

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200792



Αρ. εισ.....56.....2004



68

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ
ΚΑΙ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΗ ΑΓΝΑΝΤΗ

ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ ΜΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

ΒΑΣΙΛΙΚΗ Ι. ΠΑΠΑΛΙΜΝΑΙΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.



ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ : 20-2-1999

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 11-5-1999

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. Κωνσταντίνος Χαραλαμπόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Επιβλέπων.
2. Άγγελος Ευαγγέλου, Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος Κλινικοεργαστηριακού Τομέα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.
3. Νίκη Αγνάντη , Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ : 28-6-1999

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ : 19-6-2003

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν.Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. Γκίμπα-Τζιαμπίρη Ολυμπία, Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Αντιπρύτανης.
2. Νίκη Αγνάντη , Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
3. Άγγελος Ευαγγέλου, Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος Κλινικοεργαστηριακού Τομέα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
4. Κωνσταντίνος Χαραλαμπόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
5. Βασιλική Καλφακάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
6. Δημήτριος Κιόρτσος , Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
7. Ευάγγελος Κωλέτας, , Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ : ΑΡΙΣΤΑ



*Στους γονείς μου
που με αγάπη και θυσίες
σφράγισαν τη ζωή μου.*



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Όταν στις αρχές του 1999 μου ανατέθηκε το υπό διερεύνηση και ανάπτυξη θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, αισθάνθηκα μια έκπληξη κυρίως γιατί η έννοια του όρου “Μόρια προσκόλλησης” δεν μου ήταν οικεία, ούτε από τις βασικές σπουδές μου στην Ιατρική Σχολή, ούτε και από τον μετέπειτα χρόνο μεταπτυχιακής μου εκπαίδευσης συμπεριλαμβανομένου εν πολλοίς και του χρόνου απόκτησης της ειδικότητάς μου. Στην συνέχεια, η αρχική μου αυτή έκπληξη μετατράπηκε σε περιέργεια και άρχισα να διαβάζω ο,τιδήποτε είχε σχέση με τα μόρια αυτά, είτε από άρθρα σε διεθνή κυρίως περιοδικά, είτε μετά από προσφυγή μου στο επιστημονικό ιατρικό διαδίκτυο. Η επιτολής αυτή περιέργεια μετατράπηκε – και αυτή στην συνέχεια – με την εμβάθυνση της μελέτης και την γνωστική μου εισδοχή στον επιστημονικό χώρο των μορίων προσκόλλησης, σε έλξη που συνοδεύονταν με μαγεία καθώς ανοίγονταν μπροστά μου ένας επιστημονικός χώρος – μαγνήτης που οδήγησε και οδηγεί σε ένα νέο κόσμο που προκύπτει από μια έκρηξη γνώσεων γύρω από τα μόρια προσκόλλησης και τον ρόλο που αυτά διαδραματίζουν τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Άλλωστε, η εποχή μας γενικότερα, και η Ιατρική Επιστήμη ειδικότερα, χαρακτηρίζονται από γοργούς ρυθμούς ανάπτυξης. Σήμερα τα μόρια προσκόλλησης αποδεικνύονται καινούργια χρήσιμα εργαλεία για την κατανόηση φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων στον ανθρώπινο οργανισμό. Ίσως δεν θα αργήσει η χρησιμοποίησή τους όχι μόνο ως βιοδεικτών χρήσιμων στην έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση καθώς και στην πρόγνωση διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων, αλλά επιπλέον και στην θεραπεία στις ημέρες μας, είτε με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων ή συνεζευγμένων ραδιοφαρμάκων, είτε ακόμη και με θεραπευτικούς γενετικούς χειρισμούς παρέμβασης με ειδικά γονίδια.

Ευχαριστώ τα Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για την ανάθεση της επιστημονικής επεξεργασίας ενός τόσο πολύ ενδιαφέροντος και συγχρόνου ιατρικού γνωστικού αντικείμενου όπως είναι το παρόν θέμα. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κ. Χαραλαμπίοπουλο, που είναι και ο Επιβλέπων της παρούσης διδακτορικής διατριβής για την όλη βοήθεια και την στενή παρακολούθηση της πορείας του παρόντος πονήματος. Ευχαριστώ την Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής κ. Ν.Ι. Αγνάντη που είναι επίσης και Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ενώ λίαν προσφάτως εξελέγη και Αντιπρύτανης του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, καθώς και τον κ. Α. Ευαγγέλου, Καθηγητή Φυσιολογίας και Διευθυντή του ομώνυμου Εργαστηρίου και του Κλινικοεργαστηριακού Τομέα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τις εύστοχες υποδείξεις τους και τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά την πορεία διεξαγωγής της παρούσης εργασίας. Ευχαριστώ την Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή που σχολίασε και στήριξε τη διατριβή και ειδικότερα ονομαστικά την κ. Ο.Γκίμπα – Τζιαμπήρη, Καθηγήτρια Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής και Αντιπρύτανη του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, την κ. Β. Καλφακάκου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τους κ.κ. Δ. Κιόρτση και Ε. Κωλέττα, Επίκουρους Καθηγητές Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ευχαριστώ ακόμη τους συναδέλφους ιατρούς, το προσωπικό και τους συνεργάτες της Γ' Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, που τότε λειτουργούσε υπό την διεύθυνση του κ. Κ. Χαραλαμπίοπουλου, καθώς και τους συναδέλφους των συνεργασθέντων τμημάτων που με βοήθησαν στη συλλογή και



στην επεξεργασία του υλικού. Ευχαριστίες ακόμη στον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ι. Αλαμάνο για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Τέλος, επιθυμώ να εκφράσω τον σεβασμό μου στον "Ασθενή" που από αυτόν εκπορεύεται και προς αυτόν κατατείνει κάθε ιατρική πράξη.

Β. Παπαλιμναίου
Ιατρός Παθολόγος
Επιμελήτρια ΕΣΥ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	7
Περιεχόμενα	9
Εισαγωγή	
Ιστορική αναδρομή-βιβλιογραφική ανασκόπηση	11
Σκοπός της ερευνητικής εργασίας	13
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
I.1. Ανατομία του στομάχου	17
I.2. Ιστολογία του στομάχου	27
I.3. Φυσιολογία του στομάχου	36
I.4. Παθοφυσιολογία του στομάχου	55
I.4.1. Γενικά σχόλια	55
I.4.2. Έλκος δωδεκαδακτύλου	59
I.4.3. Έλκος στομάχου	64
I.4.4. Γαστρίτιδες	67
I.4.4.1. Οξεία γαστρίτιδα	68
I.4.4.2. Χρονία γαστρίτιδα	69
I.4.4.3. Ειδικές μορφές γαστρίτιδας	71
I.5. Γαστρίτιδα, Πεπτικό έλκος και ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού	72
II. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ	75
II.1. Γενικά χαρακτηριστικά	77
II.2. Ιντεγκρίνες	78
II.3. Καντερίνες	80
II.4. Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών (IgSF)	84
II.5. Σελεκτίνες	85
II.6. CD44	86
III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	89
III.1. Υλικό και Μέθοδοι	91
III.2. Αποτελέσματα	99
III.3. Συζήτηση	106
III.4. Συμπεράσματα	111
IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	113
V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΜΕ ΕΚΤΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	119
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	125
VI. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	
Εικόνες αναφερόμενες στο κείμενο της διατριβής	137



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Τα μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules) είναι μια πολύ ενδιαφέρουσα ομάδα μορίων των οποίων ο ρόλος, τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις, όπως είναι η εμβρυογένεση, η εγκατάσταση και η διαφοροποίηση των ιστών, η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ιστών, η μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων και η πήξη του αίματος, όσο και σε παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η επούλωση των τραυμάτων, η φλεγμονή (όπου αυτή εμπλέκεται), αλλά και η καρκινική διήθηση και μετάσταση, άρχισε να ερευνάται με συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον την τελευταία κυρίως δεκαετία, ελκύνοντας την προσοχή βασικών και κλινικών ερευνητών [1-5]. Έτσι σήμερα πολλές ενότητες της φυσιολογίας, της παθοφυσιολογίας, της παθολογικής ανατομικής και της παθολογίας γενικότερα με την ευρύτερη έννοια του χρησιμοποιημένου όρου, διερευνώνται εντατικά σε συσχετισμό με διάφορα μόρια προσκόλλησης, επιχειρώντας έτσι να διαλευκανθεί ο ρόλος που διαδραματίζουν σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Ο στόμαχος είναι βασικό όργανο του γαστρεντερικού συστήματος με σημαντικότατο ρόλο στην όλη πεπτική διαδικασία. Συχνά εμφανίζει παρεκκλίσεις από το φυσιολογικό του ρόλο προκαλώντας ποικίλης βαρύτητας ενοχλήματα, μικρής ή μεγάλης χρονικής διάρκειας, με εξάρσεις ή υφέσεις, νοσώντας παροδικά ή μόνιμα. Η προσφυγή στα συνήθη κλασσικά συγγράμματα τροφοδοτεί τον αναγνώστη με τις βασικές αρχές και έννοιες που σχετίζονται με την φυσιολογία και παθολογία αυτού του οργάνου. Ειδικότερα, το πεπτικό έλκος και η γαστρίτιδα αποτελούν νοσολογικές οντότητες που συχνότατα ταλαιπωρούν τον άνθρωπο προκαλώντας ψυχικό και οικονομικό κόστος – και ενίοτε κόστος ζωής – στη σημερινή αγχώδη κοινωνία των ανθρώπων.

Ένα πλήθος μελετών, την τελευταία εικοσαετία κυρίως, ανέδειξαν τον ρόλο του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Helicobacter pylori)*, ως μείζονος αιτιολογικού παράγοντα στην νόσο του πεπτικού έλκους και της γαστρίτιδας, ενώ παράλληλα έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου μέχρι και εννιά φορές [6-9]. Με τη μελέτη αυτή επιχειρείται να διερευνηθούν πτυχές του ρόλου που διαδραματίζουν μερικά από τα υπέρ τα εκατό μέχρι σήμερα ανευρεθέντα και ταυτοποιηθέντα μόρια προσκόλλησης στην περίπτωση καλοήθων διαταραχών του στομάχου και ειδικότερα του πεπτικού έλκους και της γαστρίτιδας, καταστάσεις που άλλωστε αποτελούν και τις συχνότερες καλοήθειες νοσολογικές οντότητες αυτού του οργάνου.

Από τα μόρια προσκόλλησης διερευνάται το σημαντικότερο από αυτά, η επιθηλιακή καντερίνη (E-καντερίνη, E-cadherin, E-cad), της οποίας ο ρόλος στις αντιδράσεις προσκόλλησης είναι τόσο σημαντικός, που και αν ακόμη δεν συμμετέχουν στις προσκολλητικές διαδικασίες λοιπά μόρια προσκόλλησης, εν τούτοις, η προσκολλητική διαδικασία συνεχίζεται αρκεί να υπάρχει η E-καντερίνη [10,11]. Δευτερευόντως, ερευνάται ο ρόλος και μερικών μορίων προσκόλλησης όπως του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), του αγγειακού ενδοθηλιακού μορίου προσκόλλησης (vascular cell adhesion molecule, VCAM) [12,13].



Στην συνέχεια της παρούσης εργασίας θεωρούμε σκόπιμο να παραθέσουμε πλήρη στοιχεία φυσιολογίας, ανατομίας και ιστολογίας του στομάχου, θα αναφερθούμε στην συνέχεια με σχετική λεπτομέρεια στα μόρια προσκόλλησης γενικά, θα επικεντρωθούμε στην φλεγμονή που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, θα αναφερθούν διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στην φλεγμονώδη διαδικασία εμπλέκοντας μόρια προσκόλλησης και άλλους μεσολαβητές της φλεγμονής, θα εκτεθούν πτυχές της διαδικασίας εξέλιξης προς τον καρκίνο του στομάχου, και τέλος θα συζητηθούν οι αναλύσεις που προκύπτουν από αυτή την έρευνα καλοηθών παθήσεων του στομάχου σε συσχέτισμό με τα υπό διερεύνηση μόρια προσκόλλησης.



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Με την εργασία αυτή επιχειρείται να αναδειχθεί ο ρόλος ορισμένων μορίων προσκόλλησης σε καλοήθειες παθήσεις του στομάχου, με επίκεντρο την επιθηλιακή Ε-καντερίνη, η οποία άλλωστε είναι και το σημαντικότερο από όλα τα μόρια προσκόλλησης που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα, καθώς όταν αυτή εκδηλώνει την δράση της, τότε η αδρανοποίηση όλων των άλλων μορίων προσκόλλησης δεν έχει καμμία επίπτωση στην όλη διαδικασία της προσκόλλησης εν γένει, η οποία εξελίσσεται κανονικά βασιζόμενη στην ύπαρξη και λειτουργία της Ε-καντερίνης.

Η πιο συχνά απαντώμενες καλοήθειες καταστάσεις του στομάχου είναι η γαστρίτιδα και η νόσος του πεπτικού έλκους. Και οι δύο συσχετίζονται με ένα Gram-αρνητικό βακτηρίδιο, το σπироειδές *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (*Helicobacter pylori*, HP) που ανακαλύφθηκε το πρώτον το 1983 και που η μέχρι σήμερα επιστημονική έρευνα το έχει ενοχοποιήσει τόσο για την πρόκληση της γαστρίτιδας (γαστρίτιδα τύπου Β ή χρόνια ενεργός γαστρίτιδα) και της νόσου του πεπτικού έλκους, όσο και για τις υποτροπές του πεπτικού έλκους [6-9,14]. Σαφής συσχέτιση έχει αποδειχθεί και για τον καρκίνο του στομάχου (αδενοκαρκίνωμα του στομάχου) και τα χαμηλού βαθμού λεμφώματα εκ Β κυττάρων του λεμφοειδούς ιστού του σχετιζομένου με βλεννογόνο (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT-lymphoma) [15].

Από την άλλη πλευρά είναι γνωστό ότι το μόριο προσκόλλησης Ε-καντερίνη είναι το κύριο μόριο που συμμετέχει στη διαμόρφωση των διακυτταρικών επιθηλιακών διασυνδέσεων και ότι ειδικότερα κυριαρχεί στις συμφυτικού τύπου (adherence junctions) και στις στεγανού τύπου (tight junctions) κυτταρικές επιθηλιακές διασυνδέσεις [16]. Όπως ήδη αναφέρθηκε στον πρόλογο, η επιθηλιακή καντερίνη είναι υπεύθυνη για την εγκατάσταση των ιστών κατά την εμβρυογένεση, για την διαφοροποίηση των ιστών, για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής τους. Επομένως, η διατήρηση ακεραίων και ορθά λειτουργούντων επιθηλιακών δομών σε όλα τα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού, προϋποθέτει ορθή έκφραση και λειτουργία της Ε-καντερίνης. Απώλεια της έκφρασής της σημαίνει κατ' επέκταση απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής, δηλαδή αποδιαφοροποίηση, στοιχείο που άλλωστε είναι κύριο χαρακτηριστικό της καρκινικής διαδικασίας. Γι' αυτό μία σειρά επιστημονικών εργασιών που είδαν το φως της δημοσιότητας την δεκαετία του '90, κατέληξαν σε ένα κανόνα: ότι η χαμηλή ή απύουσα έκφραση Ε-καντερίνης είναι ένα γενικό φαινόμενο που χαρακτηρίζει μία ποικιλία όγκων του ανθρώπινου οργανισμού, όπως όγκους του παχέος εντέρου, του προστάτου, της ουροδόχου κύστεως, του παγκρέατος, του στομάχου, της κεφαλής και του αυχένος, του πνεύμονος και του τραχήλου της μήτρας [17-26]. Είναι γνωστό βεβαίως ότι οι περισσότεροι κακοήθειες όγκοι στον άνθρωπο, περίπου το 99%, πως είναι επιθηλιακής προελεύσεως. Άρα, θα ώφειλε η βασική ουσία των επιθηλιακών κυτταρικών διασυνδέσεων, που είναι η Ε-καντερίνη, να επηρεάζεται σε τέτοιες κακοήθειες καταστάσεις. Όντως αυτό συμβαίνει σε πολλά όργανα που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα, ενώ η επιστημονική έρευνα επιταχύνεται με γοργούς ρυθμούς σε διάφορα όργανα, συστήματα και παθολογικές καταστάσεις κακοήθειες και καλοήθειες.

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι, όπως αναφέρθηκε, το κυριότερο αίτιο γαστρίτιδας και πεπτικού έλκους. Υπολογίζεται ότι δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο είναι φορείς αυτού του βακτηριδίου. Οι περισσότεροι είναι ασυμπτωματικοί. Η γαστρίτιδα σαφώς παρουσιάζει διαταραχές του επιθηλίου του γαστρικού βλεννογόνου. Το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου εγείρεται από κύτταρα



του βλεννογόνου. Βεβαίως πιθανότατα η συμβολή στην πρόκληση αυτού του τύπου των διαταραχών του στομάχου εμπλέκει πολλούς παράγοντες. Η E-καντερίνη καθώς και άλλα μόρια προσκόλλησης όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) , το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (vascular cell adhesion molecule, VCAM), οι σελεκτίνες , το CD44 αλλά και άλλα μόρια προσκόλλησης εμπλέκονται σε αυτούς τους μηχανισμούς πρόκλησης της νόσου.

Στην εργασία αυτή επικεντρωθήκαμε στο ρόλο της E-καντερίνης, του ICAM-1 , του VCAM και των σελεκτινών (E- και L- σελεκτίνη) σε περιπτώσεις ασθενών με συμπτωματολογία από το ανώτερο πεπτικό σύστημα, που όλοι τους ενδοσκοπήθηκαν με παράλληλη αναζήτηση του κυριωτέρου αιτιοπαθογενετικού παράγοντα, του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, σε περιπτώσεις καλοηθών νοσημάτων του στομάχου.



I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



I. 1. ANATOMIA ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Γενικά

Ο στόμαχος είναι η πιο ανευρυσμένη μοίρα του πεπτικού σωλήνα που παρεμβάλλεται μεταξύ του οισοφάγου και του λεπτού εντέρου. Ο στόμαχος βρίσκεται στην άνω κοιλία και εκτείνεται από την αριστερή υποχόνδρια χώρα προς την επιγάστρια και ομφαλική χώρα. Σε ύπτια θέση, ο στόμαχος συνήθως εντοπίζεται στο άνω τεταρτημόριο της κοιλίας όπου καταλαμβάνει μέρος της επιγάστριας, της ομφαλικής και της αριστερής υποπλευρίας χώρας. Μεγάλο τμήμα του στομάχου καλύπτεται από τις κατώτερες πλευρές (Εικόνα 1).

Τα δύο άκρα του στομάχου είναι σχετικώς ακίνητα, αλλά το τμήμα μεταξύ των άκρων είναι πολύ ευκίνητο. Σε βραχύσωμα και παχύσαρκα άτομα ο στόμαχος βρίσκεται υψηλότερα και φέρεται εγκάρσια (στόμαχος δίκην κέρατος βοός). Σε υψηλόσωμα και λεπτόσωμα άτομα ο στόμαχος φέρεται καθέτως (στόμαχος σχήματος J). Ακόμη και στο ίδιο άτομο το σχήμα του στομάχου παρουσιάζει σημαντικές παραλλαγές ανάλογα με τον όγκο της τροφής που περιέχει, τη θέση του σώματος και τη φάση της αναπνοής. Όταν ο στόμαχος είναι κενός, ο αυλός του είναι κατά λίγο μόνο ευρύτερος από τον αυλό του παχέος εντέρου. Όμως λόγω της εξαιρετικής διατασιμότητας αυτού του οργάνου, ο στόμαχος είναι ικανός να διευρυνθεί σημαντικά ώστε να χωρέσει 2 έως 3 λίτρα τροφής στο ενήλικο άτομο. Ο στόμαχος του νεογνού, μόλις έχει το μέγεθος ενός λεμονιού, και μπορεί να χωρέσει μέχρι 30 ml γάλακτος. Σε ύπτια θέση, ο στόμαχος συνήθως βρίσκεται στο άνω αριστερό ημιμόριο, ενώ στην ορθία θέση μετακινείται προς τα κάτω. Ο στόμαχος επιτελεί τρεις κύριες λειτουργίες :

- την αποθήκευση της τροφής.
- την ανάμιξη της τροφής με το γαστρικό υγρό και τον σχηματισμό του ημίρευστου χυμού
- τη ρύθμιση του ρυθμού προώθησης του χυμού προς το λεπτό έντερο ώστε να διασφαλίζεται η επαρκής πέψη και απορρόφηση θρεπτικών ουσιών.

Για περιγραφικούς λόγους διαιρούμε συνήθως τον στόμαχο στα εξής τμήματα :

- i. Στην *καρδιακή μοίρα* του στομάχου που αποτελεί μια σαφώς αφοριζόμενη περιοχή γύρω από το καρδιακό στόμιο, στην οποία εκβάλλει η κοιλιακή μοίρα του οισοφάγου. Η μοίρα αυτή του στομάχου οφείλει το όνομά της στο γεγονός ότι γειτνιάζει με την περιοχή του διαφράγματος, στην οποία επικάθεται ο περικαρδιακός θύλακος που περιέχει την καρδιά.
- ii. Στο *θόλο* ή *πυθμένα* του στομάχου ο οποίος προβάλλει προς τα άνω και αριστερά του καρδιακού στομίου και έχει σχήμα αποστρογγυλοποιημένης οροφής. Αποτελεί το ανώτερο τμήμα του στομάχου και βρίσκεται σε επαφή με τον αριστερό θόλο του διαφράγματος. Συνήθως περιέχει μεγάλη φυσαλίδα αέρος, που είναι ορατή στις ακτινογραφίες, τη *γαστρική φυσαλίδα*.
- iii. Στο *σώμα* του στομάχου που αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του στομάχου και εκτείνεται από το ύψος του καρδιακού στομίου μέχρι τη *γωνιαία εντομή*, δηλαδή μια εντομή που βρίσκεται στο κατώτερο τμήμα του ελάσσονος τόξου.
- iv. Στην *πυλωρική μοίρα* που αποτελείται από ένα ευρύ τμήμα, το *πυλωρικό άντρο* και ένα στενό τμήμα, τον *πυλωρικό σωλήνα* και εκτείνεται από την *γωνιαία εντομή* μέχρι τον *πυλωρό*.



v. Στον *πυλωρό* που παριστά το πιο κυλινδρικό τμήμα του στομάχου και αποτελεί τον κάτω σφιγκτήρα που ελέγχει το πυλωρικό στόμιο. Οφείλει το όνομά του στην ερμηνεία της λέξεως *πυλωρός* που σημαίνει φρουρός της πύλης, θυρωρός, επειδή ελέγχει τη διοχέτευση του περιεχομένου του στομάχου στο δωδεκαδάκτυλο. Το τοίχωμα του πυλωρού είναι παχύτερο, επειδή περιέχει επιπλέον μία κυκλοτερή στοιβάδα από λείες μυϊκές ίνες. Η μέση στιβάδα του μυϊκού χιτώνα έχει μεγάλο πάχος και σχηματίζει τον πυλωρικό σφιγκτήρα. Ο *πυλωρός* κανονικά βρίσκεται σε τονική συστολή, δηλαδή παραμένει κλειστός και ανοίγει μόνο όταν διοχετεύει το ημίρρευτο περιεχόμενο του στομάχου στο δωδεκαδάκτυλο. Σε ακανόνιστα διαστήματα, ο περισταλτισμός του στομάχου διοχετεύει μια ημίρρευστη μάζα, τον *χυμό*, διαμέσου του πυλωρικού σωλήνα στο λεπτό έντερο για περαιτέρω ανάμιξη, πέψη και απορρόφηση.

Ο *στόμαχος* εμφανίζει δύο *στόμια* : το *καρδιακό (οισοφαγικό)* και το *πυλωρικό*, δύο *χείλη* : το *μείζον τόξο* και το *έλασσον τόξο*, και δύο *επιφάνειες* : την *πρόσθια* και την *οπίσθια*.

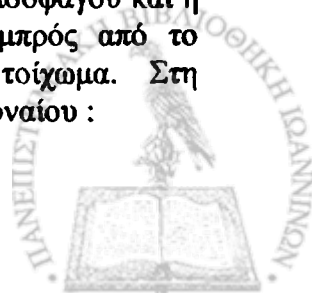
Ο *οισοφάγος* επικοινωνεί με το *στόμαχο* δια του *καρδιακού (οισοφαγικού) στομίου* του στομάχου. Το *καρδιακό στόμιο* αντιστοιχεί εσωτερικά μεν στην *οδοντωτή γραμμή*, εξωτερικά δε στην *καρδιακή εντομή*, που χωρίζει τον *οισοφάγο* από το *θόλο* του στομάχου. Στην *εντομή* αυτή αντιστοιχεί εσωτερικά η *καρδιακή πτυχή* ή *βαλβίδα*. Αν και η ύπαρξη ανατομικού σφιγκτήρα δεν έχει πιστοποιηθεί, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι υφίσταται ένας φυσιολογικός μηχανισμός που παρεμποδίζει την παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου προς τον *οισοφάγο*.

Το *πυλωρικό στόμιο* σχηματίζεται από το *πυλωρικό σωλήνα* που έχει μήκος περίπου 2,5 εκατοστά και αφορίζεται εξωτερικά μεν από κυκλοτερή αύλακα, την *πυλωρική*, εσωτερικά δε από ένα κυκλοτερές έπαρμα του βλεννογόνου, την *πυλωρική βαλβίδα*. Ο κυκλοτερής μυϊκός χιτώνας του στομάχου είναι στο σημείο αυτό πολύ παχύτερος και σχηματίζει τον *ανατομικό και πυλωρικό σφιγκτήρα*. Ο *πυλωρικός σφιγκτήρας* ρυθμίζει την προώθηση του γαστρικού περιεχομένου προς το δωδεκαδάκτυλο. Ο *πυλωρός* βρίσκεται στο διαπυλωρικό επίπεδο και η θέση του μπορεί να αναγνωρισθεί από την παρουσία ελαφράς περίσφιγξης στην επιφάνεια του στομάχου. Η *προπυλωρική φλέβα* περνά μπροστά από την *πρόσθια επιφάνεια* του πυλωρού και μπορεί εύκολα να αναγνωρισθεί.

Το *έλασσον τόξο* αποτελεί συνέχεια του δεξιού χείλους του *οισοφάγου* και σχηματίζει το δεξιό (κοίλο) χείλος του στομάχου. Εκτείνεται από το *καρδιακό στόμιο* μέχρι τον *πυλωρό*. Η *γωνιαία εντομή* αποτελεί ανάκαμψη του *ελάσσονος τόξου*, που υποδηλώνει το σημείο συμβολής του σώματος με την *πυλωρική μοίρα* του στομάχου. Το *έλασσον επίπλουν* εκτείνεται από το *έλασσον τόξο* μέχρι το ήπαρ. Τα δύο πέταλα του *ελάσσονος επιπλόου* περιβάλλουν τον *στόμαχο* και εγκαταλείπουν το *μείζον τόξο* του για να σχηματίσουν το *μείζον επίπλουν*.

Το *μείζον τόξο* αποτελεί συνέχεια του αριστερού χείλους του *οισοφάγου* και σχηματίζει το αριστερό (κοίλο χείλος) του στομάχου. Είναι 4-5 φορές μεγαλύτερο από το *έλασσον τόξο* και εκτείνεται από το *καρδιακό στόμιο*, κατά μήκος του *θόλου* και του σώματος του στομάχου μέχρι το κάτω μέρος του *πυλωρού*. Ο *γαστροσπληνικός σύνδεσμος* εκτείνεται από το άνω μέρος του *μείζονος τόξου* προς τον *σπλήνα*, ενώ το *μείζον επίπλουν* εκτείνεται από το κάτω μέρος του *μείζονος τόξου* προς το *εγκάρσιο κόλο*.

Τα κύρια στηρίγματα του στομάχου είναι η *κοιλιακή μοίρα* του *οισοφάγου* και η *κατιούσα μοίρα* του *δωδεκαδακτύλου*, που καλύπτονται από εμπρός από το *περιτόναιο* και ακινητοποιούνται έτσι πάνω στο οπίσθιο *κοιλιακό τοίχωμα*. Στη στήριξη του στομάχου συντελούν επίσης και οι *εξής πτυχές* του *περιτοναίου* :



- (α) το *έλασσον επίπλουν*, το οποίο εκτείνεται από τις πύλες του ήπατος μέχρι του ελάσσονος τόξου του στομάχου και των δύο πρώτων εκατοστόμετρων του δωδεκαδακτύλου. Η μεγαλύτερη μοίρα του ελάσσονος επιπλόου, που προσφύεται στο έλασσον τόξο ονομάζεται *ηπατογαστρικός σύνδεσμος*, ενώ η προς τα δεξιά μικρότερη μοίρα του ονομάζεται *ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος*. Ανάμεσα στα δύο πέταλα του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου πορεύονται δεξιά ο χοληδόχος πόρος, αριστερά η ηπατική αρτηρία, στο μέσο και στο βάθος η πυλαία φλέβα.
- (β) το *μείζον επίπλουν*, το οποίο εκπορεύεται από το μείζον τόξο του στομάχου, κρέμεται ελεύθερα προς τα κάτω και επικαλύπτει το έντερο. Είναι μια λεπτή πτυχή του περιτοναίου, που περιέχει λίπος και κυρίως τις γαλακτοειδείς κηλίδες και χρησιμεύει για την άμυνα του οργανισμού. Μετακινούμενο περιβάλλει τα σπλάχνα, που φλεγμαίνουν, κι έτσι παρεμποδίζει την επέκταση της φλεγμονής μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα.
- (γ) ο *γαστροφρενικός σύνδεσμος*, ο οποίος εκτείνεται ανάμεσα στο θόλο του στομάχου και στο διάφραγμα.
- (δ) ο *γαστροσπληνικός σύνδεσμος*, ο οποίος συνδέει το θόλο του στομάχου (μείζον τόξο) με τις πύλες του σπληνός. Ανάμεσα στα δύο πέταλα του γαστροσπληνικού συνδέσμου πορεύονται η αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία και οι βραχείες γαστρικές αρτηρίες του στομάχου.

Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από τέσσερις χιτώνες, οι οποίοι από μέσα προς τα έξω είναι ο *βλεννογόνος*, ο *υποβλεννογόνιος χιτώνας*, ο *μυϊκός χιτώνας* και ο *ορογόνος χιτώνας*.

- Ο *βλεννογόνος* του στομάχου είναι παχύς και αγγειοβριθής και σχηματίζει πολυάριθμες πτυχές οι περισσότερες από τις οποίες είναι επιμήκειες. Οι περισσότερες από αυτές τις πτυχές εξαφανίζονται με τη διάταση του στομάχου. Αποτελείται από (α) *επιθήλιο*, μονόστιβο κυλινδρικό που παράγει βλέννα, (β) *χόριο*, (γ) *αδένες* (ιδίως γαστρικοί, καρδιακοί και πυλωρικοί αδένες), που παράγουν το γαστρικό υγρό και (δ) *βλεννογόνιο μυϊκή στιβάδα*, που χωρίζει τον βλεννογόνο από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα.
- Ο *ορογόνος χιτώνας* αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό
- Ο *μυϊκός χιτώνας* του στομάχου αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες που συγκροτούν τρεις στιβάδες: (α) τις *επιμήκειες μυϊκές ίνες*, (β) τις *κυκλοτερείς μυϊκές ίνες* και (γ) τις *λοξές μυϊκές ίνες*. Προς τα έξω βρίσκονται οι επιμήκειες μυϊκές ίνες, οι οποίες είναι κυρίως συγκεντρωμένες κατά μήκος των τόξων του στομάχου. Προς τα έσω των επιμήκων μυϊκών ινών βρίσκονται οι κυκλοτερείς μυϊκές ίνες, οι οποίες περιβάλλουν το σώμα του στομάχου και είναι παχύτερες στο πυλωρό, όπου σχηματίζουν τον πυλωρικό σφιγκτήρα. Στην περιοχή του θόλου του στομάχου υπάρχουν πολύ λίγες κυκλοτερείς ίνες. Οι λοξές μυϊκές ίνες σχηματίζουν την εσώτατη μυϊκή στιβάδα. Οι ίνες αυτές σχηματίζουν αγκύλες στο θόλο του στομάχου και πορεύονται προς τα κάτω κατά μήκος της πρόσθιας και οπίσθιας επιφάνειας του στομάχου ακολουθώντας πορεία παράλληλη προς αυτήν του ελάσσονος τόξου.
- ο *ορογόνος χιτώνας* που προέρχεται από το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου και περιβάλλει το στόμαχο από παντού. Απουσιάζει μόνο κατά μήκος της πρόσφυσης του ελάσσονος και του μείζονος επιπλόου, όπου πορεύονται τα αγγεία του στομάχου.



Σχέσεις του στομάχου

Ο στόμαχος καλύπτεται τελείως από περιτόναιο εκτός από τις θέσεις όπου πορεύονται τα αγγεία κατά μήκος των τόξων, καθώς επίσης και από μία μικρή ακάλυπτη περιοχή πίσω από το καρδιακό στόμιο.

Ο θόλος του στομάχου βρίσκεται σε επαφή με το διάφραγμα, πίσω από τους κατώτερους αριστερούς πλευρικούς χόνδρους.

Η πρόσθια επιφάνεια του στομάχου βρίσκεται σε επαφή με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, το αριστερό πλευρικό τόξο, τον αριστερό υπεζωκότα και τον αριστερό πνεύμονα, το διάφραγμα και τον αριστερό λοβό του ήπατος.

Η οπίσθια επιφάνεια του στομάχου βρίσκεται σε επαφή με τον επιπλοϊκό θύλακο, το διάφραγμα, το άνω μέρος του αριστερού νεφρού, τη σπληνική αρτηρία, το πάγκρεας, το εγκάρσιο μεσόκολο και το εγκάρσιο τόξο.

Αγγείωση του στομάχου

Αρτηρίες

Ο στόμαχος δέχεται αίμα από τις εξής αρτηρίες :

- την *αριστερή γαστρική αρτηρία*, η οποία αποτελεί τον μικρότερο κλάδο της κοιλιακής αρτηρίας.
- την *δεξιά γαστρική αρτηρία*, η οποία αποτελεί κλάδο της κοινής ηπατικής αρτηρίας.
- την *δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία*, η οποία αποτελεί επίσης κλάδο της κοινής ηπατικής αρτηρίας.
- την *αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία*, η οποία αποτελεί κλάδο της σπληνικής αρτηρίας.
- τις *βραχείες γαστρικές αρτηρίες*, οι οποίες αποτελούν επίσης κλάδους της σπληνικής αρτηρίας.

Οι αρτηρίες του στομάχου προέρχονται από κλάδους της *κοιλιακής αρτηρίας*. Γι' αυτό κρίνεται σκόπιμο να γίνει ιδιαίτερα μνεία στην κοιλιακή αορτή.

Η κοιλιακή αρτηρία (κοιλιακός άξονας, Αλλήρειος τρίπους) είναι πολύ βραχεία και εκφύεται από την αρχή της κοιλιακής αορτής στο ύψος του 12^{ου} θωρακικού σπονδύλου. Είναι αρτηρία του αρχέγονου πρόσθιου εντέρου. Πορεύεται πίσω από τον επιπλοϊκό περιβαλλόμενη από το κοιλιακό πλέγμα. Χορηγεί τρεις κλάδους : την *αριστερή γαστρική*, τη *σπληνική* και την *ηπατική αρτηρία*.

Για την *αριστερή γαστρική* υπάρχει εκτενής αναφορά παρακάτω.

Η *σπληνική αρτηρία* φέρεται προς τα αριστερά πορευόμενη ελικοειδώς κατά μήκος του άνω χείλους του παγκρέατος. Φθάνοντας αντίστοιχα στο ύψος του αριστερού νεφρού εισέρχεται στο σπληνονεφρικό σύνδεσμο και δι' αυτού φέρεται στην πύλη του σπληνός. Η σπληνική αρτηρία χορηγεί τους εξής κλάδους : τους *παγκρεατικούς κλάδους*, την *αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία* (βλέπε παρακάτω) και τις *βραχείες γαστρικές αρτηρίες* (βλέπε παρακάτω).

Η *ηπατική αρτηρία* για περιγραφικούς λόγους θεωρείται ότι αποτελείται από την *κοινή ηπατική* μέχρι την έκφυση της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας και την *κυρίως ηπατική αρτηρία* η οποία είναι το υπόλοιπο της αρτηρίας που προορίζεται για



το ήπαρ. Η κυρίως ηπατική αρτηρία φέρεται προς τα εμπρός και δεξιά και μετά εισέρχεται μεταξύ των δύο πετάλων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδρόμου, μπροστά από το επιπλοϊκό τρήμα. Μέσα στο σύνδεσμο πορεύεται αριστερά από το χοληδόχο πόρο και μπροστά από την πυλαία φλέβα. Στην πύλη του ήπατος υποδιαιρείται σε δεξιό και αριστερό κλάδο για τους αντίστοιχους (εσωτερικούς) λοβούς του ήπατος. Οι κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας είναι οι ακόλουθοι: η *δεξιά γαστρική αρτηρία*, η *γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία* και ο *δεξιός* και ο *αριστερός κλάδος της κυρίως ηπατικής αρτηρίας*.

Για την δεξιά γαστρική αρτηρία γίνεται αναφορά παρακάτω.

Η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία φέρεται πίσω από την πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Αποσχίζεται στη *δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία*, που φέρεται κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου και στην *άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία*, η οποία κατέρχεται μεταξύ της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος.

Ο *δεξιός* και ο *αριστερός κλάδος της κυρίως ηπατικής αρτηρίας* εισέρχεται δια των πυλών του ήπατος στο ηπατικό παρέγχυμα. Από το δεξιό κλάδο συνήθως χορηγείται η *κυστική αρτηρία*, η οποία φέρεται στον αυχένα της χοληδόχου κύστεως.

Όπως ήδη αναφέρθηκε οι αρτηρίες που αρδεύουν τον στόμαχο είναι: η *αριστερή γαστρική αρτηρία*, η *δεξιά γαστρική αρτηρία*, η *αριστερή γαστροεπιπλοϊκή*, η *δεξιά γαστροεπιπλοϊκή* και οι *βραχείες γαστρικές αρτηρίες*.

Η *αριστερή γαστρική αρτηρία* είναι κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας. Πορεύεται προς τα άνω και αριστερά κατά μήκος του οπισθίου τοιχώματος του επιπλοϊκού θυλάκου. Η αρτηρία αυτή εντοπίζεται στο έδαφος του επιπλοϊκού θυλάκου, πίσω από το τοιχωματικό πέταλο του περιτοναίου. Η αριστερή γαστρική αρτηρία φέρεται από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα μέχρι την κατώτερη μοίρα του οισοφάγου και στην καρδιακή μοίρα του στομάχου, όπου χορηγεί μερικούς οισοφαγικούς κλάδους και στην συνέχεια κατέρχεται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου. Δίνει αίμα στο κατώτερο τριτημόριο του οισοφάγου και τη δεξιά πλευρά του ανώτερου τμήματος του στομάχου. Η αριστερή γαστρική αρτηρία αρδεύει τις δύο επιφάνειες του στομάχου και αναστομώνεται με την δεξιά γαστρική αρτηρία.

Η *δεξιά γαστρική αρτηρία* είναι κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας από την οποία εκφύεται κατά το άνω χείλος του πυλωρού και πορεύεται προς τα αριστερά κατά μήκος του ελάσσονος τόξου. Αρδεύει την αριστερά και τη δεξιά πλευρά του κατώτερου τμήματος του στομάχου.

Η *αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία* είναι κλάδος της σπληνικής αρτηρίας. Αρχίζει από την πύλη του σπληνός και πορεύεται προς τα εμπρός, στο μείζον τόξο του στομάχου και εντός του γαστροσπληνικού συνδέσμου. Πορεύεται προς τα δεξιά κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου μεταξύ των δύο πετάλων του μείζονος επιπλόου. Κατανέμεται στο τοίχωμα του στομάχου που βρίσκεται κατά μήκος του άνω τμήματος του μείζονος τόξου. Αναστομώνεται με τη δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία.

Η *δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία* είναι κλάδος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, η οποία είναι με τη σειρά της κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας. Πορεύεται προς τα αριστερά και αρδεύει το τοίχωμα του στομάχου κατά μήκος του κατώτερου τμήματος του μείζονος τόξου. Η αρτηρία αυτή χορηγεί κλάδους στο δεξιό τμήμα του στομάχου, το ανώτερο τμήμα του δωδεκαδακτύλου και το μείζον επίπλουν. Αναστομώνεται με την αριστερά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία.

Οι *βραχείες γαστρικές αρτηρίες*, 5-6 τον αριθμό, εκφύονται από τη σπληνική αρτηρία στη πύλη του σπλήνα και πορεύονται προς τα εμπρός μέσα στο



γαστροσπληνικό σύνδεσμο. Διανέμονται στο θόλο του στομάχου. Αναστομώνονται με την αριστερή γαστρική αρτηρία και την αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία.

Φλέβες

Οι φλέβες του στομάχου απάγουν το αίμα προς την πυλαία κυκλοφορία. Οι φλέβες του στομάχου είναι : η αριστερή και δεξιά γαστρική φλέβα οι οποίες φέρνουν το αίμα απ' ευθείας στην πυλαία φλέβα , οι βραχείες γαστρικές φλέβες καθώς και οι αριστερές γαστροεπιπλοϊκές φλέβες , οι οποίες εκβάλλουν στη σπληνική φλέβα και επιπλέον η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή φλέβα , η οποία εκβάλλει στη άνω μεσεντέριο φλέβα.

Λεμφική αποχέτευση στομάχου

Τα λεμφαγγεία του στομάχου συνοδεύουν τις αρτηρίες του μείζονος και ελάσσονος τόξου. Στον στόμαχου υπάρχουν τέσσερις μείζονες περιοχές απαγωγής της λέμφου, κάθε μία από τις οποίες διαθέτει τους δικούς της επιχωρίους λεμφαδένες.

- Τα λεμφαγγεία που αποχετεύουν λέμφο προς τους λεμφαδένες οι οποίοι βρίσκονται κατά μήκος των αριστερών γαστρικών αιμοφόρων αγγείων. Τα απαγωγά λεμφαγγεία από τους λεμφαδένες αυτούς φέρονται προς τους κοιλιακούς λεμφαδένες οι οποίοι περιβάλλουν την έκφυση της κοιλιακής αρτηρίας.
- Τα λεμφαγγεία που αποχετεύουν λέμφο στους λεμφαδένες που βρίσκονται κατά μήκος των δεξιών γαστρικών αιμοφόρων αγγείων. Απαγωγά λεμφαγγεία από αυτούς τους λεμφαδένες φέρονται προς τους λεμφαδένες που εντοπίζονται κατά μήκος της ηπατικής αρτηρίας και στη συνέχεια πορεύονται προς τους κοιλιακούς λεμφαδένες.
- Τα λεμφαγγεία που αποχετεύουν λέμφο σε λεμφαδένες που βρίσκονται κατά μήκος των βραχείων γαστρικών αρτηριών και της αριστερής γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας. Στη συνέχεια η λέμφος φέρεται προς τους λεμφαδένες που βρίσκονται στη πύλη του σπλήνός. Από τους λεμφαδένες αυτούς, τα απαγωγά λεμφαγγεία φέρονται προς τους παγκρεατοσπληνικούς λεμφαδένες, οι οποίοι βρίσκονται κατά μήκος της σπληνικής αρτηρίας. Τέλος, από τους λεμφαδένες αυτούς η λέμφος φέρεται προς τους κοιλιακούς λεμφαδένες.
- Τα λεμφαγγεία τα οποία αποχετεύουν λέμφο στους δεξιούς γαστροεπιπλοϊκούς λεμφαδένες, που βρίσκονται κατά μήκος του κατώτερου τμήματος του μείζονος τόξου του στομάχου. Τα απαγωγά λεμφαγγεία από τους λεμφαδένες αυτούς εκβάλλουν στους λεμφαδένες που βρίσκονται κατά μήκος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Στη συνέχεια η λέμφος φέρεται προς τους κοιλιακούς λεμφαδένες.

Αναλυτικότερα :

Η πιο εκτεταμένη περιοχή απαγωγής λέμφου περιλαμβάνει το έλασσον τόξο καθώς και μεγάλο μέρος του σώματος και έχει ως επιχωρίους λεμφαδένες τους αριστερούς γαστρικούς λεμφαδένες , που βρίσκονται κατά μήκος της αριστερής γαστρικής αρτηρίας. Η δεύτερη σε έκταση περιοχή περιλαμβάνει το δεξιό τμήμα του μείζονος τόξου και το μεγαλύτερο μέρος της πυλωρικής μοίρας του στομάχου και έχει ως επιχωρίους λεμφαδένες τους γαστροεπιπλοϊκούς λεμφαδένες. Πολλά



λεμφαγγεία αυτής της περιοχής εκβάλλουν κατ' ευθείαν στους *πυλωρικούς λεμφαδένες*, που εντοπίζονται στην πρόσθια επιφάνεια της κεφαλής του παγκρέατος κοντά στον πυλωρό. Η τρίτη σε έκταση περιοχή εκτείνεται από το αριστερό τμήμα του μείζονος τόξου μέχρι τους *γαστροεπιπλοϊκούς λεμφαδένες* που βρίσκονται κατά μήκος των αριστερών γαστροεπιπλοϊκών αγγείων. Άλλα λεμφαγγεία οδεύουν προς τους *παγκρεατοσπληνικούς λεμφαδένες* που βρίσκονται κατά μήκος των σπληνικών αγγείων. Η τέταρτη περιοχή, που είναι και η μικρότερη, αφορά στο τμήμα του ελάσσονος τόξου που αντιστοιχεί στην πυλωρική μοίρα του στομάχου. Τα λεμφαγγεία αυτής της περιοχής εκβάλλουν στους *δεξιούς γαστρικούς λεμφαδένες*, που βρίσκονται κατά μήκος της δεξιάς γαστρικής αρτηρίας. Τελικά, η λέμφος και των τεσσάρων μεγάλων ομάδων λεμφαδένων διοχετεύεται στους *κοιλιακούς λεμφαδένες* οι οποίοι εντοπίζονται γύρω από την έκφυση της κοιλιακής αρτηρίας. Από τους κοιλιακούς λεμφαδένες, η λέμφος διοχετεύεται στην *χυλοφόρο δεξαμενή* και στο μείζονα *θωρακικό πόρο*.

Νεύρωση του στομάχου

Τα νεύρα του στομάχου προέρχονται από το *συμπαθητικό* και το *παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα*.

Αναλυτικότερα :

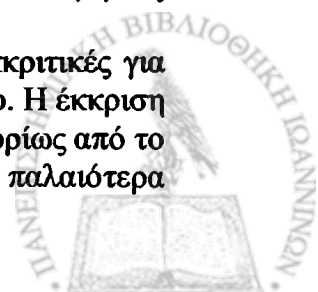
Η *συμπαθητική νεύρωση* προέρχεται κυρίως από το *κοιλιακό πλέγμα* διαμέσου των πλεγμάτων που περιβάλλουν τις γαστρικές και γαστροεπιπλοϊκές αρτηρίες. Οι απαγωγές συμπαθητικές συμπαθητικές ίνες που προορίζονται για το στόμαχο εκφύονται από τα Θ₆-Θ₉ νευροτόμια του νωτιαίου μυελού.

Η *παρασυμπαθητική νεύρωση* του στομάχου προέρχεται από το πρόσθιο και το οπίσθιο *στέλεχος του πνευμονογαστρικού* καθώς και από κλάδους τους. Και οι δύο αυτοί κλάδοι συχνά εντοπίζονται κοντά στο σημείο, όπου η αριστερή γαστρική αρτηρία συναντά το στόμαχο.

Το *πρόσθιο στέλεχος του πνευμονογαστρικού*, το οποίο σχηματίζεται στο θώρακα, προέρχεται κυρίως από το *αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο*, εισέρχεται στην κοιλία ως μονήρης κλάδος και εντοπίζεται στην πρόσθια επιφάνεια του οισοφάγου. Πορεύεται προς το έλασσον τόξο του στομάχου, όπου χορηγεί *ηπατικούς* και *δωδεκαδακτυλικούς κλάδους*, οι οποίοι εγκαταλείπουν το στόμαχο διαμέσου του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου. Ένας μεγάλος ηπατικός κλάδος φέρεται στο ήπαρ και απ' αυτό χορηγείται ο *πυλωρικός κλάδος* που φέρεται στον πυλωρό. Το υπόλοιπο πρόσθιο στέλεχος του πνευμονογαστρικού συνεχίζει την πορεία του κατά μήκος του ελάσσονος τόξου χορηγώντας *πρόσθιους γαστρικούς κλάδους*.

Το *οπίσθιο στέλεχος του πνευμονογαστρικού*, το οποίο σχηματίζεται στο θώρακα, προέρχεται κυρίως από το *δεξιό πνευμονογαστρικό νεύρο*, εισέρχεται στην κοιλία πορευόμενο στην οπίσθια επιφάνεια του οισοφάγου και πορεύεται προς το έλασσον τόξο του στομάχου. Στην συνέχεια εξακολουθεί πορευόμενο κατά μήκος του ελάσσονος τόξου, χορηγώντας *οπίσθιους γαστρικούς κλάδους*. Το οπίσθιο στέλεχος του πνευμονογαστρικού χορηγεί μεγάλο κοιλιακό κλάδο, ο οποίος φέρεται προς το *κοιλιακό (ηλιακό)* και στο *άνω μεσεντέριο νευρικό πλέγμα* και δι' αυτών στο *πάγκρεας* και στο έντερο, μέχρι την αριστερή κοιλική καμπή.

Οι *παρασυμπαθητικές ίνες των πνευμονογαστρικών νεύρων* είναι εκκριτικές για τους γαστρικούς αδένες και κινητικές για το μυϊκό τοίχωμα του στομάχου. Η έκκριση γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου ελέγχεται κυρίως από το πνευμονογαστρικό. Γι' αυτό το λόγο μερικές φορές, συχνότερα τα παλαιότερα



χρόνια, γίνεται διατομή των στελεχών του παρασυμπαθητικού (βαγοτομή) προκειμένου να ελαττωθεί η παραγωγή οξέος σε πάσχοντες από πεπτικό έλκος. Ερεθίσματα άλγους μεταφέρονται με *συμπαθητικές ίνες*. Γι' αυτό το άλγος μπορεί να επιμείνει μετά από διατομή των πνευμονογαστρικών νεύρων, ενώ μετά από συμπαθεκτομή δυνατόν να εκδηλωθεί έως και διάτρηση του στομάχου χωρίς ο ασθενής να αισθανθεί άλγος. Ο σφιγκτήρας του πυλωρού δέχεται κινητικές ίνες από το συμπαθητικό και ανασταλτικές ίνες από τα πνευμονογαστρικά νεύρα.

Δωδεκαδάκτυλο

Το δωδεκαδάκτυλο είναι σωλήνας σχήματος C, ακολουθεί ημικυκλικού σχήματος πορεία αρχίζοντας από τον πυλωρό, πορεύεται γύρω από την κεφαλή και τον αυχένα του παγκρέατος και εκβάλλει στη νήστιδα. Η ονομασία του οφείλεται στο γεγονός ότι έχει συνήθως μήκος, όσο το πλάτος 12 δακτύλων (περίπου 25 εκατοστά). Η θέση του δωδεκαδακτύλου ποικίλλει, αλλά αρχίζει στον πυλωρό (2-3 εκατοστά δεξιά της μέσης γραμμής) και εκβάλλει στη νηστιδοδωδεκαδακτυλική *συμβολή* (2-3 εκατοστά αριστερά της μέσης γραμμής). Το δωδεκαδάκτυλο αποτελεί το πρώτο τμήμα, το βραχύτερο, το ευρύτερο και το πιο καθηλωμένο τμήμα του λεπτού εντέρου. Έχει εξαιρετική σημασία διότι σ' αυτό εκβάλλουν ο χοληδόχος πόρος και ο παγκρεατικός πόρος. Με εξαίρεση τα πρώτα 2,5-5 εκατοστά, το δωδεκαδάκτυλο βρίσκεται σε οπισθοπεριτοναϊκή θέση.

Για περιγραφικούς λόγους, το δωδεκαδάκτυλο διαιρείται σε τέσσερις μοίρες, οι οποίες παρουσιάζουν τις εξής αντιστοιχίες με τη σπονδυλική στήλη: (1) η *άνω ή πρώτη μοίρα* βρίσκεται προς τα εμπρός και πλάγια του σώματος του Ο₁ σπονδύλου, (2) η *κατιούσα ή δεύτερη μοίρα* βρίσκεται στα δεξιά των σωμάτων των Ο₁-Ο₃ σπονδύλων, (3) η *οριζόντια ή τρίτη μοίρα* βρίσκεται μπροστά από το σώμα του Ο₃ σπονδύλου και (4) η *ανιούσα ή τέταρτη μοίρα* που αρχίζει στα αριστερά του σώματος του Ο₃ και ανέρχεται μέχρι τον Ο₂ ή ακόμη και τον Ο₁ σπόνδυλο. Από τις μοίρες του δωδεκαδακτύλου αυτή που μας ενδιαφέρει είναι η πρώτη.

Η πρώτη (άνω) μοίρα του δωδεκαδακτύλου έχει μήκος περίπου 5 εκατοστά και αποτελεί την πιο ευκίνητη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Αρχίζει από τον πυλωρό και φέρεται προς τα άνω και πίσω στα δεξιά του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου, προς τη κατεύθυνση του αυχένα της χοληδόχου κύστεως και του δεξιού νεφρού. Έτσι σχηματίζει σχεδόν ορθή γωνία με τον πυλωρό, μέσα από τον οποίο το περιεχόμενο του στομάχου διοχετεύεται στο δωδεκαδάκτυλο. Σε δεξιές πρόσθιες πλάγιες ακτινογραφίες, η άνω μοίρα του δωδεκαδακτύλου φαίνεται εξαιρετικά βραχεία λόγω της λοξής και γωνιώδους πορείας της. Η αρχή ή *λήκυθος* της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου ονομάζεται *βολβός του δωδεκαδακτύλου*. Το αρχικό ήμισυ της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου φέρει μεσεντέριο και είναι ευκίνητο. Επειδή προσφύονται σ' αυτό τόσο το μείζον επίπλουν, όσο και ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος, το αρχικό ήμισυ του δωδεκαδακτύλου μετακινείται μαζί με το στόμαχο. Το περιφερικό ήμισυ της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου δεν διαθέτει μεσεντέριο, είναι ακίνητο και προσφύεται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Το αρχικό τμήμα της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου (τα πρώτα 2,5 εκατοστά) προσομοιάζει με το στόμαχο κατά το ότι η πρόσθια και οπίσθια επιφάνειά του καλύπτονται από περιτόναιο και στο άνω χείλος του προσφύεται το έλασσον επίπλουν, ενώ στο κάτω χείλος του προσφύεται το μείζον επίπλουν. Επιπλέον, πίσω από το βραχύ αυτό τμήμα του δωδεκαδακτύλου βρίσκεται ο επιπλοϊκός θύλακος. Οι υπόλοιπες μοίρες



του δωδεκαδάκτυλου βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο καλυπτόμενες μόνο εν μέρει από το περιτόναιο.

Αγγείωση της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου

Αρτηρίες

Η άνω μοίρα του δωδεκαδακτύλου δέχεται αίμα από :

- Την άνω δωδεκαδακτυλική αρτηρία
- Την δεξιά γαστρική αρτηρία
- Την δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία
- Την γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία.

Αυτές οι αρτηρίες αναστομώνονται συχνά μεταξύ τους.

Φλέβες

Σε γενικές γραμμές οι φλέβες ακολουθούν τις αρτηρίες και εκβάλλουν στο πυλαίο σύστημα. Οι περισσότερες δωδεκαδακτυλικές φλέβες εκβάλλουν στην άνω μεσεντέριο φλέβα, μερικές όμως φλέβες, εκβάλλουν κατευθείαν στην πυλαία φλέβα. Υπάρχουν επίσης πολυάριθμες μικρές φλέβες στην πρόσθια και στην οπίσθια επιφάνεια του ανώτερου τμήματος του δωδεκαδακτύλου, μερικές από τις οποίες εκβάλλουν στις άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές φλέβες. Μία από τις πρόσθιες φλέβες, η οποία λέγεται προπυλωρική φλέβα ή φλέβα του *Μαγο* ανέρχεται μπροστά από τον πυλωρό και εκβάλλει στη δεξιά γαστρική φλέβα. Η προπυλωρική φλέβα παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον, επειδή χρησιμοποιείται από τους χειρουργούς σαν οδηγό σημείο για τον εντοπισμό της γαστροδωδεκαδακτυλικής συμβολής και της θέσεως του πυλωρικού στομίου.

Λεμφική αποχέτευση

Τα λεμφαγγεία της πρόσθιας και της οπίσθιας επιφάνειας του δωδεκαδακτύλου αναστομώνονται ευρέως μεταξύ τους στο τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου. Τα πρόσθια λεμφαγγεία ακολουθούν τις αρτηρίες και εκβάλλουν προς τα άνω στους παγκρεατοδωδεκαδακτυλικούς λεμφαδένες κατά μήκος της σπληνικής αρτηρίας και στους πυλωρικούς λεμφαδένες κατά μήκος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Τα απαγωγά λεμφαγγεία εκβάλλουν στους κοιλιακούς λεμφαδένες. Τα οπίσθια λεμφαγγεία διέρχονται πίσω από την κεφαλή του παγκρέατος και εκβάλλουν προς τα κάτω στους άνω μεσεντέριους λεμφαδένες, οι οποίοι εντοπίζονται γύρω από την έκφυση της άνω μεσεντέριας αρτηρίας.



Νεύρωση

Το δωδεκαδάκτυλο νευρώνεται από το παρασυμπαθητικό (πνευμονογαστρικά νεύρα) και το συμπαθητικό, διαμέσου των πλεγμάτων των παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών αρτηριών.

Σχέσεις της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου

Οι κύριες σχέσεις της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου είναι οι εξής :

Εμπροσθεν : με το περιτόναιο, τη χοληδόχο κύστη και τον τετράπλευρο λοβό του ήπατος.

Οπισθεν : με το χοληδόχο πόρο, την πυλαία φλέβα, την κάτω κοίλη φλέβα και την γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία.

Ανωθεν : με τον αυχένα της χοληδόχου κύστεως

Κάτωθεν : με τον αυχένα του παγκρέατος.

Λόγω της στενής σχέσης της με τη χοληδόχο κύστη, η πρόσθια επιφάνεια της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου είναι συνήθως χολοβαφής στα νεκροτομικά δείγματα. Επιπλέον, η γεινίαση του δωδεκαδακτύλου ερμηνεύει τη συχνότητα με την οποία παρατηρούνται συμφύσεις σε άτομα με επεισόδια χολοκυστίτιδας. Αυτή η σχέση ερμηνεύει επίσης τον τρόπο με τον οποίο χολόλιθος δυνατόν να εξελκώσει τον πυθμένα της χοληδόχου κύστεως και να εισέλθει στο διατηρηθέν δωδεκαδάκτυλο.

Εξ αιτίας της στενής σχέσης του δωδεκαδακτύλου με το πάγκρεας, ο αδένας αυτός μπορεί να διαβρωθεί από οπίσθιο δωδεκαδακτυλικό έλκος.



I. 2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Στοιχεία Εμβρυολογίας

Ο πεπτικός σωλήνας προέρχεται από το έσω βλαστικό δέρμα και σχηματίζεται με την πλάγια κάμψη του εμβρυϊκού δίσκου (Εικόνα 2). Στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου, το μέσο τμήμα του πεπτικού σωλήνα συνδέεται με το λεκιθικό ασκό μέσω του λεκιθικού πόρου. Η σύνδεση αυτή αποφράσσεται σε μεταγενέστερα στάδια, μετά τον εκφυλισμό του λεκιθικού ασκού (Εικόνα 2).

Το πρωτογενές έντερο ή πεπτικό σύστημα σχηματίζεται κατά την διάρκεια της τέταρτης εβδομάδας της κύησης, οπότε το ραχιαίο μέρος του λεκιθικού ασκού εγκλείεται στο έμβρυο. Ο πρωτογενής πεπτικός σωλήνας διαιρείται σε τρία μέρη: το *πρόσθιο έντερο*, το *μέσο έντερο* και το *οπίσθιο έντερο*. Ο στόμαχος προέρχεται από το πρόσθιο έντερο, ενώ το δωδεκαδάκτυλο σχηματίζεται τόσο από το πρόσθιο όσο και από το μέσο έντερο.

Ειδικότερα, ο στόμαχος πρώτα φαίνεται σαν μια ατρακτοειδής διεύρυνση του προσθίου εντέρου, η οποία στην συνέχεια μεγαλώνει και διαπλατύνεται προσθιοπίσθια. Το ραχιαίο τμήμα μεγαλώνει γρηγορότερα από το κοιλιακό σχηματίζοντας έτσι τη μεγάλη καμπή. Καθώς ο στόμαχος αποκτά την τελική μορφή του, στρέφεται γύρω από τον επιμήκη άξονά του. Ο στόμαχος κρέμεται από το ραχιακό τοίχωμα της περιτοναϊκής κοιλότητας με το *ραχιακό μεσεντέριο* ή *ραχιακό μεσογάστρο*. Το ραχιακό μεσογάστρο στρέφεται προς τα αριστερά κατά την διάρκεια της περιστροφής του στομάχου και σχηματίζει μια κοιλότητα που ονομάζεται *μικρός σάκκος*. Ο μικρός σάκκος επικοινωνεί με την κύρια περιτοναϊκή κοιλότητα ή με το μεγάλο περιτοναϊκό σάκκο με ένα μικρό άνοιγμα που ονομάζεται *επιπλοϊκό τρήμα του Winslow*.

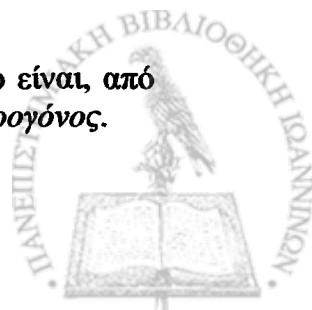
Το δωδεκαδάκτυλο σχηματίζεται από το ουριαίο τμήμα του προσθίου εντέρου και το κεφαλικό τμήμα του μεσαίου εντέρου. Και τα δύο μεγαλώνουν γρήγορα και σχηματίζουν μια αγκύλη σχήματος C που προβάλλει κοιλιακά.

Την κατεύθυνση ανάπτυξης των ιστών κατά την εμβρυογένεση, τον σχηματισμό των ιστικών ακρολοφιών και την μετανάστευση των ιστών όπου επιβάλλεται και τον σχηματισμό των διαφόρων οργάνων με ειδική διαφοροποίηση των ιστών, κατευθύνουν διάφορα μόρια προσκόλλησης με κυρίαρχο και πρωταγωνιστικό ρόλο ανάμεσά τους να κατέχει η επιθηλιακή E-καντερίνη. Γονιδιακές διαταραχές που οδηγούν σε χμαιοειδείς μορφές καντερινών ή μεταλλάξεις στα γονίδια των κατενινών που πάντοτε σχηματίζουν σύμπλεγμα με την E-καντερίνη για να εκδηλωθεί η προσκολλητική λειτουργία με σύνδεση τελικά με τα μικρονημάτια της ακτίνης του κυτταροσκελετού, οδηγούν σε εμβρυϊκές διαταραχές και καταστάσεις που είναι ασυμβίβαστες με τη ζωή προκαλώντας ενδομητρικό θάνατο του εμβρύου.

Στοιχεία Ιστολογίας

Στόμαχος

Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από τέσσερις χιτώνες που είναι, από μέσα προς τα έξω, ο *βλεννογόνος*, ο *υποβλεννογόγιος*, ο *μυϊκός* και ο *ορογόγιος*.



Βλεννογόνος

Ο βλεννογόνος του στομάχου έχει πάχος 0,9 mm. Ο βλεννογόνος του στομάχου παρουσιάζει πτυχές, τις επιμήκεις πτυχές, οι οποίες είναι ορατές δια γυμνού οφθαλμού και σχηματίζονται από την σύσπαση της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας. Επίσης ο βλεννογόνος παρουσιάζει μικρά κυκλοτερή ή ωσειδή επάρματα του επιθηλίου που φαίνονται μόνο με μεγεθυντικό φακό και ονομάζονται *γαστρικές άλω*. Στην επιφάνεια αυτών των επαρμάτων υπάρχουν καταδύσεις του βλεννογόνου, τα *γαστρικά βοθρία* ή *γαστρικά στόμια*. Στον πυθμένα των γαστρικών βοθρίων εκβάλλουν ένας ή περισσότεροι αδένες (Εικόνα 3).

Ο βλεννογόνος αποτελείται από *επιθήλιο*, *χόριο* και *αδένες*.

Το *επιθήλιο* που καλύπτει την επιφάνεια του γαστρικού βλεννογόνου και τις κρύπτες είναι *μονόστιβο κυλινδρικό* και διαχωρίζεται σαφώς από το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου στο σημείο του καρδιακού στομίου. Τα κύτταρα του επιθηλίου του στομάχου εκκρίνουν *βλέννη*, η οποία περιέχει ουδέτερους πολυσακχαρίτες και σκοπό έχει την προφύλαξη του στομάχου από την επίδραση του υδροχλωρικού οξέος και των ενζύμων που παράγονται από τους αδένες του, κάτι που θα οδηγούσε στην αυτοπεψία του οργάνου.

Το *χόριο* αποτελείται από υπόστρωμα χαλαρού συνδετικού ιστού διάσπαρτο με λείες μυϊκές ίνες που είναι γεμάτο από *σωληνοειδείς αδένες*. Οι πυθμένες των αδένων αυτών φθάνουν ως τον υποβλεννογόνιο χιτώνα, ενώ τα στόμιά τους εκβάλλουν στο βάθος των κρυπών. Το τοίχωμά τους αποτελείται από επιθηλιακά εκκριτικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά, στην ελεύθερη προς τον αυλό επιφάνειά τους παρουσιάζουν *μικρολάχνες*, ενώ η βάση τους στηρίζεται στο βασικό υμένα που αποτελεί και το εξωτερικό περίβλημα του αδένου. Μέσα στον συνδετικό ιστό του χορίου, μεταξύ των αδένων παρατηρείται επίσης και λεμφοειδής ιστός, ο οποίος είναι αφθονότερος στην νεαρή ηλικία και μερικές φορές σχηματίζει λεμφοζίδια. Ο ιστός αυτός είναι εμφανέστερος στην πυλωρική μοίρα του στομάχου.

Οι *σωληνοειδείς αδένες* παρουσιάζουν μορφολογικές και λειτουργικές διαφορές ανάλογα με την εντόπισή τους. Διακρίνονται σε *καρδιακούς*, σε *ιδίως γαστρικούς* και σε *πυλωρικούς αδένες*. Ειδικότερα :

Οι *καρδιακοί αδένες* είναι ολιγάριθμοι και εντοπίζονται σε μια μικρή ζώνη πλησίον του καρδιακού στομίου του στομάχου. Οι αδένες αυτοί δυνατόν να είναι απλοί αδένες ή σύνθετοι. Αποτελούνται κυρίως από βλεννογόνια κύτταρα, το έκκριμα των οποίων δρα σαν αλκαλικός φραγμός ανάμεσα στον γαστρικό βλεννογόνο και τον οισοφάγο.

Οι *ιδίως γαστρικοί αδένες* εντοπίζονται στον θόλο και στο σώμα του στομάχου. Είναι σωληνοειδείς αδένες και εμφανίζουν *πυθμένα*, *σώμα* και *αυχένα*. Το τοίχωμά τους αποτελείται από πέντε τύπους κυττάρων : τα αδιαφοροποίητα, τα βλενώδη αυχενικά, τα θεμέλια ή ζυμογόνα, τα καλυπτήρια ή τοιχωματικά και τα εντεροενδοκρινή κύτταρα. Η κατανομή των επιθηλιακών κυττάρων στους ιδίως γαστρικούς αδένες δεν είναι ομοιόμορφη. Ο αυχένας αποτελείται από αδιαφοροποίητα και βλενώδη αυχενικά κύτταρα, ενώ το σώμα αποτελείται από καλυπτήρια, θεμέλια και εντεροενδοκρινή κύτταρα.

Τα *αδιαφοροποίητα* βρίσκονται στην αυχενική μοίρα των σωληνοειδών αδένων και είναι ολιγάριθμα. Είναι χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα με ωσειδή πυρήνα κοντά στην βάση των κυττάρων. Στο κυτταρόπλασμά τους υπάρχουν ελάχιστα ή καθόλου κοκκία βλέννης. Υπάρχουν πολλά ελεύθερα ριβοσωμάτια, ενώ το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο είναι ελάχιστο. Τα μιτοχόνδρια είναι σπάνια, υπάρχει όμως



ευκρινής συσκευή Golgi που εντοπίζεται πάνω από τον πυρήνα. Το πυρήνιο είναι καλώς ανεπτυγμένο. Με την μέθοδο της αυτοραδιογραφίας, τα αδιαφοροποίητα κύτταρα εντοπίζονται στα σημεία που παρατηρείται πρόσληψη ³H θυμιδίνης και εκεί όπου παρατηρούνται μιτώσεις. Αυτά τα κύτταρα διαφοροποιούνται και κινούνται προς τα πάνω για να αντικαταστήσουν τα κύτταρα των βοθρίων και τα βλεννώδη κύτταρα της επιφάνειας, τα οποία ανανεώνονται κάθε 3-7 ημέρες. Άλλα αδιαφοροποίητα κύτταρα μεταναστεύουν βαθύτερα μέσα στους αδένες και διαφοροποιούνται σε βλεννώδη αυχενικά, σε καλυπτήρια, σε θεμέλια και σε εντεροενδοκρινή κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα αντικαθίστανται πολύ πιο αργά από τα βλεννώδη κύτταρα της επιφάνειας.

Τα βλεννώδη αυχενικά ή επικουρικά κύτταρα εντοπίζονται κυρίως σε αθροίσματα ή σαν μεμονωμένα κύτταρα μεταξύ των τοιχωματικών κυττάρων στον αυχένα του αδένου. Είναι χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα και προσομοιάζουν με εκείνα των γαστρικών βοθρίων. Παρόλο που είναι βλεννώδη κύτταρα, έχουν μορφολογικά και ιστοχημικά χαρακτηριστικά που κάνουν την έκκριση της βλέννης τελείως διαφορετική από αυτή των βλεννογονίων επιθηλιακών κυττάρων της επιφάνειας. Έτσι σε αντίθεση με τα τελευταία, η βλέννη των βλεννωδών αυχενικών κυττάρων αποτελείται από όξινους πολυσακχαρίτες. Οι πυρήνες των κυττάρων αυτών εντοπίζονται στη βάση του κυττάρου και συχνά παρουσιάζουν μιτώσεις και παριστούν τα κύτταρα από τα οποία ανανεώνονται τόσο τα κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου, όσο και εκείνα των αδένων. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρουσιάζουν μία μεγάλη συσκευή Golgi πάνω από τον πυρήνα και διαγραφόμενες πολυάριθμες μεμονωμένες εικόνες αδρού ενδοπλασματικού δικτύου.

Τα θεμέλια ή ζυμογόνα κύτταρα (*chief cells*) εντοπίζονται κυρίως στο σώμα και στον πυθμένα των σωληνοειδών αδένων και έχουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός κυττάρου που συνθέτει και εκκρίνει πρωτεΐνες. Είναι κυβικά ή κυλινδρικά και έντονα βασεόφιλα κύτταρα με τη βασεοφιλία τους να οφείλεται στο άφθονο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο που περιέχουν. Ο πυρήνας βρίσκεται στη βάση του κυττάρου. Το κορυφαίο τμήμα του περιλαμβάνει άφθονα ζυμογόνα κοκκία που περιέχουν το ανενεργό ένζυμο πεψινογόνο. Το πεψινογόνο υπό την επίδραση του υδροχλωρικού οξέος μετατρέπεται σε ένα ενεργό πρωτεολυτικό ένζυμο, την πεψίνη.

Τα καλυπτήρια ή τοιχωματικά κύτταρα (*parietal cells*) εντοπίζονται διάσπαρτα στο τοίχωμα του ιδίως γαστρικού αδένου και συναντώνται κυρίως στο ανώτερο ήμισυ των γαστρικών αδένων παρεμβαλλόμενα μεταξύ των βλεννωδών αυχενικών κυττάρων. Στον υπόλοιπο όμως αδένου τα κύτταρα αυτά είναι σπανιότερα και βρίσκονται προς την πλευρά του βασικού υμένα και μάλιστα προεξέχουν στην εξωτερική επιφάνεια του αδένου. Παριστούν σφαιρικά ή πυραμοειδή κύτταρα διαμέτρου 20-30 μμ, με έντονα ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και με ένα ή μερικές φορές και δύο σφαιρικούς πυρήνες τοποθετημένους στο κέντρο του κυττάρου. Από τις παρατηρήσεις με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο το πιο εντυπωσιακό χαρακτηριστικό είναι μια βαθειά κυκλική εκκόλπιση στην κορυφαία κυτταροπλασματική μεμβράνη που σχηματίζει τον ενδοκυττάριο σωληνίσκο. Όταν το κύτταρο ηρεμεί, φαίνεται ένας αριθμός από σωληνοκυστεϊκές δομές στην κορυφαία περιοχή του κυττάρου ακριβώς κάτω από την κυτταροπλασματική μεμβράνη του. Όταν διεγερθούν για την παραγωγή του υδροχλωρικού οξέος, τα σωληνοκυστεϊδία συγχωνεύονται με την κυτταρική μεμβράνη και σχηματίζουν περισσότερες μικρολάχνες. Τα ινίδια ακτίνης που υπάρχουν μεταξύ των σωληνοκυστεϊδίων, πιθανόν να παίζουν ρόλο στην αλληλοεπίδραση αυτών των δομών. Το ηωσινόφιλο κυτταροπλάσμα περιέχει άφθονα μιτοχόνδρια - ενδεικτικά της έντονης μεταβολικής δραστηριότητας των κυττάρων -, παρουσιάζει επίσης μία δυσδιάκριτη συσκευή Golgi, ενώ δεν διαθέτει εκκριτικά

κοκκία. Τα καλυπτήρια κύτταρα παράγουν το υδροχλωρικό οξύ του γαστρικού υγρού. Στο σώμα του αδένου, το κορυφαίο τμήμα των καλυπτηρίων κυττάρων βρίσκεται ανάμεσα στα θεμέλια κύτταρα χωρίς να επικοινωνεί απ' ευθείας με τον αυλό του αδένου. Το έκκριμά τους μεταφέρεται στον αυλό με τα εκκριματοφόρα τριχοειδή που πορεύονται ανάμεσα στα θεμέλια κύτταρα. Τα εκκριματοφόρα τριχοειδή παριστούν βαθιές καταδύσεις της κυτταρικής μεμβράνης μέσα στο κυτταρόπλασμα έτσι ώστε να αυξάνεται συνολικά η επιφάνεια του κυττάρου. Τα κύτταρα αυτά παράγουν υδροχλωρικό οξύ. Τα καλυπτήρια κύτταρα εκκρίνουν 0.16 mol/l υδροχλωρικό οξύ, 0.0716 mol/l χλωριούχο κάλιο, ίχνη από άλλους ηλεκτρολύτες καθώς και τον ενδογενή γαστρικό παράγοντα. Ο μηχανισμός έκκρισης του υδροχλωρικού οξέος δεν είναι απολύτως εξακριβωμένος. Πιθανόν η κυτταρική μεμβράνη έχει την ικανότητα να συγκεντρώνει και να εκκρίνει τόσο ιόντα υδρογόνου, όσο και ιόντα χλωρίου. Τα ιόντα αυτά μεταφέρονται χωριστά διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και ενώνονται στα ενδοκυττάρια εκκριματοφόρα τριχοειδή για τον σχηματισμό του υδροχλωρικού οξέος. Μελετώντας αυτά τα κύτταρα - αφού ερεθιστούν και αδειάζουν από υδροχλωρικό οξύ - παρατηρείται μια ελάττωση στις σωληνοκυστικές δομές και μια παράλληλη αύξηση στον αριθμό των μικρολαχνών. Αυτό το γεγονός δείχνει τη συμμετοχή των δομών αυτών στην έκκριση του οξέος. Σε νοσολογικές οντότητες, ο αριθμός σε καλυπτήρια κύτταρα σχετίζεται με την ικανότητα του στομάχου να παράγει οξύ. Σε περιπτώσεις π.χ. ατροφικής γαστρίτιδας τόσο τα καλυπτήρια, όσο και τα θεμέλια κύτταρα είναι λιγότερα σε αριθμό. Επομένως ο γαστρικός χυμός έχει λιγότερη ή και καθόλου ποσότητα οξέος ή πεψίνης. Εκτός από την παραγωγή του υδροχλωρικού οξέος, τα καλυπτήρια κύτταρα είναι υπεύθυνα, όπως προαναφέρθηκε και για την παραγωγή μιας γλυκοπρωτεΐνης, που αποτελεί τον ενδογενή παράγοντα απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂ ή παράγοντα του Castle από τον βλενογόνο του ειλεού. Η παραγωγή του ενδογενή αυτού γαστρικού παράγοντα έχει διαπιστωθεί με αυτοραδιογραφικές μελέτες που εκτελέστηκαν με σεσημασμένη βιταμίνη B₁₂ και καταδείχθηκε ότι τα καλυπτήρια κύτταρα αποτελούν την θέση παραγωγής του ενδογενούς παράγοντα στον άνθρωπο. Σε άλλα είδη όμως αυτή η πρωτεΐνη μπορεί να υπάρχει σε άλλα κύτταρα.

Τα εντεροενδοκρινή κύτταρα έχουν τα χαρακτηριστικά των κυττάρων APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Σήμερα ο όρος APUD, αν και περισσότερο γνωστός, έχει αντικατασταθεί με τον όρο κύτταρα DNES (diffuse neuroendocrine system). Παλαιότερα, με βάση την αρχική αντίληψη που διατυπώθηκε από τον Pearse και αφορούσε στα κύτταρα APUD, διατυπώθηκε η άποψη ότι τα εντεροενδοκρινή κύτταρα προέρχονται από την νευρική ακρολοφία. Σήμερα όμως αυτό έχει αμφισβητηθεί και υποστηρίζεται ότι τα εντεροενδοκρινή κύτταρα προέρχονται από αδιαφοροποίητα επιθηλιακά κύτταρα. Ποικίλες ιστοχημικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί για την μελέτη αυτών των κυττάρων που σήμερα πιστεύεται ότι αποτελούν μια μοναδική κατηγορία ορμονο- και αμινοεκκριτικών κυττάρων. Επιπλέον ένας μεγάλος αριθμός ονομάτων έχει δοθεί σ' αυτά τα κύτταρα που εκτός από εντεροενδοκρινή αποκαλούνται αργυρόφιλα, αργυροεκλεκτικά ή εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα που προέρχονται από τις τεχνικές χρώσης που χρησιμοποιήθηκαν για την μελέτη τους. Η νευροειδική ενολάση και το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων NCAM, αποτελούν σήμερα τους καλύτερους βιοδείκτες διάγνωσης και παρακολούθησης της εξέλιξης όγκων προερχομένων από τα κύτταρα του DNES. Τα εντεροενδοκρινή βρίσκονται διάσπαρτα στο τοίχωμα των ιδίως γαστρικών αδένων. Αυτά τα κύτταρα έχουν ένα αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα και είναι τοποθετημένα, όπως και τα καλυπτήρια



κύτταρα, στη βάση του τοιχώματος προς τον βασικό υμένα, ενώ δεν επικοινωνούν απ' ευθείας με τον αυλό του. Έχουν πυραμοειδές σχήμα, με τον πυρήνα τοποθετημένο προς την κορυφή του κυττάρου. Το κυτταρόπλασμα τους περιέχει πολυάριθμα μικρά εκκριτικά κοκκία με πυκνό κέντρο που πιθανόν εκκρίνονται από τη βασική μοίρα του κυττάρου και διαμέσου του βασικού υμένα μεταφέρονται στα αιμοφόρα τριχοειδή αγγεία. Η κορυφαία επιφάνεια του κυτταροπλάσματος μπορεί να φθάνει ή όχι τον αυλό του οργάνου. Έτσι υπάρχει ο ανοικτός και ο κλειστός τύπος των κυττάρων αντίστοιχα. Έχει διαπιστωθεί η άποψη ότι το κυτταρόπλασμα της κορυφαίας επιφάνειας του ανοικτού τύπου εντεροενδοκρινών κυττάρων αποτελεί ένα τύπο αισθητικού δέκτη που σηματοδοτείται από το περιεχόμενο του αυλού. Ανάλογα με το περιεχόμενο, τα εντεροενδοκρινή κύτταρα είτε θα διεγερθούν είτε θα αναστείλουν τη λειτουργία τους. Πιθανόν τα εντεροενδοκρινή κύτταρα του στομάχου παράγουν σεροτονίνη, σωματοστατίνη (κύτταρα D), ισταμίνη, γλουκαγόνο και γαστρίνη (κύτταρα G). Είναι προφανές ότι τα κύτταρα που παράγουν γλουκαγόνο μπορούν να εντοπιστούν σε ολόκληρο το βλεννογόνο που καλύπτει τον στόμαχο, ενώ τα κύτταρα που παράγουν γαστρίνη περιορίζονται στον πυλωρό.

Οι *πυλωρικοί αδένες* είναι πολυέλικτοι σωληνοειδείς αδένες που εντοπίζονται στην πυλωρική μοίρα του στομάχου. Αποτελούνται κυρίως από βλεννογόνα κύτταρα, μεταξύ των οποίων βρίσκονται λίγα καλυπτήρια και διάσπαρτα εντεροενδοκρινή κύτταρα. Τα ενδοκρinoειδή κύτταρα της πυλωρικής μοίρας πιθανόν εκκρίνουν *γαστρίνη*, η οποία αυξάνει την εκκριτική δραστηριότητα των θεμελίων και καλυπτηρίων κυττάρων. Η έκκριση της γαστρίνης προκαλείται μηχανικώς σαν απάντηση της παρουσίας τροφής στον στόμαχο. Αντίθετα η έκκριση του γαστρικού υγρού, με την επίδραση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, προκαλείται ύστερα από αισθητήρια ερεθίσματα, π.χ. γευστικά, οσφρητικά ή οπτικά. Άλλα εντεροενδοκρινικά κύτταρα του πυλωρού εκκρίνουν σωματοστατίνη, η οποία αναστέλλει την απελευθέρωση άλλων ορμονών, συμπεριλαμβανομένης και της γαστρίνης. Μεταξύ του βλεννογόνου του στομάχου και του υποβλεννογονίου χιτώνα υπάρχει η *βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα*. Η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών της βλεννογονίας μυϊκής στιβάδας προκαλεί τον πρόσκαιρο σχηματισμό των πτυχών του βλεννογόνου του στομάχου. Είναι πιθανόν ότι με τη σύσπαση ή τη χάλαση των λείων αυτών μυϊκών ινών, ελέγχεται η αγγείωση του βλεννογόνου του στομάχου καθώς και η αποβολή του εκκρίματος από τους αδένες του.

Υποβλεννογόνιος χιτώνας

Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό που περιέχει αγγεία και νεύρα. Οι αγγειακοί κλάδοι, αρτηριακοί και φλεβικοί, σχηματίζουν ένα πλούσιο δίκτυο μέσα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα, από όπου ξεκινούν κλάδοι για την αγγείωση του βλεννογόνου. Τα νευρικά πλέγματα που παρατηρούνται στο χιτώνα αυτό προέρχονται τόσο από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (πνευμονογαστρικό), όσο και από το συμπαθητικό και σχηματίζουν το *υποβλεννογόνιο πλέγμα του Meissner*, το οποίο δίδει κλάδους για τη νεύρωση του βλεννογόνου του στομάχου.

Μυϊκός χιτώνας

Ο μυϊκός χιτώνας εντοπίζεται επί τα εκτός του υποβλεννογονίου χιτώνα. Αποτελείται από τρεις στιβάδες, την *έσω*, την *μέση* και την *έξω στιβάδα*. Στην *έσω*



στιβάδα οι λείες μυϊκές είναι έχουν λοξή φορά, στη μέση στιβάδα οι μυϊκές ίνες είναι κυκλοτερείς και στην έξω στιβάδα οι μυϊκές ίνες είναι επιμήκεις.

Ο μυϊκός χιτώνας είναι λεπτότερος στο θόλο του στομάχου και παχύτερος στο σώμα και στην πυλωρική μοίρα του. Στη θέση του πυλωρικού σωλήνα, η μέση κυκλοτερής στιβάδα του μυϊκού χιτώνα παχυνόμενη σχηματίζει τον *σφιγκτήρα του πυλωρού*. Η πάχυνση αυτή δημιουργεί μια πτυχή του βλεννογόνου στο σημείο του σφιγκτήρα που ονομάζεται *πυλωρική βαλβίδα*.

Στον μυϊκό χιτώνα υπάρχει ένα πλούσιο νευρικό πλέγμα, που σχηματίζεται από ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, κυρίως του παρασυμπαθητικού και αντιστοιχεί στο πλέγμα του Auerbach του τοιχώματος του εντέρου.

Ορογόνος χιτώνας

Ο ορογόνος χιτώνας, που καλύπτει την εξωτερική επιφάνεια του στομάχου είναι λεπτός και προέρχεται από το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου.

Δωδεκαδάκτυλο

Το τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου, όπως και ολόκληρου του λεπτού εντέρου, αποτελείται από τέσσερις χιτώνες, οι οποίοι από τον αυλό προς την εξωτερική επιφάνεια είναι : ο βλεννογόνος, ο υποβλεννογόνιος, ο μυϊκός και ο ορογόνος χιτώνας. Προσεκβολές του βλεννογόνου ακολουθούμενες από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα, σχηματίζουν τις *κυκλικές πτυχές* ή *πτυχές Kerkring* του λεπτού εντέρου που όμως δεν εντοπίζονται στην 1^η μοίρα του δωδεκαδακτύλου, αλλά είναι παρούσες στις επόμενες μοίρες του δωδεκαδακτύλου και αποτελούν το βασικό χαρακτηριστικό της νήστιδας.

Βλεννογόνος

Ο βλεννογόνος του δωδεκαδακτύλου αποτελείται από το *επιθήλιο*, τους *εντερικούς αδένες* και το *χόριο*. Μια βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα διαχωρίζει τον βλεννογόνο από τον υποβλεννογόνο χιτώνα.

Το *επιθήλιο* που καλύπτει τις λάχνες και τις κρύπτες του δωδεκαδακτύλου είναι *μονόστιβο* και αποτελείται από υψηλά απορροφητικά κύτταρα. Μεταξύ αυτών των κυττάρων υπάρχουν διάσπαρτα *εκκριτικά καλυκοειδή κοκκία*, ενώ στην ελεύθερη επιφάνειά τους παρουσιάζουν πολυάριθμες *μικρολάχνες*. Η κυτταρική μεμβράνη των μικρολαχνών περιέχει ένζυμα που διασπούν τις πρωτεΐνες, τους υδατάνθρακες και τα λίπη σε αμινοξέα, μονοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια.

Ο πυρήνας των κυττάρων του επιθηλίου είναι ωοειδής και βρίσκεται στη βάση του κυττάρου, ενώ το κυτταρόπλασμα περιέχει άφθονα λυσοσωμάτια.

Στο επιθήλιο ανευρίσκονται διάφοροι τύποι κυττάρων : τα αδιαφοροποίητα, τα απορροφητικά κύτταρα, τα καλυκοειδή ή βλεννογόνια, τα κύτταρα του Paneth και τα εντεροενδοκρινή κύτταρα.

Τα *αδιαφοροποίητα κύτταρα* στο λεπτό έντερο βρίσκονται στο κάτω ήμισυ των κρυπών του Lieberkühn από όπου μεταναστεύουν προς τα πάνω και διαφοροποιούνται σε απορροφητικά, σε καλυκοειδή ή σε εντεροενδοκρινή κύτταρα.. Ο γρήγορος ρυθμός αντικατάστασης των κυττάρων του επιθηλίου ερμηνεύει το γιατί το έντερο επηρεάζεται άμεσα από τα αντιμικροβιακά φάρμακα στην θεραπεία των εντερικών νεοπλασμάτων.



Τα *απορροφητικά κύτταρα* είναι υψηλά κυλινδρικά κύτταρα διαστάσεων 25 μμ ύψος x 8-10 μμ πλάτος, με ωοειδή πυρήνα στο κάτω ήμισυ του κυττάρου. Στην κορυφαία επιφάνεια κάθε κυττάρου υπάρχει μια ομοιογενής στοιβάδα που καλείται *γραμμωτή (ψηκτροειδής) παρυφή*. Με την βοήθεια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου η γραμμωτή παρυφή φαίνεται να είναι μια στοιβάδα πυκνά συναθροισμένων *μικρολαχνών*. Υπολογίζεται ότι κάθε απορροφητικό κύτταρο έχει κατά μέσο όρο 3000 μικρολάχνες και ότι κάθε 1 τετραγωνικό χιλιοστό βλεννογόνου περιέχει γύρω στα 200 εκατομμύρια μικρολάχνες. Οι μικρολάχνες επιτελούν σημαντική φυσιολογική λειτουργία, γιατί αυξάνουν την περιοχή επαφής μεταξύ της εντερικής επιφάνειας και της τροφής. Με μελέτες που έχουν γίνει, απομονώνοντας την γραμμική παρυφή αυτών των κυττάρων με διαφορετική φυγοκέντρηση και στην συνέχεια χρησιμοποιώντας μεθόδους ανοσοφθορισμού συμπεραίνεται ότι η ψηκτροειδής παρυφή είναι η περιοχή δραστηριότητας των δισακχαριδασών (λακτάση, μαλτάση, σακχαράση, α-δεξτρινάση) του λεπτού εντέρου. Αυτά τα ένζυμα που συνδέονται με τις μικρολάχνες υδρολύουν τους δισακχαρίτες σε μονοσακχαρίτες οι οποίοι απορροφώνται εύκολα. Ανεπάρκειες αυτών των δισακχαριδασών απαντούν σε παθολογικές καταστάσεις. Ανάλογη ενζυμική εντόπιση έχει προταθεί για τις διπεπτιδάσες που υδρολύουν τα διπεπτίδια σε αμινοξέα.

Τα *καλυκοειδή ή βλεννογόνια κύτταρα* βρίσκονται διάσπαρτα μεταξύ των απορροφητικών κυττάρων. Είναι λιγότερα στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ αυξάνουν σε αριθμό πορευόμενα προς τον ειλέο. Ο πυρήνας τους και τα οργανίδια βρίσκονται στη βάση του κυττάρου, ενώ το κυτταρόπλασμα προς την πλευρά του αυλού είναι γεμάτο με σταγονίδια προβλενίνης. Τα σταγονίδια αυτά σχηματίζονται στη συσκευή του Golgi, από όπου αποσπώνται περιβαλλόμενα από μεμβράνη και απελευθερώνουν το έκκριμά τους στην επιφάνεια του κυττάρου. Τα καλυκοειδή κύτταρα παρουσιάζουν μερικές μικρολάχνες. Τέλος τα κύτταρα αυτά παράγουν όξινες γλυκοπρωτεΐνες των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η προστασία και η ολισθηρότητα του επιθηλίου.

Τα *κοκκώδη ή κύτταρα του Paneth* είναι αφθονότερα στο δωδεκαδάκτυλο συγκριτικά με το λοιπό λεπτό έντερο και εντοπίζονται στο βάθος των κρυπών. Διαφοροποιούνται από τα κυλινδρικά αδιαφοροποίητα κύτταρα και ανανεώνονται συνεχώς όπως και τα υπόλοιπα κύτταρα του επιθηλίου. Ο πυρήνας τους βρίσκεται στη βάση του κυττάρου, ενώ στην ελεύθερη επιφάνειά του προς τον αυλό, παρατηρούνται μικρολάχνες. Το κυτταρόπλασμα παρουσιάζει καλά αναπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και συσκευή Golgi, ενώ στο κορυφαίο τμήμα του κυττάρου, εκτός από τα υπόλοιπα οργανίδια, περιέχει *ηωσινόφιλα εκκριτικά κοκκία* που περιβάλλονται από μεμβράνη. Με την χρήση ανοσοχημικών μεθόδων στα κοκκία αυτά ανιχνεύτηκε ένα ένζυμο που πέπτει το κυτταρικό τοίχωμα μερικών βακτηριδίων, η λυσοζύμη. Η λυσοζύμη διαθέτει αντιμικροβιακές ιδιότητες και δυνατόν να παίζει ρόλο στον έλεγχο της εντερικής χλωρίδας.

Οι *εντερικοί αδένες ή κρύπτες του Lieberkühn* είναι σωληνοειδείς καταδύσεις του επιθηλίου μέσα στο χόριο. Ο πυθμένας τους φθάνει ως την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, ενώ το τοίχωμά τους έχει την ίδια βασική κατασκευή με το επιθήλιο των λαχνών. Ανάμεσα στα καλυκοειδή και στα απορροφητικά κύτταρα παρατηρούνται δύο άλλοι τύποι κυττάρων που εντοπίζονται κυρίως στο βάθος των αδένων. Τα κύτταρα αυτά είναι τα *κοκκώδη ή κύτταρα του Paneth* και τα *εντεροενδοκρινή κύτταρα*. Στον πυθμένα των κρυπών του Lieberkühn εκβάλλουν οι *δωδεκαδακτυλικοί αδένες ή αδένες του Brünner* που βρίσκονται στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Τα καλυκοειδή κύτταρα των κρυπών του Lieberkühn, όπως και τα κύτταρα του επιθηλίου των λαχνών παράγουν βλέννη.



Τα κυλινδρικά κύτταρα των αδένων του δωδεκαδακτύλου θεωρούνται ως αδιαφοροποίητες μορφές, που χρησιμεύουν για την αναγέννηση του επιθηλίου. Αυτά που βρίσκονται στον πυθμένα των αδένων συχνά παρουσιάζουν μιτώσεις. Τα γηρασμένα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου απωθούνται προς την επιφάνεια των λαχνών, εκφυλίζονται, αποπίπτουν και στην συνέχεια αντικαθίστανται από νέα που διαφοροποιούνται και προωθούνται προς την επιφάνεια. Υπολογίζεται ότι ο μέσος όρος ζωής των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου είναι 36 ώρες. Τα εντεροενδοκρινή κύτταρα βρίσκονται διάσπαρτα μεταξύ των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου. Έχουν πυραμοειδές σχήμα με τον πυρήνα να εντοπίζεται στο κορυφαίο τμήμα του κυττάρου. Η βασική μοίρα του κυτταροπλάσματος περιέχει αργυρόφιλα κοκκία που περιβάλλονται από μεμβράνη και διαθέτουν πυκνό κέντρο. Τα κύτταρα αυτά ανήκουν στο ονομαζόμενο *γαστρο-εντερο-ενδοκρινικό σύστημα* και πιστεύεται ότι παράγουν ορμόνες, όπως την σωματοστατίνη, την γαστρίνη, τη σεκρετίνη, τη χολοκυστοκίνη, την παγκρεατοενζυμίνη και την εντερογλουκαγόνη.

Το *χόριο* του βλεννογόνου αποτελείται από δικτυωτό συνδετικό ιστό, ο οποίος περιλαμβάνει πολλά ελεύθερα κύτταρα. Παρατηρούνται επίσης και μονήρη λεμφοξίδια που είναι διάσπαρτα σ' όλο το μήκος του λεπτού εντέρου και εντοπίζονται κάτω από το επιθήλιο. Επιπλέον σχηματίζουν μικρά επάρματα του βλεννογόνου μεταξύ των λαχνών. Στο κατώτερο έντερο (ειλέο), ομάδες λεμφοξιδίων σχηματίζουν τις πλάκες του Peyer.

Μέσα στο χόριο βρίσκονται επίσης δίκτυα αιμοφόρων και λεμφοφόρων αγγείων καθώς και νευρικές ίνες που προέρχονται από το πλέγμα Meissner.

Προσεκβολές του χορίου προς τον αυλό του δωδεκαδακτύλου σχηματίζουν τις *λάχνες*, οι οποίες καλύπτονται από επιθήλιο. Στο άκρο κάθε λάχνης υπάρχει ένα λεμφοφόρο τριχοειδές αγγείο, το *χυλοφόρο αγγείο*, που αρχίζει με τυφλό άκρο αμέσως κάτω από το εντερικό επιθήλιο. Το χυλοφόρο αγγείο παραλαμβάνει τα τριγλυκερίδια – που ανασχηματίστηκαν μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου και ελευθερώθηκαν με την μορφή χυλομικρών – για να τα μεταφέρει στο θωρακικό πόρο. Γύρω από το λεμφοφόρο αγγείο, βρίσκεται ένα πλούσιο δίκτυο τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων. Το δίκτυο αυτό σχηματίζεται από ένα ή δύο αρτηρίδια που φθάνουν ως την κορυφή της λάχνης, κάτω από το επιθήλιο, χωρίς να διακλαδωθούν. Ένα κεντρικό φλεβίδιο, παράλληλα με το χυλοφόρο αγγείο, εξασφαλίζει την αντίστροφη ροή του αίματος έξω από τη λάχνη. Οι θρεπτικές ουσίες – αμινοξέα, γλυκόζη, ελεύθερα λιπαρά οξέα, γλυκερόλη – που απορροφήθηκαν από τα επιθηλιακά κύτταρα, περνούν στα τριχοειδή αγγεία για να μεταφερθούν στην πυλαία φλέβα.

Το ενδοθήλιο των αιμοφόρων τριχοειδών είναι *θυριδατού τύπου*, έτσι ώστε να διευκολύνεται η δίοδος των θρεπτικών ουσιών από τον εξωκυττάριο χώρο μέσα στον αυλό του αγγείου.

Μεταξύ των αγγείων, μέσα στη λάχνη βρίσκονται λίγες λείες μυϊκές ίνες που προέρχονται από την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Με τη σύσπαση των μυϊκών αυτών ινών, βραχύνουν οι λάχνες και υποβοηθούν την προώθηση του περιεχομένου των φλεβικών και χοληφόρων αγγείων προς τα αγγεία του υποβλεννογονίου χιτώνα. Η όλη αυτή διαδικασία ονομάζεται *αντλία των λαχνών*.

Ο βλεννογόνος του δωδεκαδακτύλου, και εν γένει του λεπτού εντέρου, χωρίζεται από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα με την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Λείες μυϊκές ίνες από την στιβάδα αυτή εισδύουν στον συνδετικό ιστό των λαχνών κατευθυνόμενες προς την βασική μεμβράνη του επιθηλίου.



Υποβλεννογόνιος χιτώνας

Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό. Μέσα σ' αυτόν βρίσκεται ένα πλούσιο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων το οποίο τροφοδοτεί την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, το χόριο και τους αδένες του βλεννογόνου.

Τα λεμφοφόρα αγγεία που προέρχονται από τις λάχνες, σχηματίζουν επίσης ένα πλούσιο δίκτυο μέσα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Μέσα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα, τα νεύρα του τοιχώματος του εντέρου σχηματίζουν το υποβλεννογόνιο πλέγμα του Meissner.

Στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του δωδεκαδακτύλου εντοπίζονται και οι δωδεκαδακτυλικοί αδένες ή αδένες του *Brünner* που είναι σύνθετοι σωληνοειδείς αδένες που εκβάλλουν στον πυθμένα των κρυπτών του *Lieberkühn*. Το τοίχωμά τους αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν αλκαλική βλέννα. Αυτή προστατεύει το εντερικό επιθήλιο από την επίδραση του γαστρικού οξέος και των παγκρεατικών ενζύμων.

Μυϊκός χιτώνας

Ο μυϊκός χιτώνας του δωδεκαδακτύλου αποτελείται από δύο σαφώς διακριτές στιβάδες λείων μυϊκών ινών, την *έσω κυκλωτή* και την *έξω επιμήκη*. Μεταξύ των δύο αυτών στιβάδων υπάρχει άφθονος συνδετικός ιστός, ο οποίος περιέχει το μυεντερικό πλέγμα του *Auerbach*.

Ορογόνος χιτώνας

Ο ορογόμος χιτώνας του δωδεκαδακτύλου προέρχεται από το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου. Περιβάλλει όλη την 1^η μοίρα του δωδεκαδακτύλου, ενώ την 2^η, την 3^η και την 4^η μοίρα του τις καλύπτει μόνο από εμπρός και από τα πλάγια.



I.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Γενικά

Σε όλα τα κύτταρα του σώματος επιτελείται συνεχώς μετατροπή χημικής ενέργειας σε άλλες μορφές ενέργειας. Η χημική αυτή ενέργεια απελευθερώνεται αρχικά με την οξείδωση συστατικών των κυττάρων, τα οποία στην συνέχεια πρέπει να αντικατασταθούν για να επαναληφθεί η όλη διεργασία. Επιπλέον άλλα συστατικά των κυττάρων, αν και δεν συμμετέχουν σε αντιδράσεις απόδοσης ενέργειας, αποβάλλονται από τον οργανισμό και ως εκ τούτου απαιτείται η αντικατάστασή τους. Εξ άλλου στον οργανισμό επιτελείται συνεχώς καταστροφή κυττάρων τα οποία αντικαθίστανται, ενώ πολλά από τα συστατικά των καταστρεφόμενων κυττάρων αποβάλλονται από τον οργανισμό και συνεπώς απαιτείται η πρόσληψή τους από το περιβάλλον. Τέλος, κατά την ανάπτυξη του σώματος, προστίθεται στον οργανισμό ύλη, η οποία πρέπει να προσληφθεί από το εξωτερικό περιβάλλον.

Όλες οι ουσίες που απαιτούνται για τους παραπάνω σκοπούς (εκτός από το οξυγόνο) προσλαμβάνονται μέσω του πεπτικού συστήματος δια της προσλαμβανομένης τροφής. Ως θρεπτικές ουσίες, υπό την στενή έννοια του όρου, ονομάζονται μόνο εκείνες που μπορούν να προσφέρουν ενέργεια στον οργανισμό, ενώ ταυτοχρόνως αποτελούν και δομικά συστατικά του οργανισμού. Οι ουσίες αυτές είναι οι υδατάνθρακες, τα λίπη και τα λευκώματα. Υπό την ευρεία έννοια, στις θρεπτικές ουσίες περιλαμβάνονται και οι λοιπές προσλαμβανόμενες ουσίες, οι οποίες δεν παρέχουν μεν ενέργεια, αποτελούν όμως απαραίτητα συστατικά του οργανισμού. Τέτοιες ουσίες είναι το ύδωρ, οι ηλεκτρολύτες και οι βιταμίνες. Ουσίες όπως το ύδωρ, οι ηλεκτρολύτες, οι βιταμίνες, η γλυκόζη, το οινόπνευμα κ.ά., εισέρχονται στον οργανισμό μέσω του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα, χωρίς να απαιτείται προηγουμένως, οποιαδήποτε τροποποίηση. Για τους υδατάνθρακες, τα λίπη και τα λευκώματα απαιτείται προ της εισόδου τους στο αίμα, ειδική διαδικασία κατά την οποία το μόριό τους υφίσταται τροποποίηση. Η τροποποίηση αυτή συνίσταται στην διάσπαση των μορίων των ουσιών αυτών σε απλούστερα μόρια. Η διεργασία αυτή καλείται πέψη.

Η πέψη επιτυγχάνεται με την δράση του υδροχλωρικού οξέος καθώς και μιας ποικιλίας άλλων πεπτικών ενζύμων, τα οποία εισέρχονται στον γαστρεντερικό σωλήνα με την διαδικασία της έκκρισης.

Τα μόρια που προέρχονται από την πέψη των τροφών μεταφέρονται από τον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα στην κυκλοφορία ή στη λέμφο με την διαδικασία της απορρόφησης. Κατά την διάρκεια της πέψης, της έκκρισης των πεπτικών ενζύμων και της απορρόφησης, η συστολή των λείων μυϊκών ινών του στομάχου αναμιγνύει το περιεχόμενο του αυλού με τις διάφορες εκκρίσεις.

Οι τέσσερις λοιπόν διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στο στόμαχο και στο αρχικό τμήμα του λεπτού εντέρου είναι η πέψη, η έκκριση, η κινητικότητα, και η απορρόφηση, μαζί με τους μηχανισμούς που ελέγχουν αυτές τις λειτουργίες.



Πέψη - έκκριση

Η πέψη επιτελείται κυρίως με την επίδραση ειδικών για κάθε κατηγορία ουσιών ενζύμων, τα οποία δρουν τόσο εντός του αυλού του γαστρεντερικού σωλήνα, αφετέρου δε και εντός των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου των λαχνών του λεπτού εντέρου. Επομένως, η πέψη αποτελεί πρωτίστως μια χημική διεργασία (χημική πέψη). Όμως, η επεξεργασία της τροφής, η προώθησή της και η ανάμιξή της με τα πεπτικά υγρά στα διάφορα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελεί μια μηχανική διεργασία (μηχανική πέψη).

Τα ένζυμα είναι ειδικές ουσίες πρωτεϊνικής φύσεως, τα οποία συντίθενται μέσα σε αδενικά κύτταρα και στην συνέχεια εκκρίνονται (στην πλειοψηφία των περιπτώσεων) στον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα. Διαλελυμένα μέσα σε ένα υδατικό διάλυμα ηλεκτρολυτών. Κάθε ένζυμο είναι εξειδικευμένο για την διάσπαση ενός συγκεκριμένου χημικού δεσμού. Γι' αυτή τη διεργασία δυνατόν να απαιτούνται ειδικές συνθήκες, π.χ. κατάλληλο pH.

Σε ολόκληρο το γαστρεντερικό σύστημα οι εξωκρινείς αδένες επιτελούν δύο λειτουργίες: Πρώτον, εκκρίνουν πεπτικά ένζυμα σε όλη την έκταση, από το στόμα μέχρι τον ειλέο, και δεύτερον, οι βλεννογόνοι αδένες από το στόμα μέχρι τον πρωκτό εκκρίνουν βλέννη για τη λίπανση και προστασία όλου του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι εκκριτικές λειτουργίες του γαστρεντερικού εκδηλώνονται σαν απάντηση στην παρουσία τροφής, τα δε ποσά της έκκρισης στο κάθε τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος προσαρμόζονται ανάλογα με τις απαιτήσεις της διεργασίας της πέψης. Επιπλέον το είδος των ενζύμων καθώς και η σύσταση του εκκρίματος εξαρτώνται από το είδος της τροφής.

Αδένες

Οι διάφορες εκκρίσεις προέρχονται από διάφορων τύπων αδένες:

- στην επιφάνεια του επιθηλίου, στα περισσότερα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα, υπάρχουν δισεκατομμύρια μονοκύτταροι βλεννογόνοι αδένες που ονομάζονται βλεννογόνια ή λαγηνοειδή κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά λειτουργούν σαν απάντηση σε τοπικά ερεθίσματα του επιθηλίου και εκβάλλουν την βλέννη τους κατ' ευθείαν στην επιφάνεια του επιθηλίου ασκώντας προφυλακτική και λιπαντική δράση.
- πολλές επιφάνειες του γαστρεντερικού σωλήνα καλύπτονται από βοθρία, τα οποία παριστούν εκκολπώματα του επιθηλίου προς τον υποβλεννογόνο ιστό. Στο λεπτό έντερο τα βοθρία αυτά ονομάζονται κρύπτες του Lieberkühn.
- στο στόμαχο και στην άνω μοίρα του δωδεκαδακτύλου ανευρίσκονται πολυάριθμοι σωληνοειδείς αδένες. Τυπικός σωληνοειδής αδένας είναι ο γαστρικός αδένας, από τον οποίο εκκρίνεται υδροχλωρικό οξύ και πεψινογόνο.
- με τον γαστρεντερικό σωλήνα συσχετίζονται επίσης και διάφοροι άλλοι αδένες, όπως οι σιελογόνοι αδένες, το πάγκρεας και το ήπαρ, από τους οποίους προέρχονται εκκρίσεις απαραίτητες για την πέψη και την γαλακτοματοποίηση της τροφής.



Μηχανισμοί διέγερσης των αδένων

Μηχανικά αίτια

Η παρουσία της τροφής προκαλεί έκκριση πεπτικών υγρών από τους επιτόπιους αλλά και τους όμορους αδένες. Τα σχετικά ερεθίσματα για την έκκριση των πεπτικών υγρών είναι : (1) η διέγερση από την μηχανική επαφή, (2) η χημική διέγερση και (3) η διάταση του τοιχώματος. Στην συνέχεια εκλύονται νευρικά αντανακλαστικά που προκαλούν διέγερση τόσο των βλεννώδων κυττάρων που βρίσκονται στην επιφάνεια του επιθηλίου όσο και των αδένων που βρίσκονται σε βαθύτερα στρώματα του βλεννογόνου. Έτσι αυξάνεται η έκκριση των πεπτικών υγρών.

Αυτόνομο νευρικό σύστημα

Παρασυμπαθητικό. Με την διέγερση του παρασυμπαθητικού προκαλείται αύξηση του ρυθμού των εκκρίσεων από τους αδένες. Αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στους αδένες του ανώτερου πεπτικού που νευρώνονται από τα πνευμονογαστρικά αλλά και από άλλα κρανιακά παρασυμπαθητικά νεύρα, όπως π.χ. οι σιελογόνοι αδένες, το πάγκρεας και οι αδένες του Βρίγνερ στο δωδεκαδάκτυλο.

Συμπαθητικό. Με την διέγερση του συμπαθητικού προκαλείται ελαφρά έως μέτρια αύξηση της έκκρισης των αδένων. Επιπλέον προκαλείται αγγειοσυστολή των αγγείων που αιματώνουν τους εκκριτικούς αδένες. Έτσι η δράση του συμπαθητικού ασκείται με δύο τρόπους : (α) από μόνη της η διέγερση του συμπαθητικού αυξάνει ελαφρώς την έκκριση, και (β) περιορίζοντας την έκκριση των αδένων που έχει προκληθεί από την δράση του παρασυμπαθητικού ή των ορμονών, μέσω της ελάττωσης της αιμάτωσης των αδένων.

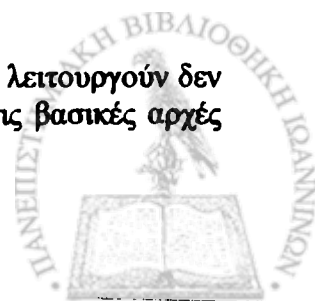
Ορμόνες

Οι γαστρεντερικές ορμόνες είναι πολυπεπίδια ή παράγωγα πολυπεπτιδίων και συμβάλλουν στην ρύθμιση του ποσού και της σύστασης των γαστρικών εκκρίσεων. Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται από το βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα σαν απάντηση στη παρουσία της τροφής στον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα. Στην συνέχεια οι ορμόνες αυτές απορροφώνται και μεταφέρονται αιματογενώς στους αδένες τους οποίους και διεγείρουν προς έκκριση. Η διέγερση αυτή είναι βασικής σημασίας για την αύξηση της έκκρισης του γαστρικού και του παγκρεατικού υγρού που επιτελείται με την δίοδο της τροφής στο στόμαχο ή στο δωδεκαδάκτυλο. Επιπλέον, με ορμονική διέγερση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως προκαλείται κένωση και αποχέτευση της χολής προς το δωδεκαδάκτυλο. Άλλες ορμόνες, με μη τεκμηριωμένη ακόμη δράση, πιθανόν να διεγείρουν την έκκριση από τους αδένες του λεπτού εντέρου.

Μηχανισμοί έκκρισης από τα αδενικά κύτταρα

Έκκριση οργανικών ουσιών

Όλοι οι βασικοί μηχανισμοί με του οποίους τα αδενικά κύτταρα λειτουργούν δεν είναι γνωστοί. Η πειραματική έρευνα όμως παρέχει ενδείξεις για τις βασικές αρχές



που διέπουν την έκκριση από τα αδενικά κύτταρα. Η τυπική λειτουργία του αδενικού κυττάρου για την παραγωγή και έκκριση των ενζύμων σε βασικές γραμμές είναι η ακόλουθη :

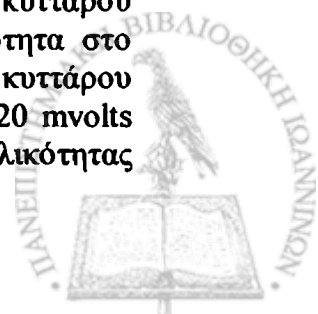
- το θρεπτικό υλικό που απαιτείται για τη παραγωγή του εκκρίματος πιθανόν διαχέεται μεταφέρεται με ενεργητική διεργασία από το αιμοφόρο τριχοειδές προς τη βάση του αδενικού κυττάρου.
- τα μιτοχόνδρια που βρίσκονται στο κύτταρο, κοντά στη βάση του κυττάρου, χρησιμοποιούν ενέργεια που παρέχεται με οξειδωτική διεργασία για τη σύνθεση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP).
- στη συνέχεια , η ενέργεια που αποδίδεται από την ATP μαζί με τα κατάλληλα υποστρώματα, χρησιμοποιείται για τη σύνθεση οργανικών ουσιών. Αυτή η σύνθεση επιτελείται κατ' αποκλειστικότητα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στη συσκευή Golgi. Τα ριβοσωμάτια που βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι υπεύθυνα για την σύνθεση των πρωτεϊνών που πρόκειται να εκκριθούν.
- οι εκκρίσεις μεταφέρονται με τα σωληνάρια του ενδοπλασματικού δικτύου και φθάνουν σε χρονικό διάστημα περίπου 20 λεπτών στα κυστίδια της συσκευής Golgi που βρίσκεται κοντά στον εκκριτικό πόλο του κυττάρου.
- μέσα στη συσκευή Golgi τα υλικά αυτά τροποποιούνται, συμπληρώνονται, συμπυκνώνονται και αποδίδονται στο κυτταρόπλασμα με την μορφή εκκριτικών κυστιδίων, τα οποία εναποθηκεύονται κοντά στην κορυφή του εκκριτικού κυττάρου.
- αυτά τα κυστίδια παραμένουν εναποθηκευμένα μέχρις ότου, μέσω νευρικών ή ορμονικών διεγέρσεων αποδοθεί το περιεχόμενό τους προς τα έξω από την επιφάνεια του κυττάρου. Αυτό επιτυγχάνεται με την διεργασία της *εξκυττάρωσης*.

Έκκριση ύδατος και ηλεκτρολυτών.

Βασική προϋπόθεση για την εκκριτική λειτουργία είναι η έκκριση ικανής ποσότητας ύδατος και ηλεκτρολυτών μαζί με τις εκκρινόμενες οργανικές ουσίες. Η πιθανότερη θεωρία που διέπει αυτή την διεργασία είναι η ακόλουθη:

Με την νευρική διέγερση εξασκείται ειδική επίδραση στο βασικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης του εκκριτικού κυττάρου , η οποία συνίσταται στην ενεργητική μεταφορά ιόντων χλωρίου προς το εσωτερικό του κυττάρου. Η επακόλουθη αύξηση της ηλεκτροαρνητικότητας στο εσωτερικό του κυττάρου προκαλεί την είσοδο προς το κύτταρο κατιόντων (θετικών ιόντων). Λόγω της περίσσειας ανιόντων και κατιόντων στο εσωτερικό του κυττάρου προκαλείται με την γένεση ωσμωτικών δυνάμεων μεταφορά ύδατος και ηλεκτρολυτών προς το εσωτερικό του κυττάρου, με αποτέλεσμα την αύξηση της υδροστατικής πίεσης στο κύτταρο καθώς και την διόγκωση του κυττάρου. Στην συνέχεια , η αυξημένη αυτή υδροστατική πίεση προκαλεί μικροσκοπικές ρωγμές στην εκκριτική επιφάνεια του κυττάρου, με αποτέλεσμα την εκροή μέσα από αυτές, ύδατος, ηλεκτρολυτών και οργανικών ουσιών, από το εσωτερικό του κυττάρου προς τον αυλό του αδένου.

Η ανωτέρω θεωρία υποστηρίζεται από τα ακόλουθα ευρήματα : 1^{ον}) οι νευρικές απολήψεις στα εκκριτικά κύτταρα απολήγουν , κατά κανόνα, στη βάση των κυττάρων. 2^{ον}) από μελέτες με μικροηλεκτρόδια προκύπτει ότι το φυσιολογικό δυναμικό μεταξύ των δύο όψεων της κυτταρικής μεμβράνης, στη βάση του κυττάρου είναι 30-30 mvolts, με την αρνητικότητα στο εσωτερικό και τη θετικότητα στο εξωτερικό του κυττάρου. Με την παρασυμπαθητική διέγερση του κυττάρου προκαλείται αύξηση αυτής της πολικότητας σε τιμές που είναι κατά 10-20 mvolts αρνητικότερες στο εσωτερικό του κυττάρου. Αυτή η αύξηση της πολικότητας



παρατηρείται μερικά δευτερόλεπτα μετά την επίδραση του νευρικού ερεθίσματος, κάτι που υποδηλώνει την μετακίνηση αρνητικών ιόντων (προφανώς ιόντων χλωρίου), δια της κυτταρικής μεμβράνης προς το εσωτερικό του κυττάρου.

Παρά το γεγονός ότι αυτός ο μηχανισμός εξακολουθεί να είναι θεωρητικός, ερμηνεύει τον τρόπο με τον οποίο θα ήταν δυνατός ο έλεγχος της έκκρισης με νευρικές ώσεις. Προφανώς και η ορμονική επίδραση στην κυτταρική μεμβράνη θα μπορούσε να εξασκεί τις ίδιες επιδράσεις με τα ίδια αποτελέσματα.

Γαστρική έκκριση

Η γαστρική έκκριση πραγματοποιείται σε τρεις φάσεις : την *κεφαλική*, την *γαστρική* και την *εντερική* φάση.

Η *κεφαλική φάση* έκκρισης του γαστρικού υγρού αρχίζει πριν ακόμη εισέλθει η τροφή στην στοματική κοιλότητα. Διεγείρεται από οπτικά και οσφρητικά ερεθίσματα, ακόμη και από την αναπόληση της τροφής. Τα νευρικά σήματα με τα οποία προκαλείται η κεφαλική φάση της έκκρισης μπορεί να προέρχονται από τον εγκεφαλικό φλοιό, είτε από κέντρα της όρεξης που βρίσκονται στους αμυγδαλοειδείς πυρήνες είτε από τον υποθάλαμο. Αποστέλλονται στον στόμαχο από τον ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού με την δέκατη εγκεφαλική συζυγία. Η κεφαλική φάση έκκρισης είναι υπεύθυνη για λιγότερο από το 1/5 της γαστρικής έκκρισης που σχετίζεται με την πρόσληψη γεύματος.

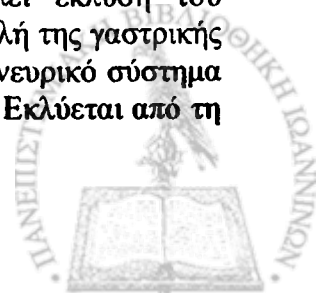
Η *γαστρική φάση* με την είσοδο της τροφής στο στόμαχο. Διεγείρονται τα μακρά αντανακλαστικά των πνευμονογαστρικών νεύρων, τα τοπικά αντανακλαστικά και μηχανισμός έκκρισης της γαστρίνης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η έκκριση του γαστρικού υγρού, η οποία συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα η τροφή παραμένει στο στόμαχο. Η γαστρική φάση είναι υπεύθυνη για τουλάχιστον το 70% της γαστρικής έκκρισης και σχετίζεται με την πρόληψη γεύματος. Επομένως είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσό της ημερησίας γαστρικής έκκρισης, που φθάνει περίπου στα 1500 ml.

Η *εντερική φάση* σηματοδοτείται με την παρουσία της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο. Η παρουσία αυτή προκαλεί έκκριση από τον στόμαχο μικρού ποσού γαστρικού υγρού. Ο πιθανός μηχανισμός που διέπει αυτήν την έκκριση έγκειται στο ότι η διάταση του λεπτού εντέρου που προκαλείται από την παρουσία της τροφής, σηματοδοτεί την έκκριση μικρής ποσότητας γαστρίνης από το βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου. Πιθανόν να υπάρχουν και άλλα ερεθίσματα, όπως αυτά που διεγείρουν την έκκριση γαστρίνης από το στόμαχο. Επιπλέον, διάφορα αμινοξέα που απορροφούνται προς το αίμα, αλλά και διάφορες ορμόνες και αντανακλαστικά διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην έκκριση του γαστρικού υγρού.

Αναστολή γαστρικής έκκρισης

Ο χυμός, όπως καλείται το περιεχόμενο του στομάχου, διεγείρει την γαστρική έκκριση κατά την εντερική φάση. Παραδόξως όμως μερικές φορές, την αναστέλλει κατά τη γαστρική φάση. Αυτή η αναστολή οφείλεται στους παρακάτω μηχανισμούς :

- Η παρουσία της τροφής στο λεπτό έντερο προκαλεί έκλυση του *γαστροεντερικού αντανακλαστικού*, με το οποίο προκαλείται αναστολή της γαστρικής έκκρισης. Το αντανακλαστικό αυτό εξυπηρετείται από το εντερικό νευρικό σύστημα και από τα εξωεντερικά συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα. Εκλύεται από τη



διάταση του λεπτού εντέρου λόγω της παρουσίας της τροφής, από την παρουσία οξέος και προϊόντων διάσπασης πρωτεϊνών στο λεπτό έντερο ή από τον ερεθισμό του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Το αντανακλαστικό αυτό εμπλέκεται και στον πολύπλοκο μηχανισμό που διέπει τον ρυθμό κένωσης του στομάχου.

- Με την παρουσία οξέος, λίπους, προϊόντων διασπάσεως των πρωτεϊνών, υπέρτονου ή υπότονου υγρού, είτε οποιουδήποτε ερεθιστικού παράγοντα στο άνω τμήμα του λεπτού εντέρου προκαλείται η έκκριση διαφόρων ορμονών από το έντερο. Ανάμεσα σε αυτές, ιδιαίτερος σημαντική θέση κατέχει η εκκριματίνη, η οποία εκτός από την δράση της στην έκκριση του παγκρεατικού υγρού, ασκεί και ανασταλτική δράση στην έκκριση του στομάχου. Επίσης, άλλες τρεις ορμόνες, το *γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο*, το *αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο* και η *σωματοστατίνη* ασκούν ασθενή ανασταλτική επίδραση επί της γαστρικής έκκρισης.

Ο σκοπός της αναστολής της γαστρικής έκκρισης από τους εντερικούς παράγοντες, είναι η επιβράδυνση της κενώσεως του στομάχου, όταν το λεπτό έντερο είναι πλήρες και δεν μπορεί να δεχθεί επιπλέον περιεχόμενο. Έτσι επιτυγχάνεται και αναστολή της γαστρικής έκκρισης, αλλά και περιορισμός της κινητικότητας του στομάχου.

Εκκρίσεις των σωληνοειδών αδένων του στομάχου

Ο βλεννογόνος του στομάχου έχει τρεις τύπους σωληνοειδών αδένων που είναι :

Οι *καρδιακοί αδένες*, οι οποίοι είναι ολιγάριθμοι και βρίσκονται πλησίον του καρδιακού στομίου του στομάχου. Αποτελούνται κυρίως από βλεννογόνια κύτταρα που εκκρίνουν βλέννη.

Οι *ιδίως γαστρικοί (ή οξινογόνοι) αδένες*, οι οποίοι βρίσκονται στην εσωτερική επιφάνεια του σώματος και του θόλου του στομάχου και εκκρίνουν: - υδροχλωρικό οξύ, από τα καλυπτήρια κύτταρα

- ισταμίνη, από τα σιτευτικά κύτταρα (ή κύτταρα Ehrlich)
- πεψιγόνο, από τα θεμέλια κύτταρα κυρίως
- ενδογενή παράγοντα, από τα καλυπτήρια κύτταρα
- βλέννη, από τα βλενώδη ανχενικά κύτταρα

Οι *πυλωρικοί αδένες* οι οποίοι βρίσκονται στο βλεννογόνο του πυλωρικού άντρου και εκκρίνουν :

- βλέννη, κατά κύριο λόγο, από τα βλεννογόνια κύτταρα
- πεψιγόνο, σε μικρή ποσότητα, από τα θεμέλια κύτταρα
- γαστρίνη, από τα εντεροενδοκρινή κύτταρα (κύτταρα G)
- σωματοστατίνη, από τα ενδοκρινή κύτταρα (κύτταρα D)

Έκκριση βλέννης

Η βλέννη παριστά παχύρρευστο έκκριμα που αποτελείται κυρίως από ύδωρ και ηλεκτρολύτες καθώς και από ένα μίγμα διαφόρων γλυκοπρωτεϊνών, που αποτελούνται από μεγαλομόριακούς πολυσακχαρίτες συνδεδεμένους με μικρότερα μόρια πρωτεΐνης. Η βλέννη εμφανίζει μικροδιαφορές όσον αφορά στη σύνθεσή της στα διάφορα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε όλες όμως τις περιπτώσεις παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά χαρακτηριστικά, τα οποία την καθιστούν



εξαιρετικό λυπαντικό, καθώς και σημαντικό μηχανικό προστατευτικό στοιχείο του πεπτικού σωλήνα. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα ακόλουθα :

- εμφανίζει προσκολλητικές ιδιότητες που την καθιστούν ικανή να προσκολλάται στερεά στα τεμαχίδια της τροφής και άλλων ουσιών. Επίσης έχει την ιδιότητα να απλώνεται σε λεπτό στρώμα σε επιφάνειες.
- διαθέτει αρκετό σώμα ώστε να επενδύει το τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα, εμποδίζοντας έτσι την άμεση επαφή της τροφής με το βλεννογόνο.
- προβάλλει μικρή μόνο αντίσταση κατά τη διολίσθηση της τροφής και έτσι τα τεμάχια της τροφής μετακινούνται μέσα στον πεπτικό σωλήνα με μεγάλη ευκολία.
- συγκρατεί μεταξύ τους τα τεμάχια των κοπράνων για τον σχηματισμό της μάζας των κοπράνων που αποβάλλονται με την αφόδευση.
- ανθίσταται στην πέψη από τα ένζυμα του γαστρεντερικού σωλήνα.

Οι γλυκοπρωτεΐνες της βλέννης έχουν ιδιότητες αμφολύτου και έτσι μπορεί να εξουδετερώσει μικρά ποσά τόσο οξέων όσο και βάσεων. Επιπλέον μέσα στη βλέννη συχνά περιέχονται μικρά ποσά διττανθρακικών, με τα οποία επιτυγχάνεται η εξουδετέρωση των οξέων.

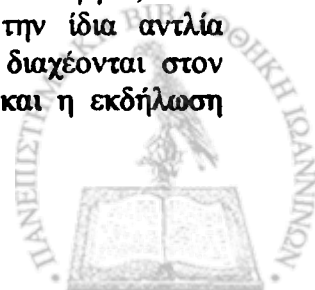
Εκκριση υδροχλωρικού οξέος

Ο στόμαχος εκκρίνει περίπου 2 λίτρα υδροχλωρικού οξέος ημερησίως. Το υδροχλωρικό οξύ εκκρίνεται από τα καλυπτήρια κύτταρα, των οποίων το έκκριμα εμφανίζει pH 0,9-1,5. Το ποσό του εκκρινόμενου οξέος εξαρτάται από τον ολικό αριθμό αυτών των κυττάρων, ο οποίος σε μερικά άτομα είναι εκ γενετής oligότερα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις ο αριθμός τους είναι μικρότερος του φυσιολογικού λόγω ανοσοποιητικής καταστροφής τους π.χ. όπως συμβαίνει επί της κακοήθους αναμίας. Η μεγαλύτερη του φυσιολογικού περιεκτικότητα του γαστρικού υγρού σε υδροχλωρικό οξύ ονομάζεται *υπερχλωρυδρία*, μικρότερη *υποχλωρυδρία*, ενώ η παντελής απουσία του συνιστά την *αχλωρυδρία*. *Αχυλία* ονομάζεται η παθολογική εκείνη κατάσταση όπου το γαστρικό υγρό δεν περιέχει ούτε υδροχλωρικό οξύ, ούτε γαστρικά ένζυμα π.χ. σε προχωρημένη ατροφία των γαστρικών αδένων.

Η παρουσία του υδροχλωρικού οξέος στο γαστρικό υγρό είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων. Ασκεί επίσης αντισηπτική δράση με την καταστροφή και την αδρανοποίηση των προσλαμβανόμενων μαζί με την τροφή μικροοργανισμών.

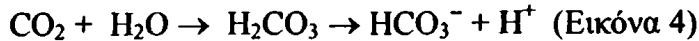
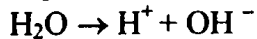
Ο μηχανισμός έκκρισης του υδροχλωρικού οξέος από τα καλυπτήρια κύτταρα δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένος. Τα καλυπτήρια κύτταρα εκκρίνουν ιόντα H^+ σε συγκέντρωση 3 εκατομμύρια φορές μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται στο αίμα. Η συγκέντρωση του υδροχλωρικού οξέος που εκκρίνεται από τα καλυπτήρια κύτταρα είναι περίπου 160 mM.

Τα καλυπτήρια κύτταρα εμφανίζουν σύστημα ενδοκυτταρίων μικροσωληνίσκων που περιέχουν το ένζυμο *καρβονική ανυδράση*. Το ένζυμο αυτό καταλύει την αντίδραση του CO_2 και του H_2O αποδίδοντας H_2CO_3 , το οποίο στην συνέχεια διίσταται σε H^+ και HCO_3^- . Μια πρωτογενής αντλία $H^+K^+-ATPάσης$ που εντοπίζεται στην προς τον αυλό μεμβράνη των καλυπτηρίων κυττάρων προωθεί ενεργά, ιόντα υδρογόνου μέσα στον αυλό του στομάχου. Συγχρόνως από την ίδια αντλία μεταφέρονται ενεργητικά ιόντα καλίου, τα οποία με την σειρά τους διαχέονται στον αυλό του στομάχου μέσω των διαύλων K^+ . Έτσι ερμηνεύεται και η εκδήλωση



υποκαλιαίμιας στους ασθενείς που εμφανίζουν υπερεμεσία. Η ενεργός μεταφορά ιόντων υδρογόνου και καλίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης με τη δράση της αντλίας H^+K^+ -ΑΤΡάσης καλείται πρωτογενής ενεργός μεταφορά.

Τα H^+ που συμμετέχουν στην πρωτογενή ενεργό μεταφορά προέρχονται από δύο αντιδράσεις :



Τα ιόντα του υδροξυλίου εξουδετερώνονται συνδεδεμένα με άλλα ιόντα υδρογόνου που προέρχονται από την αντίδραση του διοξειδίου του άνθρακα με το ύδωρ (2^η αντίδραση), σχηματίζοντας εκ νέου ύδωρ ($OH^- + H^+ \rightarrow H_2O$). Καθώς εκκρίνονται ιόντα υδρογόνου στον αυλό του στομάχου, τα όξινα ανθρακικά ιόντα (HCO_3^-) εκκρίνονται στην κυκλοφορία, ανταλασσόμενα με ιόντα χλωρίου (δευτερογενής ενεργός μεταφορά). Τα ιόντα χλωρίου ενώνονται με τα H^+ και σχηματίζουν υδροχλωρικό οξύ ($H^+ + Cl^- \rightarrow HCl$). Στην αναστολή της δράσης της αντλίας H^+K^+ -ΑΤΡάσης στηρίζεται η δράση των νεωτέρας γενεάς σκευασμάτων που χορηγούνται στην θεραπευτική αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους είναι τα φάρμακα που συνιστούν τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitors, PPIs). Η Εικόνα 4 παρουσιάζει σχηματικά τους μηχανισμούς έκκρισης του υδροχλωρικού οξέος.

Τέσσερις παράγοντες ελέγχουν την λειτουργία της H^+K^+ -ΑΤΡάσης και κατ' επέκταση την απελευθέρωση του υδροχλωρικού οξέος. Η γαστρίνη, η ακετυλοχολίνη, η ισταμίνη και η σωματοστατίνη. Οι μεμβράνες των καλυπτηρίων κυττάρων περιέχουν υποδοχείς και των τεσσάρων αυτών μορίων. Η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση του οξέος, ενώ η γαστρίνη, η ακετυλοχολίνη και η σωματοστατίνη την επάγουν. Η ισταμίνη είναι πολύ σημαντική στην έκκριση του υδροχλωρικού οξέος και εκτός από τον σημαντικό ρόλο της στη έκκριση του γαστρικού οξέος, επάγει και την δράση της γαστρίνης και της ακετυλοχολίνης.

Έκκριση ισταμίνης

Μεγάλα ποσά ισταμίνης υπάρχουν στα ιστιοκύτταρα και στα ενδοκρινικά κύτταρα στις περιοχές του γαστρικού βλεννογόνου όπου εντοπίζονται τοιχωματικά κύτταρα. Σιτευτικά κύτταρα εντοπίζονται κοντά στα τοιχωματικά κύτταρα σε αναλογία ενός σιτευτικού προς 2-3 τοιχωματικά κύτταρα. Τα περισσότερα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη που ήδη αναφέρθηκε παραπάνω, ότι δηλαδή η ισταμίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην διέγερση της έκκρισης του γαστρικού οξέος. Επιπλέον δρα συνεργικά με την γαστρίνη και τη χοληνεργική δραστηριότητα στα τοιχωματικά κύτταρα, τα οποία φέρουν υποδοχείς τόσο για την ισταμίνη, όσο και για τη γαστρίνη, την ακετυλοχολίνη και τη σωματοστατίνη. Η ισταμίνη διεγείρει την έκκριση του γαστρικού οξέος αυξάνοντας την μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) των τοιχωματικών κυττάρων και με αυτό τον τρόπο ενεργοποιείται η πρωτεϊνική κινάση που εξαρτάται από την κυκλική AMP. Η γαστρίνη και οι χοληνεργικοί παράγοντες που δεν διεγείρουν την παραγωγή κυκλικής AMP, διεγείρουν την έκκριση οξέος μέσω της αύξησης του ενδοκυτταροπλασματικού άσβεστίου των τοιχωματικών κυττάρων. Η ισταμίνη τέλος επάγει τη δράση τόσο της γαστρίνης όσο και της ακετυλοχολίνης. Σε όλα αυτά στηρίζεται η δράση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους, των ανταγωνιστών των H_2 -υποδοχέων (ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη κ.λ.π.).



Έκκριση πεψίνης

Από τα θεμέλια κύτταρα των γαστρικών αδένων , αλλά και από τα βλενώδη κύτταρα παράγονται διάφοροι τύποι πεψινογόνου. Κατά την έκκρισή του το πεψινογόνο δεν εμφανίζει πεπτική δραστηριότητα. Μόλις όμως έρθει σε επαφή με το υδροχλωρικό οξύ - και ιδιαίτερος όταν έρθει σε επαφή με την ήδη σχηματισθείσα πεψίνη μαζί με υδροχλωρικό οξύ - τότε ενεργοποιείται και μετατρέπεται σε ενεργοποιημένη πεψίνη. Κατ' αυτή τη διεργασία, του μόριου του πεψινογόνου , το οποίο έχει μοριακό βάρος 42.500 kD , διασπάται και σχηματίζει το μόριο της πεψίνης που έχει μοριακό βάρος 35.000 kDa.

Η πεψίνη είναι δραστικό πρωτεολυτικό ένζυμο που δρα σε όξινο περιβάλλον (pH < 3,5) με ανώτερο σημείο μεταξύ pH 1,5-2 . Όταν το pH είναι μεγαλύτερο του 5 παρουσιάζει ελάχιστη πρωτεολυτική δράση ή αδρανοποιείται. Το ένζυμο αυτό μετουσιώνεται και αδρανοποιείται πλήρως σε ουδέτερο ή αλκαλικό pH. Γι' αυτό η παρουσία του υδροχλωρικού οξέος είναι πολύ σημαντική για την δραστηριοποίηση της πεψίνης.

Πάρα πολλά είδη πεψινογόνων και των αντιστοιχών πεψινών υπάρχουν στο γαστρικό υγρό. Τα πεψινογόνα αυτά έχουν ταξινομηθεί με ανοσοχημικές μεθόδους σε PGI (πεψινογόνα 1 έως 5) ή PG II (πεψιγόνα 6 και 7). Το πεψινογόνο I βρίσκεται στα θεμέλια και βλενοπαραγωγά κύτταρα του σώματος και του θόλου του στομάχου. Το πεψινογόνο II βρίσκεται στα κύτταρα των πυλωρικών αδένων , των αδένων του Βγύνπερ στο δωδεκαδάκτυλο, στα βλενοπαραγωγά κύτταρα των αδένων της καρδιακής μοίρας του στομάχου και στα ίδια κύτταρά που βρίσκεται το PG I. Τόσο το PG I όσο και το PG II ανευρίσκονται στο αίμα , ενώ το PG I ανιχνεύεται και στα ούρα. Γενικά υπάρχει άμεση συσχέτιση της συγκέντρωσης του PG I στον ορό και της μέγιστης έκκρισης γαστρικού οξέος.

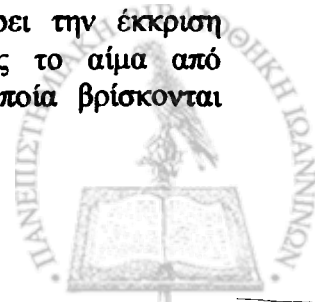
Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση του πεψινογόνου αποτελεί κάποιο εισερχόμενο ερέθισμα από το νευρικό σύστημα προς τα θεμέλια κύτταρα. Κατά την διάρκεια της κεφαλικής, της γαστρικής και της εντερικής φάσης , η έκκριση του πεψινογόνου επηρεάζεται από τους ίδιους παράγοντες που διέπουν την έκκριση του υδροχλωρικού οξέος. Έτσι η έκκριση του πεψινογόνου και του υδροχλωρικού οξέος βαίνουν παράλληλα.

Έκκριση του ενδογενούς παράγοντα

Ο ενδογενής παράγοντας εκκρίνεται από τα καλυπτήρια κύτταρα μαζί με το υδροχλωρικό οξύ και είναι απαραίτητος για την απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ από τον ειλέο. Γι' αυτό , όταν τα καλυπτήρια κύτταρα αδυνατούν να παράγουν υδροχλωρικό οξύ , όπως επί παραδείγματι συμβαίνει στην χρόνια γαστρίτιδα, ο ασθενής δεν αναπτύσσει μόνο αχλωρυδρία, αλλά και μεγαλοβλαστική (κακοήθη) αναιμία , εξαιτίας της αδυναμίας ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων λόγω της ελλείψεως της B₁₂.

Έκκριση γαστρίνης

Η γαστρίνη είναι η ισχυρότερη γνωστή ουσία που διεγείρει την έκκριση γαστρικού οξέος. Η γαστρίνη περιέχεται και εκκρίνεται προς το αίμα από κυτταροπλασματικά εκκριτικά κοκκία των κυττάρων G , τα οποία βρίσκονται



διασπαρμένα, μεμονωμένα ή σε μικρές ομάδες, ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα του μέσου και βαθύτερου τμήματος των αδένων του πυλωρού. Γαστρίνη υπάρχει επίσης και στο βλεννογόνο του δωδεκαδάκτυλο και να ισούται με το 10% της συγκέντρωσης της γαστρίνης στο άντρο. Η γαστρίνη είναι ένα πολυπεπτιδίο και βρίσκεται στα σωματικά υγρά και στους ιστούς σε πολλαπλούς μοριακούς τύπους. Ο σημαντικότερος τύπος της γαστρίνης είναι το δεκαπεπτιδίο γαστρίνης (G17), το οποίο περιέχει 17 αμινοξέα :

G17 Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

Η δραστηριότητα της γαστρίνης εκδηλώνεται με τα τέσσερα τελευταία αμινοξέα της πεπτιδικής αλυσού.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση παριστά την μεταφορά των προϊόντων της πέψης της τροφής, μαζί με τις βιταμίνες, το ύδωρ, τους ηλεκτρολύτες και τα ιχνοστοιχεία, από το έντερο στην κυκλοφορία.

Υδατάνθρακες

Η πρόσληψη υδατανθράκων σε μια τυπική διαίτα, κυμαίνεται από 250-500 g ημερησίως. Οι υδατάνθρακες που προσλαμβάνονται με τις τροφές είναι στην πλειονότητά τους *πολυσακχαρίτες* (άμυλο, κυτταρίνη, γλυκαγόνο) ή *δισακχαρίτες* (σουκρόζη, λακτόζη, μαλτόζη), ενώ σε μικρές ποσότητες εμπεριέχονται και *μονοσακχαρίτες* (γλυκόζη, φρουκτόζη, γαλακτόζη). Οι πολυσακχαρίτες και οι δισακχαρίτες διασπώνται σε μονοσακχαρίτες. Οι διάσπασεις αυτές είναι υδρολυτικές, δηλαδή σε κάθε διασπώμενο δεσμό, με την επίδραση ειδικού ενζύμου, προστίθεται ένα μόριο ύδατος. Κατά τη διάσπαση αυτή απελευθερώνεται με τη μορφή θερμότητας ελάχιστο μόνο ποσό της περιεχομένης στο μόριο ενέργειας. Έτσι το μεγαλύτερο ποσό της αρχικής ενέργειας που περιέχεται σε κάθε μόριο, εξακολουθεί να περιέχεται μέσα στα προϊόντα διάσπασης, τα οποία απομυζούνται από τον οργανισμό.

Η πέψη του αμύλου αλλά και του γλυκογόνου αρχίζει στο στόμα, με τη δράση της *σιελικής αμυλάσης*, συνεχίζεται στο άνω τμήμα του στομάχου πριν την καταστροφή της αμυλάσης από το γαστρικό οξύ του στομάχου και ολοκληρώνεται στο λεπτό έντερο με τη δράση της *παγκρεατικής αμυλάσης*. Το άμυλο με την δράση των δύο προαναφερθέντων αμυλασών μετατρέπεται σε έναν δισακχαρίτη, τη *μαλτόζη*, και σε ένα μείγμα μικρών, διακλαδιζόμενων αλυσίδων μορίων *γλυκόζης*.

Η μαλτόζη, αλλά και οι λοιποί δισακχαρίτες όπως η *σουκρόζη* και η *λακτόζη*, με τη δράση των ενζύμων *μαλτάση*, *σακχαράση* και *λακτάση* αντίστοιχα που βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου, διασπώνται σε μονοσακχαρίτες. Οι μονοσακχαρίτες αυτοί είναι η *γλυκόζη*, η *φρουκτόζη* και η *γαλακτόζη* αντίστοιχα. Η γλυκόζη και η γαλακτόζη μεταφέρονται από το εντερικό επιθήλιο στην κυκλοφορία με ενεργό συμμεταφορά Na^+ , ενώ η φρουκτόζη μεταφέρεται με διευκολυνόμενη διάχυση.

Η κυτταρίνη και ορισμένοι άλλοι σύνθετοι πολυσακχαρίτες που βρίσκονται στα λαχανικά, δεν μπορούν να διασπαστούν από τα ένζυμα και προωθούνται στο παχύ έντερο όπου μεταβολίζονται μερικώς από βακτήρια.



Η πλειοψηφία των υδατανθράκων πέπτεται και απορροφάται στο αρχικό τμήμα του λεπτού εντέρου.

Πρωτεΐνες

Ένας φυσιολογικός ενήλικας χρειάζεται μόνο 50-50g πρωτεΐνης ημερησίως για την πρόσληψη των απαραίτητων αμινοξέων και για την αναπλήρωση του αζώτου των αμινοξέων που μετατρέπεται σε ουρία. Η τυπική διατροφή περιέχει περίπου 125 g πρωτεΐνης ημερησίως. Επιπλέον, μια μεγάλη ποσότητα πρωτεϊνών εκκρίνεται στην γαστρεντερική οδό ή εισέρχεται σε αυτή με την μορφή αποδομημένων προϊόντων επιθηλιακών κυττάρων, ως ένζυμα και ως βλέννη. Ανεξάρτητα όμως από την πηγή προέλευσής τους, οι περισσότερες πρωτεΐνες στον αυλό διασπώνται σε αμινοξέα και απορροφούνται από το λεπτό έντερο.

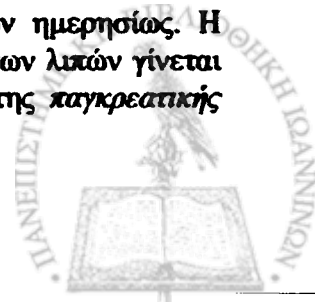
Οι πρωτεΐνες διασπώνται σε πεπτίδια με την δράση ειδικών ενζύμων, των πεπτιδασών. Ειδικότερα η διεργασία αυτή στο στόμαχο επιτυγχάνεται με τη δράση της *πεψίνης*, ενώ στο λεπτό έντερο επιστατείται από τα ένζυμα *θρυψίνη* και *χυμοθρυψίνη*, τα οποία είναι πρωτεάσες που εκκρίνονται από το πάγκρεας. Τα πεπτίδια αυτά πέπτονται στην συνέχεια σε *ελεύθερα αμινοξέα* με την δράση της *παγκρεατικής καρβοπεπτιδάσης*, ενζύμου που διασπά τα αμινοξέα από την καρβοξυλομάδα και των *αμινοπεπτιδασών*, ενζύμων που διασκούν τα αμινοξέα στην αμινομάδα. Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται στη αυλική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου. Υπάρχουν τουλάχιστον 20 διαφορετικές πεπτιδάσες που εντοπίζονται στην ελεύθερη επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων με διαφορετικές ιδιότητες ως προς τους πεπτιδικούς δεσμούς που διασπούν.

Στην συνέχεια τα ελεύθερα αμινοξέα εισέρχονται στα επιθηλιακά κύτταρα με δευτερογενή ενεργητική μεταφορά, συνεξυγμένα με νάτριο. Υπάρχουν διάφοροι *μεταφορείς*, με διαφορετική ειδικότητα καθένas για τα διάφορα είδη αμινοξέων. Μικρές αλυσίδες με δύο ή τρία αμινοξέα απορροφώνται επίσης με δευτερογενή ενεργό συμμεταφορά ιόντων υδρογόνου. Αυτό βρίσκεται σε αντιδιαστολή με την απορρόφηση των υδατανθράκων όπου μόρια μεγαλύτερα των μονοσακχαριτών δεν απορροφούνται. Στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου αυτά τα δι- και τρι-πεπτίδια υδρολύονται σε αμινοξέα τα οποία μεταφέρονται στην κυκλοφορία με διευκολυνόμενη διάχυση. Περίπου τα μισά αμινοξέα προέρχονται από αυτή τη διαδικασία πρόσληψης των μικροπεπτιδίων. Όπως συμβαίνει και με τους υδατάνθρακες, το μεγαλύτερο τμήμα της πέψης και της απορρόφησης των πρωτεϊνών ολοκληρώνεται στο αρχικό άνω τμήμα του λεπτού εντέρου.

Ελάχιστες ποσότητες ολόκληρων πρωτεϊνών μπορεί να διαπεράσουν το εντερικό επιθήλιο, χωρίς προηγουμένως να έχουν υποστεί διάσπαση. Αυτό επιτυγχάνεται με τις διαδικασίες της ενδοκυττάρωσης και της εξωκυττάρωσης. Η ικανότητα απορρόφησης ολόκληρων πρωτεϊνών είναι μεγαλύτερη στα βρέφη σε σχέση με τους ενήλικες. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι και τα αντισώματα που περιέχονται στο μητρικό γάλα προσδίδοντας έτσι ανοσία στο βρέφος μέχρι να αρχίσει το ίδιο να παράγει τα δικά του αντισώματα.

Λίπη

Σε μια τυπική διατροφή περιέχονται περίπου 25-160g λιπών ημερησίως. Η πλειοψηφία των λιπών έχουν την μορφή *τριγλυκεριδίων*. Η πέψη των λιπών γίνεται σχεδόν αποκλειστικά στο λεπτό έντερο με την δράση ενός ενζύμου, της *παγκρεατικής*



λιπάσης. Η λιπάση καταλύει τη διάσπαση των δεσμών που ενώνουν τα λιπαρά οξέα με το πρώτο και τρίτο άτομο άνθρακος της γλυκερόλης, παράγοντας δύο ελεύθερα λιπαρά οξέα και ένα μονογλυκερίδιο.

Τα λίπη που προσλαμβάνονται με την τροφή είναι αδιάλυτα στο ύδωρ και συσσωρεύονται σε μεγάλα σφαιρίδια λιπιδίων στο άνω τμήμα του στομάχου. Η παγκρεατική λιπάση είναι διαλυτή στο ύδωρ και η πεπτιδική δράση της πραγματοποιείται μόνο στην επιφάνεια του σφαιρολιπιδίου. Είναι προφανές ότι εάν το μεγαλύτερο ποσό των λιπών ήταν με την μορφή σφαιρολιπιδίων, η πέψη τους θα γινόταν με πολύ αργό ρυθμό. Ο ρυθμός όμως αυτός επιταχύνεται σημαντικά με την διάσπαση των μεγάλων σφαιρολιπιδίων σε μικρότερα σφαιρίδια διαμέτρου 1 μm. Έτσι αυξάνεται η συνολική επιφάνεια όπου μπορεί να δράσει η λιπάση. Με κάθε υποδιπλασιασμό της διαμέτρου των σταγονιδίων, η ολική επιφάνεια τους διπλασιάζεται. Η διεργασία αυτή ονομάζεται *γαλακτοματοποίηση*. Η γαλακτοματοποίηση για να πραγματοποιηθεί πρέπει να ισχύουν οι εξής προϋποθέσεις: (α) μηχανική διάσπαση των μεγαλύτερων σφαιρολιπιδίων σε μικρότερα λιποσταγονίδια και (β) ύπαρξη ενός παράγοντα γαλακτοποίησης που θα εμποδίζει την επανασυσσώρευση των λιπιδιακών σταγονιδίων σε μεγάλα σφαιρολιπίδια. Η μηχανική διάσπαση επιτυγχάνεται με την συστολή του εντέρου που κονιοποιεί και αναμιγνύει το περιεχόμενο του πεπτικού σωλήνα. Τα φωσφολιπίδια της τροφής, καθώς και τα φωσφολιπίδια και τα χολικά άλατα που εκκρίνονται από την χολή συνιστούν τους παράγοντες γαλακτοματοποίησης.

Τα *φωσφολιπίδια* είναι αμφιπολικά μόρια αποτελούμενα από δύο αλυσίδες μη πολικών λιπαρών οξέων συνδεδεμένων με ένα μόριο γλυκερόλης. Τα *χολικά άλατα* είναι επίσης αμφιπολικά μόρια και σχηματίζονται στο ήπαρ από χοληστερόλη. Τα μη πολικά μέρη των φωσφολιπιδίων και των χολικών αλάτων έρχονται σε επαφή με το μη πολικό τμήμα των λιποσταγονιδίων εκθέτοντας έτσι το πολικό τμήμα τους στον υδάτινο περιβάλλοντα χώρο. Ταυτόχρονα, τα λιποσταγονίδια με τους γαλακτοματοποιητικούς αυτούς παράγοντές τους αλληλοαπωθούνται εμποδίζοντας έτσι την επανασυσσώρευσή τους. Η επικάλυψη των λιποσταγονιδίων με τους παράγοντες γαλακτοποίησης εμποδίζει την πρόσβαση της υδροδιαλυτής λιπάσης στο λιπιδικό υπόστρωμά τους. Γι' αυτό εκκρίνεται από το πάγκρεας ένα ένζυμο, η *συλλιπάση* (ή *κολιπάση*), η οποία είναι ένα αμφιπολικό μόριο που προσδέεται στην επιφάνεια του λιποσταγονιδίου. Η συλλιπάση αυτή συνδέει τη λιπάση συγκρατώντας την στην επιφάνεια του λιποσταγονιδίου.

Με την δράση λοιπόν της παγκρεατικής λιπάσης, που παρέχεται από το παγκρεατικό υγρό σε μεγάλη ποσότητα, πέπτονται σε λίγα μόνο λεπτά όλα τα τριγλυκερίδια που έρχονται σε επαφή με αυτήν. Έτσι όμως η συσσωρευση μονογλυκεριδίων και λιπαρών οξέων γύρω από τα λιποσταγονίδια που πέπτονται τάχιστα, δυνατόν να αναστείλει την περαιτέρω πρόοδο της πέψης. Τα χολικά άλατα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των μονογλυκεριδίων και των λιπαρών οξέων. Αυτό επιτυγχάνεται με την δημιουργία των μικκυλίων με την δράση των χολικών αλάτων. Τα μικκύλια έχουν την ίδια ακριβώς δομή με τα γαλακτοματοποιημένα λιποσταγονίδια με τη διαφορά ότι είναι μικρότερα σε διάμετρο (4-7μm). Τα μικκύλια αποτελούνται από χολικά άλατα, λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια που βρίσκονται στα πολικά τμήματα του μικκυλίου, ενώ τα μη πολικά τμήματα συνιστούν τον πυρήνα του μικκυλίου. Ο πυρήνας του μικκυλίου περιέχει επίσης μικρές ποσότητες μη πολικών λιποδιαλυτών βιταμινών και χοληστερόλης. Μέσα στα μικκύλια τα ουδέτερα λίπη, τα διγλυκερίδια και τα μονογλυκερίδια διασπώνται τάχιστα σε γλυκερίνη και λιπαρά οξέα με την δράση μιας ενδοκυτταρικής λιπάσης. Η γλυκερίνη φέρεται προς τα αιμοφόρα τριχοειδή. Τα λιπαρά οξέα,



προϊόντα διάσπασης των περιεχομένων στα μικκύλια λιπών, εφ' όσον περιέχουν πέραν των 16 ατόμων άνθρακος, εστεροποιούνται προς ουδέτερο λίπος. Στην συνέχεια μαζί με τη χοληστερίνη, τα φωσφολιπίδια και μια ειδική κυτταροεκκρινόμενη πρωτεΐνη σχηματίζουν τα *χυλομικρά*, τα οποία δια της λέμφου αποχετεύονται προς την κυκλοφορία. Λιπαρά οξέα με μικρότερο αριθμό ατόμων (όπως τα λίπη του γάλακτος) φέρονται στα αιμοφόρα τριχοειδή και στην συνέχεια δια της πυλαίας στο ήπαρ. Κατά την διάρκεια απομυζήσεως λίπους εμφανίζονται *χυλομικρά* στο πλάσμα με αποτέλεσμα το τελευταίο να έχει όψη θολερή (*σιτισιογενής λιπαιμία*).

Βιταμίνες

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες (A,D,E,K) ακολουθούν την ίδια οδό απορρόφησης με τα λίπη, διαλυόμενες στα μικκύλια. Έτσι σε κάθε διαταραχή των χολικών εκκρίσεων, δυνατόν να παρουσιαστεί και διαταραχή στην απορρόφηση των βιταμινών αυτών. Επί στεατόρροιας εμφανίζεται έλλειψη των βιταμινών αυτών και ιδίως της βιταμίνης K με αποτέλεσμα την εγκατάσταση υποθρομβιναϊμίας και την εκδήλωση αιμορραγιών. Επί χρονίας στεατόρροιας παρατηρείται στέρηση τόσο της βιταμίνης D όσο και της βιταμίνης A.

Αντιθέτως, όλες οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες, με εξαίρεση την B₁₂, απορροφούνται με τον μηχανισμό της διάχυσης ή της διευκολυνόμενης μεταφοράς. Η βιταμίνη B₁₂ (κυανοκοβαλαμίνη) είναι ένα μεγάλο ηλεκτρικά φορτισμένο μόριο. Για την απορρόφηση της συνδέεται με μια πρωτεΐνη που ονομάζεται *ενδογενής παράγοντας του Castle*, που παράγεται από τα οξιγόνα (γαστρικά) κύτταρα του στομάχου. Στην συνέχεια, το σύμπλοκο βιταμίνης-πρωτεΐνης, συνδέεται με ειδικές περιοχές των επιθηλιακών κυττάρων του τελικού ειλεού, όπου η βιταμίνη B₁₂ απορροφάται με την διαδικασία της ενδοκυττάρωσης.

Ύδωρ και ηλεκτρολύτες

Το *ύδωρ* είναι το κυρίαρχο συστατικό του περιεχομένου του στομάχου. Η ποσότητα του ύδατος που περιέχεται μέσα στο στόμαχο και προωθείται προς το λεπτό έντερο είναι περίπου 8 λίτρα και αποτελεί άθροισμα του προσλαμβανόμενου και του εκκρινόμενου ύδατος. Από αυτό μόλις το 1.5 λίτρο καταλήγει στο παχύ έντερο, αφού το 80% της ολικής ποσότητας του ύδατος απορροφάται στο λεπτό έντερο. Μικρές μόνο ποσότητες ύδατος απορροφούνται στον στόμαχο, δεδομένου ότι ο στόμαχος έχει σχετικά μικρή επιφάνεια για διάχυση και δεν διαθέτει μηχανισμούς που θα μπορούσαν να δημιουργήσουν ωσμωτικές διαφορές που θα οδηγούσαν σε απορρόφηση ύδατος. Οι επιθηλιακές μεμβράνες του λεπτού εντέρου είναι πολύ διαπερατές για το ύδωρ με αποτέλεσμα την καθαρή διάχυση ύδατος δια μέσου του επιθηλίου όταν δημιουργούνται διαφορές στην συγκέντρωση του ύδατος ανάμεσα στα διάφορα διαμερίσματα, συνεπεία της απορρόφησης διαλυμένων ουσιών.

Το *νάτριο* κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην ενεργό μεταφορά διαλυμένων ουσιών. Η απορρόφηση του νατρίου επιτυγχάνεται με πρωτογενή ενεργό μεταφορά χρησιμοποιώντας την αντλία Na⁺-K-ATPάσης. Το *χλώριο* και τα *διπτανθρακικά* απορροφούνται μαζί με τα ιόντα νατρίου. Από τον εντερικό σωλήνα απορροφούνται επίσης και το *κάλιο*, το *μαγνήσιο* και το *ασβέστιο*. Από τα ιχνοστοιχεία ιδιαίτερη μνεία θα γίνει για τον σίδηρο, λόγω της μεγάλης κλινικής σημασίας του.



Η απορρόφηση του σιδήρου εξαρτάται από τα επίπεδα του σιδήρου στον οργανισμό. Μόλις το 10% του ημερησίως προσλαμβανομένου σιδήρου απορροφάται από το αίμα. Τα ιόντα του σιδήρου εισέρχονται στα επιθηλιακά κύτταρα με ενεργό μεταφορά, όπου η πλειοψηφία τους συνδέεται με τη φερριτίνη. Το σύμπλεγμα φερριτίνης-σιδήρου δρα ως ενδοκυτταρική αποθήκη σιδήρου. Ο σίδηρος που δεν δεσμεύεται από τη φερριτίνη απελευθερώνεται στο αίμα όπου κυκλοφορεί ενωμένος με μια πρωτεΐνη του πλάσματος, την τρανφερρίνη. Η πλειοψηφία του σιδήρου που είναι ενωμένος με την φερριτίνη στα επιθηλιακά κύτταρα, απελευθερώνεται εκ νέου στον εντερικό αυλό όταν τα εντερικά κύτταρα στην κορυφή της λάχνης αποδομούνται και αποβάλλονται με τα κόπρανα.

Όταν οι αποθήκες του σιδήρου είναι γεμάτες, η αυξημένη συγκέντρωση του ελεύθερου σιδήρου στο πλάσμα και στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, οδηγεί σε αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης της φερριτίνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη δέσμευση του σιδήρου στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και στην μειωμένη απόδοσή του στην κυκλοφορία. Αντιθέτως όταν τα αποθέματα του σιδήρου ελαττώνονται, π.χ. κατά την ανάπτυξη του σώματος, την εγκυμοσύνη ή μεθαιμορραγικά η παραγωγή και η συγκέντρωση της φερριτίνης μειώνεται. Έτσι αυξάνεται ο αδέσμευτος σίδηρος, ο οποίος είναι διαθέσιμος για απελευθέρωση στην κυκλοφορία.

Οι ημερήσιες ανάγκες του σιδήρου, οι οποίες είναι ικανές να αναπληρώσουν τον αποβαλλόμενο σίδηρο είναι περίπου 1mg/24ωρο. Στις γυναίκες οι ημερήσιες ανάγκες είναι διπλάσιες (2mg/24ωρο) λόγω των αυξημένων απωλειών σιδήρου με την έμμηνου ρύση.

Ο σίδηρος απορροφάται κυρίως στο 12/λο και το ανώτερο τμήμα της νήστιδας υπό την μορφή διασθενών ιόντων. Η βιταμίνη D ευνοεί την απορρόφηση του σιδήρου. Επί αβιταμίνωσης D η απορρόφηση του σιδήρου είναι μηδαμινή με αποτέλεσμα την ατελή ασβέστωση των οστών (ραχιτισμός). Η παραθορμόνη ευνοεί επίσης την απορρόφηση του σιδήρου. Ακόμη και το είδος της τροφής επηρεάζει την απορρόφηση του σιδήρου. Τροφές οι οποίες σχηματίζουν μη ιοντιζόμενες ενώσεις ασβεστίου παρεμποδίζουν την απορρόφηση του σιδήρου (λιπαρά οξέα, οξαλικά και φωσφορικά άλατα σε περίσσεια). Έτσι ο σίδηρος του κρέατος ή του ήπατος είναι περισσότερο απορροφήσιμος συγκριτικά από τον σίδηρο του κρόκου του αυγού, δεδομένου ότι ο τελευταίος περιέχει φωσφορικά άλατα που ενώνονται με το σίδηρο και σχηματίζουν αδιάλυτο σύμπλεγμα. Η παρουσία του υδροχλωρικού οξέος ευνοεί την απορρόφηση του σιδήρου. Επί αχλωρυδρίας δυνατόν να παρατηρηθεί αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου. Επίσης την απορρόφηση του σιδήρου διευκολύνει και το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C).

Κινητικότητα

Με τις κινήσεις του στομάχου εξυπηρετούνται τρεις βασικοί στόχοι :

- η αποθήκευση μεγάλης ποσότητας τροφής για όσο χρόνο απαιτείται για να παραληφθεί από το δωδεκαδάκτυλο,
- η ανάμιξη της τροφής με το γαστρικό υγρό, μέχρι το σχηματισμό ημίρρευστου μίγματος που ονομάζεται χυμός, και
- η βραδεία απόδοση της τροφής από το στόμαχο στο λεπτό έντερο, με ρυθμό κατάλληλο για τη φυσιολογική πέψη και απορρόφηση από το λεπτό έντερο.



Κατά την είσοδο της τροφής στο στόμαχο, αυτή διατάσσεται κατά συγκεντρικές στιβάδες στο σώμα και στον πυθμένα του στομάχου. Η τροφή που εισέρχεται τελευταία βρίσκεται κοντά στην εκβολή του οισοφάγου, ενώ εκείνη που εισήλθε προηγουμένως, διατάσσεται πλησιέστερα προς το τοίχωμα του στομάχου. Φυσιολογικά, με την είσοδο της τροφής στον στόμαχο, εκλύεται αντανακλαστικό που εκπορεύεται από τα πνευμονογαστρικά νεύρα και σκοπό έχει την ελάττωση του τόνου του μυϊκού τοιχώματος του στομάχου. Έτσι το τοίχωμα του στομάχου μπορεί να διογκωθεί προοδευτικά προς τα έξω για να χωρέσει ολοένα και μεγαλύτερη ποσότητα τροφής, μέχρι το όριο του 1,5 λίτρου. Η πίεση που επικρατεί στην κοιλότητα του στομάχου παραμένει σε χαμηλή τιμή μέχρι αυτό το όριο.

Το γαστρικό υγρό εκκρίνεται από τους *γαστρικούς αδένες*, οι οποίοι καλύπτουν ολόκληρο το τοίχωμα του σώματος του στομάχου εκτός από μια ταινιοειδή περιοχή που εντοπίζεται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου. Το γαστρικό υγρό έρχεται άμεσα σε επαφή με το τμήμα της αποθηκευμένης τροφής που βρίσκεται σε επαφή με την επιφάνεια του βλεννογόνου του στομάχου. Όταν ο στόμαχος είναι πλήρης, παρατηρούνται ασθενή περισταλτικά κύματα, τα οποία καλούνται *κύματα ανάμιξης* και διαπερνούν το σώμα του στομάχου με κατεύθυνση προς το πυλωρικό άντρο, με συχνότητα περίπου ίση με ένα κύμα ανά 20 sec. Τα κύματα αυτά προκαλούνται από τον βασικό ηλεκτρικό ρυθμό, ο οποίος συνίσταται σε *ηλεκτρικά βραδέα κύματα* που εμφανίζονται τυχαία στο τοίχωμα του στομάχου. Τα βραδέα κύματα μετακινούνται προς τα κατώτερα τμήματα του στομάχου και έτσι επιτυγχάνεται τόσο η ανάμιξη των εκκρίσεων με το εξωτερικό των αποθηκευμένων τροφών, όσο και η δημιουργία ασθενών προωθητικών δυνάμεων που μετακινούν την τροφή προς το άντρο. Σε πολλά τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα αυτά τα κύματα δεν είναι τόσο ισχυρά ώστε να προκαλέσουν μυϊκές συστολές, εκτός αν προκαλέσουν την γέννηση δυναμικών ενεργειών. Στον στόμαχο όμως οι θετικές κορυφές αυτών των δυναμικών υπερβαίνουν τον ουδό διέγερσης του μυϊκού χιτώνα, ακόμη και όταν δεν παράγονται δυναμικά ενεργειών.

Όταν ο στόμαχος είναι πλήρης, αυτές οι κινήσεις ανάμιξης συνήθως αρχίζουν από το μέσο περίπου του στομάχου. Όσο όμως προχωρεί η κένωση του στομάχου οι συστολές αυτές καθίστανται εντονότερες, ενώ το σημείο αφετηρίας τους μετατοπίζεται προς τα άνω, με αποτέλεσμα την προώθηση προς το πυλωρικό άντρο και των τελευταίων υπολειμμάτων της αποθηκευμένης τροφής. Στην συνέχεια όταν ο στόμαχος είναι τελείως άδειος, οι κινήσεις σταματούν για να επαναληφθούν όταν εισέλθει εκ νέου τροφή στον στόμαχο. Όσο τα περισταλτικά κύματα προχωρούν από το σώμα του στομάχου προς το πυλωρικό άντρο καθίστανται εντονότερα. Ορισμένα δε από αυτά είναι τόσο έντονα που μετατρέπονται σε ισχυρούς δακτυλίους περίσφιξης με τους οποίους το περιεχόμενο του πυλωρικού άντρου προωθείται προς τον πυλωρό. Οι δακτύλιοι αυτοί διαδραματίζουν επίσης πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάμιξη του περιεχομένου του στομάχου. Συγκεκριμένα, κάθε φορά που ένα περισταλτικό κύμα κατευθύνεται προς τον πυλωρό, δημιουργείται μια βαθιά εντομή στο περιεχόμενο του άντρου. Όμως το άνοιγμα του πυλωρού είναι τόσο μικρό που επιτρέπει με κάθε περισταλτικό κύμα την προώθηση προς τον δωδεκαδάκτυλο μόνο λίγων κυβικών εκατοστομέτρων του περιεχομένου του πυλωρικού άντρου. Επιπλέον κάθε φορά που ένα περισταλτικό κύμα πλησιάζει προς τον πυλωρό, ο πυλωρικός σφιγκτήρας συστέλλεται και αυτό αποτελεί άλλο ένα εμπόδιο για την προώθηση του περιεχομένου του στομάχου προς τον πυλωρό. Γι' αυτό το μεγαλύτερο μέρος του περιεχομένου του πυλωρικού άντρου συμπίεζεται και οπισθοδρομεί προς το σώμα του στομάχου. Έτσι ο μετακινούμενος αυτός περισταλτικός δακτύλιος παριστά έναν βασικό μηχανισμό για την ανάμιξη του περιεχομένου του στομάχου.



Με την ανάμιξη της τροφής με το γαστρικό υγρό, το μίγμα που διοχετεύεται προς το έντερο ονομάζεται *χυμός*. Η ρευστότητα του χυμού εξαρτάται από τα σχετικά ποσά της τροφής και του γαστρικού υγρού καθώς και από το βαθμό της πέψης που έχει επιτελεστεί.

Εκτός από τις περισταλτικές κινήσεις που εμφανίζονται όταν υπάρχει τροφή στο στόμαχο, παρατηρείται και ένας άλλος τύπος κινήσεων που ονομάζονται *κινήσεις πείνας* που εμφανίζονται όταν ο στόμαχος είναι κενός για μερικές ώρες. Πρόκειται για ρυθμικές περισταλτικές κινήσεις που αφορούν στο σώμα του στομάχου και είναι συνήθως ισχυρότερες σε νεαρά υγιή άτομα με υψηλό τόνο του γαστρεντερικού σωλήνα. Επίσης η ένταση των κινήσεων πείνας αυξάνεται από τα χαμηλά επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Όταν στον στόμαχο επιτελούνται κινήσεις πείνας το άτομο αισθάνεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα αίσθημα επιγαστραλγίας. Οι συσπάσεις της πείνας συνήθως συνοδεύονται από αίσθημα πείνας και αυτό είναι ένα σημαντικό κίνητρο για την αναζήτηση τροφής.

Κένωση του στομάχου

Η κένωση του στομάχου προάγεται από τις έντονες περισταλτικές κινήσεις του πυλωρικού άντρου. Κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, οι ρυθμικές κινήσεις του στομάχου είναι ασθενείς και έχουν σκοπό την ανάμιξη της τροφής με το γαστρικό υγρό. Όμως όταν ο χρόνος παραμονής της τροφής υπερβεί το 20%, οι συστολές καθίστανται πιο ισχυρές και αρχίζουν από την γωνιαία εντομή του στομάχου επεκτεινόμενες στη συνέχεια στο πυλωρικό άντρο όχι πλέον σαν ασθενείς κινήσεις ανάμιξης αλλά σαν ισχυρές περισταλτικές δακτυλιοειδείς περισφίξεις. Όσο ο στόμαχος κενούται ολονέν και περισσότερο οι περισφίξεις αυτές αρχίζουν από υψηλότερα σημεία του στομάχου. Έτσι βαθμιαία αποσπώνται τα κατώτερα τμήματα της αποθηκευμένης τροφής, η οποία προστίθεται στο χυμό που βρίσκεται στο πυλωρικό άντρο. Με τις έντονες αυτές περισταλτικές κινήσεις συχνά δημιουργούνται πέσεις που φθάνουν μέχρι τα 50-70 cm H₂O, δηλαδή πέσεις έξι φορές μεγαλύτερες από αυτές που προκαλούνται από τα συνήθη κύματα ανάμιξης. Έτσι, η ένταση των περισταλτικών κινήσεων του πυλωρικού άντρου αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα από τον οποίο καθορίζεται η κένωση του στομάχου.

Όταν ο τόνος του πυλωρικού σφιγκτήρα είναι φυσιολογικός, με κάθε ισχυρό περισταλτικό κύμα του πυλωρικού άντρου προωθούνται λίγα κυβικά εκατοστόμετρα χυμού προς το δωδεκαδάκτυλο. Έτσι, τα περισταλτικά κύματα επιτελούν λειτουργία αντλίας συνιστώντας την συχνά αποκαλούμενη "*πυλωρική αντλία*".

Ταυτόχρονα όμως η κένωση παρεμποδίζεται από την αντίσταση που προβάλλεται από τον πυλωρικό σφιγκτήρα στην προώθηση του χυμού. Ο πυλωρός αποτελεί το κάτω στόμιο του στομάχου. Στο σημείο αυτό, το πάχος της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας είναι κατά 50-100% μεγαλύτερο σε σύγκριση με τα ανώτερα τμήματα του πυλωρικού άντρου και παραμένει σε κατάσταση τονικής συστολής συνεχώς. Γι' αυτό, οι κυκλοτερείς μυϊκές ίνες του πυλωρού ονομάζονται και *πυλωρικός σφιγκτήρας*. Παρά την τονική συστολή του πυλωρικού σφιγκτήρα, ο πυλωρός διατηρείται ελαφρά ανοικτός, έτσι ώστε να επιτρέπεται η διάσχιση προς τον δωδεκαδάκτυλο του ύδατος και των υγρών όχι όμως και των μεγαλύτερων τεμαχιδίων τροφής, μέχρις ότου αυτά αναμιχθούν στο χυμό και αποκτήσουν υδαρή σύσταση.

Ο βαθμός της συστολής του πυλωρικού σφιγκτήρα μπορεί να αυξάνεται ή να περιορίζεται με την επίδραση νευρικών και ορμονικών ερεθισμάτων που προέρχονται είτε από το στόμαχο είτε από το δωδεκαδάκτυλο. Η διακίνηση του χυμού προς το



δωδεκαδάκτυλο γίνεται με τέτοιο ρυθμό ώστε να παρέχεται ικανοποιητικός χρόνος για να ολοκληρωθεί η πέψη και η απορρόφηση του περιεχομένου του στομάχου.

Η κένωση του στομάχου προάγεται από γαστρικούς, δωδεκαδακτυλικούς, νευρικούς και ορμονικούς παράγοντες.

Γαστρικοί παράγοντες

Ο αυξημένος όγκος της τροφής προάγει την κένωση του στομάχου. Ο αυξημένος ρυθμός κένωσης δεν οφείλεται, όπως θα περίμενε κανείς, στην αυξημένη ενδογαστρική πίεση, δεδομένου ότι η αύξηση του όγκου του στομάχου από την λήψη της τροφής δεν είναι τέτοια ώστε να οδηγεί σε σημαντική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης. Η διάταση όμως του στομάχου πυροδοτεί την έκλυση αντανακλαστικών κυρίως του αντανακλαστικού του τοπικού μυεντερικού πλέγματος με αποτέλεσμα την μεγάλη διέγερση της δραστηριότητας της πυλωρικής αντλίας και ταυτοχρόνως τον περιορισμό του τόνου του πυλωρικού σφιγκτήρα.

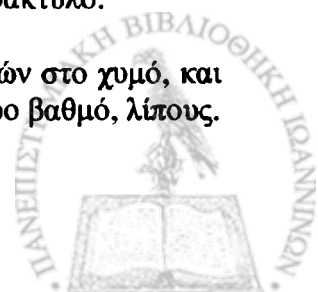
Με την διάταση του στομάχου, καθώς και με την παρουσία ορισμένων τύπων τροφής στο στόμαχο, π.χ. κρέας, προκαλείται η έκκριση μιας ορμόνης από το βλεννογόνο του πυλωρικού άντρου, η οποία ονομάζεται *γαστρίνη*. Η ορμόνη αυτή επιδρά θετικά στην έκκριση στην έκκριση του όξινου γαστρικού υγρού από τους γαστρικούς αδένες του στομάχου. Επίσης η γαστρίνη ασκεί ήπια διεγερτική δράση στην κινητικότητα του στομάχου και επιπλέον ενισχύει την δραστηριότητα της πυλωρικής αντλίας.

Δωδεκαδακτυλικοί παράγοντες

Όταν η τροφή εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο εκλύονται από το δωδεκαδακτυλικό τοίχωμα πολλαπλά νευρικά αντανακλαστικά. Όταν ο όγκος του περιεχομένου του δωδεκαδακτύλου είναι υπέρμετρα αυξημένα, τα νευρικά αυτά αντανακλαστικά επιδρούν στο στόμαχο και επιβραδύνουν ή ακόμη και αναστέλλουν την κένωσή του. Τα αντανακλαστικά αυτά εξυπηρετούνται από τρία διαφορετικά αντανακλαστικά τόξα: Πρώτον, κατευθείαν από το δωδεκαδάκτυλο προς το στόμαχο, με το εντερικό νευρικό σύστημα. Δεύτερον, με νευρικές ίνες που φέρονται στα προσπονδυλικά συμπαθητικά γάγγλια και από εκεί με ανασταλτικές συμπαθητικές ίνες προς το στόμαχο, και τρίτον, με τα πνευμονογαστρικά νεύρα τα οποία πορεύονται προς το εγκεφαλικό στέλεχος, όπου προκαλούν αναστολή των φυσιολογικών διεγερτικών σημάτων που αποστέλλονται προς το στόμαχο με την δέκατη εγκεφαλική συζυγία (πνευμονογαστρικό νεύρο). Με αυτά τα παράλληλα αντανακλαστικά εξασκούνται δύο ειδών επιδράσεις που αφορούν στην κένωση του στομάχου: (α) προκαλείται ισχυρή αναστολή των προωθητικών συστολών του πυλωρικού άντρου, και (β) προκαλείται ελαφρά ως μέτρια αύξηση του τόνου του πυλωρικού σφιγκτήρα.

Οι παράγοντες που βρίσκονται συνεχώς υπό παρακολούθηση στο δωδεκαδάκτυλο και οι οποίοι μπορούν να διεγείρουν τα εντερογαστρικά αντανακλαστικά είναι οι ακόλουθοι:

- ο βαθμός διάτασης του δωδεκαδακτύλου.
- η παρουσία οποιουδήποτε ερεθισμού του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου.
- ο βαθμός της οξύτητας του χυμού που περιέχεται στο δωδεκαδάκτυλο.
- η ωσμωτικότητα του χυμού.
- η παρουσία ορισμένων προϊόντων διάσπασης θρεπτικών ουσιών στο χυμό, και ιδιαίτερα προϊόντων διάσπασης πρωτεϊνών, και πιθανώς, σε μικρότερο βαθμό, λίπους.



Τα *εντερογαστρικά αντανακλαστικά* είναι πολύ ευαίσθητα στην παρουσία ερεθιστικών ουσιών και οξέων στο χυμό του δωδεκαδακτύλου και ενεργοποιούνται σε μέγιστο βαθμό μέσα σε χρονικό διάστημα ίσο με 30 δευτερόλεπτα. Επί παραδείγματι, όταν η τιμή του pH του δωδεκαδακτυλικού χυμού είναι κάτω από 3,5, τα αντανακλαστικά αυτά αποκλείουν εντελώς την περαιτέρω διοχέτευση όξινου περιεχομένου του στομάχου προς τον δωδεκαδάκτυλο, μέχρις ότου ο χυμός που βρίσκεται ήδη στο δωδεκαδάκτυλο εξουδετερωθεί από το παγκρεατικό υγρό και τις άλλες εκκρίσεις.

Τα αντανακλαστικά αυτά εκλύονται και από την παρουσία των προϊόντων διάσπασης των πρωτεϊνών. Με την επιβράδυνση της κένωσης του στομάχου παρέχεται χρόνος για την πέψη των πρωτεϊνών στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου.

Επίσης τα αντανακλαστικά αυτά εκλύονται από την παρουσία στο χυμό του δωδεκαδακτύλου υποτόνων και κυρίως υπερτόνων διαλυμάτων. Με αυτό τον τρόπο παρεμποδίζεται η ταχεία διοχέτευση μη ισότονων διαλυμάτων προς το λεπτό έντερο και έτσι αποφεύγονται οι ταχείες μεταβολές στην ηλεκτρολυτική ισορροπία των υγρών του σώματος κατά την διάρκεια της απορρόφησης του εντερικού περιεχομένου.

Νευρικό σύστημα

Ο γαστρεντερικός σωλήνας διαθέτει δικό του νευρικό σύστημα γνωστό ως *εντερικό νευρικό σύστημα*. Το σύστημα αυτό έχει την μορφή δύο δικτύων, του *μυεντερικού πλέγματος* και του *υποβλεννογόνιου πλέγματος*. Αυτοί οι νευρώνες είτε συνάπτονται με άλλους νευρώνες είτε καταλήγουν σε λείους μύες, σε αδένες και σε επιθηλιακά κύτταρα. Πολλοί νευράξονες ξεκινούν από το μυεντερικό πλέγμα και δημιουργούν συνάψεις με νευρώνες στο υποβλεννογόνιο πλέγμα, και αντιστρόφως.

Το εντερικό νευρικό πλέγμα περιλαμβάνει τόσο αδρενεργικούς και χολινεργικούς νευρώνες όσο και μη αδρενεργικούς και μη χολινεργικούς νευρώνες οι οποίοι απελευθερώνουν άλλους νευρομεταβιβαστές. Πολλά από τα όργανα-στόχους (λείες μυϊκές ίνες, αδένες) φέρουν νευρικές απολήξεις που αποτελούν μέρος του εντερικού νευρικού συστήματος. Το γεγονός αυτό επιτρέπει την ύπαρξη νευρικών αντανακλαστικών, τα οποία περιορίζονται εντός του γαστρεντερικού σωλήνα και δρουν ανεξάρτητα από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, νευρικές ίνες τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος εισέρχονται στην εντερική οδό και συνάπτονται με νευρώνες του μυεντερικού και του υποβλεννογόνιου πλέγματος. Έτσι το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να επηρεάσει την κινητικότητα και την εκκριτική δραστηριότητα του γαστρεντερικού σωλήνα.

Υπάρχουν δύο τύποι νευρικών αντανακλαστικών τόξων :

- τα *βραχεία αντανακλαστικά* που πορεύονται από τους αισθητήρες στα κύτταρα των οργάνων στόχων μέσω G1 νευρικών πλεγμάτων.
- τα *μακρά αντανακλαστικά* που πορεύονται από τους υποδοχείς του γαστρεντερικού σωλήνα στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω προσαγωγών οδών και επιστρέφουν στα νευρικά πλέγματα με αυτόνομες απαγωγές νευρικές ίνες.

Σημειώνεται ότι τα νευρικά αντανακλαστικά δεν ενεργοποιούνται μόνο από ερεθίσματα που προέρχονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, αλλά και από την συναισθηματική κατάσταση του ατόμου, από οσφρητικά και από οπτικά ερεθίσματα.



Ορμόνες

Η κένωση του στομάχου, εκτός από τα νευρικά αντανακλαστικά του δωδεκαδακτύλου, ελέγχεται και από την επίδραση ορμονών που προέρχονται από τα ανώτερα τμήματα του λεπτού εντέρου. Το ερέθισμα για την παραγωγή των ορμονών αυτών είναι η παρουσία κυρίως λίπους, αλλά και άλλων θρεπτικών ουσιών στο χυμό που εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο. Με την είσοδο των λιπών στο δωδεκαδάκτυλο πυροδοτείται η έκκριση, από το βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας διαφόρων ορμονών, οι οποίες με τη σειρά τους μεταφέρονται αιματογενώς στο στόμαχο, όπου αναστέλλουν τη δραστηριότητα της πυλωρικής αντλίας και παράλληλα προκαλούν μικρή αύξηση του τόνου του πυλωρικού σφιγκτήρα. Η σκοπιμότητα αυτής της επιβράδυνσης συνίσταται στο ότι τα λίπη απαιτούν πολύ μεγαλύτερο χρόνο για την πέψη τους σε σχέση με τις περισσότερες θρεπτικές ουσίες.

Η πιο δραστική από αυτές τις ορμόνες είναι η *χολοκυστοκίνη* (CCK), η οποία εκκρίνεται από το βλεννογόνο της νήστιδας, λόγω της παρουσίας του λίπους στο χυμό. Η ορμόνη αυτή δρα ως ανταγωνιστικός ανασταλτικός παράγων και αποκλείει την αυξημένη κινητικότητα του στομάχου που προκαλείται από τη γαστρίνη. Άλλοι ορμονικοί παράγοντες είναι η *εκκριματίνη* και το *γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο* (GIP). Η εκκριματίνη εκκρίνεται κυρίως από το βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου λόγω της παρουσίας όξινου γαστρικού υγρού το οποίο μεταφέρεται από το στόμαχο στο δωδεκαδάκτυλο. Η ορμόνη αυτή ασκεί ασθενή δράση περιορίζοντας την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο εκκρίνεται από το άνω τμήμα του λεπτού εντέρου, λόγω της παρουσίας στο χυμό κυρίως λίπους, αλλά και υδατανθράκων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο ρόλος του GIP είναι η διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας, ενώ υπό ειδικές συνθήκες προκαλεί αναστολή της κινητικότητας του στομάχου.



I. 4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

I.4.1. Γενικά σχόλια

Νόσος του πεπτικού έλκους

Ο όρος πεπτικό έλκος (peptic ulcer) αναφέρεται σε μια ομάδα ελκωτικών βλαβών του ανώτερου πεπτικού σωλήνα και αφορούν κυρίως στον στόμαχο και στον βολβό του 12/λου. Το πεπτικό έλκος παριστά διάσπαση της συνέχειας του βλεννογόνου που εκτείνεται πέραν της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας προς τον υποβλεννογόνιο ή ακόμη και προς το μυϊκό χιτώνα. Βλάβες του βλεννογόνου που δεν εκτείνονται πέραν του επιθηλίου ονομάζονται διαβρώσεις, αν και συχνά αναφέρονται και ως έλκη (π.χ. έλκη από stress, stress ulcer).

Το έλκος του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, πολλές φορές στην βιβλιογραφία εξετάζονται από κοινού, αν και παριστούν δύο διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Παρουσιάζουν διαφορές όσον αφορά στην κατανομή τους από άποψη φύλου, ηλικίας και κοινωνικο-οικονομικής τάξης, διαφέρουν από γενετικής απόψεως και παρουσιάζουν διαφορές όσον αφορά στην φυσική ιστορία τους και τους παθογενετικούς μηχανισμούς πρόκλησης της νόσου.

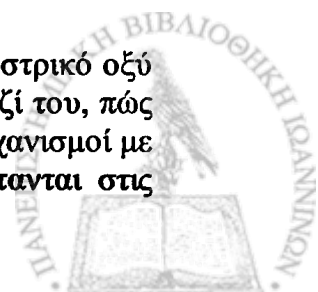
Αν και οι γνώσεις μας σε ότι αφορά στην αιτιολογία του πεπτικού έλκους είναι ατελείς, πολλά είναι γνωστά για τους μηχανισμούς ρύθμισης της γαστρικής έκκρισης και τους παράγοντες που φαίνεται ότι συμβάλουν στην ανάπτυξη του πεπτικού έλκους. Οι ελκωτικές βλάβες παρατηρούνται συνήθως σε περιοχές που βρίσκονται σχετίζονται με την γαστρική έκκριση. Σημαντικό επομένως ρόλο στην ανάπτυξη του πεπτικού έλκους φαίνεται ότι παίζει το υδροχλωρικό οξύ και η πεψίνη. Άλλωστε η πεψίνη δρα μόνο όταν το pH είναι πολύ χαμηλό. Εκτός όμως από την σημαντική συμβολή του γαστρικού οξέος, ως αιτιολογικού παράγοντα για την εκδήλωση πεπτικού έλκους, υπάρχουν και άλλοι πολύ σημαντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση αυτής της οντότητας. Τέτοιοι παράγοντες είναι το *ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (*Helicobacter pylori*), η *έκκριση της βλέννης*, διάφορα *γενετικά χαρακτηριστικά*, *διάφορες ουσίες* και *φάρμακα* καθώς και το *stress*.

Παθογένεση

Στην παθογένεση του πεπτικού έλκους εμπλέκονται *αμυντικοί* (βλέννη, διττανθρακικά, προσταγλανδίνες, αιματική ροή) και *επιθετικοί παράγοντες* (οξύ, πεψίνη, χολικά άλατα). Η παθοφυσιολογία του έλκους στηρίζεται στην διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στους επιθετικούς και στους αμυντικούς παράγοντες.

Αμυντικοί παράγοντες

Μία λογική ερώτηση που θα μπορούσε να τεθεί είναι: "Αφού το γαστρικό οξύ είναι ικανό να καταστρέψει οποιονδήποτε ιστό που θα έρθει σε επαφή μαζί του, πώς είναι δυνατόν ο στόμαχος να μην υφίσταται αυτοπεψία;" Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους ο φυσιολογικός στόμαχος και το δωδεκαδάκτυλο ανθίστανται στις



διαβρωτικές επιδράσεις του γαστρικού υγρού δεν έχουν πλήρως καθοριστεί. Δύο παράγοντες φαίνεται ότι προστατεύουν τον στόμαχο από την αυτοκαταστροφή του. Αυτοί είναι η έκκριση γαστρικής βλέννης και η ύπαρξη του γαστρικού βλεννογονίου φραγμού.

Η γαστρική βλέννη φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του βλεννογόνου και επομένως στην πρόληψη της δημιουργίας του πεπτικού έλκους. Η γαστρική βλέννη εκκρίνεται από τα βλεννοπαραγωγά γαστρικά κύτταρα που βρίσκονται στην επιφάνεια του γαστρικού επιθηλίου του βλεννογόνου και στους γαστρικούς αδένες. Η βλέννη υπάρχει στο γαστρικό υγρό είτε σε διαλυτή μορφή είτε σαν αδιάλυτο στρώμα γέλης πάχους 6,6 mm περίπου, το οποίο καλύπτει την επιφάνεια του στομάχου.

Η γαστρική βλέννη είναι μια μεγάλη πολυμερής γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 2×10^6 kDa που περιέχει τέσσερις υποομάδες που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Με την γαστρική πέψη επισυμβαίνει διάσπαση ή αποπολυμερισμός των γλυκοπρωτεϊνικών υποομάδων της βλέννης και τότε η γλυκοπρωτεΐνη αυτή δεν δύναται να διατηρηθεί με τη μορφή της γέλης. Όταν η βλεννώδης γέλη είναι άθικτη αποτελεί μια αδιαπέραστη στιβάδα που επιβραδύνει μεν την διάχυση ιόντων, δεν επιτρέπει όμως και την διάβαση μεγαλομορίων, όπως η πεψίνη.

Τα διττανθρακικά που εκκρίνονται από μη τοιχωματικά επιθηλιακά κύτταρα, εισέρχονται στη βλεννώδη γέλη και αναπτύσσουν ένα σημαντικό πρηνές ιόντων υδρογόνου μεταξύ της γέλης που άπτεται του γαστρικού αυλού και της γέλης που έρχεται σε επαφή με τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου. Έτσι το pH προς την πλευρά του γαστρικού αυλού είναι πολύ όξινο και πλησιάζει το 2, ενώ το pH προς την πλευρά του βλεννογόνου είναι περισσότερο αλκαλικό και πλησιάζει το 7. Η βλεννώδης γέλη επιβραδύνει την διάχυση ιόντων υδρογόνου πίσω προς την επιφάνεια του γαστρικού βλεννογόνου και έτσι επιτρέπει τον σχηματισμό ενός ρυθμιστικού διαλύματος από διττανθρακικά μέσα στην γέλη.

Το πάχος της γέλης μειώνεται από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (Non-Steroid Antiinflammatory Drugs, NSAIDs) και την ασπιρίνη και έτσι ερμηνεύεται η συμβολή τους στην διάσπαση του βλεννώδους φραγμού και στην πρόκληση πεπτικού έλκους. Αντιθέτως οι προσταγλανδίνες αυξάνουν το πάχος της βλεννώδους γέλης. Επιπλέον οι προσταγλανδίνες, το ασβέστιο αλλά και χολινεργικοί παράγοντες διεγείρουν την έκκριση διττανθρακικών, ενώ τα NSAIDs, η ασπιρίνη, το οινόπνευμα, η ακεταζολαμίδα και οι α-αδρενεργικοί παράγοντες την αναστέλλουν.

Η επιφάνεια των γαστρικών ενδοαυλικών κυττάρων και οι ισχυρές μεσοκυττάρειες διασυνδέσεις τους παριστούν έναν στεγανό, αδιαπέραστο γαστρικό βλεννογόνο φραγμό που αποτρέπει την επαναδιάχυση των ιόντων υδρογόνου από τον αυλό (βλ. σελ. 14, περί του σκοπού της ερευνητικής εργασίας, καθώς και σελ. 79, περί διακυτταρικών συνδέσεων στο κεφάλαιο των μορίων προσκόλλησης). Αυτός ο φραγμός αποτελεί τον δεύτερο πολύ σημαντικό παράγοντα της αντίστασης του βλεννογόνου στην δράση του υδροχλωρικού οξέος και της πεψίνης.

Ο φραγμός αυτός δυνατόν να διασπαστεί από τα χολικά οξέα, τα σαλικυλικά, την αιθανόλη και τα ασθενή οργανικά οξέα, επιτρέποντας έτσι την διάχυση των ιόντων υδρογόνου από τον αυλό του στομάχου στο τοίχωμα του στομάχου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ιστική βλάβη, σε απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα, σε περαιτέρω διέγερση της έκκρισης οξέος, σε βλάβη των μικρών αιμοφόρων αγγείων και τέλος σε διάβρωση και/ή σε αιμορραγία του γαστρικού βλεννογόνου.



Η διατήρηση της φυσιολογικής αιμάτωσης του βλεννογόνου είναι πολύ σημαντική για την αντίστασή του στην εκδήλωση αιμορραγίας. Οι προσταγλανδίνες – και ιδίως αυτές της σειράς E – εκτός από την συμβολή τους στην έκκριση της βλέννης και των διττανθρακικών, συμβάλλουν και στη διατήρηση της αιμάτωσης του γαστρικού βλεννογόνου, στην ακεραιότητα του γαστρικού βλεννογόνου και στην ανανέωση των επιθηλιακών κυττάρων.

Επιθετικοί παράγοντες

Ο βλεννογόνος του σώματος και του θόλου του στομάχου περιέχει τα τοιχωματικά κύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του υδροχλωρικού οξέος (βλ. έκκριση υδροχλωρικού οξέος, σελ. 41).

Πολλαπλοί χημικοί, μηχανικοί, νευρικοί και ορμονικοί παράγοντες συμμετέχουν στη ρύθμιση της έκκρισης γαστρικού οξέος. Η έκκριση οξέος διεγείρεται από τη γαστρίνη και τις χολημεργικές ίνες του πνευμονογαστρικού με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς των τοιχωματικών κυττάρων. Η επίδραση της γαστρίνης και της διέγερσης του πνευμονογαστρικού όσον αφορά στην έκκριση του γαστρικού οξέος σχετίζονται στενά. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού αυξάνει την έκκριση γαστρικού οξέος μέσω της χολινεργικής διέγερσης των τοιχωματικών κυττάρων, με την απελευθέρωση της γαστρίνης στην κυκλοφορία και με την μείωση του ουδού διέγερσης των τοιχωματικών κυττάρων όσον αφορά στην ανταπόκρισή τους στις συγκεντρώσεις γαστρίνης στο αίμα. Πράγματι όταν το pH του γαστρικού περιεχομένου καταστεί ιδιαίτερος χαμηλό ($\text{pH} \approx 2$) αναστέλλεται η περαιτέρω έκκριση γαστρίνης. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι υπάρχουν και ορισμένοι κλάδοι ή ίνες του πνευμονογαστρικού που αναστέλλουν την απελευθέρωση γαστρίνης.

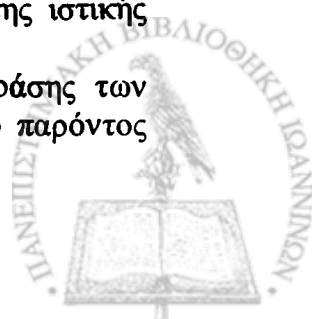
Η ισταμίνη που εκκρίνεται από τα σιτευτικά κύτταρα του βλεννογόνου του άντρου παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση του γαστρικού οξέος, δρώντας είτε άμεσα επί της διεγέρσεως της έκκρισής του, είτε επάγοντας άλλες ουσίες, όπως η γαστρίνη και η ακετυλοχολίνη.

Το ενδιαφέρον σχετικά με την ισταμίνη αναζωπυρώθηκε με την ανακάλυψη των ανταγωνιστών των H_2 -υποδοχέων, που αποτέλεσαν μια επαναστατική παρέμβαση στην θεραπεία του πεπτικού έλκους. Τα φάρμακα αυτά (ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη) αναστέλλουν τόσο τη βασική έκκριση οξέος όσο και την έκκριση σε απάντηση λήψης τροφής, γαστρίνης, ισταμίνης, υπογλυκαιμίας ή διέγερσης του πνευμονογαστρικού.

Το κύριο φυσιολογικό ερέθισμα για την έκκριση του οξέος είναι η πρόσληψη της τροφής. Η έκκριση αυτή διακρίνεται σε τρεις φάσεις – τη κεφαλική, τη γαστρική και την εντερική (βλ. σελ. 39). Η μηχανική διάταση του στομάχου, η σύσταση της τροφής, η λήψη καφέ ή αιθανόλης επιδρούν στην έκκριση του γαστρικού οξέος. Επίσης την διέγερση της έκκρισης του γαστρικού οξέος επάγει και η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου, όχι όμως και της γαστρίνης, ενώ η από του στόματος χορήγηση ασβεστίου έχει αναφερθεί ότι διεγείρει άμεσα την έκκριση οξέος, χωρίς αύξηση του ασβεστίου ή της γαστρίνης του ορού.

Η πρωτεολυτική επίδραση της πεψίνης μαζί με τη διαβρωτική επίδραση του γαστρικού οξέος είναι τα σημαντικότερα στοιχεία για την εκδήλωση της ιστικής βλάβης και του έλκους.

Περισσότερες λεπτομέρειες σε ότι αφορά στους μηχανισμούς δράσης των παραγόντων που διέπουν την ελκωτική διεργασία υπάρχουν πλην του παρόντος κεφαλαίου και στο κεφάλαιο I.5.



Μέτρηση της έκκρισης γαστρικού οξέος

Η έκκριση του υδροχλωρικού οξέος από το στόμαχο είναι σημαντική για την πρόκληση της νόσου του πεπτικού έλκους. Σε ορισμένους πάσχοντες από γαστρικό έλκος η μέτρηση της βασικής έκκρισης του γαστρικού οξέος καθώς και η μετά διεγερση μέτρηση της έκκρισή του είναι δυνατόν να αποβούν χρήσιμες παράμετροι. Το εύρος των τιμών για φυσιολογικά άτομα είναι αρκετά μεγάλο, έτσι ώστε μερικές φορές είναι δυνατόν να υπάρξει επικάλυψη τιμών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων. Η μέση βασική έκκριση (Basal Acid Output, BAO) σε φυσιολογικά άτομα είναι περίπου 1,5-2 mmoI/ώρα. Γενικά οι τιμές στους άνδρες είναι λίγο υψηλότερες σε σχέση με τις γυναίκες. Σε ασθενείς με έλκος του δωδεκαδακτύλου η BAO κυμαίνεται από 4-6 mmoI/ώρα. Οι ασθενείς με έλκος του στομάχου έχουν σχεδόν φυσιολογικές τιμές BAO ή ακόμη και ελαφρώς χαμηλότερες του φυσιολογικού.

Μέθοδος : Για να μετρηθεί η έκκριση του γαστρικού οξέος εισάγεται ένας ακτινοσκοπικός γαστρικός σωλήνας, με την κορυφή του τοποθετημένη στο πιο απομακρυσμένο τμήμα του στομάχου. Ο ασθενής τοποθετείται σε αριστερά πλαγία ημικατακεκλιμένη θέση. Το γαστρικό περιεχόμενο αναρροφάται και απορρίπτεται. Η BAO συλλέγεται σε τέσσερα διαδοχικά 15λεπτα διαστήματα για να προσδιοριστεί η ωριαία βασική έκκριση του οξέος. Έτσι υπολογίζεται ο όγκος έκκρισης και η συγκέντρωση του γαστρικού οξέος.

Πολλές ουσίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη της *μεγίστης έκκρισης οξέος* (Maximal Acid Output, MAO). Σ' αυτές περιλαμβάνονται η *ισταμίνη*, η *βηταζόλη* (που παριστά ένα δομικό ανάλογο της ισταμίνης) και η *πενταγαστρίνη*, που αποτελεί και τη συνήθως προτιμώμενη ουσία για την επίτευξη της MAO. Μετά τη συλλογή της BAO, συλλέγεται γαστρικό υγρό από τέσσερα επιπρόσθετα διαδοχικά 15λεπτα μετά από την υποδόρια έγχυση πενταγαστρίνης - σε δόση 6 μg/kg. Έτσι υπολογίζεται η MAO που εκφράζεται σε mmoI αναρροφούμενου οξέος κατά την διάρκεια μιας ώρας από την χορήγηση της πενταγαστρίνης. Η *κορυφαία έκκριση οξέος* (Peak Acid Output, PAO) υπολογίζεται με τον συνδυασμό των δύο υψηλότερων διαδοχικών 15λεπτων εκκρίσεων οξέος που ακολουθούν την έγχυση πενταγαστρίνης πολλαπλασιάζοντας το αποτέλεσμα x 2.

Η μέτρηση της γαστρικής έκκρισης οξέος δεν ταυτοποιεί ούτε αποκλείει το πεπτικό έλκος, αποτελεί όμως ένα χρήσιμο "εργαλείο" στην διερεύνηση των καλοηθών αλλά και κακοηθών καταστάσεων του ανωτέρου πεπτικού. Η μέτρηση της γαστρικής έκκρισης είναι χρήσιμη για την κατάδειξη *αχλωρυδρίας*. Η υπέρξη αχλωρυδρίας είναι χαρακτηριστική στους πάσχοντες από κακοήθη αναιμία Biermer. Σε ασθενείς με έλκος του 12/λου η MAO είναι συνήθως υψηλή, ενώ σε ασθενείς με έλκος στομάχου είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη. Η ανάδειξη αχλωρυδρίας σε ασθενείς με έλκος που στομάχου αποτελεί ισχυρή ένδειξη κακοήθους εξαλλαγής. Η μέτρηση της γαστρικής έκκρισης οξέος χρησιμοποιείται και σε περιπτώσεις υποτροπών έλκους μετά από θεραπευτική χειρουργική επέμβαση. Τέλος η πολύ υψηλή BAO και MAO είναι ενδεικτική του συνδρόμου Zollinger - Ellison.



1.4.2. Έλκος δωδεκαδακτύλου

Γενικά

Το έλκος του δωδεκαδακτύλου είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος. Η συχνότητα του έλκους του δωδεκαδακτύλου στο γενικό πληθυσμό δεν είναι απολύτως εξακριβωμένη, υπολογίζεται όμως ότι αφορά περίπου στο 10% του πληθυσμού. Τα δύο φύλα προσβάλλονται σχεδόν με την ίδια συχνότητα, με μία ελαφρά ίσως υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών. Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου εμφανίζεται στην τέταρτη-πέμπτη δεκαετία της ζωής (περί τα 40 έτη), εκδηλώνεται δηλαδή σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με το έλκος του στομάχου. Τέλος το έλκος του δωδεκαδακτύλου είναι συχνότερο από το έλκος του στομάχου, η δε μεταξύ τους αναλογία είναι περίπου 4/1.

Τα έλκη του δωδεκαδακτύλου είναι συνήθως βαθιά και σαφώς αφορισόμενα. Έχουν την τάση να επεκτείνονται πέρα από το βλεννογόνο φθάνοντας μέχρι τον μυϊκό χιτώνα. Συνήθως είναι στρογγυλά ή ωοειδή, μπορεί όμως να έχουν και ανώμαλο σχήμα. Συνήθως η διάμετρός τους είναι μικρή, μικρότερη του 1 cm, σπανίως όμως μπορεί να είναι γιγάντια, με διάμετρο 3-6 cm και ακτινογραφικά να προκαλούν σύγχυση με τον βολβό του δωδεκαδακτύλου. Περισσότερο από το 90% των ελκών του δωδεκαδακτύλου εντοπίζονται στα πρώτα εκατοστόμετρα από τη συμβολή του πυλωρικού και του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου. Η φυσική ιστορία του δωδεκαδακτυλικού έλκους είναι αυτόματη επούλωση και υποτροπή. Περίπου το 60% των ελκών υποτροπιάζουν μέσα στο πρώτο έτος, ενώ το 80-90% υποτροπιάζουν μέσα στα προσεχή δύο έτη από την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Αιτιολογία

Η αιτιολογία του έλκους του δωδεκαδακτύλου δεν είναι γνωστή. Όπως ήδη τονίστηκε η ελκωτική διεργασία πιστεύεται ότι παριστά μια διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην γαστρική υπερέκκριση (επιθετικοί παράγοντες) και στην αντίσταση της άμυνας του γαστρικού βλεννογόνου (αμυντικοί παράγοντες). Στην παθογένεια του έλκους του δωδεκαδακτύλου υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν την σημασία της γαστρικής υπερέκκρισης, σε αντίθεση με το έλκος του στομάχου όπου πιστεύεται ότι πιο σημαντικός παθογενετικός παράγοντας είναι μείωση της αντίστασης του γαστρικού βλεννογόνου.

Οι ασθενείς με έλκος του δωδεκαδακτύλου εκκρίνουν περισσότερο οξύ σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, όσον αφορά στην ΒΑΟ αλλά και στην ΜΑΟ. Τούτο πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος διαθέτουν μεγαλύτερο, σχεδόν διπλάσιο αριθμό τοιχωματικών κυττάρων σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Επιπλέον οι πάσχοντες από έλκος του δωδεκαδακτύλου παρουσιάζουν αυξημένες τιμές έκκρισης πεψίνης σε σχέση με τους υγιείς.

Οι ασθενείς με έλκος του δωδεκαδακτύλου παρουσιάζουν παθολογική κινητικότητα του στομάχου, με ρυθμό κένωσης του γαστρικού περιεχομένου ταχύτερο σε σχέση με τους υγιείς. Αυτό όταν συνδυαστεί με την γαστρική υπερέκκριση οξέος δυνατόν να οδηγήσει στην με ταχύτερο ρυθμό διοχέτευση οξέος προς την πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου.



Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην διεργασία της ελκογένεσης. Το έλκος του δωδεκαδακτύλου είναι περίπου τρεις φορές συχνότερο σε συγγενείς πρώτου βαθμού σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με έλκος του δωδεκαδακτύλου ανήκουν σε αυξημένη συχνότητα στην ομάδα αίματος O και ιδίως στον μη εκκριτικό τύπο (δηλαδή άτομα που δεν εκκρίνουν τα αντιγόνα ομάδων αίματος AB). Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση του αντιγόνου HLA-B5 σε άνδρες της λευκής φυλής πάσχοντες από έλκος δωδεκαδακτύλου. Τέλος άτομα με αυξημένα επίπεδα πεψιγόνου I (PG I) στον ορό έχουν οκταπλασία συχνότητα έλκους δωδεκαδακτύλου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Διαπιστώθηκε ότι περίπου στο 50% των πασχόντων από έλκος δωδεκαδακτύλου ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα PG I. Να σημειωθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα PG I κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικατατούντα χαρακτήρα.

Το κάπνισμα σιγαρέτων έχει συσχετιστεί με ανεύρεση αυξημένης συχνότητας έλκους δωδεκαδακτύλου. Το κάπνισμα δεν αυξάνει την γαστρική έκκριση. Η εμπλοκή του στην ελκογένεση πιθανόν σχετίζεται αφενός μεν στην διαταραχή της κινητικότητας του στομάχου – δεδομένου ότι η νικοτίνη αυξάνει τον ρυθμό κένωσης του γαστρικού περιεχομένου στο δωδεκαδάκτυλο – και αφετέρου στην ανασταλτική δράση της νικοτίνης επί της εκκρίσεως των διττανθρακικών από το πάγκρεας.

Δεν είναι τεκμηριωμένη η σχέση των ψυχολογικών παραγόντων με την διεργασία της ελκογένεσης. Παλαιότερον, υπήρχε η δοξασία ότι τα άτομα με προσωπικότητα τύπου A – άτομα δηλαδή που βιώνουν εντόνως το άγχος, που βρίσκονται συνεχώς υπό το κράτος ψυχολογικής καταπόνησης (stress) και ανταγωνισμού – εκδηλώνουν συχνότερα έλκος δωδεκαδακτύλου σε σχέση με τα άτομα με προσωπικότητα τύπου B, τα οποία εκδηλώνουν καθ' υπεροχή έλκος στομάχου. Έτσι διατυπώθηκε και η άποψη της αυξημένης συχνότητας του δωδεκαδακτυλικού έλκους σε άτομα υψηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, ενώ το έλκος στομάχου θεωρήθηκε νόσος των χαμηλών κοινωνικο-οικονομικών τάξεων. Τέτοιες δοξασίες όμως σήμερα θεωρούνται πλέον αβάσιμες. Όμως είναι βέβαιο ότι το χρόνιο άγχος και η συνεχής ψυχολογική καταπόνηση δυνατόν να επιδεινώσουν την ελκωτική δραστηριότητα.

Η επίπτωση του έλκους του δωδεκαδακτύλου είναι αυξημένη σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, από κίρρωση του ήπατος, από υπερπαραθυρεοειδισμό και από χρόνια αποφρακτική νόσο των πνευμόνων.

Φάρμακα όπως η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα συσχετίζονται με την αυξημένη συχνότητα έλκους του στομάχου και σε λιγότερο ποσοστό με το δωδεκαδακτυλικό έλκος.

Ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, HP), επισυμβαίνει στην πλειοψηφία των πασχόντων από έλκος του δωδεκαδακτύλου, σε ποσοστό που πλησιάζει το 90-95% [27,28]. Η εμπλοκή του HP στην παθογένεια του δωδεκαδακτυλικού έλκους αποτελεί σήμερα ένα πεδίο εντατικής μελέτης που προσελκύει με αυξανόμενους ρυθμούς το ενδιαφέρον των ερευνητών. Για το λόγο αυτό θα γίνει εκτενέστερη αναφορά στο θέμα αυτό στη συνέχεια.

Κλινική εικόνα

Το *επιγαστρικό άλγος* αποτελεί το συχνότερο και χαρακτηριστικότερο σύμπτωμα του έλκους του δωδεκαδακτύλου. Συχνά περιγράφεται ως οξύ, καυστικό ή



διαξιφιστικό άλγος. Μπορεί όμως να είναι και ακαθόριστο και να περιγράφεται σαν αίσθημα κοιλιακής πίεσης ή πληρότητας ή ακόμη και ως αίσθημα πείνας. Το άλγος συνήθως εντοπίζεται στο επιγάστριο και μερικές φορές αντανακλά στη ράχη. Η επέκταση του άλγους στη ράχη είναι πιο χαρακτηριστική του έλκους του οπισθίου τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου, όταν αυτό διατιτραίνει προς το πάγκρεας.

Το άλγος του έλκους του δωδεκαδακτύλου τυπικά εμφανίζεται 1-1 1/2 ώρα μετά τη λήψη γεύματος, ενώ συχνά αφυπνίζει τον ασθενή κατά την διάρκεια της νύκτας (άλγος πείνας). Το άλγος συνήθως ανακουφίζεται μετά τη λήψη τροφής ή αντιόξινων. Η ανακούφιση του πόνου πιστεύεται ότι οφείλεται στην εξουδετέρωση του οξέος από την τροφή ή τα αντιόξινα. Η ανακούφιση όμως είναι παροδική δεδομένου ότι μετά την εξουδετέρωση του οξέος ακολουθεί η απελευθέρωση της γαστρίνης και η εκ νέου διέγερση της έκκρισης του οξέος. Με την επερχόμενη κένωση του στομάχου και την αύξηση της γαστρικής οξύτητας στο στόμαχο και στο δωδεκαδάκτυλο επανεμφανίζεται το άλγος. Αυτή η συσχέτιση του άλγους με την τροφή έρχεται σε αντιδιαστολή με το άλγος του έλκους του στομάχου όπου το άλγος εμφανίζεται άμεσα μετά τη λήψη τροφής.

Το άλγος του δωδεκαδακτυλικού έλκους παρουσιάζει περιοδικότητα. Επεισόδια άλγους επιμένουν για χρονικό διάστημα ολίγων ημερών ή εβδομάδων εναλασσόμενα με διαστήματα ύφεσης. Τα διαστήματα ύφεσης διαρκούν συνήθως αρκετές εβδομάδες ή έτη και είναι πάντα μεγαλύτερα από τα διαστήματα άλγους. Οι επώδυνοι περίοδοι εμφανίζονται συνήθως κατά την άνοιξη και το φθινόπωρο. Αυτή η περιοδικότητα δεν χαρακτηρίζει το έλκος του στομάχου.

Ο μηχανισμός πρόκλησης του άλγους στους ελκοπαθείς δεν είναι απολύτως διευκρινισμένος. Υπάρχουν δύο αντιλήψεις επί του θέματος αυτού που υποστηρίζουν ότι το γαστρικό οξύ προκαλεί :

- ερεθισμό των νευρικών απολήψεων στην περιοχή του έλκους και διέγερση των αντίστοιχων χημειοϋποδοχέων,
- διαταραχές στην κινητικότητα του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου με τη μορφή σπασμού του μυϊκού τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου και του γαστρικού άντρου.

Πλην του επιγαστρικού άλγους άλλα συμπτώματα που εκδηλώνουν οι πάσχοντες από έλκος δωδεκαδακτύλου είναι *επιγαστρικό καύσος, όξινες ερηνές, αναγωγές και σιελόρροια*. Τα συμπτώματα αυτά συνοδεύουν το άλγος ή μπορεί να αποτελούν τις μοναδικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι έμετοι είναι συχνό σύμπτωμα και συνήθως ανακουφίζουν τον ασθενή.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι πολλοί ασθενείς με ενεργό έλκος του δωδεκαδακτύλου δεν παρουσιάζουν συμπτώματα. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι το 50% των ελκών του δωδεκαδακτύλου υποτροπιάζουν ασυμπτωματικώς. Αυτό μπορεί ίσως να οδηγεί και σε υποτίμηση της συχνότητας της νόσου στο γενικό πληθυσμό.

Επιπλοκές

Αιμορραγία. Περίπου το 15% των δωδεκαδακτυλικών ελκών αιμορραγούν, ενώ η υποτροπή της αιμορραγίας υπολογίζεται ότι επισυμβαίνει στο 40% των ασθενών που έχουν υποστεί ένα πρώτο επεισόδιο αιμορραγίας. Η αιμορραγία καθίσταται εμφανής είτε από την απώλεια αίματος με την μορφή αιματεμέσεων, είτε με την αναρρόφηση αίματος μετά τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα είτε τέλος με την εκδήλωση μελαίνων κενώσεων.



Στένωση. Τα δωδεκαδακτυλικά έλκη δυνατόν να εκδηλώσουν στένωση σε ποσοστό περίπου 7%. Τα κλινικά σημεία δυνατόν να είναι κοιλιακή διάταση, ναυτία έμετοι και απώλεια σωματικού βάρους.

Διάτρηση. Επισυμβαίνει στο 3-5 % των δωδεκαδακτυλικών ελκών. Έλκη της πρόσθιας επιφάνειας του δωδεκαδακτύλου υφίστανται συχνότερα διάτρηση από τα αντίστοιχα της οπίσθιας επιφάνειας. Περίπου στο 10% των περιπτώσεων η διάτρηση αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Κλινικά το άλγος είναι ισχυρότατο, εντοπίζεται στο επιγάστριο, ακτινοβολεί σε όλη την κοιλιά και επιτείνεται με κάθε κίνηση του ασθενούς ακόμη και με τις αναπνευστικές κινήσεις. Η κοιλιά είναι σανιδώδης και επώδυνος, η ηπατική αμβλύτητα εξαφανίζεται, ενώ οι εντερικοί ήχοι είναι πολλές φορές καταργημένοι.

Καρκινική εξαλλαγή. Η επιπλοκή αυτή είναι σπανιότατη σε ότι αφορά στο έλκος του δωδεκαδακτύλου. Η υπόνοια καρκινώματος όμως είναι υπαρκτή στο έλκος του στομάχου σε ποσοστό περίπου 4%.

Διάγνωση

Το ιστορικό, οι χαρακτήρες του άλγους και η κλινική εξέταση θέτουν αποτελούν ισχυρά στοιχεία για να τεθεί η υπόνοια του έλκους του δωδεκαδακτύλου. Για την επιβεβαίωση όμως της διάγνωσης ο ασθενείς πρέπει να υποβληθεί σε παρακλινικό έλεγχο.

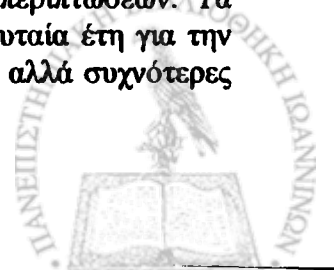
Το *βαριούχο γέυμα* βοηθά σημαντικά στη διάγνωση του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Το ποσοστό των ελκών που διαπιστώνονται με αυτόν τον ακτινογραφικό έλεγχο εξαρτάται από την εξάσκηση και τα διαγνωστικά κριτήρια του ακτινολόγου. Χρησιμοποιώντας τις συμβατικές μεθόδους απλής σκιαγραφικής αντίθεσης με βάριο διαγιγνώσκεται περίπου το 70-80% των ελκών που διαπιστώνονται με την γαστροσκόπηση. Με την μέθοδο όμως της διπλής ακτινογραφικής αντίθεσης το ποσοστό αυτό δυνατόν να ανέλθει στο 90% των δωδεκαδακτυλικών ελκών.

Η *ενδοσκόπηση του δωδεκαδακτύλου* (γαστροσκόπηση) αποτελεί μια άμεση μέθοδο εντοπισμού του δωδεκαδακτυλικού έλκους, δεδομένου ότι επιτρέπει την άμεση όραση και την φωτογραφική καταγραφή των χαρακτηριστικών του έλκους δηλαδή του μεγέθους, του σχήματος, της εντόπισης καθώς και της φάσης επούλωσης του έλκους.

Θεραπεία

Υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές επιλογές που όλες έχουν σαν σκοπό την ανακούφιση του ασθενούς, την επούλωση του έλκους και την ελαχιστοποίηση των υποτροπών. Στόχος όλων των θεραπευτικών σκευασμάτων είναι η εξουδετέρωση του γαστρικού οξέος και η αναστολή της γαστρικής έκκρισης. Τα συνήθη αποτελεσματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του έλκους δωδεκαδακτύλου είναι :

Αντιόξινα. Για πολλές δεκαετίες τα αντιόξινα αποτελούσαν την βασική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Η επούλωση του έλκους μετά από θεραπεία με αντιόξινα φθάνει περίπου το 80% των περιπτώσεων. Τα αντιόξινα πρέπει να χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις, ενώ τα τελευταία έτη για την αύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος συνιστώνται μικρότερες αλλά συχνότερες



δόσεις του σκεύασματος. Το ιδανικό αντιόξινο σκεύασμα πρέπει να έχει ισχυρή εξουδετερωτική ικανότητα, να μην απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, να είναι εύγευστο, να μην περιέχει μεγάλες ποσότητες νατρίου και να έχει χαμηλό οικονομικό κόστος. Το σκεύασμα που χρησιμοποιείται ευρύτερα σήμερα είναι ένα μείγμα υδροξυλίου του αργιλίου και υδροξυλίου του μαγνησίου. Επίσης χρησιμοποιείται και το ανθρακικό ασβέστιο, ενώ τα τελευταία έτη τείνει να εγκαταλειφθεί η χορήγηση ενός ισχυρού και ταχέως δρώντος αντιόξινου σκεύασματος, του διττανθρακικού νατρίου λόγω παρενεργειών.

Ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων. Οι υποδοχείς ισταμίνης των τοιχωματικών κυττάρων αναφέρονται σαν H₂-υποδοχείς, ενώ οι αντίστοιχοι υποδοχείς που αποκλείονται από τα συνήθη αντισταμινικά φάρμακα καλούνται H₁-υποδοχείς. Οι ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων είναι ισχυροί αναστολείς τόσο της βασικής, όσον και μετά από διέγερση έκκρισης οξέος. Η ανακάλυψη της ομάδας των σκευασμάτων αυτών θεωρείται ότι έφερε επανάσταση στην θεραπευτική αντιμετώπιση του έλκους ελαχιστοποιώντας τα περιστατικά που υποβάλλονταν σε χειρουργική παρέμβαση. Αντιπρόσωποι αυτής της ομάδας σκευασμάτων είναι η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η φαμοτιδίνη, η νιζατιδίνη κ.ά.

Αντιχολινεργικά φάρμακα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν είναι απολύτως τεκμηριωμένος. Πιστεύεται ότι αναστέλλουν την δράση της ακετυλοχολίνης στους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς και ελαττώνουν την ευαισθησία των τοιχωματικών κυττάρων προς την ισταμίνη και την ακετυλοχολίνη. Τα σκεύασματά αυτά μειώνουν την γαστρική έκκριση, είναι όμως λιγότερο αποτελεσματικά από τους ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα επιτυγχάνουν την μείωση της βασικής έκκρισης κατά 50% και της μεταγευματικής έκκρισης κατά 30%. Επιπλέον εμφανίζουν και αρκετές παρενέργειες όπως ξηρότητα στόματος, θόλωση όρασης, καρδιακές αρρυθμίες και κατακράτηση ούρων, ενώ επιπλέον καθυστερούν και την κένωση του στομάχου. Γι' αυτό δεν αποτελούν θεραπευτική αγωγή πρώτης γραμμής. Αντιπρόσωποι αυτής της ομάδας φαρμάκων είναι η πιρενζεπίνη, η οποία έχει εκλεκτική αντιχολινεργική δράση και λιγότερες παρενέργειες, η βρωμιούχος προπανθελίνη, κ.α.

Προστατευτικά του γαστρικού βλεννογόνου. Τα φάρμακα αυτά δεν δρουν ούτε εξουδετερώνοντας οξύ ούτε αναστέλλοντας την γαστρική έκκριση. Η δράση τους στηρίζεται στην προσκόλλησή τους στο γαστρικό βλεννογόνο όπου δυσχεραίνουν την διάχυση των ιόντων υδρογόνου στη βάση του έλκους. Επιπλέον συνδέονται με τα χολικά οξέα και τις πεψίνες μειώνοντας έτσι η βλαπτική δράση τους. Ακόμη είναι δυνατόν να αυξήσουν την έκκριση ενδογενών προσταγλανδινών αυξάνοντας έτσι την άμυνα του γαστρικού βλεννογόνου. Κλασικός αντιπρόσωπος αυτής της ομάδας φαρμάκων είναι η σουλφακράτη. Επίσης στα προστατευτικά φάρμακα του γαστρικού βλεννογόνου ανήκουν και τα σύμπλοκα του κολλοειδούς βισμούθιου τα οποία εκτός από την προστατευτική τους δράση αποτελούν πολύ χρήσιμα φάρμακα στην θεραπεία των πασχόντων από έλκος του δωδεκαδακτύλου με θετική δοκιμασία για το *Helicobacter pylori* - ένα βακτήριο που εμπλέκεται στη παθογένεση του δωδεκαδακτυλικού έλκους.

Προσταγλανδίνες. Μια ομάδα προσταγλανδινών και ιδίως αυτές της ομάδας E (PGE₁ και PGE₂) έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Με αποτελέσματα θετικώς συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα των αντιόξινων και των ανταγωνιστών H₂-υποδοχέων. Η δράση των προσταγλανδινών δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη. Πιστεύεται ότι διεγείρουν την έκκριση της βλέννης ότι διεγείρουν την έκκριση των διττανθρακικών από τον γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο ότι προστατεύουν την αιμάτωση του γαστρικού



βλεννογόνου καθώς και του γαστρικού βλεννογόνιου φραγμού στο σύνολό του. Επιπλέον είναι πιθανόν ότι διεγείρουν την ανανέωση και την αναγέννηση των κυττάρων του βλεννογόνου. Η δράση τους πιστεύεται ότι έχει σαν αποτέλεσμα αφενός την μείωση της βασικής και μετά από διέγερση έκκρισης του γαστρικού οξέος και αφετέρου την αύξηση της άμυνας του βλεννογόνου.

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Η δράση της αντλίας $H^+ - K^+ - ATP$ άσης είναι καθοριστικής σημασίας για την τελική φάση έκκρισης των ιόντων υδρογόνου από τα τοιχωματικά κύτταρα. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων αποτελούν θεραπευτικά σκευάσματα τελευταίας γενεάς με αποτελέσματα συγκρίσιμα ή και υπέρτερα των αντιστοίχων με τους ανταγωνιστές των H_2 -υποδοχέων. Ο μηχανισμός δράσης τους συνίσταται στην μη αναστρέψιμη σύνδεσή τους με την $H^+ - K^+ - ATP$ άση με τελικό αποτέλεσμα την αδρανοποίηση του ενζύμου. Αντιπρόσωποι αυτής της ομάδας φαρμάκων είναι η ομοπραζόλη, η παντοπραζόλη, η λαπραζόλη κ.ά.

Δίαιτα. Σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι διάφορα διαιτητικά προγράμματα θα μπορούσαν να ανακουφίσουν τον ασθενή από τα συμπτώματα του έλκους ή να επιδράσουν στην φυσική ιστορία της νόσου. Παλαιότερα εθεωρείτο ότι η χορήγηση γάλακτος επιδρά ευνοϊκά στην αντιμετώπιση του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Σήμερα θεωρείται ότι όχι μόνο δεν ωφελεί αλλά είναι και επιβλαβές, επειδή συμβάλλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειος (milk-alkali syndrome). Είναι όμως επιθυμητό να περιορίζεται η κατανάλωση καφέ και αλκοόλης.

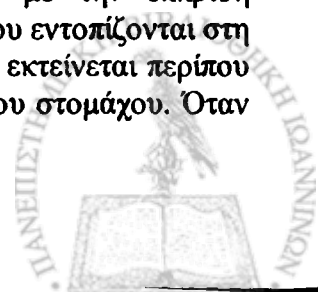
Χειρουργική θεραπεία. Η αποτυχία ικανοποιητικής ανταπόκρισης με την συντηρητική θεραπεία θέτει το ενδεχόμενο χειρουργικής παρέμβασης. Οι ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης είναι 1) ακατάσχετος αιμορραγία, 2) πυλωρική στένωση, 3) διάτρηση, 4) εμμονή των ενοχλημάτων παρά την συστηματική χορήγηση συντηρητικής θεραπείας – ιδίως πριν την ανακάλυψη των ανταγωνιστών των H_2 -υποδοχέων, 5) άρνηση ή αδυναμία εφαρμογής σωστής θεραπευτικής αγωγής και 6) συχνές υποτροπές του έλκους – ιδίως σε περιπτώσεις έλκους του στομάχου λόγω του κινδύνου εμφάνισης καρκινικής εξαλλαγής. Τέλος πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι ιδιαίτερες επαγγελματικές συνθήκες εργασίας των ατόμων (π.χ. ναυτικοί). Οι χειρουργικές επεμβάσεις είναι ποικίλες (εκλεκτική ή υπερεκλεκτική βαγοτομή, βαγοτομή +πυλωροπλαστική, κ.α) με διάφορες ενδείξεις και μετεγχειρητικές επιπλοκές, που όμως εκφεύγουν του σκοπού αυτού του πονήματος.

1.4.3. Έλκος του στομάχου

Γενικά

Η μεγαλύτερη επίπτωση του έλκους του στομάχου παρατηρείται στην έκτη δεκαετία της ζωής (περί τα 50-60 έτη). Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ η αναλογία ανδρών / γυναικών είναι 2.5/1. Το έλκος του στομάχου είναι τέσσερις φορές συχνότερο από το δωδεκαδακτυλικό έλκος.

Τα έλκη του στομάχου είναι βαθιά, διαπερνούν τον βλεννογόνο και προσομοιάζουν με τα έλκη του δωδεκαδακτύλου. Τα έλκη συνήθως εντοπίζονται στις θέσεις του γαστρικού βλεννογόνου που σχετίζονται άμεσα με την έκκριση υδροχλωρικού οξέος. Έτσι η πλειοψηφία των ελκών του στομάχου εντοπίζονται στη συμβολή του άντρου και του εκκριτικού βλεννογόνου. Το άντρο εκτείνεται περίπου στα 2/3 του ελάσσονος τόξου και στο 1/3 του μείζονος τόξου του στομάχου. Όταν



σπανιότατα, εντοπίζονται στο θόλο του στομάχου, θα πρέπει να αποκλειστεί η περίπτωση κακοήθειας. Σε ένα ποσοστό ίσο με 10% οι ασθενείς με έλκος του στομάχου παρουσιάζουν ταυτοχρόνως και δωδεκαδακτυλικό έλκος.

Αιτιολογία

Οι μηχανισμοί που διέπουν την ελκωτική διεργασία δεν είναι απολύτως γνωστοί. Στην παθογένεια του έλκους θεωρείται ότι ο σημαντικότερος παθογενετικός παράγοντας ελκογένεσης είναι η μείωση της αντίστασης του γαστρικού βλεννογόνου.

Οι ασθενείς με έλκος στομάχου, σε αντίθεση με τους πάσχοντες από δωδεκαδακτυλικό έλκος, παρουσιάζουν μειωμένο ή φυσιολογικό βαθμό έκκρισης οξέος. Τόσο η ΒΑΟ όσο και η ΜΑΟ είναι φυσιολογικές ή ελαττωμένες στο έλκος του στομάχου. Πραγματική όμως αχλωρυδρία δεν παρατηρείται στους πάσχοντες από έλκος του στομάχου· γι' αυτό η διαπίστωση πραγματικής αχλωρυδρίας μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη σε πάσχοντα από έλκος του στομάχου θα πρέπει να εγείρει την υπόνοια κακοήθειας.

Οι ασθενείς με έλκος στομάχου παρουσιάζουν παθολογική κινητικότητα του στομάχου. Σε αντίθεση με το δωδεκαδακτυλικό έλκος, η κένωση του στομάχου στους πάσχοντες από έλκος στομάχου είναι καθυστερημένη. Έτσι, θεωρείται ότι η αναγωγή δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου – ιδίως όταν περιέχεται και χολή – δυνατόν να προκαλέσει βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου, καταστροφή του γαστρικού βλεννογονίου φραγμού, επαναδιάχυση των ιόντων υδρογόνου και τελικά την δημιουργία έλκους.

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ίσως κάποιο ρόλο στην παθογένεση του έλκους του στομάχου. Έχει υπολογιστεί ότι επί συγγενών ασθενών με έλκος του στομάχου υπάρχει αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης της νόσου. Σε αντίθεση με το δωδεκαδακτυλικό έλκος, το γαστρικό έλκος δεν σχετίζεται με κάποια ομάδα αίματος.

Άλλοτε εθεωρείτο ότι το γαστρικό έλκος εμφανίζονταν συχνότερα σε χαμηλές κοινωνικο-οικονομικές τάξεις και σε πάσχοντες με προσωπικότητα τύπου Β. Κάτι τέτοιο όμως σήμερα θεωρείται αβάσιμο.

Το κάπνισμα και η κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών φαίνεται να συσχετίζονται με το γαστρικό έλκος.

Φάρμακα όπως η ασπρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σχετίζονται με την αύξηση της επίπτωσης του γαστρικού έλκους και λιγότερου του έλκους του δωδεκαδακτύλου. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα φάρμακα αυτά προκαλούν έλκος του στομάχου δεν είναι απολύτως γνωστός. Πιστεύεται ότι η μείωση των επιπέδων των προσταγλανδινών που προκαλείται από την ασπρίνη και τα στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οδηγεί σε μείωση των κυτταροπροστατευτικών μηχανισμών με αποτέλεσμα την δημιουργία του γαστρικού έλκους. Επίσης υποστηρίζεται ότι τα παραπάνω φάρμακα διασπύουν τον γαστρικό βλεννογόνο φραγμό και έτσι επιτρέπουν την επαναδιάχυση ιόντων υδρογόνου προκαλώντας βλάβη στο γαστρικό βλεννογόνο.

Στην παθογένεια του έλκους του στομάχου συχνά είναι παρόν το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.



Κλινική εικόνα

Το *επιγαστρικό άλγος* όπως συμβαίνει και στο έλκος του δωδεκαδακτύλου, αποτελεί το συνηθέστερο σύμπτωμα του γαστρικού έλκους. Όμως το άλγος αυτό δεν έχει τυπικούς χαρακτήρες ούτε παρουσιάζει περιοδικότητα όπως στο έλκος του δωδεκαδακτύλου.

Συμπτώματα όπως *ναυτία*, *έμετοι* *ερυγές* παρατηρούνται στο γαστρικό έλκος, χωρίς όμως αυτό να υποδηλώνει στένωση ή απόφραξη της γαστρεντερικού οδού, όπως συμβαίνει με το έλκος του δωδεκαδακτύλου.

Η *απώλεια σωματικού βάρους*, η *ανορεξία* και η *αποστροφή προς την λήψη τροφή* δυνατόν να παρατηρηθεί σε πάσχοντες από γαστρικό έλκος και συνήθως οφείλονται στη δυσφορία που προκαλεί η πρόσληψη τροφής. Πρέπει όμως να αποκλειστεί η περίπτωση *κακοήθους εξαλλαγής*.

Πολλές φορές το έλκος του στομάχου είναι *ασυμπτωματικό*.

Επιπλοκές

Αιμορραγία. Η αιμορραγία αποτελεί μια συχνή επιπλοκή και επισυμβαίνει περίπου στο 25% των ασθενών. Η θνητότητα από αιμορραγία του είναι μεγαλύτερη στους πάσχοντες από γαστρικό έλκος σε σχέση με τους ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου.

Διάρρηση. Η διάρρηση του έλκους του στομάχου είναι λιγότερο συχνή επιπλοκή από την αιμορραγία. Η θνητότητα της διάρρησης του στομάχου είναι τρεις φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην μεγαλύτερη συνήθως ηλικία των πασχόντων, στην καθυστερημένη διάγνωση και στην σε μεγαλύτερη έκταση προσβολή του περιτοναίου.

Στένωση. Στένωση ή απόφραξη της γαστρικής οδού παρατηρείται σπανιότερα σε σχέση με το έλκος του δωδεκαδακτύλου και συνήθως αφορά στον πυλωρικό σωλήνα ή στα περιφερικότερα σημεία του άντρου.

Κακοήθης εξαλλαγή. Σε αντίθεση με τα δωδεκαδακτυλικά έλκη, περίπου το 4% των γαστρικών ελκών υφίστανται *κακοήθη εξαλλαγή*.

Διάγνωση

Το *ιστορικό* και η *φυσική εξέταση* είναι πολύτιμα για την διάγνωση του γαστρικού έλκους, δεν είναι όμως τόσο χαρακτηριστικά όπως στο έλκος του δωδεκαδακτύλου.

Το *βαριούχο γέυμα* και η *ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού* (γαστροσκόπηση) αποτελούν πολύτιμες παρακλινικές εξετάσεις για την διάγνωση του έλκους του στομάχου. Το βαριούχο γέυμα είναι μια εξέταση που η ακρίβειά της πλησιάζει το 90%. Λόγω της πιθανότητας υπάρξεως *κακοήθειας* η γαστροσκόπηση υπερτερεί ως διαγνωστική μέθοδος, διότι πέραν του καθορισμού της εντόπισης και του μεγέθους του έλκους επιτρέπει και την διενέργεια ιστολογικών εξετάσεων με την λήψη βιοψιών.



Θεραπεία

Οποιοδήποτε και εάν είναι το θεραπευτικό σχήμα, τα γαστρικά έλκη επουλώνονται με βραδύτερο ρυθμό από τα δωδεκαδακτυλικά.

Αντιόξινα. Χρησιμοποιούνται τα ίδια σκευάσματα με τα αντίστοιχα του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Επειδή όμως η υπερέκκριση οξέος δεν αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του γαστρικού έλκους, η δοσολογία είναι μικρότερη.

Ανταγωνιστές των H_2 -υποδοχέων. Έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα με τα αντιόξινα. Το δοσολογικό σχήμα είναι ίδιο με αυτό που χρησιμοποιείται για το δωδεκαδακτυλικό έλκος, χορηγείται όμως για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Μετά από συνεχή χορήγηση 12 εβδομάδων, το 80-90% των γαστρικών ελκών ιάται. Η διάρκεια της θεραπείας στο δωδεκαδακτυλικό έλκος είναι συνήθως μικρότερη (περίπου 4-8 εβδομάδες).

Σουλφακράτη. Η χρήση των προστατευτικών σκευασμάτων του γαστρικού βλεννογόνου είναι εξίσου αποτελεσματική με την χορήγηση αντιόξινων.

Χολινεργικά φάρμακα. Χορηγούνται με περίσκεψη, διότι εκτός από τις παρενέργειές τους, το γαστρικό έλκος αφορά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ποικίλα άλλα παθολογικά προβλήματα υγείας.

Καρβενοξολόνη. Το φάρμακο αυτό είναι προϊόν υδρόλυσης του γλυκοριζιτικού οξέος (γλυκόριζα). Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα συμπτώματα και αυξάνει την επουλωτική ικανότητα του έλκους του στομάχου. Δεν επιδρά επί της οξύτητας αλλά πιθανώς ασκεί άμεση τοπική δράση, αυξάνοντας τον χρόνο ζωής των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου. Επίσης αυξάνει την έκκριση της βλέννης. Η καρβενοξολόνη έχει δράση ανάλογη με την αλδοστερόνη, γι' αυτό περίπου στο 50% των ασθενών στους οποίους χορηγείται παρουσιάζουν κατακράτηση νατρίου και ύδατος, με αποτέλεσμα την εκδήλωση παρενεργειών όπως οίδημα, αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης θα μπορούσε να περιορίσει τις παρενέργειες, μειώνονται όμως και οι επουλωτικές επιδράσεις της καρβενοξολόνης. Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου η χρήση του είναι περιορισμένη.

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Τα σκευάσματα αυτά χορηγούνται στην αντιμετώπιση του έλκους του στομάχου με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά των ανταγωνιστών των H_2 -υποδοχέων.

Δίαιτα. Η θέση των διαιτητικών προγραμμάτων στην αντιμετώπιση του έλκους είναι υπό αμφισβήτηση. Βεβαίως πρέπει να αποφεύγεται η κατάχρηση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων (milk-alkali syndrome) και η μεγάλη κατανάλωση καφέ και αιθανόλης επειδή διεγείρουν την γαστρική έκκριση και ασκούν βλαπτική δράση επί του γαστρικού βλεννογόνου.

Χειρουργική θεραπεία. Η χειρουργική θεραπεία επιφυλάσσεται για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην συντηρητική αγωγή μετά από εντονη φαρμακευτική αγωγή ή σε αυτούς που παρουσιάζουν βαριές επιπλοκές της νόσου. Υπάρχουν ποικίλοι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων (μερική ή ολική γαστρεκτομή, γαστρεντεροαναστόμωση κ.ά.) με ειδικές κατά περίπτωση ενδείξεις και ποικίλες επιπλοκές.

1.4.4. Γαστρίτιδες

Η γαστρίτιδα παριστά μια φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου. Δεν αποτελεί μεμονωμένη νόσο. Θεωρείται ότι αποτελεί μια ομάδα νόσων με διαφορετική



παθογένεια, ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά αλλά με κοινό χαρακτηριστικό τους τις αλλοιώσεις του γαστρικού βλεννογόνου.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις με βάση : 1) την οξεία εμφάνιση ή την χρονιότητα των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, 2) την ιστολογική εικόνα που χαρακτηρίζει την γαστρίτιδα, 3) την ανατομική κατανομή της γαστρίτιδας και 4) τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς.

Η ταξινόμηση που θα χρησιμοποιηθεί εδώ στηρίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις της γαστρίτιδας. Με βάση αυτή οι γαστρίτιδες διακρίνονται σε *οξείες γαστρίτιδες* και σε *χρόνιες γαστρίτιδες* (Εικόνες 5,6,7,8).

1.4.4.1. Οξεία γαστρίτιδα

Οξεία αιμορραγική ή διαβρωτική γαστρίτιδα

Η κύρια αλλά και η πιο βαριά μορφή γαστρίτιδας είναι η οξεία αιμορραγική γαστρίτιδα, η οποία ονομάζεται και οξεία διαβρωτική γαστρίτιδα. Όπως προσδιορίζει και το όνομά της, η αιμορραγία του γαστρικού βλεννογόνου καθώς και η χαρακτηριστική απώλεια της ακεραιότητας του βλεννογόνου αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου. Οι διαβρώσεις και οι αιμορραγικές εστίες του στομάχου κατανέμονται δилаχτα σε όλο το γαστρικό βλεννογόνο ή μπορεί να εντοπίζονται στο σώμα ή στο πυλωρικό άντρο. Οι διαβρώσεις του βλεννογόνου εξ ορισμού περιορίζονται στο βλεννογόνο του στομάχου. Δυνατόν όμως να παρατηρηθούν και βαθύτερες βλάβες, με τη μορφή οξέων ελκών που μπορεί να εκτείνονται σε περισσότερες στιβάδες του στομάχου.

Η οξεία διαβρωτική γαστρίτιδα συνήθως εκδηλώνεται χωρίς προφανή αιτία, μπορεί όμως να συνοδεύει διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Η νόσος συχνά εμφανίζεται σε βαρέως πάσχοντες που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο και μάλιστα σε ποσοστό 80-90%. Τέτοιοι ασθενείς είναι οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεγάλες επεμβάσεις, σε πάσχοντες από νεφρική ή αναπνευστική ανεπάρκεια, σε εκτεταμένα εγκαύματα και σε σηπτικές καταστάσεις. Η οξεία διαβρωτική γαστρίτιδα που συνοδεύει αυτές της νοσολογικές οντότητες συχνά ονομάζεται και *γαστρίτιδα προκαλούμενη από stress*. Η ισχαιμία του γαστρικού βλεννογόνου και η παρουσία οξέος στο γαστρικό αυλό παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της γαστρίτιδας από stress.

Η ασπιρίνη και τα στεροειδή αντιφλεγμονώδη διασπούν τον γαστρικό βλεννογόνο φραγμό και έτσι επιτρέπεται η επαναδιάχυση των ιόντων υδρογόνου από τον αυλό του στομάχου προς τον γαστρικό βλεννογόνο. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την δραστηριότητα της κυκλοοξυγονάσης του γαστρικού βλεννογόνου, μειώνοντας έτσι την σύνθεση των ενδογενών προσταγλανδινών στο βλεννογόνο. Η μείωση αυτή των ιστικών προσταγλανδινών θεωρείται πολύ σημαντικός, αλλά όχι και ο μόνος, μηχανισμός πρόκλησης της νόσου. Επιπλέον η ασπιρίνη θεωρείται ότι προκαλεί βλάβη στα μικρά αγγεία του γαστρικού βλεννογόνου, αναστέλλοντας τη προστακυκλίνη στο τοίχωμα των αγγείων αυτών ή αναστέλλοντας την σύνθεση της θρομβοξάνης από τα αιμοπετάλια. Τέλος πιστεύεται ότι ένα μεταβολικό παράγωγο της ασπιρίνης, το σαλικυλικό νάτριο, είναι τοξικό για τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και την οξειδωτική φωσφορυλίωση των κυττάρων. Αυτό δυνατόν να οδηγήσει σε ιστική αιμορραγία ή αγγειακή θρόμβωση από την διάσπαση των ενδοθηλιακών κυττάρων.



Η αιθανόλη σχετίζεται με υποεπιθηλιακές αιμορραγίες, οίδημα και αύξηση των κυττάρων της φλεγμονής του βλεννογόνου. Ο μηχανισμός καταστροφής του βλεννογόνου από την αιθανόλη δεν είναι γνωστός. Προκαλεί όμως καταστροφή του γαστρικού βλεννογόνου, διάσπαση του γαστρικού βλεννογονίου φραγμού και άμεση βλάβη των μικρών αιμοφόρων αγγείων.

Η διαβρωτική γαστρίτιδα είναι συνήθως ασυμπτωματική. Μερικές φορές παρουσιάζεται επιγαστρικό άλγος, ναυτία ή έμετοι. Η αιμορραγία του γαστρικού βλεννογόνου κυμαίνεται από μικροσκοπική αιμορραγία έως δραματική αιμορραγία με την μορφή αιματεμέσεως ή μελαίνων κενώσεων. Το άλγος είναι σπανιότερο στη διαβρωτική γαστρίτιδα σε σχέση με το πεπτικό έλκος, ενώ η ανώδυνος αιματοουρία αποτελεί την συχνότερη εκδήλωση της νόσου.

Η διάγνωση τίθεται με την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, η οποία αποκαλύπτει αιμορραγία του βλεννογόνου ευθρυπτότητα και επιφανειακές ή βαθιές εξελκώσεις. Το βαριούχο γέυμα δεν είναι αξιόπιστη μέθοδος για την ανίχνευση της νόσου.

Η θεραπεία της διαβρωτικής γαστρίτιδας συνίσταται στην χορήγηση μεγάλων δόσεων αντιόξινων ή ανταγωνιστών των H_2 -υποδοχέων, έτσι ώστε το pH του γαστρικού περιεχομένου να υπερβαίνει το 4. Επίσης χρησιμοποιείται με καλά αποτελέσματα η σουλφακράτη και η μισοπροστόλη. Έγχυση βασοπρεσίνης ή διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων (βαγοτομή, πυλοροπλαστική ή γαστρεκτομή) απαιτείται σπανίως και μόνο σε βαρείς περιπτώσεις της νόσου.

Οξεία γαστρίτιδα που σχετίζεται με το *Helicobacter pylori*

Το *Helicobacter pylori* μπορεί να προκαλέσει οξεία γαστρίτιδα, η οποία συνοδεύεται ενίοτε από υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία και δυνατόν να μεταπέσει σε χρόνια γαστρίτιδα. Η σχέση του μικροβίου αυτού με την αιτιοπαθογένεια της οξείας αλλά και της χρόνιας γαστρίτιδας, καθώς επίσης και με την ελκωτική διεργασία αναφέρεται αναλυτικά στο τέλος του κεφαλαίου αυτού, στην ενότητα I.6.4.

I.4.4.2. Χρόνια γαστρίτιδα

Η χρόνια γαστρίτιδα είναι διάσπαρτη και δεν έχει συγκεκριμένη κατανομή. Η διήθηση στη νόσο αυτή σε αντίθεση με την οξεία γαστρίτιδα, χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυττάρων χρόνια φλεγμονής όπως τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.

Ανάλογα με την ιστολογική εικόνα που παρουσιάζει η χρόνια γαστρίτιδα κατά την εξέλιξή της διακρίνεται στις κάτωθι μορφές-στάδια της νόσου :

Επιπολής γαστρίτιδα. Αποτελεί το αρχικό στάδιο της νόσου και εντοπίζεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και στην επιπολής στιβάδα του βλεννογόνου. Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του υποβλεννογονίου χιτώνα με συνοδό κυτταρική διήθηση και οίδημα, ενώ οι γαστρικοί αδένες διατηρούνται άθικτοι.

Ατροφική γαστρίτις. Παριστά το επόμενο στάδιο εξέλιξης της νόσου, όπου η φλεγμονώδης διήθηση εκτείνεται ως τις βαθύτερες στιβάδες του βλεννογόνου. Η καταστροφή και η κυτταρική διήθηση προοδευτικά επιδεινούνται, παρατηρείται όμως και καταστροφή των αδένων.



Με την πρόοδο της νόσου η καταστροφή επιτείνεται και δυνατόν να παρατηρηθεί μετατροπή των αδένων του στομάχου και σχηματισμός αδενίων που προσομοιάζουν με τους αδένες του λεπτού εντέρου. Η μετατροπή αυτή ονομάζεται *εντερική μεταπλασία*, η οποία μπορεί να είναι τμηματική, δυνατόν όμως να καταλαμβάνει μεγάλα τμήματα του γαστρικού βλεννογόνου. Οι γαστρικοί αδένες δυνατόν κατά την μετατροπή τους να προσλάβουν την μορφή των αδένων του πλωρικού άντρου. Στην περίπτωση αυτή ομιλούμε για *ψευδοπλωρική μεταπλασία*.

Χρόνια γαστρίτιδα τύπου Α

Η γαστρίτιδα τύπου Α είναι η λιγότερο συχνή μορφή γαστρίτιδας. Χαρακτηριστικά προσβάλλει το σώμα και το θόλο του στομάχου και είναι η μορφή που οδηγεί σε αναιμία που δυνατόν να εξελιχθεί σε κακοήθη αναιμία (Biermer). Πρόκειται για αυτοάνοσο νόσημα, κάτι που καταδεικνύεται από την εύρεση αντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών κυττάρων. Τα αντισώματα αυτά έχει αποδειχθεί ότι έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες για τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου. Τα αντισώματα του ορού κατά του ενδογενούς παράγοντα του Castle είναι περισσότερα ειδικά από τα αντισώματα κατά των τοιχωματικών κυττάρων και ανευρίσκονται στο 40% των πασχόντων από κακοήθη αναιμία.

Στους ασθενείς με κακοήθη αναιμία οι γαστρικοί αδένες είναι πλήρως κατεστραμμένοι με αποτέλεσμα την αδυναμία έκκρισης τόσο υδροχλωρικού οξέος, όσο και του ενδογενούς παράγοντα. Ο κίνδυνος καρκινικής εξαλλαγής είναι τρεις φορές μεγαλύτερος σε πάσχοντες από γαστρίτιδα τύπου Α και κακοήθη αναιμία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Γενικώς η έκκριση γαστρικού οξέος είναι ελαττωμένη στην γαστρίτιδα τύπου Α και πλήρως καταργημένη στην κακοήθη αναιμία. Η γαστρίνη του ορού είναι συνήθως αυξημένη, αφενός μεν διότι το ανέπαφο πλωρικό άντρο εκκρίνει γαστρίνη και αφετέρου επειδή απουσιάζει ο ανατροφοδοτικός έλεγχος που φυσιολογικά ασκεί το υδροχλωρικό οξύ.

Χρόνια γαστρίτιδα τύπου Β

Αποτελεί την συχνότερη μορφή χρόνιας γαστρίτιδας. Προσβάλλει το πλωρικό άντρο του στομάχου, στους ηλικιωμένους όμως ασθενείς δυνατόν οι βλάβες να αφορούν σε ολόκληρο το στόμαχο. Επιπλέον πανγαστρίτιδα δυνατόν να παρατηρηθεί και σε μερικές περιπτώσεις, όπου εκτός από την γαστρίτιδα του άνδρου – αποτέλεσμα λοίμωξης από *Helicobacter pylori* –, υπάρχει συνοδό γαστρικό έλκος ή καρκίνωμα. Τότε ομιλούμε για *γαστρίτιδα τύπου ΑΒ*. Η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία και φθάνει περίπου στο 80% μετά την ηλικία των 50 ετών και ουσιαστικά στο 100% σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Πολλά έχουν γραφτεί για την αιτιοπαθογένεια της χρόνιας γαστρίτιδας τύπου Β. Τα τελευταία έτη υποστηρίζεται η άποψη ότι η χρόνια γαστρίτιδα τύπου Β προκαλείται από χρόνια λοίμωξη από το *Helicobacter pylori* [29,30] Αυτή η άποψη ισχυροποιείται από την παρατήρηση ότι με την εκρίζωση της λοίμωξης η γαστρίτιδα υποστρέφει για να επαναμφανιστεί μετά από την διακοπή της θεραπείας εκρίζωσης, εφόσον ο βλεννογόνος επουκιστεί εκ νέου από το *Helicobacter pylori*. Η χρόνια



παλινδρόμηση παγκρεατικών και χολικών οξέων αποτελεί έναν δυνητικό παράγοντα πρόκλησης γαστρίτιδας τύπου Α.

Η έκκριση γαστρικού οξέος είναι ελαττωμένη στη γαστρίτιδα τύπου Β, ενώ τα επίπεδα της γαστρίνης είναι άλλοτε αυξημένα και άλλοτε εντός των φυσιολογικών ορίων.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι οξείες μορφές της γαστρίτιδας μεταπίπτουν σε χρόνια μορφή. Εξαιρέση αποτελεί η οξεία γαστρίτιδα που προκαλείται από το *Helicobacter pylori*, η οποία πιστεύεται ότι εξελίσσεται στην χρόνια γαστρίτιδα τύπου Β.

Η διάγνωση της χρόνιας γαστρίτιδας τίθεται με την διενέργεια βιοψιών κατά την διάρκεια της ενδοσκόπησης του στομάχου. Για κανένα τύπο χρόνιας γαστρίτιδας δεν υπάρχει ειδική θεραπεία, με εξαίρεση την κακοήγη αναιμία, όπου η χορήγηση βιταμίνης Β₁₂ υποστρέφει τις αλλοιώσεις της νόσου.

1.4.4.3. Ειδικές μορφές γαστρίτιδας

- *Λοιμώδης γαστρίτιδα.* Λοίμωξη από μικροβιακούς παράγοντες, όπως σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος, πρωτέας, *Escherichia Coli*, *Shigella*, *Yersinia Enterocolitica* δυνατόν να προκαλέσουν θορυβώδη κλινική εικόνα και να αποβεί επικίνδυνη για τον ασθενή. Επίσης τον βλεννογόνο μπορεί να εποικίσει και ο ιός του απλού έρπητα και του μεγαλοκυτταροϊού, ιδίως σε ανοσοκατασταλμένα άτομα.

- *Κοκκιοματώδης γαστρίτιδα.* Πολλές συστηματικές νόσοι δυνατόν να προσβάλλουν τον βλεννογόνο του στομάχου και να προκαλέσουν κοκκιοματώδη γαστρίτιδα. Τέτοια νοσήματα είναι η νόσος του Crohn, η ιστοπλάσμωση, η σαρκοείδωση, η μονιλίαση, η φυματίωση κ.ά.

- *Γαστρίτιδα προκαλούμενη από διαβρωτικούς παράγοντες.* Τέτοιες ουσίες μπορεί να είναι είτε ισχυρά οξέα (υδροχλωρικό οξύ, θειϊκό οξύ) είτε ισχυρών βάσεων. Ανάλογα με τη δόση και την ισχύ αυτών των ουσιών, η βλάβη κυμαίνονται από απλή φλεγμονή έως βαριά ιστική νέκρωση.

- *Μετεγχειρητική γαστρίτιδα.* Γαστρίτιδα δυνατόν να αναπτυχθεί στο κολόβωμα του στομάχου ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, κυρίως μερική γαστρεκτομή (Billroth II). Πρόκειται για γαστρίτιδα εκ παλινδομήσεως χολής ή αλκαλική γαστρίτιδα.

- *Νόσος του Ménétrier.* Παριστά μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από μεγάλες, ελικοειδείς πτυχές του γαστρικού βλεννογόνου. Η ιστολογική κατάδειξη της φλεγμονής δεν αποτελεί σταθερό εύρημα στην νόσου του Ménétrier, γι' αυτό πολλοί δεν την κατατάσσουν στις γαστρίτιδες. Το χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου του Ménétrier είναι η πάχυνση του γαστρικού βλεννογόνου, οφειλόμενη σε υπερπλασία των επιφανειακών και βλενωδών κυττάρων, τα οποία αντικαθιστούν τα θεμέλια και τα τοιχωματικά κύτταρα. Ο βλεννογόνος βρίθκει λεμφοκυττάρων, ενώ δυνατόν να παρατηρηθεί και εντερική μεταπλασία.



1.5. ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ, ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ ΚΑΙ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Το 1983 απομονώθηκε από γαστρικές βιοψίες ανθρώπων, πασχόντων από γαστρίτιδα ή έλκος στομάχου, ένα νέο βακτηρίδιο, το *Helicobacter pylori* (HP), το οποίο προσομοιάζε μορφολογικά με εκείνο του γένους "*Campylobacter*". Το HP είναι ένα σπειροειδές, αερόφιλο, Gram-αρνητικό βακτηρίδιο. Έκτοτε το μικρόβιο αυτό έχει αποτελέσει το επίκεντρο μεγάλης ερευνητικής δραστηριότητας. Αποτέλεσμα αυτής ήταν η τεκμηρίωση της στενής σχέσης του HP και της γαστρίτιδας, καθώς και η αναγνώριση του ρόλου του στο πλαίσιο της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας της νόσου του πεπτικού έλκους [29-32].

Η συχνότητα της λοίμωξης από HP είναι πολύ υψηλή. Ο ορολογικός έλεγχος πληθυσμών βιομηχανικών χωρών έδειξε ότι το 50% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών έχει προσβληθεί από το HP, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 80-90% [33-34].

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της φλεγμονής του γαστρικού βλεννογόνου που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δεν έχουν πλήρως διαφωτιστεί. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποικίζει το γαστρικό βλεννογόνο συνήθως στην πρώιμη παιδική ηλικία και προκαλεί μια οξεία λοίμωξη που εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου σε χρόνια ενεργό φλεγμονή, τουτέστιν σε χρόνια ενεργό γαστρίτιδα τύπου Β. Η φλεγμονή αυτή εφόσον δεν θεραπευτεί διαρκεί για όλη τη ζωή του ασθενούς και σε μερικές περιπτώσεις δυνατόν να εξελιχθεί σε σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα, με εστίες μερικές φορές εντερικής μεταπλασίας και στη συνέχεια σε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. Η βαρύτητα και η εντόπιση της γαστρίτιδας εξαρτώνται από παράγοντες του μικροβίου, του ξενιστή και του περιβάλλοντος.

Το HP για να ασκήσει την παθογόνο δράση του, πρέπει πρώτα να επιβιώσει στο εξαιρετικά όξινο περιβάλλον του στομάχου, να διαπεράσει τη γαστρική βλέννα και να αποικίσει το γαστρικό βλεννογόνο. Στην συνέχεια πρέπει να πολλαπλασιαστεί αποφεύγοντας τους αμυντικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Για το σκοπό αυτό το μικρόβιο διαθέτει ορισμένα βιολογικά χαρακτηριστικά που του επιτρέπουν να αποικίσει το γαστρικό βλεννογόνο και να εκδηλώσει την παθογενετική του συμπεριφορά. Οι παράγοντες αυτοί ονομάζονται *παράγοντες λοιμογόνου δύναμης* ή *λοιμοτοξικότητας* του μικροβίου [35]. Στις εικόνες 9 και 10 εμφανίζονται σχηματικά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της γαστρίτιδας που προκαλείται από HP καθώς και οι μηχανισμοί ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας, αντίστοιχα.

Οι παράγοντες λοιμογόνου δύναμης του HP είναι αφενός μεν *σταθεροί*, όπως η ουρεάση (Ure A-I), ενδοτοξίνες (λιποπολυσακχαρίδη, LPS), πρωτεΐνες των βλεφαρίδων ή φλατζελίνες (flagellins, fla A και fla B), προσκολλητίνες (hpa, babA1, HopZ, Alp A, Alp B) και μία πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα (nap) και αφετέρου *μεταβλητοί* λοιμογόνοι παράγοντες, όπως το αντιγόνο cagA, τα μόρια PAI, vacA/s1, ice-A1, oipA, picB και η πρωτεΐνη babA₂.

Από τους παράγοντες αυτούς η ουρεάση και η ενδοτοξίνη LPS, η nap, οι πρωτεΐνες των βλεφαρίδων (ή φλατζελίνες) και οι διάφορες προσκολλητίνες υπάρχουν σε όλα τα στελέχη του HP και η παρουσία τους για τον αποτελεσματικό αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου από το HP θεωρείται απαραίτητη [36,37]. Επιπλέον η ενδοτοξίνη LPS και η ουρεάση συμβάλλουν σημαντικά στην ενεργοποίηση των κυττάρων της φλεγμονής (χημειοταξία κοκκιοκυττάρων, διέγερση μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων), στην πυροδότηση αυτοανόσου τύπου αντιδράσεων (ιδίως η LPS) και στην επαγωγή της απόπτωσης μέσω έκφρασης μορίων

του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility –II, MHC-II) στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα (κυρίως η ουρεάση)[38-40].

Άλλοι όμως παράγοντες, όπως η προσκολλητίνη babA₂, οι πρωτεΐνες oipA (γονίδιο HPO 638), pic B (γονίδιο cag E) και cag A (cytotoxin associated gene A), τα προϊόντα του γονιδίου παθογονικότητας (pathogenecity associated island/PAI) και οι λοιμοτοξικοί τύποι των γονιδίων vac A (vacuolization associated cytotoxin A (vac A/s1) και ice (induced by contact with epithelium) (ice-A1), απαντώνται μόνο σε ορισμένα στελέχη του HP[41-43]. Τα στελέχη αυτά χαρακτηρίζονται ως λοιμοτοξικά επειδή φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών (IL-8, IL-1β, TNFa) και άλλων παραγόντων της φλεγμονής (RNS, ROS), μεγαλύτερου βαθμού γαστρίτιδα και τέλος μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρής νόσου, όπως το πεπτικό έλκος και ο γαστρικός καρκίνος [6, 44,47].

Το HP εκτός από την άμεση ιστική βλάβη προκαλεί επίσης άλλοτε άλλης έντασης και έκτασης ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Η απόκριση αυτή χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία, ενώ σπανίως επιτυγχάνεται η εκρίζωση του μικροβίου από το γαστρικό βλεννογόνο. Η ανοσολογική απόκριση συμβάλλει σημαντικά στη φλεγμονώδη διαδικασία και στην προκαλούμενη επιθηλιακή βλάβη[48]. Το είδος της ανοσολογικής απόκρισης πιθανόν συσχετίζεται με διάφορους ιστολογικούς τύπους της γαστρικής βλάβης. Έτσι σε μερικούς ασθενείς ανευρίσκονται αντισώματα έναντι του HP τα οποία αναγνωρίζουν συγκεκριμένους επιτόπους μορίων προσκόλλησης ιντεγκρινών του γαστρικού επιθηλίου, αναγνώρίζουν όμως επιπλέον και στοιχεία των κυττάρων που φέρουν την αντλία πρωτονίων, H⁺-K⁺ ATPάση, και βρίσκονται στην προς τον αυλό επιφάνεια των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου [49,50]. Φαίνεται πως τα άτομα αυτά έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου και υποχλωρυδρία, καταστάσεις που και οι δύο σχετίζονται με την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του στομάχου. Τα βοηθητικά (helper) CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο. Τα κύτταρα αυτά διαχωρίζονται σε δύο λειτουργικούς υποπληθυσμούς, τα Th1 και τα Th2, με βάση το είδος των κυτταροκινών που παράγουν. Τα Th1 εκκρίνουν κυρίως IL-2 και IFN-γ προάγοντας την κυτταρική ανοσία, ενώ τα Th2 κύτταρα εκκρίνουν ιντερλευκίνες, IL-4,5,6 και 10 προάγοντας την χυμική ανοσία μέσω διέγερσης κυτταρικών κλώνων των B –λεμφοκυττάρων προκαλώντας πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση [51]. Τα περισσότερα ενδοκυττάρια βακτήρια επάγουν ανοσολογικές αποκρίσεις μέσω των Th1 τύπου λεμφοκυττάρων. Τα εξωκυττάρια βακτήρια επάγουν ανοσολογικές αποκρίσεις του τύπου Th2.

Είναι παράδοξο το γεγονός ότι το HP όντας ουσιαστικά εξωκυττάριο βακτήριο επάγει κυρίως ανοσολογικές αποκρίσεις μέσω των Th1 λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών [52]. Διεγείρει την έκκριση IL-12 που ειδικά προάγει την διαφοροποίηση και εξέλιξη των Th1 λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών. Επιπλέον το HP αυξάνει την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων από τα κύτταρα του βλεννογόνου του στομάχου, όπως είναι τα μόρια-αντιγόνα LFA-3 και B-7,2 [53]. Τα αντιγόνα αυτά ενεργοποιούν τα T4 λεμφοκύτταρα και τους Th1 λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς. Μέσω αλληλεπιδράσεων με την πρωτεΐνη fas-fasL αυξάνεται η απόπτωση των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων [54-56]. Έτσι χάνεται η φυσιολογική αρχιτεκτονική του γαστρικού βλεννογόνου και αναπτύσσεται παθολογικό, δηλαδή ατροφικό ή μεταπλαστικό επιθήλιο εντερικού τύπου.

Το μόριο προσκόλλησης E-καντερίνη που είναι κυρίαρχο συστατικό των διακυτταρικών επιθηλιακών διασυνδέσεων προφανώς επηρεάζεται, καθώς όπως αναφέρεται και σε άλλα σημεία της παρούσης εργασίας, είναι το υπεύθυνο για την



ανάπτυξη και διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ιστικών επιθηλιακών δομών. Κατά συνέπεια αναπτύσσεται ελκωτική βλάβη, αυξάνει ο ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αυξάνει η κινητικότητα των κυττάρων και αυτό τελικά οδηγεί σε καρκινογένεση. Η διαδικασία της απόπτωσης επιταχύνεται παρουσία των αντιγόνων *cag A* και *vac A* που φέρνουν ορισμένα στελέχη HP [57,58]. Σαφώς γενετικοί παράγοντες του ξενιστή οργανισμού δυνατόν να τροποποιούν την αποπτωτική ικανότητα του HP *in vivo*. Τέτοιος παράγοντας είναι π.χ. η ετερογένεια έκφρασης των μορίων MHC-II. Μέσω διαφόρων ενδοκυτταρικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην μηνυματική διαπόρευση (signal transduction, μετάδοση σήματος), όπως μέσω *fas*, NF-κβ και MAP-κινασών, επιταχύνεται η διαδικασία απόπτωσης που προκαλείται από το *Helicobacter pylori* (HP) *in vivo*. Γενετικός πολυμορφισμός σχετιζόμενος με την IL-1β συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικής ατροφίας και γαστρικού καρκίνου σε άτομα φέροντα το HP [59,60]. (Για περισσότερα στοιχεία επί του συγκεκριμένου αυτού θέματος, βλ. επίσης κεφάλαιο "Συζήτηση" στο Ειδικό Μέρος της παρούσης διατριβής).



II. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ



II.1. Γενικά χαρακτηριστικά

Η ανάπτυξη και η φυσιολογική λειτουργία των ιστών όλων των πολυκύτταρων οργανισμών ελέγχεται από ένα σύνολο αντιδράσεων που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων – αντίδραση κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell) – είτε μεταξύ των κυττάρων και του μεσοκυτταρίου περιβάλλοντός τους (cell-matrix) [1-5]. Την τελευταία δεκαετία επί του θέματος αυτού παρατηρήθηκε έκρηξη γνώσεων στον τομέα της φυσιολογίας, της βιοχημείας και της γενετικής καθώς έγινε εμφανές ότι σε πολλές από αυτές τις ουσίες μεσολαβούν ουσίες που ονομάζονται *μόρια προσκόλλησης* (*adhesion molecules*). Η κλωνοποίηση και ο χαρακτηρισμός το 1992 ενός γονιδίου εντοπιζόμενου στο χρωμόσωμα 16q που ρυθμίζει την κυτταρική προσκόλληση, αποτέλεσε το πρώτο βήμα για την κατανόηση των πολύπλοκων σχέσεων που διέπουν τα κύτταρα και το περιβάλλον τους [61].

Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται μια πληθώρα επιστημονικών πληροφοριών πάνω στο θέμα των μορίων προσκόλλησης και στους πιθανούς ρόλους που διαδραματίζουν τόσο εν υγεία όσο και στη νόσο.

Μέχρι σήμερα έχει ανευρεθεί και πλήρως προσδιοριστεί ένας μεγάλος αριθμός μορίων προσκόλλησης, πάνω από 100, που προκαλούν προσκόλληση είτε κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs), είτε κυττάρου προς στοιχεία της υποστρωματικής εξωκυτταρίου θεμέλιας ουσίας (substrate adhesion molecules, SAMs). Η δομή, η μοριακή γενετική και η βιοχημεία τους έχει διευκρινισθεί, ενώ σε μεγάλο βαθμό έχει κατανοηθεί η φυσιολογική λειτουργία τους και ο ρόλος που διαδραματίζουν σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

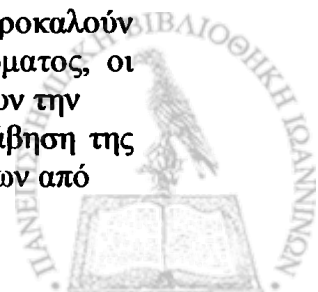
Τα μόρια προσκόλλησης κατατάσσονται σε πέντε γνωστές οικογένειες υποδοχέων που είναι οι εξής :

- Ιντεγκρίνες (Integrins)
- Καντερίνες (Cadherins)
- Γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin gene superfamily, IgSF)
- Σελεκτίνες (Selectins) και το μόριο
- CD44

Οι υποδοχείς αυτοί είναι διαφορετικοί γενετικώς και βιοχημικώς (εικόνα), σε μερικές όμως περιπτώσεις έχουν ρόλους που σχετίζονται μεταξύ τους.

Τα μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν σε διεργασίες όπως είναι η εμβρυογένεση, η φυσιολογική ανάπτυξη των ιστών, η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ιστών, η εξαγγείωση των λευκών αιμοσφαιρίων, η πήξη του αίματος, η επούλωση των τραυμάτων, η μεταβίβαση μηνυμάτων και η φλεγμονή, αλλά και η καρκινική διήθηση και η μεταστατική διαδικασία [62-65]

Η εμπλοκή των μορίων προσκόλλησης στη διεργασία της φλεγμονής μελετάται σημαντικά στις ημέρες μας τόσο σε βασικό, όσο και σε εφαρμοσμένο κλινικό επίπεδο. Στην όλη διαδικασία της φλεγμονής ενεργοποιείται το συμπλήρωμα. Ακολουθεί ενεργοποίηση των εγκαταστημένων μακροφάγων με το Fc καθώς και των υποδοχέων του συμπληρώματος για να παραχθούν κυτταροκίνες, IL-1 β και TNF α , πιθανώς με τη μεσολάβησή της $\alpha_5\beta_1$ ιντεγκρίνης. Οι κυτταροκίνες προκαλούν υπερέκκριση του ICAM-1. Τα προϊόντα ενεργοποίησης του συμπληρώματος, οι χημειοκίνες και η αυξημένη ενδοθηλιακή προσκολλητικότητα ολοκληρώνουν την συρροή και την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων κυρίως με την μεσολάβηση της $\alpha_M\beta_2$ ιντεγκρίνης. Όμως η αποτελεσματική μετανάστευση των ουδετεροφίλων από



τον αγγειακό χώρο προς τους ιστούς στις θέσης φλεγμονής προϋποθέτει συνεργική δράση με τα αιμοπετάλια που πραγματοποιείται με την μεσολάβηση της $αΙΙΙb_3$ ιντεγκρίνης, ή αιμοπεταλιακής ιντεγκρίνης που είναι ένα πολύ ενδιαφέρον μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων καθώς σχετίζεται με αυξημένες τάσεις δημιουργίας θρόμβων, σχετιζόμενο μάλιστα άμεσα με αγγειακά θρομβωτικά εγκεφαλικά και άλλα επεισόδια. Τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και τις αγγλοσαξωνικές χώρες, όσο και στη χώρα μας έχει δοθεί άδεια από τους αντίστοιχους οργανισμούς φαρμάκων και κυκλοφορεί ιδιοσκεύασμα έναντι αυτής της ιντεγκρίνης των αιμοπεταλίων.

Η εμπλοκή στην καρκινογενετική διαδικασία είναι ο περισσότερο μελετημένος τομέας μέχρι σήμερα. Τα μόρια προσκόλλησης έχουν ιδιαίτερη σημασία και παίζουν καθοριστικό ρόλο στο εάν ένα κύτταρο θα παραμείνει κάπου και πού ή εάν θα κινηθεί και προς τα πού, καθώς και στο πότε θα σταματήσει να μεταναστεύει. Από το 1889 ο Paget είχε θέσει το ερώτημα : "τι είναι αυτό που καθορίζει ποια όργανα θα πάσχουν στην περίπτωση ενός διάσπαρτου καρκίνου ;" [66]. Σήμερα , εκατό και πλέον έτη αργότερα, το ερώτημα αυτό παραμένει εν πολλοίς αναπάντητο. Ωστόσο νέες έρευνες έχουν βελτιώσει σημαντικά τις γνώσεις μας σχετικά με την συμπεριφορά του καρκίνου σε μοριακό καθαρά επίπεδο. Το 1944 ο Coman διατύπωσε την έννοια των προσκολλητικών δυνάμεων που συγκρατούν τα καρκινικά κύτταρα μεταξύ τους, ενώ η ελάττωση αυτής της προσκολλητικής ικανότητας τόνισε ότι επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διασπείρονται μακριά από την πρωτοπαθή εστία [67]. Σήμερα υπάρχει η δυνατότητα πλήρους μελέτης μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Οι δυνατότητες προκαθορισμένων γενετικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη δομή των κυττάρων , μαζί με τις υφιστάμενες δυνατότητες παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων που εκλεκτικώς κατευθύνονται εναντίον ορισμένων μορίων προσκόλλησης κατέστησαν εφικτή την προσέγγιση αυτής της πρωτεΐνης σε φυσιολογικό , βιοχημικό και γενετικό επίπεδο. Η όλη καρκινογενετική διαδικασία και η εμπλοκή σε αυτή των μορίων προσκόλλησης έχει πολλούς ενδιαφέροντες τομείς που όμως εκφεύγουν αυτού του σκοπού αυτού του πονήματος.

Σήμερα, βασικές και κλινικές έρευνες βρίσκονται σε εξέλιξη και εμπλουτίζουν συνεχώς με νέες γνώσεις και πληροφορίες τον τομέα των μορίων προσκόλλησης , με στόχο πάντοτε την διάγνωση, την πρόγνωση και την θεραπευτική παρέμβαση σε παθολογικές καταστάσεις , όπως ο καρκίνος αλλά όχι και μόνο.

II.2. Ιντεγκρίνες

Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που υφίστανται ως ετεροδιμερή α και β αλύσεων (Εικόνα 11). Εκκρίνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα , αλλά και από άλλους τύπους κυττάρων που προέχονται και από τα τρία βλαστικά δέρματα. Η ύπαρξη και η φυσιολογική λειτουργία των ιντεγκρινών είναι απαραίτητη τόσο για την αρχική συγκρότηση , όσο και για τη διατήρηση στη συνέχεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών, ως και για τη διαδικασία της διαφοροποίησης των κυττάρων [1, 68].



Υπάρχουν τουλάχιστον 15 διαφορετικές τύποι αλύσεων α και 9 τύποι αλύσεων β και συνεπώς παρέχεται έτσι η δυνατότητα δημιουργίας πολλών συνδυασμών μεταξύ τους. Επομένως υφίσταται ένας σημαντικός αριθμός μοριακών διατάξεων ιντεγκρίνης. Η αρχική ταξινόμηση των ιντεγκρινών γινόταν με βάση την β - υπο- μονάδα τους. Επειδή όμως είναι δυνατόν μερικές α - υπομονάδες να συνδέονται με περισσότερες από ένα τύπους β-αλύσεως, η πιο πρόσφορη ταξινόμηση θεωρείται και 9 τύποι αλύσεων β και η λειτουργική ταξινόμησή τους με βάση τα μόρια της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας με τα οποία συνδέονται (Πίνακας 1).

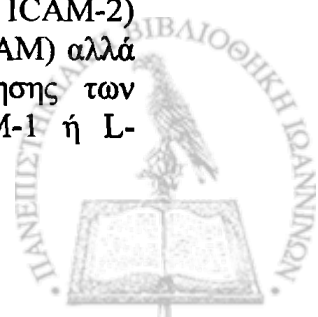
Πίνακας 1. Λειτουργική ταξινόμηση υποδοχέων ιντεγκρίνης.	
<i>Δέσμευση ιντεγκρίνης με μόρια της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας</i>	
Υποδοχείς κολλαγόνου	$\beta_1-\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$
Υποδοχείς ινονεκτίνης	$\beta_1-\alpha_3, \alpha_4, \alpha_5$ $\beta_3-\alpha_4, \alpha 1\beta$ $\beta_6-\alpha_4$ $\beta_7-\alpha_1$
Υποδοχείς λαμινίνης	$\beta_1, \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_6, \alpha_7$ $\beta_3-\alpha_4$ $\beta_4-\alpha_6$
Υποδοχείς βιτρονεκτίνης	$\beta_1-\alpha_4$ $\beta_3-\alpha_4, \alpha 1\beta$ $\beta_5-\alpha_4$
Μη προσδιορισμένα	$\beta_1-\alpha_8, \alpha_9$ $\beta_8-\alpha_4$

Οι ιντεγκρίνες εκκρίνονται σε πολύ υψηλές ποσότητες στην επιφάνεια του κυττάρου. Η εξειδίκευση και η κατανομή τους στους ιστούς έχουν αποσαφηνιστεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Οι περισσότερες ιντεγκρίνες είναι μόρια προσκόλλησης κυττάρων προς στοιχεία του κυτταροσκελετού, συνδέονται δηλαδή με μόρια της υποστρωματικής θεμέλιας ουσίας (μόρια SAMs). Στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας που συνδέονται με ιντεγκρίνες είναι το κολλαγόνο, η ινονεκτίνη, η λαμινίνη και η βιτρονεκτίνη [69-72].

Μερικές ιντεγκρίνες παρουσιάζουν αποκλειστικότητα συνδέσεως με μία, δύο ή περισσότερες ουσίες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας. Έτσι η ιντεγκρίνη $\alpha_6\beta_1$ δεσμεύει μόνο κολλαγόνο, η $\alpha_1\beta_1$ δεσμεύει λαμινίνη ή κολλαγόνο, ενώ η $\alpha_3\beta_1$ δεσμεύει κολλαγόνο, λαμινίνη ή ινονεκτίνη (βλ. Πίνακα 1). Σημειωτέον ότι μερικές ιντεγκρίνες παρουσιάζουν μεταβαλλόμενη ειδικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους. Αυτό εξαρτάται κυρίως από την προέλευση της παραγωγής τους από τους διάφορους τύπους κυττάρων [68,73]. Συμπερασματικά, αυτό που παρατηρείται συχνότερα, είναι ότι κάθε διμερές ιντεγκρίνης συνδέεται με αρκετούς προσδέτες.

Μερικές ιντεγκρίνες είναι δυνατόν να μεσολαβούν προσκολλητικώς και σε αλληλεπιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο, είναι δηλαδή μόρια CAMs. Τέτοιες ιντεγκρίνες είναι η $\alpha_4\beta_1$ και η σχετιζόμενη με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία ιντεγκρίνη -1 (Lymphocyte Function Associated-1, LFA-1). Στην περίπτωση δράσεων των ιντεγκρινών ως μορίων προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο, τότε προκαλούν προσκόλληση ετεροτυπικού χαρακτήρα, συνδεόμενες κυρίως με μερικά μέλη της γονιδιακής υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών, όπως είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (Intercellular Adhesion Molecule, ICAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-2 (Intercellular Adhesion Molecule-2, ICAM-2) και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης (Vascular Adhesion Molecule, VCAM) αλλά και των σελεκτινών, όπως είναι το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1, ELAM-1 ή L-σελεκτίνη) [74-76].



Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το εύρος δυνατοτήτων δράσεως των ιντεγκρινών είναι πολύ σύνθετο ακόμη και επί φυσιολογικών καταστάσεων. Ενδιαφέρον καθίσταται το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις έχει διασαφηνιστεί ο επίτοπος του μορίου της ιντεγκρίνης που συνδέεται με το υποστρωματικό στοιχείο της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας. Πρόκειται για μια περιοχή που παρουσιάζει την αλληλουχία αμινοξέων RGD (αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ). Η κατανομή και η εξειδίκευση των ιντεγκρινών στους διαφόρους ιστούς έχουν προσδιοριστεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και με τη χρήση τεχνικών μοριακής βιολογίας, όπως το συμπληρωματικό DNA και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

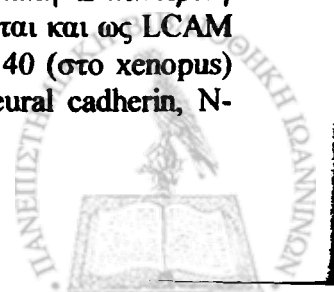
Οι ιντεγκρίνες κυρίως αλλά και άλλα μόρια προσκόλλησης, - όπως το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων (Neural Cell Adhesion Molecule, NCAM), η E-cadherin , το ICAM-1 και το VCAM-1, - παίζουν σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες τόσο της αρχικής διαφοροποίησης όσο και της ανάπτυξης των νεφρών. Εμπλέκονται όμως και στις παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν τους νεφρούς , όπως τη οξεία σπειραματονεφρίτιδα και την οξεία σωληναριακή νέκρωση. Οι ιντεγκρίνες συνδεδεμένες με άλλα μόρια προσκόλλησης εμπλέκονται στο σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας ενηλίκων (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS), στη σήψη και στις φλεγμονώδεις καταστάσεις [77,78].

Διαταραχές στην παραγωγή ιντεγκρινών έχει παρατηρηθεί σε διάφορα καρκινώματα, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται ο καρκίνος του πνεύμονος, του μαστού, του παχέος εντέρου, του προστάτου, του στομάχου, του παγκρέατος, του ήπατος, των χοληφόρων, των νεφρών και του δέρματος [79-85].

II.3. Καντερίνες

Οι καντερίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες και παριστούν τους κύριους μεσολαβητές της κυττάρου προς κύτταρο προσκόλλησης (Εικόνα 12). Στον Πίνακα 2 καταγράφονται γνωστές καντερίνες και παρουσιάζονται μερικά χαρακτηριστικά τους. Αυτή πραγματοποιείται με μια σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων εξαρτώμενων πλήρως από την παρουσία ασβεστίου. Δηλαδή ένα απλό μόριο καντερίνης ενός κυττάρου συνδέεται με ένα άλλο μόριο καντερίνης του ίδιου τύπου σ' ένα παραπλήσιο κύτταρο [3,86]. Όλες οι καντερίνες συνιστούν μια οικογένεια από 16 τουλάχιστον μέλη τα οποία αν και κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια, έχουν κοινά χαρακτηριστικά ως προς την δομή και λειτουργία τους. Δρουν μόνο παρουσία ιόντων ασβεστίου, ενώ η έλλειψη των ιόντων αυτών από τον εξωκυττάριο χώρο οδηγεί σε ταχεία αποδομή των καντερινών με την δράση ειδικών κυτταροπλασματικών πρωτεασών. Οι καντερίνες είναι οι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες προσκόλλησης μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, γι' αυτό όταν αυτές λειτουργούν φυσιολογικά, η αδρανοποίηση όλων των άλλων μορίων προσκόλλησης δεν φαίνεται να έχει οποιαδήποτε βιολογική συνέπεια. Λόγω της σπουδαιότητας των καντερινών, η αναφορά μας σε αυτές θα είναι εκτενέστερη σε σχέση με τα άλλα μόρια προσκόλλησης.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι καντερινών , που έχουν πάρει την ονομασία τους από τον τύπο και το είδος του ιστού που ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά. Ο σπουδαιότερος εκπρόσωπος των καντερινών είναι η ενδοθηλιακή *E-καντερίνη* (endothelial cadherin), η οποία στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται και ως LCAM (στην όρνιθα), uvomogulin (στους επίμυες), Arg-1 (στο σκύλο), g140 (στο χενopus) και cell-CAM 120/80. Άλλες καντερίνες είναι η *N-καντερίνη* (neural cadherin, N-



cadherin) που ανευρίσκεται στους νευρώνες και στους μυϊκούς ιστούς του ενήλικου, η πλακουντιακή *P*-καντερίνη (placental cadherin, P-cadherin), που ανευρίσκεται στον πλακούντα, το δέρμα και το ενδοθήλιο ανθρώπων και επίμυων, η *R*-καντερίνη (retinal cadherin, R-cadherin), που ανευρίσκεται στον αμφιβληστροειδή, η αγγειοενδοθηλιακή *VE*-καντερίνη (vascular endothelial cadherin, VE cadherin), κ.ά.[87-89]. Οι πρώτες καντερίνες που ανακαλύφθηκαν ήταν η *E*-καντερίνη, η *P*-καντερίνη και *N*-καντερίνη. Γι' αυτό αναφέρονται και ως *κλασσικές καντερίνες*. Η κλωνοποίηση των κλασσικών καντερινών έδειξε ότι υπάρχει κοινή βασική δομή και στενή σχέση μεταξύ τους. Με την χρήση σύγχρονων τεχνικών μοριακής βιολογίας, όπως c-DNA υβριδισμός και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ανακαλύφθηκαν νέα μέλη της οικογένειας των καντερινών (Πίνακας 2).

Η *E*-καντερίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο (M.B. 120 kDa) που έχει χαρτογραφηθεί στο χρωματόσωμα 16q22.1 [90]. Παράγεται ως πρόδρομο πολυπεπτίδιο (M.B. 135 kDa) από όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του οργανισμού. Από το πρόδρομο αυτό πολυπεπτίδιο με εκτεταμένη καρβοξυλίωση σχηματίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο το ώριμο πεπτίδιο το οποίο στην συνέχεια μεταναστεύει στην κυτταρική μεμβράνη. Εκεί καταλαμβάνει διαμεμβρανική θέση διαθέτωντας ένα εξωκυτταρικό αμινικό άκρο, το οποίο συνδέεται με ιόντα ασβεστίου, και ένα καρβοξυλικό άκρο, το οποίο συνδέεται με το σύμπλεγμα των κατενινών, τον κυτταροσκελετό και το ενδοκυττάριο σύστημα μεταφοράς μηνυμάτων. Είναι προφανές από τα ανωτέρω ότι το λειτουργικό άκρο της κατενίνης είναι αυτό που διαθέτει τη καρβοξυλική ομάδα (-COOH). Ο χρόνος ημισείας ζωής της *E*-καντερίνης είναι περίπου 5 ώρες.

Η *E*-καντερίνη για να ασκήσει τη δράση προαπαιτεί τον σχηματισμό ενός σταθερού συμπλόκου με τις *κατενίνες*. Το σύμπλεγμα των κατενινών αποτελείται από την *α*-κατενίνη, το γονίδιο της οποίας εδράζεται στο χρωματόσωμα 5q και είναι μοριακού βάρους 102 kDa, την *β*-κατενίνη (χρωματόσωμα 3p, M.B. 92kDa) και την *γ*-κατενίνη (χρωματόσωμα 17q, MB 83 kDa) [91-93]. Οι κατενίνες δημιουργούν με την *E*-καντερίνη σύμπλεγμα γνωστό ως *σύμπλοκο καντερίνης-κατενινών*. Αρχικά οι κατενίνες ανακαλύφθηκαν ως στοιχεία που ανοσοκαθίζουν μαζί με τις καντερίνες. Περαιτέρω όμως έρευνα κατέδειξε ότι αντιδρούν με τα τελευταία 72 αμινοξέα της κυτταροπλασματικής περιοχής των καντερινών. Το σύμπλοκο αυτό δεν έχει ομοιογενή κατανομή στην επιφάνεια του κυττάρου, αλλά εντοπίζεται μόνο στα σημεία επαφής μεταξύ των κυττάρων σχηματίζοντας πολυμοριακές δομές, δίκην "φερμουάρ" (διακυτταρικές διασυνδέσεις συμψηφικού και στεγανού τύπου, adherence and tight junctions) [94]. Απώλεια της λειτουργικότητας και/ή της έκκρισης οποιουδήποτε στοιχείου του συμπλόκου καντερίνης /κατενινών καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί σε ασβεστιοεξαρτώμενες αντιδράσεις προσκόλλησης με αποτέλεσμα απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών. Εξάλλου, πειράματα αφαίρεσης γενετικού υλικού καθώς και μεταλλάξεων που αφορούν στην περιοχή σύνδεσης των καντερινών με τις κατενίνες, έχουν καταδείξει σαφώς ότι η συγκεκριμένη αυτή περιοχή είναι απολύτως απαραίτητη για να επιτευχθεί η σύνδεση των καντερινών με τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες. Η μη έκφραση ή η αποδέσμευση των κατενινών από το σύμπλοκο οδηγεί σε φωσφορυλίωση και σε απελευθέρωση της *E*-καντερίνης [95,96].

Η βιολογική σημασία του συμπλόκου καντερίνης/κατενινών, ως και η αυτόνομη δράση του κάθε μορίου είναι πολλαπλή και σημαντικότερη. Εμπλέκεται στην διαδικασία της εμβρυϊκής εξέλιξης και διαφοροποίησης, στην πολικότητα, σταθερότητα και κινητικότητα των κυττάρων αλλά και στην αγωγή της μηνυματικής διαπόρευσης (signal transduction, μεταφορά σήματος).



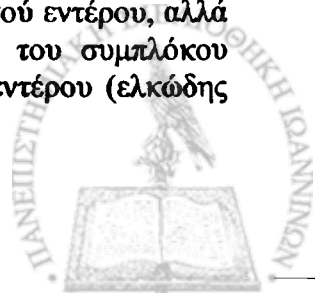
Ιn vivo μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η Ε-καντερίνη εκφράζεται πολύ ενωρίς κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, ενώ έμβρυα που στερούνται του αντίστοιχου γονιδίου δεν αναπτύσσονται. Επιπλέον, έμβρυα που στερούνται του γονιδίου της β-κατενίνης πεθαίνουν ενδομητρίως [97,98]. Η μη έκφραση της Ε-καντερίνης από ορισμένα εμβρυϊκά κύτταρα αποτελεί αρχικό βήμα προς την διαφοροποίηση. Τα πρώτα κύτταρα που δεν εκφράζουν την Ε-καντερίνη, διαμορφώνουν το μεσόδερμα. Αργότερα, ορισμένα κύτταρα αρνητικά για την Ε-καντερίνη ενεργοποιούν το αντίστοιχο γονίδιο και διαφοροποιούνται σε μεσεγχευματικά κύτταρα. Σε in vitro μελέτες, η έκτοπη έκφραση της Ε-καντερίνης από κύτταρα του αμφιβληστροειδούς οδήγησε στην απόκτηση επιθηλιακού φαινότυπου από αυτά τα κύτταρα. Είναι λοιπόν πιθανόν ότι η ενεργοποίηση ή όχι του γονιδίου της Ε-καντερίνης από κάποιο κύτταρο κατά την εμβρυϊκή ζωή, καθορίζει τη διαφοροποίηση του και την ιστολογική του κατανομή.

Μελέτες in vitro αλλά και in vivo έχουν δείξει ότι το σύμπλοκο καντερίνης/κατενινών συνδέεται άμεσα με πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού (ακτίνη και μυοσίνη), συμμετέχοντας έτσι στη σταθερότητα και πολικότητα των επιθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον η β- και η γ-κατενίνη φαίνεται ότι συνδέονται με την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη φασίνη, σχηματίζοντας τα ινίδια και τις προσεκβολές που είναι απαραίτητα για την κινητικότητα των κυττάρων [99,100].

Είναι πλέον αποδεκτό ότι οι β- και γ-κατενίνες βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των επιθηλιακών κυττάρων, ανεξαρτήτως από την συμμετοχή της Ε-καντερίνης. Η β-κατενίνη συνδέεται και καταστέλλει υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης, όπως ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor, EGF) και το ογκογονίδιο Erb2 [101-103]. Και οι δύο αυτοί υποδοχείς υπερεκφράζονται σε πολλές νεοπλασίες, όπως στον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονος και του παχέος εντέρου. Φαίνεται ότι η β- και η γ-κατενίνη ασκούν δράση κατασταλτικού γονιδίου. Επιπλέον τα μόρια της β-κατενίνης που ασκούν κατασταλτική δράση προέρχονται από το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα του κυττάρου, ενώ τα μόρια της β-κατενίνης που ασκούν προσκολλητική δράση προέρχονται από την μεμβράνη του κυττάρου. Τα συστήματα αυτά ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τη δέσμευση της β-κατενίνης, καθιστώντας τη το ρυθμιστή της εκδήλωσης ή όχι του νεοπλασματικού φαινότυπου.

Η α-, η β- και η γ-κατενίνη συνδέονται επίσης με το προϊόν του γονιδίου APC (Adenomatous Polyposis Coll). Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για τη φυσιολογική ανάπτυξη του ενδοθηλίου του παχέος εντέρου, ενώ μετάλλαξη αυτού του γονιδίου παρατηρείται στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση. Οι κατενίνες συνδέονται τόσο με το φυσιολογικό γονίδιο, όσο και με το μεταλλαγμένο. Η Ε-καντερίνη και το γονίδιο APC ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τη σύνδεσή τους με τις κατενίνες. Μελέτες έχουν δείξει ότι το γονίδιο APC ασκεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στα επίπεδα της β-κατενίνης αναστέλλοντας τη φυσιολογική διαδικασία της προσκόλλησης των κυττάρων [104,105]. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία, ερμηνεύοντας το φυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης του επιθηλίου του παχέος εντέρου. Στην διαδικασία αυτή το σύμπλοκο καντερίνης/κατενινών παίζει ρυθμιστικό ρόλο. Αναστολή του ελέγχου των κατενινών οδηγεί σε άναρχο πολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής μεμβράνης και σε ανεξέλεγκτη μετανάστευσή τους στον αυλό του εντέρου. Έτσι ερμηνεύεται η δημιουργία των πολυπόδων.

Η καντερίνη εκφράζεται ισχυρά στο επιθήλιο του φυσιολογικού εντέρου, αλλά και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έχει μελετηθεί η έκφραση του συμπλόκου καντερίνης/κατενινών στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ελκώδης



κολίτις, νόσος του Crohn). Διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του και της δραστηριότητας της νόσου. Παρατηρήθηκε χαμηλή έκφραση της Ε-καντερίνης και της α-κατενίνης στις εξάρσεις των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, όχι όμως και της β-και γ-κατενίνης. Γενικώς στις προκαρκτινοματώδεις αλλά και στις νεοπλασματικές καταστάσεις του εντέρου, η ελαττωμένη έκφραση του συμπλόκου καντερίνης /κατενινών συσχετίζεται με μικρότερη διαφοροποίηση, προχωρημένο στάδιο της νόσου, ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία και ελαττωμένη επιβίωση.

Εκτός από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η απώλεια της έκφρασης της Ε-καντερίνης έχει συσχετιστεί με μορφολογία χαμηλής διαφοροποίησης σε ένα μεγάλο αριθμό κακοηθειών, όπως τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονος, του προστάτη, της ουροδόχου κύστεως, του οισοφάγου, του στομάχου, της κεφαλής και του αυχένος και του τραχήλου της μήτρας.

Συμπερασματικά, το σύμπλοκο καντερίνης/κατενινών έχει σημαντική θέση στη διατήρηση της ομοιοστασίας των πολυκύτταρων οργανισμών, ενώ συμμετέχει και σε πολλούς και ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Ο πίνακας 2 παραθέτει μερικές γνωστές καντερίνες και αναφέρει μερικά χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 2. Γνωστές καντερίνες και μερικά χαρακτηριστικά τους.

Καντερίνη	Ονομασία καντερίνης	Πηγή έκφρασης	Μοριακό βάρος (kDa)	Παραγωγή και επίδραση
Κλασικές καντερίνες	E-καντερίνη*	Διάφορα είδη	120	Πρώιμο εμβryo και επιθήλιο
	N-καντερίνη	Διάφορα είδη	135-140	Νευρικοί και μεσοδερμικοί ιστοί
	P-καντερίνη	Ανθρώπος, επίμας	115	Πλακοειδής δερμική επιθήλια, ενδοθήλια
	I CAM	Όρνιθα	120	Ναυρ
	R καντερίνη (καντερίνη-4)	Όρνιθα	126	Αμφιβληστροειδής
	B καντερίνη (K-CAM)	Όρνιθα	120-122	Εγκεφαλός, διάφοροι άλλοι ιστοί
	EPIC-καντερίνη	Χελωνίς	125	Οκυττάρια, πρώιμο εμβryo επιθήλιο
	XB'U-καντερίνη	Χελωνίς	125	Οκυττάρια, πρώιμο εμβryo επιθήλιο
Καντερίνες παράγωγες με τις κλασικές	M-καντερίνη	Επίμας	130	Μέες
	K καντερίνη (καντερίνη-6)	Επίμας, άνθρωπος		Νεφροί αμβρυων στείρων, εγκεφαλός
	aE καντερίνη (καντερίνη-11)	Επίμας, άνθρωπος		Οστεοβλαστικές διάφοροι μεσενχυματικοί ιστοί
	Καντερίνη 5 Καντερίνη 7 10 VE καντερίνη (αγγειοενδοθηλιακή)	Άνθρωπος Άνθρωπος Επίμας, άνθρωπος	140	Ενδοθήλιο Εγκεφαλικοί ιστοί Αγγειακό ενδοθήλιο
Δεσμοσωματικές καντερίνες	DSC 1	Άνθρωπος, βοοειδή	120	Πλάκωδη επιθήλια
	DSC 2	Άνθρωπος, βοοειδή	120	Όλοι οι ιστοί που έχουν δεσμοσωμάτια
	DSC 3	Άνθρωπος, βοοειδή	117	Πλάκωδη επιθήλια
	Dsg 1-PF-ακτινίνη Dsg 2	Άνθρωπος, βοοειδή Άνθρωπος, βοοειδή	150-160 150-160	Πλάκωδη επιθήλια, ορισμένοι όγκοι Όλοι οι ιστοί που έχουν δεσμοσωμάτια, κυτταρικές καλλιέργειες
	Dsg 3-PV-ακτινίνη	Άνθρωπος, βοοειδή	130	Πλάκωδη επιθήλια, ορισμένοι όγκοι
Τροποποιημένες καντερίνες	IJ καντερίνη	Επίμας	125	Ναυρ, έντερο
	T καντερίνη (καντερίνη-13)	Όρνιθα, άνθρωπος	95	Εγκεφαλός
	DE-καντερίνη	Δροσοφίλια	150	Εξωδερμική επιθήλια
	Pc42	Άνθρωπος	170	Νευρικός ιστός
	Pc43	Άνθρωπος	150	Νευρικός ιστός
	Fat Ret	Δροσοφίλια Άνθρωπος, επίμας	140-150	Δίονα προνεύριων Περιφερικοί νεύρινες, τροποποιημένα ιστοί



II.4. Γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών

Τα μέλη της οικογένειας είναι μόρια της κυτταρικής επιφανείας που έχουν μια κοινή σειρά 70-110 αμινοξέων στο μόριο της ανοσοσφαιρίνης [106]. Κάθε μονάδα σταθεροποιείται με ένα δισουλφιδικό δεσμό σταυρωτά μεταξύ των δύο κλώνων. (Εικόνα 13,14).

Στην οικογένεια αυτή συμπεριλαμβάνονται και μόρια που ενέχονται στη διαδικασία της κυτταρικής αναγνώρισης, όπως τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Antigens, MHC), ο υποδοχέας των T-κυττάρων, ο υποδοχέας του εκ των αιμοπεταλίων ορμώμενου παράγοντα αύξησης (Platelet Derived Growth Factor), ο υποδοχέας του αιμοποιητικού παράγοντα CSF (Colony Stimulating Factor -1 receptor) καθώς και τα μόρια που συμμετέχουν στην κυτταρική προσκόλληση, όπως το NCAM, το VCAM, το ICAM-1, το γνωστό μεν από το 1965 καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen, CEA), το οποίο όμως αργότερα ευρέθη ότι ανήκει στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, καθώς και το προϊόν γονιδίου το απαιτιόφωμενο σε καρκίνο του παχέος εντέρου (deleted in colon cancer, DCC) [107]. Τα μέλη της οικογένειας αυτής μεσολαβούν στη διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης προκαλώντας είτε ομοτυπικές αντιδράσεις (π.χ. NCAM συνδέεται με NCAM) είτε ετεροτυπικού τύπου αντιδράσεις προσκόλλησης.

Το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων NCAM εκκρίνεται από μεγάλη ποικιλία τύπων κυττάρων, κυρίως νευρικής και μεσεγχυματικής προέλευσης [108-110]. Το NCAM αποτελεί προσδέτη των μορίων προσκόλλησης αβι ντεγκρινών, είναι δηλαδή VLA-4 (very late antigen -4). Το VLA-4 ανευρίσκεται στα λευκοκύτταρα.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM (intercellular adhesion molecule-1 and -2), είναι ένα σημαντικό μόριο προσκόλλησης του οποίου η έκφραση απορρυθμίζεται σε καρκινοματώδεις αλλά και φλεγμονώδεις καταστάσεις προκαλούμενες από βακτήρια, ιούς και αυτοάνοσες καταστάσεις [111-115]. Ο ρόλος του στην στρατολόγηση των δραστικών ανοσολογικών κυττάρων είναι σημαντικός. Ο κυτταρικός τύπος του ICAM-1 είναι σταθερά συνδεδεμένος με την κυτταρική μεμβράνη. Υφίσταται όμως και ο διαλυτός τύπος του ICAM-1 (soluble, sICAM-1) ο οποίος είναι δυνατόν να προσδιοριστεί στον ορό του αίματος με ειδική ενζυμική ανοσοδραστική δοκιμασία, ELISA (enzyme-linked immunospecific assay).

Σημειωτέον ότι το ICAM όπως και το VCAM μόριο προσκόλλησης αποτελούν προσδέτες ορισμένων ιντεγκρινών μεσολαβώντας έτσι σε ετεροτυπικού τύπου αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs). Μεταβολές του ICAM-1 έχουν ανευρεθεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας του ενήλικος (adult respiratory distress syndrome, ARDS) [77]. Οι Nakae et al το 1996 έδειξαν ότι η διαλυτή μορφή του ICAM-1 παρουσιάζει διακυμάνσεις συσχετιζόμενες με τα επίπεδα μερικών ενδοτοξινών, του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων και μερικών κυτταροκινών σε περιπτώσεις σηψαιμίας [78]. Σε πειραματοπάθειες επίσης ανευρέθηκαν αυξημένα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης ICAM και VCAM [74,75]. Ο Hess το 1994 έδειξε ότι το



ICAM είναι απαραίτητο για την μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων στον εγκέφαλο, εμπλεκόμενο έτσι σε περιπτώσεις εγκεφαλιτίδων και άλλων ανοσολογικής φύσεως διαταραχών του νευρικού συστήματος [117].

II.5. Σελεκτίνες

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες με μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, έναν ποικίλλοντα αριθμό επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας αμινοξέων και βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή (Εικόνα 15). Με την παρουσία ασβεστίου, η περιοχή της λεκτίνης συνδέεται με υδατάνθρακες όπως π.χ. το αντιγόνο Lewis, σε γειτνιάζοντα κύτταρα [118-121]. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικές αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την διάρκεια της λεμφοκυτταρικής και λευκοκυτταρικής εγκατάστασης.

Η P-σελεκτίνη (γνωστή και ως GMP-140 ή PADGEM) και η E-σελεκτίνη (γνωστή και ως ELAM-1) βρίσκονται σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα που διαθέτουν τον κατάλληλο υποδοχέα.

Η E-σελεκτίνη ή ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων -1 (ELAM-1) φαίνεται ότι εμπλέκεται σε μηχανισμούς που σχετίζονται με την είσοδο των λευκοκυττάρων στον φλεγμένοντα ιστό. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η P-σελεκτίνη παίζει βασικό ρόλο στις αντιδράσεις των ουδετεροφίλων καθώς και των T κυττάρων μνήμης του ενδοθηλίου.

Έχει καταδειχθεί ότι η έκφραση της E-σελεκτίνης είναι σαφώς υψηλότερη σε πλευρίτιδα καλοήθους αιτιολογίας, κάτι που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την διαφορική διαγνωστική των δύο καταστάσεων [125]. Επιπλέον, όπως ήδη αναφέρθηκε, η σύνδεσή της με τις ιντεγκρίνες εμπλέκεται στους παθογενετικούς μηχανισμούς του ARDS.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι, ότι με αντισώματα κατά της E-σελεκτίνης αναστέλλεται η δέσμευση που προκαλείται in vitro από καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου που εκκρίνουν το αντιγόνο Lewis με ενδοθηλιακά κύτταρα που ενεργοποιήθηκαν με κυτταροκίνες

Ένα άλλο μόριο ενδοθηλιακής προσκόλλησης, το Lu-ECAM-1 που παράγεται στα αγγεία των πνευμόνων μπορεί να ενοχοποιηθεί στη μεταστατική εμφύτευση καρκινωματοδών κυττάρων του κακοήθους μελανώματος στον πνεύμονα, ενώ αντισώματα κατά αυτού του μορίου μπορεί να αναστείλει την μεταστατική διεργασία [125]. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι στον καρκίνο του πνεύμονος εκ πλακωδών κυττάρων (squamous cell carcinoma), τα επίπεδα των σελεκτινών (E- και P-σελεκτίνη) είναι σημαντικώς αυξημένα, όχι όμως και στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονος [25]. Η έκφραση αμφοτέρων των σελεκτινών σχετίζεται με το στάδιο του καρκίνου, ενώ η E-σελεκτίνη σχετίζεται και με την ύπαρξη απομεμακρυσμένων μεταστάσεων. Επομένως τα διαλυτά μόρια σελεκτινών θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο δείκτη για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος εκ πλακωδών κυττάρων.

Όσον αφορά στις σελεκτίνες και στο όλο πρόβλημα της καρκινικής συμπεριφοράς, ίσως παίζουν ρόλο και οι επονομαζόμενες "addressins" (διευθυνσιογόνες ουσίες σε ελεύθερη μετάφραση), παίζοντας ένα ρόλο στο κύκλωμα όγκος-θέση εγκατάστασης-θέση μετάστασης. Τα ανωτέρω έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της υπόθεσης "σπόρος και χώμα" ("seed and soil") σχετικά με τη διαδικασία της μετάστασης (η συνεργική αναγκαία συνύπαρξη δύο παραγόντων ταυτόχρονα αποτελεί προϋπόθεση) [122,123]



II.6. CD44

Το CD44 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που ελέγχει αντιδράσεις που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων (cell-cell) είτε μεταξύ κυττάρου και υποστρωματικής θεμέλιας ουσίας (cell-matrix) συνδεδεμένη με τουαλουρανικό οξύ που ως γνωστόν αποτελεί βασικό συστατικό της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας (Εικόνα 16). Στον άνθρωπο το CD44 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p12 και αποτελείται από 21 τουλάχιστον εξόνια [124-127]. Το CD44 εμπλέκεται σε διεργασίες όπως, η εμβρυϊκή ανάπτυξη, η μετανάστευση των κυττάρων, η αγγειογένεση, η ενεργοποίηση και ο αποικισμός των λεμφοκυττάρων και η παρουσίαση των χημικών παραγόντων και των ορμονών.

Το CD44 εκφράζεται ευρέως σε ποικίλους τύπους κυττάρων, με ιδιαίτερη έμφαση στα λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα, στους ινοβλάστες, στα επιθηλιακά κύτταρα και στα κερατινοκύτταρα. Επίσης το CD44 έχει ανιχνευτεί και σε ορισμένους τύπους κυττάρων όπου συνήθως η έκφρασή του απουσιάζει, όπως είναι τα ερυθροκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Περιορισμένος αριθμός κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, οι καρδιακές ίνες και μερικά κύτταρα του δέρματος και του όρχεως, στερούνται έκφρασης του CD44. Η έκφραση του CD44 στο κεντρικό νευρικό σύστημα στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιορίζεται στη λευκή ουσία και συγκεκριμένα στα αστροκύτταρα και στα νευρογλοιακά κύτταρα.

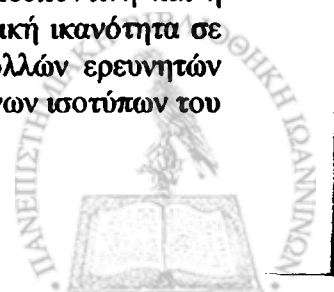
Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 10 ισότυποι του CD44 (variant isoforms-CDv) [128-131]. Ο πλέον συχνός ισότυπος του CD44 ο οποίος αναφέρεται σαν "σταθερός" ή αιμοποιητικός τύπος (CD44s ή CD44H) έχει MW 85kDa και ανευρίσκεται κυρίως στα λεμφοκύτταρα, στους ινοβλάστες, σε αιμοποιητικά κύτταρα και σε ορισμένους όγκους μεσεγχυματικής και νευροεκτοδερμικής προελεύσεως. Το CD44 αρχικά περιγράφηκε σαν ένας υποδοχέας του αποικισμού των λεμφοκυττάρων που μεσολαβεί στην απόσπασση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και την είσοδό τους στον λεμφικό ιστό.

Μελέτες *in vitro* όπου επιχειρήθηκε αποικισμός επίμυων με στέλεχος του στρεπτοκόκκου της ομάδας A έδειξαν ότι στα πειραματόζωα που παρουσίαζαν επάρκεια έκφρασης του CD44, ο στρεπτόκοκκος συνδεόταν με τα κερατινοκύτταρα σε υψηλό ποσοστό, αντιθέτως στους επίμυες που παρουσίαζαν έλλειμμα έκφρασης για το CD44, ο στρεπτόκοκκος συνδεόταν με τα κερατινοκύτταρα σε μικρότερο ποσοστό. Αυτό καταδεικνύει ότι το CD44 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης του αποικισμού του ρινοφάρυγγα με στελέχη του στρεπτοκόκκου της ομάδας A, παριστώντας μια νέα προσέγγιση της πρόληψης των λοιμώξεων του φάρυγγα.

In vitro μελέτες έχουν αναδείξει έναν νέο ρόλο του CD44 στη ρύθμιση της παραγωγής της IFN- γ από τα CD4+ T κύτταρα (που εκφράζουν μια ενεργοποιημένη μορφή του CD44) κατά την διάρκεια λοιμώξεων (π.χ. στρεπτόκοκκος, τοξόπλασμα *gondii*) και καταδεικνύουν την συμβολή του CD44 στην ρύθμιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από διαταραχές του ανοσοποιητικού [132,133].

Έχει επίσης βρεθεί ότι σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αυξάνονται τα επίπεδα του CD44 στο αρθρικό υγρό [134].

Φαίνεται ότι συστατικά του εξωκυτταρικού υποστρώματος, όπως το υαλουρονικό οξύ, το κολλαγόνο, η ινονεκτίνη, η λαμινίνη, η οστεοποντίνη και η σεργλυκίνη συνδέονται με το CD44 και αυτό προσδίδει μεταστατική ικανότητα σε ορισμένα νεοπλάσματα. Το CD44 προσέλκυσε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών όταν σε πειραματικές εργασίες ανακάλυψαν ότι η παρουσία ορισμένων ισότυπων του



μορίου παρείχε μεταστατική δυνατότητα σε μη μεταστατικά κύτταρα , από κυτταρικές σειρές όγκου του παγκρέατος. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των επιτόπων αυτών αναχαιτίζουν την μεταστατική διαδικασία των καρκινικών κυττάρων [127,135].

Διαταραχές στην έκφραση του CD44 ή των ισοτύπων του έχουν αναφερθεί σε διάφορα νεοπλάσματα ή κυτταρικές σειρές. Διαταραχές της έκφρασης του CD44 φαίνεται ότι επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος. Στα περισσότερα νεοπλάσματα , όπως στον καρκίνο του μαστού, του στομάχου , του παχέος εντέρου, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και το μη Hodgkin λέμφωμα , η υπερέκφραση του CD44 σχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά, μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα και μικρότερη επιβίωση. Υπάρχουν όμως και νεοπλάσματα όπου η απώλεια ή η μειωμένη έκφραση του CD44 σχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά και μικρότερη επιβίωση, όπως σε καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του αυχένος, τα καρκινώματα του προστάτη, της ουροδόχου κύστεως, του τραχήλου της μήτρας και τα μελανώματα [136,137].

Η ποικιλία στην έκφραση των μορίων αυτών πιθανόν αντανάκλα τη διαφορετική έκφραση των ιστών από τα οποία προέρχονται. Προς το παρόν , παραμένει άγνωστο, εάν οι διαταραχές της έκφρασης εμπλέκονται στη παθογένεια του καρκίνου ή είναι το αποτέλεσμα της πολυσταδιακής διαδικασίας της καρκινογένεσης.

Ο ρόλος του μορίου CD44 και των διαφόρων ισοτύπων του, τόσο σε κακοήθειες, όσο και σε διάφορες άλλες παθολογικές καταστάσεις χρήζει ριζικού επαναπροσδιορισμού και επανελέγχου.



III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



III. 1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη παρούσα εργασία μελετήθηκαν πενήντα τέσσερις (54) ασθενείς (41 άνδρες και 13 γυναίκες), με ηλικιακό εύρος από 25 έως 82 ετών και με μέση ηλικία τα 54.7 έτη. Ο πίνακας 3 εμφανίζει όλους τους ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη, δίνοντας στοιχεία για την ηλικία, το φύλο, το είδος της καλοήθους πάθησης του στομάχου και το αποτέλεσμα της ταχείας αντίδρασης ουρεάσης που συμπίπτει με την ιστολογική επιβεβαίωση παρουσίας/απουσίας του HP, ώστε να γίνει η διάκριση σε δύο ομάδες των υπό έλεγχο ασθενών (παρατίθεται λόγω μεγάλης έκτασης στο τέλος της παρούσης ενότητας "Υλικό και Μέθοδοι"). Όλοι αυτοί οι ασθενείς παρουσίαζαν κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου της δυσπεψίας, όπως αυτό περιγράφεται σε όλα τα εν χρήσει κλινικά συγγράμματα. Τα περιστατικά αυτά αποτελούσαν ασθενείς που εθεραπεύοντο και παρηκολουθούντο στο Νοσοκομείο του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού κατά τη χρονική περίοδο 1999-2003. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπικό έλεγχο του ανωτέρου πεπτικού συστήματος για ενοχλήσεις απότοκες του συνδρόμου της δυσπεψίας με οισοφαγο - γαστρο - δωδεκαδακτυλοσκόπηση. Ελήφθησαν βιοψίες από το πυλωρικό άντρο του στομάχου για ταχεία δοκιμασία ουρεάσης (με το για κοινή χρήση διατιθέμενο στο εμπόριο CLO-test), καθώς και δείγματα για ιστολογική εξέταση και ανοσοϊστοχημικό έλεγχο. Η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης βασίζεται ως γνωστόν στην ικανότητα ορισμένων βακτηριδίων να διασπούν την ουρία παράγοντας αμμωνία και η ανίχνευση γίνεται άμεσα στο εξεταστικό τριβλίο αναζητώντας αλλαγή χρώματος. Το υπό έλεγχο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δίδει θετική δοκιμασία ουρεάσης επί αποικισμού του στο γαστρικό βλεννογόνο. Δεδομένου ότι ένας μεγάλος αριθμός ατόμων είναι απλώς φορέας του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού χωρίς να νοσεί, είναι δηλαδή ασυμπτωματικός, για τον λόγο αυτό στο πρωτόκολλό μας περιελάβαμε μόνο άτομα με έκδηλα κλινικά συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Επιπλέον για την κατοχύρωση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η επιβεβαίωση ετίθετο όταν πλην της απλής ιστολογικής εξέτασης και της αναζήτησης του βακτηριδίου με χρώση Giesma, συνυπήρχε και θετικό CLO-test. Αυτά τα δύο στοιχεία αποτελούσαν την απαραίτητη δυάδα προϋποθέσεων για να θεωρηθεί το εξεταζόμενο άτομο θετικό για λοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Όταν και οι δύο αυτές εξετάσεις ήταν αρνητικές, τότε το άτομο θεωρείτο αρνητικό για λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Φυσικά άτομα που είχαν θετικό CLO-test χωρίς ιστολογική ανεύρεση του βακτηριδίου, θεωρούμενοι απλώς φορείς, δεν συμπεριλαμβάνοντο στο πρωτόκολλο μελέτης. Στους ασθενείς, πέραν των συνήθων εξετάσεων αίματος, ελαμβάνοντο δείγματα αίματος για τον ορολογικό προσδιορισμό των μορίων προσκόλλησης που καθορίστηκαν από το πρωτόκολλο της μελέτης. Ειδικότερα, ανοσοϊστοχημικά μεν ανεζητείτο η έκφραση του μορίου προσκόλλησης E-καντερίνης στα ληφθέντα βιοψικά δείγματα, ορολογικά δε προσεδιορίζοντο οι στάθμες των σε διαλυτή μορφή αναζητούμενων μορίων προσκόλλησης της E-καντερίνης από την υπεροικογένεια των καντερινών, του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) και του μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) από την γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, καθώς επίσης και των μορίων προσκόλλησης E-σελεκτίνη και L-σελεκτίνη από την υπεροικογένεια των σελεκτινών. Η ανοσοδραστικότητα για την E-καντερίνη θεωρήθηκε σκόπιμος, αφού



αυτό το μόριο προσκόλλησης είναι το σημαντικότερο για την ύπαρξη ανατομικά και λειτουργικά των επιθηλιακών δομών, συμπεριλαμβανομένου φυσικά και του γαστρικού επιθηλίου (λεπτομέρειες έχουν ήδη αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια του Γενικού Μέρους και των Μορίων Προσκόλλησης). Διερευνήθηκε επίσης και το επίπεδο σταθμών της διαλυτής E-καντερίνης στον ορό του αίματος. Και τούτο επειδή είναι γνωστό ότι για ορισμένα μόρια προσκόλλησης είναι δυνατή η αναζήτηση διαλυτών μορφών τους (soluble) στον ορό του αίματος. Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1, ICAM-1, αναζητήθηκε επειδή είναι γνωστό ότι επί κακοηθειών αλλά και επί φλεγμονών, μικροβιακών ή μη, παρατηρούνται μεταβολές των επιπέδων του στον ορό του αίματος καθώς αποτελεί ένα σημαντικό μεσολαβητή της φλεγμονής. Στη παρούσα μελέτη η γαστρίτιδα Β που προκαλείται από το HP σαφώς είναι μία φλεγμονώδης διαδικασία αφού χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση κοκκιοκυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο. Το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων, VCAM, αποφασίστηκε να μελετηθεί επειδή είναι γνωστή η συσχέτιση του HP με καρδιαγγειακές διαταραχές. Για ενημέρωση του αναγνώστη αναφέρουμε εδώ ότι το HP έχει απομονωθεί στα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση των αγγειακών αυτών βλαβών. Το γεγονός αυτό προσδίδει μια καινούργια ερευνητική διάσταση στη συσχέτιση του HP με την πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μερικοί μάλιστα ερευνητές υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι δράσεις του HP στο στόμαχο, πιθανώς να πραγματοποιούνται μέσω της αγγειακής του επίδρασης. Άρα, η αναζήτησή του είναι πολύ ενδιαφέρουσα. Ο προσδιορισμός των σελεκτινών E- και L-, έγινε με γνώμονα το γεγονός ότι οι σελεκτίνες αυτές είναι απαραίτητοι παράγοντες για την στρατολόγηση των κοκκιοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής και για την εξαγγειώσή τους στον περιβάλλοντα τα αγγεία χώρο.

Η αναζήτηση ανοσοϊστοχημικά της έκφρασης της E-καντερίνης έγινε με την κλασσική μέθοδο αβιδίνης-βιοτίνης ανοσοπεροξειδάσης (ABC kit, Dako Ltd, High Wycombe, UK) σε τομές των 5 μm με τη χρήση ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος από επίμυες (mab, HECD-1, human epithelial cadherin -1)[22,138]. Το αντίσωμα αυτό προέρχεται από επίμυες (murine monoclonal antibody) και έχει χαρακτηριστεί προηγουμένως παρουσιάζοντας μεγάλη εξειδίκευσή του (specificity) που έχει ανακοινωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.[22,138]. Ο κλώνος αυτός είναι ειδικός για την επιθηλιακή E-καντερίνη του ανθρώπου. Το προς εξέταση υλικό ήταν στερεωμένο σε 10% αλατούχο φορμόλη (formol-saline) και μονιμοποιημένο σε κηρό παραφίνης κατά το συμβατικό τρόπο. Το αντίσωμα αυτό εφαρμόστηκε στις τομές με τη χρήση τεχνικής διάσωσης του αντιγόνου (antigen-retrieval technique) σε φούρνο μικροκυμάτων. Με τη μέθοδο αυτή μετουσιώνονται οι πρωτεΐνες, επιτρέποντας έτσι στους επιτόπους των να εκτίθενται πλήρως κατά τις μεθόδους που επιζητούν ανοσιακή αποκάλυψη. Η τεχνική αυτή είναι πολύ αξιόπιστη. Ακολουθεί περιγραφή της μεθόδου κατά βήμα :

- Τα slides (αντικειμενοφόρες πλάκες) εμβαπτίστηκαν σε 0.01 M κιτρικού ρυθμιστικού διαλύματος σε pH 6.
- Θέρμανση σε φούρνο μικροκυμάτων στα 700 W σε πλήρη ισχύ σε κύκλους των 2 λεπτών ο καθένας, 5 φορές (5 x 2 min cycles).
- Έκπλυση σε ρυθμιστικό PBS (phosphate-buffered saline), τρεις φορές.
- Προστίθενται 50 μl αντισώματος έναντι της E-καντερίνης .
- Επώαση στους 4 °C για μία νύκτα με το αντίσωμα σε PBS που περιέχει 1% βόειο λευκωματίνη ορού και 0.1 % sodium azide.
- Έκπλυση σε PBS και επώαση με βιοτίνο-εναντι-μυών ανοσοσφαιρίνη IgG (H&L) για 30 min. Γίνονται τρεις εκπλύσεις σε PBS.



- Εφαρμογή διαλύματος αβιδίνης-βιοτίνης υπεροξειδάσης για 30 min για την ενίσχυση της αναγνώρισης των επιτόπων (ABC kit , Dako Ltd, High Wycombe, UK).
- Περαιτέρω έκπλυση σε PBS.
- Πενήντα μl διαλύματος DAB (3.3-diaminobenzidine-tetrahydrochloride) σε συγκέντρωση 0.3 mg/ml με 0.3% υπεροξείδιο του υδρογόνου (Dako Ltd High Wycombe, UK) χρησιμοποιήθηκαν για την έγχρωμη οπτικοποίηση εφαρμοζόμενα επί 5 min.
- Η αντίδραση σταματά σε νερό. "Μοντάρονται" για μικροσκοπική εξέταση.

Η ορολογική αναζήτηση , E-καντερίνης, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin και L-selectin έγινε με την κλασσική μέθοδο ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμής (ELISA) με kits της εταιρείας R&D Systems. Τα δείγματα αίματος που ελαμβάνοντο από τους ασθενείς αφήνοντο να πήξουν επί 30 λεπτά , ακολουθούσε φυγοκέντρηση για 10 λεπτά στα 1.000 x g. Στη συνέχεια μετά φυσικά από αναρρόφηση του ορού, τα δείγματα διεφυλάσσοντο σε θερμοκρασία -70°C (καταψύκτης Εργαστηρίου Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων). Επειδή χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι καταψύκτες μέχρι την τελική εναποθήκευση στο Εργαστήριο Φυσιολογίας, η θερμοκρασία των χρησιμοποιηθέντων καταψυκτών ήταν πάντοτε $< - 20^{\circ}\text{C}$. Αποφεύχθηκαν επανειλημμένες αποψύξεις , ενώ η μεταφορά από καταψύκτη σε καταψύκτη επραγματοποιείτο όσο το δυνατόν συντομότερα με μεταφερόμενο ψυγείο και τη βοήθεια ειδικών παγοκυψελών.

Οι τιμές όλων των προς εξέταση μορίων προσκόλλησης είναι σε ng/ml. Ειδικότερα οι φυσιολογικές τιμές της E-καντερίνης είναι περί τα 1000 ng/ml, του ICAM-1 περί τα 210 ng/ml, του VCAM-1 περί τα 550 ng/ml , της E-σελεκτίνης περί τα 45 ng/ml και της L-σελεκτίνης περί τα 950 ng/ml. Η ευαισθησία της μεθόδου για ελάχιστες δόσεις είναι τυπικά πολύ εξαιρετική, προσδιορίζοντας δόσεις μικρότερες ακόμη και του 1 ng/ml. Τα ειδικά αντισώματα για κάθε μόριο προσκόλλησης ήταν της εταιρείας R&D Systems. Τα αντιδραστήρια διατηρούντο σε θερμοκρασία $2^{\circ}- 8^{\circ}\text{C}$. Στο εύρος αυτό των θερμοκρασιών τα αντιδραστήρια διατηρούνται παραπάνω από ένα μήνα. Η χρήση τους κατά την εξέταση γίνονταν φυσικά σε θερμοκρασίες δωματίου. Τα αντισώματα είναι από επίμυες (murine monoclonal antibodies) για όλα τα υπό διερεύνηση μόρια προσκόλλησης έναντι των ανθρωπείων μορίων προσκόλλησης. Όλα τα δείγματα ορού απαιτούσαν διάλυση τουλάχιστον εικοσαπλάσια έως εκατονταπλάσια αραίωση στο Sample Diluent, ανάλογα με το υπό αναζήτηση μόριο προσκόλλησης σύμφωνα με τις οδηγίες της R&D Systems. Ο πίνακας 4 δείχνει την ακολουθούμενη διαδικασία εφαρμογής της μεθόδου ELISA για όλα τα μόρια προσκόλλησης που αναζητήθηκαν κατά την εργασία αυτή. Το σύμβολο "X" υποδηλώνει κάθε φορά το χρησιμοποιούμενο μόριο προσκόλλησης. Η μέθοδος είναι ίδια διαδικαστικά για όλα τα μόρια προσκόλλησης (παρατίθεται ο πίνακας 4).

Η λήψη αίματος εγένετο λίγο πριν την ενδοσκοπική εξέταση του ασθενούς.

Η ιστολογική εξέταση των βιοψιών του στομάχου για την αναζήτηση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έγινε με την τροποποιημένη χρώση Giemsa. (Εικόνα 17).



Πίνακας 4. Διαδικασία διενέργειας ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμής (ELISA) (R&D Systems). Όπου "X", είναι το αντίστοιχο μόριο προσκόλλησης.

1. Προετοιμασία αντιδραστηρίων, δειγμάτων και "X" control



2. Προσθήκη 100μL Standard, "X" Control σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.
Επώαση 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.



3. Προσθήκη 100 μL "X" Conjugate (Συνεζευγμένο-Συζυγές) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ. Επώαση 1.5 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.



4. Αναρρόφηση και πλύση 6 φορές.



5. Προσθήκη 100 μL Substrate (Υποστρώματος) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ. Επώαση για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου.



6. Προσθήκη 100 μL Stop Solution (Διάλυμα Διακοπής) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ. Ανάγνωση στα 450 nm μέσα σε 30 min.

Τα διαλυτά "X" Control και τα δείγματα χρησιμοποιούνται σε διάλυση.



Στον πίνακα 5 που ακολουθεί καταγράφονται τα χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια και μερικές οδηγίες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Πίνακας 5. Χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια για την εφαρμογή της μεθόδου ELISA (R&D Systems).

- Μη ανοιγμένα kit : αποθηκεύονται για διατήρηση στους 2°-8°C. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά την ημερομηνία λήξης.
- Διάλυμα "X" Conjugate (Diluted "X" Conjugate).
- Διάλυμα ρυθμιστικού έκπλυσης (Diluted Wash Buffer).
- Υπόστρωμα (Substrate).
- Διάλυμα Διακοπής (Stop Solution).
- Standards.
- "X" Control.
- Μικροδίσκοι κυψελών-φρεάτων (Microplate Wells).

Ο πίνακας 6 εμφανίζει άλλα υλικά που απαιτούνται για την εκτέλεση της μεθόδου.

Πίνακας 6. Άλλα απαιτούμενα υλικά.

- Αναγνώστης μικροδίσκων ικανός να μετρήσει απορρόφηση στα 450 nm με διόρθωση του μήκους κύματος λ στα 620 nm ή στα 650 nm.
- Πιπέττες και tips πιπετών.
- Απιονισμένο ή απεσταγμένο νερό.
- Πολυκαναλική πιπέττα ή αυτόματη συσκευή έκπλυσης των μικροδίσκων.
- Διαβαθμισμένος κύλινδρος 500 ml.

Τα s"X" Control (soluble "X" Control) περιέχουν ανθρώπινο ορό που έχει ελεγχθεί σε επίπεδο δότου σύμφωνα με τις οδηγίες για την παροχή άδειας από τον FDA (Food and Drug Administration, Οργανισμός Τροφών και Φαρμάκων, αντίστοιχος και παραπλήσιος του Ελληνικού Οργανισμού Φαρμάκων, ΕΟΦ, με επιπλέον αρμοδιότητα και για τροφές) και δεν έχει αντιδραστικότητα για anti-HIV και HBsAg (για λοίμωξη από AIDS ή ηπατίτιδα Β).

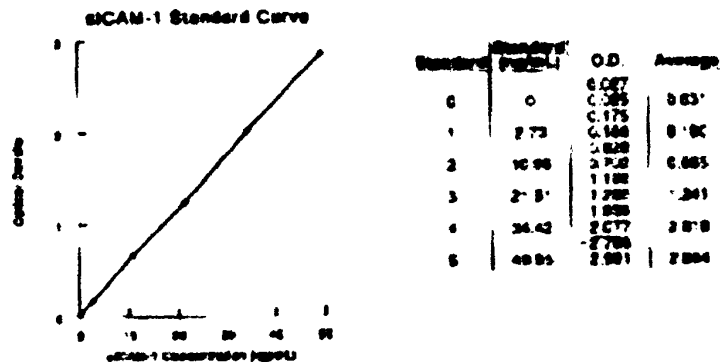


Η αραιώση των δειγμάτων γίνεται σε εικοσαπλάσια διάλυση και είναι 15 μ L sample (δείγμα) + 285 μ L Sample Diluent (Διαλυτικό Δείγματος).

Όλα τα αντιδραστήρια πριν τη χρήση τους μεταφέρονται από το χώρο διατήρησής τους και χρησιμοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου.

Για τον υπολογισμό των μετρήσεων χρησιμοποιείται καμπύλη (standard curve), με τη χρήση software υπολογιστή τεσσάρων λογιστικών παραμέτρων (four parameter logistic, 4-PL, curve-fit). Εναλλακτικά σχεδιάζεται καμπύλη με βάση τη μέση απορρόφηση για κάθε Standard στον άξονα των y έναντι της συγκεντρώσεως στον άξονα των x και καταγράφονται οι σημειακές τιμές (παρατίθεται για εκπαιδευτικούς λόγους ανάλογο σχεδιάγραμμα, εν προκειμένω για το sICAM-1, αμέσως παρακάτω).

Σχεδιάγραμμα. Καμπύλη μέτρησης επιπέδων ορού για το sICAM-1 μόριο προσκόλλησης.



Οι προς μελέτη ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο ομάδες. Μία ομάδα αποτελούσαν οι ασθενείς που είχαν ταυτόχρονα θετική δοκιμασία ουρεάσης (CLO-test) και ιστολογική επιβεβαίωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Αυτή η ομάδα θεωρήθηκε ότι έχει λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και χαρακτηρίστηκε σαν IG ομάδα (Infected Group, IG). Ως μη μολυσμένοι θεωρήθηκαν οι ασθενείς που ταυτόχρονα ήταν αρνητικοί και στις δύο παραπάνω εξετάσεις. Βεβαίως όλοι οι ασθενείς είχαν κλινική συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό. Η ομάδα αυτή των ασθενών που ήταν αρνητικοί και στις δύο παραπάνω εξετάσεις, θεωρήθηκε ως μη μολυσμένη με το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και χαρακτηρίστηκε ως nIG (non-Infected Group). Έτσι αποκλείστηκε να συμπεριληφθούν σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες άτομα που ήταν ασυμπτωματικοί (όλοι οι εξετασθέντες είχαν κλινικά συμπτώματα), αλλά φορείς επομένως του βακτηριδίου.

Όλες οι δοκιμασίες που αναφέρθηκαν παραπάνω έγιναν σε όλους τους υπό μελέτη ασθενείς.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το χ^2 -test μεταξύ των δύο υπό διερεύνηση ομάδων. Τιμές του $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.



Πίνακας 7. Περιγραφή ασθενών της παρούσας μελέτης

No	Ηλικία	Φύλο	Πάθηση	CLO-test + Ιστολογική διάγνωση
1	57	A	XΓ	+
2	62	A	ΦΒ	-
3	54	A	XΓ	+
4	46	A	XΓ	+
5	71	A	ΦΒ	-
6	61	A	XΓ	+
7	40	Θ	ΦΒ	-
8	47	A	12/δακτυλικό έλκος	+
9	62	A	ΦΒ	-
10	42	A	XΓ	+
11	59	Θ	ΦΒ	-
12	48	A	ΦΒ	-
13	62	A	Γαστρικό έλκος	+
14	55	A	ΦΒ	-
15	46	Θ	XΓ	+
16	52	A	XΓ	+
17	41	A	ΦΒ	-
18	63	A	XΓ	-
19	43	A	ΦΒ	-
20	25	A	12/δακτυλικό έλκος	+
21	61	A	XΓ	+
22	61	Θ	ΦΒ	-
23	67	Θ	XΓ	+
24	56	A	ΦΒ	-
25	45	A	XΓ	+
26	56	A	XΓ	+
27	61	Θ	XΓ	+
28	52	A	ΦΒ	-
29	46	A	ΦΒ	-
30	56	A	ΦΒ	-
31	42	Θ	12/δακτυλικό έλκος	+
32	62	A	XΓ	+
33	54	Θ	ΦΒ	-
34	73	A	XΓ	+
35	38	A	XΓ	-
36	49	A	ΦΒ	-
37	67	A	Γαστρικό έλκος	+
38	43	Θ	ΦΒ	-
39	53	A	XΓ	+
40	64	A	XΓ	+
41	72	Θ	ΦΒ	-
42	58	A	XΓ	+
43	32	A	ΦΒ	-

44	58	A	12/δακτυλικό έλκος	+
45	51	A	ΦΒ	-
46	63	Θ	ΦΒ	-
47	45	A	ΧΓ	+
48	64	A	ΧΓ	+
49	82	A	ΧΓ	+
50	57	Θ	ΦΒ	-
51	69	A	ΧΓ	+
52	44	Θ	ΦΒ	-
53	54	A	ΧΓ	+
54	63	A	ΧΓ	+

Συνομογραφίες : A : άρρην, Θ : θήλυ, ΧΓ : χρόνια γασρίτιδα, ΦΒ : φυσιολογικός βλεννογόνοσ.

Μέση ηλικία ασθενών : 54.7 έτη (2954: 54 = 54.7)



III. 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναφορικά με την ανοσοϊστοχημική έκφραση της E-καντερίνης.

Από τους 54 ασθενείς που μελετήθηκαν οι 29 ασθενείς (29/54, 53.7%) ήταν μολυσμένοι με το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού καθώς η ύπαρξή του διαπιστώθηκε τόσο ιστολογικά, όσο και με την ταχεία δοκιμασία ουρεάσης (CLO-test). Οι ασθενείς αυτοί απετέλεσαν την IG ομάδα. Οι υπόλοιποι 25 ασθενείς (25/54, 46.29%) ήταν αρνητικοί και στις δύο παραπάνω δοκιμασίες, δεν εμφάνιζαν δηλαδή λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και χαρακτηρίστηκαν σαν nIG ομάδα ασθενών. Από την IG ομάδα, 23 ασθενείς εμφάνιζαν χρόνια γαστρίτιδα (23/29, 79.31% εντός της ομάδος), 4 από αυτούς τους 29 ασθενείς είχαν έλκος του δωδεκαδακτύλου (4/29, 13.79% εντός της ομάδος) και 2 από αυτούς τους 29 ασθενείς είχαν έλκος του στομάχου (2/29, 6.89% εντός της ομάδος). Είκοσι-τρεις ασθενείς από τους 25 της nIG ομάδος παρουσίαζαν φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο (23/25, 92% εντός της ομάδος), ενώ οι υπόλοιποι 2 από την ίδια αυτή ομάδα εμφάνιζαν χρόνια γαστρίτιδα (2/25, 8% εντός της ομάδος). (βλ. πίνακα 8).

Για την διευκόλυνση της στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων, η ανοσοδραστικότητα της E-καντερίνης διακρίθηκε σε δύο κατηγορίες. Μία κατηγορία ασθενών ήταν εκείνη στους οποίους η έκφραση της E-καντερίνης ήταν ισχυρή. Αυτοί οι ασθενείς απετέλεσαν την ομάδα που χαρακτηρίστηκε σαν ισχυρή ομάδα, SG (Strong Group). Μία άλλη ομάδα απετέλεσαν οι ασθενείς στους οποίους η χρώση για την E-καντερίνη ήταν ολιγότερο έντονη και έτσι οι ασθενείς αυτοί απετέλεσαν την αδύναμη ομάδα ασθενών, WG (Weak Group). Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε από δύο παρατηρητές που δεν είχαν προηγούμενη γνώση των δειγμάτων. Η έκφραση της E-καντερίνης διερευνήθηκε και στις δύο ομάδες, δηλαδή και στην IG ομάδα και στην nIG ομάδα. Ειδικότερα στην IG ομάδα των μολυσμένων ασθενών, 22 από τους 29 ασθενείς (22/29, 75.8% εντός της ομάδος) παρουσίαζαν μειωμένη έκφραση E-καντερίνης, ενώ στην nIG ομάδα των μη μολυσμένων ασθενών, μόνο 3 από τους 25 ασθενείς (3/25, 12% εντός της ομάδος) παρουσίαζαν μειωμένη έκφραση E-καντερίνης. ($p < 0.001$ μεταξύ IG και nIG ομάδων). Αντίστοιχα, από τους ασθενείς της IG ομάδας, των μολυσμένων ασθενών, μόνο 7 από τους 29 ασθενείς (7/29, 24.1% εντός της ομάδος) παρουσίαζαν ισχυρή έκφραση E-καντερίνης. Από την nIG ομάδα, των μη μολυσμένων ασθενών, μόνον 3 από τους 22 ασθενείς (3/22, 12% εντός της ομάδος) εμφάνιζαν αδύνατη έκφραση E-καντερίνης. ($p < 0.001$ μεταξύ IG και nIG ομάδων). (βλ. πίνακα 8)

Ο φυσιολογικός γαστρικός ιστός εμφανίζει ζωηρή μεμβρανώδη βασικοπλευρική έκφραση. (Εικόνα 18). Ο παθολογικός γαστρικός βλεννογόνος εμφανίζει ασθενή ένταση χρώσης που είναι εμφανέστερη στους εν τω βάθει πυλωρικούς αδένες και στο επιφανειακό βοθρωτό επιθήλιο. (Εικόνες 19).

Η στατιστική ανάλυση που έγινε με την μέθοδο του χ^2 -test έδειξε ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των IG και nIG ομάδων αναφορικά με την ισχυρή/ασθενή (S/W) έκφραση της E-καντερίνης ($p < 0.001$).

Ο πίνακας 9 παρουσιάζει αναλυτικά την ισχυρή ή ασθενή έκφραση E-καντερίνης σε όλους τους ασθενείς της μελέτης.



Αναφορικά με την αναζήτηση στον ορό των υπό διερεύνηση μορίων προσκόλλησης

Ο πίνακας 10 παρουσιάζει συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ορολογική αναζήτηση των διαλυτών μορφών των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης. Ειδικότερα στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε μόνον αναφορικά με το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (838 ± 163 ng/ml στην IG ομάδα ασθενών έναντι 348 ± 73 ng/ml στην nIG ομάδα ασθενών). (p < 0.001 μεταξύ IG και nIG ομάδων).

Τα επίπεδα ορού των μορίων προσκόλλησης E-καντερίνη , VCAM-1, E-σελεκτίνη και L-σελεκτίνη ήταν αντίστοιχα 1040 ± 164 ng/ml, 451 ± 134 ng/ml, 43 ± 12 ng/ml και 754 ± 178 ng/ml στην IG ομάδα ασθενών , έναντι αντίστοιχως 1010 ± 123 ng/ml, 468 ± 153 ng/ml, 46 ± 17 ng/ml και 770 ± 215 ng/ml στην nIG ομάδα ασθενών. Επομένως, δεν παρατηρήθηκε εδώ στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τα παραπάνω μόρια. (βλ. πίνακα 10).

Ο πίνακας 11 παρουσιάζει αναλυτικά τα επίπεδα ορού των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης στους ασθενείς της παρούσας μελέτης.



Πίνακας 8. Ευρήματα ασθενών της παρούσας μελέτης

Ομάδα	No	Βλάβη	E-cad	% (σύνολο)	%(στην ομάδα)	p value (p<0.001)
IG	29			53.7		
Χρονία γαστρίτις		23			79.31	
12/λικό έλκος		4			13.79	
Γαστρικό έλκος		2			6.89	
Ισχυρή έκφραση			7		24.1	
Ασθενής έκφραση			22		75.8	
						Μεταξύ IG-nIG
n-IG	25			46.29		
Φυσ. βλεννογόνο		23			92	
Χρονία γαστρίτις		2			8	
Ισχυρή έκφραση			22		88	
Ασθενής έκφραση			3		12	
ΣΥΝΟΛΟ	54	54	54	100		

Πίνακας 9. Αποτελέσματα ανοσοδραστικότητας της E-καντερίνης στις ομάδες ισχυρής και ασθενούς έκφρασης (SG, WG) στους ασθενείς της μελέτης (IG, nIG ομάδες).

No	IG	nIG	SG	WG	No	IG	nIG	SG	WG
1	+	-	+	-	28	-	+	+	-
2	-	+	-	+	29	-	+	+	-
3	+	-	-	+	30	-	+	+	-
4	+	-	-	+	31	+	-	-	+
5	-	+	+	-	32	+	-	-	+
6	+	-	-	+	33	-	+	+	-
7	-	+	+	-	34	+	-	+	-
8	+	-	-	+	35	-	+	+	-
9	-	+	+	-	36	-	+	+	-
10	+	-	-	+	37	+	-	-	+
11	-	+	+	-	38	-	+	+	-
12	-	+	+	-	39	+	-	-	+
13	+	-	-	+	40	+	-	-	+
14	-	+	+	-	41	-	+	-	+
15	+	-	+	-	42	+	-	-	+
16	+	-	-	+	43	-	+	+	-
17	-	+	+	-	44	+	-	-	+
18	-	+	-	+	45	-	+	+	-
19	-	+	+	-	46	-	+	+	-
20	+	-	+	-	47	+	-	-	+
21	+	-	-	+	48	+	-	+	-
22	-	+	+	-	49	+	-	-	+
23	+	-	-	+	50	-	+	+	-
24	-	+	+	-	51	+	-	-	+
25	+	-	-	+	52	-	+	+	-
26	+	-	+	-	53	+	-	+	-
27	+	-	-	+	54	+	-	-	+

Συντομογραφίες : IG : ομάδα μολυσμένων με *Helicobacter pylori* ασθενών, nIG : ομάδα μη μολυσμένων με *Helicobacter pylori* ασθενών, SG : ομάδα ασθενών με ισχυρή έκφραση E-καντερίνης, WG : ομάδα ασθενών με ασθενή έκφραση E-καντερίνης.



Πίνακας 10. Αποτελέσματα ορολογικής αναζήτησης των υπό διερεύνηση μορίων προσκόλλησης.

	IG ομάδα	nIG ομάδα	p value (<0.001)
E-καντερίνη	1040 \pm 164	1010 \pm 123	NS
ICAM-1	838 \pm 163	348 \pm 73	S
VCAM-1	451 \pm 134	468 \pm 153	NS
E-σελεκτίνη	43 \pm 12	46 \pm 17	NS
L-σελεκτίνη	754 \pm 178	770 \pm 215	NS

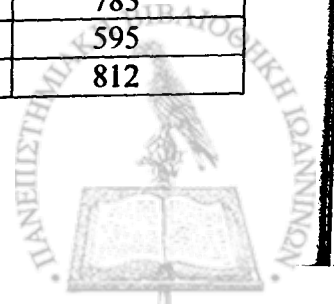
Τιμές σε ng/ml

Συντομογραφίες : ICAM-1 : διακοτταρικό μόριο προσκόλλησης-1, VCAM-1 : μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων - 1, E-σελεκτίνη : επιθηλιακή σελεκτίνη, L-σελεκτίνη : σελεκτίνη των λευκοκυττάρων, -NS : στατιστικώς μη σημαντικό, S : στατιστικώς σημαντικό.



Πίνακας 11. Επίπεδα ορού των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης των ασθενών της μελέτης.

No	<i>E</i> -καντερίνη	<i>sICAM-1</i>	<i>sVCAM-1</i>	<i>E</i> -σελεκτίνη	<i>L</i> -σελεκτίνη
1	1053	870	537	37	870
2	1003	315	422	47	761
3	1003	826	426	43	635
4	992	972	458	48	728
5	957	320	386	40	729
6	1003	943	387	40	647
7	1028	298	427	42	823
8	1018	735	423	39	784
9	998	410	423	53	704
10	995	780	548	55	893
11	996	336	442	40	689
12	1012	397	586	46	985
13	1005	878	469	40	932
14	1004	410	621	39	832
15	990	866	323	47	895
16	980	1001	346	42	763
17	1021	328	343	42	886
18	995	275	429	53	795
19	1025	288	516	39	678
20	1018	863	468	49	824
21	1008	765	534	38	890
22	936	371	458	46	620
23	1010	827	473	46	763
24	988	293	529	40	570
25	995	796	399	39	827
26	1053	793	411	53	639
27	1147	838	532	44	590
28	970	386	427	42	824
29	1027	343	383	39	848
30	1015	328	528	48	679
31	876	758	365	33	754
32	992	876	478	47	812
33	996	356	523	56	845
34	1180	789	585	44	648
35	1030	410	442	54	918
36	1026	353	393	43	783
37	1003	793	427	42	595
38	1083	389	447	47	812



39	1052	836	412	49	738
40	1002	859	542	38	841
41	1122	402	524	36	746
42	1040	793	527	45	676
43	992	297	617	57	837
44	1055	789	469	36	882
45	1004	345	436	63	682
46	1018	370	563	35	636
47	1098	863	367	39	603
48	1063	846	406	42	732
49	1132	847	352	49	847
50	1005	376	438	45	775
51	1160	879	503	38	764
52	1009	304	397	58	793
53	1089	800	485	40	595
54	1148	846	427	45	669

IG 1040 \pm 164 838 \pm 163 451 \pm 134 43 \pm 12 754 \pm 178
 nIG 1010 \pm 123 348 \pm 73 468 \pm 153 46 \pm 17 770 \pm 215

Τιμές σε ng/ml

Την IG ομάδα συγκροτούν οι ασθενείς υπ.αριθμ. 1,3,4,6,8,10,13,15,16,20,21,23,25,26, 27,31,32,34,37,39,40,42,44,47,48,49,51,53,54. (συνολικά 29 ασθενείς).

Την nIG ομάδα συγκροτούν οι ασθενείς υπ.αριθμ. 2,5,7,9,11,12,14,17,18,19,22,24,28, 29,30,33,35,36,38,41,43,45,46,50,52. (συνολικά 25 ασθενείς).

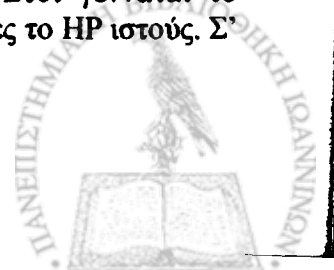
Σημείωση : Οι αριθμητικές τιμές των μετρήσεων προστέθηκαν ξεχωριστά για τις δύο ομάδες ασθενών (IG , nIG) και αναγράφηκε στο κάτω μέρος του πίνακα η μέση τιμή με την παρατηρηθείσα κατά περίπτωση απόκλιση. (βλ. επιπλέον και πίνακες 7, 8).



III. 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι το gram-αρνητικό βακτηρίδιο *Helicobacter pylori* (HP), Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού της οικογενείας των *Campylobacter*, που αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1985 από τον Αυστραλό ερευνητή Marshal, πως ενοχοποιείται στη παθογένεια του τύπου της χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας τύπου Β και της νόσου του πεπτικού έλκους, καθώς επίσης και το ότι συνιστά ένα προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου και λεμφώματος χαμηλού βαθμού εκ Β κυττάρων, εξορμωμένου από τον συσχετιζόμενο με τον βλεννογόνο λεμφοειδή ιστό (λέμφωμα MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) [6,28,44,47]. Επιπλέον το HP έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια καρδιαγγειακών νοσημάτων αφού έχει εντοπιστεί και στα στεφανιαία αγγεία [139]. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει την υπόθεση ότι το HP πιθανόν να ασκεί τη δράση του μέσω των αγγείων του στομάχου. Οι υποτροπές του πεπτικού έλκους έχουν επίσης συσχετιστεί με επαναλοίμωξη από το βακτηρίδιο, καθώς η επανεμφάνισή του μετά προηγούμενη εκρίζωσή του με κατάλληλα αντιβιοτικά, έχει συνδυαστεί με υποτροπή του πεπτικού έλκους [140-143]. Υπολογίζεται ότι 2 δισεκατομμύρια άτομα στον κόσμο είναι φορείς του βακτηριδίου οι οποίοι είναι και ασυμπτωματικοί. Όμως παρά την μεγάλη συχνότητα με την οποία υφίσταται το HP, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της λοίμωξης με αυτό το μικρόβιο δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποικίζει το γαστρικό βλεννογόνο συνήθως στην πρώιμη παιδική ηλικία και προκαλεί μια οξεία λοίμωξη που εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου σε χρόνια ενεργό φλεγμονή, τουτέστιν σε χρόνια ενεργό γαστρίτιδα τύπου Β. Η φλεγμονή αυτή εφόσον δεν θεραπευτεί διαρκεί για όλη τη ζωή του ασθενούς και σε μερικές περιπτώσεις δυνατόν να εξελιχθεί σε σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα, με εστίες μερικές φορές εντερικής μεταπλασίας και στη συνέχεια σε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. Η βαρύτητα και η εντόπιση της γαστρίτιδας εξαρτώνται από παράγοντες του μικροβίου, του ξενιστή και του περιβάλλοντος. Οι παράγοντες αυτοί ονομαζόμενοι παράγοντες λοιμογόνου δύναμης του μικροβίου περιλαμβάνουν σταθερά την ουρεάση (Ure A-I), την ενδοτοξίνη λιποπολυσακχαρίδη (LPS), τις φλατζελίνες (flaA, fla B), τις προσκολλητίνες και μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα (neutrophils activating protein, nap) καθώς και μεταβαλλόμενα τις αντιγονικές πρωτεΐνες cagA, PAI, vacA/s1, ice-A1, oipA, picB και την προσκολλητίνη babA₂ [43, 144-147].

Η τύπου Β γαστρίτιδα που προκαλείται από το HP χαρακτηρίζεται ιστολογικά από πυκνά διηθήματα του χορίου με κοκκιοκύτταρα, αν και ο μηχανισμός της στρατολόγησής τους στο βλεννογόνο του στομάχου είναι μόνο μερικώς διευκρινισμένος [48-60, 148]. Τα διηθήματα του βλεννογόνου από ουδετερόφιλα είναι το κύριο χαρακτηριστικό σημείο σε πολλές βακτηριακές λοιμώξεις. Διάφορα παθογόνα μικρόβια, όπως η λιστέρια, η σαλμονέλλα, η σιγγέλλα, η γερσίνια, διηθούν τα επιθηλιακά κύτταρα και δημιουργούν μεσοκυτταρικές εστίες. Αυτό όμως προς έκπληξη δεν παρατηρείται με την λοίμωξη από το HP, όπου πολύ σπάνια το βακτήριο διηθεί τον γαστρικό επιθηλιακό φραγμό. Τα βακτήρια αυτά παραμένουν στη μία πλευρά του επιθηλιακού γαστρικού φραγμού, ενώ τα κοκκιοκύτταρα συσσωρεύονται στην άλλη πλευρά στη περιοχή του χορίου. Έτσι γεννάται το ερώτημα πώς τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στους περιβάλλοντες το HP ιστούς. Σ'



αυτή τη διεργασία εμπλέκονται διάφορα χημειοτακτικά ερεθίσματα , ιντερλευκίνες καθώς και διάφορα μόρια προσκόλλησης [38-40].

Η επιθηλιακή E-καντερίνη είναι το κυριότερο μόριο προσκόλλησης από την υπεροικογένεια των καντερινών. Η προσκολλητική του δυνατότητα είναι τόσο σημαντική που όταν το μόριο αυτό εκφράζεται κανονικά και λειτουργεί κανονικά , τότε η αδρανοποίηση όλων των άλλων εμπλεκόμενων σε μία αντίδραση προσκόλλησης προσκολλητικών μορίων έχει μικρή μόνο σημασία . Η E-καντερίνη μεσολαβεί σε αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο με ομοτυπικό τρόπο και για να δράσει απαιτεί την παρουσία ιόντων ασβεστίου. Κατά την εμβρυογένεση η δημιουργία των ιστών από τα τρία βλαστικά δέρματα και στη συνέχεια η δημιουργία οργάνων και οργανικών συστημάτων που προέρχονται από συγκεκριμένες διαδικασίες διαφοροποίησης, για να προκληθούν απαιτούν την παρουσία καντερίνης. Η κατά τη διάρκεια της ζωής διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ιστών , η επούλωση των τραυμάτων , αλλά και άλλες διαδικασίες απαιτούν την παρουσία καντερίνης. Η επιθηλιακές δομές και κυρίως οι συμφυτικού και στεγανού τύπου απαιτούν για τη δημιουργία και διατήρησή τους απαραίτητως την ύπαρξη καντερίνης , πλην βεβαίως και άλλων ουσιών, όπως είναι οι κονεξίνες, η οκλουντίνη, η σιγκουλίνη, η ZO-1, ZO-2 , η *gab13*, οι κατενίνες, το PECAM και άλλες πιθανώς. Συνεπώς διαταραχές στην έκφραση της καντερίνης επηρεάζουν την αρχιτεκτονική των επιθηλιακών δομών. Η ελάττωσή της συνδυάζεται με μικρότερη προσκολλητική ικανότητα των κυττάρων , άρα μεγαλύτερη κινητικότητα και διασπορά. Όμως η απώλεια της αρχιτεκτονικής των ιστών και η αποδιαφοροποίησή τους αποτελεί στοιχείο της καρκινικής διαδικασίας. Όντως την τελευταία δεκαετία ένας μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων ανά τον κόσμο κατέληξε στο γενικό συμπέρασμα ότι η χαμηλή ή ελλείπουσα έκφραση καντερίνης πως είναι ένα γενικό φαινόμενο που συμβαίνει σ' ένα μεγάλο αριθμό όγκων του ανθρώπου [17-26,149-151].

Το HP κατά τα μέχρι τούδε αναφερθέντα και αναγραφέντα στην παρούσα μελέτη αποτελεί αίτιο χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας που από επιφανειακή ως γνωστόν μπορεί να καταλήξει εξελικτικά σε ατροφική γαστρίτιδα με συνοδό αχλωρυδρία, καταστάσεις που οδηγούν μερικές φορές αποδεδειγμένα σε γαστρική καρκινογένεση. Έτσι μελετήθηκε η έκφραση της E-καντερίνης σε περιπτώσεις λοιμώξεως με HP σε μια προσπάθεια να διαφωτιστεί η υπόθεση ότι στις περιπτώσεις του συγκεκριμένου μικροβιακού αποικισμού οφείλει θεωρητικά να διαταράσσεται η σχετιζόμενη με την λειτουργία του γαστρικού ενδοθηλίου E-καντερίνη. Η E-καντερίνη, εκτός των άλλων συμμετέχει και στη διαδικασία της μεταγωγής του σήματος ή μηνυματικής διαπόρευσης (signal transduction).

Προϊόντα ή συστατικά του HP θεωρείται ότι διέρχονται κατά μήκος του γαστρικού βλεννογονίου φραγμού προκαλώντας φλεγμονώδεις βλάβες μιας και το Ελικοβακτηρίδιο δεν διέρχεται το βλεννογόνο φραγμό. Το γεγονός ότι στον ορό του αίματος ανευρίσκονται αντισώματα κατά του HP σημαίνει ότι αντιγόνα προερχόμενα από αυτό παρουσιάστηκαν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Από διάφορες μελέτες έχει δείχθει ότι διαλυτές πρωτεΐνες από το HP είναι δυνατόν να ενεργοποιήσουν τα μονοκύτταρα καθώς επίσης και ότι μπορεί να δράσουν χημειοτακτικά για τα κοκκιοκύτταρα . Η μετανάστευση και η εξαγγείωση των ουδετεροφίλων στους παρακείμενους ιστούς μεσολαβείται από μόρια προσκόλλησης που εκκρίνονται από ειδικούς ιστούς και ειδικά κύτταρα αν και οι μηχανισμοί της όλης φλεγμονώδους διαδικασίας είναι μερικώς κατανοητοί. Πάντως στα κοκκιοκύτταρα παρατηρείται μια αύξηση στα μόρια προσκόλλησης[39,40].

Ανάμεσα στα λευκοκύτταρα μόρια προσκόλλησης όπως οι β_2 -ιντεγκρίνες και ιδίως η CD11/CD18 , η οποία επίσης ονομάζεται Mac-1 και CD11C/CD18 παρουσιάζουν



την πιο ισχυρή και ταχεία απόκριση, οφειλόμενη στην εναπόθεσή τους στους αδένες και στα κοκκιοκύτταρα. Ο γαστρικός βλεννογόνος εκφράζει το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (ICAM-1 ή CD54) το οποίο συνδέεται με το CD11b/CD18 (Mac-1) και το CD11a/CD18 (LFA-1). Έτσι είναι πιθανόν ότι η όλη φλεγμονώδης διαδικασία δυνατόν να προκαλείται από το ίδιο το βακτηρίδιο ή μέσω της επίδρασής του με τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου.

Το HP αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο γαστρίτιδας του άντρου του στομάχου καθώς επίσης και της νόσου του πεπτικού έλκους. Επιπλέον, είναι πιθανόν ότι η λοίμωξη από το HP παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογενετική διαδικασία. [152]. Η κινητικότητα των επιθηλιακών κυττάρων του στομάχου επάγεται από την περιστολή των προσκολλητικών αντιδράσεων κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell). Η χρόνια ενεργός γαστρίτιδα δυνατόν να εξελιχθεί τελικά σε προκαρκινική γαστρική ατροφία, αχλωρυδρία και εντερική μεταπλασία [30,31]. Επιπλέον το HP ανευρίσκεται σχεδόν πάντα σε καταστάσεις όπως η γαστρική δυσπλασία και το πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα [153]. Αυτό υποστηρίζεται από πολλές μελέτες και παθολογοανατομικά παρασκευάσματα. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν υποστηριχθεί για το πώς η λοίμωξη από HP δυνατόν να οδηγήσει στην εκδήλωση γαστρικού καρκίνου. Άμεσα και έμμεσα, επηρεάζοντας τη λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων αλλά και την όλη αυτοάνοση φλεγμονώδη απόκριση, το HP επηρεάζει την ταχύτητα πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων. Το HP δυνατόν να επάγει την μηνυματική διαπόρευση επηρεάζοντας τη δράση της πρωτεϊνικής κινάσης C [154]. Αυτό με άλλα λόγια σημαίνει ότι η λοίμωξη από το βακτηρίδιο αυτό δυνατόν να αποτελεί το πρώτο βήμα της καρκινογενετικής διαδικασίας του στομάχου, πιθανό δε να παριστά και έναν ενδιαφέροντα προκαρκινικό παράγοντα καρκινογένεσης.

Τα στελέχη του HP εκφράζουν μια κυτταρική τοξίνη, την Vac A, η οποία προκαλεί κενοτοποιοίδη εκφύλιση στα κύτταρα και μια τοξίνη σχετιζόμενη με αντιγονικό γονίδιο, την Cag A [42]. Η Vac A μεταβάλλει τη διαπερατότητα των στιβάδων των επιθηλιακών κυττάρων μέσω τροποποίησης κάποιων συμπλεγμάτων διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που μεσολαβούν σε αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell). Σ' αυτού του τύπου τις αντιδράσεις κύριο ρόλο παίζει το σύμπλεγμα της E-καντερίνης/κατενινών. Η E-καντερίνη αποτελεί το βασικό στοιχείο των κυτταρικών διασυνδέσεων συμφυτικού αλλά και στεγανού τύπου. Η παθολογική λειτουργία της E-καντερίνης οδηγεί σε διαταραχές της πολικότητας του κυττάρου, σε επηρεασμό της μηνυματικής διαπόρευσης καθώς και σε διαταραχή των προσκολλητικών αντιδράσεων κυττάρου προς κύτταρο. Τελικά η αρχιτεκτονική των ιστών αποδιαφοροποιείται. Αυτό αποτελεί βασικό στοιχείο της καρκινογενετικής διαδικασίας. Η ισχυρή αντίδραση κυττάρου προς κύτταρο είναι θεμελιώδους σημασίας για την διατήρηση της αρχιτεκτονικής του γαστρικού βλεννογόνου. Η ισχυρή χρώση του φυσιολογικού βλεννογόνου μεταβάλλεται στην φλεγμονή καθιστάμενη πιο έντονη. Η E-καντερίνη παριστά έναν προστατευτικό μηχανισμό για το γαστρικό επιθήλιο, προστατεύοντάς το από την τραυματική βλάβη. Ο ρόλος της E-καντερίνης είναι τόσο σημαντικός, δεδομένου ότι η δράση της συνεχίζεται ακόμη και όταν άλλα μόρια προσκόλλησης είναι ανενεργά. Η απουσία ή η ελαττωμένη έκφραση της E-καντερίνης φαίνεται ότι σχετίζεται με έναν μεγάλο αριθμό κακοηθειών στον άνθρωπο. Έχει δηλαδή αποδοθεί στην E-καντερίνη ένας ρόλος ανασταλτικού της καρκινογένεσης παράγοντα (suppressor oncogene).

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την έκφραση της E-καντερίνης σε ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις δυσπεψίας από το ανώτερο πεπτικό και προσπαθήσαμε να συσχετίσουμε την έκφραση της E-καντερίνης με τα κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου ασθενών πασχόντων (IG) ή μη (nIG) από το HP. Διαπιστώσαμε μια στατιστικά



σημαντική διαφορά ($p < 0.001$) ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Φυσιολογική έκφραση της E-καντερίνης διαπιστώθηκε σε 22/25 (88%) ασθενείς της nIG ομάδας, ενώ στην ομάδα των πασχόντων από HP, την IG ομάδα φυσιολογική έκφραση της E-καντερίνης διαπιστώθηκε μόνο σε 7/29 (24.1%) ασθενείς. Επομένως, στην πλειοψηφία των πασχόντων από λοίμωξη με HP, η E-καντερίνη παρουσιάζει υπολειπόμενη έκφραση. Δεδομένης της φυσικής ιστορίας της νόσου, η χαμηλή έκφραση της E-καντερίνης θα μπορούσε να είναι το αρχικό βήμα της καρκινογενετικής διαδικασίας.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (ICAM-1) είναι ένα σημαντικό μόριο προσκόλλησης που ανήκει στην μεγάλη οικογένεια των ανοσοσφαιρινών (IgSF). Το γονίδιο του εδράζεται στο χρωμόσωμα 19. Είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά και στα επιθηλιακά κύτταρα, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα ηωσινόφιλα, στα κερατινοκύτταρα, στην δένδρογλοία αλλά και στα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα. Η έκφραση του ICAM-1 επάγεται από τους παράγοντες της φλεγμονής, TNF α , IL-1, IFN- γ , ενώ καταστέλλεται από τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα π.χ. κορτικοστεροειδή. Αυτό ισχυροποιεί εμπλοκή του ICAM-1 σε καταστάσεις που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση του ICAM απορρυθμίζεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, αλλά και σε ορισμένου τύπου κακοήθειες.[111-115, 117]. Το ICAM-1 ανευρίσκεται σε ένα ενεργό βιολογικός τύπο στον ορό του αίματος, προφανώς σαν αποτέλεσμα απόσχισης του από την κυτταρική επιφάνεια και ανευρίσκεται αυξημένο σε ασθενείς με διάφορα φλεγμονώδη σύνδρομα. Ο ρόλος του στην στρατολόγηση των δραστικών ανοσολογικών κυττάρων είναι σημαντικός. Γι' αυτό και αναζητήθηκε ο προσδιορισμός των επιπέδων του μορίου αυτού προσκόλλησης στον ορό των ασθενών.

Το VCAM παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγειακών κυττάρων. Ανήκει και αυτό στη γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Λειτουργικά συνδέεται τόσο με τις ιντεγκρίνες $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) και $\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1). Αυτές οι ιντεγκρίνες και κατ' επέκταση ο προσδέτης VCAM-1 εκφράζονται σε ποικίλα κύτταρα όπως στα λευκοκύτταρα. Πιθανόν το VCAM-1 εμπλέκεται στην οστεοκλαστογένεση, καθώς και σε αντιδράσεις προσκόλλησης κατά την διάρκεια του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων[74-75]. Το VCAM-1 ανευρίσκεται σε ένα βιολογικός ενεργό τύπο στον ορό, προφανώς σαν αποτέλεσμα πρωτεολυτικής απόσχισης του από την κυτταρική επιφάνεια.

Στην μελέτη μας εξετάσαμε την έκφραση των δύο ανωτέρω μορίων προσκόλλησης σε ασθενείς πάσχοντες από δυσπεψία και προσπαθήσαμε να υπολογίσουμε την έκφρασή τους σε πάσχοντες από λοίμωξη με HP (IG) συγκρινόμενους με τους ασθενείς που δεν είχαν προσβληθεί από HP (nIG). Διαπιστώσαμε ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά σε ότι αφορά στην έκφραση του VCAM στις δύο υπό μελέτη ομάδες ασθενών, ενώ σε ότι αφορά στο ICAM-1 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων IG και nIG ($p < 0.001$). Το ICAM-1 εκφραζόταν ισχυρώς στην ομάδα των μη προσβεβλημένων από HP σε αντίθεση με την ομάδα nIG. Η αύξηση της έκφρασης του ICAM-1 ισχυροποιεί την υπόθεση ότι το μόριο αυτό αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα φλεγμονής.

Οι σελεκτίνες είναι μία οικογένεια ασβεστιο-εξαρτωμένων πρωτεϊνών που δεσμεύουν υδατάνθρακες και μεσολαβούν στις διεργασίες της αρχικής προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο τοίχωμα του αγγείου υποβοηθώντας την εξαγγειώσή τους. Η συσσώρευση αυτή των λευκοκυττάρων και η στρατολόγησή τους από τις σελεκτίνες κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού σε μεσολαβητές της φλεγμονής, είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική άμυνα του οργανισμού σαν



απόκριση σε λοίμωξη ή βλάβη γενικώς. Η Ε-σελεκτίνη είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα μόνο μετά από διέγερση από τους παράγοντες της φλεγμονής, τις κυτταροκίνες. Η Ε-σελεκτίνη βρίσκεται σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Μεσολαβεί σε ετεροτυπικές αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της λεμφοκυτταρικής εγκατάστασης και της λευκοκυτταρικής προσκόλλησης. Η L-σελεκτίνη προέρχεται από την κυτταρική επιφάνεια των λεμφοκυττάρων και των ουδετεροφύλων και απελευθερώνεται κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας. Γενικά οι σελεκτίνες εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις και σε καρκινογενετικές διεργασίες[118].

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η έκφραση της Ε- και της L- σελεκτίνης σε ασθενείς πάσχοντες από δυσπεψία και έγινε προσπάθεια συσχετισμού τους με την λοίμωξη από ΗΡ. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική στατιστικώς διαφορά στην έκφραση των σελεκτινών στις ομάδες IG και nIG.



III. 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να μελετήσουμε την έκφραση των μορίων προσκόλλησης E-καντερίνης, ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνης και L-σελεκτίνης σε πάσχοντες από κλινική συμπτωματολογία δυσπεψίας του ανώτερου πεπτικού και να συσχετίσουμε την έκφρασή τους με την λοίμωξη από το HP. Γι' αυτόν τον σκοπό οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες – πάσχοντες και μη πάσχοντες από λοίμωξη με HP – και μελετήθηκε η έκφραση των παραπάνω μορίων σε κάθε μία από αυτή.

Διαπιστώσαμε ότι η E-καντερίνη και το ICAM-1 εκφράζονται ισχυρά στην ομάδα των πασχόντων από HP σε σχέση με τους ασθενείς όπου δεν απομονώθηκε το βακτήριο. Αντιθέτως, δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά σε ότι αφορά στην έκφραση του VCAM-1 και των σελεκτινών E- και L-.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων θα μπορούσαν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα.

- Αν και το HP ασκεί τη δράση του μέσω των αγγείων, το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων VCAM-1 δεν εκφράστηκε στους πάσχοντες από την από το βακτηρίδιο προκαλούμενη λοίμωξη του στομάχου.
- Η ισχυρή έκφραση του ICAM-1 στην ομάδα των πασχόντων από HP θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει την έντονη τοπική φλεγμονώδη διεργασία που προκαλείται στο γαστρικό βλεννογόνο από το βακτηρίδιο. Βεβαίως απαιτούνται και άλλες μελέτες για την πλήρη εξακρίβωση του ρόλου του, μόνο του ή σε συνδυασμό και με άλλα μόρια προσκόλλησης, στην λοίμωξη που προκαλεί. Πάντως η ανεύρεση υψηλών επιπέδων ICAM-1 στον ορό τέτοιων ασθενών αντικατοπτρίζει την ενεργό φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου.
- Η E-καντερίνη αποτελεί ουσιαστικής σημασίας παράγοντα που σχετίζεται με την εμβρυογένεση, τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ιστών, τη διαδικασία της φλεγμονής καθώς και με την καρκινογενετική διαδικασία. Έχει αποδειχθεί ότι η απουσία ή η ελαττωμένη έκφρασή της σχετίζεται με την εκδήλωση πολλών τύπων καρκίνου. Είναι γνωστό ότι η φυσική ιστορία της χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας και του γαστρικού έλκους συσχετίζονται με την καρκινική εξαλλαγή. Βεβαίως στην καρκινογενετική διαδικασία εμπλέκονται πολλοί παράγοντες, όμως η ελαττωμένη έκφραση της E-καντερίνη σε εμφανίζοντες λοίμωξη από το HP δυνατόν να παριστά ένα αρχικό στάδιο της νεοπλασματικής εξαλλαγής του γαστρικού επιθηλίου.
- Επομένως ο προσδιορισμός της έκφρασης της E-καντερίνης σε πάσχοντες από λοίμωξη με HP, θα μπορούσε να ενέχει θέση ενός πολύτιμου βιοδείκτη της εξέλιξης της νόσου προς καρκινικό φαινότυπο. Οι πάσχοντες από χρόνια ενεργό γαστρίτιδα τύπου Β, νόσο που προκαλείται από το HP και που εξελισσόμενη σε ατροφική γαστρίτιδα με αχλωρυδρία ενέχει τον κίνδυνο μετάπτωσης σε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, που θα παρουσίαζαν ελαττωμένη έκφραση της E-καντερίνης στο γαστρικό τους βλεννογόνο, θεωρούνται κατά συνέπεια ομάδα υψηλού κινδύνου και θα πρέπει γι' αυτό το λόγο να παρακολουθούνται τακτικά. Θα ήταν λοιπόν σκόπιμο κατά την διάρκεια της ενδοσκοπησης του ανώτερου πεπτικού να λαμβάνονται δείγματα για τον προσδιορισμό της E-καντερίνης. Άλλωστε οι ασθενείς αυτοί λόγω γαστρεντερικών ενοχλημάτων υφίστανται συχνά ενδοσκοπικό έλεγχο. Η προσέγγιση αυτή δεν είναι αιματηρή και δεν έχει υψηλό κόστος. Σε όσους



λοιπόν ασθενείς διαπιστώνεται χαμηλή έκφραση του μορίου , η τακτική παρακολούθηση θα μπορούσε να αποβεί σωτήριος προλαμβάνοντας την εξέλιξη προς γαστρικό καρκίνο .

4



VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ



54

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



ΕΚΤΕΝΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Β. Παπαλιμναίου : “Διαλυτά μόρια προσκόλλησης σε μη κακοήθεις παθήσεις του στομάχου”

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συσχετίζεται με τη χρόνια γαστρίτιδα τύπου Β, την νόσο του πεπτικού έλκους, το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και με το χαμηλού βαθμού λέμφωμα εκ Β κυττάρων του με τον βλεννογόνο σχετιζόμενου λεμφοειδούς ιστού (MALT lymphoma). Η υποτροπή του έλκους συσχετίζεται επίσης με επαναλοίμωξη από το βακτηρίδιο. Ενώ τα περισσότερα παθογόνα βακτηρίδια διηθούν το βλεννογόνο του στομάχου και προκαλούν λοίμωξη που ιστολογικά χαρακτηρίζεται από διήθηση του γαστρικού βλεννογόνου με κοκκιοκύτταρα , προς έκπληξη το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σπανιώτατα διηθεί τον γαστρικό επιθηλιακό φραγμό παραμένοντας επί της αυλικής επιφανείας , μη δυνάμενο διεισδύσει στην άλλη πλευρά επί τα εντός του χορίου. Όμως το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί φλεγμονή στο επιθήλιο του στομάχου , φλεγμονή που παρουσιάζει όλα τα κλασσικά χαρακτηριστικά της φλεγμονής με κύριο σημείο την συσσώρευση κοκκιοκυττάρων.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της φλεγμονής του γαστρικού βλεννογόνου που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δεν έχουν πλήρως διαφωτιστεί. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποικίζει το γαστρικό βλεννογόνο συνήθως στην πρώιμη παιδική ηλικία και προκαλεί μια οξεία λοίμωξη που εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου σε χρόνια ενεργό φλεγμονή, τουτέστιν σε χρόνια ενεργό γαστρίτιδα τύπου Β. Η φλεγμονή αυτή εφόσον δεν θεραπευτεί διαρκεί για όλη τη ζωή του ασθενούς και σε μερικές περιπτώσεις δυνατόν να εξελιχθεί σε σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα, με εστίες μερικές φορές εντερικής μεταπλασίας και στη συνέχεια σε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. Η βαρύτητα και η εντόπιση της γαστρίτιδας εξαρτώνται από παράγοντες του μικροβίου, του ξενιστή και του περιβάλλοντος. Οι παράγοντες αυτοί ονομαζόμενοι παράγοντες λοιμογόνου δύναμης του μικροβίου περιλαμβάνουν σταθερά την ουρεάση (Ure A-I), την ενδοτοξίνη λιποπολυσακχαρίδη (LPS), τις φλατζελίνες (flaA, fla B), τις προσκολλητίνες και μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα (neutrophils activating protein, nap) καθώς και μεταβαλλόμενα τις αντιγονικές πρωτεΐνες cagA, PAI, vacA/s1, ice-A1, oipA, picB και την προσκολλητίνη babA₂.

Η επιθηλιακή Ε-καντερίνη είναι το σημαντικότερο μόριο προσκόλλησης μεταξύ όλων των μελών όλων των υπεροικογενειών των μορίων προσκόλλησης, καθώς όταν αυτό εκφράζεται και λειτουργεί οι διαδικασίες προσκόλλησης εξελίσσονται κανονικά έστω και αν απουσιάζουν όλα τα υπόλοιπα μόρια προσκόλλησης που συμμετέχουν στις αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο. Σε αυτές ακριβώς τις αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell) μεσολαβεί η καντερίνη , η οποία απαιτεί πάντοτε για την εξάσκηση της δράσης της την παρουσία ιόντων ασβεστίου, καθώς επί απουσίας του αποικοδομείται τάχιστα με τη δράση ειδικής φωσφορυλάσης. Δρα προσκολλητικά κατά τρόπο ομοτυπικό , δηλαδή ένα μόριο καντερίνης συνδέεται με ένα άλλο μόριο του ίδιου τύπου , σε παραπλήσια κύτταρα. Η επιθηλιακή Ε-καντερίνη σχηματίζει στην αρχή συμπλέγματα με μία σειρά κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών που ονομάζονται κατενίνες (α-, β- και γ-) και το όλο αυτό σύμπλεγμα καντερίνης/κατενινών παριστάνοντας κατά κάποιον τρόπο ένα αγκυροβόλιο, συνδέεται με τα νημάτια ακτίνης του κυτταροσκελετού. Έτσι



επηρεάζεται τελικά η κινητικότητα των επιθηλιακών κυττάρων, ελαττωμένων επί απουσίας ή μειωμένης έκφρασης της E-καντερίνης των προσκολλητικών δυνάμεων που συγκρατούν τα κύτταρα μεταξύ των, διευκολυνόμενης έτσι της διασποράς τους. Η E-καντερίνη επηρεάζοντας επιπλέον την πολικότητα των κυττάρων και συμμετέχοντας στις διαδικασίες μεταφοράς του σήματος (signal transduction) καθώς και της απόπτωσης επιτρέπει να συσχετίζεται η ελαττωμένη/απουσιάζουσα έκφρασή της με κυτταρική αποδιοφοροποίηση των επιθηλίων, στοιχείο που αποτελεί βασική συνιστώσα μιας κακοήθους καρκινογενετικής διαδικασίας.

Εν προκειμένω το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού που είναι το κυριώτερο αίτιο χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας που καταλήγει ενίοτε σε καρκίνο του στομάχου, θεωρητικά οφείλει να συσχετίζει την γαστρική παρουσία του με την εμπλοκή του στην παθοφυσιολογική διαδικασία της φλεγμονής που προκαλεί και ενδεχόμενα να έχει ένα βαθμό συγκαρκινογόνου συνεισφοράς στην καρκινογενετική διαδικασία που μερικές φορές επακολουθεί. Βεβαίως στην παθοφυσιολογία της λοίμωξης που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συμμετέχουν και διάφοροι άλλοι μεσολαβητές της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων μορίων προσκόλλησης.

Από τα παραπάνω εκτεθέντα σαφώς προκύπτει ότι η αναζήτηση έκφρασης της E-καντερίνης τόσο ανοσοϊστοχημικά, όσο και στον ορό του αίματος, πως παρουσιάζει σημαντικό ενδιαφέρον.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) είναι γνωστό από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι συμμετέχει, εκτρεπομένων των σταθμών του, σε πολλές καρκινογενετικές διαδικασίες διαφόρων οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού αλλά επιπλέον συμμετέχει και σε διαδικασίες φλεγμονωδών κατάστασεων, ασήπτων ή μικροβιακών. Με το σκεπτικό αυτό προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ορού της διαλυτής μορφής του μορίου αυτού (sICAM-1).

Επειδή το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συσχετίζεται με καρδιαγγειακές παθήσεις, δεδομένου ότι έχει εντοπιστεί στα στεφανιαία αγγεία και ύπαρξής της θεωρίας ότι οι δράσεις του εκδηλώνονται μέσω αγγειακής συμμετοχής, επεβλήθη ο προσδιορισμός των επιπέδων ορού της διαλυτής μορφής του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (sVCAM-1).

Οι σελεκτίνες είναι υπεύθυνες για την στρατολόγηση και την εξαγγείωση στον τόπο της φλεγμονής των λευκοκυττάρων και γι' αυτό το λόγο προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ορού της E- και L-σελεκτίνης.

Ο προσδιορισμός έκφρασης και τα επίπεδα ορού των διερευνηθέντων μορίων προσκόλλησης πραγματοποιήθηκαν με ανοσοϊστοχημική και ενζυμοσυνδετική ανοσολογική δοκιμασία.

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν 54 ασθενείς (41 άρρενες, 13 θήλειες, με μ.ο. 54.7 έτη και ηλικιακό εύρος 25-82 έτη) με κλινική συμπτωματολογία συνδρόμου δυσπεψίας. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού και έγινε αναζήτηση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με ιστολογική εξέταση και ταχεία δοκιμασία ουρεάσης. Όταν και οι δύο αυτές εξετάσεις ήταν θετικές, ο ασθενής εθεωρείτο μολυσμένος με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Όταν και οι δύο ήταν αρνητικές, ο ασθενής εθεωρείτο αρνητικός για λοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Σημειωτέον ότι ένας αριθμός ατόμων, περί τα 2 δισεκατομμύρια παγκοσμίως είναι ασυμπτωματικοί φορείς του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Από τους ασθενείς της μελέτης οι 29 (29/54, 53.7%) ήταν μολυσμένοι με το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Μεταξύ αυτών των 29, οι 23 παρουσίαζαν χρόνια γαστρίτιδα, οι 4 είχαν δωδεκαδακτυλικό έλκος και οι 2 παρουσίαζαν γαστρικό έλκος. Είκοσι πέντε (25/54, 46.29%) δεν ήταν μολυσμένοι με το Ελικοβακτηρίδιο του



πυλωρού. Οι 23 από αυτούς τους 25 παρουσίαζαν φυσιολογικό βλεννογόνο, ενώ οι άλλοι δύο εμφάνιζαν χρόνια γαστρίτιδα.

Αναζητήθηκε η ανοσοϊστοχημική έκφραση της E-καντερίνης σε όλους τους ασθενείς και των δύο ομάδων (μολυσμένοι και μη μολυσμένοι, IG ομάδα και nIG ομάδα). Επιπλέον έγινε ορολογική αναζήτηση και προσδιορισμός των επιπέδων ορού των διαλυτών μορφών των μορίων προσκόλλησης E-καντερίνη, ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη και L-σελεκτίνη, με ενζυμοσυνδεδετική ανοσολογική δοκιμασία (ELISA).

Σε ότι αφορά στην ανοσοϊστοχημική έκφραση της E-καντερίνης, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο ομάδες, μία με ισχυρή έκφραση (SG ομάδα) και μία άλλη με ασθενή έκφραση (WG ομάδα). Αυτό διευκόλυνε τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων που έγινε με τη χρήση του χ^2 -test. Οι ασθενείς που ήταν επιμολυσμένοι με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική μείωση της έκφρασης της E-καντερίνης. Ειδικότερα στην IG ομάδα των μολυσμένων ασθενών η ασθενής έκφραση της E-καντερίνης παρατηρήθηκε στους 22 από τους 29 ασθενείς (22/29, 75.8% εντός της ομάδος), ενώ στην nIG ομάδα των μη μολυσμένων ασθενών, ασθενής έκφραση παρατηρήθηκε μόνο στους 3 από τους 25 ασθενείς (3/25, 12% εντός της ομάδος). ($p < 0.001$ μεταξύ IG και nIG ομάδων). Αντίστοιχα, ισχυρή έκφραση E-καντερίνης παρατηρήθηκε στους 7 από τους 29 ασθενείς (7/29, 24.1% εντός της ομάδος) προκειμένου για την IG ομάδα, ενώ ισχυρή έκφραση E-καντερίνης παρατηρήθηκε στους 22 από τους 25 ασθενείς (22/25, 88% εντός της ομάδας). ($p < 0.001$ μεταξύ IG και nIG ομάδων).

Αναφορικά με τα επίπεδα ορού των διαλυτών μορφών των υπό διερεύνηση μορίων προσκόλλησης στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε μόνον για το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (838 ± 163 ng/ml στην IG ομάδα ασθενών έναντι 348 ± 73 ng/ml στην nIG ομάδα ασθενών). ($p < 0.001$ μεταξύ IG και nIG ομάδων). Τα επίπεδα ορού των μορίων προσκόλλησης E-καντερίνη, VCAM-1, E-σελεκτίνη και L-σελεκτίνη ήταν αντίστοιχα 1040 ± 164 ng/ml, 451 ± 134 ng/ml, 43 ± 12 ng/ml και 754 ± 178 ng/ml στην IG ομάδα ασθενών, έναντι αντιστοίχως 1010 ± 123 ng/ml, 468 ± 153 ng/ml, 46 ± 17 ng/ml και 770 ± 215 ng/ml στην nIG ομάδα ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε εδώ στατιστικά σημαντική διαφορά.

Συμπεραίνεται τελικά πως η E-καντερίνη εμπλέκεται ουσιαστικά στην παθογένεια των νοσολογικών οντοτήτων που προκαλούνται από τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου με το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Δεδομένου ότι συμμετέχει στη μηνυματική διαπόρευση (μεταφορά σήματος, signal transduction), διαταράσσει την πολικότητα των επιθηλιακών κυττάρων και επηρεάζει τη λειτουργία της απόπτωσης, οι διαταραχές με την προς τα κάτω έκφρασή της, δυνατόν να αποτελούν ένα συγκαρκινογόνο παράγοντα.

Οι ανευρεθείσες αυξημένες, σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο, στάθμες ορού του ICAM-1 μορίου προσκόλλησης απλώς υποδηλώνουν την ύπαρξη ενεργού φλεγμονής.

Αν και για το VCAM-1 μόριο προσκόλλησης υπάρχουν ενδείξεις ότι συμμετέχει στη φλεγμονώδη διαδικασία που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μέσω αγγειακών μηχανισμών, εντούτοις δεν διαπιστώθηκε στη παρούσα μελέτη στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων ορού του μορίου αυτού στις δύο ομάδες ασθενών (IG ομάδα και nIG ομάδα).

Προκειμένου περί των σελεκτινών E- και L-, επίσης και για αυτές δεν διαπιστώθηκε καμμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα ορού των μορίων αυτών στις δύο μελετηθείσες ομάδες ασθενών (IG ομάδα και nIG ομάδα).



Απαιτούνται και άλλες μελέτες επί του θέματος προκειμένου να διαλευκανθεί πλήρως ο ρόλος που διαδραματίζει το σπироειδές βλεφαριδοφόρο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στις περιπτώσεις αποικισμού εκ μέρους του, του γαστρικού βλεννογόνου.

4.



**V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΜΕ ΕΚΤΕΝΗ ΑΝΑΛΥΣΗ
ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ**



EXTENSIVE SUMMARY

V. Papalimneou : "Soluble adhesion molecules in non-malignant diseases of the stomach".

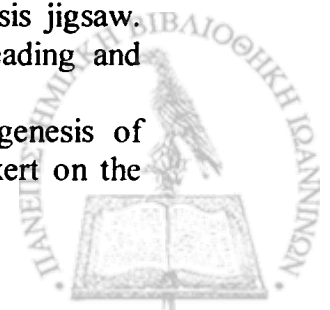
Helicobacter pylori (HP) bacterium is associated with chronic active gastritis B type, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma as well as with low grade B cells lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). Peptic ulcer recurrence is also associated with reinfection by the bacterium. Most of gastric pathogens invade gastric mucosa inducing an epithelial gastric infection with the characteristic hallmark of granulocytes accumulation in the side of the lamina propria. This does not occur with *Helicobacter pylori* which only infrequently invades the gastric epithelial barrier, while it is able to produce the histologically classic granulocytes infiltrates in the gastric mucosa. Probably, components or products of HP lead to an immune response since antibodies against the bacterium are found in the patient's serum.

Pathogenetic mechanisms of the inflammatory process induced by HP are not fully elucidated. HP colonizes gastric mucosa usually in early childhood inducing an acute inflammation which later on progresses to a chronic active inflammation called chronic active gastritis or type B gastritis. If the inflammation remains without any treatment, the possibility of severe atrophic gastritis with/without enteric metaplasia and/or gastric adenocarcinoma, arises.

Factors depending on bacterium, host and environment determine the HP gastric colonization. Chemotactic stimuli, chemokines, and adhesion molecules are implicated in the pathophysiology of gastric colonization of HP. Among these factors urease (UreA-I), endotoxin lipopolysaccharide (LPS), flagellins (fla A, fla B), adhesions, and a protein which activates neutrophils (nap, neutrophils activating protein), are constantly included in the abovementioned factors. Alternatively, in some cases of some HP types, the antigenic proteins cag A, PAI, vac A/s1, ice-A1, oip A, pic B, and adhesin bab A₂ play an important role in HP colonization sequences.

Epithelial E-cadherin is the most important member of adhesion molecules among all subcategories. In order for a multicellular organism to develop embryonic cells must associate themselves into tissues. One class of cell adhesion molecules implicated in tissue formation is the calcium-dependent, developmentally regulated, transmembrane Cadherin proteins. Cadherins also help maintain tissue architecture in adult animals. Cadherins interact homophilically in a subclass-specific manner on the extracellular side. On the cytoplasmic side, cadherin molecules interact with catenins (α -, β -, and γ -). Catenins are crucial for cadherin function – without them cadherins are nonadhesive. Through interactions with catenins, cadherins form cell junctions in epithelial cells which are crucial for epithelial cell polarity, motility, signal transduction, and apoptosis. Finally, the cadherin/catenin complex is bound to actin microfilaments of the cytoskeleton. Abnormal cadherin expression leads to tissue dedifferentiation; this fact consists an important element in carcinogenesis jigsaw. Cadherins can apparently be exploited by pathogens for infectious spreading and invasion.

There is growing evidence that HP has been implicated in the pathogenesis of cardiovascular diseases. This fact supports the hypothesis that HP may exert on the



gastric vascularity. Thus, serum levels of vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM-1) were determined using an ELISA method. VCAM-1 is found in a biologically active form in serum, probably as a result of proteolytic cleavage from the cell surface.

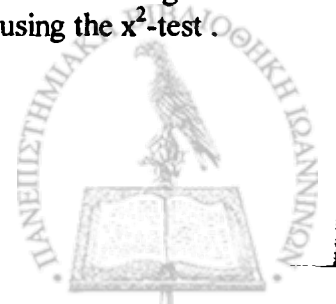
Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 or CD54) binds the leukocyte β_2 integrin LFA-1 (CD11a/CD18) via the Ig domains. ICAM-1 also binds to Mac-1 (CD11b/CD18), another β_2 integrin on leukocytes via domain 3. ICAM-1 expression can be stimulated by IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and LPS. ICAM-1 is found in a biologically active form in serum, probably as a result of proteolytic cleavage from the cell surface and is elevated in patients with various inflammatory syndromes.

The selectins, a family of calcium-dependent carbohydrate-binding proteins, mediate the initial attachment of flowing leukocytes to the blood vessel wall during the capture and rolling step of the inflammatory adhesion mechanism. Accumulation of leukocytes in inflammation response to mediators is essential for effective host defense to infection and injury. Selectins recognize fucosylated carbohydrate ligands, especially structures containing sialyl-Lewis^x (sLe^x). These selectin-carbohydrate interactions are labile, and permit leukocytes to roll along the vascular endothelium in the direction of blood flow. Closely related members of the selectins superfamily of adhesion molecules, E-selectin and L-selectin, were investigated in the present study by determining their serum levels in patients with gastrointestinal symptoms with/without HP infection.

Fifty four patients (41 men, 13 women) with age range 25-82 years, and mean age 54.7 years who presented gastrointestinal symptoms were included in the study. All patients underwent an upper gastrointestinal endoscopy (oesophagogastroduodenoscopy). Biopsy samples in all of those patients were taken from the gastric antrum. Histological diagnosis and urease test took place. Immunohistochemistry for the E-cadherin expression by using anti-Ecad mouse monoclonal antibodies was performed in additional biopsy specimens. When both the urease test and the histological examination of the biopsy specimen stained by modified Giemsa-stain, were positive, then IIP was considered to be present. When the abovementioned examinations were both negative, then the patient was considered to be IIP negative. Urease test kit was of the common commercial use. E-cadherin expression was investigated in all patients. Immunohistochemically, an avidin-biotin indirect immunoperoxidase method was employed using the anti-E-cadherin (mab, HECD-1 human epithelial cadherin-1) murine monoclonal antibody as a supernatant. HECD-1 has been previously characterized and its specificity has been reported in the literature.

Serum levels of E-cadherin, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, and L-selectin were determined by an ELISA method.

Among fifty four patients included in this study, twenty nine patients (29/54, 53.7%) were infected by HP (IG). Among those, twenty three presented chronic gastritis, four had duodenal ulcer and two patients had gastric ulcer. Twenty five (25/54, 46.29%) patients were not infected with the bacterium (n-IG). Twenty three out of those (23/25, 92%) presented normal gastric mucosa, while the remaining two patients appeared chronic gastritis. For statistical analysis purposes, E-cadherin immunoreactivity was graded in two categories, one with intense expression regarded as strong group (SG) and another with less intense expression regarded as weak group (WG). Results were estimated by two independent observers without knowing the status of the samples. Statistical analysis of the data found was done using the χ^2 -test.



The E-cadherin expression was immunohistochemically investigated in both tissue groups of patients (IG and n-IG). We found a decreased E-cad expression in the IG of patients (22/29, 75.8%) comparing with the n-IG of patients (3/25, 12%). Data analysis using χ^2 -test revealed a statistically significant difference ($p < 0.001$) between IG and n-IG regarding the E-cad (strong/weak) expression.

Regarding serum levels of soluble E-cadherin, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, and L-selectin, we found a statistically significant difference only for ICAM-1 ($p < 0.001$), since its levels were 838 ± 163 ng/ml in the infected group of patients comparing to 348 ± 73 ng/ml in the non infected group of patients. No statistically significant difference was found regarding E-cadherin, VCAM-1, E-selectin, and L-selectin serum levels (1040 ± 164 ng/l, 451 ± 134 ng/ml, 43 ± 12 ng/ml, and 754 ± 178 ng/ml in the infected group of patients, respectively, comparing to 1010 ± 123 ng/ml, 468 ± 153 ng/ml, 46 ± 17 ng/ml, and 770 ± 215 ng/ml in the non-infected group of patients, respectively.

In conclusion, these abovementioned findings regarding E-cadherin expression, permit us to adopt that E-cad downregulation observed in patients infected by H.P may be an initial step which later on might lead to gastric cancer. Thus, patients with HP infection who present weak E-cadherin expression by gastric epithelium, have to be carefully followed-up. Of course, other factors may also be implicated; our finding consists an additional element in the pathophysiology of HP colonization of the stomach. Increased serum levels of ICAM-1 represent a finding of chronic active gastritis induced by HP.

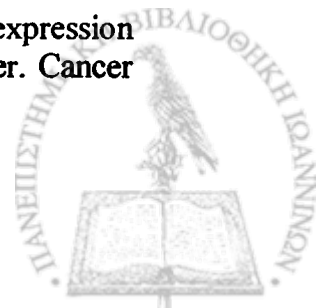


VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

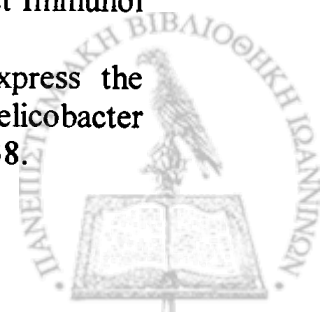
1. Hynes RO. Integrins : Versatility , modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69 :12-25.
2. Eidelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules : Implications for a molecular histology. *Annu Rev Biochem* 1991, 60 : 155-190.
3. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991, 251 :1451 -1455.
4. Deplaces A, Poupon, MF. The metastatic process. *Bull Cancer* 1994, 81(9): 751-754.
5. Saiki I. Inhibition of tumor cell adhesion and metastasis. *Gan to Kagaku Ryoho* 1993, 20(3) : 363-372.
6. Crabtree JE, Watt JJ, Trjdowiewicz LZ, et al. Interleukin-8 expression in helicobacter pylori infected, normal and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994, 47 : 61-66.
7. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991, 324 : 1043-1048.
8. Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastroduodenal disease. *Annu Rev Med* 1992, 43 : 135-145.
9. Moller H, Heseltine E, Vaino H. Working group report on schistosomes , liver flukes, and Helicobacter pylori. *Int J Cancer* 1995, 60 : 587-589.
10. Rodriguez BE, Nelson WJ. Morphogenesis of the polarized epithelial cell phenotype. *Science* 1989, 245 : 718-725.
11. Takeichi M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993, 5 : 806-813.
12. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leucocyte integrin VLA-4 at a site distinct from VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990, 60 : 577-584.
13. Panés J, Granger DN. Leucocyte-endothelial cell interactions : Molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterol* 1998, 114 : 1066-1090.
14. Higuchi K, Arakawa T, Nebiki H, et al. Rebamipide prevents recurrence of gastric ulcers without affecting Helicobacter pylori status. *Dig Dis Sci* 1998 , 43 (suppl) : S99-S106.
15. Parsonet J, Hanson S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994, 330 : 1267-1271.
16. Caveda L, Corada M, Martin-Paruda I, et al. Structural characteristics and functional role of endothelial cell to cell junctions. *Endothelium* 1994, 2 : 1-10.
17. Pignatelli M. E-cadherin : a biological marker of tumour differentiation. *J Pathol* 1993, 171 :81-82.
18. Umbas R, Isaacs WB, Briguier PP, et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1994, 54 : 3929-3933.



19. Umbas R, Schalken JA, Aalders HE , et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992, 52 : 5104-5110.
20. Bringer PP, Umbas R, Schaafsma HIE, et al. Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors. *Cancer Res* 1993, 53 : 3241-3245.
21. Syrigos KN, Krausz T, Waxman J, et al. E-cadherin expression in bladder cancer using formalin-fixed, paraffin embedded tissues : correlation with histopathological grade, tumour stage and survival. *Int J Cancer* 1995, 64(6) : 367-370.
22. Pignatelli M, Ansari JQ, Gunter P, et al. Loss of membranous E-cadherin expression in pancreatic cancer : correlation with lymph node metastasis, high grade and advanced stage. *J Pathol* 1994, 174 : 243-248.
23. Mayer B, Johnson JP, Leidl F, et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer : down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993, 53 : 1690-1695.
24. Mattijssen V, Peters HIM, Schalkwijk L, et al. E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J Cancer* 1993, 55 : 580-585.
25. Charalabopoulos K, Papatimneou V, Charalabopoulos A. Adhesion molecules and lung cancer. *Exp Oncol* 2003, 25 : 16-21.
26. Vessey CJ, Wilding J, Folarin N, et al. Altered expression and function of E-cadherin in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1995, 176(2) : 151-159.
27. Nomura A, Stemmermann GN, Chyon PH, et al. Helicobacter pylori infection and risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994, 120 : 977-981.
28. Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985, 142 : 439-445.
29. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, et al. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection : a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002, 359 : 931-935.
30. Graham DY. H.pylori : human pathogen or simply an opportunist. *Lancet* 1965, 345 : 1095-1097.
31. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long -term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. *Lancet* 1995, 345 : 1525-1528.
32. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000 ,29 : 649-670.
33. Micunovic N, Mihaljevic S, Vcev A, et al. Duodenal ulcer and Helicobacter pylori infection. *Lijec Vjesn* 2002, 124(suppl 1) : 48-52.
34. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994, 272 : 65-69.
35. Smoot DT. How does Helicobacter pylori cause mucosal damage ? Direct mechanisms . *Gastroenterol* 1997, 113(suppl) : 31-34.
36. Scott DR, Marcus ET, Weeks DL, et al. Mechanisms of acid resistance due to urease system of Helicobacter pylori. *Gastroenterol* 2002, 123(1) : 187-195.



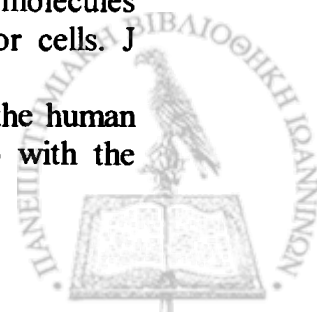
37. Satin B, Del Giudice G, Della B, et al. The neutrophilic -activating protein (IIP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med* 2000, 191 : 1467-1476.
38. Appelmek BJ, Simmons-Smit I, Negrini R, et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immunol* 1996, 64 : 2031-2040.
39. Fan X, Gunasena II, Cheng Z, et al. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000, 165 : 1918-1924.
40. Nielsen H, Birkholz S, Andersen LP, et al. Neutrophil activation by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. *J Infect Dis* 1994, 170 : 135-139.
41. Papini E, Satin B, Norais N, et al. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *J Clin Invest* 1998, 102(4) : 813-820.
42. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998, 115: 58-66.
43. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 1998 , 28 : 37-53.
44. Nomura A, Stemerman GN, Chyon PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1995, 325 : 1132-1136.
45. Parsonet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1992, 325 :1127-1131.
46. Axon ATR, Lynch DAF. *Helicobacter pylori*, gastric physiology and cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993, 4 :1-7.
47. Sakaki N, Momma K, Yamada Y, et al. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer : relation to atrophic gastritis in background gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993 , 5 (supp 1) : S123-S126.
48. Mai YEH, Perez-Perez GI, Alley JB, et al. Surface proteins from *helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992, 175 :517-525.
49. Negrini R, Lisato L, Zanella I, et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterol* 1991, 101: 437-445.
50. Claeys D , Faller G, Appelmek BJ, et al. The gastric H⁺, K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology* 1998, 115 : 340-347.
51. Israel DA, Peek RM. Review article : Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15 : 1271-1290.
52. Haerberle H, Kubin M, Bamford KB, et al. Induction of IL-12 and selection of Th1 cells in the gastric mucosa in response to H. *pylori*. *Infect Immunol* 1997, 65 : 4229-4235.
53. Ye G, Barrera C, Fan XJ, et al. Gastric epithelial cell express the costimulatory molecules B7.1 and B7.2 during infection with *Helicobacter pylori* and activate CD44 T cells. *J Clin Invest* 1997 , 99 : 1628-38.



54. Rudi J, Kuck D, Strand S, et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori* -induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998, 102 : 1506-1514.
55. Wang J, Fan X, Lindholm C, et al. *Helicobacter pylori* modulates lymphoepithelial cell interactions leading to epithelial cell damage through Fas/Fas ligand interactions. *Infect Immunol* 2000, 68 : 4303-4311.
56. Wagner S, Bell W, Westermann J, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori* : evidence for a major role of apoptosis. *Gastroenterol* 1997, 113 : 1836-1847.
57. Moss SF, Sordillo EM, Abdalla AM, et al. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with *cagA*⁺ *Helicobacter pylori* stains. *Cancer Res* 2001, 61 : 1406-1411.
58. Galmiche A, Rassow J, Doye A, et al. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome C release. *EMBO J* 2000 , 19 : 6361-6370.
59. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000, 404 : 398-402.
60. Futura T, El-Omar EM, Xiao F, et al. Interleukin-1 polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterol* 2002, 123(1) : 92-105.
61. Pullman WE, Bodmer WF. Cloning and characterization of a gene that regulates cell adhesion. *Nature* 1992, 356 : 529-532.
62. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann Rev Med* 1996, 47 : 315-331.
63. Weyant MJ, Carothers AM, Bertagnolli ME, et al. Colon cancer chemoprotective drugs modulate integrin mediated signaling pathways. *Clin Cancer Res* 2000, 6(3) : 949-956.
64. Morigi M, Zoja C, Figliucci M, et al. Fluid shear stress modulates surface expression of adhesion molecules by endothelial cells. *Blood* 1995, 85(7):1696-1703.
65. Zheng DQ, Woodard AS, Fornaro M, et al. Prostatic carcinoma cell migration via alpha v beta 3 integrin is modulated by a focal adhesion kinase pathway. *Cancer Res* 1999, 59(7) : 1655-1664.
66. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889, i : 571-573.
67. Coman DR. Decreased mutual adhesiveness, property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 1944, 4 : 625-629.
68. Elices MJ, Hemler ME. The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 86 : 9906-9910.
69. HynesRQ. Integrins : versality, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69 : 11-25.
70. Sonnenberg A, Linders CJ, Modderman PW, et al. Integrin recognition of different cell-binding fragments of laminin (P₁, E₃, E₈) and evidence that alpha6 beta 1 but not alpha 6 beta 4 functions as a major receptor for fragment E₈. *J Cell Biol* 1990, 110 : 2145-2152.
71. Loh I , Oivula J, Kivilasko E, et al. Basement membrane laminin-5 is deposited in colorectal adenomas and carcinomas and serves as a ligand for alpha 3 beta 1 integrin. *APMIS* 2000, 108(3) : 161-172.



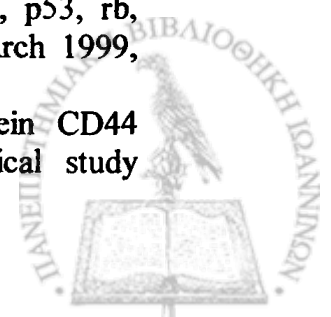
72. Pignatelli M, Bodmer WF. Genetics and biochemistry of collagen binding-triggered grandular differentiation in a human colon carcinoma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85 : 5561-5565.
73. Lauguino LR, Gehlsen KR, Wayner E, et al. Endothelial cell use a2b1 integrin as a laminin receptor. *J Cell Biol* 1989, 109 : 2455-2462.
74. Masek Z, Maruna P, Schreiber V. Acute phase proteins. *Sb Lek* 1995, 96(4) :451-454.
75. Remuzzi G, Zopa C, Bertani J. Glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993, 2(3) : 465-474.
76. Jin L, Hemperly JJ, Lloyd RV. Expression of neural adhesion molecule in normal and neoplastic human neuroendocrine tissues. *Am J Pathol* 1991, 138 : 961-969.
77. Rostagno C, Fecini M, Gensimn GF. Hemostatic vascular interactions in the pathogenesis and the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Ann Hal Med Int* 1994, 9(4) : 236-242.
78. Nakae H, Endo S, Inada K, et al. Changes in adhesion molecule levels in sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996, 91(3) : 329-338.
79. Damjanovich L, Albelda SM, Buck CA. Distrubition of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1992, 6 : 197-203.
80. D' Adrenne AJ, Pichman PI, Horton MA, et al. Co-ordinate expression of the alpha 6-integrin laminin receptor sub-unit and laminin in breast cancer. *J Pathol* 1991 ,165 : 213-220.
81. Handy Am, Gillett CE, Pignatelli M, et al. Beta 1 and beta 4 integrin expression in metacarn and formalin fixed material from in situ ductal carcinoma of the breast. *J Pathol* 1993, 171 : 257-262.
82. Kitayama J, Nagawa H, Nakayama H, et al. Functional expression of beta 1 and beta 2 integrins on tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1999, 34(3) : 327-333.
83. Knox JD, Cress AE, Clark V, et al. Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha 6-integrins in the normal and neoplastic prostate. *Am J Pathol* 1994, 145 : 167-174.
84. Volpes R, van den Ord J, Pesmet VJ. Distribution of the VLA family of integrins in normal and pathological human liver tissue. *Gastroenterol* 1991, 101: 200-206.
85. Bichler KH, Wechsel HW. The problematic nature of metastasized renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999, 19(2c) : 1463-1466.
86. Pignatelli M. Integrins, cadherins and catenins : molecular cross-talk in cancer cells. *J Pathol* 1998, 186 : 1-2.
87. Breier G, Breviario F, Caveda L, et al. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial cadherin in early stage development of cardiovascular system. *Blood*, 1996, 87(2) : 5035-5049.
88. Caveda L, Martin-Padura I, Navarro P, et al. Inhibition of cultured cell growth by vascular endothelial cadherin. *J Clin Invest* 1996, 98(4) : 886-893.
89. Kljavin IJ, Lagenauer C, Bixby JL, et al. Cell adhesion molecules regulating neurite growth from amacrine and rod photoreceptor cells. *J Neurosci* 1994, 14(8) : 5035 -5049.
90. Natt E, Magenis RE, Zimmer J, et al. Regional assignment of the human loci for uvomorulin (UVO) and chymotrypsinogen B (CTRB) with the



- help of two overlapping deletions on the long arm of chromosome 16. *Cytogenet Cell Genet* 1989, 50 : 145-148.
91. Gumbiner BM, McCrea PD. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. *J Cell Sci* 1993 ; 17 : 155-158.
 92. Ozawa M, Nuruki K, Toyohama H, et al. Cloning of an alternative form of plakoglobin (gamma-catenin) lacking the fourth armadillo repeat. *J Biochem Tokyo* 1995, 118 : 836-840.
 93. Knudsen KA, Wheelock MJ. Plakoglobin, or an 83kDa homologue distinct from beta-catenin , interacts with E-cadherin and N-cadherin. *J Cell Biol* 1992, 118: 671-679.
 94. Gumbiner BM. Breaking through the tight junction barrier. *J Cell Biol* 1993, 123 : 1631-1633.
 95. Matsuyoshi M, Hamaguchi M, Taniguchi S, et al. Cadherin mediated cell-cell adhesion is perturbed by v-src tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts. *J Cell Biol* 1992, 118 : 703-706.
 96. Sommers CL, Gelmann EP, Kemler R, et al. Alterations in beta catenin phosphorylation and plakoglobin expression in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1994, 54 : 3544-3548.
 97. Haegel H, Larue L, Ohsugi M, et al. Lack of catenin affects mouse development at gastrulation.. *Development* 1995, 121 : 3529-3537.
 98. Riethmacher D, Brinkmann V, Bichmeier C. A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective preimplantation development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92 : 855-859.
 99. Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 1989 , 8 : 1711-1717.
 100. Ozawa M, Kemler R. Molecular organization of the uvomorulin-catenin complex. *J Cell Biol* 1992, 116 : 989-996.
 101. Ochiai A, Akimoto S, Kanai Y, et al. C-erbB-2 gene product associates with catenins in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 208 : 1067-1072.
 102. Kanai Y, Ochiai A, Shibata T, et al. C-erbB-2 gene product directly associates with beta-catenin and plakoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 208 : 1067-1072.
 103. Shibata T, Ochiaia A, Kanai Y, et al. Dominant negative inhibition of the association between beta-catenin and c-erbB-2 by N-terminally deleted beta catenin suppresses the invasion and metastasis of cancer cells. *Oncogene* 1996 , 13 :883-889.
 104. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, et al. Association of the APC gene product with β -catenin . *Science* 1993, 262: 1731-1734.
 105. Munemitsu S, Albert I, Rubinfeld B, et al. Deletion of an amino-terminal sequence beta catenin in vivo and promotes hyperphosphorylation of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein. *Mol Cell Biol* 1996, 16 : 4088-4094.
 106. Hunkapiller TH, Hood L. Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Adv Immunol* 1989, 44 : 1-63.
 107. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1998, 319-525.



108. Chuong CM, Adelman GM. Alterations in neural cell adhesion molecules during development of different regions on the nervous system. *J Neurosci* 1984, 4 : 2354-2368.
109. Aoki J, Umeda M, Takio K, et al. Neural cell adhesion molecule mediated contact dependent inhibition of growth of near diploid mouse fibroblast cell line m5S/1m. *J Cell Biol* 1991, 115 : 1751-1761.
110. Jin L, Hemprerly JJ, Llowd RV. Expression of neural cell adhesion correlated in normal and neoplastic human neuroendocrine tissues. *Am J Pathol* 1991, 138 : 961-969.
111. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000, 29930 ; 687-703.
112. Kuru I , Bicknell R, Fletcher CD, et al. Expression of adhesion molecules on the endothelium of normal tissue vessels and vascular tumors. *Lab Invest* 1993, 69(3) : 322-328.
113. Akin E, Aversa J, Steere AC. Expression of adhesion molecules in synovia of patients with treatment-resistant lyme arthritis. *Infect Immun* 2001, 69(3) : 1774-1780.
114. Morise Z, Komatsu J, Fuseler W, et al. ICAM-1 and P-selectin expression in a model of NSAID-induced gastropathy. *Am J Physiol* 1998, 37 : G246-G252.
115. McCafferty DM, Neil Grander D, Wallace JL. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats.
116. Chyczewski L, Debek W. Endothelial cell activation in shick. *Rocz Acad Med Bialymst* 1995, 40(1) 1-12.
117. Hess DC, Bhutwala J, Sheppard JC, et al. ICAM-1 expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett* 1994, 168(1-2) : 201-204.
118. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, et al. Selectins : a family of adhesion receptors. *Cell* 1991, 67 : 233-237.
119. Natsushita Y, Cleary KR, Ota DM, et al. Siolydometric Lewis-x antigen expressed on mucin-like glycoproteins in colorectal cancer metastases. *Lab Invest* 1990, 63 : 780-791.
120. Lauri D, Needham L, Martin-Padura I, et al. Tumor cell adhesion to endothelial cells : endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as an inducible adhesive receptor specific for colon carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83 : 1321-1324.
121. Roselli M, Mineo TC, Martini F, et al. Soluble selectin levels in patients with lung cancer. *Int J Biol Markers* 2002, 17(1) : 56-62.
122. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Tumor invasion and metastasis , and imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res* 1991, 51: 5054-5059.
123. Krause T, Turner GA. Are selectins involved in metastasis ? *Clin Exp Metastasis* 1999, 17(3) : 183-192.
124. Ioachim E, Goussia A, Agnantis NJ. Glycoprotein CD 44 expression in colorectal neoplasmas. An immunohistochemical study including correlation with cathepsin D, extracellular matrix components, p53, rb, Bcl-2, c-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Virchows Arch* 1999, 434 : 45-50.
125. Ioachim E, Kamina S, Athanassiadou S, et al. Glycoprotein CD44 expression in human breast cancer : an immunohistochemical study



- including correlation with cathepsin, type IV collagen, laminin, fibronectin, EGFR, c-erbB-2 oncoprotein, p53, steroid receptor status and proliferative indices. *The Breast J* 1997, 3(3) : 112-119.
126. Ioachim E, Charchandi A, Stavropoulos NE, et al. Expression of adhesion molecule CD44 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Tumor Marker Oncol* 1997, 12(4) : 27-36.
 127. Seiter S, Arch R, Reber S, et al. Prevention of tumor metastasis formation by antivariant CD44. *J Exp Med* 1993, 177 : 443-455.
 128. Secretion GR, Bell MV, Jackson DG, et al. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89 : 60-121.
 129. Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991, 65 : 13-24.
 130. Yasyu W, Kudo Y, Naka A et al. Expression of CD44 containing variant exon 9 (CD44v9) in gastric adenomas and adenocarcinomas : relation to the proliferation and progression. *Int J Oncol* 1998, 12 : 1253-1258.
 131. Kanke M, Fujii M, Kameyama K, et al. Clinicopathological significance of expression of CD44 variants in head and neck squamous carcinoma. *Jpn J Cancer res* 2000, 91(4) :410-415.
 132. Cywes C, Stamenkovic I, Wessels MR. CD44 receptor for colonization of the pharynx by group streptococcus. *J Clin Invest* 2000, 106(8) : 995-1002.
 133. Fan X, Long A, Goggins M, et al. Expression CD44 and its variants on gastric epithelial cells of patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Gut* 1996, 38 : 507-512.
 134. Haynes BF, Hale LP, Patton KL, et al. Measurement of an adhesion molecule as an indicator of inflammatory disease activity. *Arthritis and Rheumatism* 1991, 34 : 1434-1443.
 135. Bartolazzi A, Peach R, Aruffo A, et al. Interaction between CD44 and hyaluronate is directly implicated in the regulation of tumor development. *J Exp Med* 1994, 180 : 53-66.
 136. Mutsumura Y, Hanbury D, Smith J, et al. Non-invasive detection of malignancy by identification of unusual CD44 gene activity in exfoliated cancer cell. *Br Med J* 1994, 308 : 619-624.
 137. Guo YJ, Liu G, Wang X, et al. Potential use of soluble CD44 in serum as indicator of tumor burden and metastasis in patients with gastric or colon cancer. *Cancer Res* 1994, 54 : 422-426.
 138. Gagliardi G, Kandemir O, Liu D, et al. Changes in E-cadherin immunoreactivity in the adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *Virch Arch* 1995, 426: 149-154.
 139. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, et al. Could *helicobacter pylori* infection increase the risk coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations ? *Heart* 1996, 75 : 573-575.
 140. McColl KEL, Fullarton GM, Nujumi AM, et al. Lowered gastrin and gastric acidity after eradication of *campylobacter pylori* in duodenal ulcer. *Lancet* 1989, 1 : 499-500.
 141. El-Omar E, Penmam I, Dorrian CA, et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993, 34 : 1060-1065.

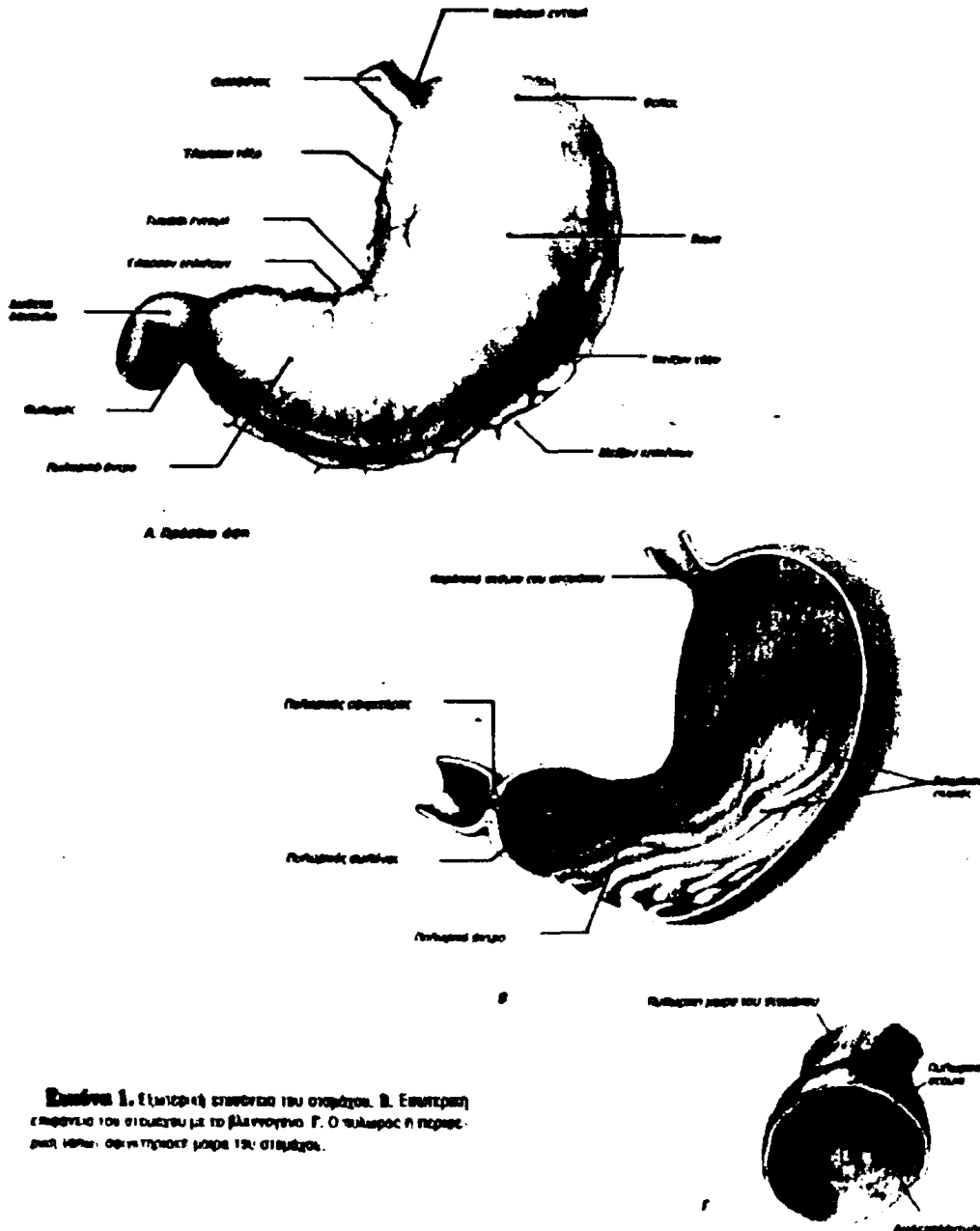


142. Haris AW, Gummert PA, Misiewicz JJ, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer lowers basal and peak acid outputs to gastrin releasing peptide and pentagastrin. *Gut* 1996, 38 : 663-667.
143. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence. A review. *Gastroenterol* 1993, 28 : 939-942.
144. Gerhard M, Lehn N, Neumayer T, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesion (*babA₂*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96 : 12778-12783.
145. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97 : 7533-7538.
146. Yamakoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HMT, et al. Importance of *Helicobacter pylori oipA* in clinical presentation, gastric inflammation and mucosal interleukin-8 production. *Gastroenterol* 2002, 123(2) : 414-424.
147. Ando T, Peek RM, Pride D, et al. Polymorphisms of *Helicobacter pylori* HP0638 reflect geographic origin and correlate with *cagA* status. *J Clin Microbiol* 2002, 40 : 239-246.
148. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2003, 23(3) : 687-703.
149. Genetic manipulation of E-cadherin exoresion by epithelial tumour cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991, 66 : 107-119.
150. Kinsella AR, Green B, Lepts GC, et al. The role of cell adhesion molecule E-cadherin in large bowel tumour cell invasion and metastasis. *Br J Cancer* 1993, 67 : 904-909.
151. Charalabopoulos K, Binolis J, Karkabounas S. Adhesion molecules in carcinogenesis. *Exp Oncol* 2002, 24 : 249-257.
152. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer. A model (review). *Gastroenterology* 1997, 113 : 1983-1991.
153. Tatsuta M, Okuda S. Location, leading and recurrence of gastric ulcers in relation to fundal gastritis. *Gastroenterol* 1975, 69 : 897-902.
154. Terres AM, Pajares JM, Hopkins AM, et al. HP disrupts epithelial barrier function in a process inhibited by protein kinase C activators. *Infect Immun* 1998, 66(6) : 2943-2950.



VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



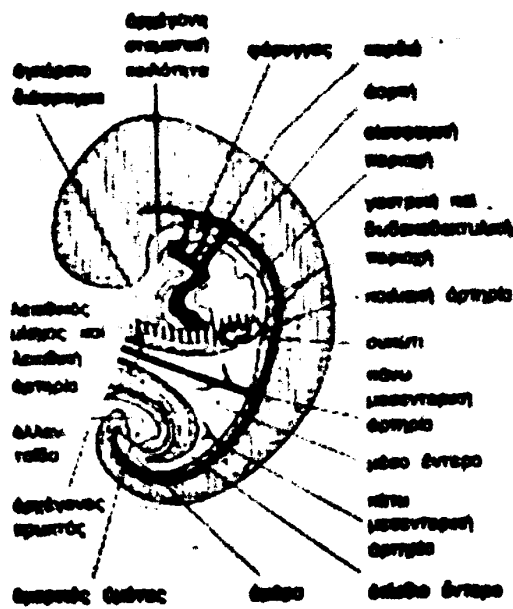


Εικόνα 1. Εξωτερική σκηνή του στομάχου. Β. Εσωτερική σκηνή του στομάχου με το βλεννογόνο. Γ. Ο πυλώρας ή περικλυμακτική σφικτική πόρτα του στομάχου.



4

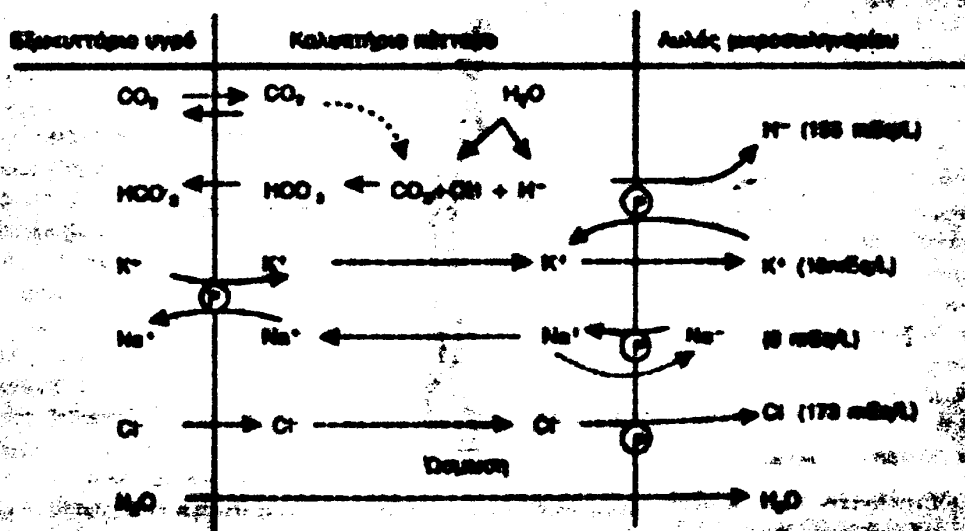
Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση στο ύψος φάρυγγος των ενός βυθίου 4 βλαστών που δείχνει το πρωτογενές έντερο ή πρωτογενές πεπτικό σύστημα και την αγωγή του.



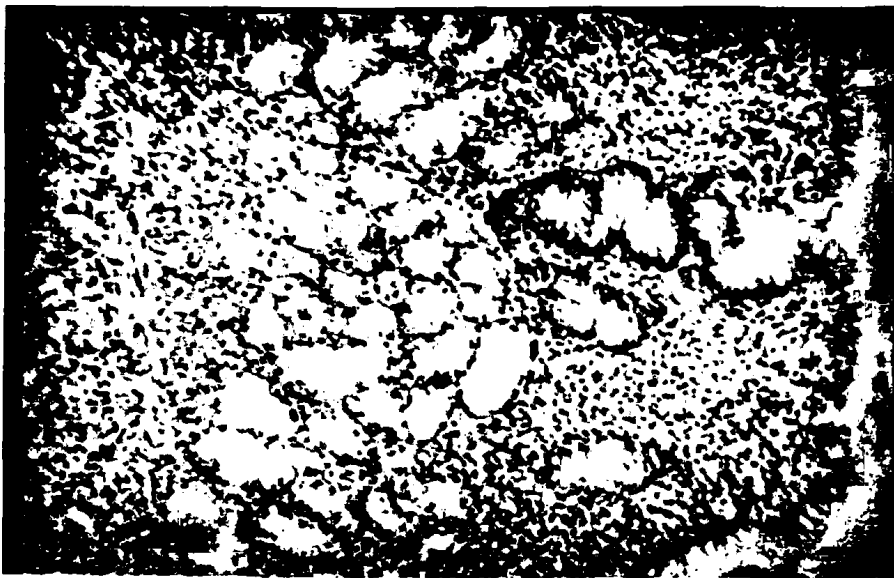
Εικόνα 3. Βλεννογόνος στομάχου από την περιοχή του γαστρικού πυθμένα με εκκριτικά σωληνάρια (χρώση A+H)



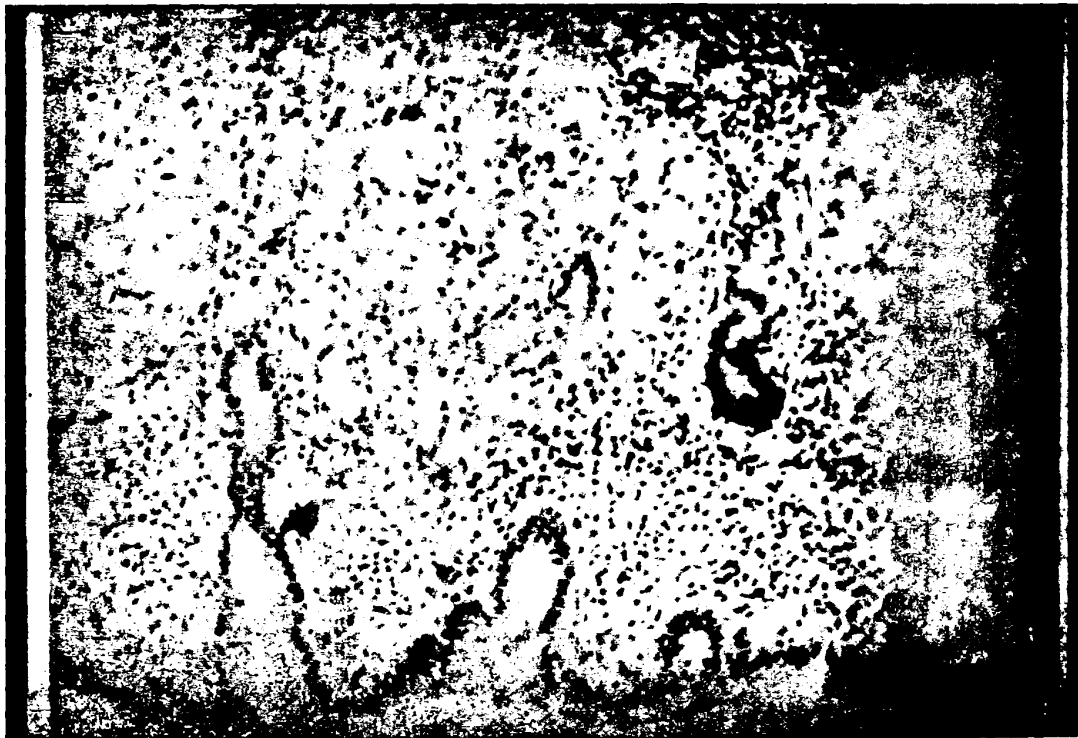
Εικόνα 4. Σχηματική παράσταση παραγωγής υδροχλωρικού οξέος από τα καλυπτήρια κύτταρα του στομάχου



Εικόνα 5. Γαστρική βιοψία. Επιφανειακή ατροφική γαστρίτιδα απότοκος του αποικισμού του γαστρικού βλεννογόνου από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Διακρίνονται τοιχωματικά (ή καλυπτήρια) κύτταρα, ενώ παραμένουν μερικά θεμέλια (ή ζυμογόνα) κύτταρα στον πυθμένα των σωληνοειδών αδένων. Ο ασθενής ήταν μολυσμένος με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.



Εικόνα 6. Βιοψία στομάχου. Χρόνια γαστρίτιδα. Διακρίνονται συσσωρεύσεις κοκκιοκυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο. Ο ασθενής ήταν μολυσμένος με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.



Εικόνα 7. Γαστρική βιοψία. Χρόνια ενεργός γαστρίτιδα. Τελικά στάδια. Γαστρικοί αδένες περιβάλλονται από φλεγμονώδη εξιδρωματικά στοιχεία.

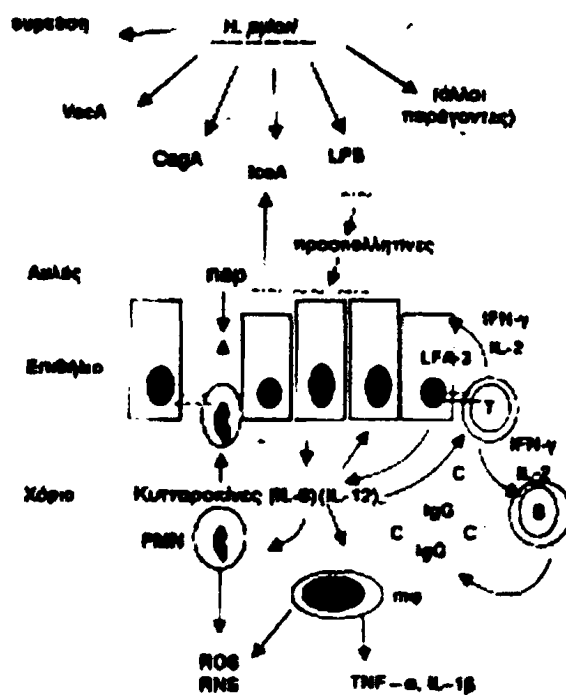


67

Εικόνα 8. Γαστρική βιοψία. Χρόνια γαστρίτιδα. Παρατηρείται ότι το φυσιολογικό γαστρικό επιθήλιο έχει αντικατασταθεί από επιθήλιο με χαρακτηριστικά εντέρου (εντερική μεταπλασία). Όμως παραμένουν και περιοχές με φυσιολογικό επιθήλιο του στομάχου.

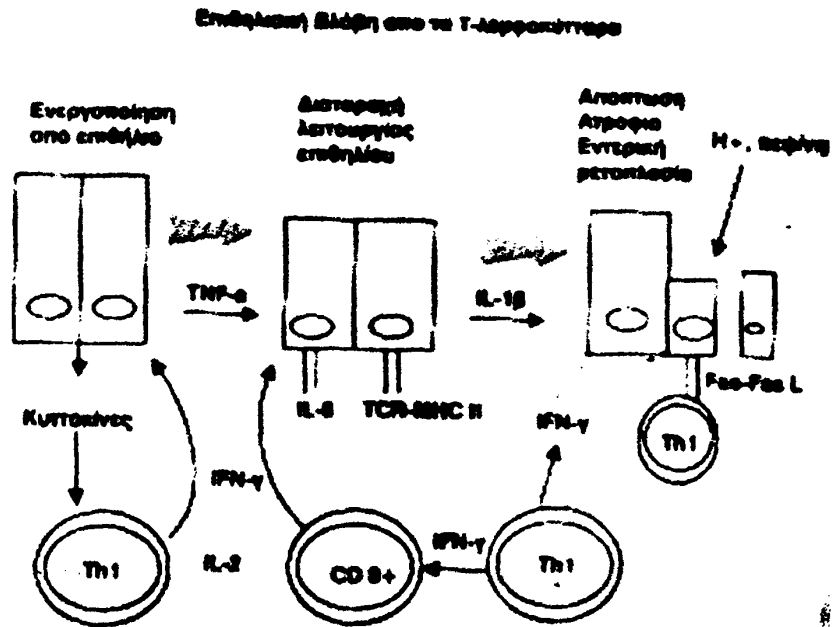


Εικόνα 9. Παθοφυσιολογία της γαστρίτιδας προκαλούμενη από λοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού απελευθερώνει λοιμοτοξικούς παράγοντες που επιτρέπουν τον αποικισμό και την βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου, η οποία τελικά οδηγεί στην δημιουργία της χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας. (περισσότερες λεπτομέρειες περιγράφονται στο κείμενο της παρούσας μελέτης).



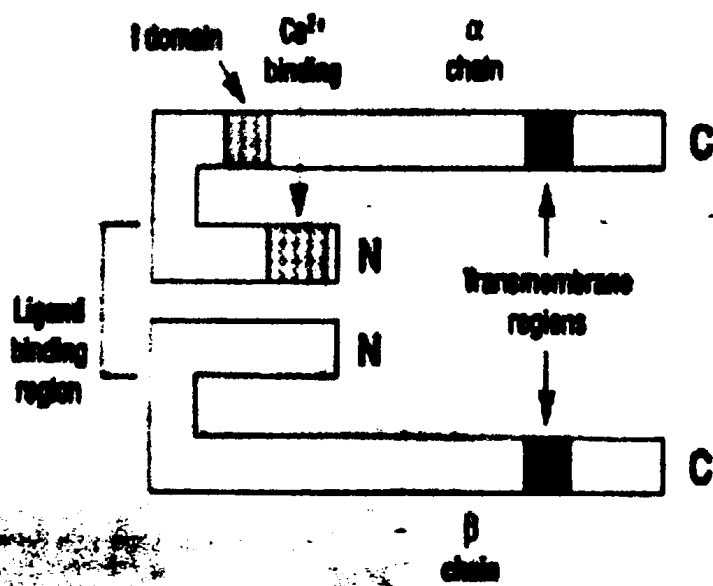
Συνομογραφίες : PMN : πολυμορφοπύρρηνα , mφ : μακροφάγα , nap : πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρρηνα (neutrophil activating protein).

Εικόνα 10. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης της γαστρικής ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας. Λεπτομέρειες περιγράφονται στο κείμενο της παρούσας μελέτης.



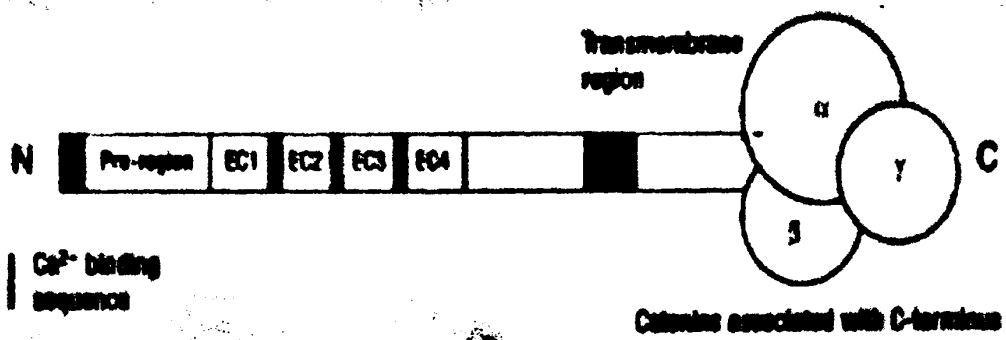
Συντομογραφίες : TRC : υποδοχέας των τα-λεμφοκυττάρων, MHC II : αντιγόνα κλάσεως II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας.

Εικόνα 11. Βασική δομή της ιντεγκρίνης

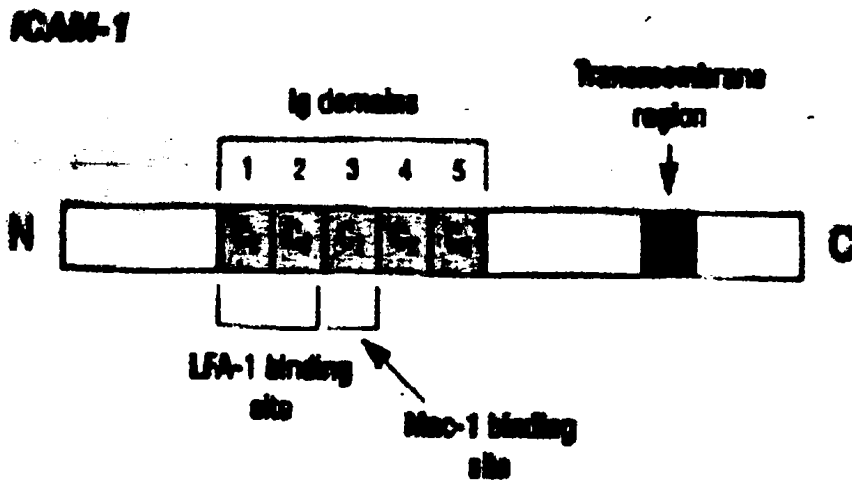


51

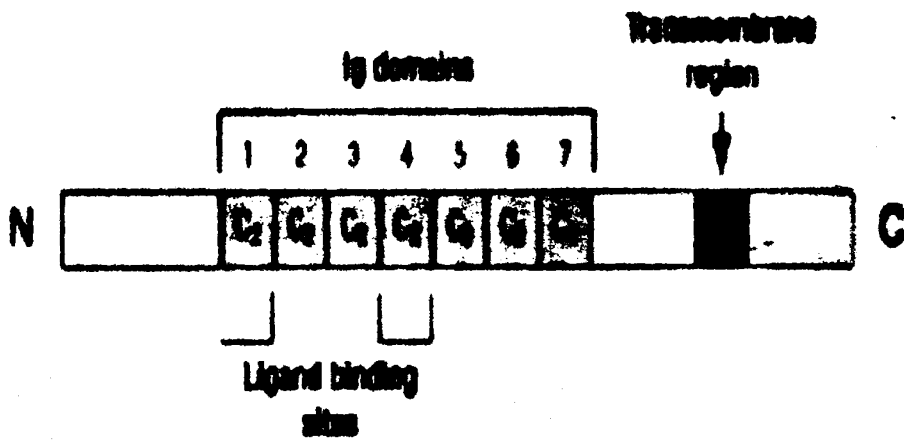
Εικόνα 12. Βασική δομή της E-καντερίνης.



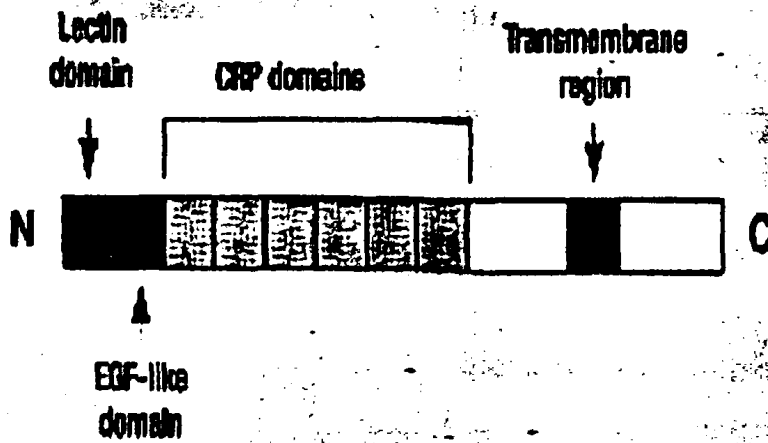
Εικόνα 13. Βασική δομή του ICAM-1



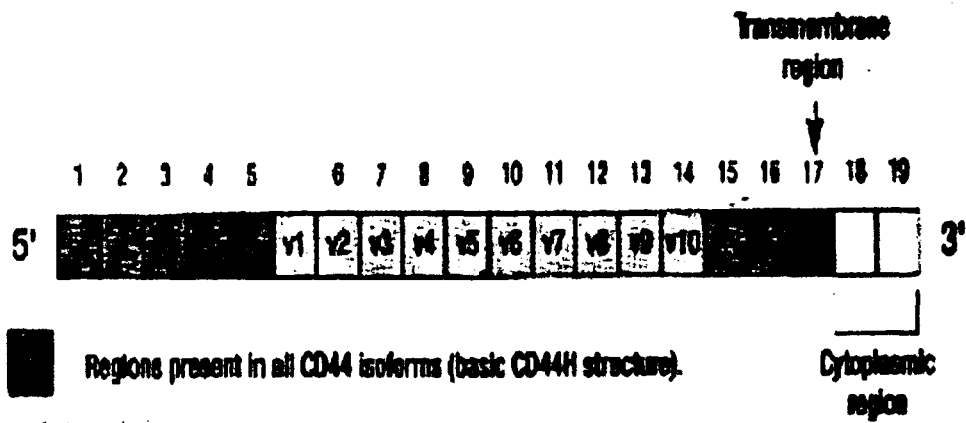
Εικόνα 14. Βασική δομή του VCAM-1.



Εικόνα 15. Βασική δομή της E-σελεκτίνης



Εικόνα 16. Βασική δομή του CD44



Εικόνα 17. Γαστρική βιοψία. Λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (τροποποιημένη Giemsa).



Εικόνα 18. Γαστρική βιοψία. Παρατηρείται ισχυρή έκφραση της E-καντερίνης από μη φλεγμαίνοντα ιστό που προέρχεται από το πυλωρικό άντρο. Η ανοσοχρώση είναι έντονη παντού. Ο ασθενής δεν ήταν μολυσμένος με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.



Εικόνα 19. Γαστρική βιοψία. Ασθενής έκφραση της Ε-καντερίνης σε φλεγμαίνοντα ιστό προερχόμενο από το πυλωρικό άντρο. Η ασθενής ένταση χρώσης παρατηρείται παντού, όντας ολίγον ισχυρότερη στο βασικό επιθήλιο. Ασθενής μολυσμένος με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

