηση



Εικ.7: Μανομετρική καταγραφή φυσιολογικής υγρής κατάποσης.

πιθανής οισοφαγικής προσβολής από συστηματικά ή μεταβολικά νοσήματα και νευρομυϊκές παθήσεις, ε) τον προεγχειρητικό έλεγχο της κινητικότητας του οισοφάγου, στ) τη διερεύνηση μετεγχειρητικής συμπτωματολογίας, ζ) την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και σπανιότερα η) τη διαφορική διάγνωση του τύπου της χρόνιας ιδιοπαθούς εντερικής ψευδοαπόφραξης με συμμετοχή του οισοφάγου και τον αποκλεισμό κινητικής διαταραχής του τελευταίου σε ασθενείς με πιθανή νευρογενή ανορεξία. Η στατική μανομετρία του οισοφάγου έχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα, όπως την άμεση μέτρηση της οισοφαγικής κινητικότητας, τη δυνατότητα αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων της, το μηδενικό κίνδυνο επιπλοκών και τη μη έκθεση σε ακτινοβολία. Μειονεκτεί στο ότι είναι επεμβατική μέθοδος, ενίοτε όχι καλά ανεκτή από τον ασθενή, είναι σχετικά χρονοβόρα εξέταση, δεν παρέχει πάντα παθολογικά ευρήματα και απαιτεί σημαντική εκπαίδευση στην εκτέλεση και ερμηνεία της.

Η αλματώδης εξέλιξη της τεχνολογίας παρέχει πλέον νέες δυνατότητες στη μελέτη της κινητικότητας του οισοφάγου. Η *τρισδιάστατη απεικόνιση του ΚΟΣ* είναι μέθοδος η οποία χρησιμοποιεί συγκεκριμένο λογισμικό ανάλυσης των δεδομένων τα οποία συλλέγονται κατά τη διάρκεια της εξέτασης και επιτρέπει τη μέτρηση των κινητικών παραμέτρων του σφιγκτήρα τόσο στον κατακόρυφο, όσο και τον οριζόντιο άξονα, καθώς και την ανάδειξη της ασυμμετρίας τους [304]. Η μέθοδος θεωρείται η πλέον αξιόπιστη στη μελέτη του ανεπαρκούς σφιγκτήρα προ και μετά θολοπλαστική [305], καθώς και στην εκτίμηση του αποτελέσματος της αεροδιαστολής ή της μυοτομής στην αχαλασία, όπου οι θεραπευτικές μέθοδοι αποσκοπούν στο να καταργήσουν τη συμμετρική αύξηση της πίεσης του ΚΟΣ προς αποκατάσταση της φυσιολογικής ασυμμετρίας [306].

Με σκοπό τη βελτίωση των γνώσεων της παθοφυσιολογίας αλλά και των κλινικών εφαρμογών τους, αναπτύχθηκε πρόσφατα μια νέα τεχνική μανομετρίας, γνωστή ως *τοπογραφική μανομετρία*. Πρόκειται για καταγραφή και ανάλυση με τη βοήθεια εξειδικευμένων προγραμμάτων πολλών μανομετρικών δεδομένων από μεγάλο αριθμό σημείων καταγραφής, τα οποία όταν απέχουν μεταξύ τους λιγότερο από 2cm καθιστούν δυνατή την εξέταση των χωροχρονικών σχέσεων των καταγεγραμμένων πιέσεων και την απεικόνισή τους στον κατακόρυφο άξονα [307]. Η εξέταση διενεργείται αποκλειστικά με μανομετρικό σύστημα έγχυσης και θεωρείται ακριβέστερη της κλασικής μανομετρίας στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας [308] και στην ακριβή διάγνωση κινητικών διαταραχών, οι οποίες δυνατόν να προσβάλλουν τμηματικά τον οισοφάγο, όπως ο οισοφάγος καρυοθραύστης [307].

Σε μια προσπάθεια πληρέστερης καταγραφής της οισοφαγικής κινητικότητας και σύνδεσης των κινητικών μεταβολών με τις μεταβολές του ενδοαυλικού pH και τα συμπτώματα του

ασθενούς, εισήχθη στην ερευνητική κυρίως πράξη, η *24ωρη φορητή μανομετρία* του οισοφάγου. Η εξέταση αυτή, η οποία σταδιακά αποκτά τις ανάλογες κλινικές εφαρμογές, διενεργείται με ένα σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει τη φορητή συσκευή καταγραφής, το μανομετρικό καθετήρα και το λογισμικό ανάλυσης του Η/Υ. Η 24ωρη φορητή μανομετρία συνδυάζεται με την αντίστοιχη 24ωρη καταγραφή του ενδοοισοφαγικού pH και με την εκτέλεση ΗΚΓ και ως εκ τούτου παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σε περιπτώσεις ασθενών με θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας, δυσφαγία, διαταραχών κατάποσης, χρόνιο βήχα και άτυπα παλινδρομικά ενοχλήματα [309]. Τα μετρούμενα μεγέθη κινητικότητας περιλαμβάνουν: α) το δείκτη συσχέτισης συμπτωμάτων, β) τους δείκτες συσχέτισης κινητικότητας-παλινδρομικών επεισοδίων και γ) τις ποικίλες παραμέτρους της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου, οι οποίες περιλαμβάνουν τόσο ποσοτικοποίηση, όσο και κατηγοριοποίηση των μετρούμενων παραμέτρων. Η φορητή μανομετρία του οισοφάγου πλεονεκτεί έναντι της στατικής γιατί επιτρέπει τον έλεγχο της κινητικής συμπεριφοράς του οισοφάγου με συνεχή και παρατεταμένη καταγραφή, υπό φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες και με σύγχρονη παρακολούθηση του επικρατούντος ενδοοισοφαγικού pH. Παρέχεται λοιπόν, τουλάχιστον θεωρητικά, η δυνατότητα αντιπροσωπευτικότερου ελέγχου της οισοφαγικής κινητικότητας, η οποία δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί με την περιορισμένου χρόνου στατική μανομετρία η οποία διενεργείται σε συγκεκριμένη θέση του ασθενούς και αποκλειστικά με υγρές καταπόσεις [310].

24ωρη Φορητή pH-Μετρία

Πρόκειται για παρατεταμένη καταγραφή του ενδοοισοφαγικού pH και είναι η μόνη εξέταση η οποία επιτρέπει τον παθοφυσιολογικό διαχωρισμό της φυσιολογικής από την παθολογική όξινη ΓΟΠ, αφού αποτελεί ποσοτική μέθοδο μέτρησης του χρόνου έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ κάτω από ποικίλες συνθήκες και καθημερινές δραστηριότητες. Το όριο του ενδοοισοφαγικού pH το οποίο χρησιμοποιείται για την ανάλυση των αποτελεσμάτων και κάτω από το οποίο πιστοποιείται παλινδρομικό επεισόδιο, είναι το 4 [311] (εικόνα 8). Η διενέργεια της εξέτασης γίνεται με τη βοήθεια συστήματος το οποίο περιλαμβάνει: α) τον pHμετρικό καθετήρα, στον οποίο περιέχεται το ηλεκτρόδιο καταγραφής του pH, το οποίο συνήθως κατασκευάζεται από αντιμόνιο, β) την καταγραφική συσκευή, η οποία έχει μικρό μέγεθος και βάρος και εφαρμόζεται στο σώμα του εξετάζοντος, γ) το λογισμικό ανάλυσης των δεδομένων και δ) τον Η/Υ. Για τη βαθμονόμηση του pHμετρικού καθετήρα χρησιμοποιούνται ειδικά ρυθμιστικά διαλύματα με ακραίες τιμές pH. Η προετοιμασία του ασθενούς περιλαμβάνει

την αποφυγή λήψης τροφής και υγρών για τουλάχιστον 6 ώρες πριν την εξέταση και τη διακοπή φαρμάκων τα οποία επηρεάζουν την κινητικότητα του πεπτικού και τη γαστρική έκκριση. Ο pHμετρικός καθετήρας εισάγεται διαρινικά, έτσι ώστε το περιφερικό του άκρο, το οποίο φέρει και το ηλεκτρόδιο καταγραφής του pH, να ευρίσκεται 5cm κεντρικά του μανομετρικά καθοριζόμενου ΚΟΣ. Αφού ο καθετήρας στερεωθεί στη σωστή θέση και το ηλεκτρόδιο αναφοράς στο δέρμα του ασθενούς, ο τελευταίος είναι ελεύθερος να ακολουθήσει τις συνήθεις καθημερινές του δραστηριότητες. Μετά το τέλος της καταγραφής, ο καθετήρας αφαιρείται και τα δεδομένα καταχωρούνται στο ανάλογο λογισμικό για επεξεργασία και ανάλυση. Η διατήρηση ημερολογίου δραστηριοτήτων από πλευράς ασθενούς είναι σημαντική για την αξιοπιστία των παρερχομένων πληροφοριών της ανάλυσης [29,312]. Οι παράμετροι της 24ωρης pH-μετρίας οι οποίες αναλύονται αυτόματα από τα σύγχρονα λογισμικά για κάθε μία από τις χρονικές περιόδους της 24ωρης δραστηριότητας του ατόμου (όρθια και κατακεκλιμένη θέση, γεύμα και μεταγευματική περίοδος), είναι: ο συνολικός χρόνος με pH<4, ο χρόνος με pH<4 σε όρθια θέση, ο χρόνος με pH<4 σε κατακεκλιμένη θέση, το % του συνολικού χρόνου με pH<4, το % του χρόνου με pH<4 σε όρθια θέση, το % χρόνου με pH<4 σε κατακεκλιμένη θέση, ο συνολικός αριθμός των παλινδρομικών επεισοδίων, ο συνολικός αριθμός των παλινδρομικών επεισοδίων διάρκειας >5 min και η χρονική διάρκεια του μεγαλύτερου παλινδρομικού επεισοδίου. Οι φυσιολογικές τιμές των ανωτέρω παραμέτρων μετρήθηκαν σε ασυμπτωματικούς μάρτυρες και τα ανώτερα φυσιολογικά όρια καθορίστηκαν ως οι καμπύλες 95%. Από τις καμπύλες αυτές υπολογίσθηκαν για κάθε παράμετρο η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση, από τις οποίες προκύπτει μια βαθμολογία για την κάθε παράμετρο, η οποία δίνεται από τον τύπο:

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

Το άθροισμα όλων των βαθμολογιών των μετρούμενων παραμέτρων δίνει την τελική συνολική βαθμολογία (total composite score) [313], η οποία υπερέχει καθεμιάς παραμέτρου χωριστά στη διάγνωση των ασθενών με ΓΟΠΝ. Παρόλα αυτά, ο πλέον αξιόπιστος και ευρέως αποδεκτός δείκτης όξινης παλινδρόμησης είναι ο συνολικός χρόνος με pH<4.

Μια από τις κύριες δυνατότητες της 24ωρης pH-μετρίας είναι η διερεύνηση της σχέσης συμπτωμάτων – παλινδρόμησης, με την ανάλυση των τιμών του ενδοοισοφαγικού pH εντός χρονικού διαστήματος 2 min πριν και μετά το σύμπτωμα. Ο υπολογιζόμενος συμπτωματικός δείκτης αφορά στα συμπτωματικά επεισόδια τα οποία συμπίπτουν με παλινδρόμηση προς το συνολικό αριθμό των συμπτωματικών επεισοδίων και εάν υπερβαίνει το 75% θεωρείται ως

αποδεικτικός της σχέσης, ενώ εάν ευρεθεί κάτω του 25% αποκλείει τη σχέση παλινδρόμησης – ενοχλήματος [314]. Το παλινδρομικό επεισόδιο ορίζεται ως η απότομη πτώση του pH σε τιμές κάτω του 4, σε αντίθεση με τη συχνά καταγραφόμενη σταδιακή και πιο παρατεταμένη πτώση του pH, η οποία αποδίδεται στην επίδραση της διάσπασης των τροφών στον οισοφαγικό αυλό σε περιπτώσεις καθυστερημένης κάθαρσης του οργάνου. Αν και η 24ωρη pH-μετρία θεωρείται αξιόπιστη και ευαίσθητη μέθοδος, η επαναληψιμότητά της είναι αμφισβητήσιμη εξ αιτίας της υψηλής βιολογικής μεταβλητότητας της ΓΟΠΝ [315]. Εξ άλλου οι φυσιολογικές τιμές των μετρούμενων μεταβλητών διαφέρουν σημαντικά, εξαρτώμενες από τις συνθήκες διαβίωσης και τις διατροφικές συνήθειες. Οι βασικές κλινικές ενδείξεις της 24ωρης φορητής pH-μετρίας είναι: α) η ύπαρξη τυπικών ενοχλημάτων ΓΟΠΝ με αρνητική ενδοσκόπηση και χωρίς ανταπόκριση στην αντιεκκριτική αγωγή, β) η ύπαρξη άτυπων συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, γ) η αποτυχία απάντησης στη φαρμακευτική αγωγή, δ) η τεκμηρίωση της παθολογικής παλινδρόμησης πριν από αντιπαλινδρομική επέμβαση και ε) η διερεύνηση συμπτωμάτων μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση, μυστομή ή άλλη επέμβαση στο ανώτερο πεπτικό. Είναι σημαντικό τέλος να τονισθεί ότι η 24ωρη pH-μετρία δεν δίνει πληροφορίες για την αιτιολογία της όξινης παλινδρόμησης.

Μία νέα μέθοδος pH-μετρίας αναπτύχθηκε τελευταία, η κάψουλα του Bravo, η οποία δεν απαιτεί τον καθετηριασμό του οισοφάγου, όπως η κλασική pH-μετρία. Οι πρώτες συγκριτικές μελέτες αναφέρουν βελτίωση τόσο στην ακρίβεια και ευαισθησία, όσο και στην ανοχή της νέας μεθόδου από τους ασθενείς [316].

Δοκιμασίες Πρόκλησης Οισοφαγικού Άλγους

Έχουν ως σκοπό την αναπαραγωγή οισοφαγικών συμπτωμάτων μετά από εξωγενή χορήγηση ή επίδραση διαφόρων παραγόντων, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες τα αυτόματα ενοχλήματα του ασθενούς έχουν διαλείποντα χαρακτήρα ή απουσιάζουν κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η κύρια ένδειξή τους είναι η διερεύνηση του οπισθοστερνικού άλγους με χαρακτηριστικές καρδιακής νόσου, όταν η τελευταία έχει αποκλεισθεί [29].

Δοκιμασία Εδροφωνίου (Tensilon Test)

Είναι ίσως η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δοκιμασία για την ταυτοποίηση της οισοφαγικής προέλευσης του οπισθοστερνικού άλγους. Το εδροφώνιο είναι αναστολέας της χολινεστεράσης και χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε δόση 80 mg/Kg διεγείρει την κινητικότητα του οισοφάγου. Η δοκιμασία διενεργείται με παράλληλη χορήγηση placebo (1ml φυσιολογικού

ορού) και θεωρείται θετική όταν η χορήγηση εδροφωνίου οδηγεί εντός 5 min σε αναπαραγωγή άλγους παρόμοιου με αυτό το οποίο ο ασθενής αιτιάζεται αυτόματα [29]. Η δοκιμασία είναι θετική στο 20-30% των ασθενών με οπισθοστερνικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας, αλλά όχι σε ασυμπτωματικούς μάρτυρες [317]. Η μικρή θετική προγνωστική αξία της και ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών οι οποίες επιβάλλουν τη διάθεση ατροπίνης για άμεση χρήση, αποτελούν τα σημαντικότερα μειονεκτήματα της μεθόδου. Για αυτό το λόγο πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια και καρδιακές αρρυθμίες [29,318].

Δοκιμασία Διάτασης Ενδοοισοφαγικού Ασκού

Συνίσταται στην τοποθέτηση ενός ασκού σε απόσταση 10cm κεντρικά του ΚΟΣ και τη βαθμιαία διάτασή του με αέρα κατά 1ml τη φορά, με ταυτόχρονη μανομετρική καταγραφή της κινητικής συμπεριφοράς του οισοφάγου. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν αναπαράγονται τα συμπτώματα του ασθενούς με την προοδευτική διάταση του ενδοοισοφαγικού ασκού, εφόσον αυτή δεν υπερβαίνει τα 8ml. Κατά τη διάρκεια της διάτασης του ασκού παράγεται συσπαστική δραστηριότητα στο σώμα του οισοφάγου και αναπαράγονται τα συμπτώματα στους μισούς περίπου ασθενείς με οπισθοστερνικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας, αλλά όχι σε υγιείς μάρτυρες [319]. Διαθέτει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία σε σχέση με τις φαρμακευτικές δοκιμασίες πρόκλησης, αλλά είναι σχετικά επιθετική εξέταση.

Δοκιμασία Έγχυσης Οξέος

Περιγράφηκε το 1958 από τους Bernstein και Baker [320] και αποσκοπεί στην ανάδειξη της ευαισθησίας του οισοφάγου στο οξύ και το συσχέτισμό της παρουσίας οξέος με την εμφάνιση συμπτωμάτων. Με τη χρήση καθετήρα διενεργείται τυφλή για τον ασθενή έγχυση στον ανώτερο οισοφάγο, αρχικά φυσιολογικού ορού για 10 min με ρυθμό 6-8ml/min και ακολούθως HCl 0,1N με τον ίδιο ρυθμό και για το ίδιο χρονικό διάστημα. Εάν η έγχυση HCl οδηγεί σε αναπαραγωγή των συμπτωμάτων του ασθενούς, διακόπτεται και εναλλάσσεται με έγχυση φυσιολογικού ορού. Εφόσον τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της έγχυσης του HCl και την έναρξη της έγχυσης του φυσιολογικού ορού εξαφανίζονται και επανεμφανίζονται κατά τη διάρκεια της δεύτερης έγχυσης διαλύματος οξέος, η δοκιμασία θεωρείται θετική [320], γεγονός το οποίο παρατηρείται στο 10-38% των ασθενών με ΓΟΠ [321,322]. Η δοκιμασία έχει σήμερα αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από την 24ωρη pH-μετρία, αφού αποδεικνύει απλώς την ευαισθησία του οισοφάγου στο οξύ και όχι την ύπαρξη ΓΟΠ.

Δοκιμασία Βετανεχόλης

Συνίσταται στην υποδόρια χορήγηση 40mg/Kg βετανεχόλης, ουσίας με χολινεργική δράση, και την ανίχνευση της έκλυσης οπισθοστερνικού άλγους και μεγάλου ύψους και διάρκειας μη προωθητικών συσπάσεων του λείου οισοφάγου. Οι ανωτέρω μεταβολές είναι ένδειξη απονεύρωσης του οργάνου. Η δοκιμασία είναι αρνητική στους φυσιολογικούς μάρτυρες και θετική σε ασθενείς με αχαλασία ή διάχυτο οισοφαγικό σπασμό [29].

Ενδοαυλική Ηλεκτρική Αντιστασιομετρία

Οι κλασικές τεχνικές όπως το οισοφαγογράφημα, η μανομετρία και η pH-μετρία του οισοφάγου χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη διερεύνηση των ασθενών με συμπτωματολογία πιθανά σχετιζόμενη με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Αν και αυτές οι τεχνικές είναι χρήσιμες στη διάγνωση και τον θεραπευτικό χειρισμό, παραμένει μια μεγάλη ομάδα ασθενών με συμπτωματολογία, χωρίς αιτιολογική διάγνωση παρά την εφαρμογή των ανωτέρω διαγνωστικών μεθόδων, όπως ασθενείς με τυπικά ή άτυπα συμπτώματα ΓΟΠ με φυσιολογική μανομετρία και pH-μετρία, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη θεραπεία με PPI [323]. Η οισοφαγική αντιστασιομετρία είναι μια νέα τεχνική, περιγραφείσα για πρώτη φορά το 1991 από τον Sinley [324]. Χρησιμεύει τόσο στη μελέτη μεταφοράς του βλωμού στον οισοφάγο, όσο και στον υπολογισμό όλων των μορφών (όξινη, ασθενώς όξινη και μη-όξινη) γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Η οισοφαγική αντιστασιομετρία βασίζεται στη μέτρηση της διαφοράς της ηλεκτρικής αντίστασης μεταξύ γειτονικών, σε μικρή απόσταση τοποθετημένων, ηλεκτροδίων κατά τη διάρκεια ενός καταποτικού ή παλινδρομικού κύματος. Τα κυλινδρικού σχήματος, μεταλλικά ηλεκτρόδια εφαρμόζονται σε ένα λεπτό πλαστικό καθετήρα, ο οποίος φέρεται εντός του οισοφαγικού αυλού. Κάθε γειτονικό ζευγάρι ηλεκτροδίων συνδέεται με ένα μετατροπέα, ο οποίος αποδίδει μία τιμή. Το αποτέλεσμα της μέτρησης αντιπροσωπεύει την ηλεκτρική αντίσταση στο ύψος του καθετήρα μεταξύ του συγκεκριμένου ζευγαριού ηλεκτροδίων. Η αντίσταση είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλεκτρικής δραστηριότητας του υλικού το οποίο ευρίσκεται εντός του οισοφάγου. Έτσι, ο αέρας προκαλεί αύξηση της αντίστασης, ενώ το καταπνόμενο ή παλινδρομικό υλικό προκαλεί πτώση της αντίστασης. Επιπλέον, διάταση του αυλού, πχ από το βλωμό, προκαλεί πτώση της αντίστασης, ενώ μείωση του εύρους του οισοφαγικού αυλού, πχ κατά την περίσταση προκαλεί αύξηση της αντίστασης [324].

Με το συνδυασμό αντιστασιομετρίας-μανομετρίας επιτρέπεται ο ταυτόχρονος προσδιορισμός της οισοφαγικής διάβασης και κινητικότητας, αποφεύγοντας την έκθεση του ασθενούς στην

ανεπιθύμητη ακτινοβολία [325]. Επίσης, ο συνδυασμός ταυτόχρονης αντιστασιομετρίας-ρΗμετρίας υπερτερεί της απλής ρΗμετρίας, αφού ανιχνεύει επιπλέον την ασθενώς όξινη και τη μη όξινη παλινδρόμηση [255].

Οι φυσιολογικές τιμές έχουν πλέον καθοριστεί [326], η υψηλή επαναληψιμότητα της μεθόδου έχει αποδειχθεί [327] και η έρευνα η οποία ευρίσκεται σε εξέλιξη αναμένεται να καθορίσει επακριβώς τις ενδείξεις της κλινικής εφαρμογής της ηλεκτρικής αντιστασιομετρίας [323].

Σπινθηρογραφική Μέτρηση Εντερογαστρικής Παλινδρόμησης

Μέχρι, τη σχετικά πρόσφατη, κλινική εφαρμογή της μεθόδου «Bilitec 2000», η σπινθηρογραφική μέτρηση της δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης (ΔΓΠ), αποτελούσε την πλέον διαδεδομένη μέθοδο ποσοτικής εκτίμησης της ΔΓΠ. Πραγματοποιείται με την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένου φαρμακευτικού παράγοντα, το οποίο προσλαμβάνεται από τα ήπατοκύτταρα και απεκκρίνεται με τη χολή. Στη συνέχεια, μετράται το παλινδρομούν υλικό στο γαστρικό περιεχόμενο με τη βοήθεια γ-κάμερας. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται παράγωγα του ιμινοδιοξικού οξέος (HIDA) σημασμένα με ^{99m}Tc [328]. Η μέθοδος είναι ακίνδυνη, αφού το ποσό της ενιέμενης ραδιενέργειας είναι μικρό. Παρουσιάζει επαναληψιμότητα η οποία υπερβαίνει το 80% και υψηλή ευαισθησία, εφόσον ακόμη και 1% του παλινδρομούντος ραδιοφαρμάκου είναι ανιχνεύσιμο [328].

Ο δείκτης δωδεκαδάκτυλο-εντερογαστρικής παλινδρόμησης (Δ-ΕΓΠ) υπολογίζεται ως ποσοστό του ραδιοφαρμάκου στον στόμαχο επί του αρχικού αριθμού σπινθηρισμών στο ήπαρ κατά την αρχική λήψη. Συμπτωματικοί ασθενείς με Δ-ΕΓΠ μεγαλύτερο από 20% αποτελούν την κατηγορία των ασθενών, η οποία αναμένεται να ωφεληθεί από χειρουργική αντιμετώπιση της ΕΓΠ [196]. Ο σύνθετος δείκτης ΕΓΠ, ο οποίος υπολογίζεται επίσης από το χολοσπινθηρογράφημα, λαμβάνει υπόψη όχι μόνο το ποσό του παλινδρομούντος υλικού, αλλά και το χρόνο κατά τον οποίο αυτό παραμένει στον στόμαχο. Έτσι, συμβάλλει στον ακριβέστερο διαχωρισμό των ασθενών, με βάση την παρουσία συμπτωμάτων και τον δείκτη παλινδρόμησης [329].

Τα μειονεκτήματα της HIDA είναι ότι αφενός η μέθοδος ανιχνεύει παλινδρόμηση για περιορισμένο χρονικό διάστημα (1,5-2 ώρες) και αφετέρου δίνει ένα ποσοστό περίπου 20% ψευδών-θετικών αποτελεσμάτων, κυρίως λόγω πιθανής παρεμβολής εντερικών ελίκων επί του πεδίου ενδιαφέροντος, δηλαδή του στομάχου [186,187].

Μέτρηση Συγκέντρωσης Χολερυθρίνης σε Οισοφάγο και Στόμαχο

Το Bilitec 2000 (Medtronics, Synectics, Medical, Sweden) είναι ένα προσφάτως σχεδιασμένο, βασισμένο στη λειτουργία των οπτικών ινών, σύστημα μέτρησης της χολερυθρίνης στο περιεχόμενο του αυλού του οισοφάγου ή του στομάχου. Η μέτρηση γίνεται σε 24ωρη βάση με τη βοήθεια φορητής συσκευής και παρέχει σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες σε ασθενείς με πιθανή δωδεκαδακτυλογαστρική (ΔΓΠ) καθώς και δωδεκαδακτυλογαστροοισοφαγική παλινδρόμηση [188,189]. Ο υπολογισμός του ποσού της χολερυθρίνης στο παλινδρομούν υλικό, παρέχει έμμεσες πληροφορίες για τον φόρτο των χολικών αλάτων τον οποίο δέχεται ο οισοφαγικός ή ο γαστρικός βλεννογόνο και τα οποία είναι σε τελική ανάλυση ο βλαπτικός παράγοντας, σε αντίθεση με τη μη τοξική χολερυθρίνη [188,330].

Η λειτουργία του συστήματος βασίζεται στις φασματοσκοπικές ιδιότητες της χολερυθρίνης, η οποία αποτελεί την κυριότερη χρωστική της χολής. Η χολερυθρίνη έχει χαρακτηριστικό φάσμα απορρόφησης στην περιοχή των 450nm. Συνεπώς, η ανάδειξη απορρόφησης κοντά στην περιοχή αυτή του φάσματος αποτελεί έμμεση ένδειξη της ύπαρξης χολερυθρίνης. Το σύστημα αποτελείται από μια μικροσκοπική δέσμη οπτικών ινών, η οποία στην κορυφή της φέρει ειδικό αισθητήρα για την ανίχνευση των σημάτων φωτός. Τα σήματα μεταφέρονται δια των οπτικών ινών σε φορητή συσκευή τύπου Holter και μέσω ειδικού μετατροπέα καταγράφονται σε ηλεκτρονικό σύστημα. Η κεφαλή του αισθητήρα είναι κατασκευασμένη από Teflon, έχει μήκος 9,5mm και διάμετρο 4mm. Στην κορυφή του αισθητήρα, υπάρχει ένας ανοικτός αυλός εύρους 2mm, από τον οποίον εκπέμπονται δύο κύματα φωτός και συγχρόνως συλλέγονται δείγματα από το ενδοαυλικό περιεχόμενο. Τα δύο κύματα φωτός προέρχονται από δύο διόδους εκπομπής και εκπέμπονται σε διαφορετικά μήκη κύματος, ένα στα 470nm και ένα στα 565nm. Η φορητή συσκευή η οποία περιέχει το σύστημα καταγραφής μετατρέπει το φωτεινό σήμα σε



Εικ. 8: Συσκευή καταγραφής ενδογαστρικής, ενδοοισοφαγικής συγκέντρωσης χολερυθρίνης, Bilitec 2000.

ηλεκτρικό. Τα σήματα, αφού υποστούν ενίσχυση, μεταφέρονται σε ένα ενσωματωμένο σύστημα μικροϋπολογιστών, όπου υπολογίζεται και αναλύεται η διαφορά στην απορρόφηση μεταξύ των άκρων του κάθε διοδίου. Η διαφορά αυτή αντιστοιχεί στη διαφορετική απορρόφηση του φωτός από την χολερυθρίνη η οποία εμπεριέχεται στο οισοφαγικό περιεχόμενο, ανάλογα με το σημείο όπου βρίσκεται εμβαπτισμένος ο αισθητήρας του συστήματος. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης δύο διαδοχικών δειγμάτων που αντιπροσωπεύει συγχρόνως και το διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών εκπομπών φωτεινής δέσμης, είναι 4 δευτερόλεπτα. [188,189].

Το σύστημα καταγραφής αναγνωρίζει τα επεισόδια ΔΓΠ ως τις χρονικές περιόδους, όπου η τιμή της απορρόφησης της χολερυθρίνης είναι $\geq 0,14$. Η επιλογή του συγκεκριμένου ποσοστού αναφοράς για την απορρόφηση της χολερυθρίνης βασίζεται στο γεγονός ότι τιμές κάτω από αυτό το όριο αντιπροσωπεύουν διάχυση του φωτός, εξαιτίας της παρουσίας τεμαχιδίων τροφής και βλέννης στο παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο. Το ποσοστό απορρόφησης αυξάνεται γραμμικά, ανάλογα με τη συγκέντρωση της χολερυθρίνης. Η συσκευή παρέχει τη δυνατότητα ξεχωριστής καταγραφής της περιόδου όρθιας και ύπτιας θέσης κατά τη διάρκεια της 24ωρης μέτρησης [188,189].

Η μέτρηση της χολερυθρίνης με τη μέθοδο Bilitec υπόκειται σε περιορισμούς. Είναι μία ημιποσοτική μέθοδος μέτρησης, η οποία υποεκτιμά την παλινδρόμηση χολής σε ποσοστό περίπου 30% σε όξινο περιβάλλον. Στις συνθήκες αυτές, επέρχεται πολυμερισμός της χολερυθρίνης και μεταβολή του μήκους κύματος της μέγιστης απορροφήσεως της από τα 450nm στα 400nm, με αποτέλεσμα το σύστημα το οποίο έχει ως βάση απορρόφησης τα 470nm να καταλήγει σε λανθασμένη μέτρηση [189,331]. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί από ορισμένους ερευνητές η ταυτόχρονη μέτρηση του pH, ώστε να γίνεται διόρθωση του σφάλματος [330,332]. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι το σφάλμα στη μέτρηση της χολερυθρίνης δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία και δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τη διόρθωση ή μη των μετρήσεων [333].

Όπως προαναφέρθηκε, το Bilitec μετρά τιμές χολερυθρίνης και όχι χολικών αλάτων ή άλλων δωδεκαδακτυλικών και παγκρεατικών εκκρίσεων. Αν και τις περισσότερες φορές η χολερυθρίνη ακολουθείται από χολικά άλατα, υπάρχουν ασυνήθιστες καταστάσεις (σύνδρομο Gilbert ή σύνδρομο Dubin-Johnson), όπου η αναλογία της χολερυθρίνης, ως προς τα χολικά άλατα στη χολή, είναι διαταραγμένη [171]. Όμως, οι μελέτες δείχνουν ότι οι μετρήσεις του Bilitec 2000 ανταποκρίνονται επαρκώς σε συγκεντρώσεις χολικών αλάτων, οι οποίες κυμαίνονται από 0,01 έως 0,6mM, και οι οποίες είναι αντιπροσωπευτικές των συγκεντρώσεων των χολικών αλάτων, τα οποία ευρίσκονται στον στόμαχο (0,01-1mM) [334]. Για τους ανωτέρω

λόγους, αν και οι τιμές απορρόφησης της χολερυθρίνης προσδιορίζονται με ακρίβεια κατά την 24ωρη μέτρηση, στην πραγματικότητα, εκφράζουν κατά προσέγγιση το ποσό της παλινδρόμησης του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου [188].

Η παρουσία ορισμένων τροφών δυνατόν να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, αφού συγκεκριμένα συστατικά τους απορροφούν το φως στα ίδια με την χολερυθρίνη μήκη κύματος. Το γεγονός αυτό επιβάλλει την χρησιμοποίηση συγκεκριμένων τροφών προς αποφυγή αυτών των λαθών. Οι τροφές οι οποίες προτείνονται εμφανίζουν τιμές απορρόφησης κάτω από 0,035 [332]. Τροφές που δεν περιέχουν χρωστικές, όπως, παράγωγα γάλακτος, ψωμί, άσπρο κρέας, ψάρι, πατάτες, μακαρόνια, κ.α., δεν φαίνεται να οδηγούν στη λήψη ψευδών μετρήσεων. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι αν οι μετρήσεις γίνουν με αυστηρότερα κριτήρια (ποσοστό αναφοράς ελάχιστης απορρόφησης $\geq 0,25$), δυνατόν να χορηγηθεί ελεύθερη δίαιτα [189,248].

Παρότι όλοι οι ερευνητές συμφωνούν στη χρήση ως ελάχιστου ορίου απορρόφησης το 0,14, για τις μετρήσεις της συγκέντρωσης χολερυθρίνης στον οισοφάγο, διχογνωμίες υπάρχουν για το ιδανικό όριο στις μετρήσεις του στομάχου. Έτσι, η ομάδα του Bechi [188,190] προτείνει και για το στομάχι το όριο των 0,14, ενώ άλλοι ερευνητές έχοντας μελετήσει μεγάλο αριθμό υγιών εθελοντών προτείνουν ως ελάχιστο όριο για ακριβή ανίχνευση της χολερυθρίνης στο στομάχι το 0,25 [189,191,335]. Κάτω από το 0,25 θεωρείται ότι οι μετρήσεις της συσκευής δεν ανταποκρίνονται στην πραγματική συγκέντρωση της χολερυθρίνης, ενώ πάνω από το 0,3 το ποσοστό ανίχνευσης χολερυθρίνης σε υγιείς εθελοντές είναι πολύ χαμηλό [191,335].

Η μέθοδος Bilitec, εκτός του ότι εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό ερευνητικό εργαλείο, φαίνεται ότι προσφέρει σημαντικές πληροφορίες και στην κλινική πράξη. Η αναγνώριση παθολογικών τιμών χολερυθρίνης στον οισοφαγικό αυλό θεωρείται ότι χαρακτηρίζει, τόσο τη βαριά ΓΟΠΝ, όσο και της επιπλοκές της, όπως ο οισοφάγος Barrett [336]. Επίσης, πρόσφατα διαπιστώθηκε η παραμονή παθολογικής δωδεκαδακτυλογαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης παρά την πλήρη καταστολή της έκκρισης οξέος με τη χορήγηση PPIs [278]. Έτσι, οι Bechi και συν [190] υποστηρίζουν ότι οι ενδείξεις εφαρμογής του Bilitec είναι ακριβώς οι ίδιες με αυτές της οισοφαγικής pH-μετρίας στους ασθενείς με σημεία ΓΟΠΝ και οι δύο εξετάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται ταυτόχρονα, αφού στην πραγματικότητα είναι συμπληρωματικές. Αντίθετα με τον οισοφάγο, οι ενδείξεις κλινικής εφαρμογής της μεθόδου στον στόμαχο είναι, μέχρι στιγμής, περιορισμένες. Προτείνεται μόνο σε ασθενείς με συμπτώματα βαριάς δυσπεψίας, η οποία είναι πιθανό να οφείλονται σε ΔΓΠ και σε ασθενείς υποψήφιους να υποβληθούν σε χολοπαγκρεατική παράκαμψη, λόγω συμπτωματικής εντερογαστρικής

παλινδρόμησης. Στην τελευταία περίπτωση η αντικειμενική μέτρηση του ποσού της ΔΓΠ κρίνεται απαραίτητη [190].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) είναι μια συχνή πάθηση, η οποία αφορά περίπου το 10-20% του ενήλικου πληθυσμού στα βιομηχανικά κράτη [125]. Στην μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών με ΓΟΠΝ, η νόσος δεν οδηγεί σε επιπλοκές, παρά το γεγονός ότι εμφανίζεται συχνά με σοβαρά συμπτώματα. Περίπου 60% των ασθενών δεν παρουσιάζουν ενδοσκοπικά ορατές βλάβες (μη διαβρωτική παλινδρομική νόσος), 35% πάσχουν από διαβρωτική οισοφαγίτιδα (75% των οποίων είναι ελαφριάς μορφής και το υπόλοιπο 25% βαριάς) και σε ένα ποσοστό περίπου 5% αναμένονται επιπλοκές, όπως στένωση, οισοφαγικά έλκη ή ακόμη οισοφάγος Barrett και αδενοκαρκίνωμα [337]. Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ΓΟΠΝ δυνατόν να διαχωριστεί σε τρεις ξεχωριστές κατηγορίες: α) την μη διαβρωτική παλινδρομική νόσο (NERD), β) τη διαβρωτική παλινδρομική νόσο (ERD) και γ) τον οισοφάγο Barrett. Σε κάθε μία από τις κατηγορίες αυτές ο εκάστοτε ασθενής παραμένει για αρκετό χρονικό διάστημα, αφού η συχνότητα προόδου της νόσου και μετάπτωσης στην επόμενη κατηγορία είναι μικρότερη από 1% ανά έτος [338].

Συντηρητική Θεραπεία Γαστροοισοφαγικής Παλινδρόμησης

Η συντηρητική αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ μπορεί να διακρίνεται στην αρχική θεραπεία και στην θεραπεία μακράς διάρκειας. Στόχοι της συντηρητικής αγωγής είναι: ο πλήρης ή τουλάχιστον ικανοποιητικός έλεγχος των συμπτωμάτων, η διατήρηση της ύφεσής τους, η θεραπεία της πιθανής οισοφαγίτιδας; και τέλος η αποτροπή των επιπλοκών. Επαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων θεωρείται ότι έχει επιτευχθεί, όταν ήπια παλινδρομικά συμπτώματα συμβαίνουν το πολύ μία φορά την εβδομάδα [340].

Θεραπεία μη διαβρωτικής παλινδρομικής νόσου (NERD)

Αν και η NERD αποτελεί τη συχνότερα απαντούμενη κατηγορία παλινδρομικής νόσου, οι ασθενείς οι οποίοι περιλαμβάνονται σ' αυτήν δεν αποτελούν μία παθοφυσιολογικά ομογενή ομάδα. Έτσι, ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν παθολογική παλινδρόμηση οξέος, ορισμένοι αυξημένη ευαισθησία στο οξύ και τέλος, κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα τα

οποία είναι ανεξάρτητα από την παλινδρόμηση οξέος [340]. Στην τελευταία κατηγορία εμπíπτουν οι ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην συνήθη θεραπευτική αγωγή [341].

Κατά την αρχική αντιμετώπιση, οι ασθενείς λαμβάνουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) για διάστημα 2-4 εβδομάδων. Η δράση άλλων ουσιών όπως των H₂ αναστολέων ή των προκινητικών φαρμάκων είναι οριακά υπέρτερη από του placebo [342]. Από τις περισσότερες μελέτες, συμπεραίνεται ότι η συνήθης δόση ΑΑΠ επιτυγχάνει ικανοποιητική αρχική ανταπόκριση στα 2/3 των ασθενών, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά από την τυχόν τροποποίηση των δοσολογικών σχημάτων [343]. Αν η αρχική αγωγή, με 4 εβδομάδες συστηματικής λήψης ΑΑΠ αποτύχει, συνιστάται αύξηση της δόσης των ΑΑΠ, πχ 2 φορές ημερησίως, αφού φαίνεται ότι οι ασθενείς με οισοφάγο υπερευαίσθητο στο οξύ, ανταποκρίνονται καλύτερα σε υψηλές δόσεις ΑΑΠ [344]. Για τους ασθενείς οι οποίοι, επίσης, δεν ανταποκρίνονται, συνιστάται έλεγχος με pH-μετρία κατά τη διάρκεια της αγωγής, ώστε να αποκλειστεί η συμπτωματική παλινδρόμηση οξέος. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών διακόπτεται η αγωγή με ΑΑΠ και επιχειρείται θεραπεία με χαμηλή δόση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών [345]. Πιθανές θεραπευτικές επιλογές για το μέλλον αναμένονται να αποτελέσουν, οι αναστολείς της σεροτονίνης, οι K-αγωνιστές και ουσίες οι οποίες δρουν επί του μηχανισμού των ΠΧ-ΚΟΣ, όπως το Baclofen [338]. Αν η αρχική θεραπεία είναι επιτυχής, η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί, αφού περισσότεροι από 25% των ασθενών θα παραμείνουν σε ύφεση για μακρά περίοδο, ενώ δεν φαίνεται απαραίτητο να ληφθούν προληπτικά μέτρα για την αποφυγή πιθανών επιπλοκών σε αυτή την κατηγορία ασθενών [346].

Στην περίπτωση της υποτροπής, όπου ενδείκνυται αγωγή μακράς διάρκειας, υπάρχουν τρεις διαφορετικές εναλλακτικές επιλογές: α) η συνεχόμενη αγωγή με ΑΑΠ και προσπάθεια για μελλοντική μείωση του δοσολογικού σχήματος (step down therapy), β) διακοπόμενα σχήματα αγωγής με ΑΑΠ διάρκειας 2-4 εβδομάδων το καθένα και γ) μακράς διάρκειας αγωγή, όπου η έναρξη και η λήξη της λήψεως των ΑΑΠ, ρυθμίζεται από τον ίδιο τον ασθενή, ανάλογα με τις ανάγκες του (on-demand therapy) [347,348]. Η τρίτη επιλογή κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια, αφενός γιατί οι συγκριτικές μελέτες δείχνουν καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών και αφετέρου γιατί αποδεικνύεται σαφώς πιο οικονομική [349], χωρίς σημαντική διαφορά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα [350].

Θεραπεία Διαβρωτικής Παλινδρομικής Νόσου (ERD)

Σε μετα-ανάλυση όλων των μελετών οι οποίες ερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών στην θεραπεία της ERD, αποδείχθηκε ότι οι ΑΑΠ θεραπεύουν την οισοφαγίτιδα εντός 8 εβδομάδων στο 83,6% των ασθενών και απαλείφουν τα συμπτώματα με ποσοστό επιτυχίας 77,4%. Όλα τα άλλα σκευάσματα (H₂-αναστολείς, σισαπρίδη, σουκραλφάτη) είναι σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικά [351].

Κατά την αρχική αγωγή ασθενών με ERD συνιστάται πάντα η χορήγηση της συνήθους δόσης ΑΑΠ. Οι ήπιες περιπτώσεις (οισοφαγίτιδα Α, Β βαθμού κατά L.A.) θεραπεύονται συνήθως εντός 4 εβδομάδων, καθώς οι βαρύτερες μορφές (οισοφαγίτιδα C, D βαθμού κατά L.A.) απαιτούν 8, και σε ορισμένες περιπτώσεις παραπάνω εβδομάδες [352]. Επί ανταπόκρισης στην αγωγή, η ανακούφιση από τα συμπτώματα επέρχεται σαφώς νωρίτερα από την επούλωση. Ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης του ρυθμού επούλωσης, είναι ο βαθμός της οισοφαγίτιδας. Σημαντική επίσης είναι η συνύπαρξη οισοφάγου Barrett στον κατώτερο οισοφάγο, η οποία επιβραδύνει το ρυθμό επούλωσης και η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H pylori*), η οποία ευνοεί την ταχύτερη δράση των ΑΑΠ [353].

Υπάρχουν όμως διαφορές στο κλινικό αποτέλεσμα μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων ΑΑΠ τα οποία κυκλοφορούν στο εμπόριο. Σε πρόσφατες μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών βρέθηκε σημαντικά ταχύτερος ρυθμός επούλωσης της οισοφαγίτιδας μετά την χορήγηση εσομεπραζόλης 40 mg ημερησίως, συγκρινόμενη με ομεπραζόλη 20 mg, λανσοπραζόλη 30 mg και παντοπραζόλη 40 mg ημερησίως [353,355]. Το θεραπευτικό πλεονέκτημα της εσομεπραζόλης, σε σχέση με τους άλλους ΑΑΠ, αυξάνεται όσο αυξάνεται και ο βαθμός βαρύτητας της οισοφαγίτιδας, όπως ορίζεται από την κατάταξη κατά Los Angeles [355].

Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στην αγωγή, δηλαδή ανεπιτυχή έλεγχο των συμπτωμάτων ή αδυναμία επούλωσης της οισοφαγίτιδας, ο διπλασιασμός της δόσης των ΑΑΠ δεν φαίνεται να έχει αποτέλεσμα. Αντίθετα, η δοκιμή ενός άλλου σκευάσματος ΑΑΠ και η μείωση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, φαίνεται να αποδίδουν σε ορισμένες περιπτώσεις [356]. Τα τελευταία χρόνια γίνεται πολύς λόγος για την πιθανή επιβλαβή επίδραση της νυχτερινής όξινης παλινδρόμησης, ειδικά σε περιπτώσεις ασθενών με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία. Η κλινική επίπτωση του φαινομένου αυτού δεν έχει μέχρι στιγμής διασαφηνιστεί. Πάντως, η προταθείσα αγωγή με H₂-αναστολείς την ώρα της κατάκλισης, ενώ αρχικά απέτρεπε την νυχτερινή παλινδρόμηση, όταν χορηγείται για μακρά περίοδο χάνει πολύ γρήγορα την αποτελεσματικότητά της [357].

Μετά την θετική αρχική ανταπόκριση, η διαβρωτική παλινδρομική νόσος έχει την τάση να υποτροπιάζει σε ποσοστό άνω του 90%, εντός των επομένων 6 μηνών [346]. Οι ασθενείς με ελαφριάς μορφής οισοφαγίτιδα (L.A.: A,B) συχνά έχουν μακρύ διάστημα ελεύθερο νόσου, πριν υποτροπιάσουν. Για το λόγο αυτό συνιστάται η διακοπή της αγωγής μετά το αρχικό σχήμα και η παρακολούθησή τους. Αντίθετα, ασθενείς με οισοφαγίτιδα βαριάς μορφής (L.A.: C,D) δυνατόν να υποτροπιάσουν εντός ολίγων ημερών και έτσι οποιαδήποτε προσπάθεια διακοπής της αγωγής θεωρείται λανθασμένη [358].

Όσον αφορά την θεραπεία μακράς διάρκειας στους ασθενείς με ERD και εδώ υπάρχουν οι τρεις εναλλακτικές επιλογές οι οποίες αναφέρθηκαν στην αντίστοιχη κατηγορία της NERD, με την διαφορά ότι, επειδή εδώ δεν επαρκεί απλώς η ανακούφιση από τα συμπτώματα αλλά πρέπει να διατηρηθεί και η ύφεση της οισοφαγίτιδας, ο θεράπων οφείλει να είναι πολύ προσεκτικός κατά την *step down* προσέγγισή του. Έτσι, για τις ήπιες μορφές συνιστάται σταδιακή μείωση της δόσης του ΑΑΠ στο μισό, πάντα υπό στενή παρακολούθηση του ασθενούς και για τις βαριές μορφές διατήρηση ακέραιης της δόσης και εν ανάγκη αύξησή της άνω του συνήθους [359]. Η περίπτωση της ρύθμισης της αγωγής από τον ίδιο τον ασθενή ανάλογα με τις υποκειμενικές του ανάγκες (*on-demand therapy*) είναι λιγότερο μελετημένη στους ασθενείς με ERD, αλλά φαίνεται ότι η συνεχόμενη και μη διακοπτόμενη θεραπεία ελέγχει καλύτερα την πιθανή υποτροπή της οισοφαγίτιδας [360].

Εμπειρική Θεραπεία ΓΟΠΝ

Αντίθετα με την κοινή πεποίθηση, η συμπτωματολογία αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα για την αρχική διάγνωση της ΓΟΠΝ [361]. Αν και η συμπτωματολογία είναι προγνωστική μόνο στο 70% των ασθενών με ΓΟΠΝ, πρέπει να τονιστεί ότι, μέχρι στιγμής, διαγνωστικό «gold standard» για την ΓΟΠΝ δεν υφίσταται. Η ενδοσκόπηση έχει ευαισθησία της τάξεως του 30-40%, ενώ 30-60% των ασθενών με NERD και 10-20% των ασθενών με ERD έχουν φυσιολογική pH-μετρία [340,362].

Η ως τώρα αναφερθείσα θεραπεία αφορά περιπτώσεις στις οποίες έχει προηγηθεί ενδοσκόπηση. Για ασθενείς με συνήθη συμπτώματα παλινδρόμησης, αλλά όχι συμπτώματα «συναγερμού» όπως δυσφαγία, απώλεια βάρους ή σημεία αιμορραγίας, η εμπειρική θεραπεία με ΑΑΠ, αποτελεί μία εναλλακτική λύση για την αρχική αντιμετώπιση [338]. Άλλες ενδείξεις για ενδοσκόπηση κατά την αρχική διάγνωση της νόσου αποτελούν το μακρύ ιστορικό σοβαρών συμπτωμάτων, το οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας ανωτέρου πεπτικού, η ηλικία άνω των 50 ετών, η χρήση μη στεροειδών αναλγητικών και η λοίμωξη από *H. Pylori* [347]. Η παράλειψη της ενδοσκόπησης στον αρχικό έλεγχο ενέχει θεωρητικά τον κίνδυνο της διαφυγής

από τον θεράποντα περιπτώσεων επιπλοκών της ΓΟΠΝ, καθώς και άλλων σοβαρών παθήσεων του ανωτέρου πεπτικού οι οποίες μιμούνται τη συμπτωματολογία της ΓΟΠΝ. Λόγω του ότι όμως, η απλή ΓΟΠΝ είναι μία εξαιρετικά συχνή πάθηση και ότι οι επιπλοκές της είναι σχετικά σπάνιες, καθώς και ότι έχει αποδειχθεί πως τα ενδοσκοπικά ευρήματα δεν σχετίζονται με την ακολουθούμενη θεραπευτική στρατηγική στην μη επιπλεγμένη ΓΟΠΝ [363], συμπεραίνεται ότι η εμπειρική θεραπεία της απλής ΓΟΠΝ αποτελεί μία απόλυτα αποδεκτή αρχική προσέγγιση. Σε μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στη Φιλανδία, η συχνότητα διάγνωσης επιπλοκών της ΓΟΠΝ δεν διέφερε μεταξύ περιοχών με υψηλή και χαμηλή συχνότητα ενδοσκόπησης αναφοράς [364].

Η θεραπεία πρέπει να αποσκοπεί στην ταχεία εξάλειψη των συμπτωμάτων, επιβεβαιώνοντας έτσι τη διάγνωση, και στην επούλωση της πιθανής συνυπάρχουσας οισοφαγίτιδας. Για το λόγο αυτό συνιστάται αγωγή με ΑΑΠ στη συνήθη δόση για 4 εβδομάδες (step-in προσέγγιση). Μετά την αρχική επιτυχία η αγωγή διακόπτεται. Σε περίπτωση ταχείας υποτροπής και εφόσον ο ασθενής έχει ανάγκη συνεχούς αγωγής προκειμένου να διατηρείται η ύφεση των συμπτωμάτων, συνιστάται ενδοσκοπικός έλεγχος, προκειμένου να ανιχνευθούν πιθανές επιπλοκές της νόσου [365].

Λοίμωξη με *Helicobacter Pylori* σε Ασθενείς με ΓΟΠΝ

Αφού είναι αποδεδειγμένο ότι το *H. Pylori* δεν ενέχεται στην παθογένεση της ΓΟΠΝ, η εκρίζωσή του δεν συντελεί θεωρητικώς θεραπεία της παλινδρομικής νόσου, ούτε όμως αναμένεται να οδηγήσει σε επιδείνωση της νόσου. Η αγωγή με ΑΑΠ σε ασθενείς με λοίμωξη από *H. Pylori* οδηγεί σε έξαρση της γαστρίτιδας του θόλου και σε επιτάχυνση της ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τη γαστρίτιδα του άντρου. Η γαστρίτιδα του θόλου ανευρίσκεται πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου και θεωρείται ως γαστρίτιδα «καρκινικού φαινότυπου». Η ασφάλεια των ΑΑΠ για αγωγή διάρκειας μέχρι 10 χρόνων, σε ασθενείς με *H. Pylori* έχει ήδη αποδειχθεί. Λόγω όμως του ότι δεν είναι γνωστό αν σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ΑΑΠ για διάστημα 20 ή περισσότερων χρόνων αυξάνεται η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου, από πολλούς συγγραφείς συνιστάται η εκρίζωση του *H. Pylori* πριν την έναρξη της μακράς αγωγής με ΑΑΠ [366].

Ενδοσκοπική Θεραπεία ΓΟΠΝ

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη διαφόρων τεχνικών ενδοσκοπικής, ενδοαυλικής θεραπείας της ΓΟΠΝ (ενδοσκοπική θολοπλαστική, ενδοσκοπική εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων στον ΚΟΣ, ενδοσκοπική υποβλεννογόνια και ενδομυϊκή έγχυση

αδρανών υλικών). Τα υπάρχοντα δεδομένα μέχρις στιγμής σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των τεχνικών αυτών είναι ακόμη ελλιπή και η εφαρμογή τους, προς το παρόν, προτείνεται μόνο στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων [367].

Χειρουργική Θεραπεία ΓΟΠΝ

Η μέθοδος η οποία έχει αλλάξει δραματικά τα δεδομένα στην αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ είναι η λαπαροσκοπική προσέγγιση στην εκτέλεση των αντιπαλινδρομικών επεμβάσεων. Η λαπαροσκοπική οδός συνεπάγεται αρτιότερη επέμβαση, ελάχιστο μετεγχειρητικό άλγος, μικρότερη νοσηρότητα, ταχύτερη ανάρρωση και επάνοδο στην εργασία και μικρότερο κόστος συγκρινόμενη με την ανοικτή προσπέλαση [368-370].

Στη σοβαρή ΓΟΠΝ η φαρμακευτική αγωγή αντιμετωπίζει μεν τα συμπτώματα και θεραπεύει την οισοφαγίτιδα στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αντιμετωπίζει όμως αιτιολογικά κανένα από τους επιμέρους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου (μη ανατασόμενη διαφραγματοκήλη, μηχανικά ανεπαρκής ΚΟΣ, διαταραχή κινητικότητας σώματος οισοφάγου), γεγονός το οποίο επιτυγχάνεται, σε άλλοτε άλλο βαθμό, με την χειρουργική θεραπεία [371].

Συγκριτικά δεδομένα ασθενών με βαριά αλλά μη επιπλεγμένη ΓΟΠΝ, οι οποίοι είτε αντιμετωπίστηκαν με μακροχρόνια χορήγηση ΑΑΠ είτε υποβλήθηκαν σε θολοπλαστική κατά Nissen, έδειξαν σαφή υπεροχή της χειρουργικής έναντι της φαρμακευτικής αγωγής όσον αφορά στην αποφυγή υποτροπής των παλινδρομικών ενοχλημάτων και την ανάγκη αποκατάστασης πεπτικών στενώσεων [373]. Επιπροσθέτως, η θολοπλαστική θεωρείται ασφαλέστερη ως θεραπεία σε σύγκριση με τη μακροχρόνια συντηρητική αγωγή, αφού παρουσιάζει μετεγχειρητική θνητότητα μικρότερη από 0,1% και αμελητέα νοσηρότητα [29,372], συγκρινόμενη με τη χρόνια λήψη ΑΑΠ, η οποία προδιαθέτει στην ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας λόγω χρόνιας υποχλωρυδρίας, με άγνωστες προς το παρόν συνέπειες [366]. Τέλος, το κόστος της χρόνιας χορήγησης ΑΑΠ είναι σημαντικά μεγαλύτερο από τη χειρουργική αποκατάσταση της νόσου μετά την παρέλευση μίας δετίας [373].

Με βάση λοιπόν τα νεότερα δεδομένα, η συχνότερη και βασικότερη ένδειξη της αντιπαλινδρομικής εγχείρησης είναι, όχι η αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής με ΑΑΠ, αλλά η μέτριας και μεγάλης βαρύτητας παλινδρομική νόσος, ιδιαιτέρως σε ασθενείς νεαρής και μέσης ηλικίας, οι οποίοι για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της οισοφαγίτιδας πρέπει να λαμβάνουν μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή. Σ' αυτή τη κατηγορία των ασθενών η αντιπαλινδρομική εγχείρηση προτείνεται πλέον ως η θεραπεία πρώτης γραμμής. Στην ομάδα

αυτή συμπεριλαμβάνονται επίσης και ασθενείς, οι οποίοι για διάφορους λόγους, αδυνατούν να συμμορφωθούν στη χρόνια λήψη φαρμάκων [374,375].

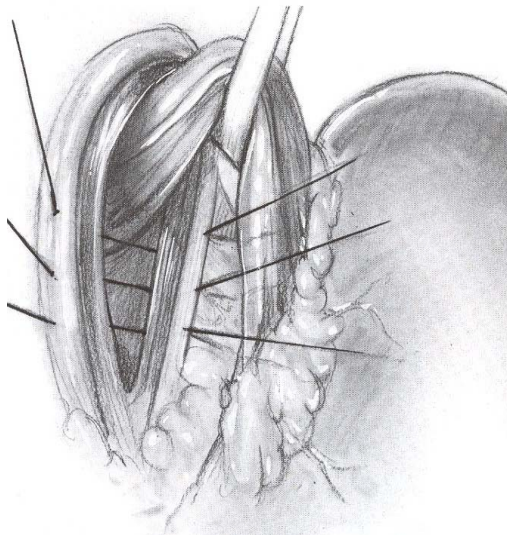
Άλλες ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας για τους ασθενείς με ΓΟΠΝ περιλαμβάνουν την επιμονή των παλινδρομικών ενοχλημάτων ή/και της οισοφαγίτιδας, παρά τη λήψη ΑΑΠ σε μεγάλες δόσεις, την εμφάνιση υποτροπιαζουσών εκδηλώσεων από το αναπνευστικό, τη συνύπαρξη μη ανατασσόμενης διαφραγματοκήλης ή δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης, την ανάπτυξη οισοφαγικών επιπλοκών και την επιθυμία του ασθενούς [372,376].

Η ομάδα του De Meester [29] προτείνει ένα θεραπευτικό αλγόριθμο, ο οποίος ευρίσκει την πλειονότητα των χειρουργών σύμφωνη, αν και οι διαφοροποιήσεις είναι αρκετές. Σύμφωνα μ' αυτόν τον αλγόριθμο, ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν συμπτωματική ΓΟΠ στην όρθια θέση, χωρίς οισοφαγίτιδα και με εν γένει ικανοποιητική μανομετρική εικόνα του οισοφάγου, θεραπεύονται με κάποιο από τα συντηρητικά σχήματα τα οποία στηρίζονται στην χορήγηση αντιεκκριτικών φαρμάκων. Η παρουσία σοβαρής ΓΟΠ κατά την κατάκλιση, υποτονικός ΚΟΣ και οισοφαγίτιδα ή και παρουσία δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης είναι ένδειξη εφαρμογής χαλαρής θολοπλαστικής κατά Nissen, με λαπαροσκοπική προσέγγιση. Ασθενείς με σημαντικά επηρεασμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου, πεπτική στένωση και βραχυοισοφάγο πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη κατά περίπτωση αντιπαλινδρομική εγχείρηση (tailored procedure). Συγκεκριμένα, στην πρώτη κατηγορία ασθενών ενδείκνυται η λαπαροσκοπική εφαρμογή πρόσθιας ή οπίσθιας ημιθολοπλαστικής, ενώ σε περίπτωση βράχυνσης του οισοφάγου απαιτείται η επιμήκυνση του οργάνου με αντιπαλινδρομική εγχείρηση (Collis-Nissen, Collis-Belsey), μετά από ανοικτή ή λαπαροσκοπική προσέγγιση. Τέλος, η πλήρης απώλεια της κινητικότητας του οισοφάγου επιβάλλει την αντικατάσταση του οργάνου.

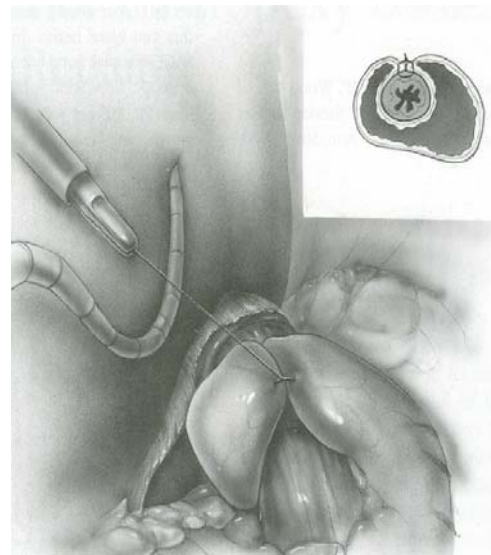
Επιτυχής θεωρείται η αντιπαλινδρομική εγχείρηση, η οποία αφενός καταργεί την παθολογική παλινδρόμηση και θεραπεύει τα συμπτώματα της ΓΟΠ μέσω της αποκατάστασης της επάρκειας των επιμέρους αντιπαλινδρομικών μηχανισμών και αφετέρου δεν προκαλεί λειτουργικά ενοχλήματα, του τύπου της δυσφαγίας ή της κοιλιακής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

- συμπληρωσία των σκελών του διαφράγματος, σε τέτοιο βαθμό ώστε να υποδέχονται χωρίς να περιορίζουν τον κοιλιακό οισοφάγο (ευχερής τοποθέτηση ενδοαυλικά διαστολέα διαμέτρου 60F), (εικόνα 9),

- επαρκή κινητοποίηση και ανάταξη συνυπάρχουσας διαφραγματοκήλης,
- επαρκή παρασκευή του κατώτερου-κοιλιακού οισοφάγου, δημιουργία παραθύρου πίσω από τον κοιλιακό οισοφάγο μήκους τουλάχιστον 5cm,
- αποκατάσταση της αντιπαλινδρομικής βαλβίδας με την κατασκευή θολοπλαστικής, αμέσως κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής και καθήλωσή της στον οισοφάγο (εικόνα 10),
- θολοπλαστική χωρίς τάση, με χρησιμοποίηση μόνο του γαστρικού θόλου, χαλαρή και με μήκος το οποίο δεν υπερβαίνει τα 2cm εάν είναι του τύπου Nissen ή τα 3-4cm εάν πρόκειται για ημιθολοπλαστική των τύπων Touret, Dor ή Watson και καθήλωση του τμήματος του οισοφάγου το οποίο περιβάλλεται από την θολοπλαστική υπό το διάφραγμα ενδοκοιλιακά.



Εικ.9: Σύγκριση των σκελών του διαφράγματος. Ο οισοφάγος πρέπει να διέρχεται του στομίου χωρίς γωνίωση ή παραμόρφωση.



Εικ.10: Ολοκλήρωση «χαλαρής» θολοπλαστικής Nissen. Ο κοιλιακός οισοφάγος περιβροχίζεται κατά 360°.

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

Κυριότερες Αντιπαλινδρομικές Επεμβάσεις

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

Η πλέον διαδεδομένη αντιπαλινδρομική εγχείρηση είναι η θολοπλαστική κατά Nissen με δύο βασικές τροποποιήσεις: α) την κλασική θολοπλαστική κατά Nissen με απολίνωση και διαίρεση των βραχέων γαστρικών αγγείων και χρήση για την περιβολή του οισοφάγου του οπισθίου τοιχώματος του θόλου [377] και β) την θολοπλαστική Nissen-Rosetti, χωρίς διαίρεση των βραχέων γαστρικών αγγείων και χρήση για την περιβολή του οισοφάγου του προσθίου τοιχώματος του γαστρικού θόλου [378]. Η διατομή των βραχέων γαστρικών αγγείων, αφενός δεν βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα και τα εργαστηριακά ευρήματα μετεγχειρητικά, αφετέρου σχετίζεται με σημαντική παράταση του χρόνου της επέμβασης εξαιτίας κυρίως τεχνικών δυσχερειών κατά τη διατομή των αγγείων, καθώς και με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου της γαστρικής διατάσεως (gas bloating). Το τελευταίο αποδίδεται στην σημαντική απώλεια του μηχανισμού χαλάρωσης υποδοχής του γαστρικού θόλου, λόγω πιθανότατα ισχαιμίας [379].

Η οπίσθια μερική θολοπλαστική κατά Toupet σημαίνει τη καθήλωση των δύο μερών του θόλου του στομάχου, όχι μεταξύ τους και εμπρός από τον οισοφάγο όπως γίνεται στην θολοπλαστική κατά Nissen, αλλά στις δύο πλευρές του προσθίου τοιχώματος του οισοφάγου, περιβάλλοντας τον κατά 270° και αφήνοντας ακάλυπτο το πρόσθιο τοίχωμά του. Η επέμβαση θεωρείται από ορισμένους ως η αντιπαλινδρομική εγχείρηση εκλογής σε ασθενείς με επηρεασμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου [372], αν και όλο και περισσότερο

συγγραφείς προτείνουν πλέον τη θολοπλαστική κατά Nissen ως την ενδεδειγμένη μέθοδο δημιουργίας αντιπαλινδρομικού μηχανισμού σε ασθενείς με ΓΟΠ, ανεξαρτήτως της κινητικής συμπεριφοράς του σώματος του οισοφάγου [380,381]. Παρόλα αυτά, τόσο η ημιθολοπλαστική κατά Toupet, όσο και η πλήρης θολοπλαστική κατά Nissen είναι εξίσου αποτελεσματικές στον έλεγχο των παλινδρομικών συμπτωμάτων, αν και παρατηρείται σημαντική διαφορά στην αποκατάσταση της μετεγχειρητικής pH-μετρίας υπέρ της τεχνικής κατά Nissen [382].

Κατά την προσθία ημιθολοπλαστική κατά Dor, η πρόσθια επιφάνεια του γαστρικού θόλου φέρεται εμπρός από τον οισοφάγο και καθλώνεται στο δεξιό σκέλος του διαφράγματος [383]. Η εγχείρηση είναι πολύ δημοφιλής ως συμπληρωματική αντιπαλινδρομική της μυοτομής κατά Heller. Τροποποίηση της μεθόδου αποτελεί η εγχείρηση που περιγράφουν οι Watson και συν [384-386], κατά την οποία παρασκευάζονται και συμπλησιάζονται τα σκέλη του διαφράγματος και η προσθία επιφάνεια του γαστρικού θόλου, φερόμενη εμπρός από τον οισοφάγο, καθλώνεται με δύο σειρές ραμμάτων τόσο στη δεξιά πλευρά του οισοφάγου, όσο και στα συμπλησιασμένα σκέλη του διαφράγματος. Οι συγγραφείς, βασισμένοι σε διπλές τυχαιοποιημένες μελέτες, υποστηρίζουν ότι η επέμβαση ελέγχει την παλινδρόμηση στον ίδιο βαθμό με την θολοπλαστική κατά Nissen, συνεπάγεται όμως μικρότερης έντασης και βαρύτητας μετεγχειρητική δυσφαγία και κοιλιακή διάταση, ενώ η κένωση του οισοφάγου είναι ταχύτερη και η μανομετρική εικόνα περισσότερο φυσιολογική [385,386]. Εντούτοις, πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στην άποψη, ότι η πρόσθια ημιθολοπλαστική συνεπάγεται πλημμελέστερο έλεγχο της παλινδρόμησης και αυξημένη συχνότητα επανεπεμβάσεων για τη διόρθωσή της [387,388].

Πρακτικά,, όλες οι αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις είναι εφικτές, άλλες περισσότερο και άλλες λιγότερο, διαμέσου της λαπαροσκοπικής ή της θωρακοσκοπικής οδού. Με την λαπαροσκοπική προσέγγιση πάντως, έχει επικρατήσει η εφαρμογή των θολοπλαστικών κατά Nissen, Toupet και Watson. Η πλειονότητα των βιβλιογραφικών αναφορών δείχνει ότι οι λαπαροσκοπικές αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις είναι ασφαλέστερες, τεχνικά αρτιότερες, με λιγότερες διεγχειρητικές επιπλοκές, μικρότερη νοσηρότητα, ταχύτερη ανάρρωση, φθηνότερες και με εφάμιλλα λειτουργικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με τις εκτελούμενες δια της ανοικτής οδού. Έτσι έχουν με αυτόν τον τρόπο εκτοπίσει σχεδόν πλήρως την ανοικτή προσπέλαση και διεκδικούν μεγάλο μερίδιο και από την συντηρητική θεραπεία [389-396].

Την ημέρα της επέμβασης οι ασθενείς λαμβάνουν υγρά από το στόμα, μετά την καταπολέμηση της ναυτίας με την χορήγηση H₂ αναστολέων και εφόσον δεν παρατηρηθεί ύπνοπτη συμπτωματολογία δηλωτική πρώιμης μετεγχειρητικής επιπλοκής. Σε αντίθετη περίπτωση, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια αμέσου μετεγχειρητικού απεικονιστικού ελέγχου πριν την

έναρξη σίτισης του ασθενούς. Την επομένη αρχίζει δίαιτα με την λήψη πολτωδών τροφών η οποία διατηρείται επί 3-4 εβδομάδες, περίοδο κατά την οποία η παρουσία ήπιας δυσφαγίας είναι συνήθης στην πλειονότητα των ασθενών. Η επάνοδος στις καθημερινές δραστηριότητες ενθαρρύνεται μετά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, όμως οι ασθενείς θα πρέπει για 1 1/2 μήνα να αποφεύγουν τις φυσικές δραστηριότητες οι οποίες αυξάνουν την ενδοκοιλιακή πίεση. Η μέση παραμονή στο νοσοκομείο μετά από λαπαροσκοπική αντιπαλινδρομική εγχείρηση είναι 2.4 ημέρες [372]. Με βάση τις σειρές της διεθνούς βιβλιογραφίας, η άμεση μετεγχειρητική θνητότητα δεν υπερβαίνει το 0.1%, ενώ η νοσηρότητα κυμαίνεται μεταξύ 2 και 5% [372,379,395]. Το ποσοστό μετατροπής της λαπαροσκοπικής προσπέλασης σε ανοικτή κυμαίνεται από 1 έως 5% και πρακτικά αφορά πάντοτε τα πρώτα περιστατικά κάθε σειράς, μέχρι την υπέρβαση της καμπύλης εκμαθήσεως [372,393,395,396]. Η επιτυχής αντιπαλινδρομική επέμβαση επιτυγχάνει υποχώρηση των παλινδρομικών συμπτωμάτων του τύπου του οπισθοστερνικού καύσου και των αναγωγών, σε περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων και για χρονικό διάστημα μετεγχειρητικής παρακολούθησης το οποίο υπερβαίνει τα 20 έτη. Παράλληλα υπάρχει αρνητικοποίηση των αποτελεσμάτων της φορητής ρΗμετρίας στο 94% και πλέον των περιπτώσεων [386,393,394,397,398]. Η επιτυχής θολοπλαστική βελτιώνει έως θεραπεύει πλήρως την οισοφαγίτιδα ασχέτως της προεγχειρητικής της βαρύτητας [398-400]. Τα άτυπα συμπτώματα της νόσου θεραπεύονται μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση σε ποσοστά τα οποία κυμαίνονται από 50 έως 99% [372,401]. Η μη υποχώρηση των παλινδρομικών ενοχλημάτων σημαίνει ανεπαρκή αντιπαλινδρομική εγχείρηση, κακή τεχνική στην εκτέλεση της εγχείρησης, καθυστερημένη οισοφαγική κένωση λόγω της παλινδρομικής νόσου ή λανθασμένη προεγχειρητική διάγνωση όπως αχαλασία, η οποία διέφυγε του ελέγχου [402]. Η υποχώρηση των παλινδρομικών συμπτωμάτων και η επανεμφάνισή τους, συνήθως εντός διαιτίας από την εγχείρηση, αποδίδεται σε ρήξη της θολοπλαστικής, μετατόπισής της στον θώρακα ή ρήξη των ραφών συμπλησιάσεως των σκελών του διαφράγματος [402,403].

Εν γένει, η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ αυξάνεται σημαντικά [385,386,398,404,405]. Η αύξηση αυτή πιστεύεται ότι είναι μεγαλύτερη για την ολική θολοπλαστική σε σύγκριση με τις μερικές - προσθία ή οπισθία- θολοπλαστικές [385,386,405]. Αυξημένο επίσης είναι και το επίπεδο της υπολειπομένης, μετά κατάποση, πίεσης του ΚΟΣ [392,398]. Φαίνεται ότι, τουλάχιστον στη περίπτωση της ολικής θολοπλαστικής κατά Nissen, τόσο η πίεση ηρεμίας, όσο και η μετά κατάποση υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ μετεγχειρητικώς, σχετίζονται άμεσα και σημαντικά με την προεγχειρητική επικρατούσα πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ [406]. Η μη αύξηση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ δε σημαίνει απαραίτητα ότι η παλινδρόμηση δεν ελέγχεται, ούτε

μεταφράζεται σε αποτυχία της εγχείρησης [398]. Κατά τεκμήριο, η αύξηση του ενδοκοιλιακού μήκους του ΚΟΣ την οποία συνεπάγονται οι θολοπλαστικές, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εξωτερικά ασκούμενης πίεσης επί του ΚΟΣ (yield pressure) κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης [407]. Η αύξηση του ενδοκοιλιακού μήκους του ΚΟΣ φαίνεται ότι είναι ελαφρώς μεγαλύτερη μετά από ημιθολοπλαστική Touret, σε σχέση με την ολική θολοπλαστική [397]. Επιπροσθέτως, η ελάττωση του ενδοκοιλιακού μήκους του ΚΟΣ, την οποία συνεπάγεται φυσιολογικά η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης, είναι μικρότερου βαθμού μετά από επιτυχή θολοπλαστική [408]. Η επιπλέον δράση των θολοπλαστικών εγχειρήσεων στην επάρκεια του σφιγκτηριακού αντιπαλινδρομικού μηχανισμού μεταφράζεται σε ελάττωση της συχνότητας και διάρκειας των ΠΧ-ΚΟΣ [405,409]. Εκτός από τη συχνότητα και τη διάρκεια, ελάττωση παρατηρείται και στο ποσοστό των ΠΧ-ΚΟΣ οι οποίες σχετίζονται με όξινη παλινδρόμηση και αφορά τόσο στην περίοδο της νηστείας, όσο και στη μεταγευματική περίοδο [399]. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην ατελή μεταγευματική χάλαση του γαστρικού θόλου, η οποία ερμηνεύει τόσο τη δράση της θολοπλαστικής επί του αριθμού και τη συχνότητα των παροδικών χαλάσεων, όσο και την παραμονή ικανής υπολειπομένης πίεσης του ΚΟΣ, κατά τη διάρκεια των όποιων παροδικών χαλάσεων του [410]. Αρωγός των ανωτέρω μηχανισμών αποτελεί και η αύξηση της ασκούμενης πίεσης των διαφραγματικών σκελών στον ΚΟΣ, η οποία παρατηρείται μετά από θολοπλαστική [411]. Τέλος, η αντιπαλινδρομικές εγχειρήσεις επιταχύνουν την επιβραδυμένη γαστρική κένωση. Ιδιαίτερως, η θολοπλαστική κατά Nissen αποκαθιστά σε φυσιολογικά επίπεδα την καθυστερημένη γαστρική κένωση στερεού γεύματος σε ασθενείς με ΓΟΠ [398].

Τα λειτουργικά ενοχλήματα για τα οποία συνήθως παραπονούνται οι ασθενείς μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση είναι αποτέλεσμα είτε βαρέως επηρεασμένης κινητικότητας του οισοφάγου και του στομάχου είτε εφαρμογής κακής εγχειρητικής τεχνικής [372,392,393,402,412]. Τα τεχνικά προβλήματα τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα για την μετεγχειρητική εμφάνιση λειτουργικών ενοχλημάτων συνίστανται σε ρήξη, κακή θέση, χαλαρότητα ή μεγάλη τάση της θολοπλαστικής [402,413]. Η αποτυχία επαρκούς συμπλησίωσης των διαφραγματικών σκελών και η εφαρμογή υπέρμετρης τάσης, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στις περιπτώσεις εργώδους εμέτου [414] ή άρσης υπερβολικού βάρους [415] αμέσως μετεγχειρητικώς, είναι σημαντικοί παράγοντες “ανατομικής” αποτυχίας της θολοπλαστικής.

Η δυσφαγία είναι από τα συχνότερα λειτουργικά ενοχλήματα μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση. Τα αναφερόμενα ποσοστά ανέρχονται σε 30-40% κατά την πρώτη μετεγχειρητική περίοδο, αλλά κατέρχονται σε 5% με την πάροδο του χρόνου. Η δυσφαγία, κατά το πρώτο

διάστημα, αποδίδεται σε οίδημα της περιοχής λόγω των εγχειρητικών χειρισμών, η παραμονή όμως του συμπτώματος είναι αποτέλεσμα α) συνηθέστερα τοπικών λειτουργικών διαταραχών λόγω ανατομικών μεταβολών, αποτόκων της εγχειρήσεως, β) της γενικευμένης κινητικής διαταραχής, και γ) κάποιου από τα τεχνικά προβλήματα τα οποία προαναφέρθηκαν [416,417]. Οι τοπικές ανατομικές μεταβολές, και ιδιαίτερα η σιγμοειδής παραμόρφωση του τελικού οισοφάγου από την θολοπλαστική, δημιουργούν κώλυμα στην κένωση του οργάνου, η οποία δυσχεραίνεται και από την αυξημένη μετά κατάποση υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ [417,418]. Η πλειονότητα των ασθενών με δυσφαγία απαντά ικανοποιητικά σε χορήγηση πολτώδους δίαιτας. Μόνο το 4% από αυτούς χρειάζεται μία ή περισσότερες διαστολές και ειδικότερα στην περίπτωση κατά την οποία έχει δημιουργηθεί ίνωση πέριξ της θολοπλαστικής. Ακόμη σπανιότερα και σε ποσοστό όχι μεγαλύτερο του 1% απαιτείται χειρουργική επανόρθωση [402].

Ο επιγαστρικός φόρτος και το αίσθημα κορεσμού είναι πολύ συχνά ενοχλήματα μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση. Η παρουσία των συμπτωμάτων αυτών αποδίδεται στην καθυστερημένη γαστρική κένωση, η οποία συνοδεύει αιτιολογικώς ούτως ή άλλως την ΓΟΠ στο 50% των περιπτώσεων και στην μετεγχειρητική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης λόγω της θολοπλαστικής και του μηχανικού επηρεασμού του μηχανισμού χαλάσεως υποδοχής του γαστρικού θόλου [416,418]. Τα ενοχλήματα απαντούν στην θεραπεία με γαστροκινητικά φάρμακα. Το σύνδρομο κοιλιακής διάτασης (bloating syndrome) ενώ αναφερόταν με μεγάλη συχνότητα μετά από ανοικτή θολοπλαστική κατά Nissen δεν είναι ιδιαίτερα συχνό μετά από λαπαροσκοπική προσπέλαση [419]. Το σύνδρομο πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα εγκλωβισμού μεγάλης ποσότητας αέρα στον στόμαχο, ο οποίος αδυνατεί να εκτονωθεί πλήρως με ερυγές λόγω της θολοπλαστικής ή να κενωθεί περιφερικά λόγω επηρεασμένης γαστρικής κένωσης. Η αυξημένη ποσότητα του αέρα στον στόμαχο οφείλεται στην συνήθεια των αυξημένων ξηρών καταπόσεων των ασθενών με ΓΟΠ, η οποία επιμένει μετεγχειρητικώς [402,418]. Το σύνδρομο ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην συντηρητική θεραπεία, κυρίως με την χορήγηση γαστροκινητικών φαρμάκων. Περίπου 8% των ασθενών μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση παρουσιάζουν διάρροια, εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την επέμβαση. Το ότι το σύμπτωμα αυτό είναι αποτέλεσμα της θολοπλαστικής αμφισβητείται, διότι παρόμοια ποσοστά διάρροιας αναφέρονται από τους ασθενείς με ΓΟΠ και προεγχειρητικώς [390]. Η μετεγχειρητική διάρροια αποδίδεται εντούτοις στην επιτάχυνση της γαστρικής κενώσεως, σε διεγχειρητική βλάβη των πνευμονογαστρικών νεύρων ή στην αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών, και απαντά ικανοποιητικά στην χορήγηση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων. Τέλος, η λανθασμένη προεγχειρητική διάγνωση της αχαλασίας ως ΓΟΠ και η

εφαρμογή αντιπαλινδρομικής εγχείρησης συνεπάγεται καταστροφικά αποτελέσματα. Το βασικό ενόχλημα είναι η δυσφαγία μέχρι την πλήρη αδυναμία καταπόσεως. Το συγκεκριμένο πρόβλημα αφορά στο 4-16% των περιπτώσεων μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση και απαιτεί εγχειρητική αποκατάσταση, με λύση της θολοπλαστικής και μυοτομή κατά Heller ή αντικατάσταση του οισοφάγου [420].

Ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με ΓΟΠΝ αποτελούν αυτοί που εμφανίζουν κινητικά “υπερδραστήριο” οισοφάγο, δηλαδή παρουσιάζουν, είτε μεγάλου ύψους (>150mmHg) συσπάσεις του σώματος, είτε υπερτονικό ΚΟΣ (πίεση ηρεμίας >45mmHg). Η θολοπλαστική Nissen αποδεικνύεται αποτελεσματική στον έλεγχο της παλινδρόμησης και της δυσφαγίας σε ποσοστό 78% και 80% αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, το 23% των ασθενών εμφανίζουν μετεγχειρητικός θωρακικό άλγος, το οποίο δεν προϋπήρχε της επέμβασης [421].

Συμπερασματικά, και παρά τα λειτουργικά προβλήματα τα οποία αναφέρθηκαν ανωτέρω, άνω του 90% των ερωτηθέντων ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική αντιπαλινδρομική επέμβαση και για χρονικό διάστημα το οποίο υπερβαίνει τα 5 έτη μετεγχειρητικά, δηλώνουν απόλυτα ικανοποιημένοι από το αποτέλεσμα [422,423].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ(ΕΝΤΕΡΟ)ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΜΗΣΗΣ Δ(Ε)ΓΠ

Συντηρητική Θεραπεία

Η συντηρητική θεραπεία του συνδρόμου της Δ(Ε)ΓΠ με γαστροκινητικά ή άλλα φάρμακα δεν έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα [424]. Η χορήγηση αντιόξινων και H₂-αναστολέων αν και έχει προταθεί από ορισμένους συγγραφείς, φαίνεται ότι είναι μικρής αξίας, αφού οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς είναι υποχλωριδρικοί. Ορισμένοι μάλιστα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση H₂-αναστολέων επιδεινώνει τα συμπτώματα γιατί μειώνει την απελευθέρωση γαστρικού οξέος, οπότε μειώνεται και η εξουδετέρωση των χολικών οξέων και αλάτων [425].

Η χολεστυραμίνη αποτελεί μια ανιονική ρητίνη ανταλλαγής ιόντων. Δρα δεσμευόμενη από τα χολικά άλατα στο γαστρικό κολόβωμα, ελαττώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη συγκέντρωσή τους και τη βλαπτική τους δράση επί του γαστρικού βλεννογόνου. Επειδή η χημική της αντίδραση με τα χολικά άλατα είναι μη αντιστρεπτή, το σύμπλεγμα ρητίνης-χολικού άλατος θα περάσει από τον γαστρεντερικό σωλήνα χωρίς να απορροφηθεί. Με την εξάντληση των αποθεμάτων της ταυρίνης από τον οργανισμό, η πλειοψηφία των χολικών οξέων συνδέεται με γλυκίνη. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση της συγκέντρωσης του ταυροχολικού οξέος, το οποίο θεωρείται ο κύριος ένοχος πρόκλησης βλάβης στον γαστρικό βλεννογόνο. Αν και κάποιες αρχικές μελέτες ήταν ενθαρρυντικές σε περιπτώσεις ήπιων συμπτωμάτων, περαιτέρω μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν την ευεργετική της δράση. Επιπλέον, η δυσκοιλιότητα την οποία συχνά προκαλεί και η δυσάρεστη γεύση της την έχουν απομακρύνει από την κλινική πράξη [174].

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ ανακουφίζει από τα συμπτώματα της ήπιας Δ(Ε)ΓΠ, προφανώς μετατρέποντας τη σύνθεση των χολικών αλάτων τα οποία παλινδρομούν στο στόμαχο, προς λιγότερο τοξικές μορφές. Οι συγκεντρώσεις των χολικού, δεοξυχολικού, χηνοχολικού και λιθοχολικού οξέων μειώνονται κατά 25 με 50% κατά την διάρκεια της αγωγής [426].

Η μετοκλοπραμίδη έχει επίσης χορηγηθεί σε ασθενείς με «αλκαλική γαστρίτιδα». Στον ακέραιο στόμαχο η μετοκλοπραμίδη δρα επιταχύνοντας την γαστρική κένωση, μέσω της αύξησης στην ένταση των συσπάσεων του άντρου. Και στην περίπτωση αυτή οι μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν δεν ανέδειξαν κάποιο καθαρό όφελος [424].

Η τοπική χορήγηση ισοπροτερενόλης, η οποία δρα προκαλώντας τη σύνθεση και απελευθέρωση προσταγλανδίνης, αλλά και η άμεση τοπική χορήγηση προσταγλανδίνης E2, αν και απέδειξαν την ευεργετική τους δράση σε πειραματόζωα, δεν είχαν το ανάλογο αποτέλεσμα κατά την κλινική τους εφαρμογή [427]. Αντίστοιχη είναι και η προστατευτική δράση του αραχιδονικού οξέος, το οποίο αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα των προσταγλανδινών στον γαστρικό βλεννογόνο [428].

Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη καταδεικνύει την ευεργετική δράση της σουκραλφάτης (κυτταροπροστατευτικός παράγοντας του γαστρικού βλεννογόνου) και της ραμππεραζόλης (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων) σε ασθενείς με αντιδραστική αλκαλική γαστρίτιδα μετά από χολοκυστεκτομή [429]. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση των πιθανών πλεονεκτημάτων των δύο ανωτέρω παραγόντων.

Χειρουργική Θεραπεία

Η χειρουργική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται μετά την παρέλευση τριών τουλάχιστον ετών από την εγχείρηση και εφόσον τα συμπτώματα επιμένουν και επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής του ασθενούς. Απαραίτητη προϋπόθεση θεωρείται η τεκμηρίωση του συνδρόμου, με ραδιοϊσοτοπικές μεθόδους ή με Bilitec 2000 για την επιβεβαίωση της Δ(Ε)ΓΠ και τον αποκλεισμό άλλων γαστρικών ή μη συνδρόμων ως αιτία των συμπτωμάτων [430]. Όπως αναφέρθηκε, το σύνδρομο Δ(Ε)ΓΠ παρατηρείται σε ένα ποσοστό 5-35%, μετά από γαστρική επέμβαση [176], αλλά το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι αναμένεται να υποβληθεί σε επανορθωτική εγχείρηση είναι αρκετά μικρότερο. Ο βαθμός της παλινδρόμησης και η ένταση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με πρωτοπαθή ΔΓΠ σπάνια δικαιολογούν την χειρουργική παρέμβαση με χολοπαγκρεατική παράκαμψη. Πριν από την κλινική εφαρμογή της μεθόδου Bilitec 2000, οι Burden και συν [174], διατύπωσαν τα κριτήρια για τη χειρουργική αποκατάσταση του συνδρόμου σε ασθενείς με χειρουργημένο στόμαχο: 1. επιμένοντα συμπτώματα αλκαλικής παλινδρόμησης τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς, 2. συμπτωματολογία η οποία δεν βελτιώνεται με τη συντηρητική θεραπεία, 3. ενδοσκοπικά σημεία αντιδραστικής γαστρίτιδας στο γαστρικό κολόβωμα, 4. ιστολογικά σημεία αντιδραστικής γαστρίτιδας και 5. στοιχεία υποχλωρδρίας.

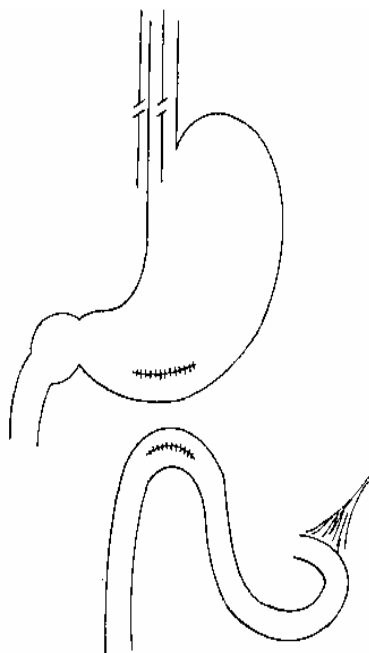
Ο βασικός στόχος της χειρουργικής αποκατάστασης είναι να αποτραπεί η εισροή του δωδεκαδακτυλικού ή εντερικού περιεχομένου στο γαστρικό κολόβωμα. Η επανορθωτική εγχείρηση η οποία εφαρμόζεται σχετίζεται με τον τύπο της πρωτογενούς εγχείρησης [430].

A) σύγκλιση της ΓΕΑ (εικόνα 11)

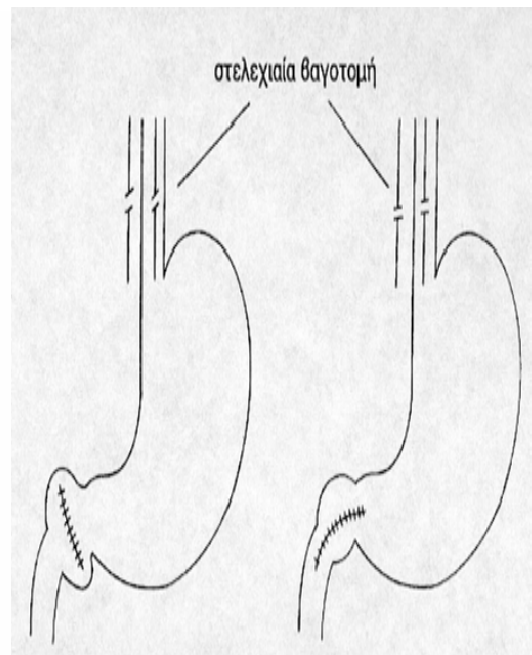
Η εγχείρηση αυτή θεωρείται ως εγχείρηση εκλογής, όταν η προηγούμενη εγχείρηση είναι στελεχιαία, εκλεκτική ή υπερεκλεκτική βαγοτομή και ΓΕΑ. Έχει υψηλό ποσοστό επιτυχίας, περίπου 80%, και δεν συνοδεύεται από άλλες κινητικές διαταραχές όπως γαστρική στάση. Τονίζεται ότι πριν από τη σύγκλιση της ΓΕΑ, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται για τυχόν οργανική στένωση του πυλωρού [431].

B) ανακατασκευή του πυλωρού (εικόνα 12)

Η εγχείρηση αυτή, η οποία εφαρμόζεται όταν η προηγούμενη εγχείρηση είναι στελεχιαία, εκλεκτική ή υπερεκλεκτική βαγοτομή με πυλωροπλαστική, είναι εγχείρηση εκλογής για τη θεραπεία της γαστρικής ακράτειας, ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματική για τη θεραπεία της Δ(Ε)ΓΠ. Δεν θεωρείται όμως λάθος απόφαση να δοκιμασθεί ως πρώτη επανορθωτική εγχείρηση, επειδή είναι μικρής βαρύτητας και δεν συνοδεύεται από σοβαρές παρενέργειες [432,433].



Εικ.11: Σύγκλιση ΓΕΑ



Εικ.12: Ανακατασκευή πυλωρού

Γ) Roux-en-Y εγχείρηση (εικόνα 13)

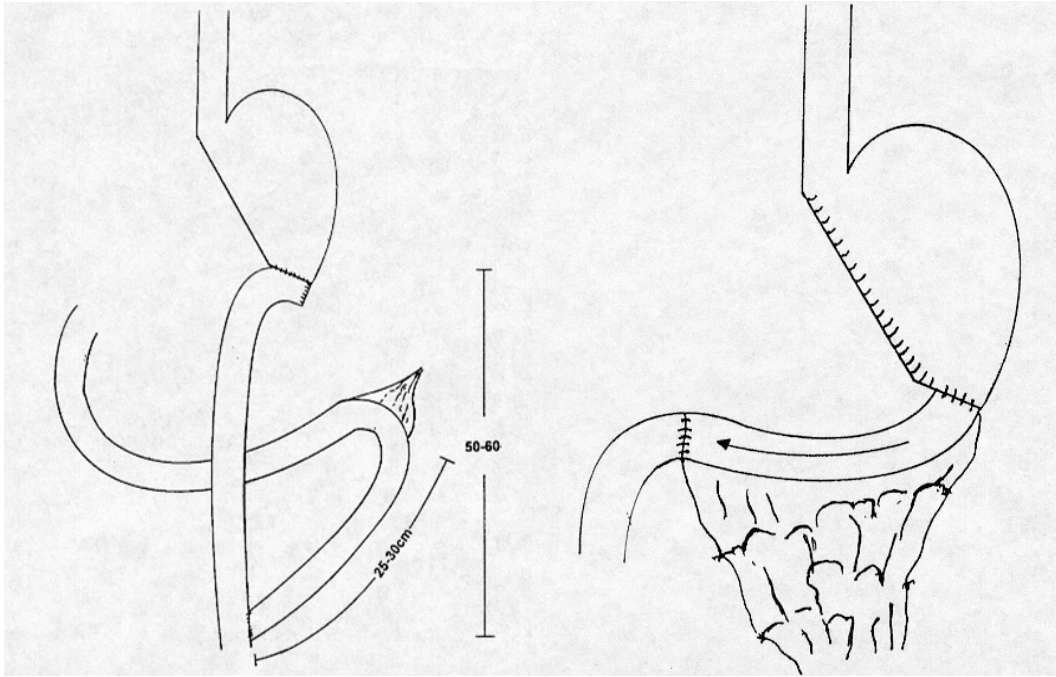
Είναι η πιο συχνά εφαρμοζόμενη επέμβαση όταν η προηγούμενη εγχείρηση είναι στελεχιαία, εκλεκτική ή υπερεκλεκτική βαγοτομή με πυλωροπλαστική, αντρεκτομή ή

υφολική γαστρεκτομή. Στην τελευταία περίπτωση θεωρείται άκρως απαραίτητο η μετατροπή της κλασικής υφολικής γαστρεκτομής Billroth I ή II σε Roux-en-Y να συμπληρώνεται με στελεχιαία βαγοτομή, γιατί η Roux-en-Y χωρίς βαγοτομή είναι ελκογόνος [432]. Θεωρείται ότι η πλήρης απουσία παλινδρόμησης χολής εξασφαλίζεται με μήκος απιούσας έλικας τουλάχιστον 60cm. Το ποσοστό επιτυχίας φθάνει μέχρι και 90%. Με την ευρεία χρήση της συσκευής Bilitec βρέθηκε ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη και τα 60cm ανεπαρκούν στην πλήρη αποτροπή της παλινδρόμησης, οπότε επιβάλλεται η επιμήκυνση της απιούσας έλικας στα 110cm [434].

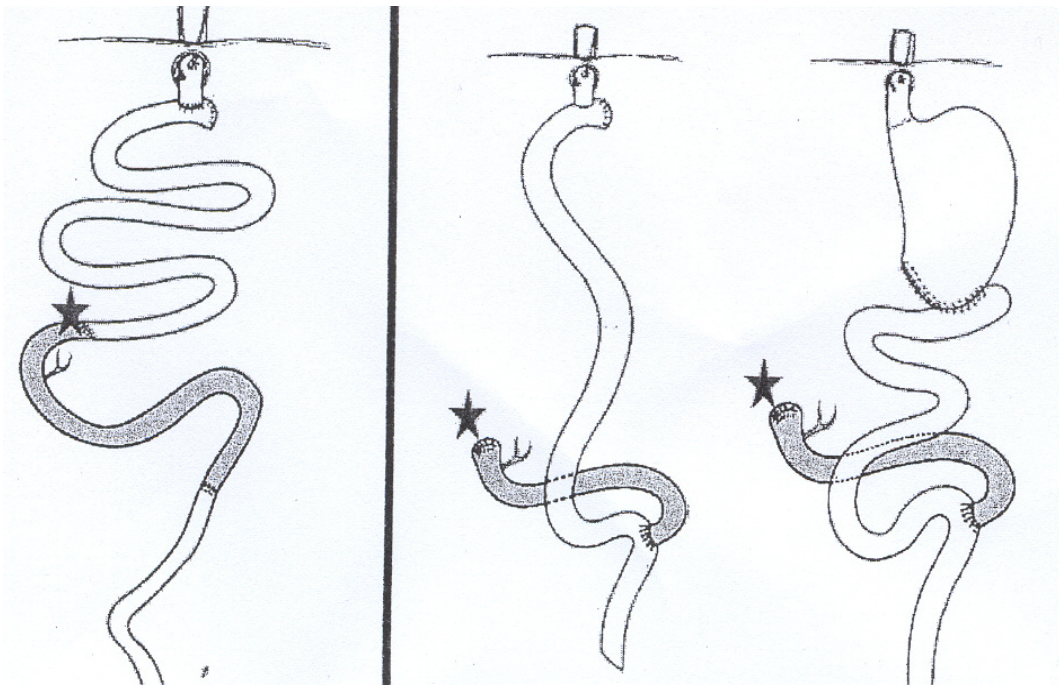
Η Roux-en-Y σε ένα ποσοστό δυνατόν να προκαλέσει το καλούμενο σύνδρομο μετά από Roux, δηλαδή γαστρική στάση. Η διατήρηση όλων των νησιδικών αρτηριών στη μακρά απιούσα έλικα μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης γαστρικής στάσης [433]. Σε μεγάλο αριθμό μελετών [435,436] διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με Δ(Ε)ΓΠ πάσχουν συχνά και από βραδεία γαστρική κένωση. Οι ασθενείς αυτοί όταν υποβληθούν σε τυπική Roux-en-Y εγχείρηση για τη θεραπεία της Δ(Ε)ΓΠ δεν παρουσιάζουν καλά αποτελέσματα, γιατί η εγχείρηση αυτή επιδεινώνει την προϋπάρχουσα βραδεία γαστρική κένωση. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες προεγχειρητικά διαπιστώνεται Δ(Ε)ΓΠ και βραδεία γαστρική κένωση συνιστάται η υψηλή υφολική γαστρεκτομή (80-90%) και Roux-en-Y αναστόμωση. Κρίνεται επομένως τελείως απαραίτητο πριν από κάθε απόφαση για τη θεραπεία της Δ(Ε)ΓΠ με Roux-en-Y εγχείρηση να μετράται προεγχειρητικά και ο ρυθμός γαστρικής κένωσης των στερεών τροφών [437].

Δ) παρεμβολή ισοπερισταλτικού τμήματος νήστιδας (Henley's loop) (εικόνα 14)

Η παρεμβολή ισοπερισταλτικού τμήματος νήστιδας μεταξύ του γαστρικού κολοβώματος και του κολοβώματος δωδεκαδακτύλου δυνατόν να εφαρμοσθεί, όταν η προηγούμενη εγχείρηση είναι μία από τις ανωτέρω οι οποίες αναφέρθηκαν για την εφαρμογή της Roux-en-Y εγχείρησης. Το μήκος του ισοπερισταλτικού τμήματος πρέπει να είναι 15-20cm. Η προσέγγιση αυτή παρουσιάζει μικρότερο ποσοστό επιτυχίας (69%) από την Roux-en-Y εγχείρηση και μεγαλύτερες τεχνικές δυσκολίες. Τελευταία προτείνεται το μήκος του ισοπερισταλτικού τμήματος να φτάνει τα 60 cm. Με τη συγκεκριμένη τεχνική παρέχεται το θεωρητικό πλεονέκτημα ότι η τροφή διέρχεται από τη φυσιολογική οδό, δηλαδή δια του δωδεκαδακτύλου, με αποτέλεσμα τον καλύτερο συγχρονισμό στην ανάμιξη της με τις χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις και την αποφυγή συνδρόμου τυφλής έλικας, το οποίο θεωρητικά δυνατόν να παρατηρηθεί σε Roux-en-Y εγχείρηση [432, 433].

**Εικ.13:** Roux-en-Y εγχείρηση**Εικ.14:** Παρεμβολή ισοπερισταλτικού τμήματος νήστιδας (Henley's loop)

Σε πρόσφατη μελέτη [438], συγκρίνονται τα αποτελέσματα μετά από παρεμβολή ισοπερισταλτικού τμήματος νήστιδας μήκους 60cm και Roux-en-Y του ίδιου μήκους, σε ασθενείς οι οποίοι στο παρελθόν είχαν υποβληθεί σε γαστρεκτομή και έπασχαν από παθολογική εντερογαστροισοφαγική παλινδρόμηση. Σε κανένα από τους 24 ασθενείς στους οποίους η αποκατάσταση του πεπτικού έγινε με την παρεμβολή μακρίας ισοπερισταλτικής έλικας κατά Henley δεν παρατηρήθηκε παθολογική παλινδρόμηση χολής μετεγχειρητικά, σε αντίθεση με 4 από τους 31 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αποκατάσταση του πεπτικού κατά Roux-en-Y και παρουσίασαν παθολογική παλινδρόμηση. Οι συγγραφείς αποδίδουν τα καλύτερα αποτελέσματα της Henley's loop αποκατάστασης στο γεγονός ότι με την τεχνική αυτή ο δωδεκαδακτυλικός βηματοδότης παραμένει στην ανατομική του θέση λειτουργώντας ως ένας επιπλέον φραγμός στα αντιπαλινδρομικά κύματα τα οποία συντελούν στην παλινδρόμηση του εντερικού περιεχομένου. Αντίθετα στην αποκατάσταση κατά Roux-en-Y ο δωδεκαδακτυλικός βηματοδότης παραμένει απομονωμένος στην προσιούσα έλικα και δεν συντελεί στην προστασία του ανωτέρου πεπτικού από πιθανά αντιπαλινδρομικά κύματα και παλινδρόμηση χολής [438].



Εικ.15: Παρεμβολή μακριάς ισοπερισταλτικής έλικας νήστιδας, (Αρ.). ποκατάσταση κατά Roux-N-Y, (Δε.). Με αστερίσκο απεικονίζεται η ανατομική θέση του δωδεκαδακτυλικού βηματοδότη.

Για τις σπάνιες περιπτώσεις της πρωτοπαθούς δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης ο Madura [439] προτείνει η αποτροπή της παλινδρόμησης της χολής από τον στόμαχο να γίνεται με την δημιουργία μίας χοληδοχονησιδικής αναστόμωσης κατά Roux-en-Y, ώστε να αποφεύγονται όλες πιθανές επιπλοκές της γαστρεκτομής ή του αποκλεισμού του δωδεκαδακτύλου.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

πρώτη μελέτη

**ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΙΑΙΤΑΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΓΑΣΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ BILITEC**

Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης

Η παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφαγικό αυλό συνοδεύεται πολύ συχνά από παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου, παγκρεατικού χυμού και χολής. Πιστεύεται ότι στην περίπτωση αυτή η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος είναι μεγαλύτερης βαρύτητας, από την παλινδρόμηση μόνο γαστρικού περιεχομένου, αφού η βλάβη στο οισοφαγικό επιθήλιο αυξάνεται [258,265,440]. Βασιζόμενοι στη θεώρηση ότι η συγκέντρωση της χολερυθρίνης συσχετίζεται άμεσα με την συγκέντρωση των χολικών οξέων και των παγκρεατικών ενζύμων κατά την αναρρόφηση παλινδρομικού οισοφαγικού υγρού [149,330,441], η πρώτη χρησιμοποιείται ως δείκτης για την ανίχνευση και το ποσοτικό προσδιορισμό της δωδεκαδάκτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης. Το παραπάνω έχει επιτευχθεί με την ανάπτυξη ενός ινοοπτικού συστήματος [188], το οποίο βασίζεται στις φασματοφωτομετρικές ιδιότητες της χολερυθρίνης, που παρουσιάζει μέγιστη απορρόφηση του φωτός σε μήκος κύματος 450nm. Το σύστημα περιλαμβάνει ένα καθετήρα ο οποίος τοποθετείται στον οισοφαγικό αυλό, το άκρο του οποίου φέρει κεφαλή με δύο διόδους φωτός που εκπέμπουν στα 470 και στα 565nm αντίστοιχα. Οι αλλαγές στην απορρόφηση του φωτός από την ενδοαυλική παρουσία χολερυθρίνης στα δύο παραπάνω μήκη κύματος, μετατρέπονται σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο ενισχύεται και μεταφέρεται σε ένα φορητό σύστημα μικροϋπολογιστών. Οι διαφορές στην απορρόφηση μεταξύ των δύο μηκών κύματος ορίζονται ως «απορρόφηση χολερυθρίνης» και εκφράζονται σε κλίμακα από 0.0 – 1.0. Το όλο σύστημα κατασκευάζεται από την (Medtronics Skovlunde, Denmark), φέρει την εμπορική ονομασία «Bilitec 2000» και έχει την ικανότητα να μετράει την δωδεκαδάκτυλο-οισοφαγική ή δωδεκαδάκτυλο-γαστρική παλινδρόμηση σε 24ωρη βάση.

Οι καταπινόμενες τροφές και πιο συγκεκριμένα αυτές που έχουν ουσίες με έντονο χρώμα, ίσως απορροφούν το φως στο ίδιο μήκος κύματος με τη χολερυθρίνη, ώστε να επηρεάζουν την ακρίβεια της μεθόδου και να δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι Kauer και συν. [258] πρότειναν, κατά τη διάρκεια της εξέτασης, μία δίαιτα που δεν θα εμπλέκεται σημαντικά στο φάσμα «απορρόφησης χολερυθρίνης». Εντωμεταξύ, οι *in vitro* μετρήσεις τους δεν ήταν απόλυτα ρεαλιστικές: Οι τροφές που μετρήθηκαν δεν είχαν υποστεί σωστή διάλυση, ούτε είχαν αναμειχθεί με οξύ, ώστε να προσομοιάζουν το ενδογαστρικό περιβάλλον, αφού είναι γνωστό ότι κάποιες τροφές περιέχουν συστατικά που παρουσιάζουν «απορρόφηση χολερυθρίνης» μόνο σε χαμηλό pH [442]. Οι Barrett και συν. [443] μέτρησαν *in vitro* μια

μεγάλη ποικιλία φαγητών με πιο ρεαλιστικό τρόπο, μετρώντας την «απορρόφηση χολερυθρίνης» σε περισσότερο φυσιολογικές συνθήκες, όπως υγρά, αφεψήματα και αναμειγμένες τροφές είτε διαλυμένες στο νερό είτε σε περιβάλλον υδροχλωρικού οξέος. Κατέγραψαν έτσι, μια λίστα φαγητών και αφεψημάτων τα οποία δεν παρεμβαίνουν στις μετρήσεις της εξέτασης Bilitec.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για τον περαιτέρω υπολογισμό, *in vitro*, της «απορρόφησης χολερυθρίνης» μίας μεγάλης ποικιλίας φαγητών, αφεψημάτων, γλυκών και συστατικών που χρησιμοποιούνται συχνά στην λεγόμενη «Μεσογειακή δίαιτα» και κατά συνέπεια απαντά στην ερώτηση, κατά πόσο μία τέτοια δίαιτα θα μπορούσε να προταθεί, ώστε να αποφευχθεί η παρεμβολή της τροφής, κατά τον υπολογισμό της ΔΓΟΠ με τη χρήση της συσκευής Bilitec.

Υλικό και μέθοδος διεξαγωγής της μελέτης

Πενήντα-έξι διαφορετικά συστατικά και τριάντα-τέσσερα έτοιμα φαγητά ή μαγειρεμένα πιάτα εξετάστηκαν. Τα συστατικά κατατάχθηκαν, ανάλογα με την ικανότητά τους να «υγροποιούνται» μετά την ανάδυσή τους, σε τρεις κατηγορίες: «στερεά», «μαλακά» και «υγρά» (πίνακας 1). Τα έτοιμα γεύματα και τα μαγειρεμένα πιάτα θεωρήθηκαν είτε «στερεά», είτε «μαλακά» όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Τα μαγειρεμένα φαγητά είχαν ετοιμαστεί από ιδιωτική επιχείρηση εστίασης (Κόμβος, Γιόφυρος, Ηράκλειο, Κρήτη).

Η διαδικασία προετοιμασίας των τροφών προς εξέταση της «απορρόφησης χολερυθρίνης» με το Bilitec ήταν παρόμοια με αυτή που περιγράφηκε από τους Barrett και συν. [443]. Τα στερεά φαγητά αρχικά αναμείχθηκαν και ομογενοποιήθηκαν με αποσταγμένο νερό σε αναλογία 1g/1ml. Μερικά φαγητά αναμείχθηκαν ξανά με νερό ώστε η αναλογία μετατράπηκε σε 1g τροφής προς 2ml νερού. Τα corn flakes και τα all bran flakes αναμείχθηκαν με γάλα πριν την ανάμειξή τους σε αναλογίες 1g/3ml και 1g/6ml αντίστοιχα. Οι μαλακές τροφές ομογενοποιήθηκαν χωρίς προηγούμενη διάλυση σε νερό, ενώ τα υγρά συστατικά μετρήθηκαν ως είχαν. Μετά την ομογενοποίηση όλες οι τροφές διαιρέθηκαν σε δύο μέρη. Το ένα μέρος χρησιμοποιήθηκε για άμεση εξέταση και το δεύτερο εξετάστηκε αφού πρώτα αναμείχθηκε σχολαστικά με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος, συγκέντρωσης 1M σε αναλογία 1 προς 1.

Οι προς μέτρηση ουσίες τοποθετήθηκαν σε δοχείο καλυμμένο με αλουμινόχαρτο προς αποφυγή αλλοίωσης των μετρήσεων από το εξωτερικό φως.

Μετά από το «καλιμπράρισμα» του συστήματος σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, το άκρο του καθετήρα της συσκευής Bilitec 2000 (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Denmark) εμβαπτίστηκε στο έτοιμο προς μέτρηση δείγμα για 4 λεπτά και οι

μετρήσεις για απορρόφηση στο φάσμα της χολερυθρίνης υπολογίστηκαν σύμφωνα με το λογισμικό που παρέχεται από την εταιρεία κατασκευής. Για κάθε δείγμα η διαδικασία της μέτρησης επαναλήφθηκε τρεις φορές, προκειμένου να ελεγχθεί η επαναληψιμότητα της μεθόδου. Μεταξύ κάθε μετρήσεως, μεσολαβούσε καθαρισμός του άκρου του καθετήρα με νερό. Η τιμή 0,14, που έχει διεθνώς θεσπιστεί ως όριο πάνω από το οποίο η «απορρόφηση χολερυθρίνης» θεωρείται παθολογική όταν πρόκειται για μετρήσεις στον οισοφάγο [149, 330], χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη για να καταταχθούν οι τροφές ως «συνιστώμενες» ή «μη συνιστώμενες» για την εξέταση Bilitec. Τιμές απορρόφησης κάτω του 0,14 αποδίδονται σε εκκρίσεις του βλεννογόνου και σε αιωρούμενα σωματίδια στο παλινδρομούν υλικό [188].

Πίνακας 1. Κατάλογος πρώτων υλών τροφών και αφεψημάτων που μετρήθηκαν για «απορρόφηση χολερυθρίνης».

«Στερεά»	«Μαλακά»	«Υγρά»
αυγό	γιαούρτι	στιγμιαίος καφές (ζεστός ή κρύος)
άσπρο ψωμί	μαργαρίνη	ελληνικός καφές
ψωμί ολικής άλεσης	νιφάδες καλαμποκιού (με γάλα)	σοκολάτα ζεστή
μαρμελάδα φράουλα	νιφάδες ολικής άλεσης (με γάλα)	τσάι (κίτρινο)
μαρμελάδα βερίκοκο	μέλι	γάλα (πλήρες, αποβουτυρωμένο)
ψωμί πίτα	πεπόνι	πορτοκαλάδα
μακαρόνια (βραστά)	ροδάκινο	λεμονάδα
ρύζι (βραστό)	μπανάνα	γκρέιπφρουτ χυμός
τυρί φέτα	πορτοκάλι	ελαιόλαδο
τυρί γραβιέρα	κόκκινο μήλο	ξύδι
ζυμαρικά με κίτρινο τυρί	αχλάδι	μπύρα
γαλοπούλα (βραστή)	ακτινίδιο	κρασί κόκκινο
κοτόπουλο (βραστό)	καρπούζι	κρασί λευκό
σουβλάκι χοιρινό (σχάρα)	γκρέιπφρουτ	μπράντι
λουκάνικο (σχάρα)	ντομάτα	ουίσκι
σαρδέλες (σχάρα)	αγγούρι	
	μαρούλι	
	χόρτα (βραστά)	
	κολοκύθι (βραστό)	
	κρεμμύδι (βραστό)	
	σκόρδο (βραστό)	
	καρώτο (βραστό)	
	πιπεριά (βραστή)	
	μπάμιες (βραστές)	
	πατάτα (βραστή)	

Πίνακας 2. κατάλογος έτοιμων και μαγειρεμένων γευμάτων που μετρήθηκαν για «απορρόφηση χολερυθρίνης».

«στερεά γεύματα»

άσπρο ψωμί + μαργαρίνη
 άσπρο ψωμί + μαργαρίνη + μαρμελάδα
 αυγό τηγανητό με ελαιόλαδο
 τυρόπιτα
 σπανακόπιτα
 ανάμεικτη πράσινη σαλάτα + ελαιόλαδο + ξύδι
 βραστά χόρτα + ελαιόλαδο + λεμόνι
 μαρούλι σαλάτα + ελαιόλαδο + ξύδι
 άσπρο λάχανο + ελαιόλαδο + λεμόνι
 κουνουπίδι + ελαιόλαδο + λεμόνι
 μακαρόνια + σάλτσα ντομάτας
 πιπεριές γεμιστές με ρύζι (στον φούρνο)
 ντομάτες γεμιστές με ρύζι (στον φούρνο)
 αμπελόφυλλα γεμιστά με ρύζι (στη κατσαρόλα)
 παστίτσιο
 μουσακάς
 γύρος πίτα
 μοσχάρι κοκκινιστό (στη κατσαρόλα)
 χοιρινό λεμονάτο (στη κατσαρόλα)
 μπαρμπούνι τηγανητό
 πεσκαντρίτσα στη σχάρα
 πίτσα

«μαλακά γεύματα»

σάλτσα ντομάτας στη κατσαρόλα
 σάλτσα από αυγό και λεμόνι στη κατσαρόλα
 μπεσαμέλ κρέμα
 πατάτες τηγανητές (σε ελαιόλαδο)
 πατάτα πουρέ
 πατάτα στη σχάρα με βούτυρο
 μπάμιες κοκκινιστές (στη κατσαρόλα)
 φασόλια φρέσκα κοκκινιστά (στη κατσαρόλα)
 μπιζέλια (στη κατσαρόλα)
 φασόλια ξηρά σούπα (+ ντομάτα, καρώτα, σέλινο, κρεμμύδι)
 φακές
 κοτόσουπα

Αποτελέσματα

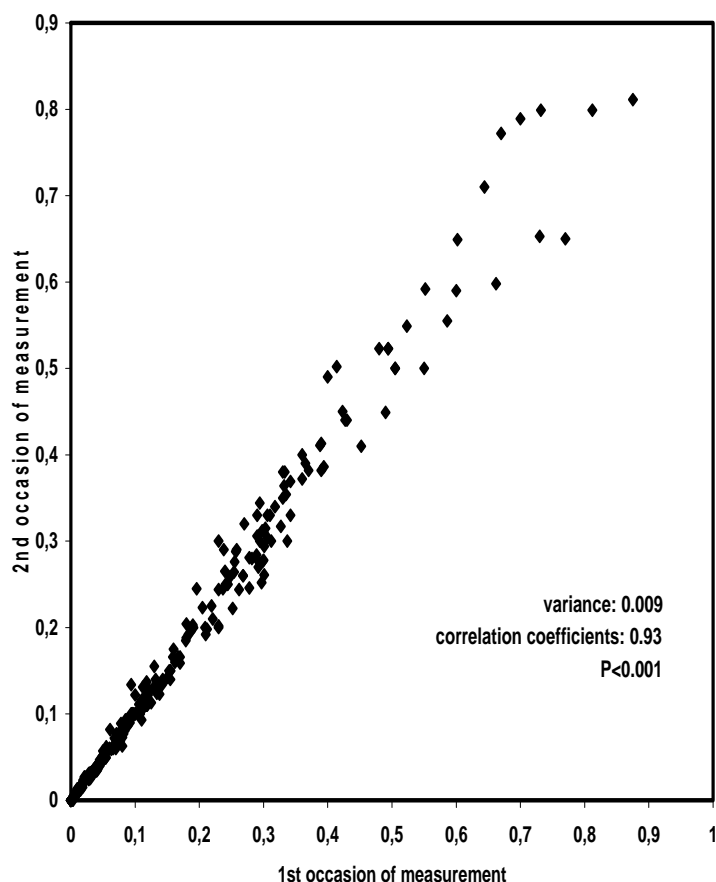
Η αδιάλυτη καθαρή χολή, όπως συλλέχθηκε από παροχέτευση στον κοινό χοληδόχο πόρο, μετρήθηκε με μέση τιμή απορρόφησης 0,850. Όταν η χολή αναμείχθηκε με αποσταγμένο νερό σε αναλογία 1 προς 1 η τιμή απορρόφησης έπεσε στο 0,594. Όταν η χολή αναμείχθηκε με

υδροχλωρικό οξύ, η μέση απορρόφησή της αυξήθηκε στο 0,880 (αδιάλυτη) και 0,652 (διαλυμένη σε νερό) αντίστοιχα.

Οι τιμές απορρόφησης που μετρήθηκαν μετά από δύο ξεχωριστές μετρήσεις για κάθε φαγητό έδειξαν ένα πειραματικό λάθος της τάξεως του 3,5%, διαφορά στο 0,009 και συντελεστή αξιοπιστίας (alpha) στο 0,93, παρουσιάζοντας επομένως υψηλή επαναληψιμότητα (εικόνα 1).

Figure 1

Bilirubin Absorbance Pairs of Values



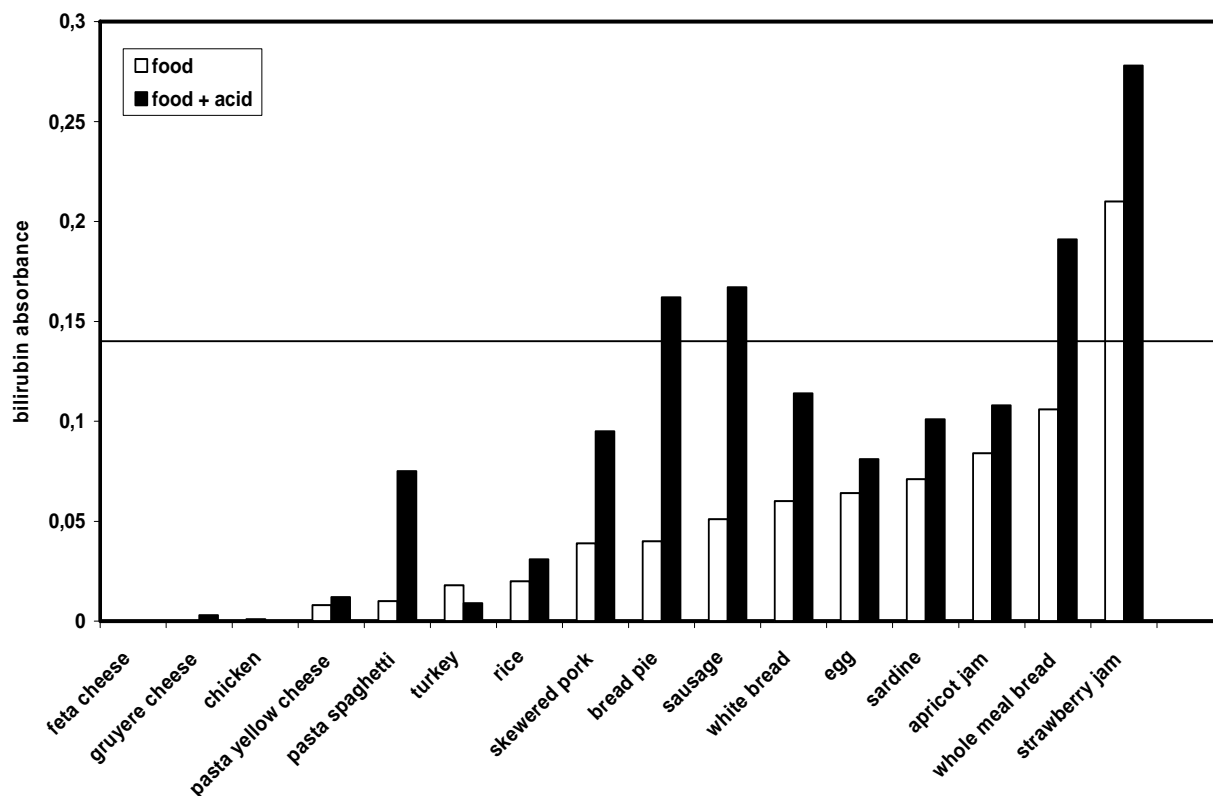
Εικόνα 1: Οι in vivo μετρήσεις της «απορρόφησης χολερυθρίνης» όλων των συστατικών και των γευμάτων παρουσίασαν υψηλή επαναληψιμότητα.

Όταν παρουσιάζονταν μεγάλη διαφορά μεταξύ δύο μετρήσεων, αφορούσε τροφές που έδειχναν είτε πολύ υψηλές είτε πολύ χαμηλές τιμές απορρόφησης. Έτσι σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε μετάθεση από την ομάδα των προτεινόμενων στην ομάδα των μη προτεινόμενων τροφών ή αντίστροφα. Βασιζόμενοι στο παραπάνω εύρημα, τα αποτελέσματα της πρώτης μέτρησης για κάθε συστατικό ή φαγητό παραθέτονται παρακάτω.

Στις εικόνες 2-5 παρουσιάζονται η μέση τιμή απορρόφησης για τα «στερεά», «μαλακά» «υγρά» και «μαγειρεμένα» φαγητά. Τα περισσότερα «στερεά» φαγητά που μετρήθηκαν

έδειξαν τιμές απορρόφησης αρκετά κάτω του ορίου 0,14. Το σάντουιτς, το ψωμί ολικής άλεσης και το λουκάνικο έδειξαν υψηλή απορρόφηση μόνο σε όξινο περιβάλλον. Η μαρμελάδα φράουλα έδειξε αυξημένη απορρόφηση τόσο με όσο και χωρίς παρουσία οξέος (εικόνα 2).

Figure 2 **Bilirubin Absorbance Values of "Dry" Foods**

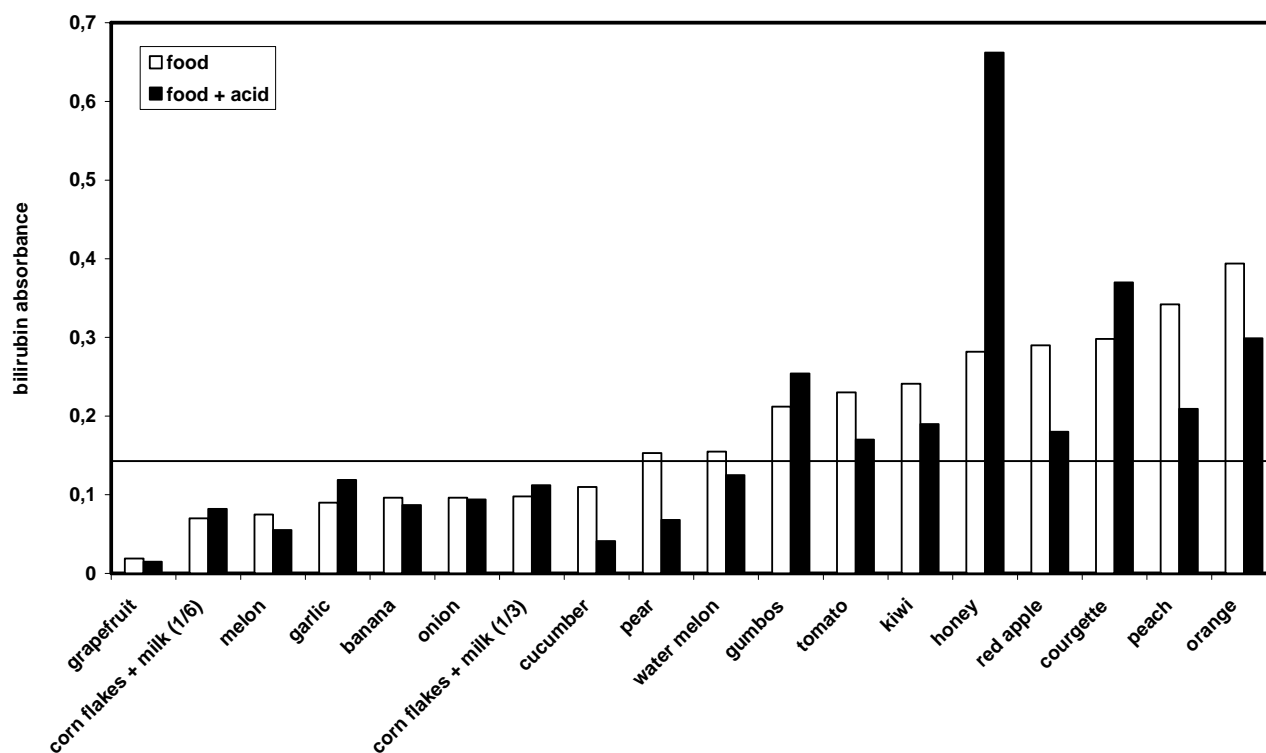


Εικόνα 2: Τιμές απορρόφησης χολερυθρίνης των «στερεών» φαγητών-συστατικών (η οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει το όριο του 0.14)

Από τα φρούτα μόνο το γκρέιπφρουτ, το πεπόνι και η μπανάνα είχαν χαμηλές τιμές απορρόφησης, ενώ το αχλάδι και το καρπούζι παρουσίαζαν τιμές κάτω του 0,14 μόνο μετά την οξινοποίησή τους. Τα υπόλοιπα φρούτα και τα περισσότερα από τα λαχανικά είχαν υψηλές τιμές απορρόφησης και στα δύο περιβάλλοντα. Οι νιφάδες σταριού και οι νιφάδες ολικής άλεσης στη μορφή ανάμειξής τους με γάλα 1g/3ml, οξινοποιημένες ή όχι, είχαν τιμές γύρω ή άνω του 0,14. όταν αναμείχθηκαν σε γάλα με αναλογία 1g/6ml, και τα δύο είδη δημητριακών έδειξαν τιμές κάτω του 0,14 (εικόνα 3). Από τα αφεψήματα, μόνο το γάλα και οι χυμοί γκρέιπφρουτ ή λεμονιού έδειξαν χαμηλές τιμές απορρόφησης. Απεναντίας όλα τα αλκοολούχα ποτά, με μόνη εξαίρεση το κόκκινο κρασί, είχαν τιμές αρκετά κάτω του 0,14. (εικόνα 4). Τα μαγειρεμένα φαγητά με βάση τα λαχανικά και οι ανάμεικτες σαλάτες, όπως και οι σάλτσες με βάση την ντομάτα, είχαν τιμές αρκετά πάνω του ορίου. Τα μαγειρεμένα φαγητά

με κρέας, πουλερικά, ψάρια, αυγά, πατάτα, τυρί και ζυμαρικά, όλα με λευκή σάλτσα, είχαν τιμές απορρόφησης ασφαλώς κάτω του 0,14. Από τα κηπευτικά που καταναλώνονται ως σαλάτα με ελαιόλαδο και λεμόνι ή ξύδι, μόνο το αγγούρι, το κουνουπίδι και το λάχανο έδειξαν τιμές κάτω του ορίου.

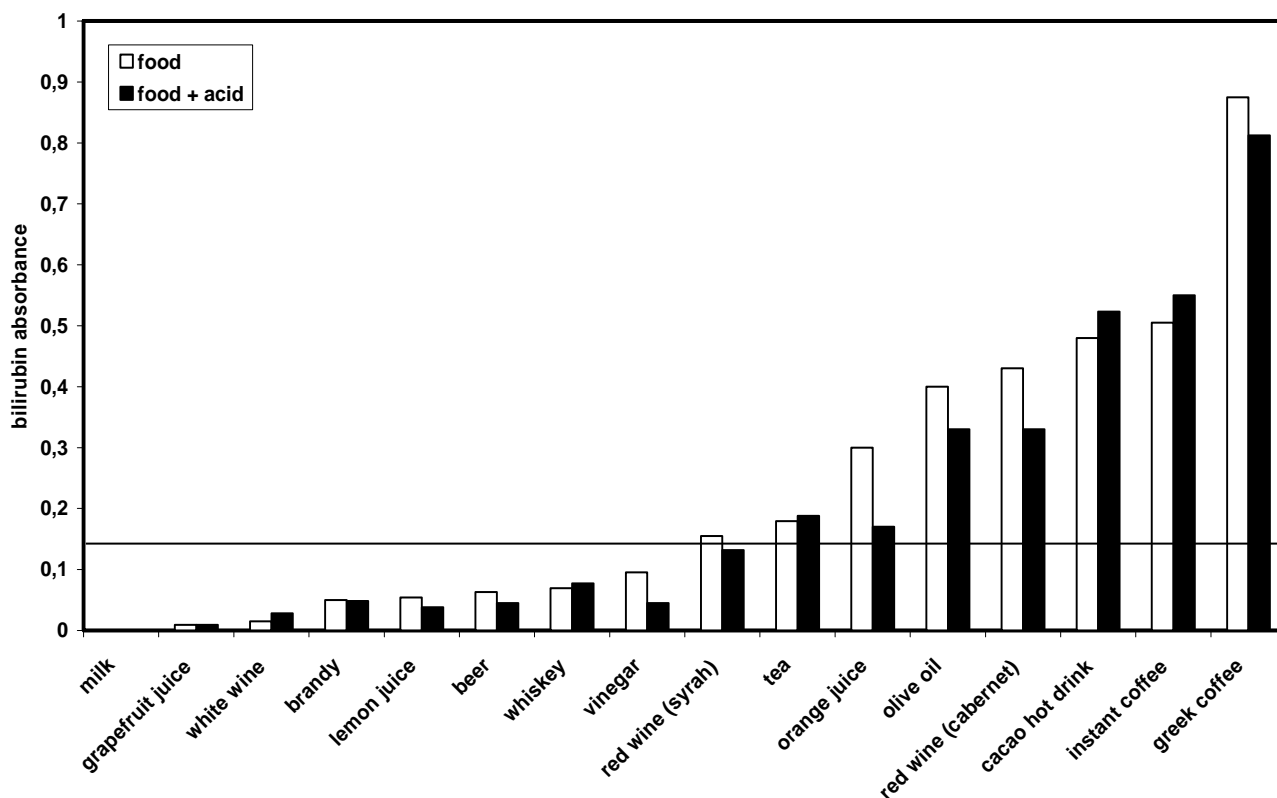
Figure 3 "Bilirubin Absorbance Values of "Floppy" Foods



Εικόνα 3: Τιμές απορρόφησης χολερυθρίνης των «μαλακών» φαγητών-συστατικών (η οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει το όριο του 0.14).

Figure 4

Bilirubin Absorbance Values of "Liquids"



Εικόνα 4: Τιμές απορρόφησης χολερυθρίνης των υγρών (η οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει το όριο του 0.14).

Γενικά, η οξινοποίηση των φαγητών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών απορρόφησης για τα περισσότερα από τα «στερεά», «μαλακά» και μαγειρεμένα φαγητά. Αντίθετα με τα παραπάνω υλικά, τα υγρά ανέδειξαν χαμηλότερες τιμές απορρόφησης στο όξινο περιβάλλον. Επίσης, η περαιτέρω διάλυση των τροφών σχεδόν πάντα μείωνε την τιμή της απορρόφησης. Εντωμεταξύ, η μείωση αυτή δεν ήταν πάντα ανάλογη με το ποσοστό της διάλυσης, ούτε μετάθεσε κάποια τροφή από την ομάδα των «μη-προτεινόμενων» στην ομάδα των «προτεινόμενων» τροφών. Το κίτρινο τσάι, το κόκκινο κρασί ποικιλίας 'Syrah' και η κρέμα μπεσαμέλ έδειξαν απορρόφηση κάτω του 0,14, μετά την περαιτέρω διάλυση. Μόνο το ψωμί με βούτυρο και μαρμελάδα βερίκοκο και η σαλάτα με βραστά χόρτα και ελαιόλαδο έδειξαν αυξημένες τιμές απορρόφησης μετά από περαιτέρω διάλυση. Επίσης, τα δύο παραπάνω έδειξαν περαιτέρω αύξηση της απορρόφησης, άνω του ορίου, στο όξινο περιβάλλον (πίνακας 3).

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της «απορρόφησης χολερυθρίνης» των προαναφερθέντων τροφών και φαγητών, μπορεί να συσταθεί μια σχετικά πλούσια δίαιτα, που μπορεί να λάβει με ασφάλεια το άτομο που υποβάλλεται στην εξέταση ελέγχου της δωδεκαδάκτυλο-γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης με τη μέθοδο Bilitec, χωρίς να επηρεάσει τις μετρήσεις του συστήματος (πίνακας 4).

Πίνακας 3: τιμές «απορρόφησης χολερυθρίνης» των τροφών πριν και μετά από διάλυση.

τροφές	διάλυση					
	(-) - οξύ	(-) + οξύ	1/1 - οξύ	1/1 + οξύ	1/2 - οξύ	1/2 + οξύ
«στερεές» τροφές						
τυρί γραβιέρα			0	0.003	0	0.002
χοιρινό σουβλάκι			0,039	0.095	0.010	0.049
ψωμί πίτα*			0.040	0.162	0.029	0.130
λουκάνικο			0.051	0.167	0.050	0.150
αυγό (βραστό, ποσέ)			0.064	0.081	0.030	0.048
άσπρο ψωμί			0.060	0.114	0.054	0.100
μαρμελάδα βερίκοκο			0.084	0.108	0.042	0.054
ψωμί ολικής άλεσης			0.106	0.191	0.074	0.132
μαρμελάδα φράουλα			0.210	0.278	0.138	0.205
«μαλακές» τροφές						
πατάτα (βραστή)			0.012	0.010	0.006	0.006
νιφάδες καλαμπ. με γάλα*			0.098	0.112	0.070	0.082
νιφάδες ολ. άλεσης με γάλα*			0.155	0.452	0.085	0.290
μέλι	0.282	0.662	0.134	0.490		
χόρτα			0.297	0.301	0.262	0.278
καρώτο			0.700	0.670	0.600	0.586
«υγρά»						
λευκό κρασί	0.015	0.028	0.009	0.018		
μπράντι	0.050	0.048	0.022	0.021		
ουίσκι	0.069	0.077	0.033	0.034		
κόκκινο κρασί (Syrah)	0.155	0.132	0.111	0.100		
τσάι	0.179	0.188	0.109	0.112		
κόκκινο κρασί (Cabernet)	0.430	0.330	0.310	0.255		
ζεστή σοκολάτα	0.480	0.523	0.306	0.335		
στιγμιαίος καφές	0.505	0.550	0.770	0.730		
ελληνικός καφές	0.875	0.812	0.770	0.730		
«μαγειρεμένες» τροφές						
τυρόπιτα			0.006	0.006	0.005	0.005
αυγό με σάλτσα λεμονιού			0.028	0.098	0.010	0.050
χοιρινό με άσπρη σάλτσα			0.045	0.036	0.030	0.010
κρέμα μπεσαμέλ			0.060	0.230	0.028	0.106
ψωμί ολ. αλ.+βούτυρο+μαρμ.			0.072	0.052	0.082	0.143
αυγό τηγανιτό			0.080	0.092	0.040	0.048
αρακάς			0.118	0.252	0.118	0.244

πίτα γύρος			0.120	0.237	0.084	0.159
παστίσιο			0.130	0.414	0.061	0.230
μπιζέλια σούπα			0.142	0.292	0.110	0.221
σπανακόπιτα			0.187	0.248	0.115	0.180
μπαρμπούνι (τηγανιτό)**			0.068	0.123	0.038	0.080
μουσακάς			0.270	0.332	0.257	0.294
χόρτα σαλάτα με ελαιόλαδο			0.196	0.238	0.301	0.306

* Αναλογίες διάλυσης 1/3 και 1/6; ** Αναλογίες διάλυσης 1/2 και 1/4

Πίνακας 4: Συστατικά τροφών και γεύματα που προτείνονται για κατανάλωση κατά τη διάρκεια της εξέτασης Bilitec.

Συστατικά και Τροφές για Πρωινό
γαλακτοκομικά προϊόντα (γάλα, τυρί φέτα, τυρί γραβιέρα, γιαούρτι)
αυγά (βραστά, ποσέ, τηγανητά)
λευκό ψωμί +μαργαρίνη
νηφάδες καλαμποκιού + γάλα (αναλογία 1: 4-6)
χυμός γκρέιπφρουτ
χυμός λεμόνι
Γεύματα για Μεσημεριανό / Πρωινό
χοιρινό κρέας (σχάρας, λεμονάτο ή με κρέμα μπεςαμέλ)
πουλερικά (σχάρας, λεμονάτο ή με κρέμα μπεςαμέλ)
ψάρι (σχάρας ή με λαδολέμονο)
τυρόπιτα
ζυμαρικά με τυρί και λευκή σάλτσα
ρύζι με τυρί και λευκή σάλτσα
πατάτες (τηγανητές, φούρνου, βραστές)
Σαλάτες
αγγούρι (με λαδολέμονο)
κουνουπίδι (με λαδολέμονο)
λευκό λάχανο (με λαδολέμονο)
Συστατικά
σκόρδο
κρεμύδι
λεμόνι
ξύδι
ελαιόλαδο (~15ml σε κάθε πιάτο)
Φρούτα
μπανάνα
πεπόνι
γκρέιπφρουτ
Αφεψήματα

χυμός γκρέιπφρουτ
χυμός λεμόνι
Οινοπνευματώδη ποτά
μπύρα
λευκό κρασί
ουίσκι
μπράντι

Συζήτηση

Καθώς το φαγητό εμπλέκεται με την απορρόφηση χολερυθρίνης και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα, ψευδώς παθολογικής ΔΓΟΠ, έχει προταθεί ότι οι ασθενείς προς εξέταση μπορούν να λαμβάνουν ελεύθερη δίαιτα κατά τη διάρκεια της εξέτασης και εν συνεχεία να εξαιρείται η γευματική και η αμέσως μεταγευματική περίοδος από την ανάλυση της εξέτασης του Bilitec. Εντωμεταξύ, σε αυτή τη περίπτωση, τα αποτελέσματα δε θα αντιπροσωπεύουν τις πραγματικές συνθήκες, καθώς η εξέταση αναμένεται να υποεκτιμήσει την παλινδρόμηση. Αυτό συμβαίνει γιατί κατά την μεταγευματική περίοδο παρατηρείται η μέγιστη έκκριση χολής, παγκρεατικών, 12καδακτυλικών και γαστρικών υγρών. Πράγματι, μεγαλύτερο ποσό υγρού είναι διαθέσιμο προς παλινδρόμηση στον οισοφάγο και τα συμπτωματικά επεισόδια παλινδρόμησης παρατηρούνται πολύ συχνά κατά την μεταγευματική περίοδο [138,258,444,445].

Μέχρι σήμερα, όλες οι δίαιτες που έχουν προταθεί για κατανάλωση κατά τη διάρκεια του Bilitec, είναι πολύ περιορισμένες και σύμφωνες μόνο με τις δυτικές διατροφικές συνήθειες [149,258,330,443]. Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να εμπλουτίσει τις συγκεκριμένες δίαιτες και αν είναι δυνατόν να παρουσιάσει ένα διαιτολόγιο που να ταιριάζει στη λεγόμενη Μεσογειακή δίαιτα. Οι τροφές που είναι κατάλληλες για κατανάλωση κατά τη διάρκεια της εξέτασης Bilitec, δεν πρέπει να περιέχουν μεγάλα ποσά έντονων χρωστικών τα οποία μπορεί να απορροφούν το φως στο ίδιο μήκος κύματος με τη χολερυθρίνη, ώστε να μην εμπλέκονται με την ακρίβεια των μετρήσεων.

Εντωμεταξύ, η Μεσογειακή δίαιτα βασίζεται σε συστατικά με έντονο χρώμα, όπως τα λαχανικά, τα φρούτα, σάλτσες βασισζόμενες στην ντομάτα και το ελαιόλαδο ως κύριο μαγειρικό συστατικό. Έτσι απεικονίστηκε καθαρά κατά τη διάρκεια των μετρήσεων για μια πλειάδα φαγητών όπως, γεμιστά, χορτόπιτα, ανάμεικτη πράσινη σαλάτα, «γύρος πίτα», κρέας κοκκινιστό και μια ποικιλία μαγειρεμένων οσπρίων, ότι δεν είναι κατάλληλα για βρώση κατά τη διάρκεια της εξέτασης Bilitec, αφού παρουσίασαν φάσμα απορρόφησης πολύ πάνω από το

επιτρεπόμενο όριο, κατά περίπτωση φτάνοντας αυτό της χολερυθρίνης. Ακόμη και η ντομάτα είχε απορρόφηση 0,230 η οποία έπεσε στο 0,170 σε όξινο περιβάλλον, το οποίο είναι πολύ ψηλότερο από αυτό που αναφέρεται από άλλους συγγραφείς [443]. Μόνο το κρέας στη σχάρα ή στο τηγάνι, τα πουλερικά και το ψάρι, η σάλτσα με αυγό ή λεμόνι, όλα τα είδη τυριών, η βραστή ή τηγανιτή πατάτα, το αγγούρι, το κουνουπίδι και το λάχανο ως σαλάτα, το κρεμμύδι και το σκόρδο ως συστατικά σε κάθε φαγητό, έδειξαν τιμές απορρόφησης ασφαλώς κάτω του ορίου 0,14, ώστε να συνιστώνται ανεπιφύλακτα για την εξέταση.

Από τα φρούτα, μόνο η μπανάνα, το γκρέιπφρουτ, και το πεπόνι και από τα αφεψήματα, μόνο ο χυμός λεμονιού και γκρέιπφρουτ, έδειξαν τιμές κάτω του ορίου. Όλα τα υπόλοιπα φρούτα και αφεψήματα που μετρήθηκαν, έδειξαν αυξημένη «απορρόφηση χολερυθρίνης». Ειδικότερα, ο καφές και το τσάι όλων των ποικιλιών βρέθηκαν να έχουν πολύ ψηλές τιμές, ακόμη και όταν αραιώθηκαν περαιτέρω με νερό. Το άσπρο κρασί, η μπύρα και τα «δυνατά» οιοπνευματώδη ποτά όπως το ουίσκι και το μπράντι, μπορούν να καταναλωθούν με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εξέτασης, αφού έδειξαν τιμές απορρόφησης αρκετά κάτω του 0,14.

Όπως έχει ήδη φανεί από άλλους συγγραφείς [443], το βραστό αυγό μπορεί να καταναλωθεί κατά τη διάρκεια της εξέτασης Bilitec. Επιπρόσθετα, και το τηγανητό αυγό με ελαιόλαδο δείχνει τιμές απορρόφησης κάτω του ορίου. Εντωμεταξύ, αντίθετα με ότι μέχρι τώρα προτείνεται [258,443,446], οι νιφάδες καλαμποκιού αναμειγμένες με γάλα σε αναλογία 1/3 έδειξαν τιμή απορρόφησης 0,098 η οποία αυξήθηκε στο 0,112 σε όξινο περιβάλλον και πιθανώς η κατανάλωσή τους να μην είναι απόλυτα ασφαλής, ειδικά αν ο εξεταζόμενος χρησιμοποιήσει μικρότερη ποσότητα γάλατος. Επιπλέον, οι νιφάδες δημητριακών ολικής άλεσης, αντίθετα με τις νιφάδες καλαμποκιού, έδειξαν τιμές απορρόφησης υψηλές, τόσο που να επηρεάζουν τα αποτελέσματα της εξέτασης.

Η παρούσα μελέτη ακολούθησε την αρχή να μελετήσει τις τροφές σε συνθήκες που να προσομοιάζουν τις φυσιολογικές, όπως προτείνεται από τους Barrett και συν. [443]. Η διάλυση 1/1 με νερό των «στερεών» και μαγειρεμένων φαγητών αναπαριστά την περιεκτικότητα της καταπινόμενης τροφής αναμειγμένης με τη σίελο. Επίσης, η περαιτέρω διάλυση αναπαριστά την σύσταση της τροφής όταν καταπίνεται με μικρές ποσότητες νερού, όπως συνηθίζεται από ορισμένα άτομα. Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η περαιτέρω διάλυση της τροφής με νερό θα μείωνε τις τιμές απορρόφησης και κατά συνέπεια την εμπλοκή των συστατικών της τροφής με τις μετρήσεις του Bilitec. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η περαιτέρω διάλυση των τροφών στο νερό δεν προκαλεί αναλογική μείωση των τιμών απορρόφησης και, για όλες σχεδόν αυτές τις τροφές, οι τιμές παραμένουν σταθερά άνω του 0,14. Επιπρόσθετα για ορισμένα φαγητά όπως, ψωμί με βούτυρο και μαρμελάδα βερίκοκο,

σαλάτα χόρτα με ελαιόλαδο, φάνηκε αύξηση των τιμών απορρόφησης μετά την περαιτέρω διάλυση. Το παραπάνω θα μπορούσε να οφείλεται στην καλύτερη ανάμειξη του πλέον υγροποιημένου μείγματος, ώστε να επιτρέπεται ευκολότερη και καλύτερη επαφή των χρωστικών των παραπάνω τροφών με την κεφαλή του καθετήρα του συστήματος. Τελικά, περαιτέρω διάλυση των τροφών, ώστε να πέσουν οι τιμές απορρόφησης τους κάτω του 0,14, δεν μπορεί να συστηθεί κατά την εξέταση Bilitec.

Τα περισσότερα «στερεά» και μαγειρεμένα φαγητά που μετρήθηκαν, έδειξαν υψηλότερες τιμές απορρόφησης, ενώ οι περισσότεροι χυμοί φρούτων, τα οينوπνευματώδη ποτά και τα ωμά λαχανικά μείωσαν τις τιμές τους, όταν αναμείχθηκαν με υδροχλωρικό οξύ. Έχει προταθεί ότι οι αλλαγές αυτές είναι πιθανά το αποτέλεσμα των μεταβολών στη σύσταση και το χημικό τύπο των διαφόρων χρωστικών, όπως τα καροτενοειδή, ή άλλων φυσικών ή χημικών χρωστικών στο όξινο περιβάλλον προς άλλες κατευθύνσεις. Η οξινποίηση μπορεί να προκαλέσει είτε την αποικοδόμηση κάποιων χρωστικών, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των ωμών λαχανικών και των χυμών των φρούτων, είτε την απελευθέρωση άλλων χρωστικών, όπως συμβαίνει στα μαγειρεμένα φαγητά, με αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών απορρόφησης τους. Εντωμεταξύ, οι αλλαγές αυτές δεν φαίνεται να μεταβάλουν ουσιαστικά το κατάλογο των τροφών που θεωρούνται ασφαλείς για κατανάλωση κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επιπλέον, το ενδογαστρικό pH δεν μπορεί να υπολογιστεί ρεαλιστικά in vivo, αφού η γαστρική έκκριση υπόκειται σε διάφορες έσω ή έξω του ατόμου επιρροές και μεταβολές, όπως για παράδειγμα η χρήση αντιεκκριτικών φαρμάκων.

Από τα 90 φαγητά και συστατικά που μετρήθηκαν στην παρούσα μελέτη, 35 έδειξαν τιμές απορρόφησης κάτω του 0,11, δηλαδή ασφαλώς κάτω του ορίου 0,14. οι τροφές αυτές συνιστώνται για κατανάλωση με ασφάλεια κατά τη διάρκεια των μελετών Bilitec για τον υπολογισμό της δωδεκαδάκτυλο-γάστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης. Κατανέμοντας τις παραπάνω τροφές στη διάρκεια της ημέρας, αυγά, ψωμί με βούτυρο, και νιφάδες καλαμποκιού με γάλα σε αραιώση άνω του 1/3, συνιστώνται για πρωινό. Για μεσημεριανό ή βραδινό, κρέας, πουλερικά και ψάρι είτε στη σχάρα, είτε μαγειρεμένα με άσπρη σάλτσα, μακαρόνια ή ρύζι με τυρί, ψητές, βραστές ή τηγανιτές πατάτες, με συνοδεία σαλάτας κουνουπίδι, αγγούρι ή άσπρο λάχανο. Χυμός γκρέιπφρουτ ή λεμονάδα μπορεί να συνοδεύει το γεύμα. Το πεπόνι το γκρέιπφρουτ και η μπανάνα επιτρέπονται επίσης, όπως ακόμη το λευκό κρασί, η μπύρα και τα ισχυρά οينوπνευματώδη ποτά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Όλα τα «in vitro» δείγματα εξετάστηκαν άνω της μία φορές, το πειραματικό λάθος από την επανάληψη των μετρήσεων ήταν < 3,5%, οπότε βγαίνει το ασφαλές συμπέρασμα της υψηλής επαναληψιμότητας των μετρήσεων, τουλάχιστον «in vitro».
- Η παρουσία του ενδογαστρικού HCL οξέος δεν μπορεί να προκαλέσει μόνο υποεκτίμηση του αποτελέσματος, αλλά πιθανά και υπερεκτίμηση ανάλογα με τα συστατικά της τροφής, χωρίς όμως να προκαλεί αλλαγή στην κατηγορία, από επιτρεπόμενη σε μη επιτρεπόμενη και το αντίθετο, για κάποιο φαγητό ή συστατικό.
- Πριν η μέθοδος Bilitec χρησιμοποιηθεί στην μελέτη ασθενών με πιθανή εντερο-γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, χρησιμοποιήθηκε σε «in vitro» μετρήσεις. Οι μετρήσεις αυτές αφορούσαν τις περισσότερες τροφές και συστατικά από την αποκαλούμενη «Μεσογειακή δίαιτα». Η Μεσογειακή δίαιτα βασίζεται σε συστατικά με έντονο χρώμα, όπως τα λαχανικά, τα όσπρια, τα φρούτα, σάλτσες βασιζόμενες στη ντομάτα και το ελαιόλαδο ως κύριο μαγειρικό μέσο. Απεικονίστηκε καθαρά για μια πλειάδα φαγητών ότι δεν είναι κατάλληλα προς βρώση κατά τις 24 ώρες που διαρκεί η εξέταση. Τελικά όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξέταση Bilitec πρέπει να ακολουθούν συγκεκριμένο διαιτολόγιο πράγμα που σημαίνει σαφείς οδηγίες από την πλευρά του γιατρού και καλή συμμόρφωση και συνεργασία από την πλευρά του ασθενούς.
- Μέχρι σήμερα το διαιτολόγιο που προτεινόταν από τους ερευνητές ήταν αρκετά περιορισμένο και προσανατολισμένο στις δυτικές διατροφικές συνήθειες. Η παρούσα μελέτη έδειξε πως το διαιτολόγιο μπορεί να εμπλουτισθεί με αρκετές ακόμη τροφές, που να μην επηρεάζουν τα αποτελέσματα της εξέτασης και ταυτοχρόνως να ταιριάζουν καλύτερα στις διατροφικές συνήθειες της περιοχής μας.

δεύτερη μελέτη

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ROUX-EN-Y ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΡΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΟΜΗΣΗΣ**

**Συγκριτική Αποτίμηση του Ποσοτικού Προσδιορισμού
της Εντερο-Γαστρικής Παλινδρόμησης με Bilitec και
Σπινθηρογράφημα**

Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης

Η κατά Roux-en-Y ανακατασκευή της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα θεωρείται ως η καταλληλότερη προσέγγιση για την κατάργηση προϋπάρχουσας ή την αποτροπή της εντερογαστρικής παλινδρόμησης μετά από ολική ή μερική γαστρεκτομή και μετά από αποκλεισμό του δωδεκαδακτύλου για τη θεραπεία πρωτοπαθών γαστρικών νόσων, πρωτοπαθούς ή μετά-γαστρεκτομής συμπτωματικής δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης, ή ακόμη επιπλεγμένης δωδεκαδάκτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρομικής νόσου [447-450]. Μετά από μία Roux-en-Y αντρεκτομή, η παλινδρόμηση εντερικού περιεχομένου δια της 60εκ. μήκους έλικας σίτισης στο γαστρικό κολόβωμα καταργείται ή ανιχνεύεται εντός φυσιολογικών ορίων, όπως μετράται με το σπινθηρογράφημα, και τα όποια προϋπάρχοντα συμπτώματα εντερογαστρικής παλινδρόμησης εξαφανίζονται [196]. Εντωμεταξύ, υπάρχουν αναφορές που στηρίζονται επίσης στη σπινθηρογραφία, οι οποίες δείχνουν περιστασιακή ανάστροφη ροή εντερικού περιεχομένου δια της έλικας σίτισης μετά από Roux-en-Y γαστρεκτομή [450,451]. Επιπλέον, μελέτες βασισμένες στην ανίχνευση χολερυθρίνης με τη συσκευή Bilitec 2000 (Medtronic Skoylunde, Denmark) έχουν δείξει ότι μπορεί να υπάρχει παλινδρόμηση εντερικού περιεχομένου στο όργανο κεντρικά ακόμη και της 60εκ. μήκους Roux-en-Y έλικας (στομάχι ή μέρος αυτού, οισοφάγος) σε ποσοστό σχεδόν 40% των περιπτώσεων, η οποία μπορεί περιστασιακά να προκαλεί συμπτώματα ή βλεννογονική βλάβη [434,438].

Η ασυμφωνία των αποτελεσμάτων όσον αφορά την παλινδρόμηση των χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων διαμέσου της έλικας σίτισης στην Roux-en-Y, όπως φαίνεται από πολλές μελέτες [196,434,438], θα μπορούσε να αποδοθεί είτε στην ανομοιογένεια των χειρουργικών τεχνικών που μελετήθηκαν, είτε στη διαφορετική ευαισθησία και ερμηνεία των αποτελεσμάτων που παρατηρούνται από διαφορετικές μεθόδους υπολογισμού της παλινδρόμησης. Η παρούσα μελέτη προσπαθεί να υπολογίσει την όποια παλινδρόμηση παρατηρείται μέσω της απιούσας έλικας στην Roux-en-Y, σε ασθενείς με ενιαίο τύπο προσέγγισης, που ήταν μερική γαστρεκτομή με κλασική ή «άκοπη» Roux-en-Y ανακατασκευή, τόσο με σπινθηρογραφία όσο και με Bilitec και να συγκρίνει τα αποτελέσματα των μεθόδων μελέτης και χειρουργικής προσέγγισης.

Υλικό και μέθοδος διεξαγωγής της μελέτης

Ασθενείς και Χειρουργικές Τεχνικές

Εξετάστηκε η παρουσία δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο γαστρικό κολόβωμα 21 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μερική γαστρεκτομή και Roux-en-Y αναστόμωση για διάφορες παθολογίες (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ασθενείς, Δημογραφικά στοιχεία, Κλινική εικόνα

	Σύνολο	Κλασική Roux-Y	«Άκοπη» Roux-Y
Αριθμός Ασθενών	21	10	11
Φύλο (Άρρενα/Θήλεα)	11/10	5/5	6/5
Ηλικία (Μέση±SD)	61,7±13,4	60,8±11,4	62,5±15,5
Παθολογία			
<i>Καλόηθες Νεόπλασμα</i>		5	2
<i>Κακόηθες Νεόπλασμα</i>		4	0
<i>Παλινδρομική Γαστρίτιδα</i>		1 (BII)	7 (BII), 2 (TVP)
Μετα-Roux-Y Συμπτώματα		3	1
<i>Συμπτώματα στάσης</i>		3	1
<i>Συμπτώματα παλινδρόμησης</i>		1	

BII: Billroth II γαστρεκτομή, TVP: Στελεχιαία βαγοτομή και πυλοροπλαστική

Ασθενείς με ολική γαστρεκτομή και οισοφαγονησιδική αναστόμωση δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν λόγω καρκίνου, ο όγκος εντοπιζόταν στο άντρο και η επέμβαση δεν περιελάμβανε λεμφαδενικό καθαρισμό της παραοισοφαγικής περιοχής ή της σπληνικής αρτηρίας, ενώ στο γαστρικό κολόβωμα περιλαμβανόταν τουλάχιστον το ένα τρίτο του στομάχου, το οποίο και αναστομώθηκε με τη νήστιδα. Σε όλες τις περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε στελεχιαία βαγοτομή. Η προσιούσα έλικα ήταν 20-25εκ. σε μήκος. Η αποιούσα έλικα ήταν μήκους 60εκ. και πραγματοποιήθηκε εμπροσθοκολική γαστρονησιδική αναστόμωση με τη χρήση αυτόματων συρραπτικών εργαλείων. Στους ασθενείς με την κλασική Roux-en-Y προσέγγιση (n.=10) διατηρήθηκαν όλες οι κεντρικές νησιδικές αρτηρίες. Στους υπόλοιπους 11 ασθενείς της μελέτης πραγματοποιήθηκε μία «άκοπη» Roux-en-Y γαστρεκτομή όπως προτείνεται από ορισμένους συγγραφείς [452-454].

Κλινική και Εργαστηριακή Μελέτη

Κλινική και εργαστηριακή μελέτη για παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε 1-11 χρόνια μετεγχειρητικά. Συμπτώματα τα οποία υποδηλώνουν εντερογαστρική παλινδρόμηση (ναυτία, επιγαστρικό άλγος, χολώδεις έμετοι), εντερο-οισοφαγική παλινδρόμηση (οπισθοστερνικός καύσος, αναγωγή χολής) ή γαστρική στάση (αίσθημα πληρότητας, τροφώδεις έμετοι), αναλύθηκαν από τον ίδιο συγγραφέα (Γ.Ζ.) και η σοβαρότητά τους ταξινομήθηκε σύμφωνα με την κατάταξη κατά Visick [196]. Στην ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού καταγράφηκαν η παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή χολής στο γαστρικό κολόβωμα ή στο άνω τμήμα της απιούσας έλικας. Όπου υπήρξε υποψία ελήφθησαν βιοψίες από το γαστρικό βλεννογόνο για την παρουσία λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της εντερογαστρικής παλινδρόμησης (ΕΓΠ) πραγματοποιήθηκε τόσο με το σπινθηρογράφημα όσο και με την 24ωρη ανίχνευση της χολερυθρίνης με τη συσκευή Bilitec, όπως περιγράφονται παρακάτω.

Σπινθηρογραφικός Υπολογισμός της ΕΓΠ

Η σπινθηρογραφική τεχνική με τη χορήγηση ραδιοσημασμένου γάλακτος – ^{99m}Tc -HIDA για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ΕΓΠ έχει περιγραφεί λεπτομερώς στο παρελθόν [196,455]. Μετά την αποπεράτωση της εξέτασης, υπολογίζεται ένας δείκτης-ΕΓΠ (EGR-I) σύμφωνα με τον παρακάτω μαθηματικό τύπο: $\text{EGR-I}_t = S_t/A_0 \times 100$, όπου EGR-I_t είναι ο δείκτης ΕΓΠ το συγκεκριμένο χρόνο t, S_t είναι η μέγιστη πυρηνική δραστηριότητα που ανιχνεύεται στην περιοχή του γαστρικού κολοβώματος τη χρονική στιγμή t και A₀ είναι η πυρηνική δραστηριότητα στο πεδίο του στομάχου το χρονικό σημείο 0 (κατάποση του γάλακτος 30 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του ράδιο-φαρμακευτικού παράγοντα). Σύμφωνα με την παραπάνω μέθοδο, τα φυσιολογικά άτομα εμφανίζουν ένα δείκτη ΕΓΠ (ΕΓΠ-Δ) 0-7%, ενώ ΕΓΠ-Δ >20% υποδηλώνει παθολογική παλινδρόμηση αιτιολογώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα συμπτώματα της παλινδρομικής γαστρίτιδας. Ένας ΕΓΠ-Δ μεταξύ 7-20% δεν θεωρείται επαρκής ώστε να πιστοποιήσει παλινδρόμηση σε περίπτωση συμπτωμάτων γαστρίτιδας [196].

Μέτρηση Χολής για τον Υπολογισμό ΕΓΠ

Η συσκευή Bilitec 2000 (Medronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Denmark) [188] χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση και μέτρηση της χολής στο γαστρικό κολόβωμα των γαστρεκτομηθέντων ασθενών. Η συσκευή αποτελείται από έναν ινοοπτικό καθετήρα και μία φορητή ηλεκτρονική μονάδα. Ο καθετήρας φέρει δύο ηλεκτρόδια που εκπέμπουν φως, ένα σε μήκος κύματος 470nm (προσεγγίζοντας το φάσμα απορρόφησης της χολερυθρίνης που βρίσκεται στα 453nm) και ένα δεύτερο που εκπέμπει στα 565nm, το οποίο λειτουργεί ως τιμή

αναφοράς. Τα σήματα από τον καθετήρα μεταφέρονται στη φορητή ηλεκτρονική μονάδα, όπου μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα. Ένας μικροϋπολογιστής υπολογίζει συνεχώς τη διαφορά απορρόφησης μεταξύ των δύο διοδίων και αποθηκεύει τα δεδομένα για περίοδο 24 ωρών. Η διαφορά στην απορρόφηση εκφράζεται σε μία κλίμακα μονάδων από 0,0-1,0. Διαφορά στην απορρόφηση μεγαλύτερη από 0,20 καταδεικνύει παθολογική ανίχνευση χολερυθρίνης στο γαστρικό κολόβωμα.

Μετά από ολονύκτια νηστεία, ο καθετήρας εισάγεται διαρρινικά και η κορυφή του τοποθετείται 3-5εκ. περιφερικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής, κάτω από φλουροσκοπικό έλεγχο. Κατά την 24ωρη διάρκεια της εξέτασης, οι ασθενείς ακολούθησαν συγκεκριμένο διαιτολόγιο, με τροφές που δεν παρεμβαίνουν στο φάσμα απορρόφησης της χολερυθρίνης [14]. Κατά την απομάκρυνση του καθετήρα μετά το πέρας της εξέτασης, η κορυφή του ελεγχόταν για την παρουσία συγκριμάτων τροφής που πιθανώς να αλλοίωσαν το αποτέλεσμα [434,438]. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από κάθε μέτρηση αναλύθηκαν με τη χρήση ειδικού λογισμικού (Gastrosoft, Dallas, Texas, USA). Η έκθεση του γαστρικού κολοβώματος στη χολή και κατ' επέκταση στο δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο εκφράστηκε ως το ποσοστό του χρόνου στο σύνολο των 24 ωρών κατά το οποίο η απορρόφηση ξεπερνούσε το όριο του 0,20. Σύμφωνα με μελέτες σε ομάδα 16 υγιών ατόμων, οι φυσιολογικές τιμές της παλινδρόμησης χολής στο στομάχι κυμαίνεται από 0% ως 28% του συνολικού χρόνου.

Στατιστική Ανάλυση

Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέση (\pm σταθερή απόκλιση) ή median και ποικίλλουν αναλόγως της κατανομής τους. Για τη σύγκριση των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν καταλλήλως τα student-t-test και Mann-Whitney U test. Η σταθερά συσχέτισης Pearson @ χρησιμοποιήθηκε για τη συσχέτιση μεταξύ των τιμών των δύο διαφορετικών μεθόδων της ποσοτικοποίησης της εντερογαστρικής παλινδρόμησης (ΕΓΠ). Τιμές p μικρότερες του 0.05 θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

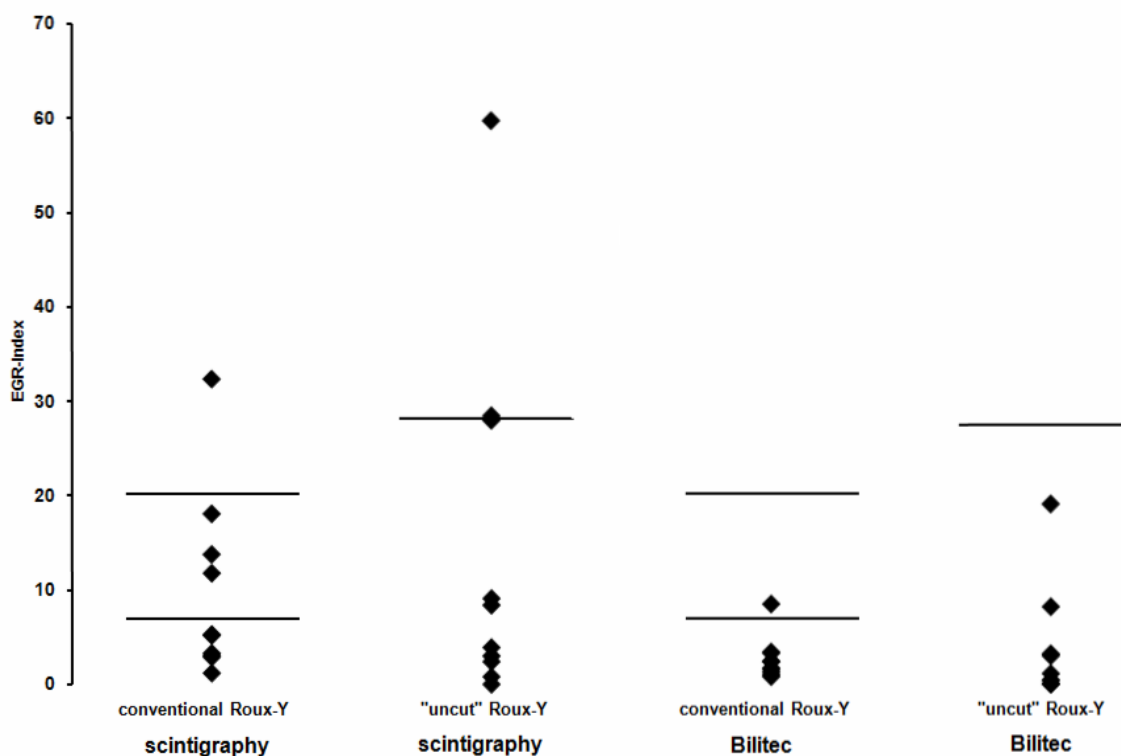
Όπως φαίνεται στον (Πίνακα 1), όλοι εκτός από έναν ασθενή που υποβλήθηκαν σε κλασική Roux-en-Y μερική γαστρεκτομή είχαν καλόηθες (λέμφωμα) ή κακόηθες νεόπλασμα του άντρου, ενώ όλοι οι ασθενείς με «άκοπη» Roux-en-Y χειρουργήθηκαν λόγω συμπτωμάτων παλινδρομικής γαστρίτιδας ως αποτέλεσμα προηγηθείσας Billroth II γαστρεκτομής ή στελεχιαίας βαγοτομής και πυλωροπλαστικής λόγω πεπτικού έλκους. Δεν υπήρξαν στατιστικά

σημαντικές διαφορές στην κατανομή ως προς την ηλικία και το φύλο μεταξύ των δύο ομάδων. Μετά την κλασική Roux-en-Y γαστρεκτομή τρεις ασθενείς παραπονέθηκαν για συμπτώματα συνδρόμου γαστρικής στάσης μετά από Roux, ένας από τους οποίους είχε επίσης συμπτώματα προσομοιάζοντα παλινδρομική γαστρίτιδα, 1 έως 3 χρόνια μετά την εγχείρηση. Σε σχέση με την ένταση των συμπτωμάτων κατατάχθηκαν ως Visick II (1 περίπτωση) και Visick I (2 περιπτώσεις). Από τους ασθενείς με την «άκοπη» Roux-en-Y γαστρεκτομή, μόνο ένας ανέφερε συμπτώματα που παρέπεμπαν σε σύνδρομο γαστρικής στάσης μετά από Roux και κατατάχθηκε ως Visick II. Η ενδοσκόπηση ήταν αρνητική για οισοφαγίτιδα ή παλινδρομική γαστρίτιδα σε όλες τις περιπτώσεις, αλλά σε έναν ασθενή με συμπτώματα μετά από κλασική Roux-en-Y, παρατηρήθηκε στάση τροφής στο κολόβωμα του στομάχου. Όλες οι βιοψίες για λοίμωξη από *H. Pylori* ήταν αρνητικές.

Ο ΕΓΠ-Δ, όπως υπολογίστηκε με τη σπινθηρογραφία, ήταν εντός φυσιολογικών ορίων σε 6 από τους 10 ασθενείς με τη κλασική και σε 10 από τους 11 ασθενείς της ομάδας της «άκοπης» Roux-en-Y. Ο ασθενής από την ομάδα της κλασικής Roux με τα συμπτώματα παλινδρόμησης χολής είχε ΕΓΠ-Δ 32,4%, ενώ άλλες τρεις περιπτώσεις της ίδιας ομάδας παρουσίασαν ΕΓΠ-Δ μεταξύ 7 και 20%· τιμές που δεν πιστοποιούν παλινδρομική γαστρίτιδα παρά την παρουσία συμπτωμάτων. Μόνο ένας ασθενής της ομάδας της «άκοπης» Roux-en-Y παρουσίασε ΕΓΠ-Δ μόλις πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο 7% (8,5%) (Εικόνα 1).

Η εξέταση Bilitec για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ΕΓΠ έδειξε ότι απορρόφηση χολερυθρίνης $>0,20$ σε χρονική διάρκεια πολύ μεγαλύτερη του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (28% του χρόνου) παρουσίασε ο ασθενής της ομάδας της κλασικής Roux, ο οποίος παρουσίαζε επίσης τον υψηλότερο ΕΓΠ-Δ στη σπινθηρογραφία και τα συμπτώματα γαστρικής στάσης και παλινδρομικής γαστρίτιδας. Δύο ακόμη από τους ασθενείς του γκρουπ της κλασικής Roux είχαν ΕΓΠ περί το ανώτερο φυσιολογικό όριο και παρουσίαζαν συμπτώματα γαστρικής στάσης. Αν και οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στις δύο ομάδες, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΕΓΠ υψηλότερη του ανώτερου φυσιολογικού ορίου και με τις δύο μεθόδους εξέτασης παρουσιάζουν συμπτώματα που αποδίδονται περισσότερο στο σύνδρομο γαστρικής στάσης παρά στην ΕΓΠ. Οι ασθενείς με αυξημένο ΕΓΠ-Δ, ανεξαρτήτως χειρουργικής τεχνικής, είχαν χειρουργηθεί σε διάστημα μικρότερο των 12 μηνών από την εργαστηριακή μελέτη της παλινδρόμησης.

Εικόνα 1: Ο Δείκτης Εντερο-Γαστρικής Παλινδρόμησης (ΕΓΠ-Δ) όπως υπολογίστηκε τόσο με τη σπινθηρογραφία όσο και με το Bilitec σε κάθε ομάδα ασθενών.



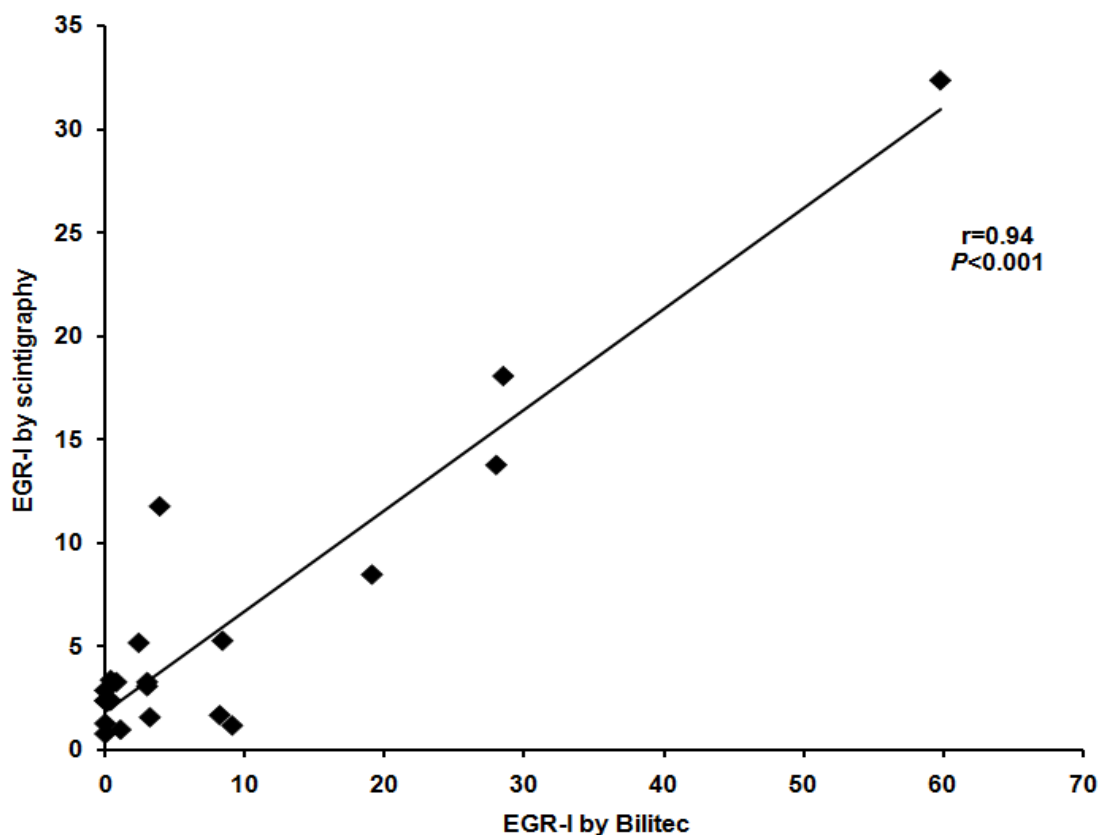
Η ΕΓΠ, όπως μετρήθηκε και με τις δύο μεθόδους, βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη μετά την κλασική σε σχέση με την «άκοπη» Roux-en-Y γαστρεκτομή (Πίνακας 2). Επίσης, βρέθηκε υψηλή συσχέτιση των τιμών που εξέφρασαν την ΕΓΠ μεταξύ σπινθηρογραφίας και Bilitec (Εικόνα 2).

Πίνακας 2. Δείκτης εντερογαστρικής παλινδρόμησης (ΕΓΠ-Δ) όπως υπολογίζεται με τη Σπινθηρογραφία και το Bilitec.

	Σύνολο	Κλασική Roux-Y	«Άκοπη» Roux-Y	*p-αξία
Σπινθηρογραφία	3,1 (0,8-32,4)	2,4 (0-19,1)	0,4 (0,8-8,5)	0,012
Bilitec	3 (0-59,8)	6,2 (0-59,8)	5,3 (1,2-32,4)	0,036

(*): Διαφορές μεταξύ κλασικής και «άκοπης» Roux-en-Y γαστρεκτομή

Εικόνα 2: Οι τιμές από μετρήσεις Bilitec και Σπινθηρογραφίας παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση.



Συζήτηση

Η ανακατασκευή με τη τεχνική Roux-en-Y μετά από μερική περιφερική γαστρεκτομή συστήνεται ως η μέθοδος που αποτρέπει τη παλινδρόμηση εντερικού περιεχομένου δια της απιούσας έλικας στο γαστρικό κολόβωμα [447-451]. Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει ότι η κλασική Roux-en-Y γαστρεκτομή δε σχετίζεται με σημαντική παλινδρόμηση εντερικού περιεχομένου στο γαστρικό κολόβωμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων, όπως επιβεβαιώθηκε τόσο με τη σπινθηρογραφία, όσο και με το Bilitec. Μόνο σε ασθενείς με συμπτώματα που προσομοίαζαν περισσότερο με ήπια γαστρική στάση ανιχνεύθηκε χολή στο στομάχι. Πράγματι, υπήρξε ένας ασθενής με υπέρμετρα υψηλή τιμή παλινδρόμησης και άλλοι δύο ασθενείς με τιμές πλησίον του ανώτερου φυσιολογικού ορίου στις μετρήσεις της εξέτασης Bilitec. Στην πρώτη περίπτωση ο ασθενής παρουσίαζε συμπτώματα τόσο γαστρικής στάσης όσο και παλινδρόμησης, ενώ οι τελευταίοι δύο ασθενείς παρουσίαζαν συμπτωματολογία μόνο ήπιας γαστρικής στάσης. Με τη χρήση της συσκευής Bilitec, ο Collard και συν. [434]

παρατήρησαν την παρουσία χολής στο γαστρικό κολόβωμα σε 2 από 7 περιπτώσεις με κλασική Roux-en-Y γαστρεκτομή, αλλά σε τιμές αρκετά χαμηλότερες του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή και Roux-en-Y οισοφαγονησιδική αναστόμωση ανιχνεύτηκε χολή στον οισοφάγο σε 5 από 17 περιπτώσεις και σε ποσότητα άνω του φυσιολογικού ορίου σε 2 από αυτές. Τέσσερα χρόνια αργότερα, η ίδια ομάδα συγγραφέων [438] ανέφερε ανίχνευση χολής στο όργανο κεντρικά της απιούσας έλικας σε 8 από 31 ασθενείς. Σε 4 από αυτούς οι τιμές ήταν παθολογικές, αλλά οι συγγραφείς δε διευκρινίζουν τον ακριβή τύπο της γαστρεκτομής, μερική ή ολική. Τέλος, ο Osugi και συν. [456] αναφέρουν την παρουσία χολής στο γαστρικό κολόβωμα σε ασθενείς με μερική γαστρεκτομή, με τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων όπως μετρήθηκαν με το Bilitec, παράλληλα με τη παρατήρηση ότι γαστρίτιδα στο κολόβωμα παρατηρήθηκε σημαντικά σπανιότερα σε σύγκριση με την Billroth I ή Billroth II ανακατασκευή.

Η ανακατασκευή του πεπτικού κατά Roux-en-Y μπορεί να σχετίζεται με συμπτώματα γαστρικής στάσης, όπως ναυτία, τροφώδεις έμετοι και κοιλιακό άλγος. Η συγκεκριμένη κλινική οντότητα ονομάζεται «σύνδρομο-Roux», μπορεί να παρατηρηθεί στο 20-50% των περιπτώσεων και η εκδήλωσή του μπορεί να είναι από ήπια έως βαριά και σε πρώιμο ή όψιμο μετεγχειρητικό χρόνο [457-459]. Τόσο η ασυντόνιστη κινητικότητα της απιούσας έλικας [458,460-462] όσο και η μετά-βαγοτομή ατονία του γαστρικού κολοβώματος [461-463] έχουν ενοχοποιηθεί στην παθολογία της διαταραχής. Σε μωηλεκτρικό επίπεδο, η ανακατασκευή κατά Roux-en-Y έχει ως αποτέλεσμα την αποσύνδεση της νησιδικής έλικας σίτισης από την επιρροή του δωδεκαδακτυλικού βηματοδότη. Τελικώς, αναπτύσσεται ασυντόνιστη κινητικότητα με αναστροφή της κλίσης των βραδέων κυμάτων και την πυροδότηση αντιπαλινδρομικών συσπάσεων στην απιούσα έλικα [464]. Εκτός από τη στάση της τροφής στο γαστρικό κολόβωμα και την έλικα σίτισης, οι παραπάνω κινητικές διαταραχές φαίνεται να ευθύνονται και για παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου από την προσιούσα στην απιούσα έλικα και πιθανά στο γαστρικό κολόβωμα [462]. Εντωμεταξύ, η παλινδρόμηση στο γαστρικό κολόβωμα φαίνεται να είναι περιορισμένη, αφού μόνο τροφώδεις και πολύ σπάνια χολώδεις έμετοι αναφέρονται από τους ασθενείς με «Roux-σύνδρομο» [457-460].

Θεωρώντας την παλινδρόμηση χολής ως την πιο σοβαρή και επιβλαβή διαταραχή του συνδρόμου Roux, κάποιοι συγγραφείς συστήνουν την επιμήκυνση της απιούσας έλικας [438]. Εντωμεταξύ, η επιμήκυνση της έλικας σίτισης σε ασθενείς με σύνδρομο στάσης θα απέτρεπε μεν την παλινδρόμηση, θα επιδείωνε δε τη γαστρική στάση των τροφών [460,461]. Εναλλακτικά, προτείνεται η «άκοπη» Roux-en-Y γαστροεντεροαναστόμωση για την αποτροπή του συνδρόμου γαστρικής στάσης, για το λόγο ότι στην «άκοπη» Roux-en-Y η απιούσα έλικα

δεν διατέμνεται και παραμένει υπό την επήρρεια του δωδεκαδακτυλικού βηματοδότη [452-454]. Σύμφωνα με την παραπάνω συλλογιστική, αναμένεται πως η «άκοπη» Roux-en-Y θα αποτρέπει κάθε σοβαρή παλινδρόμηση χολο-παγκρεατο-δωδεκαδακτυλικών εκκρίσεων στο γαστρικό κολόβωμα. Πράγματι, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς με «άκοπη» Roux-en-Y δεν αναφέρουν καθόλου συμπτώματα και ο δείκτης ΕΓΠ παρουσιάζεται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, σημαντικά χαμηλότερος αυτού των ασθενών με κλασική Roux-en-Y, όπως καταδεικνύεται και από τις δύο μεθόδους μέτρησης.

Το σπινθηρογράφημα με γάλα – ^{99m}Tc-HIDA θεωρείται μία αξιόπιστη μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ΕΓΠ και για τη συσχέτιση συμπτωμάτων που προσομοιάζουν με εντερογαστρική παλινδρόμηση με την ποσότητα του παλινδρομούντος υλικού [196,455]. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι υπολογίζει ποσοτικά, μόνο για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, μία διαδικασία που εξελίσσεται δυναμικά μέσα στο χρόνο, τόσο κατά τη νηστεία όσο, ακόμη σημαντικότερα, κατά τη μεταγευματική περίοδο [196,455,456]. Από την άλλη, η συσκευή Bilitec, που χρησιμοποιείται επίσης για την ανίχνευση της παλινδρόμησης χολής, είναι φορητή και καταγράφει το φαινόμενο συνεχόμενα εντός του 24ώρου, γεγονός που τη καθιστά πιο φυσιολογική και ρεαλιστική μέθοδο. Εντωμεταξύ, η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να υπερεκτιμήσει την παλινδρόμηση χολής στην περίπτωση που χρωστικές από τα συστατικά των τροφών είναι δυνατό να παρεμβληθούν στις μετρήσεις [188,248443], ή να την υποεκτιμήσει μέχρι και 30% σε έντονα όξινο περιβάλλον [188]. Σε κάθε περίπτωση, όπως φάνηκε από τη παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα τόσο της σπινθηρογραφίας όσο και του Bilitec παρουσιάζουν υψηλή συγκρισιμότητα και τελικά και οι δύο εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν με αντίστοιχη ακρίβεια, ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους.

Συμπερασματικά, η σπινθηρογραφία και το Bilitec είναι αντίστοιχα αξιόπιστες μέθοδοι στην ανίχνευση της εντερογαστρικής παλινδρόμησης. Εντερογαστρική παλινδρόμηση μπορεί να ανιχνευτεί σε ασθενείς με κλασική Roux-en-Y γαστρεκτομή, ειδικά αν παρουσιάζουν συμπτώματα γαστρικής στάσης. Αντίθετα, η ανίχνευση εντερογαστρικής παλινδρόμησης και η πιστοποίηση συνδρόμου γαστρικής στάσης είναι μάλλον σπάνια μετά από «άκοπη» Roux-en-Y γαστρεκτομή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Μέχρι πρόσφατα η σπινθηρογραφία ^{99m}Tc -HIDA, με τους όποιους περιορισμούς της, θεωρούνταν ως εξέταση, η «χρυσή σταθερά» για τον υπολογισμό της εντερογαστρικής παλινδρόμησης. Από την παρούσα μελέτη φάνηκε ότι τα αποτελέσματα τόσο της σπινθηρογραφίας όσο και του Bilitec παρουσιάζουν υψηλή συγκρισιμότητα και τελικά και οι δύο εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν με αντίστοιχη ακρίβεια και αξιοπιστία στη διάγνωση και υπολογισμό της ΕΓΠ, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και την εμπειρία στην χρήση τους. Η ερμηνεία του αποτελέσματος της σπινθηρογραφίας απαιτεί έμπειρο χρήστη κάτι που δεν ισχύει για την εξέταση με την συσκευή Bilitec.
- Κατά τον έλεγχο ασθενών με επιμένουσα βαριά συμπτωματολογία εντερογαστρικής παλινδρόμησης με ^{99m}Tc -HIDA, Δείκτης-ΕΓΠ μεταξύ 7-20% δεν αρκεί για να πιστοποιήσει εργαστηριακά την ύπαρξη του συνδρόμου ώστε να δικαιολογηθεί η χειρουργική παρέμβαση για την αποκατάσταση της βλάβης. Στις παραπάνω περιπτώσεις η περαιτέρω διερεύνηση των ασθενών με τη συσκευή Bilitec 2000 μπορεί να δώσει απάντηση στο διαγνωστικό πρόβλημα και κατ' επέκταση στον τρόπο επίλυσής του.
- Η τεχνική Roux-en-Y μετά από περιφερική γαστρεκτομή μπορεί να συνεχίσει να προτείνεται ως η μέθοδος που αποτρέπει τη δευτερογενή εντερογαστρική παλινδρόμηση ή για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς ΕΓΠ. Μετά από μία ανακατασκευή κατά Roux-en-Y μπορεί να παρουσιαστεί η κλινική οντότητα που ονομάζεται «σύνδρομο Roux-en-Y» και αναφέρεται κυρίως σε συμπτώματα γαστρικής στάσης. Όπως φάνηκε από τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε κάποιοι από τους ασθενείς με συμπτώματα γαστρικής στάσης μπορεί με τον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό, να παρουσιάζουν και πέρα του φυσιολογικού εντερογαστρική παλινδρόμηση. Το παραπάνω σύνδρομο παρουσιάζεται ως επί το πλείστον σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κλασική Roux-en-Y γαστρεκτομή, αντίθετα, η ανίχνευση εντερογαστρικής παλινδρόμησης και η πιστοποίηση συνδρόμου γαστρικής στάσης είναι μάλλον σπάνια μετά από «άκοπη» Roux-en-Y γαστρεκτομή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Skandalakis' Surgical Anatomy, Paschalidis Medical Publications, Αθήνα 2004, Τόμος Α, σελ. 654-670.
2. Biancani P, Behar J: Esophageal motor function. In: Yamada (ed): Textbook of Gastroenterology, 2nd ed., JB Lippincott Co, Philadelphia, 1995; 158-180.
3. Pairolero PP, Trastek VF, Payne WS: Esophagus and diaphragmatic hernias. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds): Principles of Surgery. New York, McGraw-Hill, 1989.
4. Jamieson GG, Martin CJ: Antireflux surgery. The anatomy of distal esophagus and associated structures. In: Jamieson GG (ed): Anatomy of General Surgical Operations. New York, Churchill Livingstone, 1992.
5. Orringer MB: The esophagus. Historical aspects and anatomy. In: Sabiston DCJr (ed): Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. Philadelphia, Saunders WB Co, 1986.
6. Lieberman-Meffert D, Allgower M, Schmidt P, et al: Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1979; 76: 31-33
7. Mittal RK, Balabon DH: The esophagogastric junction. *The N Engl J* 1997; 336: 924-932
8. Winans CS: Alteration of the lower esophageal sphincter characteristics with respiration and proximal esophageal balloon distension. *Gastroenterology* 1972; 62: 380-382
9. Pearl KP: Anatomy of the esophagus and the posterior mediastinum. In: Nyhus LM, Baker RJ (eds): Mastery of surgery. Boston, Little, Brown & Company, 1992.
10. Meyer G, Austin R, Brady C, Castell D: Muscle anatomy of the human esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 131-133.
11. Kelly KA: Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In (ed) Johnson LR: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1981; pp: 393-410.
12. Schulze-Delreu K, Ehrlein HJ, Blum AL: Mechanisms of the pylorus. In (eds) Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW: *Gastric and Gastroduodenal Motility*. New York, UK, Sidney: Praeger, 1984; pp:87-102.
13. Daniel EE, Allescher HD: Structur of the pyloric region. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Writing Biomedical Publishing LTD, GB 1990; pp:19-34.

14. Allescher HD, Ahmad S, Kostolanska F, Daniel EE: Modulation of pyloric motor activity via adrenergic receptors. *J Pharmacol EXP Ther* 1989; 249: 652-9.
15. Furness JB, Costa M: *The enteric nervous system*. Churchill Livingstone, New York. 1987; pp:44-5.
16. 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 Neyrol* 1988; 273:42-51.
17. Barajas-Lopez C, Berezin I, Daniel EE, Huizinga JD: Role of interstitial cells of Cajal in colon pacesetter generation. *Am J Physiol* 1988; 257:C830-5.
18. Allescher HD, Daniel EE, Kostolanska F: Extrinsic and intrinsic neural control of pyloric sphincter pressure in the dog. *J Physiol* 1988; 401: 17-38.
19. Allescher HD, Daniel EE, Dent J, Manaka H: Inhibitory function of VIP/PHI and galanin in the canine pylorus. *Am J Physiol* 1989; 256:G789-97.
20. Skandalakis' *Surgical Anatomy*, Paschalidis Medical Publications, Αθήνα 2004, Τόμος Β, σελ. 800-802.
21. Daniel EE, Berezin I: Interstitial cells of Cajal: are they major players in control of gastrointestinal motility? *J Gastrointest Motil* 1992; 4: 1-24.
22. Tokita T, Tashiro K, Kato K: Electromyography of the esophagus and its clinical applications. *Acta Otolaryngol* 1970: 70-269.
23. Μαντίδης Α: Φυσιολογία της στοματοφαρυγγικής και της οισοφαγικής κινητικότητας. Μυοηλεκτρική και κινητική δραστηριότητα του πεπτικού σωλήνα. ΣΙ Βασιλάκης, Ηράκλειο 1989; 1-24.
24. Hellemans J, Vantrappen G, Janssens J: Electromyography of the esophagus. In: Vantrappen G, Hellemans J (eds): *Diseases of the esophagus*, Springer Verlag, New York 1974, p. 270-285.
25. Meyer GW, Castell DO: Physiology of the esophagus. *Clin In Gastroenterol* 1982; 11: 439-443.
26. Hurowitz AL, Duranceau A, Haddad JK: Disorders of esophageal motility. *Maj Probl Intern Med* 1979; 16: 1-179.
27. Sugarbaker D, Kearney D, Richards W: Esophageal physiology and pathophysiology. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 1101-1118.
28. Diamant N: Physiology of the esophagus. In: McCallum RW, Champion MC (eds): *Gastrointestinal Motility Disorders*. Baltimore, Williams & Willkins, 1990; p.1-15.

29. Stein H, DeMeester T, Hinder R: Outpatients physiological testing and surgical management of foregut motility disorders. *Curr Probl Surg* 1992; July: 418-555.
30. Doods WJ, Hogan WJ, Real DP, Stewart ET, Arndorfer RC: A comparison between primary peristalsis following wet and dry swallows. *J Appl Physiol* 1973; 35: 851-853.
31. Williams PL, Warwick R: *Gray's anatomy*, Churchill Livingstone, Edimburg, 1980, p. 1302.
32. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G: Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal body muscular contractile response in normal humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 659-663.
33. Winship DH, Viegas DE, Andrade SR, Zboralske FF: Influence of bolus temperature on human esophageal motor function. *J Clin Invest* 1970; 49: 243-245.
34. Nagler R, Spiro HM: Serial esophageal motility studies in asymptomatic young subjects. *Gastroenterology* 1961; 41: 371-373.
35. Meyer GW, Gerhardt DC, Castell DO: Human esophageal response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *Am J Physiol* 1981; 24: 6129-6132.
36. Meyer G, Castell DO: Anatomy and physiology of the esophageal body. In: Castell DO, Johnson L (eds): *Esophageal function in health and disease*. New York, Elsevier Biomedical 1983; 1-15.
37. Anggiansah A, Taylor G, Marshall REK, et al: What is normal oesophageal motility? An ambulatory study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 473-483.
38. Bremner RM, Costantini M, DeMeester TR, et al: Normal esophageal body function: A study using ambulatory esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 183-187.
39. Peck N, Callander N, Watson A: Manometric assessment of the effect of diaphragmatic sling in gastro-oesophageal reflux: implications for surgical management. *Br J Surg* 1995; 82: 798-801.
40. Winans CS. Manometric asymmetry on the lower esophageal high-pressure zone. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 348-350.
41. Winans C: The pharyngoesophageal closure mechanism: a manometric study. *Gastroenterology* 1972; 63: 768-777.
42. Van Overbeck J, Wit H, Paping R, Segenhout H: Simultaneous manometry and electromyography in the pharyngoesophageal segment. *Laryngoscope* 1985; 95: 582-584.

43. Hellemans J, Vantrappen G, Janssens J: Electromyography of the esophagus. In: Diseases of the esophagus Vantrappen G, Hellemans J, Springer Verlag, New York 1974, p270.
44. Diamant NE: Physiology of esophageal motor function. Motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 179-194.
45. Anand N, Paterson WG: Role of nitric oxide in esophageal peristalsis. *Am J Physiol* 1994; 266 (Gastrointest. Liver Physiol. 29): G123-G131
46. Sifrim DA, Janssens J: Inhibitory and excitatory mechanisms in the control of esophageal peristalsis in the cat. *Gastroenterology* 1995; 108: A691.
47. Sifrim DA, Janssens J, Vantrappen G: A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. *Gastroenterology* 1992; 103: 876-882
48. Christensen J: The esophagus. In: Christensen J, Wingate DL (eds): A guide to gastrointestinal motility. Bristol, John Wright, 1983; p. 75-100.
49. Schulze-Delzien K, Crane SA: Oxygen uptake and mechanical tension in esophageal smooth muscle from opossum and cat. *Am J Physiol* 1982; 242: G258-G262.
50. Biancani P, Hillemeier C, Bitar K, Makhlof G: Contraction mediated by Ca⁺⁺ influx in the esophagus and by Ca⁺⁺ release in the LES. *Am J Physiol* 1987; 253: G760-G766.
51. Doods WJ, Dent J, Hogan WJ, Arndorfer RC: Effect of atropine on esophageal motor function in humans. *Am J Physiol* 1981; 240: G290-G296.
52. Hornby PJ, Abrahams TP: Central control of lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Med* 2000; 108(4A): 90S-98S
53. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW: Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 89: 779-784
54. Orlando RC: Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111(8A): 174S-177S
55. Holloway RH: Systemic pharmacomodulation of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Med* 2001; 111(8A): 178S-185S
56. Wood JD: Neural mechanisms of gastroduodenal coordination. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA (eds): *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 35-66.
57. Cannon WB, Lieb CW: The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911; 29: 267-273.

58. Stoddard CJ, Vassilakis JS, Duthie HL: Highly selective vagotomy or truncal vagotomy and pyloroplasty for chronic duodenal ulceration: a randomized, prospective clinical study. *Br J Surg* 1978; 65: 793-796.
59. Wilbur BG, Kelly KA: Gastrin pentapeptide decreases canine gastric transmural pressure. *Gastroenterology* 1974; 67: 1139-1142.
60. Debas HT, Farooq OF, Grossman MI: Inhibition of gastric emptying is a physiological action of cholecystokinin. *Gastroenterology* 1975; 68: 1211-1217.
61. Valenzuela JE: Effect of intestinal hormones and peptides on intragastric pressure in dogs. *Gastroenterology* 1976; 71: 766-769.
62. 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.
63. 5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική κινητικότητα, Χανιά, 2003, Η Αθανασάκης, Ε Ξυνός:: Γαστραδωδεκαδακτυλικός συντονισμός, Γαστρική κένωση pp: 34-48.
64. Duthie HL, Kwong NK, Brown BH, Whittaker GE: Pacemaker potential of human gastroduodenal junction. *Gut* 1971; 12: 250-256.
65. Meyer JH, Mandiola S, Shadchehr A, Cohen M: Dispersion of solid food by the canine stomach [Abstract]. *Gastroenterology* 1977; 72: 1102.
66. Itoh Z: Hormones, peptides, opioids and postanoids in normal gastric contractions. In: Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW (eds): *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York, UK, 1984; p. 41-59.
67. Morgan KG, Schmaltz PF, Go VLM, Szurszewski JH: Electrical and mechanical effects of molecular variants of CCK on antral smooth muscle. *Am J Physiol* 1978; 235: E324-E329.
68. Fox JET, Daniel EE, Jury J, Robotham H: The mechanism of motilin excitation of the canine small intestine. *Life Sci* 1984; 34: 1001-1004.
69. Sarna SK, Kitai R, Muniappan K, Marzio L, Daniel EE, Waterfall WE: Gastroduodenal coordination: a computer analysis [Abstract]. In: Duthie HL (ed): *Gastroduodenal Motility in Health and Disease*. MTP, Lancaster 1978; p. 271-274.
70. Ehlein HJ: Motility of the pyloric sphincter studied by the inductograph method in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 254: G650-7.

71. Houghton LA, Read NW, 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: 1985-91.
72. Bortoff A: Intramural control of gastro-duodenal coordination. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermas LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 83-95.
73. Grundy D: Vagal control of gastrointestinal function. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1988; 2: 23-43.
74. Allescher HD, Daniel EE, Dent J, Fox JET, Kostolanska F: Extrinsic and intrinsic neural control of pyloric sphincter pressure. *J Physiol* 1988; 401: 17-38.
75. Allescher HD: Extrinsic nerves and hormones. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermas LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 97-126.
76. Ehrlein HJ, Schemann M: Influence of food constituents. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermas LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 138-151.
77. Dooley CP, Valenzuela JE: Antropyloroduodenal activity during gastric emptying of liquid meals in humans. *Am J Physiol* 1988; 255: G93-G98.
78. Read NW: Influences on gastric and intestinal motor activity caused by events occurring at distant parts of the gut. In: Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW (eds): *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York, UK, 1984; p. 60-73.
79. Maes B: Physiology of gastric emptying. In: Maes B (ed): *Measurement of Gastric Emptying Using Dynamic Breath Analysis (Thesis)*, Leuven 1994; p. 1-13.
80. Azpiroz F: Control of gastric emptying by gastric tone. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 18S-19S.
81. 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.
82. 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.
83. King PM, Heading RC, Pryde A: The coordinated motor activity of the human gastroduodenal region. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 219-224.
84. E.A.Shaffer: Review article: control of gall-bladder motor function. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14 (Suppl. 2): 2-8.

85. Cole MJ, Scott RB, Shaffer EA: Gallbladder pressure, compliance and hysteresis during cyclic volume change. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 2124-30.
86. Shaffer EA, McOrmond P, Duggan H: Quantitative cholecystigraphy: assessment of gallbladder filling and emptying and duodenogastric reflux. *Gastroenterology* 1980; 79: 899-906.
87. Guyton AC: Text book of medical physiology. Philadelphia, Saunders, 1976, pp:863.
88. Itoh Z, Takahashi I: Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am J Physiol* 1981; 240:G183-G189.
89. Traynor OJ, Dovois RR, Di Magno EP: Canine interdigestive and postprandial gallbladder motility and emptying. *Am J Physiol* 1984; 246:G426-G432.
90. Svenberg T, Christofides ND, et al: Interdigestive biliary output in man: Relationship to fluctuation in plasma motilin and effect of atropine. *Gut* 1982; 23:1024-1028.
91. Marzio 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; 33:540-544.
92. Di Magno EP, Hendricks JC, Go VLW, Dozois 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.
93. 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.
94. 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; 81:726-731.
95. Takahashi I, Kern MK, Dodds WJ, et al: Contraction pattern of opossum gallbladder during fasting and after feeding. *Am J Physiol* 1986; 250:G277-G285.
96. Baxter JN, Crime JS, Shields R: Relationship between gastric emptying of solids and gallbladder emptying in normal subjects. *Gut* 1985; 26:342-351.
97. Dodds WJ: Biliary tract motility and its relationship to clinical disorders. *AJR* 1990; 155:247-258.
98. Matsamoto T, Sarna SK, Condon RE, et al: Canine gallbladder cyclic motor activity. *Am J Physiol* 1988; 255:G409-G416.
99. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G: Macrolide antibiotic are motilin receptor agonists. *Hepatogastroenterology* 1988; 35:A198.

100. Fiorucci S, Bosso R, Morelli A: Eritromycin stimulates gallbladder emptying and motilin release by atropine sensitive pathways. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1678-83.
101. Svenberg T, Nilsson T, Welbourn RD: Studies and causal relationship between gallbladder emptying and motilin in man. *Acta Chir Scand* 1984; 530:59-61.
102. Pomeranz IS, Davison TS, Schaffer EA: In vitro effects of pancreatic polypeptide and motilin contractility of human gallbladder. *Dig Dis Sci* 1983; 28:539-544.
103. You CH, Chey WY, Lee KY: Studies on plasma motilin concentration and interdigestive motility of the duodenum in humans. *Gastroenterology* 1980; 79:62-66.
104. Qvist N, Rasmussen L, et al: Cholecystokinin, secretin, pancreatic polypeptide in relation to gallbladder dynamics and gastrointestinal interdigestive motility. *Digestion* 1992; 45:130-137.
105. Ura K, Sarna SK, Condon RE: Antral control of gallbladder cyclic motor activity in the fasting state. *Gastroenterology* 1992; 102:295-302.
106. Fisher RS, Rock E, Malmud LS: Colinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology* 1985; 89:716-722.
107. Βασιλάκης ΣΙ: Κινητικότητα του Πεπτικού Συστήματος. Πρωτοπαθείς, Δευτεροπαθείς και Μετεγχειρητικές Κινητικές Διαταραχές και Σύνδρομα: Παθοφυσιολογία, Διάγνωση-Ποσοτικοποίηση, Χειρουργική Θεραπεία. Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας, 2001, σελ. 549-553.
108. Wienerl, Inoue K, Fagan CJ, et al: Release of cholecystokinin in man-correlation of blood levels with gallbladder contraction. *Ann Surg* 1981; 194:321-327.
109. Fisher RS, Rake E, Mamud L: Gallbladder emptying response to sham feeding in humans. *Gastroenterology* 1986; 90:1854-1857.
110. Hopman W, Jansen J, Lamers C: Cephalic stimulation of gallbladder contraction in humans: role of cholecystokinin and the cholinergic system. *Digestion* 1987; 38:197-203.
111. Debas HT, Yamagishi T: Evidence of a pyloro-cholecystic reflex for gallbladder contraction. *Ann Surg* 1979; 190:179-175.
112. Webb TH, Lillemoe KD, Pitt HA: Gastrosphincter of Oddi reflex. *Am J Surg* 1988; 155:193-198.
113. Solcia E, Pearse AGE, Grube O, et al: Revised Weisbaden classification of gut cells. *Rend Gastroentrol* 1973; 5:13-21

114. Tsumuraya M, 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; 244:519-525.
115. 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; 32:481-486.
116. Schafalitzky de Muckadell OB, Olsen O, Cantor P, et al: Concentrations of secretin and cholecystokinin in plasma and pancreatobiliary secretion in response to intraduodenal acid and fat. *Pancreas* 1986; 1:536-549.
117. Hopman WPM, Jansen JBMJ, Rosenbusch G, et al: Effect of equimolar amounts of long-chain triglycerides and medium-chain triglycerides on plasma cholecystokinin and gallbladder contraction. *Am J Clin Nutr* 1984; 39:356-359.
118. Hopman WPM, Jansen JBMJ, Lamers CBHW: Comparative study of the effects of equal amounts of fat, protein and starch on plasma cholecystokinin on man. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:843-847.
119. Himeno S, Tarui S, Kanayama S, et al: Plasma cholecystokinin responses after ingestion of liquid meal and intraduodenal infusion of fat, aminoacids or hydrochloric acid in man: analysis with region specific radioimmunoassay. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 703-708.
120. Pallota N, Cicala M, Costa E, et al: Gallbladder motor response to meals with different nutrient composition. *Neurogastroenterol Mot* 1995; 7:A278.
121. Steigerwalt RW, Goldfine ID, Williams JA: Characterization of cholecystokinin receptors on bovine gallbladder membranes. *Am J Physiol* 1984; 247:709-714.
122. Crochelt RF, Peiken SR: Effect of nifedipine and extracellular calcium on spontaneous and potassium-stimulated bovine gallbladder contraction. *Gastroenterology* 1987; 92:1799-1806.
123. Brotschi EA, Pattavino J, Williams LF: Intrinsic nerves gallbladder contraction in the guinea pigs. *Gastroenterology* 1990; 99:826-830.
124. Fiorucci S, Bosso R, Morelli A: Duodenal osmolality drives gallbladder emptying in humans. *Dig Dis Sci* 1990; 35:698-704.
125. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al: Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-1552.

126. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al: Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-124.
127. Richter JE: Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am* 1996; 25:75-102.
128. Mittal RK, Balabon DH: The esophagogastric junction. *The N Engl J* 1997; 336:924-32.
129. Bonavia I, DeMeester TR, et al: Length of the distal esophageal sphincter and competency of the cardia. *Am J Surg* 1986; 151: 25-34.
130. Schoeman MN, Tippet M, Akkermans LMA, et al: Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995; 108: 83-91.
131. Koop H: Gastroesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus. *Endoscopy* 2002; 34:97-103.
132. Sifrim D, Tack J, Lerut T, Janssens J: Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1293-1300.
133. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, Marzio L: Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 815-821.
134. Sifrim D, Holloway RH, Sinly J, et al: Composition of the postprandial refluxate in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 647-655.
135. Vela MF, Camacho-Lubato L, Srinivasan R, et al: Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120:1599-1606.
136. Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, et al: Transient lower esophageal sphincter relaxations are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease *Dig Dis Sci* 2005; 50:1072-77.
137. Poudroux P, Verdier E, Karhilaw PJ: Patterns of oesophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation and transient LES relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G242-7.
138. Penagini R, Schoeman MN, Dent J, et al: Motor events underlying gastroesophageal reflux in ambulant patients with reflux esophagitis. *Neurogastroenterol Mot* 1996; 8:131-141.

139. 7^ο Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο στη γαστρεντερική κινητικότητα και αισθητικότητα. Παθοφυσιολογία και επιδημιολογία της ΓΟΠΝ. Καλαμπάκα, 2005; σελ. 643-692.
140. Barham CP, Gottley DC, Millis E, Anderson D: Oesophageal acid clearance in patients with severe reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1995; 82:333-337.
141. Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, et al: Differences in manometry and 24-hour ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1893-1899.
142. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO: Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1464-1467.
143. Shaker R, Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ: Oesophageal clearance of small amounts of equal or less than one millilitre of acid. *Gut* 1992; 33: 7-10.
144. Sonnenburg A, Steinkamp U, Weise A, et al: Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1981; 83 :889-95
145. Helm JF : Salivary response to oesophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1987 ; 93 :1393-7.
146. Korsten MA, et al : Chronic xerostomia increases oesophageal acid exposure and is associated with oesophageal injury. *Am J Med* 1991; 90:701-8.
147. Orlando RC: the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: The relationship between epithelial defense, dysmotility and acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 3S-7S.
148. Cadiot G, Bruxat A, Riguat D, et al: Multifactorial analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; 40:167-174.
149. Vaezi MF, Richter GE: Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996 ; 111 :1192-99.
150. Zhu H, Pace F, Sangaletti O, et al : Features of symptomatic gastroesophageal reflux in elderly patients. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:235-238.
151. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ: Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-982.
152. Sloan S, Kahrilas PJ: Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991; 100: 596-601.

153. Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, et al: Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure and the degree of mucosal injury. *Am J Surg* 1996; 171:182-86.
154. Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, et al: Mechanoreceptors of the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2004 ; 16 :49-56.
155. Cohen S, Harris LD: Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971; 284:1053-56.
156. Stacher G, Lengliner J, Bergmann H, et al: Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* 2000; 47: 661-666.
157. Ismail T, Barlow J: Yield pressure, anatomy of the cardia and gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 1995; 82:943-47.
158. DeMeester TR, Ireland AP: Gastric pathology as an initiator and potentiator of the gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 1997; 10:1-8.
159. Emerenziani S, Sifrim D: Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:190-95.
160. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, et al: Gastric fullness, physical activity and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 100:1251-56.
161. El-Serag HB, Sonnenberg A: Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327-33.
162. Werdmuller BF, Loffeld RJ: Helicobacter Pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42:103-105
163. Galleja JL, Suarez M, De Tejada M, et al: Helicobacter Pylori infection in patients with erosive esophagitis is associated with rapid heartburn relief and lack of relapse after treatment with omeprazole. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 432-9.
164. Tsai SH, Chen CM, Chang CS, Chen GH: Effect of Helicobacter Pylori infection on intragastric acidity in patients with reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2004; 39:821-26.
165. Wolfler A: Gastroenterostomie. *Z Chir* 1881; 8:705.
166. Billroth T: *Clinical Surgery*. London. New Sydenham Society, 1885.
167. DaCosta JB: Acute dilation of the stomach. *Braz Med* 1925; 2:7.
168. Lambling A, Gosset JR: The gastric and jejunal mucosae in healthy patients with partial gastrectomy. *Arch Inter Med* 1948; 101:943.

169. Toye DKM, Alexander-Williams JA: Postgastrectomy bile vomiting. *Lancet* 1965; 1:524.
170. Davenport HW: Effect of lysolecithin, digitonin and phospholipase A upon the dog's gastric mucosal barrier. *Gastroenterology* 1970; 59:505.
171. Vaezi M, Richter J: Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Excerpta Med* 2001; 111(8A):160S-168S.
172. Kennedy T: The failures of gastric surgery. *Br J Surg* 1981; 68:677.
173. Brough WA, Taylor TV, Torrance HB: The surgical factors influencing duodenogastric reflux. *Br J Surg* 1984; 71:770-73.
174. William R, Burden MD, Richard P, et al: Alkaline reflux gastritis. *Surg Clin N Am* 1991 Vol.71 No.1 pp33-44.
175. Sawyers JL: Management of Postgastrectomy syndromes. *Am J Surg* 1990; 159-68.
176. Wickremesinghe PC, Dayrit PQ, Manfredy OL, et al: Quantitative evaluation of bile diversion surgery utilizing ^{99m}Tc HIDA scintigraphy. *Gastroenterology* 1983; 84:354-63.
177. Ritchie WP: Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. *Gut* 1984; 25:975.
178. Alexander-Williams J: Duodenogastric reflux after gastric operations. *Br J Surg* 1981; 68:685-87.
179. Cooperman AM: Postoperative alkaline reflux gastritis. *Surg Clin N Am* 1976; 56:1445-59.
180. Kennedy T, Green R: Roux diversion for bile reflux following gastric surgery. *Br J Surg* 1978; 65:323-25.
181. Sawyers JL, Herrington JL, Buskspan GS: Remedial operation for alkaline reflux gastritis and associated postgastrectomy syndromes. *Arch Surg* 1980; 115:519-24.
182. Stein HJ, Smyrk T, DeMeester TR, et al: Sensitivity and specificity of endoscopy and histology in the diagnosis of excessive duodenogastric reflux. *Surgery* 1992; 112:796-01.
183. Houghton PWJ, Mortensen NJ, Thomas WEG, et al: Intra-gastric bile acids and histological changes in gastric mucosa. *Br J Surg* 1986; 73:356.
184. Mela GS, Savarino V, Vigner S, et al: Limitation of continuous 24-h intra-gastric pH monitoring in the diagnosis of duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:933-7.
185. Müller-Lissner SA, Fraas CJ: Measurements of bile salts reflux are influenced by the method of collecting gastric juice. *Gastroenterol* 1989; 1338-41.

186. Drane WE, Karvelis K, Johnson DA: Scintigraphic evaluation of duodenogastric reflux. Problems, pitfalls and technical review. *Clin Nucl Med* 1987; 12:377-84.
187. Stein HJ, Hinder RA, DeMeester TR, et al: Clinical use of 24-h intragastric pH monitoring vs DISIDA scanning in the diagnosis of pathologic duodenogastric reflux. *Arch Surg* 1990; 125:966-71.
188. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, et al: Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1297-06.
189. Fein M, Fuchs KH, Bohrer T, et al: Fiberoptic technique of 24-hour bile reflux monitoring. Standards and normal values for gastric monitoring. *Dig Dis Sci* 1996; 41:216-25.
190. Bechi P, Cianci F: Technical aspects and clinical indications of 24-hour intragastric bile monitoring. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46:54-59.
191. Byrne J, Romagnoli R, Bechi P, et al: Duodenogastric reflux of bile in health: the normal range. *Physiol Meas* 1999; 20:149-58.
192. Blum AL, Heading R, Muller-Lissner SA, et al: Is duodenogastric reflux clinically relevant? *Gastroenterol Int* 1989; 2:3-8.
193. Marsball REK, Owen JW: Bile in the oesophagus. Clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg.* 1997; 84:21-28.
194. Hinder RA: Duodenal switch: A new form of pancreaticobiliary diversion. *Surg Clin N Am* 1992; 72:487-99.
195. Gowen JF: Spontaneous enterogastric reflux gastritis and esophagitis. *Ann Surg* 1985; 201:170-76.
196. Xynos E, Vassilakis JS, Fountos A, et al: Enterogastric reflux after various types of antiulcer gastric surgery: Quantitation by ^{99m}Tc-HIDA scintigraphy. *Gastroenterology* 1991; 101:991-8.
197. Müller-Lissner SA, Schnindlbeck NE, Heinrich C: Bile salt reflux after cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(Suppl 139):20-24.
198. Schnindlbeck NE, Heinrich C, Stellaard F, et al: Healthy controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. *Gut* 1987; 28:1577-83.
199. Miranda M, Defilioi C, Velenzuela JE: Abnormalities of interdigestive motility complex and increased duodenogastric reflux in gastric ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1985; 30:16-21.

200. Frizis HL, Whitfield PF, Hobsley M: Maximal gastric secretion and duodenogastric reflux in patients with gastric or duodenal ulcer and in control subjects. *Br J Surg* 1987; 74:106-9.
201. Tytgat TNG: Overview. *Helicobacter pylori: Recent developments Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:289-91.
202. Müller-Lissner SA: Bile reflux is increased in cigarette smokers. *Gastroenterology* 1986; 90:1205-09.
203. Williams NS, Elashoff J, Meyer JH: Gastric emptying of liquids in normal subjects and patients with healed duodenal ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1986; 31:943-52.
204. Wilson P, Weleh NT, Hinder RA, et al: Abnormal plasma gut hormones in pathologic duodenogastric reflux and their response to surgery. *Am J Surg* 1993; 165:169-77.
205. King PM, Adam RD, Pryde A, et al: Relationships of human antroduodenal motility and trans pyloric fluid movement: non-invasive observations with real time ultra sound. *Gut* 1984; 25:1384-91
206. Marzio L, Neri M, Capone F, et al: Gallbladder contraction and its relationship to interdigestive duodenal motor activity in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 1988; 33:540-44.
207. Xynos E, Tsiaoussis J, Epanomeritakis E, et al: Effect of oral cisapride on gallbladder emptying during fasting and at the postprandial states. *Acad Radiol* 1998; 5:115-18.
208. Code CF, Steibach JH, Schlegel GF, et al: Pyloric and duodenal motor contributions to duodenogastric reflux. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (Suppl 92):13-16.
209. Schnindlbeck NE, Heinrich C, Muller-Lissner SA: Relation fasting antroduodenal motility and transpyloric fluid movement. *Am J Physiol* 1989; 257:G198-G201.
210. Girelli C, Cuvello P, Limido E, et al: Duodenogastric reflux: an update. *Am J Gastroenterology* 1996 ; 91 :648-53.
211. Schnindlbeck NE, Heinrich C, Stellaard F, et al: Healthy controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. *Gut* 1987; 28:1577-83.
212. Fiorucci S, Distrutti E, Di Matteo F, et al: Circadian variations in gastric acid and pepsin secretion and intragastric bile acid in patients with reflux esophagitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:270-76.
213. Dalenback J, Fandrinks L, Olbe L, et al: Mechanisms behind changes in gastric acid and bicarbonate outputs during the human interdigestive motility cycle. *Am J Physiol* 1996; 279:G113-22.

214. Bjornsson ES, Abrahamsson H: Nocturnal Antral pH rises are related to duodenal phase III retroperistalsis. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2432-8.
215. Testoni PH, Fanti L, Bagnolo F, et al: Manometric evaluation of the interdigestive antroduodenal motility in subjects with fasting bile reflux, with and without antral gastritis. *Gut* 1989; 30:443-8
216. Koek G, Vos R, Sifrim R, et al: Mechanisms underlying duodenogastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:191-9.
217. Rezende-Filho J, Di Lorenzo C, Dooley CP, et al: Cisapride stimulates Antral motility and decreases biliary reflux in patients with severe dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1057-62.
218. Stein HJ, Kauer WKH, Feussner H, Siewert JR: Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46:66-73.
219. Schmid R: Bilirubin metabolism: state of the art. *Gastroenterol* 1987; 74:1307-12.
220. Poland RL, Odell GB: Physiologic jaundice: the enterohepatic circulation of bilirubin. *New Engl J Med* 1971; 284:1-6.
221. Hofroan AF: The enterohepatic circulation of bile acids in man. *Clin Gastroenterol* 1977; 74:1307-12.
222. Schweitzer EJ, Bass BL, Batzri S, et al: Bile acid accumulation by rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 1986; 31:1105-13.
223. Batzri S, Harmon JW, Toles R: Bile acid accumulation in gastric mucosal cells. *Exp Biol Med* 1991; 197:393-99.
224. Stein HP: Influence of pH on bile acid concentration in human, pig and commercial bile: Implication for gastroesophageal reflux. *Dis Eso* 1994; 7:93-98.
225. Brooks WS, Wenger J, Hersh T: Bile reflux gastritis. *Am J Gastroenterol* 1975; 64:286.
226. Lawson HH: Effects of duodenal contents in the gastric mucosa under experimental conditions. *Lancet* 1964; 1:469.
227. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al: Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:23540.
228. Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, et al: Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut* 2002; 51:351-55.
229. Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, et al: Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med* 1988; 319:195-200.

230. Miwa K, Hasegawa H, Fujimura T, et al: Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 1992; 13:2313-16.
231. Miwa K, Segawa M, Takano Y, et al: Induction of oesophagus and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal content. *Br J Cancer* 1994; 70:185-9.
232. Silverman SJ, Andrews AW: Bile acids: Co-mutagenic activity in the salmonella-mammalian-microsome mutagenicity test. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59:1557-9
233. Kawalek JC, hallmark RK, Andrews AW: Effect of lithocolic acid on the mutagenicity of some substituted aromatic amines. *J Natl Cancer Res* 1983; 71:293-98.
234. Miwa K, Hattori T, Miyazaki J: Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer* 1995; 75:1426-32.
235. Koek GH, Tack J, Sifrim D, et al: The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2033-40.
236. Powell DW, Orlando RC, Carney CN: Acid injury of the esophageal epithelium. In (ed) Harmon JW: *Basic Mechanism of Gastrointestinal Mucosal Cell Injury and Protection*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1981; p: 55.
237. Orlando RC, Bryson JC, Powell DW: Mechanisms of H⁺ injury in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1984; 246:G718-G724.
238. Shimono M, Clementi F: Intercellular junctions of oral epithelium, II: ultrastructural changes in rat buccal epithelium induced by trypsin digestion. *J Ultrastruct Res* 1977; 59:101-12.
239. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA: Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992; 216:35-43.
240. Spechler SJ: Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease and complications of gastroesophageal reflux disease. In (ed) Castell DO: *The esophagus*. Boston 1995; pp:436-41, 533-5.
241. Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, et al: Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49:359-63.
242. De Haro LM, Ortiz A, Parrilla P, et al: Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001; 233:34-8.

243. Vaezi MF, Singh S, Richter JE: Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995; 108:1897-907.
244. Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, et al: Differences in manometry and 24-h ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1893-9.
245. Niemantsverdriet EC, Timmer R, Breumelhof R, Smout AJPM: The roles of excessive gastro-oesophageal reflux, disordered oesophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:515-9.
246. Neumann C, Cooper B: 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring in uncomplicated Barrett's metaplastic epithelium. *Gut* 1994; 35:1352-5.
247. Chen MF, Wang CS: A prospective study of the effect of cholecystectomy on duodenogastric reflux in humans using 24-hour gastric hydrogen monitoring. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:52-6.
248. Zacharioudakis G, Chrysos E, Athanasakis E, et al : Is there any mediterranean diet not affecting Bilitec assessment of bile reflux ? *Digestion* 2004 ; 243 :1-9.
249. Vaezi MF, Singh S, Richter JE: Role of acid and duodenogastric reflux in oesophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995; 108:1897-907.
250. Adhami T, Goldblum JL, Richter JE, Vaezi MF: The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2098-106.
251. Schweitzer EJ, Bass BL, Batzri S, et al: Lipid solubilization during bile salt-induced esophageal mucosal barrier disruption in the rabbit. *J Lab Clin Med* 1987; 110:172-9.
252. Menges M, Muller M, Zeitz M: Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:331-7.
253. O'Connor HJ: *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:117-27.
254. Zhang F, Altorki NK, Wu YC, et al: Duodenal reflux induces Cyclooxygenase-2 in the esophageal mucosa of rats: evidence for involvement of bile acids. *Gastroenterology* 2001; 121:1391-9.

255. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ: Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid and gas reflux. *Gut* 2004; 53:1024-31.
256. Lagergren J, Bergstrom R, Lingren A, Nyren O: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
257. Campos GMR, DeMeester SR, Peters JH, et al: Predictive factors of Barrett esophagus. Multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2001; 136:1267-73.
258. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, et al: Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone: the need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995; 222:525-31.
259. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, et al: The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1997; 40:182-7.
260. Sifrim D, Holloway R, Sinly J, et al: Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease during ambulatory 24-hr pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120:1588-98.
261. Koek GH, Vos R, Flamen P, et al: Oesophageal clearance of acid and bile: a combined radionuclide, pH, and Billitec study. *Gut* 2004; 53:21-26.
262. Zaninotto G, Portale G, Parenti A, et al: Role of acid and bile reflux in development of specialized intestinal metaplasia in distal oesophagus. *Dig Liver Dis* 2002; 34:251-7.
263. Kawaura Y, Tatsuzawa Y, Wakabayashi T, et al: Immunohistochemical study of p-53, c-erbB-2, and PCNA in Barrett's esophagus with dysplasia and adenocarcinoma arising from experimental acid or alkaline reflux model. *J Gastroenterol* 2001; 36:595-600.
264. Galli J, Cammarota G, Calo L, et al: The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112:1861-5.
265. Champion G, Richter J, Vaezi M, et al: Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107:747-54.
266. Vaezi MF: Gastroesophageal reflux disease and the larynx. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:198-203.
267. Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL: Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 1981; 26:65-72.
268. Kivilaasko E, Fromm D, Silen W: Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. *Surgery* 1980; 87:280-5.

269. Salo JA, Kivilaasko E: Contribution of trypsin and cholate to the pathogenesis of experimental alkaline reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19:875-81.
270. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW: Taurodeoxycholate modulates the effects of pepsin and trypsin in experimental esophagitis. *Surgery* 1985; 97:662-7.
271. Salo J, Kivilaasko E: Role of luminal H⁺ in the pathogenesis of experimental esophagitis. *Surgery* 1982; 92:61-8.
272. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ: Investigation of oesophageal reflux symptoms after gastric surgery with combined pH and bilirubin monitoring. *Br J Surg* 1999; 86:271-5.
273. Sandvik A, Halvorsen T: Barrett's esophagus after total gastrectomy. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:587-8.
274. Marshall RE, Anggiansah A, Manifold DK, et al: Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastro-oesophageal bile reflux in Barrett's oesophagus. *Gut* 1998; 43:603-6.
275. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G: Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus: an ex vivo proliferation and differentiation model. *J Clin Invest* 1996; 98:2120-8.
276. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G: Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999; 117:327-35.
277. Sarela AL, Hick DG, Verbeke CS, et al: Persistent acid and bile reflux in asymptomatic patients with Barrett esophagus receiving proton pump inhibitor therapy. *Arch Surg* 2004; 139:547-51.
278. Todd J, Basu K, Caestecker J: Normalization of oesophageal pH does not guarantee control of duodeno-gastro-oesophageal reflux in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:969-975.
279. Theisen J, Nehra D, Citron D, et al: Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:50-4.
280. Karmeli Y, Stalnikowitz R, Eliakim R, et al: Conventional dose of omeprazole alters gastric flora. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2070-73.
281. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al: Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomized double blind study. *Gut* 1996; 39:54-9.

282. DeMeester TR: Management of Barrett's oesophagus free of dysplasia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9:279-84.
283. Marcus G: Gastroesophageal reflux and adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 1999; 341:537-8.
284. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
285. Penagini R, Schoeman MN, Dent J, et al: Motor events underlying gastro-esophageal reflux in ambulant patients with reflux esophagitis. *Neurogastroenterol Mot* 1996; 8:131-41.
286. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al: Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:647-55.
287. Zhang Q, Lehmann A, Checklin H, et al: Control of transient lower esophageal relaxations and reflux by the GABA_B agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50 19-24.
288. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J: Effect of the GABA_B agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-esophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52:1397-02.
289. Triadafilopoulos G: Proton pump inhibitors for Barrett's oesophagus. *Gut* 2000; 46:144-6.
290. DeMeester TR: Anti-reflux surgery in the management of Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:124-8.
291. Gefland DW: The multiphasic upper gastrointestinal examination. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:1067-81.
292. Friedland GW: The esophagus: diaphragmatic hernias. In: Taveras JM, Ferrucci JT (eds): *Radiology. Diagnosis- Imaging- Intervention*, vol. IV, chapter 12. Philadelphia, Lippincott Co, 1989.
293. Ott DJ, Glauser SJ, Ledbetter MS, et al: Association of hiatal hernia and gastroesophageal reflux: correlation between presence and size of hiatal hernia and 24-hour pH monitoring of the esophagus. *AJR* 1995; 165:557-59.
294. Hewson EG, Ott DJ, et al: Manometry and Radiology: complementary studies in the assessment of the esophageal motility disorders. *Gastroenterology* 1990; 98:626-32.
295. Mauer AH, Heyman S, Vitti RA, Winzelberg GG: Gastrointestinal Nuclear Medicine. In: Siegel R, Kirchner P (eds): *Nuclear Medicine: Self-study program I*. New York, Raven, 1988; p.59-69.

296. Sander R, Frankenberger U: The use of endoscopy in patients with gastrointestinal motility problems. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:185-90.
297. Blustein PK, Beck PL, Meddings JB, et al: The utility of endoscopy in the management of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2508-12.
298. Savary M, Miller G: *Der esophagus, Lehrbuch und endoskopischer Atlas*. Solothurn, Verlag Gassman AG, 1977; p.135.
299. Lundell LR, Dent J, Bennett J, et al: Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172-80.
300. El Khoury J, Sahai AV: Endoscopy in Barrett's esophagus. Surveillance during reflux management and new advances in the diagnosis and early detection of dysphagia. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12:47-58.
301. Vantrappen G, Clouse RE, Corazziari E, et al: A systematic approach to esophageal manometry: required measurements and technical standards. *Gastroenterol Intern* 1989; 2:150-54.
302. Walamies MA: Perception of esophageal manometry. *Dis Esophagus* 2002; 15: 46-49.
303. Dalton CB: The manometric study. In: Castell DO, Richter JE, Dalton CB (eds), *Esophageal motility testing*. Elsevier, 1987; p.35-60.
304. Stein HJ, Leibermann-Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR: Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* 1995; 117:692-98.
305. Wetscher GJ, Hinder RA, Perdakis G, et al: Three-dimensional imaging of the lower esophageal sphincter in healthy subjects and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1996; 41:2327-29.
306. Swift GG, Smith P, McKirdy H, Lowndes R: Vector volume analysis of the lower esophageal sphincter in achalasia and the effect of balloon dilation. *Dis Esoph* 2001; 14:54-56.
307. Clouse RE, Staiano A: Topography of normal and high-amplitude esophageal peristalsis. *Am J Gastroenterol* 1993; 265 (*Gastrointest Liver Physiol* 24):G1098-G1107.
308. Brasseur JG, Dodds WJ: Interpretation of intraluminal manometric measurements in terms of swallowing mechanisms. *Dysphagia* 1991; 6:100-119.

309. Smout AJPM: Manometry of the gastrointestinal tract: toy or tool? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(Suppl 234):22-28.
310. Chrysos E, Athanasakis E, Xynos E: 24-hour ambulatory versus stationary esophageal manometry in evaluation of esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2002; 66:1-8.
311. Richter J, DeMeester TR, Wu W, et al: Normal 24-hour esophageal pH values: influence of age and gender. *Gastroenterology* 1990; 98:A112.
312. Mattox HE, Richter JE: Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1990; 89: 345-56.
313. Johnson LF, DeMeester TR: Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 (Suppl 1) 52-58.
314. Lam HG, Breumelhof R, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ: Temporal relationship between episodes of non-cardiac chest pain and abnormal oesophageal function. *Gut* 1994; 35:733-36.
315. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, et al: Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1127-1133.
316. Hiranol: Review article: modern technology in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease – Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Mar; (Suppl 23) 1:12-24.
317. Richter J, Hackshaw B, Wu W: Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain. *Ann Intern Med* 1985; 103:14-21.
318. Landon R, Ouyang A, Snape W, et al: Provocation of esophageal chest pain by ergonovine or edrophonium. *Gastroenterology* 1981; 81:10-14.
319. Barish C, Castell D, Richter J: Graded esophageal balloon distention. A new provocation test for non-cardiac chest pain. *Dig Dis Sci* 1986; 31:1292-98.
320. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, et al: Acid perfusion test: does it have a role in the assessment of non-cardiac chest pain? *Gut* 1989; 30 305-10.
321. Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB: Acid perfusion test and 24-hour esophageal pH monitoring with symptom index: comparison of tests for esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci* 1991; 36 565-71.
322. Frobert O, Funch-Jensen P, Bagger JP: Diagnostic value of esophageal studies in patients with angina-like chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Intern Med* 1996; 124:959-69.

323. 7^ο Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο στη γαστρεντερική κινητικότητα και αισθητικότητα. Παθοφυσιολογία και επιδημιολογία της ΓΟΠΝ. Καλαμπάκα, 2005; σελ. 91-105.
324. Sinley J: Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991; 3:151-62
325. Imam H, Shay S, Ali A, Baker M: Bolus transit patterns in healthy subjects: a study using simultaneous impedance monitoring, videoesophagogram and esophageal manometry. *Am, J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288:G1000-6.
326. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al: 24 hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1037- 43.
327. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ: Reproducibility of multichannel intraluminal electrical impedance monitoring of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:265-9.
328. 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.
329. Zoras O, Chrysos E, Tzovaras G, et al: A composite score of enterogastric reflux. Quantitation by ^{99m}Tc-HIDA scintigraphy. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:847-50.
330. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE: Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring. *Am J Physiol* 1994; 267:G1050-7.
331. Kauer WKH, Burdiles P, Ireland AP, et al: Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated GERD? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin. *Am J Surg* 1995; 169:98-104.
332. Okholm M, Sorensen H, Wallin L, Boesby S: Bile reflux into the esophagus. Bilitec 2000 measurements in normal subjects and in patients after Nissen fundoplication. *Scand J Gastroenterol* 1999; 7:653-7.
333. Cuomo R, Koek G, Sifrim D, et al: Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000; 45:2463-69.
334. Vaezi MF, Richter JE: Bile reflux in a columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North AM* 1997; 26:565-82.

335. Romagnoli R, Collard JM, Bechi P, et al: Gastric symptoms and duodenogastric reflux in patients referred for gastroesophageal reflux symptoms and Endoscopic esophagitis. *Surgery* 1999; 125:480-6.
336. Tack J: Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 1):48-54.
337. Quigley EM: Non-erosive reflux disease (NERD); part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(Suppl 1):S13-18.
338. Labenz J, Malfertheiner P: Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterology* 2005; 11(28):4291-99.
339. Junghard O, Carlsson R, Lind T: Sufficient control of heartburn in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1197-99.
340. Martinez SD, Malagon IB, Fass R, et al: Non-erosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:537-45.
341. Dean BB, Gano AD Jr, Fass R, et al: Effectiveness of PPI in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:656-64.
342. Lauritsen K: Management of endoscopy-negative reflux disease: progress with short-term treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(Suppl 2):87-92.
343. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, et al: The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease. The effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 413-21.
344. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, et al: Double blind cross-over study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux – the “sensitive oesophagus”. *Gut* 1997; 40:587-90.
345. Kahrilas PJ: Refractory heartburn. *Gastroenterology* 2003; 124:1941-45.
346. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al: Gastro-oesophageal reflux disease in primary care – an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:119-24.
347. Bytzer P, Blum AL: Personal view: rationale and proposed algorithms for symptom-based proton pump inhibitor therapy of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:389-98.

348. Bardhan KD, Bigard MS, Ponce J, et al: Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. Double- blinded controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999; 318:502-7.
349. Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, et al: Cost effectiveness of PPIs in gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis: comparison of on-demand esomeprazole with continuous omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:267-77.
350. Bayerdörffer E, Sipponen P, Bigard M, et al: Esomeprazole 20 mg continuous versus on demand treatment on patients with endoscopy-negative reflux disease. *Gut* 2004; 53 (Suppl 4):A106.
351. Chiba N, De Gara CJ, Hunt RH: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastro-oesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112:1798-10.
352. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al: A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:739-46.
353. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, et al: Prognostic influence of Barrett's oesophagus and of *H pylori* infection on healing erosive GORD and symptom resolution in nonerosive GORD: Report from the proGORD study. *Gut* 2005; 54:76-51.
354. Fennerty MB, Johanson J, Hwang C, et al: Esomeprazole 40 mg versus lansoprazole 30 mg in healing and symptom relief in patients with moderate to severe erosive oesophagitis. *Gut* 2004; 53(Suppl 4):A111-112.
355. Labenz J, Armstrong D, Katelaris P, et al: Analysis of healing associated with 4 weeks esomeprazole 40 mg treatment relative to lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in patients with all grades of erosive oesophagitis. *Gut* 2004; 53(Suppl 4):A105.
356. Fass R, Thomas S, Traxler B, et al: Patient reported outcome of heartburn improvement: doubling the PPI dose in patients who failed standard dose PPI versus switching to a different PPI. *Gastroenterology* 2004; 126:A37.
357. Fackler WK, Shaker R, Johnson DA, et al: The new PPI esomeprazole is effective as a maintenance therapy in *Gastroenterology* 2002; 122:625-32.
358. Vakil NB, Shaker A, et al: The new PPI esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6- mo, randomized, double blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:927-35.

359. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al: Long term omeprazole treatment in resistant gastro-oesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118:661-69.
360. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, et al: On demand versus continuous treatment with esomeprazole 20 mg once daily in subjects with healed erosive oesophagitis after initial healing with esomeprazole 40 mg once daily. An open, randomized, Swedish multicenter study. *Gut* 2004; 53(Suppl 4):A68.
361. Dent J: Management of reflux disease. *Gut* 2002; 50(Suppl 4): iv67-71.
362. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al: An evidenced-based appraisal of reflux disease management *Gut* 1999; 44(Suppl 4):S1-S16.
363. Blustein BK, Beck PL, Meddings JB, et al: The utility of endoscopy in the management of patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2508-12.
364. Mäntynen T, Färkkilä M, Kunnamo I, et al: The impact of upper GI endoscopy referral volume on the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease and its complications: 1-year cross sectional study in a referral area with 260000 inhabitants. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2524-9.
365. Meineche-Schmidt V, Hauschildt Juhl H, Osteergaard JE, et al: Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:907-15.
366. Malfertheiner P, Megraud F, Tytgat G, et al: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht 2-2000 Consensus Report *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
367. Arts J, Tack J, Galimiche JP: Endoscopic antireflux procedures. *Gut* 2004; 53: 1207-14.
368. Champault G, Volter F, Rizk N, et al: Gastroesophageal reflux: conventional surgical treatment versus laparoscopy. A prospective study of 61 cases. *Surg Laparosc Endosc* 1996; 6:434-60.
369. Tsiaoussis J, Chrysos E, Athanasakis H, Xynos E, Vassilakis JS: Open versus laparoscopic Nissen Fundoplication. 7th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery. Linz, June, 1999. Abstract Book, p: 62.
370. Blomqvist AM, Lonroth H, Dalenbock J, Lundell L: Laparoscopic or open fundoplication? A complete cost analysis. *Surg Endosc* 1998; 12:1209-12.

371. Lundell L: Surgery of gastroesophageal reflux disease: a competitive or complementary procedure? *Dig Dis* 2004; 22:161-70.
372. Horgan S, Pellegrini CA: Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am* 1997; 77:1063-82.
373. Cookson R, Flood C, Koo B, et al: Short-term cost effectiveness and long-term cost analysis comparing laparoscopic Nissen fundoplication with proton-pump inhibitor maintenance for gastroesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2005; 92:700-6.
374. Safadi BY: Laparoscopic antireflux surgery. *Minerva Chir* 2004; 59:447-59.
375. Freston JW, Triantafilopoulos G: Review article: Approaches to the long-term management of adults with GERD. PPI therapy, laparoscopic fundoplication or endoscopic therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(Suppl 1):35-42.
376. Neri V, Ambrosi A, Di Lauro G, et al: Indications for the laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *JLS* 2005; 9:68-72.
377. Nissen R: Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86:590-92.
378. Nissen R, Rosetti M: Surgery of hiatal and other diaphragmatic hernias. *J Intern Coll Surg* 1965; 43:663-74.
379. Chrysos E, Tzortzinis A, Tsiaoussis J, Athanasakis H, Vassilakis JS, Xynos E: Prospective randomized trial comparing Nissen to Nissen-Rossetti technique for laparoscopic fundoplication. *Am J Surg* 2001; 182:215-21.
380. Patti MG, Robinson T, Galvani C, et al: Total fundoplication is superior to partial fundoplication even when oesophageal peristalsis is weak. *J Am Coll Surg* 2004; 198:863-9.
381. Limpert PA, Naumheim KS: Partial versus complete fundoplication: is there a correct answer? *Surg Clin North Am* 2005; 85:399-410.
382. Oleynikov D, Eubanks TR, Oelschlager BK, Pellegrini CA: Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis. *Surg Endosc* 2002; 16:909-13
383. Dor J, Humbert P, Dor V, Figarella J: L'interet de la technique modifiee la prevention du reflux après cardiomyotomie extra muqueuse de Heller. *Mem Acad Chir* 1962; 88:881-83.
384. Watson DI, Mathew G, Pike GK, Jamieson GG: Comparison of anterior, posterior and total fundoplication using a viscera model. *Dis Esophagus* 1997; 10:110-14.

385. Anderson JA, Myers JC, Watson DI, Gabb M, Mathew G, Jamieson GG: Concurrent fluoroscopy and manometry reveal differences in laparoscopic Nissen and anterior fundoplication. *Dig Dis Sci* 1998; 43:847-53.
386. Watson DI, Jamieson GG, Pike GK, Davies N, Richardson M, Devitt PG: Prospective randomized double-blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior partial fundoplication. *Br J Surg* 1999; 86:123-30.
387. Ludenmann R, Watson DI, Jamieson GG, et al: Five-year follow-up of a randomized clinical trial of laparoscopic total versus anterior 180 degrees fundoplication. *Br J Surg* 2005; 92:240-3.
388. Baigrie RJ, Cullis SN, et al: Randomized double-blind trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus anterior partial fundoplication. *Br J Surg* 2005; 92:819-23.
389. Hinder RA, Smith SL, Klingler PJ, Branton SA, Floch NR, Seelig MH: Laparoscopic antireflux surgery. It's a wrap! *Dig Surg* 1999; 16:7-11.
390. Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher G, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1994; 220:472-83.
391. Blomqvist A, Lonroth H, Dalenback J, Ruth M, Wiklund I, Lundell L: Quality of life assessment after laparoscopic and open fundoplications. Results of a prospective clinical study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:1052-58.
392. Mathew G, Watson DI, Myers JC, Holloway RH, Jamieson GG: Oesophageal motility before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1997; 84:1465-69.
393. Watson DI, Jamieson GG: Antireflux surgery in the laparoscopic era. *Br J Surg* 1998; 85:1173-84.
394. Klingler PJ, Bammer T, Wetscher GJ, et al: Minimally invasive surgical techniques for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 1999; 17:23-26.
395. Nilsson G, Wenner J, Larsson S, et al: Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2004; 91:552-9.
396. Ackroyd R, Watson DI, Majeed AW, et al: Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2004; 91:975-82
397. Zornig C, Strate U, Fibbe C, Emmermann A, Layer P: Nissen vs Toupet laparoscopic fundoplication: A prospective randomized study of 200 patients with and without preoperative esophageal motility disorders. *Surg Endosc* 2002; 16:758-66

398. Vassilakis JS, Xynos E, Kasapidis P, Chrysos E, Mantides A, Nicolopoulos N: The effect of floppy Nissen fundoplication on esophageal and gastric motility in gastroesophageal reflux. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:608-16.
399. Straathof JWA, Ringers J, Masclee AAM: Prospective study of the effect of laparoscopic Nissen fundoplication on reflux mechanisms. *Br J Surg* 2001; 88:1519-24
400. Watson DI, Foreman D, Devitt PG, Jamieson GG: Preoperative endoscopic grading of esophagitis versus outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:222-5.
401. Thoman DS, Hui TT, Spyrou M, Phillips EH: Laparoscopic antireflux surgery and its effect on cough in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:17-21
402. Hinder RA, Klingler PJ, Perdakis G, Smith SL: Management of the failed antireflux operation. *Surg Clin N Am* 1997; 77:1083-98.
403. Perdakis G, Hinder RA, Wetscher GJ: Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Laparoscopic fundoplication-technique and results. *Dis Esophagus* 1996; 9:272-77.
404. Wetscher GJ, Glaser K, Wieschemeyer T, Gadenstaetter M, Prommegger R, Profanter C: Tailored antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease: effectiveness and risk of postoperative dysphagia. *World J Surg* 1997; 21:605-10.
405. Rydberg L, Ruth M, Lundell L: Mechanism of action of antireflux procedures. *Br J Surg* 1999; 86:405-10.
406. Blom D, Peters JH, DeMeester TR, et al: Physiologic mechanism and preoperative prediction of new-onset dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:22-27
407. McGouran R, Galloway J, Wells F, Hendrie O: Is yield pressure at the cardia increased by effective fundoplication. *Gut* 1989; 30:1309-12.
408. DeMeester TR, Ireland AP: Gastric pathology as an initiator and potentiator of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 1997; 10:1-8.
409. Johnsson F, Holloway RH, Ireland AC, Jamieson GG, Dent J: Effect of fundoplication on transient lower oesophageal sphincter relaxation and gas reflux *Br J Surg* 1997; 84: 686-89.
410. Wijnhoven BPL, Salet GAM, Roelofs JMM, Smout AJPM, Akkermans LMA, Gooszen HG: Function of the proximal stomach after Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1998; 85:267-71.

411. Peck N, Callander N, Watson A: Manometric assessment of the effect of diaphragmatic sling in gastro-oesophageal reflux: implications for surgical management. *Br J Surg* 1995; 82:798-801.
412. Braghetto I, Csendes A, Korn O, et al: Anatomical deformities after laparoscopic antireflux surgery. *Int Surg* 2004; 89:227-35
413. Power C, Maguire D, McAnena O: Factors contributing to failure of laparoscopic Nissen fundoplication and the predictive value of preoperative assessment. *Am J Surg* 2004; 187:457-63.
414. Soper NJ, Dunnegan D: Anatomic fundoplication failure after laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg* 1999; 5:669-77
415. Awad ZT, Anderson PI, Sato K, Roth TA, Gerhardt J, Filipi CJ: Laparoscopic reoperative antireflux surgery. *Surg Endosc* 2001; 15:1401-07.
416. Pappas P: Functional problems following esophageal surgery. *Surg Clin North Am* 2005; 85:525-38.
417. Connor F: Gastrointestinal complications of fundoplication. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:219-26.
418. Triponez F, Dumocoeu JM, Azagury D, et al: Reflux, dysphagia and gas bloat after laparoscopic fundoplication in patients with incidentally discovered hiatal hernia and in a control group. *Surgery* 2005; 137:235-42.
419. Chrysos E, Tsiaoussis J, Athanasakis E, Zoras O, Vassilakis JS, Xynos E: Laparoscopic vs open approach for Nissen fundoplication. A comparative study. *Surg Endosc* 2002; 16:1679-84.
420. Raiser F, Hinder RA, Kraus MA, et al: Pitfalls in surgical management of gastroesophageal reflux disease. *Contemp Surg* 1996; 49:189-94.
421. Barreca M, Oelschlager BK, Pellegrini CA: Outcomes of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with the "hypercontractile esophagus". *Arch Surg* 2002; 137:724-28
422. Liu JY, Woloshin S, Laycock WS, Schwartz LM: Late outcomes after laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Surg* 2002; 137:397-401
423. Dassinger MS, Torquati A, Houson HL, et al: Laparoscopic fundoplication: 5-year follow-up. *Am Surg* 2004; 70:691-4.
424. Gough MJ: Bile reflux and the gastric mucosal barrier after truncal vagotomy and drainage. *Br J Surg* 1985; 72:853-858.

425. Sawyers JL, Herrington JL, Buckspan GS: Remedial operation for alkaline reflux gastritis and associated postgastrectomy syndromes. *Arch Surg* 1980; 115:519-524.
426. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, et al: Ursodeoxycholic acid reduces pain, nausea, and vomiting in patients with bile acid reflux gastritis. *Gastroenterology* 1982; 82:1188.
427. Mercer DW, Merchant NB, Ritchie WP Jr : Isopreterenol-induced gastric mucosal protection from bile acid. Role of endogenous prostaglandins. *Dig Dis Sci* 1995 Oct; 40(10):2227-35.
428. Mercer DW, Ritchie WP Jr, Dempsey DT : Effects of polyunsaturated fatty acids on bile acid-induced gastric mucosal injury. *J Surg Res* 1996 Feb 15;61(1):44-50.
429. Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, et al: Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:975-979.
430. Βασιλάκης ΣΙ: Κινητικότητα του Πεπτικού Συστήματος. Πρωτοπαθείς, Δευτεροπαθείς και Μετεγχειρητικές Κινητικές Διαταραχές και Σύνδρομα: Παθοφυσιολογία, Διάγνωση-Ποσοτικοποίηση, Χειρουργική Θεραπεία. Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας, 2001, σελ. 290-293.
431. Green R, Spencer A, Kennedy T: Closure of gastrojejunostomy for the relief of post-vagotomy symptoms. *Br J Surg* 1978; 65:161-163.
432. Kennedy T, Green R: Roux diversion for bile reflux following gastric surgery. *Br J Surg* 1978; 65:323-325.
433. Buskin FL, Woodward ER: Alkaline reflux gastritis. Major problems in clinical surgery. Saunders, Philadelphia 1976; pp:49-63.
434. Collard JM, Romagnoli R: Roux-en-Y jejunal loop and bile reflux. *Am J Surg* 2000; 179:298-303.
435. Davidson ED, Hersh T: Bile reflux gastritis: Contribution of inadequate gastric emptying. *Am J Surg* 1975; 130:514-518.
436. Davidson ED, Hersh T: The surgical treatment of bile reflux gastritis. *Ann Surg* 1980; 192:175-178.

437. Vassilakis JS, Xynos E, Neonakis E, et al: Roux-en-Y procedure for recurrent ulcer, bile reflux and dumping syndrome following antiulcer gastric surgery. *Dig Surg* 1988; 5:136-141.
438. Marbut JY, Collard JM, Romagnoli R, et al: Oesophageal and gastric bile exposure after gastroduodenal surgery with Henley's interposition or a Roux-en-Y loop. *B J S* 2004; 91:580-5.
439. Madura JA: Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. *Am J Surg* 2003; 186:269-73.
440. Attwood SEA, DeMeester TR, Bremner CG, et al: Alkaline gastroesophageal reflux: Implication in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989; 106:764-770.
441. Stipa F, Stein HJ, Feussner H, et al: Assessment of non-acid esophageal reflux: Comparison between long term reflux aspiration test and Fiberoptic bilirubin monitoring. *Dis Esophagus* 1997; 10:24-28.
442. deMann JM: Principles of food chemistry, ed 2. New York, AVI Publishing, 1990, pp201-241.
443. Barrett MW, Myers JC, Watson DL, et al: Dietary interference with the use of Bilitec to assess bile reflux. *Dis Esophagus* 1999; 12:60-64.
444. Orlando RC: Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111:S174-S177.
445. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, et al: Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24h. *Dig Dis Sci* 2001; 46:815-821.
446. Fein M, Ritter MP, Peters JH, et al: The optimal absorbance threshold for spectrophotometric bilirubin monitoring (Bilitec) in the esophagus. *Gastroenterology* 1997; 112:A115.
447. Donovan IA, Fielding JW, Bradby H, et al: Bile diversion after total gastrectomy. *Br J Surg* 1982; 69: 389-90.

448. DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS, et al: Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunosomy for pathological duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1987; 206:414-26.
449. Vassilakis JS, Xynos E, Zoras O, et al: Surgical treatment of the enterogastric reflux syndrome. Pre- and postoperative estimation by ^{99m}Tc-HIDA scintigraphy. *Am Surg* 1992; 58:787-91.
450. Royston CMS, Dowling BL, Spencer J: Antrectomy with Roux-en-Y anastomosis in the treatment of peptic oesophagitis with stricture. *Br J Surg* 62: 607-7.
451. Van de Mijle HVJ, Kleibeuker JH, et al: Manometric and scintigraphic studies of the relation between motility disturbances in the Roux limb and the Roux-en-Y syndrome. *Am J Surg* 1993; 166:11-7.
452. Tu BL, Kelly KA: Surgical treatment of Roux stasis syndrome. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:613-7.
453. Noh SM: Improvement of the Roux limb function using a new type of "uncut Roux" limb. *Am J Surg* 2000; 180:37-40.
454. Zhang YM, Liu XL, et al: Myoelectrical activity and motility of the Roux limb after cut or uncut Roux-en-Y gastrojejunostomy. *World J Gastroenterol* 2006; 21:7699-704.
455. Mackie CR, Wibsley ML, Cushieri A: Milk ^{99m}Tc-HIDA test for enterogastric reflux. *Br J Surg* 1982; 69: 101-4.
456. Osugi H, Fukuhara K, Takada N, et al: Reconstructive procedure after distal gastrectomy to prevent remnant gastritis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1215-18.
457. 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.
458. Mathias JR, Fernandez A, et al: Nausea, vomiting and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis: motility of jejunal limb. *Gastroenterology* 1985; 88:101-7.
459. Britten JP, Johnston D, Ward DC, et al: Gastric emptying and clinical outcome after Roux-en-Y diversion. *Br J Surg* 1987; 74:900-4.
460. Perino LE, Adcock KA, Gott JS: Gastrointestinal symptoms, motility, and transit after Roux-en-Y operation. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 380-5.

461. Vogel SB, Hocking MP, Woodward ER: Clinical and radionuclide evaluation of Roux-en-Y diversion for postgastrectomy dumping. *Am J Surg* 1988; 155:57-62.
462. Karlstrom L, Soper NJ, Kelly KA, et al: Ectopic jejunal pacemakers and enterogastric reflux after Roux gastrectomy: effect of intestinal pacing. *Surgery* 1989; 106:486-95.
463. Eckhauser FE, Knol JA, Raper SA, et al: Completion gastrectomy for gastroparesis syndrome: preliminary report with 15 patients. *Ann Surg* 1988; 208:345-53.
464. Vantrappen G, Coremans G, Janssens J, et al: Inversion of the slow-wave frequency gradient in symptomatic patients with Roux-en-Y anastomosis. *Gastroenterology* 1991; 101:1281-8.