



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΛΟΣ ΚΑΠΠΑΣ**

**Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ  
ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Π. ΚΙΤΣΑΚΟΣ  
ΓΕΝΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ - ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2  
(νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος).



**Ημερομηνία αίτησης του κ. Κιτσάκου Αθανάσιου: 28-6-1995**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 291<sup>ο</sup>/20-2-1996**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Κασιούμης Διαμαντής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Κάτσιος Χρήστος Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μπαλτογιάννης Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 5-3-1996**

*«Η θέση της μανομετρίας του οισοφάγου στη χειρουργική αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου»*

**Ημερομηνία 1ης Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 338<sup>ο</sup>/16-12-1997, ύστερα από αντικατάσταση του κ. Κασιούμη από τον κ. Καππά Άγγελο Καθηγητή Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**Ημερομηνία 2<sup>ης</sup> Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 438<sup>ο</sup>/5-4-2001, ύστερα από αντικατάσταση του κ. Μπαλτογιάννη Δημητρίου από τον κ. Νάστο Δημήτριο Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 596<sup>ο</sup>/12-12-2006**

Καππάς Άγγελος	Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκος Γεώργιος	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φατούρος Μιχαήλ	Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιάνος Επαμεινώνδας	Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπαλτογιάννης Γεώργιος	Ανακλήρωτης Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κάτσιος Χρήστος	Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Νάστος Δημήτριος



Νάστος Δημήτριος

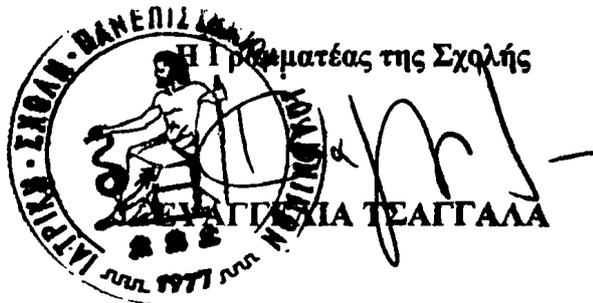
Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 29-5-2007

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας



Η διατριβή είναι αφιερωμένη  
στην σύζυγό μου Έφη και στα παιδιά μου Πηνελόπη και Ιάσωνα,  
στους γονείς μου Παναγιώτη, Πηνελόπη, Ηλία, Αθανασία,  
στα αδέρφια μου Δημήτρη και Κωνσταντίνο

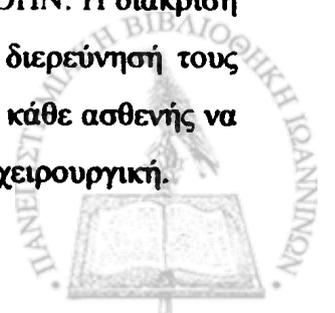


## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παθολογική γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) αποτελεί σήμερα το 75% της παθολογίας του οισοφάγου. Παραμένει δε η πλέον ενδιαφέρουσα καλοήθης νόσος του οισοφάγου τόσο από διαγνωστική όσο και από θεραπευτική άποψη. Αυτό όμως που κάνει τη ΓΟΠ ενδιαφέρουσα ερευνητικά, είναι το ότι, παρά την παρέλευση τόσων ετών από την αρχική διερεύνησή της μέχρι σήμερα, δεν έχει δοθεί ένας σαφής ορισμός της, ως νόσου, στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι η παρουσία γαστρικού (ή γαστρο-δωδεκαδακτυλικού) περιεχομένου στον οισοφάγο. Η παλινδρόμηση όμως μικρών ποσοτήτων γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο είναι αρκετά συχνή στους υγιείς και ιδιαίτερα μετά τα γεύματα, όπως έδειξαν οι πρώτες μελέτες με pHμετρία σε υγιείς εθελοντές. Κάτω από ορισμένες συνθήκες, όπως άστοχες χαλάσεις ή υποτονία του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ), η συχνή παλινδρόμηση ξεπερνά τις δυνατότητες των αμυντικών μηχανισμών του οισοφάγου με εγκατάσταση γαστρο-οισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ), είτε τυπικής (με πύρωση, αναγωγές, ερυγές, επιγαστραλγία), είτε άτυπης (κυρίως με ψευδοστηθαγχικό πόνο).

Πρώτη αναφορά στη ΓΟΠΝ με περιγραφή της συμπτωματολογίας και διαχωρισμό της ως οντότητας από τις υπόλοιπες παθήσεις του γαστρεντερικού έγινε το 1935 από τον Asher Winkelstein. Παλαιότερα (1884) ο Reichman προωθώντας ένα σφουγγάρι στον οισοφάγο ασθενούς με πύρωση κατάφερε να αποδείξει την ύπαρξη παλινδρομούντος οξέος από το στόμαχο. Τον όρο «οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση» εισήγαγε ο Allison το 1940. Έκτοτε και μέχρι σχετικά πρόσφατα ως βασικότερος αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της νόσου θεωρήθηκαν οι ανατομικές διαταραχές της γαστρο-οισοφαγικής περιοχής και ιδιαίτερα η κατ'επολίσθηση κήλη του οισοφαγικού τρήματος. Εξελισσόμενη η βιοϊατρική τεχνολογία έδωσε παρακλινικά βοηθήματα (οισοφαγοσκόπηση, pHμετρία, μανομετρία) τα οποία οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Εκτός των διαταραχών της ανατομίας της περιοχής, αρκετοί άλλοι παράγοντες (κινητικές διαταραχές του οισοφάγου, παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού υγρού κ.ά.) είναι υπεύθυνοι για τη ΓΟΠΝ. Η διάκριση της παθολογικής από τη «φυσιολογική» παλινδρόμηση, καθώς και η διερεύνησή τους έγινε ένα θέμα που απαιτεί σχολαστική και προσεκτική μελέτη, ώστε ο κάθε ασθενής να αξιολογηθεί σωστά και να λάβει την ανάλογη θεραπεία, συντηρητική ή χειρουργική.



Η Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων ασχολείται από την ίδρυσή της (1978) με την ανατομία της καρδιοοισοφαγικής συμβολής και την παθολογία της γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης. Διαθέτει από το 1986 ειδικό εργαστήριο 3ωρης στατικής ρΗμετρίας και από το 1991 24ωρης φορητής ρΗμετρίας και μανομετρίας του οισοφάγου.

Πρωτοπόρος αυτού του ερευνητικού και θεραπευτικού έργου ήταν ο αείμνηστος Καθηγητής της Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Αδαμάντιος Κασσιούμης, του οποίου είχα τη τιμή να διατελέσω μαθητής και να με εντάξει στο προσωπικό του ιατρείου ρΗμετρίας-μανομετρίας. Μετά τη συνταξιοδότησή του, την έδρα της Χειρουργικής ανέλαβε ο Καθηγητής Άγγελος Καππάς, ο οποίος όχι μόνο εξόπλισε το ιατρείο, αλλά το επέκτεινε και σε ιατρείο κατώτερου πεπτικού με υπέρηχο και μανομετρία ορθού. Με ενθάρρυνε δε αποφασιστικά, ώστε να συνεχίσω και να ολοκληρώσω τη διατριβή αυτή. Θα ήθελα να τους εκφράσω τις μεγαλύτερες ευχαριστίες μου. Για την ιδέα, καθώς και την υλοποίηση αυτής της μελέτης, ένα μεγάλο ευχαριστώ χρωστώ στον Επίκουρο Καθηγητή Δημήτριο Νάστο, υπεύθυνο του ιατρείου ρΗμετρίας - μανομετρίας, ο οποίος με την πολύτιμη βοήθεια και τη σωστή καθοδήγησή του με οδήγησε στα δύσκολα βήματα της δημιουργίας αυτής της διατριβής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου Ευφροσύνη Μπίλη και την κόρη μου Πηνελόπη που μου συμπαραστάθηκαν σε όλο το διάστημα της εκπόνησης αυτής της διατριβής.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1</b>	<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>1</b>
1.1	<i>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</i> .....	3
1.2	<i>ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ</i> .....	5
1.3	<i>ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ</i>	7
1.4	<i>ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ</i>	17
<b>1.5</b>	<b>ΓΑΣΤΡΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ</b>	<b>27</b>
1.5.1	<i>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</i>	28
1.5.2	<i>ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ</i>	30
1.5.3	<i>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</i>	36
1.5.4	<i>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΑΣΤΡΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΓΟΠΝ)</i>	39
1.5.4.1	<i>ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	39
1.5.4.2	<i>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	43
<b>1.6</b>	<b>ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΣΤΗ ΓΟΠΝ</b>	<b>51</b>
1.6.1	<i>ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ</i>	52
1.6.2	<i>ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ</i>	55
1.6.3	<i>ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ</i>	59
1.6.4	<i>ρΗ-ΜΕΤΡΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ</i>	68
1.6.5	<i>ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ</i>	72
1.6.6	<i>ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ</i>	75
<b>2</b>	<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>77</b>
<b>2.1</b>	<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</b>	<b>79</b>
2.1.1	<i>ΣΚΟΠΟΣ</i>	79
2.1.2	<i>ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ</i>	80
2.1.3	<i>ρΗΜΕΤΡΙΑ</i>	86
2.1.4	<i>ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ</i>	87
<b>2.2</b>	<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>91</b>
2.2.1	<i>ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</i>	92
2.2.2	<i>ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</i>	93
2.2.3	<i>ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ</i>	94
2.2.4	<i>ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ</i>	95
2.2.5	<i>ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ</i>	96
2.2.6	<i>ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ</i>	97



2.2.7	24ΩΡΗ ΦΟΡΗΤΗ pH-ΜΕΤΡΙΑ	98
2.2.8	ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ	99
3	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	103
4	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	107
5	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	108
6	ΑΒΣΤΡΑΚΤ.....	109
7	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	111







- η λειτουργική ανεπάρκεια του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ).

Η μελέτη του φαινομένου της ΓΟΠ αφορά:

- στην επιβεβαίωση του παθολογικού συνδρόμου και τη διαφορική του διάγνωση από άλλες παθολογικές καταστάσεις,
- στην εκτίμηση των επιπτώσεων της παλινδρόμησης στον οισοφαγικό βλεννογόνο, και
- στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής.

Οι πολλές παρακλινικές εξετάσεις και δοκιμασίες που διατίθενται σήμερα για τη μελέτη της ΓΟΠΝ, το μεγάλο πλήθος των επεμβατικών τεχνικών και η ανυπαρξία σαφών κατευθυντήριων γραμμών για την επιλογή τους, δημιουργούν σύγχυση ως προς τη διαγνωστική μεθοδολογία και τη θεραπευτική προσέγγιση.



## 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

### ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ

Η μανομετρία του οισοφάγου αρχίζει το 1883 με τους Kronecker H. & Meltzer S., οι οποίοι απέδειξαν ότι ο οισοφάγος δεν ήταν ένας απλός σωλήνας που ενώνει το φάρυγγα με το στόμαχο και ότι η τροφή σε υγρή ή στερεά μορφή δεν κατεβαίνει στο στόμαχο λόγω των δυνάμεων της βαρύτητας, αλλά κυρίως λόγω των περισταλτικών κινήσεων του οισοφάγου. Χρησιμοποίησαν δε για να το αποδείξουν δύο μπαλόνια με αέρα συνδεδεμένα με πιεσόμετρα, τα οποία τοποθέτησαν επάλληλα στον οισοφάγο. Παρατήρησαν ότι σε κάθε κατάποση των εθελοντών παράγονταν κύματα τα οποία διαδίδοντο κατά μήκος του οισοφάγου. Από τότε μέχρι σήμερα έχουν επινοηθεί αρκετές εξετάσεις ελέγχου της κινητικότητας του οισοφάγου. Εκτός του ακτινολογικού ελέγχου και της ενδοσκόπησης, τα τελευταία χρόνια με την εξέλιξη της τεχνολογίας και ειδικότερα των υπολογιστών, νέες μέθοδοι διερεύνησης του οισοφάγου τέθηκαν στη φαρέτρα της ιατρικής. Οι νέες αυτές μέθοδοι διερεύνησης του οισοφάγου είναι η 24ωρη pHμετρία και μανομετρία, η ηλεκτρομυογραφία, το σπινθηρογράφημα, η υπερηχογραφία, η αξονική τομογραφία, καθώς και η πρόσφατη καταπινόμενη κάψουλα-πομπός.

### Η ΓΟΠΝ

Ο Reichman το 1894 αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) περιγράφοντας την παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο. Προωθώντας ένα σφουγγάρι στον οισοφάγο ασθενούς με πύρωση και εξετάζοντας το περιεχόμενό του, όταν το ανέσυρε, ανακάλυψε ότι περιείχε οξύ. Το 1935 ο Asher Winkelstein με αφορμή 5 περιπτώσεις με κλινική συμπτωματολογία πύρωσης, ανέφερε για πρώτη φορά τον όρο «πεπτική οισοφαγίτιδα» (peptic esophagitis) σαν αποτέλεσμα της δράσης του υδροχλωρικού οξέος και της πεψίνης του στομάχου στον οισοφαγικό βλεννογόνο, λόγω παλινδρόμησης (3). Τον όρο «οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση» (reflux esophagitis) εισήγαγε λίγο αργότερα (1940) ο Allison (4). Ο Aylwin (1953) βρήκε οξύ και πεψίνη στο περιεχόμενο του οισοφάγου ασθενούς με οισοφαγίτιδα (5), ενώ οι Flood et al (1955), μετά από δοκιμασία ισταμίνης και αναρρόφηση οισοφαγικού περιεχομένου, βρήκαν οξύ μόνο σε 2 από 52 υγιείς ασθενείς, αλλά σε 20 από 33 ασθενείς με πύρωση (6).

Πολλοί συγγραφείς κατά το διάστημα 1940-1950 πίστευαν ότι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι αποτέλεσμα ανατομικών - μηχανικών διαταραχών (7). Θεωρήθηκε τότε ότι η αιτία για την παλινδρόμηση ήταν η κατ'επολίσθηση κήλη του οισοφαγικού τρήματος,

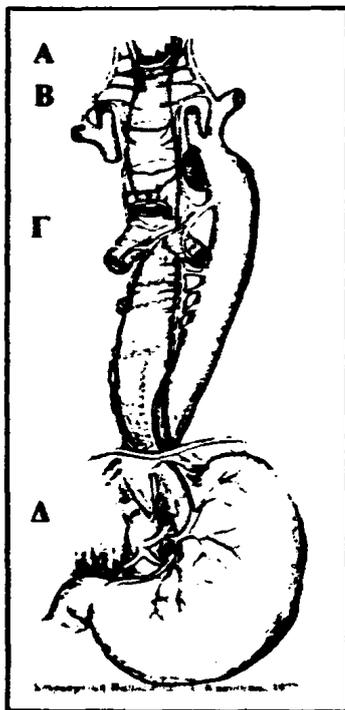


ώσπου μερικοί ερευνητές παρατήρησαν ότι υπήρχαν ασθενείς με κήλη οισοφαγικού τρήματος, οι οποίοι όμως δεν παρουσίαζαν παλινδρόμηση, ενώ από την άλλη πλευρά υπήρχαν ασθενείς με παλινδρόμηση χωρίς να εμφανίζουν κήλη του οισοφαγικού τρήματος (8,9). Στη δεκαετία του '50 αναγνωρίστηκε η ύπαρξη ενός φυσιολογικού σφιγκτήρα, ανάμεσα στον οισοφάγο και το στόμαχο, που αντιτίθεται στην παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο, ο οποίος χαλάται (χαλαρώνει) κατά την κατάποση (10). Στις επόμενες δεκαετίες έως και τη δεκαετία του '70 επικρατούσε η άποψη ότι η ανεπάρκεια του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα αποτελεί την κύρια αιτία της γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (11-14). Μεταγενέστερες εργασίες έδειξαν ότι υπήρχε πρόβλημα επικαλύψεων στις μετρήσεις των πιέσεων του σφιγκτήρα μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων. Εξαιτίας αυτού θεωρήθηκε ότι η χαμηλή πίεση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα από μόνη της δεν επαρκεί για να ερμηνεύσει την παλινδρόμηση σε όλους τους ασθενείς (15-20). Η οισοφαγίτιδα πάντως που προκαλείται από την παλινδρόμηση, καθώς και η βαρύτητά της, υποστηρίζεται πλέον ότι εξαρτάται από τη συνδυασμένη δράση πολλών παραγόντων (πολυπαραγοντικό μοντέλο) (20-22).



### 1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Ο οισοφάγος παριστά ένα μυϊκό σωλήνα μήκους 25cm περίπου, που εκτείνεται από το ύψος του 6<sup>ου</sup> αυχενικού μέχρι το ύψος του 11<sup>ου</sup> θωρακικού σπονδύλου, συνδέοντας το φάρυγγα με το στομάχο. Διακρίνεται σε τέσσερα τμήματα: το φαρυγγο-οισοφαγικό, το τραχηλικό, το θωρακικό και το κοιλιακό (εικόνα 1)(23).



Εικόνα 1: Τα τέσσερα τμήματα του οισοφάγου. Α: φαρυγγο-οισοφαγικό, Β: τραχηλικό, Γ: θωρακικό και Δ: κοιλιακό τμήμα.

Το φαρυγγο-οισοφαγικό τμήμα αποτελεί τη συμβολή του λάρυγγα με τον οισοφάγο. Η μυϊκή κατασκευή του λάρυγγα περιλαμβάνει το στυλοφαρυγγικό μυ, τον ανώτερο, τον μέσο και τον κατώτερο θυρεοφαρυγγικό σφιγκτήρα. Το κατώτερο τμήμα του κατώτερου φαρυγγικού σφιγκτήρα αποτελεί τον κρικοφαρυγγικό μυ. Οι ίνες του κατώτερου σφιγκτήρα έχουν λοξή πορεία: από πίσω και άνω προς τα πρόσω και κάτω, ενώ καταφύονται στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς χόνδρου κατά τη μέση ραφή του. Ο κρικοφαρυγγικός μυς διακρίνεται από τον υπόλοιπο κατώτερο φαρυγγικό σφιγκτήρα εξαιτίας της εγκάρσιας πορείας των μυϊκών ινών του. Ο συγκεκριμένος μυς αποτελεί (κατ' άλλους) μαζί με τον κατώτερο φαρυγγικό σφιγκτήρα τον ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα (ΑΟΣ). Πρόκειται επί της ουσίας για ένα μυϊκό τόξο που συνδέει οπισθίως τις πλάγιες επιφάνειες του κρικοειδούς χόνδρου. Η μετάπτωση των λοξών ινών του κατώτερου φαρυγγικού σφιγκτήρα στις εγκάρσιες ίνες του κρικοφαρυγγικού σφιγκτήρα δημιουργεί, κατά την οπίσθια επιφάνεια και εμπρός από την κροσπονδύλική περιτονία, μία δυναμικά ευένδοτη περιοχή του

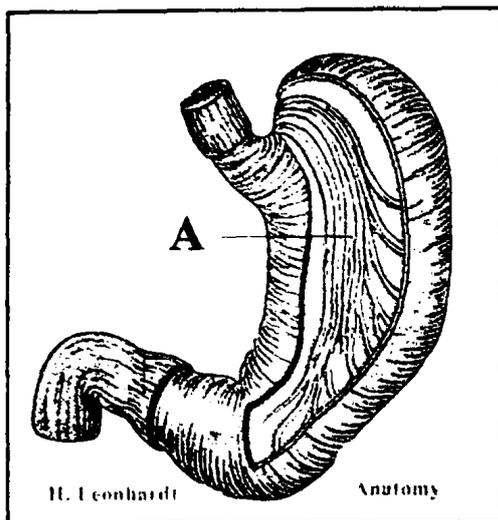
φαρυγγοοισοφαγικού τμήματος, η οποία αποτελεί αφενός μεν το σύνηθες σημείο διάτρησης κατά την οισοφαγοσκόπηση, αφετέρου δε το σημείο προβολής του φαρυγγοοισοφαγικού εκκολώματος (Zenker). Ίνες του κρικοφαρυγγικού αναμιγνύονται με ίνες της επιμήκους και κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας του αυχενικού οισοφάγου (24).

Ο **τραχηλικός οισοφάγος** έχει μήκος 5-6cm και εκτείνεται μέχρι το θωρακικό οισοφάγο, στο ύψος του κάτω ορίου του 1<sup>ου</sup> θωρακικού σπονδύλου. Ευρίσκεται εμπρός από την προσπονδυλική περιτονία, με την οποία συνδέεται με χαλαρό συνδετικό ιστό, και πίσω και ελαφρώς επί τα αριστερά του λάρυγγα και της τραχείας. Για το λόγο αυτό ο αυχενικός οισοφάγος είναι προσπελάσιμος από την αριστερή πλευρά του τραχήλου. (24).

Ο **θωρακικός οισοφάγος** πορεύεται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο και ελαφρώς επί τα αριστερά, πίσω από το αορτικό τόξο, την τραχεία και τον αριστερό κύριο βρόγχο. Ακολουθώντας και για μερικά εκατοστά, φέρεται ελαφρώς δεξιότερα, υπό την τρόπιδα, σταδιακώς πορευόμενος πάλι επί τα αριστερά της μέσης γραμμής, εμπρός από την θωρακική αορτή και πίσω από το περικάρδιο. Από το σημείο αυτό φέρεται περισσότερο επί τα αριστερά και εμπρός στο ύψος δε του 11<sup>ου</sup> θωρακικού σπονδύλου διέρχεται το οισοφαγικό τμήμα του διαφράγματος. Κατά τις πλάγιες επιφάνειές του, ο θωρακικός οισοφάγος καλύπτεται από το αριστερό και δεξιό αντιστοίχως πέταλο του τοιχωματικού μεσοθωρακικού υπεζωκότα (24).

Ο **κοιλιακός οισοφάγος** έχει μήκος από 1 έως μερικά εκατοστά και εκτείνεται από το οισοφαγικό τμήμα μέχρι το σημείο όπου ενώνεται με το στόμαχο. Η συμβολή αυτή καλείται γαστροοισοφαγική ή «καρδία». Ο ακριβής καθορισμός της γαστροοισοφαγικής συμβολής ποικίλλει. Κατά την ενδοσκοπική εκδοχή του όρου είναι το σημείο της μετάπτωσης του πλακώδους στο κυλινδρικό επιθήλιο ή γραμμή «Z». Αυτός είναι ο πρακτικότερος τρόπος καθορισμού της συμβολής, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει οισοφαγίτιδα ή μεταπλασία (οισοφάγος "Barrett"), ενώ είναι δυνατόν υπό φυσιολογικές συνθήκες τα περιφερικά 1-2cm του οισοφάγου να καλύπτονται από κυλινδρικό επιθήλιο. Σύμφωνα με τον ακτινολογικό ορισμό της, η γαστροοισοφαγική συμβολή είναι η μετάπτωση του αυλού του οισοφάγου στο γαστρικό θύλακο. Ο καθορισμός της συμβολής με βάση αυτή την εκδοχή είναι προβληματικός στην περίπτωση ύπαρξης διαφραγματοκήλης. Σε ό,τι αφορά τον ακριβή καθορισμό του ύψους της, η γαστροοισοφαγική συμβολή εκτείνεται από το σημείο μετάπτωσης της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας του οισοφάγου στις λοξές μυϊκές ίνες του στομάχου, που φέρονται ως αγκύλη του Willis ή Helvetius (εικόνα 2) (24-26).

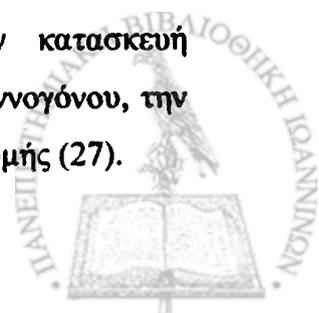


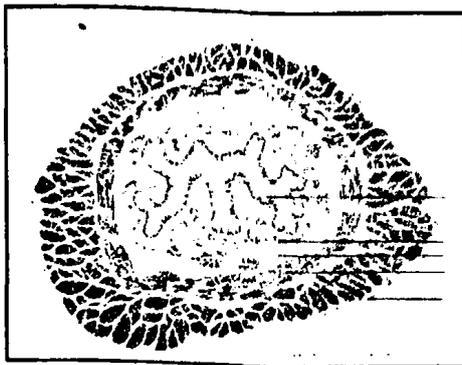


Εικόνα 2: Η γαστροοισοφαγική συμβολή και το σημείο μετάπτωσης της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας του οισοφάγου στις λοξές μυϊκές ίνες του στομάχου A (αγκύλη του Willis ή Helvetius)

Ο φυσιολογικός οισοφάγος, στην απεικόνισή του κατά τη λήψη θειικού βαρίου, παρουσιάζει τρία φυσιολογικά στενώματα: ένα αυχενικό στο ύψος του κρικοφαρυγγικού σφιγκτήρα (διάμετρος: 14mm), ένα στο ύψος της διασταύρωσης του θωρακικού οισοφάγου με τον αριστερό κύριο βρόγχο και το αορτικό τόξο (διάμετρος: 15-17mm) και ένα διαφραγματικό στο ύψος του οισοφαγικού τρήματος (διάμετρος: 16-19mm). Ο οισοφάγος κατά το θωρακικό τμήμα του παρουσιάζει τον ευρύτερο αυλό (διάμετρος: 25mm).

Το τοίχωμα του οισοφάγου αποτελείται από βλεννογόνο, υποβλεννογόνιο, την κυκλοτερή και την επιμήκη μυϊκή στοιβάδα, ενώ στερείται ορογόνου χιτώνα. Ο βλεννογόνος του οισοφάγου αποτελείται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο καλύπτει τον αυλό του οργάνου μέχρι και 1-2 cm κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής, όπου μεταπίπτει αποτόμως σε μονόστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο. Η συμβολή των δύο επιθηλίων σχηματίζει την γραμμή «Z». Περιστασιακά είναι δυνατόν να παρατηρηθούν νησίδες έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου σε όλο τον οισοφάγο (εικόνα 3). Ο βλεννογόνος καλύπτει τη βασική μεμβράνη και τη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα, η οποία αποτελείται κυρίως από επιμήκεις ίνες. Ο υποβλεννογόνιος αποτελείται από κυτταρολιπώδη ιστό, ελαστικές ίνες συνδετικού ιστού, αδένια που εκκρίνουν βλέννη, αιμοφόρα αγγεία, πλούσιο δίκτυο λεμφαγγείων και το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα του Meissner. Ο υποβλεννογόνιος αποτελεί την ισχυρότερη στοιβάδα του τοιχώματος, γεγονός μεγάλης σπουδαιότητας κατά την κατασκευή αναστομών, ενώ επιτρέπει σημαντική κινητικότητα του υπερκείμενου βλεννογόνου, την οποία ο χειρουργός εκμεταλλεύεται για την επαρκή και ασφαλή εκτέλεση μυοτομής (27).





**Εικόνα 3:** Διατομή του οισοφάγου. 1) βλεννογόνος, 2) βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα, 3) υποβλεννογόνιος χιτώνας, 4) μυϊκός χιτώνας, 5) ινώδης χιτώνας (έλλειψη ορογόνου χιτώνα)

Τόσο η επιμήκης όσο και η κυκλωτερής μυϊκή στοιβάδα αποτελούνται από γραμμωτές ίνες μέχρι το κεντρικό τριτημόριο και από λείες ίνες κατά τα δύο περιφερικά τρίτα. Ο χαλαρός συνδετικός ιστός που βρίσκεται μεταξύ των δύο μυϊκών στοιβάδων περιέχει αιμοφόρα αγγεία και το μνεντερικό νευρικό πλέγμα του Auerbach. Αν και ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν πάχυνση της κυκλωτερούς μυϊκής στοιβάδας κατά τα 2-4 περιφερικά εκατοστά του οισοφάγου, ( η όποια αποκαλείται κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ)), εντούτοις τέτοια κατασκευή δεν είναι αποδεκτή από τους περισσότερους κατά την ανατομική έννοια του όρου. Ο όρος ΚΟΣ είναι ευρέως αποδεκτός με τη λειτουργική έννοια της ζώνης υψηλών πιέσεων, στην οποία συμβάλλουν τόσο το δεξιό σκέλος του διαφράγματος όσο και η ενδοκοιλιακή πίεση (28,29).

Η αιμάτωση του τραχηλικού οισοφάγου προέρχεται από κλάδους των κάτω θυρεοειδικών αρτηριών. Κλάδοι των βρογχικών αρτηριών αιματώνουν το άνω τμήμα του θωρακικού οισοφάγου, ενώ ο μέσος θωρακικός οισοφάγος αιματώνεται από κλάδους που προέρχονται απευθείας από τη θωρακική αορτή. Ο κατώτερος θωρακικός και ο ενδοκοιλιακός οισοφάγος αιματώνονται από κλάδους της αριστερής γαστρικής και κάτω φρενικής αρτηρίας (26). Το εκτεταμένο φλεβικό πλέγμα του υποβλεννογονίου εκβάλλει δια μέσου του μυϊκού τοιχώματος σε περιοισοφαγικές φλέβες που διατάσσονται κατά επιμήκη τρόπο. Οι φλέβες του τραχηλικού οισοφάγου εκβάλλουν στις κάτω θυρεοειδικές φλέβες, και αυτές του θωρακικού στην ημιάζυγο και άζυγο φλέβα. Οι φλέβες του κατώτερου θωρακικού και κοιλιακού οισοφάγου παροχετεύουν στο σύστημα της πυλαίας φλέβας μέσω της αριστερής γαστρικής φλέβας.

Το πλούσιο πλέγμα λεμφαγγείων του υποβλεννογονίου απαγάγει τη λέμφο σε μεγάλη απόσταση και προς τις δύο κατευθύνσεις, εκβάλλοντας σε παρατραχειακούς και τραχηλικούς



λεμφαδένες προς τα πάνω και σε οπίσθιους καρδιακούς και κοιλιακούς λεμφαδένες προς τα κάτω (28).

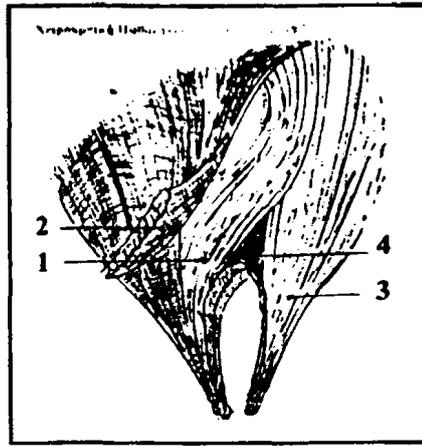
Η νεύρωση του φάρυγγα και του γραμμωτού οισοφάγου εκκινείται από το μικτό πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους και του λείου οισοφάγου μέσα από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού. Τα πνευμονογαστρικά νεύρα πορεύονται πλαγίως του τραχηλικού οισοφάγου μέχρι την αρχή του θωρακικού οισοφάγου, όπου συνενώνονται για να σχηματίσουν ένα εκτεταμένο νευρικό πλέγμα που περιβάλλει το θωρακικό τμήμα του οισοφάγου. Αμέσως κεντρικότερα του διαφράγματος μεταπίπτουν πάλι σε δύο νευρικά στελέχη: το αριστερό πνευμονογαστρικό, που πορεύεται προσθίως, και το δεξιό πνευμονογαστρικό, που πορεύεται οπισθίως του κοιλιακού οισοφάγου. Το πρόσθιο πνευμονογαστρικό στο ύψος της γαστροοισοφαγικής συμβολής διαιρείται στο πρόσθιο νεύρο του Latarjet και σε ηπατικό κλάδο, ενώ το οπίσθιο, στο ίδιο ύψος, διαιρείται στο οπίσθιο νεύρο του Latarjet και σε κλάδο που εισέρχεται στο κοιλιακό πλέγμα. Τα δύο νεύρα του Latarjet πορεύονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου, 1cm περίπου στα δεξιά και επί του προσθίου και οπισθίου πετάλου αντιστοίχως του ηπατογαστρικού συνδέσμου. Οι νευρικές απολήξεις, προσαγωγές και απαγωγές, των οισοφαγικών κλάδων των πνευμονογαστρικών νεύρων καταλήγουν στο μυεντερικό πλέγμα, που βρίσκεται μεταξύ των δύο μυϊκών στοιβάδων του οισοφάγου. Οι κινητικοί νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος διακρίνονται σε: διεγερτικούς (χολινεργικούς) και ανασταλτικούς (μη αδρενεργικούς, μη χολινεργικούς, πεπτιδεργικούς (VIP), των λείων μυϊκών ινών). Πέρα από τα προαναφερθέντα, μία μεγάλη σειρά επιπλέον νευροδιαβιβαστών έχει ταυτοποιηθεί σε προσυναπτικό και μετασυναπτικό επίπεδο. Η συμπαθητική νεύρωση του οισοφάγου προέρχεται από κλάδους που εκπορεύονται από τα άνω και κάτω τραχηλικά γάγγλια και συμπαθητικά νεύρα του κοιλιακού πλέγματος. Οι συμπαθητικές ίνες καταλήγουν στο μυεντερικό και στο υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα, όπου διαμεσολαβούν στη δραστηριότητα άλλων νευρώνων, κυρίως απαγωγών.

#### **Καρδιοοισοφαγική περιοχή.**

Το οισοφαγικό τμήμα του διαφράγματος, που ορίζει τη μετάπτωση του θωρακικού στον κοιλιακό οισοφάγο, αφορίζεται από την αγκύλη των μυϊκών ινών που προέρχονται από το δεξιό σκέλος του διαφράγματος στο 45% των περιπτώσεων (εικόνα 4).

Από τα πλάγια όρια της αγκύλης αυτής φέρεται η φρενοοισοφαγική μεμβράνη από ινοελαστικό ιστό, που καλείται και φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος, και καταφύεται στον οισοφάγο.





Εικόνα 4: Το οισοφαγικό τρήμα του διαφράγματος: 1) Μυϊκή δέσμη (αρ) σκέλους, 2) Μυϊκή δέσμη (δε) σκέλους κομμένη, 3) Αριστερό σκέλος διαφράγματος, 4) Κυτταρολιπώδης ιστός.

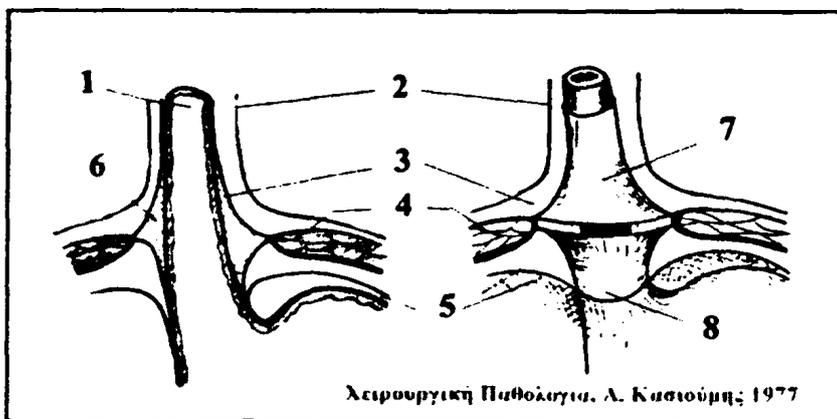
Η πλειονότητα των ινών του συνδέσμου προέρχεται από την ενδοκοιλιακή περιτονία. Η κατάφυση του συνδέσμου στον οισοφάγο φέρεται σε απόσταση 3-5cm κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Στο σύνδεσμο συμβάλλουν και συνδετικές ίνες προερχόμενες από την περιτονία του Laimer, η οποία καλύπτει την άνω επιφάνεια του διαφράγματος (εικόνα 5). Παρά την ονομασία του ως συνδέσμου η κατασκευή αυτή έχει ελάχιστη ισχύ και δεν προσφέρεται για επαρκή καθήλωση του κοιλιακού οισοφάγου κατά την εκτέλεση αντιαναγωγικής επέμβασης (24).

Τα ανατομικά στοιχεία που εξασφαλίζουν την τοπογράφο-ανατομική ακεραιότητα του συστήματος: οισοφαγικό τρήμα - κατώτερος οισοφάγος - καρδία - θόλος του στομάχου, έχουν πρωταρχική σημασία, γιατί στο σύνολό τους συμβάλλουν στην εξασφάλιση των προϋποθέσεων της φυσιολογικής λειτουργίας του και σε τελική ανάλυση στην αποτροπή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Η θετική ενδοκοιλιακή πίεση και η αρνητική ενδοθωρακική, οι αιφνίδιες αυξήσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης στη διάρκεια έντονης προσπάθειας ή βήχα και οι βαθιές εισπνευστικές κινήσεις συμβάλλουν στην ανάπτυξη κήλης του οισοφαγικού τρήματος, όταν η τοπογραφική ανατομική ακεραιότητα της οισοφαγοκαρδιακής περιοχής διαταράσσεται. Τα ανατομικά στοιχεία που την εξασφαλίζουν είναι : 1) η φρενοοισοφαγική μεμβράνη (Laimer - Bertelli), 2) η αριστερή γαστρική αρτηρία 3) τα πνευμονογαστρικά νεύρα, 4) ο γαστροφρενικός σύνδεσμος, 5) η φρενοοισοφαγική μεμβράνη (εικόνα 6).

Η φρενοοισοφαγική μεμβράνη (Laimer - Bertelli): Αυτή μελετήθηκε με λεπτομέρειες από τους Delmas και Roux (1938). Σύμφωνα με τους Delours και Van der Stricht (1952) παριστάνει το «σημείο οισοφαγογαστρικής ανάρτησης», προέρχεται από την υποδιαφραγματική μοίρα της εγκάρσιας κοιλιακής περιτονίας κι ενισχύεται μερικές φορές

από στοιχεία της υπερδιαφραγματικής (Prioton 1959) (30,31,32). Αποτελεί έναν ινοελαστικό σχηματισμό, κωνικού σχήματος, γύρω από τον υπερδιαφραγματικό οισοφάγο και καταφύεται τελικά στο ανώτερο τμήμα της επιφρενικής διάτασης. Η ινώδης αυτή μεμβράνη είναι εξαιρετικά πλούσια σε ελαστικές ίνες κι ενισχύεται από μερικές ασταθείς μυϊκές ίνες. Η ανθεκτικότητα, το σχήμα και η χειρουργική αξία της έχει πολύ συζητηθεί. Έχει περιγραφεί με τη μορφή δυο πετάλων, σαν είδος κώνων ανεστραμμένων, που αντιτίθενται με τις βάσεις τους κι αντιστοιχούν στο οισοφαγικό τρήμα. Μ' αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται ατρακτοειδής περιοισοφαγικός χώρος. Το ανώτερο πέταλο έχει υφή που διακρίνεται με σαφήνεια, είναι ανθεκτικό σαν πραγματικός σύνδεσμος και καταφύεται στον οισοφάγο 1 μέχρι 2 cm πιο πάνω από το διάφραγμα, κατά τρόπο στερεό, γιατί οι ινοελαστικές ίνες του διασχίζουν τούς μυϊκούς χιτώνες του οισοφάγου και καταλήγουν μέσα στον υποβλεννογόνιο. Το κατώτερο πέταλο είναι γενικά ασταθές, ισχνό και αποτελείται από μερικές ινώδεις λεπτές δεσμίδες που καταφύονται στην παρακαρδιακή περιοχή του οισοφάγου (εικόνα 5).

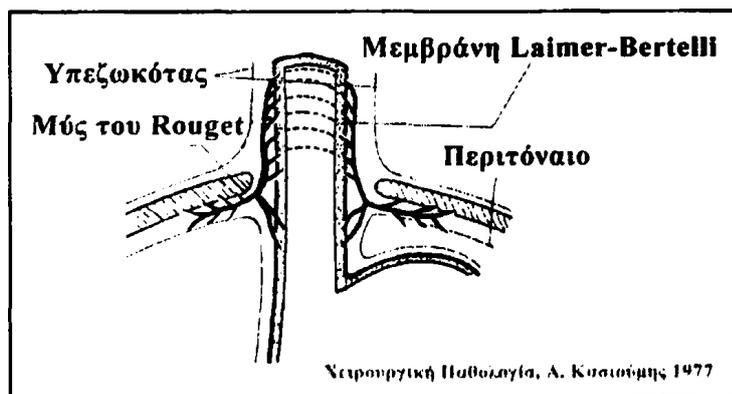


Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση της φρενοοισοφαγικής μεμβράνης (κατά τους Delmas και Roux): 1) οισοφαγικό τοίχωμα, 2) Υπεζωκότας, 3) φρενοοισοφαγική μεμβράνη, 4) Διάφραγμα, 5) περιτόναιο, 6) περιοισοφαγικός χώρος, 7) άνω φρενοοισοφαγικός κώνος, 8) κάτω φρενοοισοφαγικός κώνος.

Το χειρουργικό ενδιαφέρον, αλλά και την αξία της φρενοοισοφαγικής μεμβράνης, ως ανατομικού στοιχείου που συμβάλλει στη διατήρηση της τοπογραφικής ανατομικής ακεραιότητας της οισοφαγοκαρδιακής περιοχής περιέγραψαν οι Allison 1953, Lortat - Jacob 1953, Hayward 1961, Gambarelli και Συν. 1961, Barret 1962, Mouchet και Barraya 1962). Σύμφωνα με τον Allison, αυτή έχει πραγματικά ουσιαστική σημασία, γι αυτό και τη χρησιμοποίησε σαν ένα από τα βασικά στοιχεία στην ομώνυμη εγχειρητική τεχνική των κηλών του οισοφαγικού τρήματος. Οι Resano (1950), Barraya (1960) και Hayward (1961) της αποδίδουν ρόλο αντίστασης στην αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης.



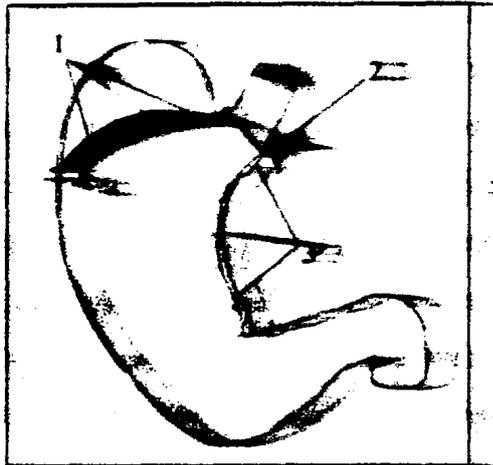
Αντίθετα ο Lortat - Jacob θεωρεί ότι δεν έχει μεγάλη χειρουργική αξία, ενώ ο Barret υποστηρίζει ότι «πιστεύουμε στην ύπαρξή της χωρίς να τη βλέπουμε». Ταυτόσημη είναι και η γνώμη των Mouchet και Charachon, που έδειξαν ότι η φρενοοισοφαγική μεμβράνη είναι αξιόλογη στο ένα τρίτο περίπου των ατόμων κι αμφίβολη σε άλλο ένα τρίτο. Έτσι μπορεί να ενισχυθεί η άποψη του Zaino και συν. (1963) που τονίζει ιδιαίτερα την ανομοιογένεια στην ανθεκτικότητά της. Γενικά οι πιο πολλοί συγγραφείς πιστεύουν ότι πρόκειται για εύθραυστο σύνδεσμο που εύκολα διατείνεται κι απωθείται, όταν η οισοφαγοκαρδιακή περιοχή τείνει να μετατεθεί μέσα στο οισοφαγικό τμήμα. Κάτι τέτοιο συμβαίνει στις παραοισοφαγικές κήλες, όπου καρδιά και κοιλιακός οισοφάγος βρίσκονται στη φυσιολογική τους θέση, η μεμβράνη όμως αυτή διατείνεται σημαντικά από το προπίπτον τμήμα του θόλου του στομάχου, οπότε μπορεί ακόμη και να ραγεί. Είναι πολύ πιθανό, σύμφωνα με τις απόψεις του Dillard (1966), ότι η φρενοοισοφαγική μεμβράνη χρησιμεύει βασικά στην εκμηδένιση των κλίσεων πίεσης κοιλίας - θώρακα, καθώς δεν έχει από την κατασκευή της ιδιότητες στήριξης της καρδιάς και του κατώτερου οισοφάγου. Αυτό συμβαίνει με το σχηματισμό περιοισοφαγικού ατρακτοειδούς χώρου, μέσα στον οποίο ολισθαίνει ο οισοφάγος - κατά κύριο λόγο - ή η διαφραγματική μοίρα του. (εικόνα 6).



Εικόνα 6: Διάταξη της φρενοοισοφαγικής μεμβράνης (Μυς του Rouget)

Ο γαστροφρενικός σύνδεσμος είναι ουσιαστικής σημασίας, σύμφωνα με τους Mounier - Kuhn. Αφορίζεται από επάνω και κάτω ανάμεσα σε αναδιπλώσεις του περιτοναίου και προσκολλάται την οπίσθια επιφάνεια του θόλου του στομάχου, στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Όταν είναι βραχύς, ο θόλος του στομάχου δεν μπορεί να μετακινηθεί, ενώ αντίθετα γίνεται κινητός σε χάλαση κι επιμήκυνσή του, γεγονός που υποβοηθάει την ανάπτυξη καρδιοοισοφαγικής δυστοπίας. Ο Hill (1966) αποδίδει ιδιαίτερη αξία στον σύνδεσμο αυτό και τονίζει ότι η διατομή όλων των στοιχείων καθήλωσης της οισοφαγοκαρδιακής περιοχής δεν είναι αρκετή πραγματικά, για να κινητοποιηθεί προς τα επάνω η καρδιά κι ο κοιλιακός

Οι περιφερειακές αρτηρίες που τροφοδοτούν τον στομάχο είναι οι ακόλουθες: 1) η κοιλιακή αρτηρία, 2) η περιτοναϊκή αρτηρία, 3) η σπληνική αρτηρία.



Εικόνα 7: Ολόκληρη επιφάνεια του στομάχου: 1) κοιλιακή αρτηρία, 2) περιτοναϊκή αρτηρία, 3) σπληνική αρτηρία.

Τα περιφερειακά σπληνικά. Ο αγγειοειδικός μίσχος της αριστεράς γαστρικής αρτηρίας ανακλιμακωτά συρμάλλει δεξιά στην κοιλότητα της σπληνικής σπλάνχνης, δηλαδή, γέρνοντας τον επιπλωθρακ από την πλευρά του Μεντήριου, ο οποίος προχωράει προς την αριστερή του στομάχου. Οι Βαίτες και Λοίπα. Ταυτόχρονα στην αριστερή γαστρική αρτηρία της περιτοναϊκής σπλάνχνης της κοιλίας στα φασκοκύματα της τράσι. Ακόμη και σε εφια ορισμένα τμήμα του διαφραγματος δεν μπορεί να αποκαταστήσει επαρκώς κίμα του σπληνικού τμήματος, δηλαδή ο μίσχος της επιπλωθρας και τμήματος. Αντίθετα ο ρόλος της στη διαστροφή της οξυγόνου της γαστρικής του Ηβίανος περιλαμβάνει τμήμα.

Τα κεντρικά σπληνικά νεύρα θεωρούνται από τον Βαίτη ότι περιβάλλονται στην επιπλωθρα σπληνική σπλάνχνης της περιτοναϊκής με την περιτοναϊκή τους, στη βάση τους, λυγίζοντας στον οισοφάγο και τα κοιλιακά νεύρα. Η λειτουργία τους στην περιτοναϊκή σπλάνχη, δεν είναι γι' αυτά, λόγω αλληλεπίδρασης, αλλά είναι σχετική ανεξαρτησία από τον οισοφάγο. Σύμφωνα μελέτες με τον Chalmers (1964) είναι πιθανόν ότι τα περιτοναϊκά σπληνικά στην κοιλότητα της κοιλίας συνδέονται με τους κεντρικούς τους.

Οι περιφερειακές περιτοναϊκές τους (πλευρικές). Ο κοίτος τους βρίσκεται ολόκληρος από τον κοιλιακό οισοφάγο, έχει έκταση 4 cm περίπου πάνω. Περιβάλλεται δε σπληνικά στην οισοφάγο, στην αριστερή και στα σπληνικά του διαφραγματος, όπου και προσαρτάται. Μικροσκοπικά φαίνεται να περιλαμβάνει όλες, ακόμη, τους διακλασμούς με κεντρικές μοίρες, οι οποίες βρίσκονται προς τον οισοφάγο, γύρω από



πολύαριθμες (Boutelier 1973). Η πρόσφυση στα σκέλη του διαφράγματος γίνεται στην έσω επιφάνεια και το πρόσθιο χείλος τους, πιο έντονα μάλιστα στο δεξιό σκέλος.

Στο κατώτερο μέρος του κοιλιακού οισοφάγου ο ιστός αυτός επεκτείνεται προς τα αριστερά και κάτω μέσα στα δυο πέταλα του γαστροφρενικού συνδέσμου, προς τα κάτω και δεξιά, μέσα στο ανώτερο τμήμα του ελάσσονος επιπλόου του στομάχου. Ακόμα περικλείει το μίσχο της αριστερής γαστρικής αρτηρίας και τέλος προς τα επάνω γεμίζει την οπίσθια γωνία του οισοφαγικού τρήματος. Ο οπισθοοισοφαγικός ιστός, ισχυρός σ' όλη την έκταση του, γίνεται πιο πολύ ινώδης κοντά στο διάφραγμα, ενώ αντίθετα στο κάτω άκρο του πιο λιπώδης. Το στέλεχος του δεξιού (οπίσθιου) πνευμονογαστρικού νεύρου απομακρύνεται από τον οισοφάγο και περικλείεται σ' όλο το μήκος του από τον ιστό αυτό. Προέρχεται δε από το αρχέγονο οπίσθιο μέσο μεσεντέριο και μάλιστα από περιοχή που υπέρκειται του τόξου της αριστερής γαστρικής αρτηρίας. Σύμφωνα με τον Boutelier (1970) η σημασία του οπισθοοισοφαγικού ιστού στη διατήρηση της φυσιολογικής θέσης της οισοφαγοκαρδιακής περιοχής είναι ταυτόσημη με την αντίστοιχη του ινοκυτταρολιπώδους ιστού των πλατιών συνδέσμων για τη στήριξη της μήτρας, καθώς και του μεσοορθοσιγμοειδούς για τη συγκράτηση του ορθοσιγμοειδούς. Ο ίδιος συγγραφέας υποστηρίζει ότι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του ιστού, ιδιαίτερα στην ανώτερη μοίρα του (γεγονός που δυσχεραίνει την ανεύρεσή του) εξηγεί με κάθε πιθανότητα γιατί ο ιστός αυτός για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν τράβηξε την προσοχή των ερευνητών.

**Το ανώτερο τμήμα του ελάσσονος επιπλόου του στομάχου (pars condensata) μαζί με τον υποκείμενο ινοκυτταρολιπώδη ιστό, ο οποίος συνέχεται με τον οπισθοοισοφαγικό, καθηλώνει το δεξιό χείλος του κοιλιακού οισοφάγου στον αριστερό λοβό του ήπατος.**



## 1.4 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Η φυσιολογική λειτουργία του οισοφάγου και ιδιαίτερα της οισοφαγο-καρδιακής περιοχής είναι αρκετά περίπλοκη. Κι αυτό γιατί επιτρέπει την ομαλή, ακώλυτη δίοδο των τροφών στο στόμαχο, τις ερυγές και τους εμετούς, όταν προκαλούνται, αλλά εμποδίζει την παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου προς τον οισοφάγο, παρά την ύπαρξη φυσιολογικής κλίσης πίεσης μεταξύ κοιλιάς και θώρακα. Για την κατανόηση των μηχανισμών που εμποδίζουν τη γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση αναφέρονται μερικά στοιχεία από τη φυσιολογία του οισοφάγου.

Η συχνότητα των καταπόσεων ποικίλλει κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ένα φυσιολογικό άτομο καταπίνει κατά τη διάρκεια της ημέρας από 50 ως 70 φορές την ώρα, 7 φορές την ώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου και 190-200 φορές την ώρα κατά τη διάρκεια του γεύματος (33,34). Κάθε κατάποση σιέλου (ξηρά κατάποση) συνοδεύεται από κατάποση 3-5 cc αέρα. Ο αριθμός των καταπόσεων είναι αυξημένος σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (35), γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει την προσπάθεια απομάκρυνσης του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου με τις μετακαταποτικές πρωτογενείς περισταλτικές συσπάσεις (οισοφαγική κάθαρση όγκου) και την εξουδετέρωση των παραμενόντων  $H^+$  με τα διτανθρακικά της καταπινόμενου σιέλου (οισοφαγική κάθαρση οξέος). Όμως ο μειωμένος αριθμός καταπόσεων κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου, σε συνδυασμό με την απουσία της ευεργετικής επίδρασης της βαρύτητας, επηρεάζει αρνητικά την οισοφαγική κάθαρση. Συνέπεια αυτού είναι η παράταση του χρόνου έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο γαστρικό οξύ, η οποία θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη παλινδρομικής οισοφαγίτιδας στους παλινδρομικούς ασθενείς.

Η κατάποση γίνεται σε τρία στάδια: το στοματικό ή εκούσιο, το φαρυγγικό ή ακούσιο και το οισοφαγικό.

**Στοματικό στάδιο:** Η τροφή, μετά τη μάσηση, προωθείται προς τα πίσω με τη δυναμική κίνηση της γλώσσας, συμπιεζόμενη μεταξύ της γλώσσας και της σκληράς υπερώας. Η κίνηση αυτή ακολουθείται από την περαιτέρω προώθηση του βλωμού μεταξύ του οπίσθιου φαρυγγικού τοιχώματος και της γλώσσας, η οποία προκαλείται από την κίνηση του οπίσθιου τμήματός της, με τη σύσπαση του βλεννογλωσσικού και γλωσσικού μυός. Ταυτόχρονα ανυψώνεται η μαλθακή υπερώα, με σύσπαση του υπερωίου μυός, ενώ οι μέσοι και πρόσθιοι φαρυγγικοί σφιγκτήρες στενεύουν τον υποφάρυγγα και η επιγλωττίδα κλείνει τον ανερχόμενο λάρυγγα. Μέχρι του σημείου αυτού η κατάποση γίνεται εκούσια.

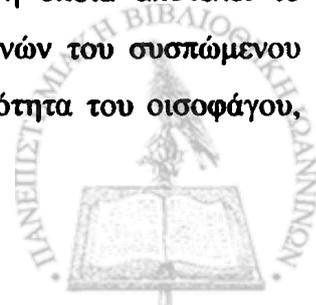


**Φαρυγγικό στάδιο:** Στο αντανακλαστικό στάδιο της φαρυγγικής κατάποσης η τροφή μεταφέρεται από τον φάρυγγα στον οισοφάγο. Η προώθηση του βλωμού στο φάρυγγα γίνεται με τη δημιουργία μιας φαρυγγικής προωθητικής σύσπασης, που έχει μεγαλύτερη ταχύτητα από εκείνη που έχουν οι περισταλτικές συσπάσεις του σώματος του οισοφάγου (9-25 cm/sec) (36). Ο ανώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΑΟΣ) στη φάση ηρεμίας είναι συνεχώς συσπασμένος (τονική σύσπαση) με πίεση μεγαλύτερη εκείνης του φάρυγγα και του οισοφάγου. Μόλις η φαρυγγική προωθητική σύσπαση φθάσει στον ΑΟΣ, αυτός παρουσιάζει μια συγχρονισμένη, ταχεία και πλήρη χάλαση, που επιτρέπει τη διόδο του βλωμού στον τραχηλικό οισοφάγο. Η χάλαση του ανώτερου σφιγκτήρα ακολουθείται από μια ισχυρή μετακαταποτική σύσπαση, μετά την οποία η πίεσή του προοδευτικά κατέρχεται σε εκείνη της φάσεως ηρεμίας.

**Οισοφαγικό στάδιο:** Ταυτόχρονα με την μετακαταποτική σύσπαση του ΑΟΣ, στο κεντρικό τμήμα του οισοφάγου δημιουργείται μια πρωτογενής περισταλτική σύσπαση που προοδευτικά κατέρχεται στο σώμα του οισοφάγου προωθώντας το βλωμό στο στόμαχο σε 7-10 sec (37). Όπως ο ΑΟΣ, έτσι και ο κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ) στο διάστημα μεταξύ δύο καταπόσεων βρίσκεται συνεχώς συσπασμένος (τονική σύσπαση ηρεμίας) παρεμποδίζοντας την γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση. Μόλις το οισοφαγικό περισταλτικό κύμα φθάσει πάνω από τον ΚΟΣ (1,5-2,5 sec μετά την κατάποση) ο σφιγκτήρας χαλάται πλήρως επιτρέποντας τη διόδο του βλωμού στο στόμαχο. Ακολουθούν η μετακαταποτική σύσπαση του σφιγκτήρα και η προοδευτική επάνοδός του στην πίεση ηρεμίας. Κάθε διαταραχή ενός από τα στάδια της κατάποσης, έχει σαν αποτέλεσμα την αδυναμία προώθησης της τροφής στο αντίστοιχο τμήμα του ανώτερου πεπτικού σωλήνα, που συμπτωματικά χαρακτηρίζεται ως δυσφαγία ή και την επιστροφή ή παλινδρόμησή της σε κεντρικότερο τμήμα, που χαρακτηρίζεται ως αναγωγή.

Μόλις εισέλθει ο βλωμός στην αρχή του οισοφάγου παράγονται τα πρωτογενή κύματα και έτσι με τη σύσπαση των επιμήκων μυϊκών ινών του οισοφάγου ο βλωμός γλιστράει, ενώ η σύσπαση των κυκλωτερών μυϊκών ινών τον σπρώχνει στη συνέχεια μέχρι την επιδιαφραγματική μοίρα του οισοφάγου, σύμφωνα με την άποψη του Schreiber και του Nemours-August, ή μέχρι την καρδιά, σύμφωνα με άλλους συγγραφείς (38).

Η σύσπαση του μυϊκού τοιχώματος του πεπτικού σωλήνα, δηλαδή το μηχανικό φαινόμενο, είναι αποτέλεσμα μεταβολών στην ηλεκτρική δραστηριότητά του, η οποία αποτελεί το άθροισμα των μεταβολών των ηλεκτρικών δυναμικών των μυϊκών ινών του συσπώμενου τμήματός του. Έτσι από φυσιολογικής πλευράς η κινητική δραστηριότητα του οισοφάγου,

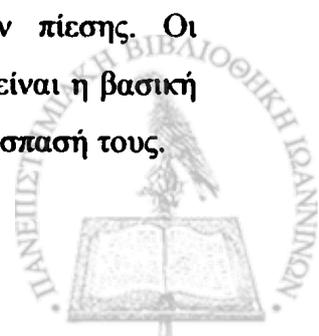


όπως άλλωστε και όλου του πεπτικού σωλήνα, χαρακτηρίζεται από την ηλεκτρική και την μηχανική συνιστώσα.

**Ηλεκτρική συνιστώσα** της οισοφαγικής κινητικότητας. Ο ΑΟΣ, κατά τη διάρκεια της τονικής σύσπασής του, βρίσκεται σε συνεχή μέγιστη ηλεκτρική δραστηριότητα, η οποία διακόπτεται κατά τη χάλαση του σφιγκτήρα μετά την κατάποση. Η ηλεκτρική δραστηριότητα του ΑΟΣ ελαττώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου και της γενικής αναισθησίας, ενώ αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Η ηλεκτρική δραστηριότητα του γραμμωτού οισοφάγου αυξάνεται κατά τη διάρκεια της συσπάσεώς του.

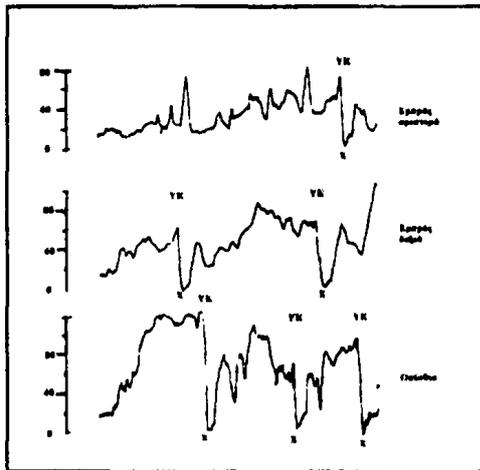
Η ηλεκτρική δραστηριότητα του λείου τμήματος του οισοφάγου είναι αντίστοιχη εκείνης των λειών μυϊκών ινών του λοιπού πεπτικού σωλήνα, με τη διαφορά ότι δεν υπάρχει στον οισοφάγο η συνεχής μεταβολή του βασικού ηλεκτρικού ρυθμού, δηλαδή τα βραδέα κύματα. Έτσι στη φάση ηρεμίας δεν υπάρχει συνεχής ηλεκτρική δραστηριότητα, αλλά παρατηρείται μόνον ένα κύμα οξύαιχμων ηλεκτρικών δυναμικών (spikes activity) που προηγείται της συσπάσεως του λείου οισοφάγου και μεταναστεύει περιφερικά (39). Η μέτρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του γραμμωτού ή του λείου οισοφάγου μπορεί να καταγραφεί με διάφορες ηλεκτρομυογραφικές τεχνικές, χωρίς όμως κάποια από αυτές να είναι πλήρως αποδεκτή τεχνικά (40). Η μέθοδος παρά το ότι είχε σημαντική προσφορά στη μελέτη της φυσιολογικής λειτουργίας του οισοφάγου (39), δεν έχει τύχει κλινικής αξιοποίησης και εφαρμογής. Αν και υπάρχουν τεχνικά προβλήματα στην κατασκευή αποδεκτών καθετήρων - ηλεκτροδίων, ο κύριος λόγος περιορισμένης εφαρμογής της μεθόδου είναι η απουσία παθολογικών ηλεκτρομυογραφικών παθολογικών ευρημάτων. Έτσι η μέθοδος δεν έχει επιπρόσθετη διαγνωστική αξία πέραν αυτής της στατικής μανομετρίας.

**Μηχανική συνιστώσα** της οισοφαγικής κινητικότητας. Η καταγραφή της μηχανικής συνιστώσας της οισοφαγικής κινητικότητας γίνεται με τη μέθοδο της μανομετρίας, με την οποία καταγράφονται οι ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές των ενδοαυλικών οισοφαγικών πιέσεων, που προκαλούν οι οισοφαγικές συσπάσεις και η λειτουργία (σύσπαση-χάλαση) των σφιγκτήρων του οισοφάγου (ΑΟΣ και ΚΟΣ). Έχει επικρατήσει, κυρίως για εκπαιδευτικούς λόγους, η περιγραφή της συσπαστικής δραστηριότητας του οισοφάγου να περιγράφεται με μανομετρικούς όρους. Οι παράμετροι που χαρακτηρίζουν τις οισοφαγικές συσπάσεις και καταγράφονται μανομετρικά ως κύματα πίεσης είναι: το ύψος ή εύρος (amplitude), η διάρκεια και η ταχύτητα περιφερικής προώθησης αυτών των κυμάτων πίεσης. Οι φυσιολογικές παράμετροι που χαρακτηρίζουν τους οισοφαγικούς σφιγκτήρες είναι η βασική πίεση ηρεμίας, ο βαθμός χάλασης μετά την κατάποση και η μετακαταποτική σύσπασή τους.



Οι *φαρυγγικές συσπάσεις*. Οι καταγραφόμενες φαρυγγικές προωθητικές συσπάσεις έχουν ύψος 20-80 mmHg (41) και, επειδή προωθούνται ταχύτατα προς τον ΑΟΣ (9-25 cm/sec), καταγράφονται μανομετρικά με τη μορφή οξύαιχμων κυμάτων πίεσης. Μερικές φορές προηγείται των συσπάσεων αυτών ένα χαμηλού ύψους κύμα που προκαλείται από την προωθητική δύναμη της γλώσσας και υποδηλώνει την είσοδο του βλωμού στο φάρυγγα.

Ο *ανώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας*. Ο ΑΟΣ καταγράφεται μανομετρικά ως ζώνη υψηλής πίεσης μήκους περίπου 3cm, που προέρχεται κυρίως από τις μυϊκές ίνες του κρικοφαρυγγικού μυός, αλλά και από τους *πέριξ μυς*. Η καταγραφόμενη ζώνη υψηλής πίεσης παρουσιάζει μια φυσιολογική ασυμμετρία, τόσο στον κατακόρυφο άξονα (διαφορετικό μήκος στην περιφέρεια του αυλού), όσο και στον οριζόντιο άξονα (διαφορετική πίεση στις διάφορες θέσεις της περιφέρειας του αυλού στο ίδιο επίπεδο). Έτσι εντός του ΑΟΣ καταγράφονται διαφορετικές πιέσεις στις διάφορες θέσεις σε κάθε σημείο της περιφέρειας του αυλού, τόσο στο ίδιο επίπεδο, όσο και στον κατακόρυφο άξονα (42,43). Η πίεση του ΑΟΣ είναι μεγαλύτερη στον προσθιοπίσθιο άξονα (κατά μέσο όρο 100 mm Hg) και μικρότερη στην αριστερή και δεξιά πλάγια θέση (κατά μέσο όρο 30 mm Hg) (42) (εικόνα 8). Η ασυμμετρία των πιέσεων του ΑΟΣ οφείλεται κατά κύριο λόγο στη σύσπαση του κρικοφαρυγγικού μυός που συμβαίνει προς μια προσθιοπίσθια κατεύθυνση. Κατάργηση της ασυμμετρίας αυτής παρατηρείται σε διάφορες παθολογικές νευρομυϊκές παθήσεις ή μετά από λαρυγγεκτομή (44).



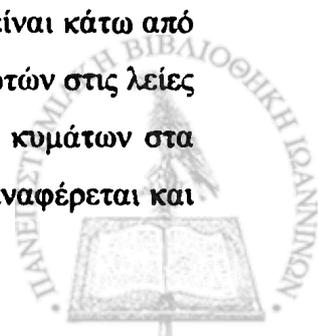
Εικόνα 8: Ασυμμετρία πίεσης του ΑΟΣ στο ίδιο επίπεδο. Στο ίδιο ύψος της περιφέρειας του αυλού, σε θέσεις προσανατολισμού ανά  $120^\circ$  καταγράφεται διαφορετική πίεση ΑΟΣ, που είναι μεγαλύτερη προς τα εμπρός και πίσω και μικρότερη προς τα πλάγια. Χ=πλήρης χάλαση με την υγρά κατάποση.

Μετά την κατάποση ο ΑΟΣ χαλάει πλήρως για 0,2-0,5 sec (41) σε απόλυτο συγχρονισμό με την άφιξη της φαρυγγικής προωθητικής σύσπασης, επιτρέποντας την ελεύθερη είσοδο του καταπινόμενου βλωμού στον οισοφάγο. Η πίεση κατά τη διάρκεια της χάλασης είναι ίση με την ατμοσφαιρική. Αμέσως μετά την χάλασή του ο ΑΟΣ συσπάται έντονα για λίγα sec, για να

επανέλθει γρήγορα στην πίεση ηρεμίας. Αυτή η μετακαταποτική σύσπαση του ΑΟΣ συμπίπτει με τη δημιουργία της οισοφαγικής περισταλτικής σύσπασης στον κεντρικό γραμμωτό οισοφάγο.

**Το σώμα του οισοφάγου:** Τα μεγέθη που χαρακτηρίζουν την κινητική δραστηριότητα του σώματος του οισοφάγου είναι: η ενδοαυλική πίεση ηρεμίας, οι περισταλτικές συσπάσεις (πρωτογενείς ή δευτερογενείς) και οι τριτογενείς ή μη περισταλτικές συσπάσεις. Στη φάση ηρεμίας (χωρίς προηγούμενη κατάποση) φυσιολογικά δεν παρατηρούνται συσπάσεις στο σώμα του οισοφάγου. Η πίεση που καταγράφεται μανομετρικά στη φάση αυτή αντανακλά την αρνητική ενδοθωρακική πίεση και μεταβάλλεται με τις αναπνευστικές κινήσεις. Έτσι είναι υψηλότερη (θετική) στην εκπνοή (0 ως 5 mmHg) και χαμηλότερη (αρνητική) στην εισπνοή (-5 ως -10 mmHg) σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση. Το αντίθετο συμβαίνει με τις αναπνευστικές μεταβολές της ενδογαστρικής πίεσης (θετική ενδοκοιλιακή πίεση στην εισπνοή). *Ο υπολογισμός του μεγέθους της πίεσης ηρεμίας του σώματος του οισοφάγου γίνεται στη μανομετρία με βάση την ενδογαστρική πίεση στο θόλο, που θεωρείται ως πίεση μηδέν.* Η οισοφαγική πίεση ηρεμίας είναι πάντα χαμηλότερη της ενδογαστρικής. Ο πρωτογενής περισταλτισμός του οισοφάγου, δηλαδή η προκαλούμενη μετά την κατάποση προωθητική οισοφαγική σύσπαση, αποτελεί μια συνέχεια της φαρυγγικής προωθητικής σύσπασης που αρχίζει από τον φάρυγγα και φθάνει μέχρι τον ΑΟΣ. Στο κύμα πίεσης που καταγράφεται μανομετρικά συνήθως προηγείται μια μικρή πτώση πίεσης που πιστευόταν ότι οφείλεται στην κίνηση της γλώσσας ή του λάρυγγα ή στο συγχρονισμό αναπνοής με την αρχή της κατάποσης. Πρόσφατες όμως μελέτες την αποδίδουν στη χάλυση του σώματος του οισοφάγου που προηγείται της σύσπασης (45,46).

Οι παράμετροι που χαρακτηρίζουν το περισταλτικό κύμα είναι το ύψος, η διάρκεια και η ταχύτητα καθόδου προς τον ΚΟΣ (εικόνα 4). Το ύψος ή εύρος (amplitude) των περισταλτικών συσπάσεων, που χαρακτηρίζει την ένταση-ισχύ τους, είναι μεγαλύτερο στον περιφερικό οισοφάγο και είναι συμμετρικά κατανεμημένο στο ίδιο επίπεδο της περιφέρειας του αυλού του σώματος του οργάνου (47). Μια ενδεικτική μέση τιμή του ύψους των περισταλτικών συσπάσεων στα περιφερικά 8 cm του οισοφάγου βρέθηκε να είναι 99+40 mm Hg (48). Σε απόσταση 4-6 cm κάτω από τον ΑΟΣ και σε μήκος 2-3 cm υπάρχει μια ζώνη χαμηλής πίεσης (49), στην οποία καταγράφονται χαμηλότερου ύψους περισταλτικά κύματα (σε σχέση με το κεντρικό και περιφερικό οισοφάγο), που σε πολλά άτομα είναι κάτω από 20 mm Hg (50). Η περιοχή αυτή αντιστοιχεί στη ζώνη μετάπτωσης των γραμμωτών στις λείες μυϊκές ίνες του οισοφαγικού τοιχώματος. Λόγω της διαφοράς του ύψους των κυμάτων στα διάφορα ύψη του οισοφάγου, όταν γίνεται αναφορά σ' αυτό, πρέπει πάντα να αναφέρεται και



το επίπεδο της μέτρησης, στην περίπτωση που αναλύονται τα μανομετρικά ευρήματα. Το ύψος των φυσιολογικών περισταλτικών κυμάτων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως:

α. Η ηλικία: Το ύψος και η διάρκεια των περισταλτικών συσπάσεων είναι αυξημένα σε νεαρά άτομα σε σύγκριση με τα ηλικιωμένα (51). Όμως και μεταξύ νεαρών υγιών ατόμων έχουν παρατηρηθεί διαφορές που κυμαίνονται από 20-90 mm Hg (52). Φαίνεται ότι ισχυρότερες συσπάσεις έχουν τα άτομα 40-60 ετών (48).

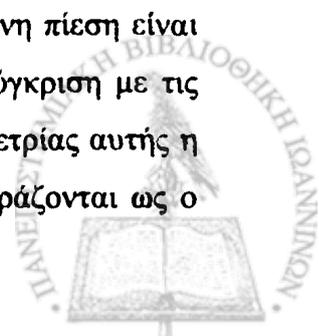
β. Τα χαρακτηριστικά του καταπινόμενου βλωμού: Η "ξηρά" κατάποση (κατάποση του σιέλου) προκαλεί μικρότερου ύψους συσπάσεις από την κατάποση ύδατος. Η κατάποση 2-4 ml ύδατος έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί αντιπροσωπευτικού ύψους περισταλτικές συσπάσεις (47). Η θερμοκρασία του βλωμού επίσης έχει σημασία (53). Κατάποση κρύου ύδατος ( $0,5 - 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ελαττώνει πολύ τη συχνότητα των περισταλτικών συσπάσεων, επιβραδύνει την ταχύτητά τους και παρατείνει τη διάρκειά τους στον περιφερικό οισοφάγο. Αντίθετα η κατάποση ζεστού ύδατος ( $58 - 61\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) αυξάνει ελαφρώς τη συχνότητα του περισταλτισμού στον ανώτερο οισοφάγο, επιταχύνει και ελαττώνει τη διάρκειά τους. Η επίδραση της θερμοκρασίας του βλωμού στο ύψος των περισταλτικών συσπάσεων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Πάντως επαναλαμβανόμενες καταπόσεις ψυχρού ύδατος ( $0-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ή υγρού παγωτού ( $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) προκαλούν ελάττωση του ύψους και της ταχύτητας των περισταλτικών συσπάσεων, ιδίως στο μέσο τριτημόριο του οισοφάγου (12cm πάνω από τον ΚΟΣ), με ταυτόχρονη διάταση του οισοφάγου (ακτινολογικά) και πρόκληση θωρακικού πόνου με αρνητικό ΗΚΓ (54).

γ. Το μανομετρικό σύστημα: Ο τύπος του μανομετρικού συστήματος που θα χρησιμοποιηθεί επηρεάζει το ύψος των περισταλτικών κυμάτων που καταγράφονται. Δηλαδή το ίδιο κύμα καταγράφεται με διαφορετικό ύψος ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ή και το ρυθμό λειτουργίας της (51,55,48,56).

Η διάρκεια των φυσιολογικών περισταλτικών συσπάσεων είναι ίση ή μικρότερη των 5 sec ( $4+1,1\text{ sec}$ ) (28). Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για το αν η διάρκεια των συσπάσεων είναι διαφορετική σε υγρές ή ξηρές καταπόσεις (47,57,48). Φαίνεται ότι η ηλικία επηρεάζει και τη διάρκεια, όπως και το ύψος των περισταλτικών συσπάσεων (48). Η ταχύτητα καθόδου της περισταλτικής σύσπασης στον ανώτερο οισοφάγο είναι 3-3,5 cm/sec και αυξάνεται καθώς αυτή κατέρχεται στον περιφερικό οισοφάγο. Έτσι στο κατώτερο τριτημόριο είναι 5 cm/sec για να μειωθεί τελικά σε 2 cm/sec σε απόσταση 2-3 cm πάνω από τον ΚΟΣ (49). Η ταχύτητα είναι μεγαλύτερη σε ξηρές καταπόσεις (47,57,48). Οι Nagler και Spiro, (52) μελετώντας μανομετρικά υγιή νέα άτομα, διαπίστωσαν ότι μόνον το 90% των καταπόσεων παρήγαγαν περισταλτική σύσπαση. Όταν ένα υγιές άτομο κάνει ταχέως επαναλαμβανόμενες

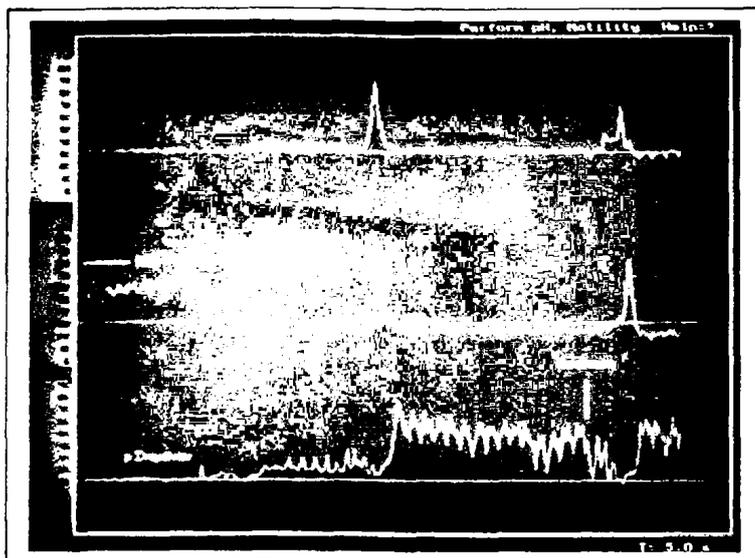
καταπόσεις (με μεσοδιαστήματα λιγότερο από 10 sec), π.χ. καθώς πίνει νερό, αναστέλλεται πλήρως ο οισοφαγικός περισταλτισμός, ενώ ο ΚΟΣ παραμένει συνεχώς σε χάλαση. Το φαινόμενο αυτό καλείται καταποτική αναστολή (deglutitive inhibition) και έχει σκοπό την αποφυγή κατακράτησης στον οισοφάγο ταχέως λαμβανομένης τροφής ή υγρών, πράγμα που θα συνέβαινε με τις συνεχείς διαδοχικές προωθητικές συσπάσεις και τη στιγμιαία χάλαση του ΚΟΣ μετά από κάθε κατάποση (57,58). Ως δευτερογενείς χαρακτηρίζονται οι φυσιολογικά προωθούμενες περισταλτικές συσπάσεις, που εμφανίζονται στον κεντρικό οισοφάγο χωρίς να προηγείται της εμφάνισής τους εκούσια κατάποση. Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι οι συσπάσεις αυτές προκαλούνται λόγω τοπικής διάτασης του κατώτερου οισοφάγου από το παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο σε περίπτωση ερυγής ή επεισοδίου παλινδρόμησης. Πράγματι δευτερογενείς περισταλτικές συσπάσεις παρατηρήθηκαν στο 95% των ασθενών με αλλοιώσεις του ΚΟΣ (56). Σκοπός του δευτερογενούς περισταλτισμού είναι η κάθαρση του οισοφάγου από τα υπολείμματα του καταποθέντος βλωμού που παρέμειναν μετά τη δίοδο του πρωτογενούς κύματος ή από το γαστρικό περιεχόμενο που τυχόν παλινδρόμησε στον οισοφάγο.

**Κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας:** Η λειτουργία του ΚΟΣ έχει ως σκοπό να επιτρέπει, με την χάλασή του, την ελεύθερη δίοδο της τροφής στο στόμαχο κατά τη διάρκεια του γεύματος και να προλαμβάνει, με τη συνεχή επαρκή τονική σύσπασή του, τη γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση στα μεσοδιαστήματα των γευμάτων. Ο ΚΟΣ δεν είναι ανατομικός σφιγκτήρας, αλλά μια λειτουργική ζώνη υψηλής πίεσης που χωρίζει τη γαστρική κοιλότητα από τον αυλό του οισοφάγου. Η ζώνη αυτή έχει μήκος 2-4 cm και η θέση της μεταβάλλεται από 1-3 cm με τις αναπνευστικές κινήσεις. Έτσι στη βαθιά εισπνοή ανέρχεται μέχρι και 5 cm (59). Το περιφερικό τμήμα του ΚΟΣ βρίσκεται στην κοιλιακή κοιλότητα και δέχεται και τη θετική ενδοκοιλιακή πίεση. Το επαρκές μήκος του ενδοκοιλιακού τμήματος του ΚΟΣ είναι σημαντικό για την πρόληψη της ΓΟΠ. Η μανομετρικά καταγραφόμενη ζώνη υψηλής πίεσης στη θέση του ΚΟΣ προέρχεται τόσο από τον τόνο των λείων μυϊκών ινών της γαστρο-οισοφαγικής συμβολής, όσο και από την πίεση των περίξ ανατομικών σχηματισμών και κυρίως από το δεξιό σκέλος του διαφράγματος που τις περιβάλλει (40). Πρακτικά όμως, οι μανομετρικά καταγραφόμενες πιέσεις στη γαστρο-οισοφαγική συμβολή θεωρούνται συνολικά ως οι λειτουργικές πιέσεις του ΚΟΣ. Η πίεση του ΚΟΣ παρουσιάζει ασυμμετρία τόσο στο ίδιο επίπεδο όσο και στον κατακόρυφο άξονα (60). Η καταγραφόμενη πίεση είναι υψηλότερη στην αριστερή και οπίσθια αριστερή θέση (34-36 mm Hg) σε σύγκριση με τις άλλες θέσεις της περιφέρειας του αυλού (14,5-23,5 mmHg). Λόγω της ασυμμετρίας αυτής η τιμή της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ (πΚΟΣ) και το μήκος του σφιγκτήρα εκφράζονται ως ο



μέσος όρος πολλαπλών μετρήσεων προς τις διάφορες κατευθύνσεις. Η φυσιολογική τιμή της πΚΟΣ είναι δύσκολο να καθοριστεί, γιατί εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που αφορούν την τεχνική της μανομετρίας (ανάλογα με εξοπλισμό του εργαστηρίου: συσκευές έγχυσης νερού, ηλεκτρικοί αισθητήρες πίεσης κοκ.) Ενδεικτικά πάντως η φυσιολογική πΚΟΣ, που μετράται με τα συνήθη μανομετρικά συστήματα εγχύσεως, κυμαίνεται από 15-25 mm Hg για την τεχνική σταδιακής έλξης του μανομετρικού καθετήρα και είναι 3-5 mm Hg υψηλότερη για την τεχνική της ταχείας έλξης (41). Σε μια ενδεικτική μελέτη υγιών μαρτύρων η μέση πΚΟΣ ήταν  $24,4 \pm 10$  και  $29 \pm 12$  mm Hg για τις δύο τεχνικές (61). Η μανομετρικά καταγραφόμενη πΚΟΣ παρουσιάζει συνεχείς διακυμάνσεις με τις αναπνευστικές κινήσεις, συνεπεία της συσπαστικότητας του δεξιού σκέλους του διαφράγματος. Στο κεντρικό τμήμα του ΚΟΣ κατά την εισπνοή καταγράφονται αρνητικές πιέσεις, ενώ στο περιφερικό, δηλαδή στο ενδοκοιλιακό τμήμα του, καταγράφονται θετικές πιέσεις. Το σημείο στο οποίο το κύμα πίεσης του ΚΟΣ αντιστρέφεται σε σχέση με τις αναπνευστικές κινήσεις (από θετικό στην εισπνοή γίνεται αρνητικό) ονομάζεται σημείο αναπνευστικής αναστροφής (respiratory reversal point). Η διαφορά πίεσης του κατώτερου οισοφάγου με το στόμαχο αποκαλείται κλίση πίεσης (gradient) και θα σχολιαστεί παρακάτω. Η χάλαση του ΚΟΣ αρχίζει 1,5-2,5 sec μετά την κατάποση, επιτρέποντας τη διόδο των βλωμών στο στόμαχο (41). Η φυσιολογική χάλαση είναι συγχρονισμένη με την κατερχόμενη περισταλτική σύσπαση και είναι πλήρης, δηλαδή η πίεση κατά τη διάρκειά της κατέρχεται στο επίπεδο της ενδογαστρικής πίεσης . Όταν η πΚΟΣ κατά τη διάρκεια της χάλασης δεν κατέρχεται στο επίπεδο της ενδογαστρικής πίεσης, η χάλαση καλείται ατελής (incomplete relaxation). Το μέγεθος μιας ατελούς χάλασης προσδιορίζεται από την υπολειπόμενη πίεση (residual pressure) που αντιστοιχεί στη διαφορά της ενδογαστρικής πίεσης από τη χαμηλότερη καταγραφόμενη πίεση στη διάρκεια της χάλασης. Η υπολειπόμενη πίεση εκφράζεται είτε ποσοστικά σε mm Hg είτε ως % χάλαση σε σχέση με την πλήρη. Η χάλαση του ΚΟΣ μελετάται αξιόπιστα μόνο με υγρές καταπόσεις, γιατί οι ξηρές συνδυάζονται με αυξημένα ποσοστά ατελών χαλάσεων (εικόνα 9).





Εικόνα 9: Μανομετρική καταγραφή του ΚΟΣ, περισταλτικά κύματα που οδηγούν σε χάλασή του, δηλαδή μείωση της πίεσης του ΚΟΣ στα επίπεδα της ενδογαστρικής.

Στη δημιουργία των πιέσεων του ΚΟΣ συμμετέχουν:

α) Μηχανικοί παράγοντες (βαλβιδικοί μηχανισμοί)

- η λειτουργία «λάσου» του δεξιού σκέλους του διαφράγματος στον κοιλιακό οισοφάγο
- η λοξή εμφύτευση του οισοφάγου στο στόμαχο (γωνία του His).
- η βλεννογόνια βαλβίδα του v. Gubartof, που σχηματίζει δικλείδα κατά την είσοδο του οισοφάγου στο στόμαχο.

Για να λειτουργήσει όμως ομαλά ο βαλβιδικός αυτός μηχανισμός, πρέπει να διατηρείται στη φυσιολογική του θέση ο κοιλιακός οισοφάγος (32,62,63). Φαίνεται ότι στο μηχανισμό αυτό παίζουν ενεργητικό ρόλο οι μυϊκές ίνες του Helvetius, που κατασπών τη γωνία του His προς το έλασσον τόξο του στομάχου. Αυτό άλλωστε αποδείχτηκε και πειραματικά σε σκύλους από τον Cahagan (1962), ο οποίος προκάλεσε οισοφαγίτιδα από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, ύστερα από διατομή των ινών αυτών (64). Κάτι ανάλογο φαίνεται να συμβαίνει και στον άνθρωπο μερικές φορές, μετά από εγχείρηση Heller (οισοφαγο-καρδιο-μυοτομή) σε πρωτοπαθή μεγαοισοφάγο, γιατί η εκτεταμένη μυοτομία και στο στόμαχο περιλαμβάνει και τις ίνες του Helvetius (65).

β) Ενδογενής παράγοντας (σφιγκτηριακός μηχανισμός)

Οι Fyke και συν. έδειξαν για πρώτη φορά με τη μανομετρία την ύπαρξη ενός πραγματικά φυσιολογικού σφιγκτήρα, που αντιπροσωπεύεται από περιοχή υψηλών



ενδοαυλικών πιέσεων μεταξύ στομάχου και οισοφάγου (66). Αυτή η «ζώνη υψηλών πιέσεων», μήκους 4 εκ.μ. κατά μέσο όρο, μπορεί να διακριθεί σε δύο τμήματα:

- **κοιλιακό τμήμα**, εντός του οποίου η εισπνοή προκαλεί αύξηση των πιέσεων, ενώ η εκπνοή πτώση αυτών
- **θωρακικό τμήμα** όπου οι μεταβολές των πιέσεων, σε σχέση με τις αναπνευστικές κινήσεις, είναι αντίθετες με τις προηγούμενες.

γ) **Νευρικός έλεγχος**. Στη περιοχή του ΚΟΣ βρίσκονται οι ορογονικοί βλεννογονικοί υποδοχείς, οι οποίοι απαντώνται και στο λοιπό πεπτικό σωλήνα, αλλά εδώ η παρουσία τους είναι ιδιαίτερα αισθητή. Σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς οι υποδοχείς αυτοί ενέχονται και στις αντανακλαστικές εξω-οισοφαγικές εκδηλώσεις των διαταραχών του οισοφάγου (πνευμονικές, καρδιολογικές) (67). Οι ορογονικοί υποδοχείς λαμβάνουν ερεθίσματα και πληροφορούν για τις αλλαγές θέσεως της οισοφαγο-καρδιακής περιοχής, ενώ οι βλεννογονικοί υποδοχείς παρέχουν πληροφορίες για τις ιδιότητες του περιεχομένου του οισοφάγου (σύνθεση, θερμοκρασία, οξύτητα). Ο τόνος ηρεμίας του σφιγκτήρα βρίσκεται υπό την εξάρτηση χολινεργικής νεύρωσης, ενδο-οισοφαγικής και εξω-οισοφαγικής, αλλά είναι πιθανόν ότι το αδρενεργικό σύστημα παρεμβαίνει τουλάχιστον για ένα μέρος αυτού του ελέγχου (68). Η φασική δραστηριότητα του σφιγκτήρα (σύσπαση-χάλαση) βρίσκεται υπό την εξάρτηση διπλού νευρικού ελέγχου. Ερεθίσματα από το πνευμονογαστρικό προκαλούν χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, ενώ αδρενεργικά ερεθίσματα σύσπαση αυτού. Αναγνωρίζεται ότι το ενδοτοιχωματικό νευρικό σύστημα παρεμβαίνει επίσης στον έλεγχο της φασικής δραστηριότητας. Οι χαρακτηριστικές ιδιότητες των μυϊκών ινών του κατώτερου οισοφάγου παρεμβαίνουν κατά τρόπο αυτόματο στον ίδιο τόνο του σφιγκτήρα, πράγμα που είναι συνάρτηση της σχέσης μεταξύ της δύναμης αυτού και μυϊκής τάσης (μυϊκοί υποδοχείς) (69).

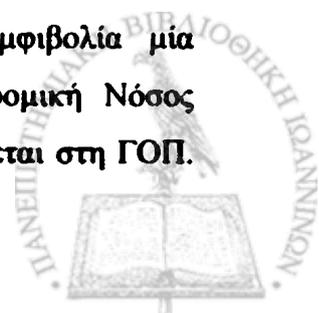
δ) Ο **ορμονικός έλεγχος** είναι πολύπλοκος και σχετικά αδιευκρίνιστος. Η γαστρίνη φαίνεται να έχει διεγερτική δράση στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα, αλλά μέσω μηχανισμού διαφορετικού από αυτόν της διέγερσης της όξινης έκκρισης (70). Αν η γαστρίνη μοιάζει να δρα κατά τρόπο άμεσο στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα, το ύψος της γαστριναιμίας δεν είναι αντίστοιχο της σφιγκτηριακής πίεσης (71). Η γαστριναιμία είναι ταυτόσημη σε περίπτωση επαρκούς σφιγκτήρα ή σε περίπτωση παλινδρόμησης, γεγονός που αφήνει περιθώρια ενδεχόμενης παρέμβασης άλλων παραγόντων (72,73). Η χολυκυστοκίνη ελαττώνει την πίεση του κατώτερου



οισοφαγικού σφιγκτήρα, αφού προκαλεί χάλαση αυτού, μέσω ερεθισμού ανασταλτικών μη αδρενεργικών μεταγαγγλιακών ινών (74). Η εκκριματίνη και το γλυκογόνο έχουν ανασταλτική δράση στο σφιγκτήρα (75,76). Η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα ελαττώνουν τη σφιγκτηριακή πίεση, γεγονός που ερμηνεύει έτσι, τουλάχιστον μερικώς, τις παλινδρομήσεις που παρατηρούνται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (77). Τέλος, οι προσταγλανδίνες έχουν άμεση δράση στον οισοφαγικό μυ: η F2a αυξάνει την πίεση του σφιγκτήρα, ενώ η E1, E2 και A2 την ελαττώνουν (78,79). Πρέπει να σημειωθεί ότι από τους μηχανισμούς που περιγράφηκαν, κανένας δεν εξασφαλίζει μόνος του την ομαλή και φυσιολογική λειτουργία της οισοφαγο-καρδιακής περιοχής, γιατί απλώς αυτοί λειτουργούν συνεργικά (80). Τέλος, στο σύνολο των προστατευτικών μηχανισμών αποτροπής της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, φαίνεται ότι πρέπει να ενταχθεί και ο φυσιολογικός γενικά περισταλτισμός ολόκληρου του πεπτικού σωλήνα. Η άποψη αυτή ενισχύεται από πειραματικά δεδομένα, (εισαγωγή στο 12δάκτυλο ελαστικών σωλήνων γεμάτων με αέρα - πρόκληση παλινδρόμησης), όπως και από παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες σε ασθενείς με έλκος 12δακτύλου ή χολολιθίαση, παρατηρείται γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε ποσοστό 20-50% των περιπτώσεων (81,82).

## 1.5 ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Ως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) ορίζουμε τη διαφυγή γαστρικού περιεχόμενου (γαστρικές ή χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις με ή χωρίς τροφές) από το στόμαχο προς τον οισοφάγο, οι οποίες έρχονται σε επαφή με τον οισοφαγικό βλεννογόνο. Η παλινδρόμηση αυτή είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο που παρουσιάζεται κυρίως μεταγευματικά και μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από συμπτώματα. Αυτή η φυσιολογική ΓΟΠ συνήθως είναι ασυμπτωματική και ένα μεγάλο μέρος του υγιούς πληθυσμού βιώνει την εμπειρία του καύσου ή και των όξινων αναγωγών κυρίως μετά από μεγάλα γεύματα. Το πρόβλημα τίθεται, όταν πρέπει να καθορίσουμε τα όρια μεταξύ της φυσιολογικής και της παθολογικής παλινδρόμησης. Η ΓΟΠ καθίσταται παθολογική, όταν συμβαίνει πολύ συχνά ή όταν ο οισοφαγικός βλεννογόνος εκτίθεται σε γαστρεντερικό υγρό για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, ώστε τα συμπτώματα να είναι έντονα ή και να συνυπάρχει οισοφαγίτιδα. Η παρουσία οισοφαγίτιδας με ή χωρίς συμπτώματα υποκρύπτει χωρίς αμφιβολία μία παθολογική ΓΟΠ. Καθιερώθηκε, με τον όρο Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (ΓΟΠΝ) να ορίζεται κάθε κλινικο-παθολογοανατομική κατάσταση που οφείλεται στη ΓΟΠ.



Η διάκριση της παθολογικής από τη φυσιολογική ΓΟΠ θεωρητικά στηρίζεται στη μέτρηση με ρΗμετρία της μέσης τιμής σε φυσιολογικούς μάρτυρες του χρόνου έκθεσης του οισοφάγου στο οξύ στην όρθια και την κατακεκλιμένη θέση. Στην κλινική πράξη η διάκριση αυτή στηρίζεται στη συχνότητα και την ένταση των παλινδρομικών συμπτωμάτων, παρά τη φτωχή συσχέτιση κλινικών συμπτωμάτων και παλινδρομικών επεισοδίων.

### 1.5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

Επιδημιολογικά, παρά το γεγονός ότι η ΓΟΠΝ θεωρείται η πιο κοινή νόσος του πεπτικού συστήματος, τα πραγματικά επιδημιολογικά δεδομένα είναι λίγα. Υπάρχουν πολλές δυσκολίες στη συλλογή αυτών των στοιχείων: Πολλοί ασθενείς δεν αξιολογούν τα ήπια συμπτώματα, ενώ η αντιμετώπισή τους από τον ίδιο τον ασθενή είναι συχνή. Οι ασθενείς με οισοφαγίτιδα είχαν συμπτώματα περίπου 1-3 έτη πριν τη διάγνωση της νόσου (83,84).

Επί του παρόντος δεν υπάρχει χρυσός κανόνας που να αναγνωρίζει τους ασθενείς με ΓΟΠΝ. Ακόμη και όταν η ενδοσκόπηση αποκαλύπτει οισοφαγίτιδα, η αξιοπιστία της 24ωρης οισοφαγικής ρΗμετρίας δεν είναι απόλυτη. Αυτό δε ισχύει πολύ περισσότερο, όταν δεν υπάρχουν μακροσκοπικές βλάβες (85,86,87).

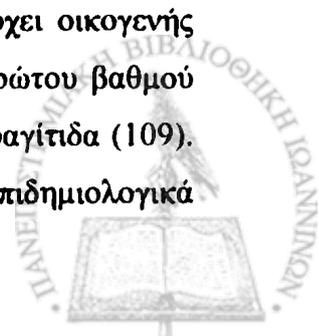
Η μελέτη των Nebel και συν., που αφορούσε φυσιολογικά άτομα στις ΗΠΑ, ανέδειξε ότι ένα ποσοστό 7% είχε ΓΟΠ άπαξ ημερησίως, το 14% εβδομαδιαίως και το 15% μηνιαίως (88). Σε μία πληθυσμιακή μελέτη στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι το 59% του πληθυσμού, αναφέρει περιστασιακή αναγωγή οξέος, ενώ το 20% είχε τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα (89).

**Η φυσική ιστορία της ΓΟΠΝ** χαρακτηρίζεται από συχνές υποτροπές και σχεδόν πάντα εξελίσσεται σε βαρύτερο στάδιο. Η εξέλιξη της νόσου δεν είναι πάντα προβλέψιμη (90).

Μια μελέτη των Schindlbeck NE και συν. αναφέρει ότι μετά από παρακολούθηση ασθενών με ΓΟΠΝ για διάστημα τριών ετών βρέθηκε ότι ο μόνος παράγων πρόβλεψης γι' αυτή την εξέλιξη είναι ο βαθμός παλινδρόμησης στην κατακεκλιμένη θέση, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, καπνού, συμπτωμάτων κ.τ.λ. (91). Σε ασθενείς με οισοφαγίτιδα που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση για διάστημα μιας δεκαετίας, βρέθηκε ότι ένα ποσοστό απ' αυτούς είχε σημαντική νοσηρότητα και επιδείνωση της ποιότητας ζωής λόγω της ΓΟΠΝ, ενώ κάποιο μικρό ποσοστό παρουσίασε σημαντικές επιπλοκές (92).

Η παρακολούθηση δεδομένων για 14 χρόνια περίπου 200.000 ασθενών των ΗΠΑ με χαμηλή κοινωνικο-οικονομική στάθμη και αυξημένη κατανάλωση καπνού και οιοπνεύματος ανέδειξε ότι οι ασθενείς με έλκη και στενώσεις του οισοφάγου είναι μεγαλύτερης ηλικίας από αυτούς που έχουν μόνο οισοφαγίτιδα (93). Παρ' όλα αυτά η εξέλιξη προς βαρύτερες μορφές δεν καταδεικνύεται με σαφήνεια. Το πιθανότερο είναι ότι πρόκειται για πολύ μικρή και

βραδεία εξέλιξη, αν αυτή υπάρχει (93,94). Η ηλικία δε φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της ΓΟΠΝ, όπως κατέδειξε μία μελέτη σε ασθενείς άνω των 65 ετών, ως προς τη διαφραγματοκλήη, τα συμπτώματα ή το βαθμό της οισοφαγίτιδας, σε σύγκριση με αυτούς κάτω των 65 ετών (95). Οι άνδρες, και η λευκή φυλή ιδιαίτερα, παρουσιάζουν συχνότερα βαρύτερες μορφές οισοφαγίτιδας (93,94). Αυτό μπορεί να οφείλεται στη λιγότερο συχνή παρουσία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (H. Pylori) στους λευκούς. Πράγματι ενώ το HP εμφανίζεται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, η συχνότητα του δε διαφέρει μεταξύ των διαφόρων εκδηλώσεων της ΓΟΠΝ (96). Το είδος των επιπλοκών ίσως να καθορίζουν τα στελέχη του HP, όπως π.χ. η αρνητική συσχέτιση μεταξύ ανάπτυξης οισοφάγου Barrett και CagA(+) στελεχών (97). Αξιοσημείωτο είναι ότι από το 1970 έως σήμερα φαίνεται ότι υπάρχει μία συνεχής μείωση του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους και παράλληλη αύξηση της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της (98). Έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με ΓΟΠΝ η χρήση καφέ χωρίς καφεΐνη (decaffeine) μειώνει τον χρόνο έκθεσης του οισοφάγου σε pH<4 (99). Παρά τη γενική εντύπωση ότι ο καπνός και το οινόπνευμα επιδεινώνουν τη ΓΟΠΝ, ο πραγματικός τους ρόλος φαίνεται να είναι μικρός. Η χρήση οινοπνεύματος και καπνού δε φαίνεται να είναι επιβαρυντικός παράγοντας για τους ασθενείς με ή χωρίς Barrett (100). Το κρασί, ιδιαίτερα το άσπρο, φαίνεται ότι αυξάνει τα επεισόδια ΓΟΠ, ανεξαρτήτως της ποσότητας του οινοπνεύματος (101). Η αύξηση του λίπους χωρίς παράλληλη αύξηση των θερμίδων του γεύματος δεν επηρεάζει ούτε τον τόνο του ΚΟΣ ούτε τα επεισόδια ΓΟΠΝ, ενώ η έγχυση λιπιδίων στο δωδεκαδάκτυλο αυξάνει τον αριθμό των χαλάσεων του ΚΟΣ (102,103). Τη γενικότερη αντίληψη ότι το υπερβολικό βάρος σώματος αυξάνει τη ΓΟΠ ήλθαν να διαψεύσουν οι κλινικές μελέτες (104,105). Η συχνότητα των συμπτωμάτων της ΓΟΠ για περισσότερες από μια φορές την εβδομάδα φαίνεται να είναι το κρίσιμο όριο για την επίδραση της ΓΟΠ στην ποιότητα ζωής των ασθενών (106). Σε μία αντίστοιχη πολυκεντρική μελέτη στην Ευρώπη, βρέθηκε ότι η ποιότητα ζωής επηρεάζεται σε ασθενείς με επίπεδο συχνότητας ΓΟΠ μεγαλύτερο 2-4/ επεισόδια εβδομαδιαία. Σήμερα, ενώ είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της συμπτωματολογίας και της βαθμολόγησης της 24ώρης pHμετρίας, η σοβαρότητα της συμπτωματολογίας είναι σε αντιστοιχία με την ανεύρεση οισοφαγικών βλαβών (107). Η παρατεταμένη διάβρωση του οισοφάγου από γαστρικές ή χολικές εκκρίσεις προδιαθέτει για ανάπτυξη οισοφαγίτιδας, οισοφάγου Barrett και οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος (108). Στο πιο κρίσιμο ερώτημα, εάν υπάρχει οικογενής επίπτωση της ΓΟΠΝ, η απάντηση είναι καταφατική μόνο στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με Barrett ή αδενοκαρκίνωμα. Παραμένει δε αρνητική για την οισοφαγίτιδα (109). Οι εξωπεπτικές εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ είναι αναμφισβήτητες, αλλά τα επιδημιολογικά



δεδομένα λίγα. Ο οπισθοστερνικός πόνος μη καρδιακής αιτιολογίας αναφέρεται σε ασθενείς με ΓΟΠ σε ποσοστό 12.5 - 23% αλλά δεν αποκλείονται περιπτώσεις πραγματικής αδιάγνωστης στηθάγχης (89,110,111). Η σχέση του βρογχικού άσθματος σε σχέση με τη ΓΟΠΝ ποικίλει από 39 - 57% (112,113).

### 1.5.2 ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

Η ανεπάρκεια του βαλβιδικού μηχανισμού του ΚΟΣ (λειτουργική ζώνη υψηλών πιέσεων) είναι η απαραίτητη προϋπόθεση για την παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο και την έναρξη της ΓΟΠΝ. Η ζώνη αυτή επαρκεί για να εξουδετερώσει τη διαφορά πιέσεως μεταξύ στομάχου και οισοφάγου. Κύριες συνιστώσες δυνάμεις του ΚΟΣ είναι: Η τονική σύσπαση του ΚΟΣ στην φάση ηρεμίας και οι διακυμάνσεις των πιέσεων από τη συσπαστική δραστηριότητα των σκελών του διαφράγματος (114,115). Οι ασθενείς με παλινδρόμηση, ως ομάδα, έχουν χαμηλότερη πίεση του ΚΟΣ από τους μάρτυρες. Αυξημένη έκθεση του οισοφάγου στο οξύ βρέθηκε σε ασθενείς με πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ μικρότερη των 6 mmHg, με ολικό μήκος ΚΟΣ βραχύτερο των 2 cm και με ενδοκοιλιακό τμήμα ΚΟΣ βραχύτερο του 1 cm (116). Όμως η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ δεν είναι ο μόνος υπεύθυνος μηχανισμός για τον έλεγχο της παλινδρόμησης, διότι λιγότεροι από το 30% των παλινδρομικών ασθενών έχουν υποτονικό ΚΟΣ, ενώ είναι περιορισμένη η συσχέτιση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ με την κλινική εκδήλωση της νόσου. Επιπλέον, με ταυτόχρονη καταγραφή των ενδοαυλικών πιέσεων και του pH, έχει αποδειχθεί ότι χαμηλή πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ μέχρι και 3 mm Hg μπορεί να εμποδίσει την παλινδρόμηση κατά τη διάρκεια χειρισμών αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης χάρη στη συσπαστική δραστηριότητα των σκελών του διαφράγματος (115,117,118). Ο μηχανισμός προλαμβάνει τη ΓΟΠ σε περιπτώσεις χειρουργικής εκτομής του σφιγκτήρα (119). Οι πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η πλήρης και όχι η ατελής παροδική χάλαση του φυσιολογικού ή του υποτονικού ΚΟΣ (πχΚΟΣ) είναι ο κύριος μηχανισμός για το 70-100% των παλινδρομικών επεισοδίων στους υγιείς και το 60-83% των παλινδρομικών επεισοδίων σε ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα (120). Η εκατοστιαία αναλογία των πχΚΟΣ ως κύριου μηχανισμού παλινδρόμησης είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ, δηλαδή είναι σχετικά συχνότερες στην ήπια και μέσης σοβαρότητας νόσο σε σχέση με τη σοβαρή (121). Εξ ορισμού οι πχΚΟΣ δεν πυροδοτούνται από την κατάποση και συνοδεύονται από εκλεκτική και πλήρη αναστολή της συσπαστικής δραστηριότητας των σκελών του διαφράγματος, σε αντίθεση με την ατελή ή μερική αναστολή της κατά τη διάρκεια της χάλασης μετά από απλή κατάποση. Η αναστολή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια της

ευεργετικής πίεσης των σκελών του διαφράγματος επί του ΚΟΣ. Τυπικά οι πχΚΟΣ έχουν μεγαλύτερη διάρκεια από τις μετά κατάποση χαλάσεις (10 έως 60 sec) και πυροδοτούνται από διάταση της υποκαρδιακής μοίρας του στομάχου από τροφή ή αέρα και από το μηχανικό φαρυγγικό ερεθισμό (120,122,123).

Έτσι εξηγείται γιατί η πλειονότητα των παλινδρομικών επεισοδίων συμβαίνει κατά τη μεταγευματική περίοδο και ιδιαίτερα μετά από μεγάλα γεύματα, τότε που ο εγγύς στόμαχος διατείνεται από τη λαμβανόμενη τροφή. Οι πχΚΟΣ δεν συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του σταθερού ύπνου και είναι πολύ λιγότερες σε πρηνή ή σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση σε σχέση με την καθιστική (120).

Σε μια ενδιαφέρουσα εργασία με ταυτόχρονη μανομετρική, pH-μετρική και ηλεκτρομυογραφική μελέτη παρατηρήθηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης, παρ' όλο που μείωσε σημαντικά την πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ, μείωσε σημαντικά και τα παλινδρομικά επεισόδια, λόγω ελάττωσης του αριθμού των πχΚΟΣ χωρίς να μεταβάλλει τη συσπαστικότητα των σκελών του διαφράγματος (115). Με βάση αυτά τα δεδομένα έχει προταθεί ότι οι πχΚΟΣ ελέγχονται από ένα νευρογενές αντανακλαστικό τόξο. Τα αισθητικά ερεθίσματα είναι η διάταση της υποκαρδιακής μοίρας του στομάχου και ο ερεθισμός του φάρυγγα. Η ουδός πυροδότησης ελαττώνεται με συνυπάρχοντα φαρυγγικό ερεθισμό και αυξάνεται με τον ύπνο, την κατάκλιση και την αναισθησία. Έχει βρεθεί ότι οι ανασταλτικοί νευρώνες στον κατώτερο οισοφάγο είναι οι μη-αδρενεργικές και μη-χολινεργικές νευρικές ίνες, στις οποίες οι πιθανότεροι νευροδιαβιβαστές είναι το NO ή και η χολοκυστοκινίνη και το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP) (124). Υπάρχουν ερευνητές οι οποίοι υποστηρίζουν μίαν άλλη θεωρία για την παθογένεια της ΓΟΠΝ και το ρόλο των πχΚΟΣ. Προτείνουν, λοιπόν, ότι οι πχΚΟΣ είναι αποτέλεσμα δράσης τοπικών μηχανικών παραγόντων και ότι η ΓΟΠΝ ξεκινά από το στόμαχο (125,126,127). Υποστηρίζουν πως η σταδιακή αύξηση της τάσης του γαστρικού τοιχώματος προκαλεί αντιστρόφως ανάλογη σταδιακή ελάττωση της πίεσης του ΚΟΣ με παράλληλη σταδιακή ελάττωση του λειτουργικού μήκους του (126). Όταν το κοιλιακό μήκος του ΚΟΣ ελαττωθεί σε ένα ελάχιστο κρίσιμο μήκος, περί το 1-1,5 cm, ο σφιγκτήρας ανοίγει απότομα, η ενδοοισοφαγική πίεση εξομοιώνεται με την ενδογαστρική και επέρχεται παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο. Υπολογίστηκε ότι ο αναγκαίος γαστρικός όγκος και πίεση για την πρόκληση πχΚΟΣ είναι 1250cc ή πίεση 7mmHg αντίστοιχα. Η ευκολία με την οποία επέρχονται οι πχΚΟΣ εξαρτάται και από την ανατομική ακεραιότητα της περιοχής, ενώ η παρουσία διαφραγματοκίλης διευκολύνει την έκλυση τους (127). Σύμφωνα λοιπόν με τον DeMeester (125) 12, αλλά και άλλους ερευνητές, οι πχΚΟΣ ως αποτέλεσμα της αύξησης της ενδογαστρικής πίεσης

αποτελούν την αρχική αιτιοπαθογενετική διαταραχή της ΓΟΠΝ (128). Η διαλείπουσα επαφή του επιθηλίου που καλύπτει τον ΚΟΣ με το γαστρικό περιεχόμενο κατά τη διάρκεια των πχΚΟΣ οδηγεί σε φλεγμονή, με τελική μόνιμη ανεπάρκεια του ΚΟΣ και ελεύθερη παλινδρόμηση, αλλά και σε μεταπλασία του επιθηλίου και τελικά στην ανάπτυξη οισοφάγου Barrett. Επιβεβαιωτική αυτής της υπόθεσης είναι και παρατήρηση σύμφωνα με την οποία η παρουσία του οισοφάγου Barrett σχετίζεται με το μήκος του κυλινδρικού επιθηλίου που καλύπτει τον οισοφάγο κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής (125). Σε μικρό ποσοστό ασθενών (10%) ο κύριος μηχανισμός παλινδρόμησης είναι η πλήρης απουσία σφιγκτηριακής πίεσης που οδηγεί σε "ελεύθερη παλινδρόμηση", η οποία κατά κανόνα έχει σαν αποτέλεσμα τη σοβαρή ΓΟΠΝ. Ένα μικρό ποσοστό παλινδρομικών επεισοδίων συμβαίνει κατά τη διάρκεια των φυσιολογικών χαλάσεων του ΚΟΣ, συνήθως με συνύπαρξη ανεπάρκειας του πρωτογενούς περισταλισμού. Τέλος ένα άλλο επίσης μικρό ποσοστό παλινδρομικών επεισοδίων συμβαίνει κατά τη διάρκεια αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, όταν η πίεση του σφιγκτήρα είναι χαμηλή. Αυτός είναι ο μηχανισμός της "stress reflux" που αποδίδεται σε διαταραχή της συσπαστικής δραστηριότητας των σκελών του διαφράγματος επί του ΚΟΣ (129).

**Αμυντικοί μηχανισμοί του οισοφάγου.** Σε περίπτωση παθολογικής παλινδρόμησης ο οισοφάγος προφυλάσσεται από την βλαπτική δράση του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου με δύο αμυντικούς μηχανισμούς:

- α) την *οισοφαγική κάθαρση οξέος*. Ταχεία απομάκρυνση του παλινδρομούντος υλικού με τις πρωτογενείς (μετακαταποτικές) και τις δευτερογενείς περισταλτικές συσπάσεις και την εξουδετέρωση των υπολειμματικών ιόντων υδρογόνου με τα διττανθρακικά της σιέλου και
- β) την *ιστική αντίσταση* του βλεννογόνου του οισοφάγου.

**Οισοφαγίτιδα και οι παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη της.** Είναι σημαντικός ο καθορισμός των παραγόντων που ευθύνονται για την ανάπτυξη διαφορετικής βαρύτητας παλινδρομικής οισοφαγίτιδας. Αυτή παρουσιάζεται μόνο στο 40% των συμπτωματικών παλινδρομικών ασθενών και σε λιγότερους από το 15% σε σοβαρή ή επιπλεγμένη νόσο (130,131). Από τη μελέτη του θέματος προέκυψε ότι η ανάπτυξη βλεννογονικής βλάβης είναι απολύτως ανάλογη του χρόνου έκθεσης του οισοφάγου σε βλαπτικούς παράγοντες του παλινδρομούντος υλικού. Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι υπεύθυνος παράγοντας για τον αυξημένο χρόνο έκθεσης είναι ο βαθμός διαταραχής της οισοφαγικής κάθαρσης, λόγω εξασθένησης - ανεπάρκειας του οισοφαγικού περισταλισμού (132,133). Η συνύπαρξη μεγάλης υποτονίας του ΚΟΣ με σοβαρή ανεπάρκεια του οισοφαγικού περισταλισμού

αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρής και μάλιστα επιπλεγμένης νόσου, όπως κλασικά συμβαίνει στη σκληροδερμία και στον οισοφάγο Barrett (134-136).

Η παρουσία δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο θεωρείται ένας επιπλέον παράγοντας πρόκλησης οισοφαγίτιδας. Αν και τα οξέα του στόμαχου, καθώς και η πεψίνη είναι οι πιο βλαπτικοί παράγοντες, η επιπλέον συνύπαρξη χολής προκαλεί μεγαλύτερη βλεννογονική βλάβη. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι αυτή η συνύπαρξη (μικτή ή δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση) αυξάνει τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξημένη παρουσία δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον οισοφάγο προδιαθέτει για επιπλοκές, όπως στένωση, ανάπτυξη επιθηλίου Barrett ή και αδενοκαρκινώματος (137,138,139). Αν και στη ΓΟΠΝ δεν υπάρχει γαστρική υπερέκκριση, με εξαίρεση το σύνδρομο Zollinger-Ellison που συνοδεύεται συχνά από σοβαρή ή επιπλεγμένη ΓΟΠΝ, το οξύ είναι ο βασικός και καθοριστικός βλαπτικός παράγοντας που δικαιολογεί τη μεγάλη θεραπευτική δράση των αντiekκριτικών. Η δράση αυτή είναι ανάλογη του βαθμού καταστολής που η κάθε ομάδα από αυτά προκαλεί (140). Οι υπόλοιποι βλαπτικοί παράγοντες (πεψίνη, χολικά οξέα, θρυψίνη, λυσολεικιθίνη) τελικά διευκολύνουν τη διείσδυση των ιόντων  $H^+$  στις βαθύτερες στιβάδες του οισοφαγικού βλεννογόνου. Είναι πειραματικά τεκμηριωμένο ότι η βλαπτική δράση των παραπάνω παραγόντων στον οισοφαγικό βλεννογόνο καθορίζεται από το pH του παλινδρομούντος υγρού. Έτσι η πεψίνη είναι βλαπτική σε όξινο pH, το υδροχλωρικό οξύ σε υψηλές συγκεντρώσεις και τα μη συνδεδεμένα χολικά άλατα σε ουδέτερο pH (118,120). Τα συνδεδεμένα χολικά άλατα, που αποτελούν το 90% των χολικών αλάτων, είναι βλαπτικά μόνο σε  $pH < 4$ , ενώ αδρανοποιούνται σε  $pH > 7$ , στο οποίο όμως δρα βλαπτικά και η θρυψίνη (140,141). Μελέτες έδειξαν ότι και η χολερυθρίνη σε όξινο pH είναι κυτταροτοξική. Τα δεδομένα αυτά αποκλείουν την ορθότητα του όρου "αλκαλική παλινδρόμηση" για την περιγραφή της παρουσίας δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο παλινδρομούν υλικό. Στο 77% των ασθενών με παλινδρόμηση μετά από μερική γαστρεκτομή και Billroth II έχει βρεθεί παθολογική εντερο-γαστρική παλινδρόμηση. Από αυτούς ενδοσκοπικά τεκμηριωμένη οισοφαγίτιδα ανέπτυξαν μόνο αυτοί στους οποίους συνυπήρχε και όξινη παλινδρόμηση (142). Η συνέργεια λοιπόν οξέος και συστατικών δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου αυξάνει τη βλαπτική δράση του παλινδρομούντος υλικού και συνεπώς τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ. Έτσι εξηγείται η ευεργετική συμπτωματική και ενδοσκοπική δράση των ισχυρών αντiekκριτικών, όπως οι ανταγωνιστές αντλίας πρωτονίων, σε περιπτώσεις με τεκμηριωμένη δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση (143).



Η ανάπτυξη μεταπλαστικού επιθηλίου Barrett είναι μια αιφνίδια μεταβολή. Έχει προταθεί ότι η ανάπτυξη του επιθηλίου Barrett οφείλεται στην επαναεπιθηλιοποίηση του εξελκωμένου οισοφαγικού βλεννογόνου με πολυδύναμα βασικά κύτταρα, που υπό την επίδραση της συνεχιζόμενης παλινδρόμησης διαφοροποιούνται σε μεταπλαστικό επιθήλιο, το οποίο είναι χαρακτηριστικό του οισοφάγου Barrett. Στον οισοφάγο Barrett έχει περιγραφεί η παρουσία ειδικών κυττάρων ("distinctive cells"), τα οποία έχουν χαρακτηριστικά τόσο πλακωδών όσο και κυλινδρικών κυττάρων, πράγμα που μπορεί να είναι αποτέλεσμα μετάπλασης πολυδύναμων βασικών κυττάρων με προέλευση το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (144,145). Πριν το 1970 η παρουσία της κήλη οισοφαγικού τρήματος (ΚΟΤ) εθεωρείτο απαραίτητη για την παρουσία της ΓΟΠ. Με συστηματικές όμως μελέτες έχει πλέον αποδειχθεί ότι, παρ' όλο που οι μισοί ενήλικες άνω των 50 ετών έχουν ακτινολογικά ΚΟΤ, μόνο το 9% των ασθενών αυτών έχουν τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα, και από αυτούς μόνο το 1/3 έχει οισοφαγίτιδα. Αντίθετα ένα σημαντικό ποσοστό των παλινδρομικών ασθενών με οισοφαγίτιδα δεν έχουν ΚΟΤ. Πρόσφατα δεδομένα επαναπροσδιόρισαν το ρόλο της ΚΟΤ στην παθογένεια της ΓΟΠΝ. Στην περίπτωση, λοιπόν, ύπαρξης ΚΟΤ η παλινδρόμηση ευνοείται από την απώλεια της ευεργετικής πίεσης που προέρχεται από τη σύσπαση των σκελών του διαφράγματος επί του ΚΟΣ, αφού αυτός βρίσκεται εντός του θώρακα και από την εξάλειψη του μηχανισμού βαλβίδας (λοξές ίνες στομάχου) (146,147).

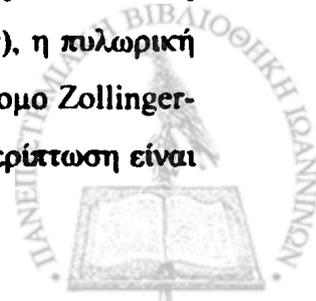
**Γαστρικοί παράγοντες.** Η διατήρηση αυξημένου γαστρικού όγκου διαθέσιμου για παλινδρόμηση είναι μια βασική φυσιοπαθολογική παράμετρος της ΓΟΠΝ. Είναι τεκμηριωμένο ότι δεν υπάρχει αυξημένη βασική, και μετά τη διέγερση, γαστρική έκκριση στους ασθενείς με παθολογική παλινδρόμηση, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητά της συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα (148). Κατόπιν αυτού και για δεδομένη ποσότητα μη λιπαρού γεύματος ο ουσιαστικός παράγοντας που καθορίζει το γαστρικό όγκο είναι ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης. Πράγματι στο 30-50% των ασθενών με παλινδρόμηση υπάρχει παθολογικά καθυστερημένη γαστρική κένωση που αποδίδεται σε διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας τόσο στην περίοδο νηστείας όσο και στη μεταγευματική περίοδο (149). Ο συνδυασμός της γαστρικής διάτασης από το γεύμα με τη διατήρησή της λόγω της γαστρικής υποκινητικότητας πυροδοτούν τις πχΚΟΣ και διατηρούν αυξημένο γαστρικό όγκο, διαθέσιμο για παλινδρόμηση. Η αυξημένη περιεκτικότητα της τροφής σε λίπος μειώνει την πίεση του ΚΟΣ και επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, αν και πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τροφή μικρού όγκου και υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δεν προκάλεσε αύξηση της παλινδρόμησης.



**Helicobacter Pylori (H. pylori) και ΓΟΠΝ.** Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δεν παίζει ρόλο στην παθογένεια της ΓΟΠΝ, αλλά μπορεί να αποικίσει το επιθήλιο Barrett (150,151). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ένα ποσοστό ελκοπαθών, μετά τη θεραπεία εκρίζωσης, θα αναπτύξει παλινδρομική οισοφαγίτιδα. Ως παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί το φύλο (άνδρες), η σοβαρότητα της γαστρίτιδας του θόλου και η αύξηση του σωματικού βάρους (152).

**Κινητικές διαταραχές στη ΓΟΠΝ.** Η αιτιολογία των κινητικών διαταραχών στη ΓΟΠΝ δεν είναι γνωστή. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι πρόκειται για βλάβη του λείου μυός που αδυνατεί να ανταποκριθεί στους διεγερτικούς νευρικούς ερεθισμούς, όπως ακριβώς συμβαίνει στη σκληροδερμία κατά την οποία η αντικατάσταση των λείων μυϊκών ινών με κολλαγόνο οδηγεί σε προοδευτική εξαφάνιση της πίεσης του ΚΟΣ και του οισοφαγικού περισταλτισμού με αποτέλεσμα σοβαρή ΓΟΠ. Οι περισσότεροι ειδικοί όμως θεωρούν ότι οι κινητικές διαταραχές στη ΓΟΠΝ είναι αποτέλεσμα βλάβης των διεγερτικών χολινεργικών νευρικών μηχανισμών ελέγχου της κινητικότητας με αποτέλεσμα να επικρατούν οι ανασταλτικοί. Πρόσφατα δεδομένα ενισχύουν την πιθανότητα έντονης ενεργοποίησης των ανασταλτικών μη χολινεργικών μη αδρενεργικών νευρώνων εις βάρος των διεγερτικών (115). Έχει παρατηρηθεί παθολογική λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, κυρίως του παρασυμπαθητικού, στο 44% των ασθενών. Αντικρουόμενα είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αιτιολογία των κινητικών διαταραχών στη ΓΟΠΝ, αν δηλαδή αυτές είναι η αιτία (πρωτοπαθείς) ή το αποτέλεσμα (δευτεροπαθείς) της παλινδρόμησης και των προκαλούμενων βλεννογονικών βλαβών. Με δεδομένη την αδυναμία πειραματικής πρόκλησης οισοφαγικής βλάβης στον άνθρωπο για μελέτη των κινητικών διαταραχών, έχει παρατηρηθεί αποκατάστασή τους μετά από φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία της ΓΟΠΝ, πράγμα που υποδηλώνει το δευτεροπαθή χαρακτήρα τους. Τα ευρήματα όμως συστηματικών καλά σχεδιασμένων μελετών ενισχύουν την πιθανότητα του πρωτοπαθούς χαρακτήρα των κινητικών ανωμαλιών σε ένα μεγάλο ποσοστό των παλινδρομικών ασθενών αφού: α) δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή τους μετά από επιτυχή συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία, β) συνυπάρχουν οισοφαγικές και γαστροδωδεκαδακτυλικές κινητικές διαταραχές και γ) σε όλες τις περιπτώσεις συγγενούς ΓΟΠΝ υπάρχουν σοβαρές μη αναστρέψιμες κινητικές ανωμαλίες (149).

Η δευτεροπαθής ΓΟΠΝ είναι συχνή διαταραχή σε συγκεκριμένης αιτιολογίας καταστάσεις όπως είναι η εγκυμοσύνη (αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, δράση οιστρογόνων), η πυλωρική στένωση και η σοβαρή γαστροπάρεση (αυξημένος γαστρικός όγκος), το σύνδρομο Zollinger-Ellison (αυξημένος γαστρικός όγκος, αυξημένη οξύτητα), ενώ η τυπικότερη περίπτωση είναι



αυτή της συστηματικής σκληροδερμίας, όπου η προοδευτική μείωση της πίεσης του ΚΟΣ και της ισχύος του περισταλτισμού οδηγεί σε σοβαρή και συχνά επιπλεγμένη ΓΟΠΝ.

### 1.5.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

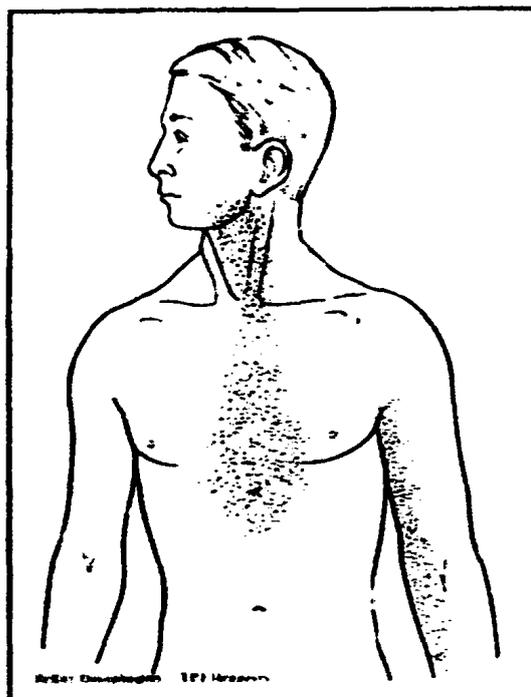
Η ΓΟΠ συνυπάρχουσα ή όχι με ΚΟΤ, εκδηλώνεται με λειτουργικά σημεία και κλινικά συμπτώματα που οφείλονται στα παρακάτω:

- α) στην παρουσία και τη βλαπτική επίδραση του γαστρικού υγρού στον οισοφάγο με ή χωρίς ανάπτυξη οισοφαγίτιδας,
- β) στην πιθανή είσοδο του υγρού αυτού στο βρογχικό δένδρο και την ερεθιστική δράση του,
- γ) στις επιπλοκές της οισοφαγίτιδας.

Η κλασική συμπτωματολογία της ΓΟΠΝ είναι η πύρωση και οι αναγωγές. **Πύρωση** είναι το αίσθημα καύσου με πόνο μεταβαλλόμενης έντασης πίσω από το στέρνο που αρχίζει από την ξιφοειδή απόφυση και ακτινοβολεί προς τα πάνω μέχρι τη βάση του τραχήλου. Η αίσθηση καύσου φτάνει μέχρι το λάρυγγα, τη γωνία της κάτω γνάθου και μπορεί να ακτινοβολεί προς την πλάτη, ενώ συνοδεύεται από όξινη γεύση. Η πύρωση μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα και σπανιότερα από παραισθησίες στο άνω άκρο (εικόνα 9). Η πύρωση είναι αυτόματη, δηλαδή δε συνοδεύεται από προσπάθεια εμετού ή ερυγών κατά την αρχή της έκλυσής της. Αντίθετα ευνοείται από κάθε κίνηση του σώματος που αυξάνει την ενδοκοιλιακή πίεση ή από αλλαγή της θέσης του σώματος που μεταβάλλει τις υδροστατικές συνθήκες. Η άρση βάρους, η δυσκοιλιότητα, ο βήχας κ.τ.λ. επιδεινώνουν την πύρωση ή την εκλύουν συνηθέστερα, ενώ η επίκουση και η κατάκλιση την ευνοούν. Ο Hillemand περιέγραψε το κλασικό «σημείο των υποδημάτων» το οποίο χαρακτηρίζεται από έκλυση οπισθοστερνικού καύσου κατά την επίκουση για την αφαίρεση αυτών (153).

Η πύρωση μπορεί να έχει τη μορφή οπισθοστερνικής δυσφορίας με συνοδό **εφίδρωση** και ίσως **ωχρότητα**, χαρακτήρες που εύκολα στρέφουν την κλινική σκέψη σε στηθαγγική κρίση και σε έμφραγμα μυοκαρδίου (154,155).





**Εικόνα 10 :** Εντοπισμός και ακτινοβολία του πόνου στη ΓΟΠ

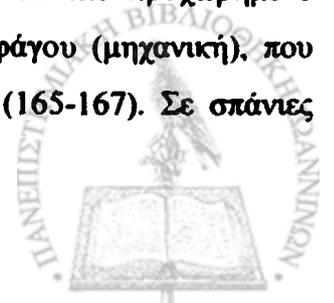
Η νυχτερινή πύρωση είναι συχνή και αφυπνίζει τον πάσχοντα 2 έως 3 ώρες μετά την κατάκλισή του. Μπορεί η νυχτερινή παλινδρόμηση να μη συνοδεύεται από πύρωση τέτοιας έντασης, που να αφυπνίσει τον πάσχοντα, αλλά το πρωί να παρατηρείται χρώση του μαξιλαριού με ποσότητα σιέλου και γαστρικού περιεχομένου. Τα ενοχλήματα αυτά, όχι σπάνια, μπορεί να επαναληφθούν την ίδια ή και για περισσότερες νύχτες, γεγονός που υποχρεώνει τελικά τον πάσχοντα να κοιμάται με δύο μαξιλάρια σε σχεδόν καθιστή θέση ή να περνάει τη νύχτα του στην καρέκλα με έκδηλες τις επιπτώσεις της παρατεινομένης αδυναίας. Όπως προαναφέρθηκε, οι όξινες αναγωγές σχετίζονται με το βαθμό της παλινδρόμησης, αλλά και με την πληρότητα του στομάχου και συμβαίνουν χωρίς καμία προσπάθεια, αντίθετα από την τάση για έμετο ή τον ίδιο τον έμετο, που απαιτεί σύσπαση και κάποια προσπάθεια (156). Ο πόνος είναι ένα συχνό σύμπτωμα, η εκδήλωση του οποίου μπορεί να ποικίλει από αίσθηση βάρους στο επιγάστριο ή κάτω από την ξιφοειδή απόφυση μέχρι διαξιφιστικό πόνο με επέκταση στη μέση και τις ωμοπλάτες. Μπορεί να υπάρξει πόνος ο οποίος ακολουθεί την κατάποση (ωδυνοφαγία) ή εκλύεται μισή περίπου ώρα μετά το φαγητό. Μπορεί να αφορά την κατάποση στερεών μόνο τροφών και όχι υγρών. Μπορεί επίσης να εκδηλώνεται σαν ευαισθησία σε πολύ ζεστά ή και πολύ κρύα υγρά και στα αλκοολούχα διαλύματα. Υπάρχει περίπτωση να βρεθεί αντίσταση κατά την ψηλάφηση στο επιγάστριο στην οξεία φάση του πόνου. Η συχνότητα του άλγους είναι μεγάλη, όπως

αναδείχθηκε από μελέτες σε ασθενείς με βεβαιωμένη ανεπάρκεια του καρδιακού σφιγκτήρα. Το 86% των ασθενών είχαν επιγαστρικό άλγος (157). Οι ασθενείς με ΓΟΠ παραπονούνται συχνά για διάφορα άτυπα πεπτικά ενοχλήματα, όπως: μετεωρισμός, όξινες ερυγές, καθυστερημένη πέψη και επίχριστη γλώσσα. Τα ενοχλήματα αυτά συνοδεύονται συχνά από λόξυγγα και ναυτία.

Στη ΓΟΠ μπορούν υπάρξουν και κλινικά σημεία από το αναπνευστικό. Αυτά οφείλονται στη βλαπτική δράση μικρής ποσότητας παλινδρομούντος υγρού που εισροφάται στους πνεύμονες. Η συνύπαρξη ΓΟΠ και αναπνευστικής συμπτωματολογίας ανευρίσκεται σε ποσοστό 13% περίπου των ασθενών (158). Εκδηλώσεις, όπως ο νυκτερινός παροξυσμικός βήχας κατά την κατάκλιση, είναι εύκολο να αναγνωριστούν από το λεπτομερές ιστορικό και έχουν ποικίλη διάρκεια που αφυπνίζουν τον πάσχοντα. Συνήθως δε συνοδεύονται με απόχρεμψη, μερικές φορές όμως παρατηρείται ήπια κυάνωση (158). Η πρωινή φαρυγγίτιδα ο βήχας που σχετίζεται με τη θέση του σώματος, καθώς και κρίσεις δυσφωνίας είναι σπάνιες εκδηλώσεις (159). Οι υποτροπιάζουσες αναπνευστικές εκδηλώσεις της ΓΟΠ, αφορούν παροξυσμικές (πιο συχνά νυκτερινές) κρίσεις, υποδυόμενες το αλλεργικό άσθμα (160,161). Ο παροξυσμικός νυκτερινός βήχας και οι χρόνιες βρογχοπνευμονοπάθειες, δευτερογενείς της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, είναι τα πιο συχνά σημειολογικά ευρήματα (162,163). Υπήρξαν περιπτώσεις με αιμόπτυση, βρογχεκτασίες και πνευμονική ίνωση, οι οποίες θεωρήθηκαν ως δευτερογενείς βλάβες της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η συσχέτιση αυτή δεν φαίνεται τυχαία, αφού η συνύπαρξη πνευμονικής ίνωσης και κήλης του οισοφαγικού τρήματος με παλινδρόμηση είναι περισσότερο συχνή από μια απλή συνύπαρξη (164). Η σημειολογία αυτή του αναπνευστικού, ιδιαίτερα όταν απουσιάζει η σημειολογία από τον οισοφάγο, (σε μεγάλο ποσοστό 45%) μπορεί να οδηγήσει τον ιατρό σε λάθος διάγνωση.

#### Επιπλοκές της οισοφαγίτιδας.

Αρκετά συχνά η ΓΟΠΝ επιπλέκεται με δυσφαγία, θωρακικά άλγη και αιμορραγίες. Η δυσφαγία είναι όψιμο συνήθως σύμπτωμα και μπορεί να οφείλεται σε ελκωτική οισοφαγίτιδα, που στην περίπτωση αυτή είναι επώδυνη (ωδυνοφαγία) ή σε πεπτική στένωση, αγνοούμενη μέχρι την εκδήλωσή της, αλλά ανώδυνη. Εξελίσσεται με παροξυσμικές κρίσεις επαναλαμβανόμενες, με απότομη έναρξη και αποδρομή κατά τη διάρκεια μακρών χρονικών περιόδων. Στη συνέχεια μεταβάλλεται σε συνεχή μέτρια δυσφαγία για μακρύ χρονικό διάστημα, χωρίς επιπτώσεις στη γενική κατάσταση του ασθενούς. Σε πιο προχωρημένο στάδιο μπορεί να μοιάζει με τη δυσφαγία του καρκίνου του οισοφάγου (μηχανική), που μπορεί άλλωστε να επιπλέξει τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (165-167). Σε σπάνιες



τέλος περιπτώσεις μπορεί να οφείλονται σε δακτύλιο του Schatzki (δακτυλιοειδής στένωση του οισοφάγου) προκαλούμενο, όπως πιστεύεται, από τη ΓΟΠΝ (168).

Το οπισθοστερνικό θωρακικό άλγος της ΓΟΠΝ, αποτελεί χαρακτηριστικό σημείο του οισοφαγικού έλκους, αλλά και της προχωρημένης οισοφαγίτιδας. Το οπισθοστερνικό άλγος μπορεί να αποπροσανατολίζει τη διάγνωση και εσφαλμένα να στρέψει τη διαγνωστική σκέψη προς την καρδιολογική προέλευση του πόνου, γιατί συνήθως απουσιάζει η σαφής σημειολογία της ΓΟΠΝ (155,169).

Η διάβρωση και το έλκος του οισοφάγου μπορεί να προκαλέσουν από μικρές έως κατακλυσμαίες αιμορραγίες με τη μορφή αιματέμεσης ή μέλαινας (43,157). Συνήθως η οισοφαγίτιδα ευθύνεται για μικρές επαναλαμβανόμενες αιμορραγίες, που τελικά προκαλούν μικροκυτταρική υπόχρωμη αναιμία (43,170). Ο βαθμός της βλάβης του οισοφάγου, δεν μπορεί με ασφάλεια να αποδοθεί με τη συμπτωματολογία, διότι δεν είναι πάντα αξιόπιστη για να αποδείξει την ύπαρξη της νόσου ή τη βαρύτητα της νόσου (171,172).

Κατά καιρούς πολλοί προσπάθησαν να εκτιμήσουν τη βαρύτητα της ΓΟΠ βαθμολογώντας τα συμπτώματα των ασθενών με διάφορες κλίμακες κατάταξης. Μια ενδιαφέρουσα κατάταξη προτάθηκε από τους Jamieson G.G. & Duranceau A.C. (173-175).

## 1.5.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΟΠΝ

### 1.5.4.1 Συντηρητική θεραπεία

Η ΓΟΠΝ είναι νόσος με μεγάλη συχνότητα και επίπτωση στο γενικό πληθυσμό, με τάση αυξανόμενη και με την πλειονότητα των ασθενών να έχει ήπιας σοβαρότητας νόσο (176,177).

Τα τελευταία χρόνια γίνεται μια διεθνής προσπάθεια καθορισμού των διαφόρων υποομάδων των παλινδρομικών ασθενών, με βάση τη σοβαρότητα και τη φυσική ιστορία της νόσου, ώστε να μπορεί να γίνεται εξατομικευση της θεραπείας. Σκοπός αυτής της κίνησης είναι να δοθούν κατευθύνσεις για το διαγνωστικό και θεραπευτικό χειρισμό. Η νόσος έχει την τάση να είναι χρόνια σε πολλούς ασθενείς και έτσι η αποτελεσματική θεραπεία συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά υποτροπιών, με αποτέλεσμα να υπάρχει ανάγκη μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί έχουν σαν στόχο τη συμπτωματική ύφεση, την επιύλωση της παλινδρομικής οισοφαγίτιδας (ΠΟ), την πρόληψη των υποτροπιών και την αποφυγή των επιπλοκών.

Η ανύψωση της κεφαλής της κλίνης είναι ένας σωστός χειρισμός για πολλούς ασθενείς με ΓΟΠΝ. Από το χειρισμό αυτό μπορεί να ωφεληθεί ιδιαίτερα ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με νυκτερινά συμπτώματα, μεγάλη νυκτερινή ΓΟΠ στην pHμετρία ή σοβαρή οισοφαγίτιδα ή



ασθενείς που δεν μπορούν να αποφύγουν την άμεση μεταγευματική κατάκλιση, κατά την οποία συμβαίνει η ΓΟΠ (178-182). Οι ρημετρικές μελέτες και η κλινική εμπειρία δείχνουν ότι είναι κλινικά ωφέλιμη η απαγόρευση συγκεκριμένων τροφών (σοκολάτας) ή και οινοπνευματωδών που προκαλούν παλινδρομικά επεισόδια, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ότι η απαγόρευση αυτών των τροφών, έχει κάποια ευνοϊκή επίδραση στην επούλωση της οισοφαγίτιδας (183-185). Σύμφωνα με πρόσφατες εργασίες η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται πως δεν ωφελεί ή ωφελεί ελάχιστα, τουλάχιστον τους ασθενείς χωρίς οισοφαγίτιδα, ενώ είναι αντικρουόμενα τα δεδομένα για το αν αυτό έχει κάποια επίδραση στην επούλωση της οισοφαγίτιδας (186,187). Σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι η ΓΟΠ είναι μια πρωτοπαθής κινητική διαταραχή, συνεπεία βλάβης σε νευρο-μυϊκό επίπεδο, η οποία χαρακτηρίζεται από υποτονία των λείων μυϊκών ινών της γαστροοισοφαγικής συμβολής και συχνά του σώματος του λείου οισοφάγου ή και του στομάχου. Τεκμηριωμένο επίσης είναι (με φαρμακολογικές μελέτες) ότι ευκινητικοί παράγοντες (μετοκλοπραμίδη, δομπεριόνη και περισσότερο η σιζαπρίδη) βελτιώνουν τις μειωμένες τιμές των διαταραγμένων παθοφυσιολογικών παραμέτρων, όπως της πΚΟΣ, της ισχύος του οισοφαγικού περισταλτισμού και της γαστρικής κένωσης, ενώ δεν έχει αναγνωρισθεί μείωση του αριθμού των πχΚΟΣ. Σε κλινικό όμως επίπεδο η ευεργετική αυτή δράση γίνεται αντιληπτή μόνο στην ήπιας σοβαρότητας νόσο, πιθανώς γιατί οι υποκείμενες παθοφυσιολογικές διαταραχές στη μέτρια ή σοβαρή νόσο είναι τόσο σοβαρές, που δεν είναι δυνατό να αποκατασταθούν (188). Στον επόμενο πίνακα αναφέρονται οι ομάδες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ΓΟΠΝ (πίνακας I).

Είναι ευνόητο ότι η κύρια θεραπευτική επιλογή είναι αυτή της μείωσης της γαστρικής έκκρισης, αφού το οξύ είναι ο βασικότερος βλαπτικός παράγοντας για την πρόκληση συμπτωμάτων και βλεννογονικών βλαβών (189). Σήμερα υπάρχει η δυνατότητα να μειώσουμε τη γαστρική έκκριση σε βαθμό ανάλογο της σοβαρότητας της νόσου. Οι δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό είναι οι ανταγωνιστές των  $H_2$  υποδοχέων της ισταμίνης ( $AH_2I$ ) και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ). Έχει βρεθεί ότι οι  $AH_2I$  σε συνήθη δόση δεν επουλώνουν την οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Η αποτελεσματικότητα της συνήθους δόσης  $AH_2I$  και της σιζαπρίδης είναι βασικά η ίδια, τόσο στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση Α και Β βαθμού, όσο και στους ασθενείς με ενδοσκοπικά αρνητική ΓΟΠΝ, αλλά η σιζαπρίδη ήταν η πλέον αποτελεσματική στις περιπτώσεις με συνυπάρχοντα δυσπεπτικά συμπτώματα συνεπεία καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (190,191).





υποχωρούν με την αρχική αντιεκκριτική αγωγή, αλλά, όπως προαναφέρθηκε, καταργήθηκε (195). Υπάρχουν δύο βασικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ στην οξεία φάση: η «step up» και η «step down». Η στρατηγική «step up», που χρησιμοποιείται κυρίως στη πρωτοβάθμια περίθαλψη, αρχίζει με την εφαρμογή των αντιπαλινδρομικών οδηγιών με ή χωρίς αντιόξινα και προοδευτική αύξηση της δραστηριότητας των φαρμάκων ανάλογα με τη συμπτωματική ανταπόκριση. Πλεονέκτημα της τακτικής αυτής είναι ότι χρησιμοποιείται το κατά το δυνατόν απλούστερο και φθηνότερο φάρμακο, αλλά δεν είναι αποτελεσματική ή χρειάζεται πολύς χρόνος θεραπείας και μεταβολές στις περιπτώσεις σοβαρής νόσου. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η καλύτερη αρχική θεραπευτική επιλογή είναι η χρήση ΑΑΠ (196,197,194), με δυνατότητα εφαρμογής στη συνέχεια μιας "stepdown" θεραπείας. Το αποτέλεσμα της πρακτικής αυτής (που είναι πλέον διεθνώς η δημοφιλέστερη ακόμη και στην αντιμετώπιση σοβαρής νόσου) είναι άμεσο και ενίοτε διαγνωστικό (183). Μετά την αποτελεσματική αρχική θεραπεία γίνεται προσπάθεια διακοπής της. Αν τα συμπτώματα δεν υποτροπιάσουν, τότε αρκεί η κλινική παρακολούθηση των ασθενών χωρίς θεραπεία. Αν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν, οι μη ενδοσκοπηθέντες ασθενείς θα πρέπει να ενδοσκοπηθούν. Αν δεν υπάρχει σοβαρή ΠΟ τότε θα πρέπει να επαναχορηγηθεί η αρχική θεραπεία. Υποτροπή των συμπτωμάτων μετά από μια δεύτερη προσπάθεια διακοπής της θεραπείας αυτής θέτει την ένδειξη για μακροχρόνια θεραπεία.

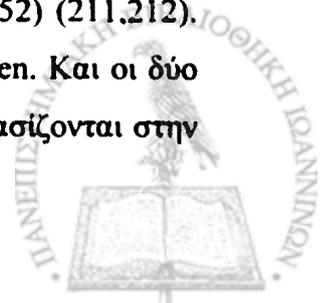
*Μακροχρόνια θεραπεία συντηρήσεως.* Η ΓΟΠΝ ως γνωστό έχει μία τάση χρονιότητας και ως εκ τούτου τα συμπτώματα ή και η οισοφαγίτιδα υποτροπιάζουν πολύ συχνά μετά τη διακοπή της - έστω και αποτελεσματικής - αρχικής θεραπείας. Τα ποσοστά υποτροπής της ΓΟΠΝ με οισοφαγίτιδα ή χωρίς είναι σχεδόν τα ίδια και κυμαίνονται από 50% σε 6 μήνες μέχρι 80-90% (198,199). Η αποτελεσματικότητα της συντηρητικής θεραπείας είναι πολύ υψηλή ακόμη και στη μικρή υποομάδα ασθενών που χρειάζονται πολύ μεγάλη δόση ΑΑΠ. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ελάχιστες περιπτώσεις καλά τεκμηριωμένης ΓΟΠΝ που δεν ανταποκρίνονται στην ισχυρή αντιπαλινδρομική θεραπεία. Οι παράγοντες που ευθύνονται γι' αυτό είναι η συνύπαρξη "αλκαλικής" παλινδρόμησης, η γαστρική στάση, και η μη συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη των φαρμάκων σε μακροχρόνια βάση. Όλοι οι ασθενείς με ΓΟΠΝ που έχουν ανάγκη συνεχούς μακροχρόνιας θεραπείας με συνήθη ή αυξημένη δόση ΑΑΠ είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία.



### 1.5.4.2 Χειρουργική θεραπεία.

Η εξέλιξη της χειρουργικής θεραπείας της ΓΟΠΝ αντανανακλά τη βαθμιαία κατανόηση της φυσικής ιστορίας της. Αρχικά τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ αποδόθηκαν στην ύπαρξη κήλης του οισοφαγικού τρήματος, αλλά η εγχειρητική ελάττωση του εύρους του τελευταίου είχε απογοητευτικά αποτελέσματα (200). Το 1938 ο Harrington ανακοινώνει τα αποτελέσματα της επέμβασής του που συνίσταται στην ανάταξη της κήλης, σμίκρυνση του οισοφαγικού τρήματος με συρραφή των σκελών και καταστροφή του αρ. φρενικού νεύρου (201). Ο Phillip Allison ήταν ο πρώτος που σύνδεσε την ύπαρξη κήλης με την παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο και εισήγαγε τον όρο "οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση" καθώς και την ομώνυμη εγχείρηση το 1946 και την τροποποίησή της 5 χρόνια αργότερα (202,203)). Η εγχείρηση Allison δίνει έμφαση στην ανάγκη τοποθέτησης της καρδιάς στην φυσιολογική ενδοκοιλιακή θέση της για τη βελτίωση της λειτουργίας της. Εκτελείται με θωρακοτομή και φρενικοτομή, αλλά, παρότι εκτελέσθηκε ευρέως, δε συνοδεύτηκε με καλά αποτελέσματα, έχοντας επιπλέον τη νοσηρότητα της θωρακοτομής. Γι' αυτό και έχει πλήρως εγκαταλειφθεί. Η εγχείρηση Allison αποτελεί μορφή γαστροπηξίας και έδωσε αφορμή για την επινόηση πολλών άλλων τύπων γαστροπηξίας. Από τον Collis το 1954 περιγράφεται η συρραφή του θόλου του στομάχου επί του οισοφάγου και η σμίκρυνση του οισοφαγικού τρήματος με πρόσθια συρραφή των σκελών του διαφράγματος (204). Ο Boerema το 1958 εισάγει την πρόσθια γαστροπηξία, με την καθήλωση του ανώτερου τμήματος του ελάσσονος τόξου του στομάχου επί του κοιλιακού τοιχώματος στη λευκή γραμμή (205). Ο Lortat-Jacob (1957) εφαρμόζει: α) ελάττωση του εύρους του οισοφαγικού τρήματος με ραφές επί των σκελών του τρήματος πίσω από τον οισοφάγο, μετά από παρασκευή και κατάσπαση αυτού στην κοιλιά, β) συρραφή του δεξιού χείλους του θόλου του στομάχου στο αριστερό χείλος του κοιλιακού οισοφάγου και τέλος γ) την καθήλωση του θόλου του στομάχου στο αριστερό ημιδιάφραγμα (206). Το 1964 εισάγεται η συνδεσμική καρδιοπηξία με τη χρήση του στρογγύλου συνδέσμου από τον Pardinielli (207) και ακολουθούν παραλλαγές από τον Rampal το 1964 και Narbona το 1979 (208,209). Περισσότερο δημοφιλής αποδείχθηκε η οπίσθια γαστροπηξία του Hill, κατά την οποία καθλώνεται η γαστροοισοφαγική συμβολή οπισθίως επί του μέσου τοξοειδούς συνδέσμου και σμικρύνεται το εύρος του οισοφαγικού τρήματος (210).

Με άλλες τεχνικές επιχειρήθηκε συγκράτηση του κοιλιακού οισοφάγου στη φυσιολογική του θέση με διαφορετικό τρόπο. Ο Sweet περιέγραψε την κατασκευή περιχειρίδος από το θόλο του στομάχου, μέσα στην οποία εγκολεαζόταν ο οισοφάγος (Sweet 1948\_1952) (211,212). Ακολούθησαν αμέσως οι θολοπτυχώσεις κατά Belsey Mark IV και κατά Nissen. Και οι δύο μοιάζουν με την από τον Sweet περιγραφείσα αντιαναγωγική επέμβαση και βασίζονται στην



πτύχωση του θόλου του στομάχου γύρω από το ενδοκοιλιακό τμήμα του οισοφάγου, για 240° στην Belsey Mark IV που εκτελείται με θωρακοτομή (213) ( Belsey & Skinner 1967) και για 360° στην Nissen (214). Αρκετές τροποποιήσεις έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα. Η Dor προσθία 180° και η Touret οπισθία 180° ανήκουν στην κατηγορία της μερικής θολοπτύχωσης (215,216). Το 1979 οι Angelchik & Cohen επινόησαν την εφαρμογή ενός δακτυλίου από σιλικόνη, ο οποίος εφαρμοζόταν εύκολα, ακόμη και από μη έμπειρους χειρουργούς και περιβρογχίζει το κοιλιακό τμήμα του οισοφάγου (217). Η απότομη εκτίναξη της τεχνολογίας στα ύψη την τελευταία δεκαετία, δεν άφησε ανεπηρέαστη την ιατρική γενικότερα αλλά και τη χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση της ΓΟΠΝ. Οι αλλαγές αυτές μας επέτρεψαν αφενός την καλύτερη μελέτη των επιμέρους παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου και αφετέρου την εφαρμογή της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής στην εκτέλεση αντιπαλινδρομικών επεμβάσεων. Αλλαγές όμως είχαμε, όπως αναφέρθηκε στη προηγούμενη ενότητα, με την εμφάνιση νέων αποτελεσματικών αντιεκκριτικών παραγόντων, οι οποίοι μετέβαλλαν δραματικά το εύρος των ενδείξεων της χειρουργικής θεραπείας. Το γεγονός που έχει αλλάξει δραματικά τα δεδομένα στην αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ είναι η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής προσέγγισης στην εκτέλεση αντιπαλινδρομικών επεμβάσεων. Η λαπαροσκοπική οδός συνεπάγεται ελάχιστο μετεγχειρητικό πόνο, μικρότερη νοσηρότητα, ταχύτερη ανάρρωση και επάνοδο στην εργασία, παρόμοια λειτουργικά αποτελέσματα και έλεγχο της παλινδρόμησης και μικρότερο κόστος σε σύγκριση με την ανοικτή προσπέλαση (218-220). Η σοβαρή ΓΟΠΝ συνεπάγεται ανατομική διαταραχή των επιμέρους ανατομικών στοιχείων της γαστροοισοφαγικής συμβολής, όπως μη ανατασσόμενη ΚΟΤ και ανεπάρκεια του ΚΟΣ. Η σοβαρή αυτή διαταραχή απαιτεί χειρουργική αποκατάσταση. Από την άλλη πλευρά η φαρμακευτική αγωγή αντιμετωπίζει μεν τα συμπτώματα και επουλώνει την οισοφαγίτιδα, δεν θεραπεύει όμως αιτιολογικά κανένα από τους επιμέρους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου. Η φυσική ιστορία της νόσου έχει δείξει ότι ένα ποσοστό 30% των ασθενών με ΓΟΠΝ έχει επιμένουσα, αλλά μη επιδεινούμενη κλινική εκδήλωση που χρήζει διαλείπουσας συντηρητικής αντιεκκριτικής αγωγής, το υπόλοιπο δε 22% των ασθενών χαρακτηρίζεται από επιμένοντα και επιδεινούμενα συμπτώματα, που επιβάλλουν τη συνεχή και εντονότερη θεραπευτική παρέμβαση. Η τελευταία αυτή ομάδα των ασθενών είναι υποψήφια για χειρουργική θεραπεία (221,222).



**Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας:**

- η αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής με ΑΑΠ
- η μέτριας και μεγάλης βαρύτητας παλινδρομική νόσος, σε νεαρής και μέσης ηλικίας ασθενείς, που για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της οισοφαγίτιδας απαιτείται μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή
- η συνύπαρξη βαριάς ΓΟΠΝ με μη ανατασσόμενη ΚΟΤ (223-225)
- η παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον οισοφάγο (κίνδυνος ανάπτυξης οισοφάγου Barrett)
- οισοφάγος Barrett
- πεπτικό έλκος, πεπτική στένωση δακτύλιος Schatzki
- έξω-οισοφαγικές εκδηλώσεις της ΓΟΠΝ με χρόνια βήχα (βρογχικό άσθμα) εξαιτίας των μικροεισροφήσεων (226,227)
- οι ασθενείς που δεν συμμορφώνονται με τη συνεχή λήψη αντιεκκριτικών φαρμάκων

Το είδος της χειρουργικής επέμβασης που θα επιλεγεί ακολουθεί έως σήμερα (πλην εξαιρέσεων) το θεραπευτικό αλγόριθμο (πίνακας 2) της ομάδας του De Meester (226-227).

Πίνακας 2: Επιλογή θεραπείας με τον αλγόριθμο της ομάδας De Meester

ΓΟΠ σε όρθια θέση φυσιολογική πΚΟΣ απουσία οισοφαγίτιδας	συντηρητική αγωγή
ΓΟΠ σε ύπτια θέση χαμηλή πΚΟΣ παρουσία οισοφαγίτιδας παρουσία δωδεκαδακτυλικού υγρού	λαπαροσκοπική προσέγγιση χαλαρή θολοπλαστική Nissen
επηρεασμένη κινητικότητα του σώματος ύπαρξη στένωσης ή βραχυοισοφάγου	επιλεγμένη επέμβαση (λαπαροσκοπική ή ανοικτή)
απώλεια κινητικότητας οισοφάγου	οισοφαγεκτομή

Στόχοι των αντιαναγωγικών χειρουργικών επεμβάσεων για κατάργηση της παθολογικής παλινδρόμησης και θεραπεία των συμπτωμάτων της ΓΟΠ

- αποκατάσταση της ανατομίας (ΚΟΤ)

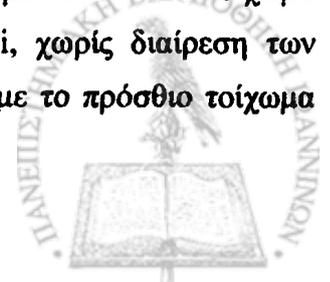


- αποκατάσταση του βαλβιδικού μηχανισμού ΚΟΣ (συμπλησίαση των σκελών του διαφράγματος, αντιπαλινδρομική βαλβίδα με την κατασκευή θολοπλαστικής)
- καθήλωση του τμήματος του οισοφάγου που περιβάλλεται από την θολοπλαστική κάτω από το διάφραγμα

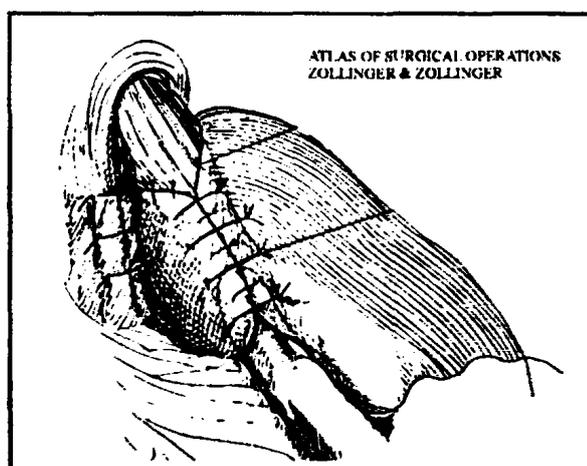
Οι αντιαναγωγικές (αντιπαλινδρομικές) χειρουργικές επεμβάσεις είναι οι ακόλουθες:

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

Η γαστροπηξία κατά **Hill** συνίσταται σε συρραφή της πρόσθιας και οπίσθιας επιφάνειας του ελάσσονος τόξου του στομάχου μεταξύ τους στο ύψος της καρδιο-οισοφαγικής συμβολής, με αποτέλεσμα την εκκόλπιση του κοιλιακού οισοφάγου και καθήλωση με ράμματα της περιοχής στο μέσο τοξοειδή σύνδεσμο (προαορτική περιτονία). Η μερική θολοπλαστική κατά **Belsey-Mark IV**, εκτελείται με αριστερή διαθωρακική προσπέλαση και συνίσταται σε περιβολή του κοιλιακού οισοφάγου από το γαστρικό θόλο κατά 270<sup>0</sup> με δύο σειρές διακεκομμένων ραμμάτων δια μέσου των σκελών του διαφράγματος, τα οποία ακολούθως συμπλησιάζονται, πάνω από την θολοπλαστική. Η γαστροπλαστική κατά **Collis** είναι η εγχείρηση για βραχυοισοφάγο με πεπτική στένωση. Συνίσταται σε επιμήκυνση του οισοφάγου με τη χρήση του τμήματος του κεντρικού στομάχου κατά μήκος του ελάσσονος τόξου και διαίρεση του στομάχου μέχρι την καρδιακή εντομή, με τη χρήση συρραπτικού εργαλείου τύπου GIA. Η επέμβαση συμπληρώνεται με ολική ή μερική θολοπλαστική. Η πιο διαδεδομένη αντιαντιαναγωγική εγχείρηση είναι η θολοπλαστική κατά **Nissen** με δύο βασικές τροποποιήσεις: α) την κλασική θολοπλαστική κατά Nissen με απολίνωση και διαίρεση των βραχέων γαστρικών αγγείων και τον περιβρογχισμό του οισοφάγου με το οπίσθιο τοίχωμα του θόλου του στομάχου και β) την θολοπλαστική Nissen-Rosetti, χωρίς διαίρεση των βραχέων γαστρικών αγγείων και τον περιβρογχισμό του οισοφάγου με το πρόσθιο τοίχωμα



του θόλου του στομάχου. Σύμφωνα με την αρχική της περιγραφή συνίσταται σε πλήρη περιβροχισμό του παρασκευασθέντος κατωτέρου οισοφάγου από τον θόλο του στομάχου (θολοπτύχωση) για μήκος 5 cm και με κατώτερο όριο τη γαστροοισοφαγική συμβολή. Δημιουργεί ισχυρό αντιαναγωγικό μηχανισμό, αλλά οι σημαντικές επιπλοκές οδήγησαν σε τροποποιήσεις της αρχικής μεθόδου με σημαντικότερη την κατασκευή χαλαρής θολοπτύχωσης. Η θολοπτύχωση Nissen εκτελείται μέσω κοιλιακής τομής συνήθως, αλλά και μέσω θωρακοτομής, ιδιαίτερα όταν ειδικές συνθήκες το απαιτούν (διάχυτος οισοφαγικός σπασμός, βραχύς οισοφάγος). Παρασκευάζεται ο κοιλιακός οισοφάγος, διατέμνονται τα βραχέα γαστρικά αγγεία και κινητοποιείται ο θόλος του στομάχου, συγκλείεται το οισοφαγικό τρήμα με ραφές επί των σκελών και γίνεται η θολοπτύχωση με οδηγό ενδοοισοφαγικό κηρίο διαμέτρου 60 Fr. Το μήκος της θολοπτύχωσης επί του κοιλιακού οισοφάγου κυμαίνεται από 5 cm (κλασική Nissen και τροποποιημένη κατά Rosetti-Hell) μέχρι 1 cm (χαλαρή θολοπτύχωση κατά DeMeester) (228) (εικόνα 11).



**Εικόνα 11 : Η θολοπλαστική επέμβαση Nissen**

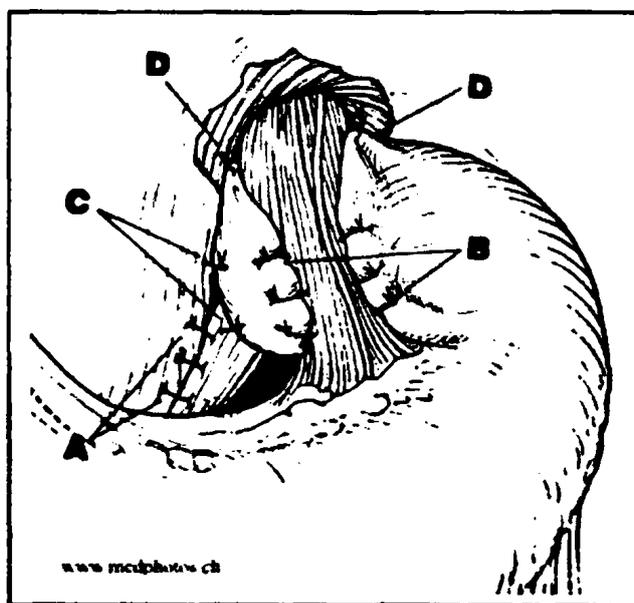
Φαίνεται πως η θολοπτύχωση εκθέτει το σφιγκτήρα στο περιβάλλον της αυξημένης γαστρικής πίεσης αυξάνοντας την πίεση ηρεμίας του. Ενώ όμως επιτρέπει τη χάλαση του ΚΟΣ κατά την κατάποση, δημιουργεί ένα βαλβιδικό σύστημα μιας κατεύθυνσης, το οποίο δεν επιτρέπει τον έμετο και τις ερυγές. Αποτέλεσμα του τελευταίου είναι η διάταση του στομάχου από τον καταποθέντα αέρα, ιδιαίτερα μετά τα γεύματα (gas bloat syndrom) γεγονός που προκαλεί έντονη δυσφορία σε ποσοστό 8-10% των ασθενών (229,230). Η θολοπτύχωση



δημιουργεί κλειστό χώρο και ο συνδυασμός αδυναμίας αποχέτευσης αυτής και γαστρικής έκκρισης δημιουργεί ελκογόνο περιβάλλον. Έλκη αναπτύσσονται σε 1-3% των περιπτώσεων και επιπλέκονται με αιμορραγίες, διατρήσεις και ακόμη συρίγγια του στομάχου με το περικάρδιο, το μεσοθωράκιο, το διάφραγμα, τους βρόγχους, και την αορτή (231-234). Η θεραπεία αυτών των επιπλοκών είναι δύσκολη και με υψηλή θνητότητα. Δυσφαγία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, για να σταθεροποιηθεί στο 5-8% αργότερα. Η δυσφαγία μπορεί να οφείλεται στη σφικτή θολοπτύχωση, ολίσθηση της θολοπτύχωσης ή διολίσθηση όλης της κατασκευής στο μεσοθωράκιο, αδιάγνωστη αχαλασία, σκληροδερμία, διάχυτο οισοφαγικό σπασμό. Το σύνδρομο dumping περιγράφεται σαν σπάνια επιπλοκή της νόσου (235). Όπως ήδη αναφέρθηκε η αντιαναγωγική ιδιότητα της εγχείρησης Nissen είναι μεγάλη. Συγκεντρωτική μελέτη 4 μεγάλων σειρών με συνολικά 1141 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση Nissen, με παρακολούθηση επί 1-12 έτη αναφέρει καλό κλινικό αποτέλεσμα σε ποσοστό 87%, περιεγχειρητική θνητότητα σε 1% και υποτροπή της νόσου σε 7%. Σε ποσοστό 8% των ασθενών υπήρχε δυσφαγία και το σύνδρομο της γαστρικής διάτασης (236-239). Το 1974 ο **DeMeester**, χρησιμοποιώντας την 24ωρη pHμετρία, τη μανομετρία και τυποποιημένο πίνακα κατάταξης των κλινικών ευρημάτων, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, συνέκρινε τις επεμβάσεις Nissen, Hill και Belsey Mark IV και διαπίστωσε σημαντική υπεροχή της Nissen έναντι των άλλων (240). Ο Macintyre το 1990 σε 154 ασθενείς με χρόνο παρακολούθησης 5-15 έτη διαπίστωσε καλή έκβαση σε 85%, δυσφαγία και γαστρική διάταση σε 17%, και διάρροια σε 6% (241). Απουσία συμπτωμάτων σε 79% και συμπτώματα κατηγορίας Visick 1 σε 85%, μετά 20ετή παρακολούθηση των ασθενών, αναφέρονται από τον Grande το 1994 (242). Η συχνότερη αιτία αποτυχίας της εγχείρησης Nissen είναι η ολίσθηση της θολοπτύχωσης και η έξοδος της καρδίας από τον περιβροχισμό του θόλου (243). Με την εισβολή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής η εγχείρηση Nissen, όπως και άλλες αντιαναγωγικές επεμβάσεις, εκτελούνται πλέον λαπαροσκοπικά. Οι Jamieson και συν. 1994 και Hinder & DeMeester 1994 περιέγραφαν τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής εγχείρησης Nissen, σε 155 και 198 ασθενείς αντίστοιχα, παρόμοια με αυτά της ανοικτής εγχείρησης, μετά από παρακολούθηση 3 ως 32 μηνών. Επιπρόσθετα ανέφεραν σημαντική μείωση της μετεγχειρητικής νοσηλείας σε 3 μόνο ημέρες (244,245). Σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 940 ασθενών, από τους οποίους ποσοστό 85% υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική Nissen και 15% σε λαπαροσκοπική Hill, αναφέρεται μετατροπή σε λαπαροτομία σε ποσοστό 6%, θνητότητα 0,1%, μέση μετεγχειρητική νοσηλεία 5 ημερών και πρόσκαιρα αποτελέσματα παρόμοια με αυτά των ανοιχτών μεθόδων, μετά από

παρακολούθηση για χρονικό διάστημα 3 μηνών (246). Παρά το μικρό χρονικό διάστημα εφαρμογής της μεθόδου, διαπιστώνεται κάποια υπεροχή της στη μείωση της μετεγχειρητικής νοσηλείας των ασθενών, στην ελάττωση του χρόνου επανόδου στην εργασία, ενώ παρατηρούνται και καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα (247,248).

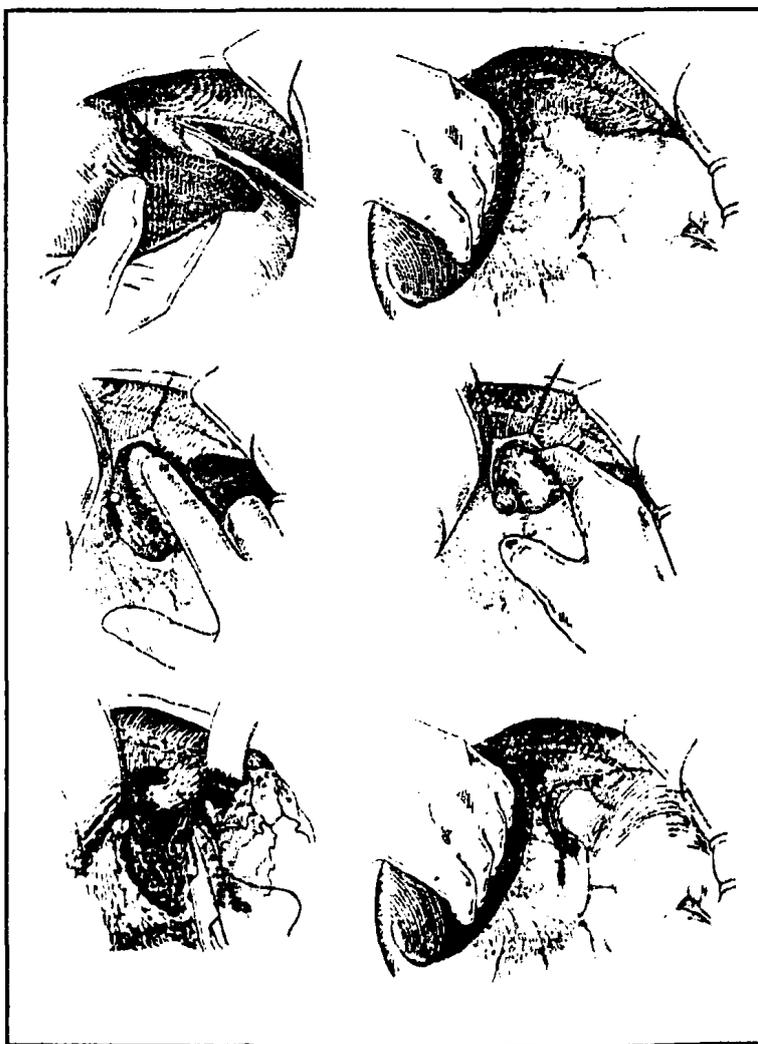
Η οπίσθια μερική θολοπλαστική κατά **Touret** καθλώνει το θόλο του στομάχου, όχι εμπρός από τον οισοφάγο, όπως γίνεται στην θολοπλαστική κατά **Nissen**, αλλά στις δύο πλευρές του πρόσθιου τοιχώματος του οισοφάγου, αφήνοντας ακάλυπτο το πρόσθιο τοίχωμά του. Η όλη θολοπλαστική καθλώνεται στα συμπλησιασμένα σκέλη του διαφράγματος. Κατά την εγχείρηση αυτή ο θόλος του στομάχου φέρεται πίσω από τον οισοφάγο και τον περιβρογχίζει κατά  $180^{\circ}$  (**Touret**) ή, σύμφωνα με τροποποιήσεις μέχρι  $270^{\circ}$  (**Boutelier & Jonsell**), ενώ το δεξιό όριο του θόλου συρράπτεται επί του δεξιού σκέλους του διαφράγματος (εικόνα 12) (249,250).



**Εικόνα 12 :** Η οπίσθια θολοπλαστική επέμβαση **Touret**

Κατά την πρόσθια ημιθολοπλαστική κατά **Dor** η πρόσθια επιφάνεια του γαστρικού θόλου φέρεται εμπρός από τον οισοφάγο και καθλώνεται στο δεξιό σκέλος του διαφράγματος. Μπορεί δε να γίνει ως συμπληρωματική αντιαναγωγική επέμβαση της μυοτομής κατά **Heller** καλύπτοντας το μυοτομημένο τμήμα. Οι **Watson** και συν περιέγραψαν την ομώνυμη επέμβαση, που είναι τροποποίηση της **Dor**, κατά την οποία παρασκευάζονται και συμπλησιάζονται τα σκέλη του διαφράγματος και η πρόσθια επιφάνεια του γαστρικού θόλου. Φερόμενη εμπρός από τον οισοφάγο, καθλώνεται με δύο σειρές ραμμάτων αφενός στη δεξιά πλευρά του οισοφάγου αφετέρου στα συμπλησιασμένα σκέλη του διαφράγματος. Η

επέμβαση **Lortat-Jacob** περιλαμβάνει την κατάσπαση του κοιλιακού οισοφάγου υποδιαφραγματικά, τη σμίκρυνση του οισοφαγικού τρήματος με τη συμπλησίαση των σκελών του διαφράγματος, ώστε να καταλείπεται χώρος που να επιτρέπει ακώλυτα τη δίοδο του δείκτη του χειρουργού (251). Η αποκατάσταση της εντομής του His έτσι, ώστε να εξασφαλίζεται η ανατομική ακεραιότητα της οισοφαγοκαρδιακής περιοχής, γίνεται με τη συρραφή του δεξιού χείλους του θόλου του στομάχου επί του οισοφάγου σε μήκος 4-5 cm και στη συνέχεια την αποκατάσταση του φρενογαστρικού συνδέσμου, με τη συρραφή με χωριστές ραφές του θόλου του στομάχου επί του διαφράγματος. Η επέμβαση Lortat Jacob είναι εύκολη στην εκτέλεσή της, ακίνδυνη και χωρίς επιπλοκές. Η εκτίμηση των απώτερων και μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της δείχνει ελαφρώς αυξημένο ποσοστό υποτροπών, σχετικά με άλλες τεχνικές.(252) (εικόνα 13).



**Εικόνα 13** : Η εγχείρηση Lortat-Jacob..

## 1.6 ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΣΤΗ ΓΟΠΝ

Οι παρακλινικές εξετάσεις, που χρησιμοποιούνται στη μελέτη του οισοφάγου και του φαινομένου της γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης, είναι πολλές και οι περισσότερες από αυτές απαιτούν εξειδικευμένα ιατρεία και ιατρούς. Η πολυπαραγοντικότητα της νόσου, συνεπάγεται το μέγεθος της δυσκολίας να προσδιοριστεί με αυστηρότητα, έτσι ώστε να τεθεί η σωστή διάγνωση και να επιχειρηθεί η καλύτερη δυνατή θεραπεία της. Οι παρακλινικές εξετάσεις του οισοφάγου και της ΓΟΠΝ διακρίνονται σε δύο βασικές ομάδες, τις απεικονιστικές μεθόδους και τις λειτουργικές δοκιμασίες.

- **Απεικονιστικές μέθοδοι**

- Ακτινολογικός έλεγχος
- Ακτινοσκόπηση
- Ακτινογράφιση
- Ακτινο-φωτο-κινηματογράφηση ή βιντεοσκόπηση
- Ενδοσκόπηση-Λήψη βιοψιών

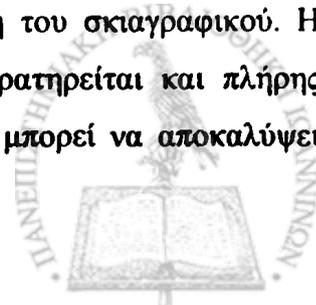
- **Λειτουργικές δοκιμασίες διερεύνησης**

- Μανομετρία οισοφάγου  
*στατική (on-line)*  
*24ωρη φορητή*
- ρΗμετρία
- 24ωρη φορητή συνδυασμένη ρΗμετρία-μανομετρία
- 24ωρη μέτρηση της ενδοοισοφαγικής χολερυθρίνης
- Δοκιμασίες πρόκλησης οισοφαγικού πόνου  
*διάταση ενδοοισοφαγικού μπαλονιού*  
*ενδοοισοφαγική έγχυση οξέος (Bernstein test)*  
*δοκιμασία εδروفωνίου (Tensilon test)*
- Σπινθηρογράφημα  
*έλεγχος χρόνου διόδου στον οισοφάγο*  
*μελέτη ΓΟΠ*  
*ανάδειξη πνευμονικών εισροφήσεων (παιδιά)*
- Ηλεκτρομυογραφία (ερευνητική χρήση)
- U/S άνω κοιλίας με ειδικό γέυμα για έλεγχο δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (ερευνητική χρήση)



### 1.6.1 ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Η ακτινολογική μελέτη με βάριο ήταν η πρώτη μέθοδος για την απεικόνιση του οισοφάγου, του στομάχου και του δωδεκαδάκτυλου, τη θέση της καρδιάς, καθώς και τη μελέτη της οισοφαγικής κινητικότητας και της λειτουργικότητας των σφιγκτήρων (ΑΟΣ, ΚΟΣ, πυλωρικού σφιγκτήρα), με ειδικότητα και ευαισθησία που δεν διέφεραν σημαντικά από αυτές της οισοφαγικής μανομετρίας (253-255). Ο ακτινολογικός έλεγχος έχασε πολύ από το ενδιαφέρον του μετά από τη διάδοση της ενδοσκόπησης η οποία είναι πλέον εύκολη στην καθημερινή πρακτική (ιδιαίτερα για την αποκάλυψη των επιπλοκών της οισοφαγίτιδας). Παρ' όλα αυτά κρατάει την πρωταρχική θέση πριν από τη χειρουργική επέμβαση, γιατί προσδιορίζει τις ανατομικές-μορφολογικές διαταραχές, το μήκος του οισοφάγου και το αν η οισοφαγίτιδα έχει προκαλέσει ήδη βράχυνση αυτού. Η εξέταση γίνεται αρχικά με μεμονωμένες καταπόσεις βαρίου. Στον ασθενή δίδεται η εντολή να καταπιεί μια γουλιά (8-10ml) βαρίου και μετά να κρατήσει το στόμα του ανοικτό, ώστε να μην δημιουργηθεί δεύτερο περισταλτικό κύμα. Συνολικά ελέγχεται η κινητική ανταπόκριση του οισοφάγου τουλάχιστον σε πέντε τέτοιες καταπόσεις, οι οποίες πρέπει να απέχουν χρονικά μεταξύ τους πάνω από 20 sec (ανερέθιστη περίοδος του οισοφάγου) (256,257). Η ακτινοσκοπική παρακολούθηση της μετακαταποτικής οισοφαγικής συσπαστικής ανταπόκρισης μπορεί να αποκαλύψει τις διάφορες διαταραχές του οισοφαγικού περισταλτισμού. Ακολουθεί η μελέτη και η περιγραφή του ρυθμού της οισοφαγικής κένωσης (οισοφαγικού χρόνου διόδου) των υγρών και των στερεών. Με ταυτόχρονη ακτινολογική και μανομετρική μελέτη, είναι τεκμηριωμένο, ότι οι οισοφαγικές περισταλτικές συσπάσεις στον περιφερικό οισοφάγο είναι προωθητικές αν έχουν ύψος  $>25$  mm Hg. Σε ασθενέστερες συσπάσεις διακόπτεται η προώθηση των βλωμών, με αποτέλεσμα την ενδοοισοφαγική παλινδρόμησή τους (escape phenomenon) (258). Στις περιπτώσεις δυσφαγίας στα στερεά, και όταν δεν αναγνωρίζεται η παθολογική οισοφαγική δίοδος του βαρίου στην κατακεκλιμένη θέση, η εξέταση θα πρέπει να συνεχιστεί με χορήγηση στερεού βλωμού. Ο βλωμός είναι ένα εμβαπτισμένο σε βάριο κομμάτι ψωμί, που είναι γενικά ένας "δύσκολος" βλωμός. Αν ο οισοφαγικός χρόνος διόδου του στερεού βλωμού είναι φυσιολογικός, τότε θα πρέπει να αποκλεισθεί η ύπαρξη οργανικής στένωσης με τη χρησιμοποίηση δισκίων βαρίου ή άλλες απεικονιστικές μεθόδους (CT, MRI). Ο ΚΟΣ χαλαρώνει μετά ελάχιστα δευτερόλεπτα μετά την έναρξη του πρωτογενούς κύματος και παραμένει σε χάλαση μέχρι να περάσει όλη η στήλη του σκιαγραφικού. Η παθολογική χάλαση μπορεί να είναι μερική, μπορεί όμως να παρατηρείται και πλήρης αδυναμία χάλασης. Η τεχνική της διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης μπορεί να αποκαλύψει



βλάβες στη μορφολογία του τοιχώματος και του βλεννογόνου του περιφερικού οισοφάγου, αλλά στην κλινική πράξη αυτό ελέγχεται καλύτερα με την ενδοσκόπηση.

Η ακτινολογική μελέτη της ΓΟΠΝ περιλαμβάνει την εκτίμηση της επάρκειας του περισταλισμού, την τεκμηρίωση και τον καθορισμό του τύπου και του μεγέθους της διαφραγματοκήλης και την πρόκληση ΓΟΠ σε θέση Trendelenburg. Ο έλεγχος για ανάδειξη και μελέτη της ΚΟΤ γίνεται με προκλητή αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως μέσω της δοκιμασίας Valsalva και της τοποθέτησης ενός ογκώδους αντικειμένου (μαξιλάρι) στην περιοχή του επιγαστρίου. Οι δυνατότητες της ακτινολογικής μελέτης στην ΓΟΠΝ είναι:

#### Ποιοτική εκτίμηση της οισοφαγικής κάθαρσης

- επάρκεια περισταλισμού
- οισοφαγικός χρόνος διόδου υγρών στερεών
- παθολογικές συσπάσεις

#### Μελέτη διαφραγματοκήλης

- τύπος
- μέγεθος
- ανατασόμενη ή μη (βραχυοισοφάγος;)

#### Ποιοτική μελέτη της ευκολίας για ΓΟΠ

- διαφραγματική ροή

#### Τεκμηρίωση και μελέτη χαρακτηριστικών πεπτικής στένωσης

Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, που αναφέρουν περιοδική δυσφαγία στα στερεά, ή και επεισόδια ενσφήνωσης βλωμών, πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα στένωσης ή ύπαρξης κατώτερου οισοφαγικού δακτυλίου τύπου Schatzki. Η πεπτική στένωση είναι συνήθως χαρακτηριστική. Πρόκειται για ομόκεντρη στένωση με ομαλά χείλη γύρω από τον άξονα του οισοφάγου, που της προσδίδει μορφή κώνου, θεωρητικά τουλάχιστον διαφορετική από την εικόνα του καρκίνου (259). Ο δακτύλιος αναδεικνύεται μόνο αν κατά τη διάρκεια συνεχών μικρών κατακόσεων βαρίου στην κατακεκλιμένη θέση εφαρμοσθεί χειρισμός Valsalva. Με το χειρισμό αυτό αναστέλλεται ο περισταλισμός, αυξάνεται η ενδοοισοφαγική πίεση και γεμίζει ο σάκος της συνοδού διαφραγματοκήλης. Μια άλλη πληροφορία που μπορεί να δώσει η ακτινολογική μελέτη είναι η διάμετρος του οισοφαγικού τρήματος του διαφράγματος, που αποδίδεται με τον όρο "διαφραγματική ροή". Αν με τη σύσπαση των σκελών του διαφράγματος δε συγκλείεται πλήρως ο αυλός, τότε η ΓΟΠ είναι εύκολη, όπως και η επαναπροώθηση του παλινδρομού υλικού στο στόμαχο. Αντίθετα αν το οισοφαγικό τρήμα συγκλείει πλήρως τον οισοφαγικό αυλό υπάρχουν θετικές και αρνητικές πιθανότητες:



α. η ΓΟΠ είναι πιο δύσκολη και συνεπώς μπορεί ο ασθενής να έχει σχετικά λιγότερα συμπτώματα

β. Η επαναπροώθηση του παλινδρομούντος υλικού στο στόμαχο είναι δυσκολότερη. Έτσι το προωθούμενο από τις δευτερογενείς περισταλτικές συσπάσεις υλικό μπορεί να εγκλωβισθεί στο σάκο της διαφραγματοκήλης και να επαναπαλινδρομήσει στον οισοφάγο, αυξάνοντας το χρόνο έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ. Το φαινόμενο αυτό της επαναπαλινδρόμησης (re-reflux), θεωρείται ένας από τους παράγοντες που καθιστούν τη ΓΟΠΝ σοβαρότερη στους ασθενείς με διαφραγματοκήλη.

γ. η δυσχέρεια οισοφαγικής κένωσης μπορεί να είναι η αιτία της δυσφαγίας

Η ακτινολογική μελέτη με λήψη βαρίου όπως προαναφέρθηκε, είναι η μόνη εξέταση με την οποία μπορεί να καθορισθεί αν η ΚΟΤ είναι ανατασσόμενη ή όχι (εικόνα 14).



Εικόνα 14: Ανάδειξη κήλης οισοφαγικού τρήματος με βαριούχο γεύμα

Είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε αυτό το στοιχείο, κυρίως για την επιλογή του είδους της αντιναγωγικής επέμβασης. Η προσπάθεια πρόκλησης ΓΟΠ με τον ασθενή σε κατακεκλιμένη θέση, με τους παραπάνω χειρισμούς και τη χορήγηση ποσότητας ύδατος για να αυξηθεί ο γαστρικός όγκος και να αναδειχθεί ευκολότερα η παλινδρόμηση, δεν πρέπει να αξιολογείται. Είναι ευνόητο ότι η ένταση των χειρισμών αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης και της αύξησης του γαστρικού όγκου που θα χρησιμοποιηθούν αυξάνουν την πιθανότητα πρόκλησης ΓΟΠ.



Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην ακτινοσκοπική διάκριση μεταξύ της αληθούς ΓΟΠ και της ενδοοισοφαγικής παλινδρόμησης λόγω διαταραχής κινητικότητας, η οποία συνυπάρχει στο 12,5 %-33% των ασθενών με αληθή ΓΟΠ.

### 1.6.2 ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η ενδοσκόπηση παραμένει μέχρι σήμερα η πιο διαδεδομένη μέθοδος στη διερεύνηση της ΓΟΠΝ, με τα πλεονεκτήματά της και τους περιορισμούς της. Τα πλεονεκτήματά της έναντι των άλλων εξετάσεων είναι η δυνατότητα απευθείας εκτίμησης των βλεννογονικών βλαβών του οισοφάγου, η διαπίστωση επιπλοκών (στένωση, παρουσία κυλινδρικού επιθηλίου) και ανατομικών ανωμαλιών (ΚΟΤ) που είναι αποτέλεσμα της ΓΟΠΝ ή σχετίζονται με αυτή. Σημαντική επίσης είναι η δυνατότητα λήψης βιοψιών για ιστολογική εξέταση, η οποία θα βοηθήσει στη διάγνωση, θα εκτιμήσει την παρουσία επιπλοκών (ιδιαίτερα κυλινδρικού επιθηλίου) και θα αποκλείσει άλλες καταστάσεις που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν με την ίδια συμπτωματολογία, όπως τα πεπτικά έλκη. Παρ' όλα αυτά, η ενδοσκόπηση δεν είναι το τέλειο διαγνωστικό εργαλείο στη ΓΟΠΝ. Τουλάχιστον 40% των ασθενών με τυπική συμπτωματολογία παλινδρόμησης δεν έχουν οισοφαγίτιδα ενδοσκοπικά. Αυτά τα δεδομένα βασίζονται σε ασθενείς που παραπέμπονται στο νοσοκομείο, οπότε μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν το σύνολο των ασθενών με ΓΟΠΝ, μεταξύ των οποίων η οισοφαγίτιδα είναι ακόμη σπανιότερη. Ακόμη μικρότερη είναι η διαγνωστική προσφορά της σε ασθενείς με άτυπη συμπτωματολογία (π.χ. οπισθοστερνικό πόνο). Η βαρύτητα της ενδοσκοπικής εικόνας δεν συμβαδίζει πάντα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Πράγματι, 40% των ασθενών με στενώσεις που επιπλέκουν τη ΓΟΠΝ δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό παλινδρομικής νόσου, ενώ έντονη συμπτωματολογία μπορεί να συνδυάζεται με απουσία ενδοσκοπικών ευρημάτων. Πάντως, η ενδοσκοπική βαρύτητα της οισοφαγίτιδας σχετίζεται με το βαθμό της παλινδρόμησης, με διαταραχές της κινητικότητας του κατώτερου οισοφάγου, με τη θεραπευτική ανταπόκριση και την πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Ο ενδοσκοπικός προσδιορισμός της ολισθαίνουσας ΚΟΤ εξαρτάται από την ικανότητα αναγνώρισης της θέσης της γραμμής Z (οισοφαγο-γαστρική βλεννογονική συμβολή) σε σχέση με τη θέση του διαφράγματος. Η θέση του διαφράγματος αναγνωρίζεται από τη σύγκλιση του οισοφάγου τη στιγμή που ο ασθενής σφίγγεται ή από τις κινήσεις του τοιχώματος του οισοφάγου κατά τις φάσεις της αναπνοής. Συμβατικά ορίζεται ότι υπάρχει ΚΟΤ όταν η απόσταση μεταξύ των δύο αυτών θέσεων υπερβαίνει τα 2 cm. Η διάγνωση βέβαια της ΓΟΠΝ δεν βασίζεται στην παρουσία ΚΟΤ, η οποία μπορεί να υπάρχει και χωρίς συμπτωματολογία παλινδρόμησης. Η



κατ' επολίσθηση ΚΟΤ λόγω της συνεχώς χαίνουσας καρδιάς υπάρχει στις περισσότερες περιπτώσεις διαβρωτικής οισοφαγίτιδας και φαίνεται ότι ενισχύει την έκθεση του κατωτέρου οισοφάγου στο οξύ (260,261). Η εκτίμηση της επάρκειας του καρδιακού στομίου κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης συμβάλλει στη διάκριση ασθενών με οισοφαγίτιδα σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες και μπορεί να αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη βαρύτητας της ΓΟΠΝ. Η ενδοσκόπηση είναι πιο πειστική στις περιπτώσεις εκείνες όπου υφίσταται χαίνουσα συνεχώς καρδιά και σταθερή άφθονη πλήρωση του οισοφάγου από γαστρικό υγρό. Με τον όρο "οισοφαγίτιδα από ΓΟΠ" εννοούμε την παθολογοανατομική διαπίστωση φλεγμονής στο επιθήλιο του οισοφάγου. Ο όρος όμως, με την ευρύτερη και περισσότερο αποδεκτή σημασία του, υποδηλώνει τις ενδοσκοπικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου του κατωτέρου οισοφάγου ως αποτέλεσμα της ΓΟΠΝ. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλη ποικιλία ταξινομήσεων της βαρύτητας της οισοφαγίτιδας. Μια απλοποιημένη κατάταξη προτάθηκε το 1988 από τους Jamieson GG & Duranceau AC (πίνακας 3) (262)

**Πίνακας 3 : Κατάταξη οισοφαγίτιδας κατά Jamieson GG & Duranceau AC**

Στάδιο 0	φυσιολογικός βλεννογόνος
Στάδιο 1	ερυθρότητα
Στάδιο 2 α	διαβρώσεις και/ή κατά τόπους εξελκώσεις
Στάδιο 2 β	συρρέουσες εξελκώσεις
Στάδιο 3	στένωση ή βραχυοισοφάγος

Σήμερα οι πιο γνωστές ταξινομήσεις είναι η Savary-Miller και η τροποποιημένη ταξινόμηση Savary-Miller (πίνακας 4), ενώ λιγότερο δημοφιλείς είναι οι Hetzel, Little και MUSE. Στο Παγκόσμιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας του Los Angeles το 1994 έγινε μια νέα προσπάθεια διαμόρφωσης θέσεων ομοφωνίας στην ταξινόμηση της οισοφαγίτιδας, όμως και αυτή δεν έχει τύχει γενικής αποδοχής. Οι δυσκολίες στη διάγνωση και ταξινόμηση ανακύπτουν στις περιπτώσεις με ελαφρές -μη ειδικές- αλλοιώσεις του κατώτερου οισοφάγου. Το πρόβλημα στην ταξινόμηση της οισοφαγίτιδας ήταν οι διαφορετικές εκτιμήσεις μεταξύ εξεταστών στην αξιολόγηση των ήπιων αλλοιώσεων οισοφαγίτιδας (υπεραιμία, οίδημα και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου του κατωτέρου οισοφάγου). Για να βελτιωθεί η ειδικότητα στις περιπτώσεις των ήπιων ενδοσκοπικών βλαβών, απαραίτητη είναι η επιβεβαίωσή τους με την παράλληλη λήψη βιοψιών.



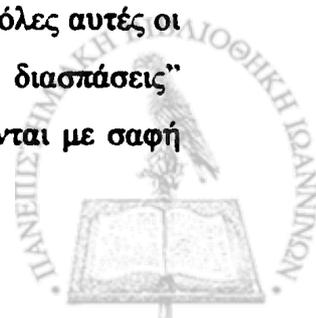
Πίνακας 4 : Τροποποιημένη ταξινόμηση Savary-Miller

Βαθμός	Περιγραφή
1	Μονήρεις ή μεμονωμένες διαβρώσεις, ωοειδείς ή γραμμοειδείς, που αφορούν μόνο μία επιμήκη πτυχή
2	Πολλαπλές διαβρώσεις με ή χωρίς συρροή, αλλά μη κυκλωτερείς
3	Κυκλωτερής διάβρωση
4	Χρόνιες βλάβες: έλκος, στένωση ή και βραχύς οισοφάγος με ή χωρίς συνύπαρξη των βλαβών των βαθμών 1-3
5	Κυλινδρικό επιθήλιο, συνεχόμενο με τη γραμμή Z, κυκλωτερές ή μη κυκλωτερές, με ή χωρίς συνύπαρξη των βλαβών των βαθμών 1-4

Πίνακας 5 : Ταξινόμηση Los Angeles

Βαθμός	Περιγραφή
A	Μία ή περισσότερες διασπάσεις βλεννογόνου, μήκους <5mm, οι οποίες δεν επεκτείνονται μεταξύ των κορυφών των βλεννογονικών πτυχών
B	Μία ή περισσότερες βλεννογονικές διασπάσεις, μήκους >5mm, οι οποίες δεν επεκτείνονται μεταξύ των κορυφών των βλεννογονικών πτυχών
C	Βλεννογονικές διασπάσεις, οι οποίες επεκτείνονται μεταξύ των κορυφών δύο ή περισσότερων βλεννογονικών πτυχών, αλλά αφορούν <75% της περιφέρειας του οισοφάγου
D	Βλεννογονικές διασπάσεις οι οποίες αφορούν >75% της περιφέρειας του οισοφάγου

Σύμφωνα με την ταξινόμηση Savary-Miller, η παρουσία μεμονωμένων διαβρώσεων σε μια πτυχή του κατωτέρου οισοφάγου αποτελεί το πρωιμότερο στάδιο οισοφαγίτιδας. Συνήθως εντοπίζεται στο οπίσθιο τοίχωμα, εκτείνεται μέχρι τη γραμμή Z και συνοδεύεται από οίδημα της σύστοιχης υποκείμενης πτυχής του στομάχου. Δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία ως προς το χαρακτηρισμό της διάβρωσης, ή στη διάκριση της διάβρωσης και της εξέλκωσης. Η ταξινόμηση του Los Angeles ξεφεύγει από αυτό το πρόβλημα προτείνοντας ότι όλες αυτές οι αλλοιώσεις μπορούν να χαρακτηρίζονται αδιακρίτως ως "βλεννογονικές διασπάσεις" (mucosal breaks), δηλαδή οι περιοχές με ερύθημα ή επίχρισμα που διαχωρίζονται με σαφή



όρια από το γειτονικό φυσιολογικό βλεννογόνο (πίνακας5). Η έκταση της οισοφαγίτιδας είναι επίσης σημαντικός παράγοντας βαρύτητας που βαθμολογείται. Στη Savary-Miller η συρροή των βλαβών στην περιφέρεια του κατώτερου οισοφάγου χαρακτηρίζεται οισοφαγίτιδα δευτέρου βαθμού, ενώ η κυκλοτερής τρίτου βαθμού. Δε συμπεριλαμβάνεται η έκταση των βλαβών κατά τον επιμήκη άξονα (263). Στην ταξινόμηση του Los Angeles, εν αντιθέσει, "βλεννογονικές διασπάσεις" μήκους  $>5\text{mm}$  προσδιορίζουν την οισοφαγίτιδα ως Β βαθμού. Όταν οι διασπάσεις συνενώνουν δύο ή περισσότερες βλεννογονικές πτυχές, αλλά αφορούν ποσοστό μικρότερο του 75% της περιφέρειας του τοιχώματος είναι βαθμού C. Η ύπαρξη τόσων συστημάτων ταξινόμησης της οισοφαγίτιδας από ΓΟΠ υπογραμμίζει το γεγονός ότι η τέλεια ταξινόμηση δεν έχει ακόμη επινοηθεί. Οι βελτιώσεις θα πρέπει να οδηγήσουν σε ένα σύστημα γενικής αποδοχής, με στόχο την καλύτερη επικοινωνία μεταξύ των ερευνητών και μεταξύ των κλινικών ιατρών και την ορθότερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών.

Η ενδοσκοπική διάγνωση του οισοφάγου Barrett βασιζόταν παλιότερα στην παρουσία κυλινδρικού επιθηλίου σε έκταση μεγαλύτερη των 3cm από τη γαστρο-οισοφαγική συμβολή. Ήταν εύκολα αναγνωρίσιμη, καθότι το κυλινδρικό επιθήλιο, ανεξαρτήτως τύπου, έχει χρώμα ζωηρώς ερυθρό, αντίθετα με το πλακώδες το οποίο έχει ροζ απόχρωση. Ο ιστολογικός προσδιορισμός του επιθηλίου γινόταν με βάση την παρουσία τριών πιθανών κυτταρικών τύπων: γαστρικού επιθηλίου, επιθηλίου συμβολής ή εξειδικευμένης εντερικής μετάπλασης. Από νεότερα δεδομένα διαπιστώθηκε ότι η εντερική μετάπλαση είναι η ιστολογική μορφή η οποία κατ' εξοχήν προδιαθέτει σε καρκίνο, ενώ η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής γαστρικού επιθηλίου είναι πολύ περιορισμένη. Οι κυριότερες μορφές είναι: γλωσσοειδείς προσεκβολές, νησίδες κυλινδρικού επιθηλίου εν μέσω πλακώδους, κυκλοτερής μετατόπιση προς τα άνω της γραμμής Z με ή χωρίς νησίδες πλακώδους επιθηλίου εντός αυτής (264). Πρόσφατα επαναπροσδιορίστηκε η έννοια του οισοφάγου Barrett, ως η μεταβολή του οισοφαγικού επιθηλίου, οποιασδήποτε έκτασης, που μπορεί να αναγνωρισθεί ενδοσκοπικά και να επιβεβαιωθεί ιστολογικά με την παρουσία εντερικής μετάπλασης. Αυθαίρετα, η εντερική μετάπλαση σε έκταση  $<3\text{cm}$  ορίστηκε ως βραχέος τμήματος οισοφάγος Barrett (Short Segment Barrett Esophagus-SSBE), ενώ η εντερική μετάπλαση σε έκταση  $>3\text{cm}$  ως μακρού τμήματος οισοφάγος Barrett (Long Segment Barrett Esophagus-LSBE) (264,265). Οι δύο αυτές μορφές αν και σχετίζονται με παλινδρομική νόσο, έχουν διαφορετική παθοφυσιολογία και βιολογική συμπεριφορά. Μια άλλη παραλλαγή εντερικής μετάπλασης αποτελεί η παρουσία νησίδων εντερικής μετάπλασης αμέσως κάτω από τη γαστροοισοφαγική συμβολή, η οποία φαίνεται ότι σχετίζεται με λοίμωξη από *H. Pylori* και συνεπάγεται σχετικά

μικρή πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής. Η παρουσία νησίδων έκτοπου γαστρικού βλενογόννου στον ανώτερο οισοφάγο αποτελεί μάλλον συγγενή διαταραχή, η οποία δε σχετίζεται με τη ΓΟΠΝ (266).

### 1.6.3 ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΣΤΗ ΓΟΠΝ

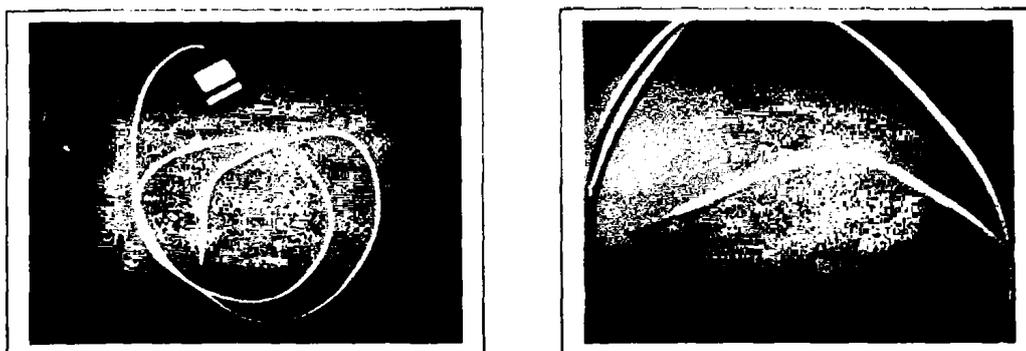
Μανομετρία καλείται η μέθοδος καταγραφής των πιέσεων. Με την εφαρμογή της στον οισοφάγο και το στομάχο καταγράφονται τόσο οι ενδοαυλικές πιέσεις όσο και οι μεταβολές των πιέσεων (χάλαση – σύσπαση) των σφιγκτήρων. Η μέθοδος στηρίζεται στην άμεση ή έμμεση διέγερση ευαίσθητων μικροσυσκευών, των μετατροπέων πίεσης (Transducers). Αυτοί οποίοι μετατρέπουν την πίεση σε αντίστοιχης έντασης ηλεκτρικό σήμα. το οποίο, αφού ενισχυθεί, τελικά μπορεί να καταγραφεί σε χαρτί ή, μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή (H/Y), σε οθόνη (monitor). Παρόλο που η μανομετρική μελέτη έχει τους περιορισμούς της, οι πληροφορίες που μας δίνει για την κινητικότητα του οισοφάγου είναι ανεκτίμητες ιδιαίτερα όταν αποφασίζεται αντιαναγωγική επέμβαση ή για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας τέτοιας εγχείρησης(15,176).

**Συστήματα μανομετρίας.** Τα κύρια τμήματα ενός τέτοιου συστήματος είναι: ο μανομετρικός καθετήρας, οι μετατροπείς πίεσεως (Transducers) και η καταγραφική συσκευή. Ανάλογα με τη θέση των μετατροπέων στο σύστημα, δύο είναι οι τύποι συστημάτων μανομετρίας: το σύστημα ενδοαυλικών μετατροπέων και το σύστημα εγχύσεως ύδατος. Στο ιατρείο μανομετρίας οισοφάγου της Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων χρησιμοποιούμε το σύστημα των ενδοαυλικών μετατροπέων (solid state manometry catheter).

Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει κατά σειρά:

- 1) εύκαμπτο μανομετρικό καθετήρα, καλυμμένο από φύλλο πολυμερισμένου εστέρα, μήκους 150 cm. Στο ελεύθερο άκρο του φέρει τρεις μετατροπείς πίεσης σε απόσταση 5 cm προσανατολισμένους ανά 120°. Ο περιφερικότερος μετατροπέας απέχει 3 cm από το άκρο του καθετήρα (εικόνα 15)
- 2) φορητή συσκευή καταγραφής της εταιρείας Synectics «Microdigitrapper». Έχει μικρό βάρος και όγκο, κατά την χρήση της είναι τοποθετημένη σε θήκη και εφαρμόζεται στη μέση του ασθενούς με ιμάντες (εικόνα 16)
- 3) ειδικό λογισμικό ανάλυσης δεδομένων σε H/Y ( Multigram GI, version 6.32 της Gastrosoft Inc.)

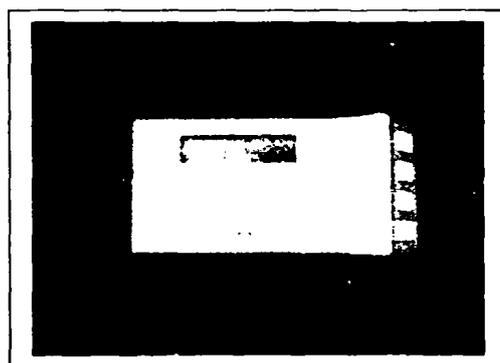




**Εικόνα 15:** Ο μανομετρικός καθετήρας με ενσωματωμένους μετατροπείς πίεσης

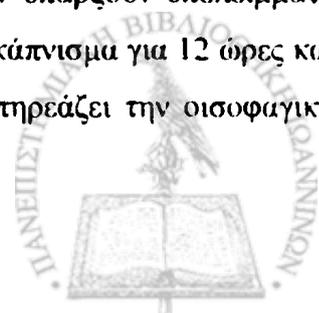
Το εν λόγω σύστημα παρέχει τη δυνατότητα συνδυασμένης μανομετρίας - pHμετρίας, δηλαδή μπορεί να καταγράψει για 24 ώρες την κινητικότητα και το pH του οισοφάγου.

Πριν ξεκινήσει η μανομετρία πρέπει να γίνει έλεγχος και ρύθμιση της μανομετρικής συσκευής. Η ρύθμιση (calibration) γίνεται με τοποθέτηση του μανομετρικού καθετήρα πρώτα σε ατμοσφαιρική πίεση που αντιστοιχεί στο 0 mmHg, και εν συνεχεία σε στήλη ύδατος 50cm με τη χρήση ειδικώς κατασκευασμένου σωλήνα. Στην αρχή και το τέλος κάθε εξέτασης ελέγχεται η ποιότητα καταγραφής.



**Εικόνα 16:** Φορητή συσκευή καταγραφής

Για την εκτέλεση της εξέτασης χρειάζεται η κατάλληλη προετοιμασία των ασθενών. Πρέπει να προηγηθεί υδρική διαίτα την προηγούμενη ημέρα, ώστε να μην υπάρξουν υπολείμματα τροφών, νηστεία τουλάχιστον 6 ώρες πριν την εξέταση, αποχή από κάπνισμα για 12 ώρες και διακοπή για 24 ώρες της φαρμακευτικής αγωγής εφόσον αυτή επηρεάζει την οισοφαγική



κινητικότητα. Τα κυριότερα φάρμακα που επηρεάζουν την κινητικότητα του οισοφάγου είναι:

- Ευκινητικά: metocopramide, domperidone, cisapride
- Αναστολείς  $Ca^{++}$ : nifedipine, verapamil, diltiazem
- Νιτρώδη: nitroglycerin, isosorbide dinitrate
- Αντιχολινεργικά: propantheline
- Κατασταλτικά: διαζεπάμη
- Θεοφυλλίνη

Αν η διακοπή λήψεως φαρμάκων είναι αδύνατη, η εξέταση μπορεί να γίνει, αλλά θα πρέπει αυτό να ληφθεί υπ' όψιν από τον εξετάζοντα και θα σημειωθεί στην ιατρική γνωμάτευση.

Ο καθετηριασμός του ασθενούς γίνεται διαρρινικά μετά την εφαρμογή νεφελώματος ξυλοκαΐνης στον στοματοφάρυγγα για την αποφυγή της τάσεως προς έμετο. Ο καθετήρας προωθείται στο στόμαχο περίπου 30 cm από την μύτη και αρχίζει η εξέταση. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να μελετήσουμε το περιφερικό ήμισυ του σώματος του οισοφάγου και τον ΚΟΣ. Η τυποποίηση (standardization) της μανομετρικής τεχνικής και της μεθόδου ανάλυσης του μανομετρικού διαγράμματος είναι σημαντική για τη συνοχή στη μανομετρική διάγνωση μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων.

Η μανομετρία του οισοφάγου εκτελείται σε δύο φάσεις:

- στατική μανομετρία
- 24ωρη μανομετρία

**Στατική μανομετρία.** Με τη στατική μανομετρία εκτιμάται:

- η  $\pi$ ΚΟΣ (πίεση ηρεμίας ΚΟΣ) με την τεχνική έλξεως (pull through)
- η χάλαση του ΚΟΣ με ταυτόχρονη καταγραφή της πίεσης υποδοχής του θόλου του στομάχου και της πίεσης του οισοφάγου
- τα κύματα περισταλισμού (συσπάσεων) στο σώμα του οισοφάγου σε θέσεις 5,10 και 15 cm πάνω από το σημείο μέγιστης πίεσης του ΚΟΣ

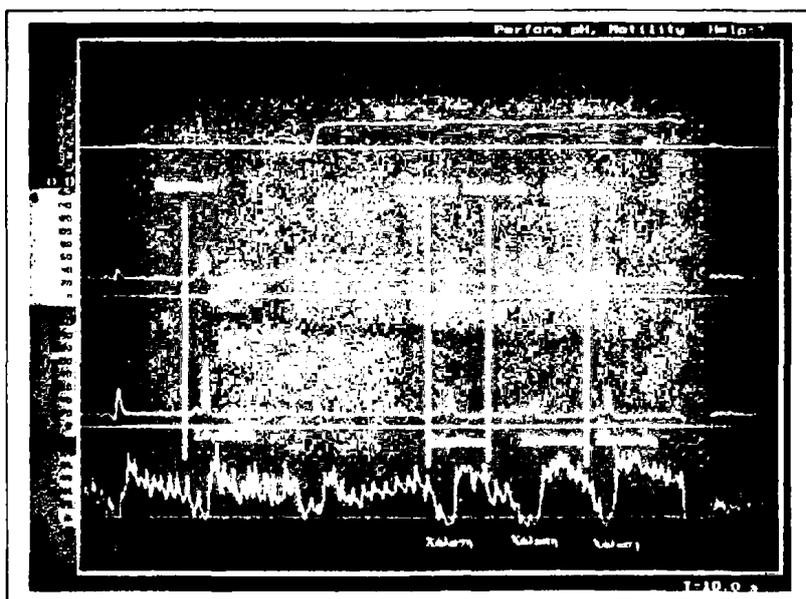
Η  $\pi$ ΚΟΣ μετράται με έλξη του μανομετρικού καθετήρα από το θόλο του στομάχου προς το σώμα του οισοφάγου με σταθερή ταχύτητα, 1 -2 cm/sec (rapid pull through) είτε κατά στάσεις ανά 0,5- 1 cm (station pull through)(267,268). Κάθε οπή διερχόμενη από τον ΚΟΣ δίδει την καταγραφή της πίεσης στη συγκεκριμένη θέση του σφιγκτήρα. Η θέση των οπών στον εγκάρσιο άξονα του καθετήρα είναι τέτοια που να επιτρέπει τη μελέτη της ασυμμετρίας πίεσης του ΚΟΣ στο οριζόντιο επίπεδο. Κατά τη διάρκεια της έλξης του καθετήρα ο ασθενής δεν θα πρέπει να καταπιεί, γιατί η πίεση θα μεταβληθεί, λόγω της χάλασης του σφιγκτήρα. Δεν θα πρέπει επίσης να αναπνέει για 10-15 sec μένοντας σε τελοεισπνευστική φάση μετά



μία ήρεμη συνήθη εισπνοή. Απαιτούνται τουλάχιστον δύο έλξεις για τον υπολογισμό της πίεσης του ΚΟΣ, με μεσοδιάστημα 1-2 λεπτών η μία από την άλλη. Μεγάλη διαφορά στις καταγραφές απαιτεί και τρίτη εξέταση.

Η *χάλαση του ΚΟΣ* ελέγχεται με 10 διαδοχικές καταπόσεις, που γίνονται με μεσοδιαστήματα μεγαλύτερα των 20 sec. Οι υγρές καταπόσεις προκαλούνται με 3-5 ml νερού θερμοκρασίας δωματίου. Ο ασθενής καταπίνει με μία ενεργητική κίνηση το νερό με εντολή του εκτελούντα την εξέταση. Ο κατώτερος αισθητήρας πίεσης πρέπει να είναι στον ΚΟΣ ενώ οι προηγούμενοι δύο στον οισοφάγο (εικόνα 17)

Πρέπει επίσης να μετρηθεί το ολικό και κοιλιακό μήκος του ΚΟΣ, η διάρκεια της χάλασης και λειτουργία του ΚΟΣ μετά τη χάλαση (πίεση σύγκλεισης πριν την πίεση ηρεμίας(269). Οι φυσιολογικές τιμές της πΚΟΣ για την rapid pull through μέθοδο δημοσιεύτηκαν από τους Winans και Harris το 1967 και είναι  $13,8 \pm 4,6$  mmHg. Η χάλαση του ΚΟΣ είναι φυσιολογική, όταν είναι πλήρης, όταν δηλαδή η πίεση του ΚΟΣ πέσει στο επίπεδο της πίεσης του θόλου. Σαν παράμετρος εκτίμησης του μεγέθους της χάλασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εκατοστιαία αναλογία της χάλασης σε σχέση με την πλήρη (100%) χάλαση.



**Εικόνα 17:** Ο μανομετρικός καθετήρας καταγράφει τη διάδοση του περισταλτικού κύματος και την χάλαση του ΚΟΣ.

Οι *συσπάσεις του σώματος* του οισοφάγου μελετώνται με 10 υγρές καταπόσεις, με μεσοδιαστήματα το λιγότερο 20 sec. Οι μετρήσεις γίνονται με τον καθετήρα ακινητοποιημένο στα περιφερικά 10 cm του σώματος του οισοφάγου, υπολογιζόμενα από το ανώτερο άκρο του ΚΟΣ και πάνω. Αν ο ασθενής καταπιεί σε μικρότερο διάστημα, η ύπαρξη ή η έλλειψη συσπαστικής ανταπόκρισης και οι προκαλούμενες συσπάσεις δε θα πρέπει να αξιολογηθούν.

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης μπορεί να παρατηρηθούν συσπάσεις μη περισταλτικές, αλλά ταυτόχρονες (simultaneus) ή επαναλαμβανόμενες (πολυκόρυφες). Διακοπή για μερικά sec της αναπνοής κατά τη διάρκειά τους θα αποκλείσει την πιθανότητα ευθύνης των αναπνευστικών κινήσεων στη διαμόρφωσή τους. Αυτό είναι αναγκαίο συνήθως σε χαμηλού ύψους συσπάσεις.

Η κλινική αξία της μανομετρίας εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή στην εκτέλεση και κυρίως στην ερμηνεία των μανομετρικών ευρημάτων, αλλά και από την γνώση των θεραπόντων ιατρών για την κλινική αξιοποίηση των ευρημάτων της εξέτασης. Η δυνατότητα και η σημασία της μελέτης των σφικτήρων διαφέρει σημαντικά από αυτή του σώματος του οισοφάγου.

Οι παράμετροι των συσπάσεων που μετρώνται είναι (269,270):

- Ύψος: Μετράται η απόσταση της κορυφής του κύματος από την πίεση ηρεμίας
- Διάρκεια: Σημείο έναρξης μίας σύσπασης είναι το σημείο που τέμνονται η βασική πίεση και το ανιόν σκέλος μιας σύσπασης
- Μορφολογία συσπάσεων: δι-κόρυφα ή πολυ-κόρυφα κύματα (εάν δεν φτάσουν στην πίεση ηρεμίας), επαναλαμβανόμενα (repetitive) (εάν φθάσουν)

Η μανομετρία είναι η πλέον άμεση και αξιόπιστη διαθέσιμη μέθοδος ποιοτικής και ποσοτικής μελέτης της κινητικής δραστηριότητας του σώματος και των σφικτήρων του οισοφάγου. Είναι η μόνη εξέταση που μπορεί να μετρήσει την ισχύ και τον τύπο των οισοφαγικών συσπάσεων.

#### **24ωρη φορητή μανομετρία.**

Μετά τη στατική μανομετρία ο καθετήρας στερεώνεται 10 cm πάνω από τον ΚΟΣ και παραμένει εκεί καταγράφοντας την κινητικότητα του οισοφάγου για 24 ώρες. Ο ασθενής που φέρει το σύστημα θα πρέπει να έχει, κατά το δυνατό, τη συνήθη φυσική δραστηριότητα, δηλαδή να λαμβάνει τυποποιημένα γεύματα αποφεύγοντας τροφές και ποτά τα οποία επηρεάζουν την επάρκεια του ΚΟΣ, καθώς και να επισημαίνει τις χρονικές στιγμές λήψης γεύματος, κατάκλισης και έκλυσης συμπτωμάτων, με τη χρήση των κομβίων που φέρει η φορητή συσκευή καταγραφής (εικόνα 18).





**Εικόνα 18:** ασθενής με το φορητό σύστημα 24ωρης μανομετρίας

Οι πληροφορίες που μας παρέχει η ανάλυση της 24ωρης φορητής μανομετρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση: α) του πόνου μη καρδιακής αιτιολογίας (συσχετίζοντας συμπτώματα με τις μεταβολές της κινητικότητας του οισοφάγου και του οισοφαγικού pH) και β) στην ανάδειξη γενικότερων διαταραχών της κινητικότητας του οισοφάγου (στις οποίες η στατική μανομετρία δε βοήθησε στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων). Τα μεγέθη κινητικότητας που υπολογίζονται περιλαμβάνουν το δείκτη συσχέτισης συμπτωμάτων, τους δείκτες συσχέτισης κινητικότητας - παλινδρομικών επεισοδίων και τις παραμέτρους της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου. Η ανάλυση των παραπάνω μεγεθών απεικονίζεται στην οθόνη του υπολογιστή με τη μορφή πινάκων και γραφικών παραστάσεων.

Ως δείκτης συσχέτισης συμπτωμάτων (symptom correlation analysis index) ορίζεται το ποσοστό των συμπτωματικών επεισοδίων που σχετίζονται με συγκεκριμένες κινητικές διαταραχές στο σύνολο των καταγραφόμενων συμπτωματικών επεισοδίων στο 24ωρο. Ο δείκτης συσχέτισης συμπτωμάτων παρέχεται ως αριθμός αλλά και με τη μορφή γραφικής παράστασης, στο σύνολο και στις επιμέρους κινητικές διαταραχές, κατά την όρθια και κατακεκλιμένη θέση, όπως και κατά τη λήψη τροφής.

Οι επιμέρους κινητικές διαταραχές που λαμβάνονται υπόψη είναι:



- 1) συσπάσεις μεγάλου εύρους, πέραν των 150 mm Hg
- 2) συσπάσεις διάρκειας μεγαλύτερης των 4 sec
- 3) δικόρυφες και πολυκόρυφες συσπάσεις
- 4) επαναλαμβανόμενες συσπάσεις
- 5) μεμονωμένες συσπάσεις
- 6) μη περισταλτικές ακολουθίες συσπάσεων (ταυτόχρονες ή μικτές)
- 7) ατελείς περισταλτικές συσπάσεις,
- 8) επεισόδια βήχα που καταγράφονται αυτομάτως,

Τα ίδια αποτελέσματα παρέχονται και με τη μορφή συνοπτικού πίνακα και γραφήματος. Τέλος, παρέχεται αναλυτικός πίνακας συσχέτισης συμπτωματικών επεισοδίων (στις συγκεκριμένες χρονικές στιγμές που καταγράφονται) και των επιμέρους κινητικών ανωμαλιών. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι παρεχόμενες πληροφορίες από τον παραπάνω δείκτη δεν αφορούν κινητικές διαταραχές που δε συνοδεύονται από συμπτωματικό επεισόδιο.

Η ανάλυση συσχέτισης συσπάσεων-παλινδρομικών επεισοδίων (reflux contractions correlation analysis) παρέχει πληροφορίες για την κινητική συμπεριφορά του σώματος του οισοφάγου σε προκαθοριζόμενο χρονικό διάστημα γύρω από ένα όξινο παλινδρομικό επεισόδιο, συνήθως 2 min πριν και 10min μετά το πέρας του παλινδρομικού επεισοδίου.

Τέλος παρέχεται συνοπτικός πίνακας των επιμέρους κινητικών παραμέτρων, από τον οποίο μπορεί να επιλεγεί μία παράμετρος προς λεπτομερή απεικόνιση των αποτελεσμάτων. Οι παράμετροι αυτές είναι:

- 1) ο συνολικός αριθμός των συσπάσεων,
- 2) ο αριθμός των συσπάσεων ανά min,
- 3) τα παρασιτικά δεδομένα (artifacts),
- 4) τα επεισόδια του βήχα,
- 5) οι επαναλαμβανόμενες συσπάσεις,
- 6) ο αριθμός των περισταλτικών κυμάτων,
- 7) ο αριθμός των ταυτόχρονων συσπάσεων,
- 8) ο αριθμός των παλίνδρομων συσπάσεων,
- 9) ο αριθμός των μεμονωμένων συσπάσεων,
- 10) ο αριθμός των συσπάσεων με ύψος >150mmHg,
- 10α) ο αριθμός των συσπάσεων με ύψος >25mmHg
- 10β) ο αριθμός των συσπάσεων με διάρκεια >7sec,
- 10γ) ο αριθμός των συσπάσεων με διάρκεια >2sec,
- 10δ) ο αριθμός των δικόρυφων συσπάσεων,



- 10ε) ο αριθμός των πολυκόρυφων συσπάσεων,
- 10στ) το μέσο ύψος των συσπάσεων σε mmHg,
- 10ζ) η μέση διάρκεια των συσπάσεων σε sec,
- 10η) η μέση κλίση των συσπάσεων σε mmHg/sec
- 10θ) το μέσο υπό την καμπύλη των συσπάσεων εμβαδόν (ισχύς) σε mmHg χ sec
- 11) η μέση πίεση σε mmHg/sec κατά το βήχα,
- 11α) το ενδιάμεσο ύψος των συσπάσεων σε mmHg,
- 11β) η ενδιάμεση διάρκεια των συσπάσεων σε sec,
- 11γ) η ενδιάμεση κλίση των συσπάσεων σε mmHg/sec,
- 11δ) το ενδιάμεσο υπό την καμπύλη των συσπάσεων εμβαδόν (ισχύς) σε mmHg χ sec
- 11ε) η ενδιάμεση πίεση σε mmHg/sec κατά το βήχα

Η ανάλυση συσχέτισης περισταλισμού-παλινδρομικών επεισοδίων (reflux-sequence correlation analysis) παρέχει πληροφορίες για τα περισταλτικά κύματα που συσχετίζονται με ένα παλινδρομικό επεισόδιο και συγκεκριμένα 2min προ της έναρξης έως και 10min μετά το πέρας του. Ο ορισμός του παλινδρομικού επεισοδίου είναι ο ίδιος μ' αυτόν που αναφέρθηκε στην περίπτωση της συσχέτισης συσπάσεων-παλινδρομικών επεισοδίων. Τα αποτελέσματα καταγράφονται στην οθόνη του υπολογιστή με την μορφή πινάκων και γραφημάτων στο σύνολο τους αλλά και στην όρθια και κατακεκλιμένη θέση. Παρέχονται ο ολικός αριθμός των περισταλτικών συσπάσεων καθώς και η ποσοστιαία αναλογία των τέλειων, αποτυχόντων και των διακοπόμενων περισταλτικών ακολουθιών, καθώς και η αποτελεσματικότητα του περισταλτικού κύματος.

Η ανάλυση της κινητικότητας του οισοφάγου (motility analysis) περιλαμβάνει την αξιολόγηση των συσπάσεων στο σύνολό τους, την περίσταλη και την αποτελεσματικότητα των περισταλτικών κυμάτων σε όλη την διάρκεια καταγραφής και όχι μόνο κατά τα παλινδρομικά επεισόδια ή την εμφάνιση συμπτωμάτων.

**Ερμηνεία αποτελεσμάτων:** Σε περιληπτικό πίνακα (Summary Table) καταγράφονται συνοπτικά οι τιμές των χαρακτηριστικών των συσπάσεων, ξεχωριστά για κάθε απαγωγή του μανομετρικού καθετήρα και για κάθε περίοδο καταγραφής (ολική, κατά τη διάρκεια του γεύματος, κατά την όρθια ή την ύπτια θέση). Πριν την αναφορά στον τρόπο ανάλυσης των περισταλτικών συσπάσεων θα πρέπει να δοθούν οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται για τη περιγραφή τους:

- Τέλειες ορίζονται οι συσπάσεις που καταγράφονται διαδοχικά σε όλες τις απαγωγές του μανομετρικού καθετήρα.



- Αποτυχημένες ορίζονται οι συσπάσεις στην περίπτωση που δεν αναγνωρίζεται σύσπαση στην περιφερική απαγωγή, δηλαδή 5 cm κεντρικά του ΚΟΣ.
- Διακοπτόμενες ονομάζονται οι συσπάσεις σε περίπτωση που δεν αναγνωρίζονται συσπάσεις στην πρώτη ή τη μεσαία απαγωγή του μανομετρικού καθετήρα.

Οι συσπάσεις χαρακτηρίζονται ως μη περισταλτικές, όταν:

- καταγράφονται σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές απαγωγές την ίδια στιγμή (ταυτόχρονες)
- καταγράφονται σε όλες τις απαγωγές ταυτόχρονα (τέλειες)
- καταγράφονται σε δύο απαγωγές ταυτόχρονα (μικτές)

Τα παραπάνω αφορούν τον τρόπο οργάνωσης των συσπάσεων στο σώμα του οισοφάγου. Ο πίνακας που περιλαμβάνει την καταγραφή του τρόπου οργάνωσης των συσπάσεων (Peristaltic Sequence Analysis Table) δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού του συνολικού αριθμού και της συχνότητας των συσπάσεων που οργανώνονται σε περισταλτικές ή μη ακολουθίες, καθώς και της συχνότητας με την οποία εμφανίζονται οι διάφοροι τύποι τους. Τα ίδια αποτελέσματα μπορούν να απεικονιστούν με τη βοήθεια γραφικών παραστάσεων. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα ελέγχου της αποτελεσματικότητας των συσπάσεων με την αναγνώριση του τύπου των συσπάσεων (περισταλτικές ή μη) και της μέτρησης του ύψους τους.

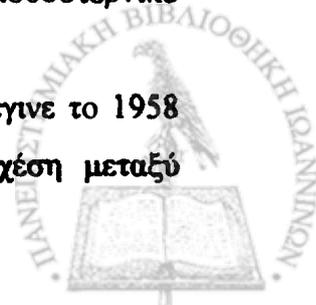
Έτσι ως:

- Αποτελεσματικές ονομάζονται οι συσπάσεις που είναι περισταλτικές και επαρκούς ύψους.
- Πιθανώς αποτελεσματικές ονομάζονται οι περισταλτικές συσπάσεις ανεπαρκούς ύψους.
- Μη αποτελεσματικές χαρακτηρίζονται οι ατελείς ή μη περισταλτικές συσπάσεις που έχουν συγχρόνως ανεπαρκές ύψος.

#### 1.6.4 pH-ΜΕΤΡΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΣΤΗ ΓΟΠΝ

Πρώτη αναφορά στο ρόλο του οξέος στην ΓΟΠΝ έγινε το 1884, όταν ο Reichman διαπίστωσε την παρουσία υδροχλωρικού οξέος στον οισοφάγο ασθενούς με οπισθοστερνικό καύσο.

Η πρώτη αναφορά για χρήση ηλεκτροδίου μέτρησης του pH στον οισοφάγο έγινε το 1958 από τους Tuttle & Grossman, οι οποίοι έδειξαν με την pHμετρία τη σχέση μεταξύ



οισοφαγίτιδας και παλινδρόμησης (189). Τρία χρόνια αργότερα οι Tuttle et al παρατήρησαν ότι η πύρωση παρουσιάζεται, όταν το pH του κατώτερου οισοφάγου πέφτει κάτω από 4 (228). Οι Weber & Gregg (1959) είχαν αναφέρει ότι όξινο pH στον κατώτερο οισοφάγο είναι πιο συχνό εύρημα σε ασθενείς με κήλη κατ' επολίσθηση του οισοφαγικού τρήματος, απ' ότι σε υγιείς μάρτυρες (229).

Η 24ωρη pHμετρία είναι η μόνη εξέταση που επιτρέπει το διαχωρισμό της φυσιολογικής από την παθολογική ΓΟΠ, δηλαδή είναι ποσοτική μέθοδος μέτρησης του χρόνου έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ. Επιπλέον, καθιστά δυνατό τον προσδιορισμό της σχέσης της ΓΟΠ με καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή, όπως τη λήψη γεύματος, την κατάκλιση ή τη χειρονακτική εργασία. Είναι η μόνη μέθοδος που τεκμηριώνει τη σχέση συμπτωμάτων με παλινδρομικά επεισόδια. Το σύστημα της 24-ωρης φορητής pHμετρίας αποτελείται από τα δύο ηλεκτρόδια (το ένα οισοφάγου και το άλλο δέρματος ή ηλεκτρόδιο αναφοράς), την καταγραφική συσκευή, τα ρυθμιστικά διαλύματα με pH 1 και 7 και το κατάλληλο λογισμικό που δίνει την δυνατότητα λεπτομερούς ανάλυσης των διαφόρων pHμετρικών παραμέτρων μέσω H/Y.

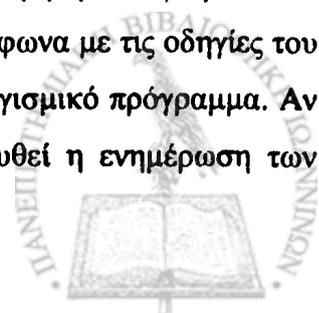
Η προετοιμασία του ασθενούς περιλαμβάνει:

- την αποφυγή λήψης τροφής και υγρών τουλάχιστον 6 ώρες πριν την εξέταση, ώστε η καταγραφή να αρχίσει από την περίοδο νηστείας και όχι σε μεταγευματική περίοδο.
- τη διακοπή λήψης των φαρμάκων που επηρεάζουν την κινητικότητα του πεπτικού ή την γαστρική έκκριση. Έτσι τα ευκινητικά πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 48 ώρες πριν, οι H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές 5 ημέρες και οι ΜΠ 10 ημέρες, ενώ για τα αντιόξινα αρκούν 24 ώρες.

Η ρύθμιση (calibration) της συσκευής πριν την εξέταση γίνεται ώστε να μπουν στη μνήμη της δύο διαλύματα γνωστού pH (1.0 και 7.0).

Ο καθετήρας, πρέπει να τοποθετείται 5 cm πάνω από το ανώτερο όριο του ΚΟΣ. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο τεχνικές. α) προηγείται ο μανομετρικός καθορισμός του ανώτερου ορίου του ΚΟΣ και β) προωθείται ο καθετήρας με ταυτόχρονη παρακολούθηση του αναγραφόμενου pH. Όταν καταγραφεί όξινο pH σημαίνει ότι ο καθετήρας είναι στο στόμαχο. Στη συνέχεια ο καθετήρας ανασύρεται σταδιακά και αργά μέχρι να καταγραφεί pH οισοφάγου (περίπου 6,5). Από το σημείο αυτό ο καθετήρας ανασύρεται περίπου 5 cm.

*Ανάλυση δεδομένων.* Μετά το πέρας της καταγραφής την επόμενη μέρα, αφαιρείται ο καθετήρας και εφόσον είναι πολλαπλών χρήσεων, απολυμαίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ακολουθεί η μεταφορά των δεδομένων στο ειδικό λογισμικό πρόγραμμα. Αν ο ασθενής δεν έχει χρησιμοποιήσει τα πλήκτρα γεγονότων ακολουθεί η ενημέρωση των



αντιστοιχών πινάκων του προγράμματος με τις ώρες των γεγονότων (γεύματα, κατάκλιση και συμπτώματα). Ειδική προσοχή δίδεται στη μελέτη του ημερολογίου του ασθενούς, και ειδικά στη συχνότητα και στην ένταση των συμπτωμάτων που αυτός είχε κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Αν λείπουν τα συμπτώματα ή αν αυτά τυχαίνει να είναι πολύ λιγότερα από τα συνηθισμένα, υπάρχει πιθανότητα ο ασθενής να μην είχε τις συνήθεις δραστηριότητες και να μην ακολούθησε το πρωτόκολλο της εξέτασης.

### Παράμετροι της pHμετρίας

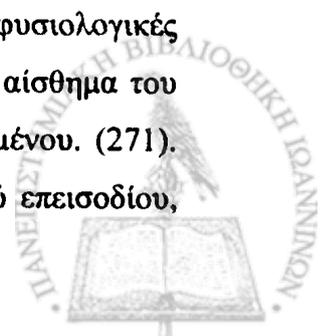
Οι παράμετροι της 24ωρης pHμετρίας που αναλύονται αυτόματα από τα σύγχρονα λογισμικά για κάθε μία από της χρονικές περιόδους (όρθια ή κατακεκλιμένη θέση, μεταγευματική περίοδο) αναγράφονται στον (πίνακα 6) (273-276).

#### Πίνακας 6: Παράμετροι της 24ωρης φορητής pHμετρίας

- 
- Συνολικός χρόνος (σε min) με pH <4
  - Χρόνος (σε min) με pH <4 σε όρθια θέση
  - Χρόνος (σε min) με pH <4 σε κατακεκλιμένη θέση
  - % συνολικός χρόνος με pH <4
  - % χρόνος με pH <4 σε όρθια θέση
  - % χρόνος με pH <4 σε κατακεκλιμένη θέση
  - Συνολικός αριθμός παλινδρομικών επεισοδίων
  - Συνολικός αριθμός παλινδρομικών επεισοδίων διάρκειας >5 min
  - Μεγαλύτερης διάρκειας παλινδρομικό επεισόδιο (σε min)
- 

Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό για την ανακάλυψη της ιδανικής εξέτασης για τη διάγνωση και ποσοτική μέτρηση της όξινης ΓΟΠ, σύντομα αναδύθηκαν πολλά μεθοδολογικά και ερμηνευτικά προβλήματα, για πολλά από τα οποία, μετά από εκτενή μελέτη, έχουν γίνει γενικώς αποδεκτές συμβατικές λύσεις.

Έτσι, ως παλινδρομικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται η διάρκεια της πτώσης του οισοφαγικού pH κάτω του 4. Η επιλογή αυτή δεν έγινε αυθαίρετα, αλλά υποστηρίζεται από παθοφυσιολογικές μελέτες. Έχει βρεθεί ότι το pH 4, είναι το όριο στο οποίο γίνεται αντιληπτό το αίσθημα του καύσου και ενεργοποιούνται οι βλαπτικοί παράγοντες του γαστρικού περιεχομένου. (271). Ένα άλλο πρόβλημα είναι ο προσδιορισμός της διάρκειας ενός παλινδρομικού επεισοδίου,



όταν κατά την πτώση ή την επαναφορά του pH υπάρχουν μικρές διακυμάνσεις πάνω ή κάτω από το 4. Συμβατικά έχει γίνει δεκτό να υπολογίζεται η πρώτη πτώση και η πρώτη επαναφορά του pH πάνω ή κάτω από το όριο αυτό, διάρκειας μεγαλύτερης των 30 sec (277).

Ως δείκτης της ΓΟΠ έχει προταθεί το πηλίκο του συνολικού χρόνου παλινδρομήσεως διά του αριθμού των παλινδρομικών επεισοδίων. Παρά ταύτα ο δείκτης αυτός δε θεωρείται αξιόπιστος γιατί εξαρτάται από τον αριθμό των παλινδρομικών επεισοδίων.

Για την ποσοτική μέτρηση της ΓΟΠ μερικοί ερευνητές πρότειναν τον δείκτη συχνότητας διάρκειας (FDI: Frequency Duration Index), που υπολογίζεται από το γινόμενο του αριθμού των παλινδρομικών επεισοδίων ανά ώρα με τη μέση διάρκεια αυτών ανά ώρα. αυτός είναι ένας πιο αξιόπιστος δείκτης αλλά δε χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της πολυπλοκότητας στον υπολογισμό του.

Προκειμένου να απλοποιηθεί η συνολική μέτρηση της ΓΟΠ και η καλύτερη επικοινωνία μεταξύ των χρηστών της, οι DeMeester και Johnson πρότειναν τη ποσοτική μέτρηση της ΓΟΠ με τη χρήση ενός συνολικού δείκτη που ονόμασαν total score (ολική βαθμολογία) (278). Οι ερευνητές κατέληξαν στην πρόταση αυτή μετά τη μελέτη της συσχέτισης των έξι σημαντικότερων pHμετρικών παραμέτρων με την παθολογική και φυσιολογική ΓΟΠ. Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται αυτόματα από τα σύγχρονα λογισμικά του εμπορίου ως DeMeester's total score. Τη μελέτη των DeMeester και Johnson, ακολούθησαν και άλλες μελέτες για τον καθορισμό των φυσιολογικών τιμών pHμετρικών παραμέτρων (279-281). Ως παθολογικές τιμές των παραμέτρων της pHμετρίας θεωρούνται οι μεγαλύτερες κατά δύο σταθερές αποκλίσεις μέσες τιμές υγιών μαρτύρων (πίνακας 7).

**Πίνακας 7:** Σύστημα βαθμολόγησης της ΓΟΠ κατά DeMeester and Johnson

Παράμετρος	$\bar{X} \pm SD$	Φυσιολογική τιμή	Score
% συνολικός χρόνος με pH <4	1,5±1,4	<4,2	3,0
% χρόνος με pH <4 σε όρθια θέση	2,3±2,0	<6,3	2,98
% χρόνος με pH <4 σε κατακεκλιμένη θέση	0,3±0,5	<1,6	3,06
Συνολικός αριθμός επεισοδίων	20,6±14,8	<5	2,99
Συνολικός αριθμός επεισοδίων >5 min	0,6±1,3	<3	2,93
Μεγαλύτερης διάρκειας επεισόδιο(σε min)	3,9±2,7	<9,2	3,0
Συνολική βαθμολογία			17,96

Μία από τις κύριες δυνατότητες της 24ωρης pHμετρίας είναι η διερεύνηση της σχέσης συμπτωμάτων-παλινδρόμησης. Η σχέση αυτή ποσοτικοποιείται με τους συμπτωματικούς δείκτες. Οι Wiener et al. πρότειναν την εφαρμογή του συμπτωματικού δείκτη (Symptom Index - SI), που χαρακτηρίζει την ειδικότητα της σχέσης συμπτωμάτων - παλινδρόμησης. Ο SI υπολογίζεται από το πηλίκο του αριθμού των συμπτωμάτων που συνέπεσαν με παλινδρομικό επεισόδιο δια του συνολικού αριθμού των συμπτωματικών επεισοδίων πολλαπλασιαζόμενο με το 100.

Υπολογισμός δεικτών συμπτωμάτων:

$$\Sigma \Delta = \frac{\text{συμπτωματικά επεισόδια που συνέπεσαν με παλινδρόμηση}}{\text{συνολικός αριθμός συμπτωματικών επεισοδίων}} \times 100$$

$$\Delta \text{ΕΣ} = \frac{\text{παλινδρομικά επεισόδια που σχετίζονται με συμπτώματα}}{\text{συνολικός αριθμός παλινδρομικών επεισοδίων}} \times 100$$

Τιμή SI = 100 τεκμηριώνει τη σχέση συμπτωμάτων-παλινδρόμησης, ενώ τιμή SI = 0 υποδηλώνει ότι τα συμπτώματα δεν είναι παλινδρομικής αιτιολογίας. Τιμές ΣΔ >75% θεωρούνται ως αποδεικτικές της σχέσης, ενώ τιμές <25% την αποκλείουν. Η εμπειρία δείχνει ότι στις περισσότερες περιπτώσεις ο SI έχει μέσες και μη ισχυρά αποδεικτικές τιμές σε αντίθεση με άλλες μελέτες (282-284).

Για πολλά χρόνια, αλλά και σήμερα, η 24ωρη pHμετρία εθεωρείτο ως η χρυσή σταθερά για τη διάγνωση της παθολογικής ΓΟΠ. Όμως, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η 24ωρη pHμετρία δεν είναι το "gold standard" για την διάγνωση της παθολογικής ΓΟΠ. Ο βασικότερος λόγος που περιόρισε την αξία της εξέτασης είναι τα αυξημένα ποσοστά ψευδώς αρνητικής εξέτασης. Πράγματι η εξέταση βρέθηκε φυσιολογική περίπου στο 25% των ασθενών με παλινδρομική οισοφαγίτιδα και στο 50% (48-72%) των ασθενών με τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα χωρίς οισοφαγίτιδα που ανταποκρίθηκαν στην φαρμακευτική αντιπαλινδρομική θεραπεία (285-2289). Ως αιτίες της ψευδώς αρνητικής εξέτασης μπορούν να θεωρηθούν η απώλεια της επαφής του ηλεκτροδίου με το οξύ, οι διακυμάνσεις του μεγέθους της ΓΟΠ στο ίδιο άτομο από μέρα σε μέρα και η μη συμμόρφωση των ασθενών στο πρωτόκολλο της εξέτασης. Αντίθετα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της 24ωρης φορητής pHμετρίας.



### 1.6.5 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Οι δοκιμασίες πρόκλησης οισοφαγικού πόνου είναι χρήσιμες για την επιπλέον διερεύνηση του οισοφάγου, πέραν της μανομετρίας και pHμετρίας, ώστε να εντοπισθεί εάν η αιτία του οισοφαγικού πόνου οφείλεται σε σπλαχνική υπερευαισθησία (ευερέθιστος οισοφάγος). Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να εφαρμοσθούν είτε κατά τη διάρκεια στατικής μανομετρίας είτε και ανεξάρτητα. Η ευαισθησία των μεθόδων αυτών είναι χαμηλή αλλά η ειδικότητά τους ικανοποιητική.

Η δοκιμασία ενδοοισοφαγικής έγχυσης οξέος (**Bernstein test**) εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τους Bernstein και Backer για τη διάγνωση της παλινδρομικής οισοφαγίτιδας (290). Σήμερα η χρήση της έχει περιοριστεί στην εκτίμηση της ευαισθησίας του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή την απουσία παλινδρομικής οισοφαγίτιδας και παθολογικής ή φυσιολογικής ΓΟΠ. Είναι η κατάλληλη εξέταση για να αποδείξει τη συσχέτιση του πόνου παλινδρομικής αιτιολογίας, ακόμη και στις περιπτώσεις που αυτός προκαλείται από φυσιολογικά παλινδρομικά επεισόδια σύντομης διάρκειας. Κατόπιν αυτών είναι σαφές ότι υπάρχει ψευδώς αρνητική εξέταση. Η κλινική εφαρμογή της δοκιμασίας Bernstein έχει περιορισθεί ακόμη περισσότερο τα τελευταία χρόνια από την δοκιμασία λήψης αναστολέων αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ), στην οποία η ύφεση του οισοφαγικού πόνου παλινδρομικής αιτιολογίας με τη χορήγηση αυξημένης δόσης ΑΑΠ αποτελεί ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο (291).

Μέσω ρινογαστρικού καθετήρα τοποθετημένου στο μέσο τριτημόριο του οισοφάγου γίνεται τυφλή για τον ασθενή έγχυση φυσιολογικού ορού ή διαλύματος οξέος, ενώ ταυτόχρονα καταγράφονται τα προκαλούμενα συμπτώματα. Αρχικά γίνεται ενδοοισοφαγική έγχυση φυσιολογικού ορού επί 10 min. Στη συνέχεια, και εφόσον καταγραφούν τυχόν συμπτώματα, ακολουθεί έγχυση διαλύματος 0,1 N HCL με ρυθμό 120 σταγ./min. Αν δεν προκληθεί πόνος σε 15 min η δοκιμασία διακόπτεται και θεωρείται αρνητική. Αν προκληθεί πόνος διακόπτεται η έγχυση οξέος και αρχίζει έγχυση φυσιολογικού ορού ή διαλύματος διττανθρακικών. Εφόσον ο πόνος υφεθεί με φυσιολογικό ορό ή διττανθρακικά, επαναλαμβάνεται η εξέταση για μία ακόμη φορά.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί έτοιμο διάλυμα του εμπορίου, το διάλυμα μπορεί να παρασκευαστεί με προσθήκη 100 ml HCL σε 900 ml Water for injection. Το διάλυμα 0,1 N HCL που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να είναι πρόσφατο.

Η δοκιμασία θεωρείται:

**Αρνητική:** αν στα 15 λεπτά έγχυσης οξέος δεν προκληθεί πόνος



**Θετική (positive related):** αν με την έγχυση οξέος, και όχι με την έγχυση φυσιολογικού ορού, προκληθεί ο ίδιος πόνος με αυτόν που έχει ο ασθενής. Αυτό πρέπει να συμβεί και στις δύο διαδοχικές εγχύσεις οξέος με παράλληλη ύφεση του πόνου με φυσιολογικό ορό ή διττανθρακικά. Όσο πιο σύντομα εκδηλωθεί ο πόνος από την έναρξη της έγχυσης οξέος τόσο η συσχέτισή του με το οξύ είναι μεγαλύτερη.

**Αμφίβολη (positive unrelated):** Όταν προκληθεί πόνος με διαφορετικά χαρακτηριστικά από αυτά που έχει ο συνήθης πόνος του ασθενούς, ή αίσθημα καύσου ή άλλο άτυπο αίσθημα. Η πιθανή σχέση του πόνου με το οξύ είναι μεγαλύτερη αν ο διαφορετικός πόνος προκληθεί και στις δύο εγχύσεις.

**Ψευδώς θετική:** αν ο πόνος προκληθεί με την αρχική έγχυση φυσιολογικού ορού.

Η δοκιμασία εδροφωνίου (Tensilon test) εκτιμά την υπερευαισθησία του οισοφάγου σε χολινεργικό ερεθισμό. Η ενδοφλέβια έγχυση εδροφωνίου, που είναι αναστολέας της χολινεστεράσης, προκαλεί τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με άγνωστης αιτιολογίας θωρακικό πόνο σημαντική αύξηση του ύψους και της διάρκειας των περισταλτικών και μη οισοφαγικών συσπάσεων. Επίσης μπορεί να προκαλεί ισχυρές επαναλαμβανόμενες συσπάσεις (292). Στους ασθενείς με θωρακικό πόνο οι παθολογικές αυτές συσπάσεις μπορεί να συνοδεύονται με επεισόδιο πόνου.

Η εξέταση εκτελείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση 80 μg/Kg εδροφωνίου και καταγραφή των συμπτωμάτων για τα επόμενα 5 min από την έγχυση. Η εξέταση μπορεί να γίνει στο εξωτερικό ιατρείο ή να γίνει στο τέλος μιας στατικής μανομετρίας, οπότε είναι δυνατή η άμεση συσχέτιση του πόνου με τις καταγραφόμενες ισχυρές περισταλτικές ή μη παθολογικές συσπάσεις. Είναι σύνηθες η έγχυση να ακολουθείται από ζάλη και κολικοειδές κοιλιακό άλγος, που υποχωρούν σε λίγα λεπτά. Αν προκληθεί ισχυρός πόνος ή βραδυκαρδία αυτά υποχωρούν άμεσα με ενδοφλέβια έγχυση ατροπίνης.

Η δοκιμασία θεωρείται θετική αν στα επόμενα 5 min από την έγχυση προκληθεί ο ίδιος με το συνήθη πόνο του ασθενούς. Αν η εξέταση γίνει ταυτόχρονα με την μανομετρία την ώρα του πόνου καταγράφονται έντονα παθολογικές ισχυρές συσπάσεις.

Η δοκιμασία εδροφωνίου θεωρείται η πλέον αξιόπιστη δοκιμασία πρόκλησης οισοφαγικού πόνου στην κλινική πράξη. Είναι ασφαλής, δεν αντενδείκνυται σε καρδιοπαθείς και μπορεί να γίνει στο εξωτερικό ιατρείο. Η ειδικότητα της εξέτασης είναι πολύ υψηλή, αλλά η ευαισθησία της είναι σχετικά χαμηλή, αφού στις υπάρχουσες μελέτες είναι θετική στο 0-55% των ασθενών με άτυπο θωρακικό άλγος (290-292)

Η δοκιμασία προοδευτικής διάτασης ενδοοισοφαγικού μπαλονιού διερευνά την υπερευαισθησία του οισοφάγου στη διάταση, που είναι σήμερα η εξέταση με την οποία



διερευνάται η σπλαχνική υπερευαισθησία. Σε ασθενείς με υπερευαίσθητο οισοφάγο προκαλείται πόνος με τη διάταση του μπαλονιού.

Η εξέταση γίνεται με τοποθέτηση ενός μικρού μπαλονιού, συνήθως επί μανομετρικού καθετήρα, το οποίο τοποθετούμενο 10 cm κεντρικά του ΚΟΣ διατείνεται προοδευτικά με βήματα ενός cc αέρα από 1-10 cc.

### 1.6.6 ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΣΤΗ ΓΟΠΗ

Η σπινθηρογραφική μελέτη του οισοφάγου (esophageal transit scintigraphy) είναι μία αναίμακτη μέθοδος και εκτελείται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες

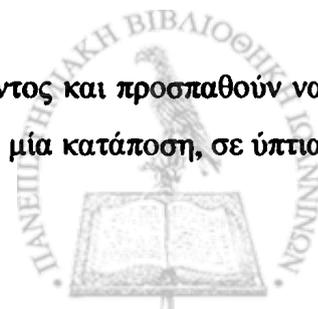
Η μέθοδος κατά Tolin (293) είναι απλή και καταδεικνύει την κινητική διαταραχή αλλά δεν παρέχει τη δυνατότητα διάγνωσης της αιτίας. Ο ασθενής είναι νήστικός για 3 ώρες τουλάχιστον πριν την εξέταση, και τοποθετείται ύπτια κάτω από τον ανιχνευτή της γ-camera, ώστε να καταγράφεται η διερχόμενη ραδιενέργεια καθ' όλο το μήκος του οισοφάγου και του στομάχου. Ο ασθενής καλείται να καταπιεί με καλαμάκι 15ml νερού που περιέχει 300-500 μCi (6-12 MBq) θειούχου κολλοειδούς επισημασμένου με τεχνητό  $^{99m}\text{Tc-Sc}$ . Το ραδιοφάρμακο αυτό χρησιμοποιείται διότι δεν απορροφάται από τον βλεννογόνο του οισοφάγου ή του στομάχου. Μετά από 15 sec ο ασθενής ξανακαταπίνει χωρίς επιπρόσθετο νερό και συνεχίζει αυτές τις προσπάθειες ξηρής κατάποσης σε διαστήματα 15 sec για 10 min. Με τη χρήση του ηλεκτρονικού υπολογιστή, που είναι συνδεδεμένος με τη γ-camera, μπορούμε να υπολογίσουμε το ποσοστό διάβασης στην πρώτη κατάποση ή μετά από μερικές καταπόσεις.

$$Ct = \frac{E_{\max} - Et}{E_{\max}} \chi 100$$

Όπου: Ct = το ποσοστό διάβασης του οισοφάγου στη χρονική στιγμή t, E<sub>max</sub> = ο μέγιστος αριθμός κρούσεων στην περιοχή ενδιαφέροντος του οισοφάγου αμέσως μετά την αρχική κατάποση και Et = ο αριθμός των κρούσεων στην περιοχή ενδιαφέροντος του οισοφάγου τη χρονική στιγμή t.

Η διάβαση του οισοφάγου μετά από διαδοχικές καταπόσεις καθορίζεται μετρώντας τη ραδιενέργεια του οισοφάγου για 15 sec μετά από διαδοχικές καταπόσεις σε διαστήματα των 15 sec, όπου E<sub>max</sub> είναι η αθροιστική ραδιενέργεια στον οισοφάγο στα αρχικά 15 sec. Η διάβαση του οισοφάγου μετά από μία κατάποση καθορίζεται μετρώντας τη ραδιενέργεια του οισοφάγου σε διαστήματα του 1 sec για τα αρχικά 15 sec.

Ο Russel και συν χρησιμοποιούν περισσότερες περιοχές ενδιαφέροντος και προσπαθούν να περιγράψουν καλύτερα τη ροή του υγρού από τον οισοφάγο μετά από μία κατάποση, σε ύπτια



θέση, 10 ml υγρού με 250  $\mu\text{Ci}$   $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ . Χρησιμοποιεί frames των 0.4 sec για 50-60 sec, που αποθηκεύονται στον υπολογιστή για ανάλυση (294). Ακολουθούν περιοχές ενδιαφέροντος στο φάρυγγα, στο άνω, μέσο, κάτω τριτημόριο του οισοφάγου και στο στόμαχο, απ' όπου εξάγονται καμπύλες ραδιενέργειας - χρόνου. Σε φυσιολογικά άτομα η ραδιενέργεια στον οισοφάγο μειώνεται ταχύτατα και στο τέλος των 15 sec δεν υπάρχει παρά λίγη ή καθόλου ραδιενέργεια στην περιοχή του οισοφάγου, ενώ αντίθετα όλη η ραδιενέργεια βρίσκεται στο στόμαχο. Αντίθετα, σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου, πχ στην αχαλασία, η ραδιενέργεια παραμένει στον οισοφάγο και μετά το διάστημα των διαδοχικών καταπόσεων των 10 min.

Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος της ΓΟΠ απαιτεί ο ασθενής να είναι νήστις από την προηγούμενη νύκτα ή τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την εξέταση. Το ραδιοφάρμακο δίδεται από το στόμα ή σε περίπτωση που υπάρχει διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου ενσταλάζεται με ρινογαστρικό σωλήνα. Δίδεται στον ασθενή για κατάποση 250-300 ml χυμός πορτοκαλιού οξινοποιημένος (HCL), μέσα στον οποίο περιέχονται 1 mCi (37 MBq)  $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ . Η οξινοποίηση χρησιμοποιείται με σκοπό την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και την πρόκληση ΓΟΠ. Μετά 15 min από την κατάποση του υγρού ο ασθενής βρίσκεται ύπτιος κάτω από τον ανιχνευτή της  $\gamma$ -camera, ενώ φέρει κοιλιακό σφιγκτήρα (binder).

Αρχικά ελέγχεται εάν υπάρχει παραμένουσα ραδιενέργεια στην περιοχή του οισοφάγου. Στην περίπτωση που υπάρχει, τότε χορηγούμε περισσότερο υγρό, ώστε να παρασύρει τη ραδιενέργεια στο στόμαχο. Ακολούθως, αρχίζουμε την πίεση στο σφιγκτήρα και καταγράφουμε διαδοχικές εικόνες του 1 min, με οπτικό πεδίο το στόμαχο και τον οισοφάγο, ενώ διαδοχικά αυξάνουμε την πίεση κατά 20 mmHg μέχρι τα 100 mmHg (295-296). Η αύξηση αυτής της πίεσης γίνεται, για να αυξηθεί η ενδοκοιλιακή πίεση και να προκληθεί ΓΟΠ. Η ποσοτικοποίηση της ΓΟΠ υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{Δείκτης ΓΟΠ} = \frac{\text{Κρούσεις οισοφάγου} - \text{κρούσεις υποστρώματος}}{\text{Αρχικές κρούσεις στομάχου}} \times 100$$

Αρχικές κρούσεις στομάχου

Η δοκιμασία έχει ευαισθησία > 90%. Η σπινθηρογραφική δοκιμασία ανεύρεσης ΓΟΠ είναι μέθοδος απλή, γρήγορη, αξιόπιστη εκτελείται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και ποσοτικοποιεί τη ΓΟΠ. Επίσης προσφέρεται για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων των διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων.





## 2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στο παρελθόν οι περισσότερες αντιαναγωγικές επεμβάσεις σχεδιάστηκαν με την μηχανιστική (βαλβιδική) θεώρηση της αιτιολογίας των παθήσεων της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Θεωρήθηκε ότι την ευθύνη της ΓΟΠΝ έφεραν οι ανατομικές διαταραχές της περιοχής, όπως οι κήλες του οισοφαγικού τρήματος και οι καρδιοοισοφαγικές δυστοπίες. Με τη έλευση των ενδοσκοπιών, της ρΗμετρίας και κυρίως της μανομετρίας η οποία πιστοποίησε την ύπαρξη του λειτουργικού κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ), υπήρξε πληθώρα εργασιών που αποδείκνυαν, ότι ούτε η ΓΟΠΝ σχετίζεται αναγκαστικά με ΚΟΤ ούτε το αντίθετο και ότι δεν χρήζουν όλοι οι ασθενείς με ΓΟΠΝ ή ΚΟΤ χειρουργικής αντιμετώπισης. Τη δεκαετία του '90 οι επεμβάσεις για ΓΟΠΝ είχαν ήδη αυξηθεί στηριζόμενες πλέον σε λειτουργική βάση και όχι στη αρχική μηχανιστική. Στο απόγειό τους όμως τις οδήγησε η έλευση των λαπαροσκοπικών τεχνικών και ιδιαίτερα της θολοπλαστικής Nissen. Όλα τα μεγάλα χειρουργικά κέντρα ή ακόμη και περιφερικότερα νοσοκομεία με ένα υποτυπώδη (συνήθως ενδοσκοπικό) έλεγχο του οισοφάγου εφαρμόζουν την αντιαναγωγική επέμβαση Nissen. Τα προβλήματα δεν άργησαν να παρουσιαστούν στους χειρουργημένους ασθενείς είτε με την μορφή δυσφαγίας είτε με αδυναμία ερυγών και εμέτων (gus bloai syndrome), παρά την χαμηλή υποτροπή της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου.

### 2.1.1 Σκοπός

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αναδειχθεί ο ρόλος της μανομετρίας του οισοφάγου προ και μετεγχειρητικά σε ασθενείς με ΓΟΠΝ:

- 1) στη διάγνωση και εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου,
- 2) στη λήψη της απόφασης για χειρουργική αντιμετώπιση,
- 3) στο είδος της αντιαναγωγικής επέμβασης που ταιριάζει στο "κινητικό profil" του οισοφάγου του κάθε ασθενή,
- 4) στον έλεγχο για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, καθώς και των επιπλοκών της αντιαναγωγικής επέμβασης,
- 5) στην εξαγωγή συμπερασμάτων από την επιλογή της θεραπευτικής παρέμβασης και την συνολική πορεία του ασθενούς.

Από την αρχή της μελέτης αυτής χρησιμοποιήθηκε η τελευταία τεχνολογία, με μανομετρικό καθετήρα πιεζοηλεκτρικών αισθητήρων και ρΗμετρικούς καθετήρες αντιμόνιου, οι οποίοι συνδέονταν με ηλεκτρονικό υπολογιστή εξοπλισμένο με ειδικό λογισμικό και είχαν άμεση ανταπόκριση μειώνοντας την πιθανότητα λάθους.



### 2.1.2 Πρωτόκολλο

Το πρωτόκολλο αυτής της μελέτης περιελάμβανε τα κάτωθι:

- 1) Καρδιολογικό έλεγχο ώστε να αποκλεισθεί η καρδιακή νόσος συχνό σύμπτωμα της οποίας είναι το οπισθοστερνικό άλγος, όπως στη ΓΟΠΝ και τις σπαστικές κινητικές διαταραχές.
- 2) Ακτινολογικός έλεγχος με βαρυσύχο γεύμα για πιθανή ύπαρξη καρδιοοισοφαγικής δυστοπίας (ΚΟΔ), κήλης οισοφαγικού τρήματος (ΚΟΤ), έλκους ή άλλων παθήσεων όπως μόρφωματα στομάχου κλπ.
- 3) Υπερηχογράφημα (U/S) κοιλίας για παθήσεις ήπατος-χοληφόρων παγκρέατος.
- 4) Ενδοσκοπική μελέτη οισοφάγου, στομάχου και δωδεκαδακτύλου για την ύπαρξη και τον βαθμό της οισοφαγίτιδας, την εμφάνιση οισοφάγου Barrett με λήψη βιοψιών για τεκμηρίωση της διάγνωσης, την πιθανή γαστροοισοφαγική χολική παλινδρόμηση από το δωδεκαδάκτυλο και τέλος την πιθανή ύπαρξη έλκους.
- 5) Καταγραφή των συνηθειών και των συμπτωμάτων των ασθενών, καθώς και των εκλυτικών της συμπτωματολογίας παραγόντων.
- 6) pH-μετρία 24ωρη για την τεκμηρίωση της ΓΟΠΝ προεγχειρητικά και επανεξέταση μετεγχειρητικά στον 1, στους 4 και στους 12 μήνες.
- 7) Μανομετρία στατική (on line) και 24ωρη φορητή για τον έλεγχο της κινητικότητας του οισοφάγου αλλά και της λειτουργικότητας του ΚΟΣ τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά στον 1, στους 4 και στους 12 μήνες.

**Μετεγχειρητική εξέταση των ασθενών ακολουθώντας το ίδιο πρωτόκολλο.**

Πρέπει να σημειωθεί η σθεναρή άρνηση μερικών ασθενών να υποβληθούν σε επανεξέταση, ιδιαίτερα στις πιο «ενοχλητικές» από τις εξετάσεις (γαστροσκόπηση, μανομετρία) και κυρίως αυτοί που δεν είχαν κανένα ενόχλημα πλέον.

Στις επόμενες σελίδες επισυνάπτεται η φόρμα του πρωτοκόλλου βάση της οποίας καταγράφονται και βαθμολογούνται τα δεδομένα, καθώς και τα αποτελέσματα της pHμετρίας και της μανομετρίας.

**Θεραπεία:** Συντηρητική ή αντιαναγωγική επέμβαση. Οι επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της μελέτης και κυρίως για τους ασθενείς με ΚΟΤ ήταν, αρχικά ανατομικές, η τυπική Lortat-Jacob και στη συνέχεια η τροποποιημένη Lortat-Jacob κατά τον Καθ. Κασσιούμη, ενώ μετά το 1994 εκτελέσθηκαν και οι θολοπλαστικές Toupet ή Dor ανάλογα με την πίεση του ΚΟΣ και την κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου.



Γενικά η τακτική μας ήταν, σε ασθενείς με κλίση πίεσης > από 15 mmHg να εφαρμόζουμε την εγχείρηση Lortat-Jacob (τυπική ή τροποποιημένη κατά Κασιούμη), ενώ σε πίεση 6-15mmHg μερική θολοπλαστική (Toupet ή Dor).

## Πρωτόκολλο Μανομετρίας - ρΗμετρίας Οισοφάγου

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Αυξ. Αριθμ. \_\_\_\_\_ Ημερομηνία: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Όνοματεπώνυμο: \_\_\_\_\_

Όνομα πατρός: \_\_\_\_\_ Ηλικία: \_\_\_\_\_

Διεύθυνση: \_\_\_\_\_ Τηλ: \_\_\_\_\_

Πόλη / Χωριό: \_\_\_\_\_ Νομός \_\_\_\_\_

Επάγγελμα : \_\_\_\_\_ Ύψος: \_\_\_\_\_ Βάρος: \_\_\_\_\_ Δείκτης Σ.Β. : \_\_\_\_\_

ρΗμετρία:  Μανομετρία: 24-ωρη  fast

Παραπέμπεται από:

Ενδείξεις για την εξέταση :

Σχόλια : \_\_\_\_\_

### ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

⇒ Από τον Οισοφάγο:

Πύρωση  Αναγωγές  Ερυγές  Επιγαστραλγία

Άλλο: \_\_\_\_\_

⇒ Από το αναπνευστικό:

Βρογχοπνευμονοπάθειες  Παροξυσμικός βήχας  Δυσφωνία ή Φαρυγγίτιδα

Αιμόπτυση  Δύσπνοια  Άλλο: \_\_\_\_\_



⇒ Σημεία λειτουργικών επιπλοκών:

Δυσφαγία  Ωδυνοφαγία  Αναιμία  Θωρακικός πόνος  Αιμορραγία   
Αίσθημα κόμβου  Άλλο: \_\_\_\_\_

⇒ Εκλυτικοί παράγοντες:

Λήψη μεγάλων ποσοτήτων τροφής ή/και υγρών  Επίκουψη  Κατάκλιση μετά το γεύμα  Ψυχικό stress  Αύξηση ενδοκοιλιακής πίεσης

### ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ

		Βαθμοί
Συχνότητα:	< από 1 φορά το μήνα	1
	> από 1 φορά το μήνα	2
	< από 1 φορά την εβδομάδα	
	> από 1 φορά την εβδομάδα	3
	< από 1 φορά την ημέρα	
	Καθημερινά	4

Διάρκεια:	< από 6 μήνες	1
	> από 6 μήνες < από 1 χρόνο	2
	> από 1 χρόνο < από 5 χρόνια	3
	> από 5 χρόνια	4

Βαρύτητα:	Ελαφρά (μόνο ενόχληση)	1
	Μέτρια (εμποδίζει τις απολαύσεις)	2
	Εκσεσημασμένη (εμποδίζει τη φυσιολογική ζωή)	3
	Σοβαρή (μια από τις χειρότερες εμπειρίες)	4

Τελική βαθμολογία : (συχνότητα + διάρκεια) x βαρύτητα

Ομάδα	1. Ελαφρά	2- 7	<input type="checkbox"/>
	2. Μέτρια	8-15	<input type="checkbox"/>
	3. Εκσεσημασμένη	16-25	<input type="checkbox"/>
	4. Σοβαρή	24-32	<input type="checkbox"/>

### ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Παθήσεις στομάχου - 12/δακτύλου :

Παθήσεις χοληφόρων :

Παθήσεις οισοφάγου (άλλες) :

Εκκολπώματα παχέος εντέρου :



Κύηση :

Ασθμα :

Ψυχιατρικά προβλήματα :

Λήψη αναστολέων ασβεστίου :

Άλλες :

### ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Ακτινολογικός έλεγχος :

	Ημερομηνία:	Ημερομηνία:
ΚΟΤ		
Έλκος - στένωση		
Ανατομικές μεταβολές		
Καθυστερημένη κένωση		
Παλινδρόμηση βαρίου		
Άλλα ευρήματα:		

Ενδοσκόπηση - Βιοψία:

	Ημερομηνία:	Ημερομηνία:
Αποτέλεσμα		
MUSE		
CLO test		
Αποτέλεσμα βιοψίας		

Προηγούμενες pH-μετρήσεις - μανομετρίες :

1. Ημερομηνία :                      Αυξ. Αριθ. :                      Αποτέλεσμα :

2. Ημερομηνία :                      Αυξ. Αριθ. :                      Αποτέλεσμα :

Άλλες εξετάσεις:

Test κόπωσης:

ΗΚΓ :

U/S:



**ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ**

Είδος :

Διάρκεια:

**ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

1. Οισοφάγοκαρδιακή περιοχή:

Ημερομηνία :

2. Αλλού:

Ημερομηνία :

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** pHμετρία (24ωρη φορητή):

ρΗ στομάχου:	
Διάρκεια μέγιστου επεισοδίου	
Αρ. επεισοδίων > 5 min	
Επεισόδια παλινδρόμησης	
Χρόνος εξέτασης με ρΗ < 4% Total	
Pain	
Supine	
DeMeester score (Φ.Τ. : 14,72)	

 Μανομετρία ΚΟΣ (on-line):

Απόσταση ΚΟΣ από τη μύτη:	
Πίεση στομάχου:	
Πίεση ηρεμίας ΚΟΣ:	
Gradient:	
Πίεση σύγκλεισης:	
Χάλαση:	
Συντονισμός:	

 Μανομετρία ΑΟΣ (on-line):

Απόσταση ΑΟΣ από τη μύτη:	
Πίεση φάρυγγα (ηρεμίας):	
Πίεση φάρυγγα (σύσπασης):	
Πίεση ηρεμίας ΑΟΣ:	



Πίεση σύγκλεισης ΑΟΣ:	
Πίεση αυλού οισοφάγου:	
Gradient:	
Χάλαση:	
Συντονισμός:	

Μανομετρία (24ωρη φορητή):

	Ch.	Total	Meal	Supine	Pain
Contr. / min	4				
	5				
	6				
Peristal %	4				
	5				
	6				
Simult %	4				
	5				
	6				
Mean Ampl	4				
	5				
	6				
Mean Dur	4				
	5				
	6				
% Eff					
% Peff					
% Ineff					

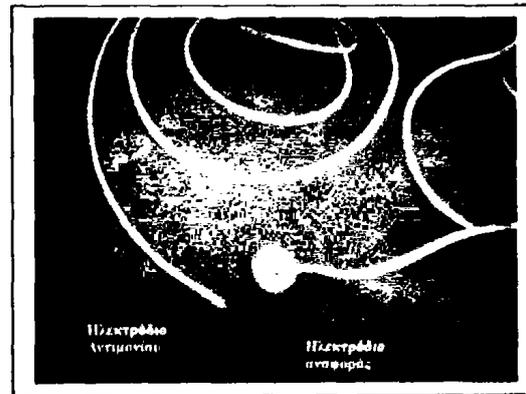
**ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ - ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΕΞΟΔΟΥ**



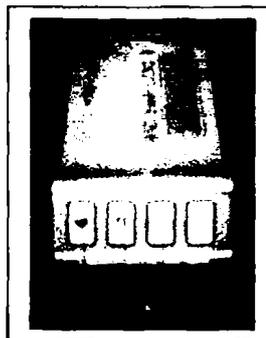
### 2.1.3 pHμετρία

Η 24ωρη pHμετρία έγινε με ηλεκτρόδιο αντιμονίου (monocrystant, Synectics Multi-Use pH Catheter) και ένα εξωτερικό Ag/ AgCl (εικόνα 19) τα οποία συνδέονταν στην ειδική φορητή συσκευή καταγραφής δεδομένων MicroDigitrapper (Synectics Medical AB). Τα δεδομένα αναλύονταν μέσω του ειδικού προγράμματος (Gastrosoft Multigram GI Edition, Version 6.31) στον ηλεκτρονικό υπολογιστή του εργαστηρίου και μπορούσαν να δοθούν είτε με τη μορφή κυματομορφής είτε με την μορφή αριθμών.



Εικόνα 19: Ο καθετήρας pH-μετρίας

Μετά από ψεκάσμο του στοματοφάρυγγα και της ρινός με σπρέι ξυλοκαΐνης, ο καθετήρας της pHμετρίας προωθείτο δια της ρινός μέχρι στο στόμαχο και καταγράφονταν το pH αυτού. Στη συνέχεια ακολουθούσε η ανάσυρση του ηλεκτροδίου στον κατώτερο οισοφάγο όπου και καθηλώνονταν, σε απόσταση 5 cm πάνω από τον ΚΟΣ, θέση η οποία είχε προηγουμένως εντοπιστεί μανομετρικά. Ο καθετήρας συνδεόταν με την καταγραφική συσκευή και ο ασθενής ενημερωνόταν ώστε να χρησιμοποιήσει σωστά τα ειδικά κουμπιά (γεύματος, πόνου ή κατάκλισης) της φορητής συσκευής (εικόνα 20).



Εικόνα 20: Φορητή συσκευή καταγραφής με τα κουμπιά γεύματος, πόνου και κατάκλισης



Μετά την συμπλήρωση 24 ωρών ο καθετήρας αφαιρείτο και τα δεδομένα του φορητού καταγραφικού μεταφέρονταν και αναλύονταν στο πρόγραμμα επεξεργασίας του H/Y.

Οι παράμετροι της pHμετρίας που αξιολογήθηκαν, με βάση τα κριτήρια DeMeester, ήταν:

-το % ποσοστό του συνολικού χρόνου που το pH του οισοφάγου ήταν μικρότερο του 4,

-το % ποσοστό του χρόνου κατάκλισης του ασθενούς με pH <4,

-το % ποσοστό του χρόνου που ο ασθενής ήταν όρθιος με pH <4,

-ο συνολικός αριθμός επεισοδίων παλινδρόμησης στο 24ωρο,

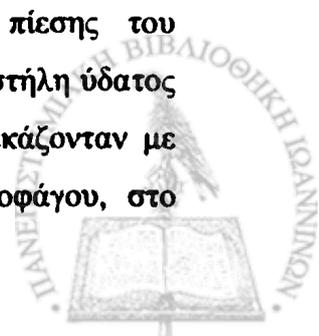
-ο αριθμός των επεισοδίων παλινδρόμησης με διάρκεια μεγαλύτερη των 5 λεπτών, και

-η διάρκεια του μεγαλύτερου σε χρόνο επεισοδίου παλινδρόμησης.

Η συνολική βαθμολογία θεωρούνταν παθολογική όταν υπερέβαινε το 950 εκατοστημόριο (95th percentile) της τιμής αναφοράς η οποία είναι 14.7 για pH χαμηλότερο του 4.36 (DeMeester score) (231-238).

#### 2.1.4 Μανομετρία

Το σύστημα μελέτης περιλαμβάνει τον ειδικό εύκαμπτο καθετήρα μανομετρίας, τη φορητή συσκευή καταγραφής των δεδομένων, προσαρμογέα (adapter) οπτικών ινών για άμεση (on-line) μελέτη και τον H/Y με το ειδικό πρόγραμμα ανάλυσης των δεδομένων (Synectics Medical AB). Ο καθετήρας μανομετρίας (Synectics Solid State Pressure Catheter, 3 Ch), διαμέτρου 3 mm, φέρει τρία σημεία καταγραφής των πιέσεων, μέσω ηλεκτρονικών αισθητήρων πίεσης (πιεζοηλεκτρικοί κρύσταλλοι) τοποθετημένων ανά 5 cm και σε ακτινική διάταξη ( $120^\circ$ ) (εικόνα 12α&β). Η φορητή καταγραφική συσκευή έχει χωρητικότητα 2 Mb και πέντε κανάλια καταγραφής δεδομένων (Synectics MicroDigitrapper 2 Mb, 5Ch) 2 εκ των οποίων είναι κανάλια pHμετρίας και 3 μανομετρίας. Ο προσαρμογέας οπτικών ινών (adapter) επιτρέπει την άμεση (on-line) καταγραφή των 5 καναλιών στην οθόνη H/Y και εξασφαλίζει την μελέτη του ΚΟΣ καθώς και της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου. Η ανάλυση των δεδομένων της 24ωρης καταγραφής από τη φορητή συσκευή γινόταν με ειδικό πρόγραμμα (Gastrosoft Multigram GI Edition, Version 6.31 ) στον H/Y. Ο ασθενής προσερχόταν στο εργαστήριο νηστικός, έχοντας διακόψει για τουλάχιστον 72 ώρες τη λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Αρχικά γινόταν η βαθμονόμηση ρυθμίζοντας τις αποκλίσεις των αισθητήρων πίεσης του μανομετρικού καθετήρα σε ατμοσφαιρική πίεση (0 mmHg) και ακολούθως σε στήλη ύδατος (50 mmHg). Μετά τη βαθμονόμηση του συστήματος ο στοματοφάρυγγας ψεκάζονταν με σπρέι ξυλοκαΐνης. Ο καθετήρας προωθούνταν, δια της ρινός και του οισοφάγου, στο



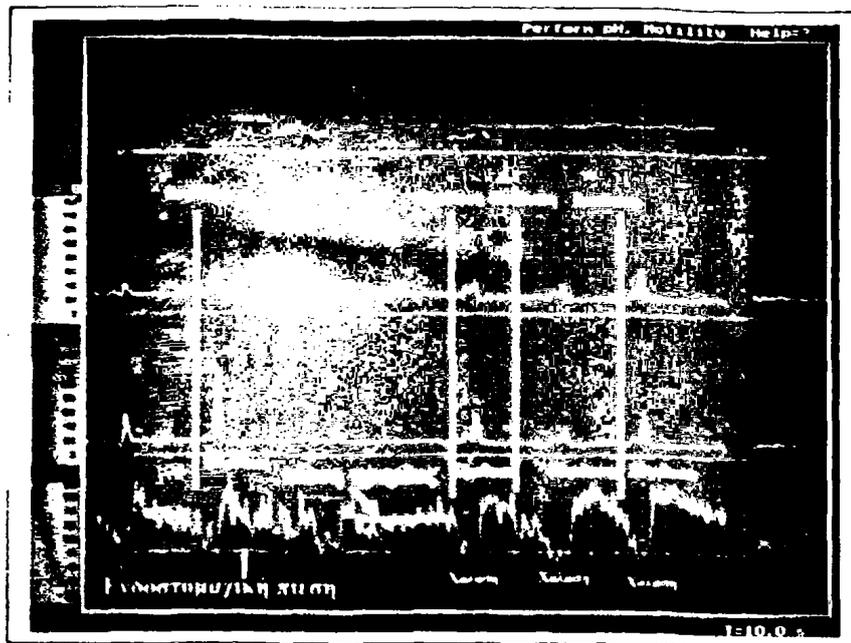
στόμαχο, μετρώντας αρχικά την ενδογαστρική πίεση (εικόνα 21).



Εικόνα 21: Άμεση (on line) καταγραφή του ΚΟΣ και η διάταξη του συστήματος

Εν συνεχεία ο καθετήρας ανασυρόταν βραδέως μέχρι την αναγνώριση της ζώνης υψηλής πίεσης του ΚΟΣ. Το αναπνευστικό σημείο αντιστροφής των πέσεων (respiratory inversion point - RIP) αναγνωριζόταν, και χρησιμοποιούνταν ως σημείο αναφοράς για τον καθορισμό της πίεσης και του μήκους του ΚΟΣ που υπόκειται σε ενδοκοιλιακές πέσεις. Καθώς ο αισθητήρας ανασύρονταν στο σώμα του οισοφάγου, το άνω όριο του ΚΟΣ καθοριζόταν στο σημείο πτώσης της καταγραφόμενης πίεσης στην ενδοαυλική. Οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις συστάσεις της American Gastroenterological Association (254). Οι πέσεις οι οποίες κατεγράφησαν ήταν:

- 1) η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ (resting pressure) (εικόνα 22α)
- 2) η πίεση σύγκλεισης (peak contraction pressure) (εικόνα 22β)
- 3) η κλίση πίεσης (gradient) μεταξύ της ενδογαστρικής και της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ
- 4) η χάλαση (relaxation) και ο συντονισμός (coordination) του ΚΟΣ με το περισταλτικό κύμα (%), μετά από 10 καταπόσεις 5 ml ύδατος σε διαστήματα των 30 sec (εικόνα 22γ).



Εικόνα 22: Χαρακτηριστικές καταγραφές πίεσης ηρεμίας ΚΟΣ, διαδοχικών συγκλίσεων μετά από καταποση, περισταλτικών κυμάτων που ακολουθούν τις καταπόσεις, χάλιασης και συντονισμού του ΚΟΣ

Η χάλιαση θεωρούνταν φυσιολογική όταν η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ μειώνονταν στο επίπεδο της ενδογαστρικής ( $\pm 5$  mmHg), ενώ αντίστοιχα ο συντονισμός θεωρούνταν φυσιολογικός όταν η περίοδος της χάλιασης του σφιγκτήρα περιελάμβανε πλήρως το περισταλτικό κύμα ανωθεν αυτού. Λόγω της ασυμμετρίας του σφιγκτήρα οι παραπάνω παράμετροι λαμβάνονταν και με τους τρεις αισθητήρες πίεσης και υπολογίζονταν η μέση τιμή. Μετά από τη μελέτη των χαρακτηριστικών του ΚΟΣ ο καθετήρας ανασύρονταν και καθιλώνονταν σε απόσταση 5 cm από τον ΚΟΣ. Ο ασθενής ελάμβανε 10 βλωμούς ύδατος (5 ml έκυστος, σε μεσοδιαστήματα των 30 sec) και αξιολογούνταν τα χαρακτηριστικά της κινητικότητας στο σώμα του οισοφάγου και ειδικότερα η πίεση ηρεμίας του αυλού του οργάνου, οι πιέσεις των περισταλτικών κυμάτων που ακολουθούσαν την κατάποση, το ποσοστό των πρωτογενών και δευτερογενών κυμάτων (%) και η ύπαρξη τριτογενών κυμάτων στο σώμα του οισοφάγου (είτε σαν ανταπόκριση στην κατάποση, είτε αυτόματα μεταξύ των καταπόσεων). Με το πέρας της μελέτης της κινητικότητας του σώματος, ο καθετήρας στερεώνονταν στη θέση που προαναφεραμε και συνδέονταν με τη συσκευή καταγραφής που τοποθετούνταν επί του ασθενούς με ειδική ζώνη (εικόνα 18). Ο ασθενής ενημερώνονταν για τη χρήση ειδικών κομβίων της συσκευής (εικόνα 16), μέσω των οποίων σημείωνε το χρόνο λήψης των δύο κύριων γευμάτων, της νυκτερινής κατάκλισης και το χρόνο εμφάνισης οισοφαγικών συμπτωμάτων (θωρακικό πόνο, δυσφαγία, πύρωση, αναγωγές κλπ). Ο ασθενής

ενθαρρύνονταν να ακολουθήσει το σύνθηδες ημερήσιο πρόγραμμα δραστηριοτήτων του και να αποφύγει την κατανάλωση καφέ, αλκοόλ και άλλων ερεθιστικών ουσιών. Με τη συμπλήρωση 24 ωρών ο καθετήρας μανομετρίας αφαιρούνταν και τα δεδομένα, της ειδικής καταγραφικής συσκευής, μεταφέρονταν και αναλύονταν στο πρόγραμμα επεξεργασίας του H/Y. Σε ειδικές περιπτώσεις η 24ωρη μανομετρία συνδυαζόταν με ταυτόχρονη pHμετρία ώστε να μπορούμε να έχουμε την εικόνα της κινητικότητας του οισοφάγου κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου παλινδρόμησης. Τα χαρακτηριστικά της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου που μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν μετά την ανάλυση ήταν οι συσπάσεις / λεπτό (contractions / min), τα περισταλτικά κύματα (%), τα τριτογενή κύματα (%), τα κύματα με πίεση μεγαλύτερη των 150 mmHg (σπαστικά) (%), τα κύματα με διάρκεια μεγαλύτερη των 7 sec (παρατεταμένα) (%), τα δικόρυφα κύματα (%), τα πολυκόρυφα κύματα (%), η μέση πίεση (mean amplitude), η μέση διάρκεια (mean duration) των καταγραφομένων κυμάτων στο σώμα του οισοφάγου, και τα αποτελεσματικά (περισταλτικά), τα πιθανώς αποτελεσματικά και τα μη αποτελεσματικά (μη περισταλτικά) κύματα (%).

Για την δημιουργία της ομάδας ελέγχου (control group) χρησιμοποιήθηκαν 25 ασθενείς της κλινικής μας (10 άνδρες και 15 γυναίκες), ηλικίας 28 – 74 χρόνων (μέσης ηλικίας 52), οι οποίοι νοσηλεύονταν για διάφορες άλλες παθήσεις και είχαν ελεύθερο ιστορικό από το πεπτικό σύστημα.

Οι τιμές μανομετρίας της ομάδας ελέγχου απεικονίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8: Φυσιολογικές τιμές μανομετρίας (ομάδα ελέγχου)

Παράμετροι	Κανάλια	Μέσος όρος	Απόκλιση
Συσπάσεις / min	Άνω τριτημόριο	3,43	±0,71
	Μέσο τριτημόριο	3,23	±0,98
	Κάτω τριτημόριο	3,19	±0,73
% Περισταλτικά	Άνω τριτημόριο	75,43	±10,69
	Μέσο τριτημόριο	78,26	±10,41
	Κάτω τριτημόριο	78,62	±5,69
% Τριτογενή	Άνω τριτημόριο	13,64	±9,25
	Μέσο τριτημόριο	15	±10,44
	Κάτω τριτημόριο	14,68	±5,30
% Πίεση > 150 mmHg	Άνω τριτημόριο	4,52	±5,24
	Μέσο τριτημόριο	10,02	±8,88
	Κάτω τριτημόριο	9,52	±12,88
% Διάρκεια > 7sec	Άνω τριτημόριο	3,58	±5,94
	Μέσο τριτημόριο	6,64	±8,17
	Κάτω τριτημόριο	4,32	±7,58
	Άνω τριτημόριο	9,58	±5,48

% Δικόρυφα	Μέσο τριτημόριο	9,94	±5,46
	Κάτω τριτημόριο	9,38	±5,58
% Πολυκόρυφα	Άνω τριτημόριο	2,63	±3,76
	Μέσο τριτημόριο	2,22	±2,05
	Κάτω τριτημόριο	1,22	±1,28
Μέση πίεση (mmHg)	Άνω τριτημόριο	59,98	±13,15
	Μέσο τριτημόριο	69,13	±24,84
	Κάτω τριτημόριο	70,60	±23,61
Μέση διάρκεια (sec)	Άνω τριτημόριο	2,75	±0,82
	Μέσο τριτημόριο	3,04	±1,09
	Κάτω τριτημόριο	3,07	±0,96
% Αποτελεσματικά		37,48	±15,63
% Πιθανώς αποτελεσματικά		11,58	±11,05
% Μη αποτελεσματικά		50,57	±12,71
Πίεση ηρεμίας ΚΟΣ		47,35	±6,8
Κλίση πίεσης (Gradient)		21,7	±5,61
Χάλαση %		98,6	±4,2
Συντονισμός %		78	±18,2

## 2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Απρίλιο του 1986 μέχρι σήμερα μελετήθηκαν στο εργαστήριό μας συνολικά 481 ασθενείς (244 άνδρες και 237 γυναίκες) με συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό.

Η ΓΟΠΝ διαγνώσθηκε σε 164 (34%) από τους ασθενείς αυτούς (92 άνδρες και 72 γυναίκες).

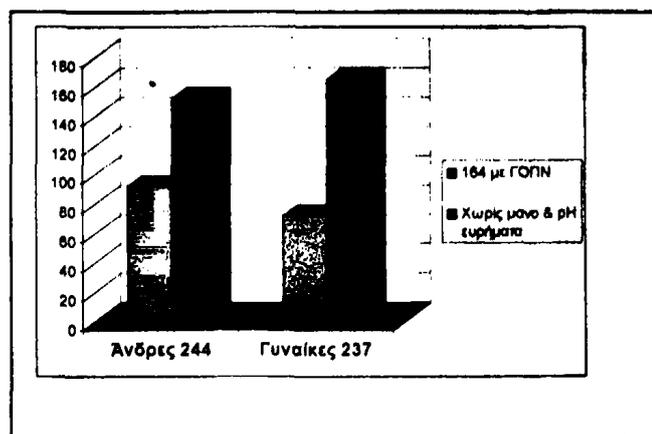
Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 53 ετών (11 έως 87).

Το μέσο βάρος των ασθενών ήταν 71 Kg ( $\pm$  9,33) ενώ το μέσο ύψος τους ήταν 165 cm ( $\pm$  8,65). Από τους 164 ασθενείς με ΓΟΠΝ, οι 44 (26,8%) αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ενώ οι υπόλοιποι 120 (73,2%) συντηρητικά.

Οι επιλοκές από τις επεμβάσεις ήταν 4 σπληνεκτομές (9%) και 2 μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες (4,5%). Δεν υπήρξε κανένας θάνατος διεγχειρητικά ή κατά την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών.

Από τους 44 συνολικά χειρουργηθέντες ασθενείς μόνο 24 ολοκλήρωσαν με επιτυχία τον πλήρη μετεγχειρητικό έλεγχο. Οι υπόλοιποι 20 ασθενείς δήλωσαν σε τηλεφωνική επικοινωνία, ασυμπτωματικοί, και αρνήθηκαν για το λόγο αυτό τις προγραμματισμένες επανεξετάσεις. Έτσι εξαιρέθηκαν από την μελέτη.





Γράφημα 1: Γραφική παρουσίαση ανδρών και γυναικών με ΓΟΠΝ και χωρίς ευρήματα

Από τους 24 χειρουργηθέντες ασθενείς με πλήρη προ και μετεγχειρητικό έλεγχο 12 ήταν άνδρες και 12 γυναίκες, μέσης ηλικίας 60 (32-80). Το μέσο βάρος των ασθενών ήταν  $67 \pm 8,9$  Kg, ενώ το μέσο ύψος τους  $160 \pm 9,8$ . Ο μέσος δείκτης μάζας (BMI) ήταν  $26 \pm 4$  (18-32), ελαφρά πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό (Φ.Τ. BMI = 21-25). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα.

Πίνακας 9: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με ΓΟΠΝ.

	Άνδρες	Γυναίκες
481 συνολικά εξετασθέντες	244	237
164 ασθενείς με ΓΟΠΝ (34%)	92	72
24/44 χειρ/θέντες ασθενείς	12	12

**Ο προεγχειρητικός έλεγχος και ιδιαίτερα τα ευρήματα της κινητικότητας του οισοφάγου και των πιέσεων του ΚΟΣ από τη μανομετρία, καθόριζαν το είδος της επέμβασης:**

- Lortat-Jacob (τυπική ή τροποποιημένη κατά Κασιούμη) σε 17 ασθενείς
- Μερική θολοπλαστική σε 7 ασθενείς, (4 Touret - 3 Dor)

Ταυτόχρονα με την αντιαναγωγική επέμβαση, όπου κρίθηκε απαραίτητο, έγιναν συμπληρωματικές επεμβάσεις (βαγοτομή ή χολοκυστεκτομή) λόγω συνυπαρχουσών νόσων. Συγκεκριμένα, οι επεμβάσεις Lortat-Jacob συνδυάστηκαν με 4 βαγοτομές και 7 χολοκυστεκτομές, ενώ οι Touret με 1 χολοκυστεκτομή. Ο μέσος όρος νοσηλείας ήταν  $10,7 \pm 3,2$  ημέρες.

### 2.2.1. Συμπτώματα και Κλινική εικόνα

Τα κύρια συμπτώματα των 164 ασθενών με ΓΟΠΝ ήταν, από τον *οισοφάγο* η πύρωση, οι αναγωγές, οι ερυγές, η επιγαστραλγία, από το *αναπνευστικό* η δυσφωνία η δύσπνοια και ο παροξυσμικός βήχας, ενώ *σημεία λειτουργικών επιπλοκών* ήταν το αίσθημα κόμβου, η ωδονοφαγία, η αναιμία και το θωρακικό άλγος (πίνακα 10). Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν  $3.5 \pm 1,5$  χρόνια (6 μήνες έως 26 χρόνια).

Πίνακας 10: Συμπτώματα των ασθενών με ΓΟΠΝ με συντηρητική και χειρουργική αντιμετώπιση

Σύμπτωμα	Ασθενείς με ΓΟΠΝ 164	Συντηρητική αγωγή 120 (73,2 %)	Χειρ/θέντες ασθενείς 44 (26,8 %)
Πύρωση	115 (70,1%)	80 (66,6%)	18 (75%)
Αναγωγές	106 (64,6%)	81 (67,5%)	17 (70,8%)
Ερυγές	78 (47,5%)	59 (49,1%)	9 (37,5%)
Θωρακικό άλγος	48 (29,2%)	35 (29,1%)	7 (29,1%)
Παροξυσμικός βήχας	17 (10,3%)	15 (12,5%)	4 (16,6%)
Επιγαστραλγία	97 (59,1%)	67 (55,8%)	12 (50%)
Δυσφαγία	13 (7,9%)	27 (22,5%)	4 (16,6%)
Ωδονοφαγία	13 (7,9%)	8 (6,6%)	4 (16,6%)
Αίσθημα κόμβου	4 (2,4%)	3 (2,5%)	1 (4,1%)

Τα συμπτώματα των χειρουργηθέντων ασθενών όπως φαίνεται από τον επόμενο πίνακα υφέθηκαν μετά από την αντιαναγωγική επέμβαση με εξαίρεση μόνο τις ερυγές οι οποίες μειώθηκαν σε 5 (11,3%) από τους 9 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Η δυσφαγία παρέμεινε σε 1 (2,2%) και η ωδονοφαγία σε 1 (2,2%) ασθενείς για περισσότερο από 4 μήνες μετεγχειρητικά (πίνακας 11).

Πίνακας 11: Συμπτώματα των ασθενών σε απόλυτο αριθμό και % προ και μετεγχειρητικά

Σύμπτωμα	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	p
Πύρωση	18 (40,9%)	8 (18,1%)	0,019
Αναγωγές	17 (38,6%)	5 (11,3 %)	0,003
Επιγαστραλγία	12 (27,2%)	3 (6,81 %)	0,011
Ερυγές	9 (20,4%)	5 (11,36%)	NS
Θωρακικό άλγος	7 (15,9%)	2 (4,5 %)	NS
Παροξυσμικός βήχας	4 (9%)	0	0,041
Δυσφαγία	4 (9%)	1 (2,2 %)	NS
Ωδονοφαγία	4 (9%)	1 (2,2 %)	NS
Αίσθημα κόμβου	1 (2,2%)	1 (2,2 %)	NS

Μετεγχειρητικά κανείς από τους χειρουργηθέντες ασθενείς δεν ανέπτυξε τις γνωστές επιπλοκές των θολοπλαστικών, όπως η αδυναμία ερυγών/εμέτων ή υποτροπή της νόσου.



### 2.2.2. Εκλυτικοί παράγοντες

Οι εκλυτικοί παράγοντες των συμπτωμάτων των παραπάνω ασθενών ήταν η λήψη μεγάλων ποσοτήτων τροφής (πλούσιο γεύμα) ή υγρών, η επίκουση, η κατάκλιση μετά από το γεύμα, το ψυχικό stress και η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Από την ανάλυση των εκλυτικών παραγόντων βρέθηκε ότι οι ασθενείς που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο είχαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στον εκλυτικό παράγοντα επίκουση 42,5% vs 29,1% ( $p < 0,002$ ).

Ένας άλλος πολύ σημαντικός εκλυτικός παράγοντας στους ασθενείς με ΓΟΠΝ είναι οι νευροφυτικές διαταραχές (ΝΦΔ) και η ψυχολογική πίεση (stress) που πολύ συχνά αναφέρουν αυτοί οι ασθενείς.

Και στο υλικό μας, όπως και στη διεθνή βιβλιογραφία, οι ασθενείς με εκλυτικό παράγοντα το ψυχικό stress που δεν χρειάστηκε να υποβληθούν σε επέμβαση είχαν στατιστικώς σημαντική διαφορά 29,6% vs 8,3% ( $p < 0,001$ ) έναντι αυτών που χειρουργήθηκαν. Στον επόμενο πίνακα φαίνονται ο αριθμός των ασθενών με ΓΟΠΝ και των εκλυτικών παραγόντων σε σχέση με την θεραπεία συντηρητική ή χειρουργική (πίνακας 12).

Πίνακας 12: Ο απόλυτος αριθμός και η εκατοστιαία αναλογία των εκλυτικών παραγόντων των ασθενών με ΓΟΠΝ

Εκλυτικός παράγων	Ασθενείς με ΓΟΠΝ (164)	Συντηρητική αγωγή (120)	Χειρ/θέντες ασθενείς(44)	p
Πλούσιο γεύμα ή πολλά υγρά	37 (22,5%)	28 (23,3%)	9 (37,5%)	NS
Επίκουση	58 (35,3%)	51 (42,5%)	7 (29,1%)	0,002
Κατάκλιση μετά από το γεύμα	56 (34,1%)	44 (36,6%)	12 (50%)	NS
Ψυχικό stress	37 (22,5%)	35 (29,6%)	2 (8,3%)	0,001

Στον επόμενο πίνακα φαίνεται η σχεδόν πλήρης εξάλειψη των εκλυτικών παραγόντων μετεγχειρητικά (πίνακας 13)

Πίνακας 13: Ο απόλυτος αριθμός και η εκατοστιαία αναλογία των εκλυτικών παραγόντων των ασθενών με ΓΟΠΝ

Εκλυτικός παράγων	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	p
Πλούσιο γεύμα ή πολλά υγρά	9 (20,4%)	1 (2,2%)	0,007
Επίκουση	7 (15,9%)	1 (2,2%)	0,026
Κατάκλιση μετά από το γεύμα	12 (27,2%)	0	0,029
Ψυχικό stress	2 (4,5%)	0	NS

### 2.2.3. Βαθμολόγηση των κλινικών σημείων

Η βαθμολόγηση των κλινικών σημείων των ασθενών έγινε με βάση τη συχνότητα την διάρκεια καθώς και με την υποκειμενική βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η τελική βαθμολογία υπολογιζόταν με τον τύπο:

$$(\text{Συχνότητα} + \text{διάρκεια}) \times \text{βαρύτητα}$$

Τα αποτελέσματα της βαθμολογίας συνοψίζονταν σε τέσσερις ομάδες και οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν ως ελαφρά πάσχοντες εάν το αποτέλεσμα ήταν 2-7, μέτρια πάσχοντες εάν είχαν 8-15, εκσεσημασμένης βαρύτητας εάν το αποτέλεσμα ήταν 16-25, ενώ 24-32 εθεωρείτο σοβαρή (πίνακας 14).

Πίνακας 14: Η βαθμολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων των ασθενών στις 4 κατηγορίες σε απόλυτο αριθμό και σε εκατοστιαία αναλογία.

Ομάδα	Ασθενείς με ΓΟΠΝ (164)	Συντηρητική αγωγή (120)	Χειρ/θέντες ασθενείς με ΓΟΠΝ (44)
1) Ελαφρά	65 (39,6%)	46 (70,7%)	19 (29,3%)
2) Μέτρια	69 (42%)	54 (78,3%)	15 (21,7%)
3) Εκσεσημασμένη	29 (17,7%)	19 (65,5%)	10 (34,5%)
4) Σοβαρή	1 (0,7%)	0	1 (100%)

Παρόλη την σαφή μείωση στη βαθμολόγηση της βαρύτητας των ασθενών μετεγχειρητικά παρατηρούμε ότι, ένα χρόνο μετά, υπάρχει ποσοστό 11,3% (5 ασθενείς) μέτριας βαρύτητας και 6,8% (3 ασθενείς) εκσεσημασμένης βαρύτητας συμπτωμάτων. Όλοι οι προαναφερθέντες ασθενείς είχαν χειρουργηθεί με αντιαναγωγική επέμβαση Lortat-Jacob και ένας μόνο ασθενής μέτριας βαρύτητας με Touret (πίνακας 15). Από τους συνολικά 8 ασθενείς οι 5 (11,3%) χρειάστηκε να λάβουν φαρμακευτική θεραπεία.

Πίνακας 15: Η βαθμολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων των ασθενών στις 4 κατηγορίες σε απόλυτο αριθμό και σε εκατοστιαία αναλογία προ και μετεγχειρητικά.

Ομάδα	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	p
1) Ελαφρά	19 (43,1%)	6 (13,6%)	0,002
2) Μέτρια	15 (34%)	5 (11,3%)	0,011
3) Εκσεσημασμένη	10 (22,7%)	3 (6,8%)	0,03
4) Σοβαρή	1 (2,2%)	0	NS



#### 2.2.4. Παθολογική συσχέτιση και συνοδές παθήσεις

Οι κυριότερες συνοδές παθήσεις των ασθενών με ΓΟΠΝ ήταν η κήλη οισοφαγικού τρήματος, η χολολιθίαση, η γαστρίτιδα, παθήσεις του 12/δακτύλου (έλκος ή εκκολπώματα) και άλλες σπανιότερες. Από την ανάλυση των δεδομένων φαίνεται ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΚΟΤ έλαβαν συντηρητική αγωγή και λιγότεροι χειρουργήθηκαν (55,6% vs. 44,4%). Οι αριθμοί και τα ποσοστά των ασθενών με συνοδές παθήσεις αναγράφονται στον ακόλουθο πίνακα. (πίνακας16).

Πίνακας 16: Συνυπάρχουσες παθήσεις στους ασθενείς με ΓΟΠΝ και στις δύο υποομάδες με συντηρητική και χειρουργική θεραπεία.

Συνυπάρχουσες παθήσεις	Ασθενείς με ΓΟΠΝ (164)	Συντηρητική αγωγή (120)	Χειρ/θέντες ασθενείς με ΓΟΠΝ (44)
ΚΟΤ	63 (38,4%)	35 (55,6%)	28 (44,4%)
Χολολιθίαση	34 (20,7%)	19 (55,9%)	15 (44,1%)
Έλκος 12/δακτύλου	27 (16,4%)	19 (70,4%)	8 (29,6%)
Γαστρίτιδα	10 (6,09%)	10 (100%)	0

#### 2.2.5. Ακτινολογικός έλεγχος

Ακτινολογικός έλεγχος με βαρυούχο γεύμα έγινε σε 136 από τους 164 ασθενείς με ΓΟΠΝ (82,92%). Αρνητικό βαρυούχο γεύμα είχαν οι 26 (19,1%) εκ των οποίων οι 16 (61,5%) είχαν ενδοσκοπικά ευρήματα όπως οισοφαγίτιδα 10 (38,4%), ΚΟΤ 6 (23,07%), γαστρίτιδα 3 (11,5%), 1 (3,84%) οισοφάγος Barrett και 2 (7,6%) 12δακτυλίτιδα. Στους υπόλοιπους με θετικό βαρυούχο γεύμα βρέθηκαν 63 με ΚΟΤ (εικόνα 23), ενώ 10 (7,3%) είχαν καταρρακτοειδή στόμαχο (εικόνα 24α). Παλινδρόμηση βαρίου είχαν οι 11 (8,08%) (εικόνα 24β), ενώ έλκος 12/δακτύλου βρέθηκε σε 12 (8,82%) (εικόνα25). Διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου (τριτογενή κύματα, καθυστερημένη κένωση, κτλ) περιγράφηκαν σε 2 (1,4%) ασθενείς.



Εικόνα 23: Κήλη οισοφαγικού τρήματος



Εικόνα 24: α) Καταρρακτοειδής στόμαχος β) Παλινδρόμηση βαρίου



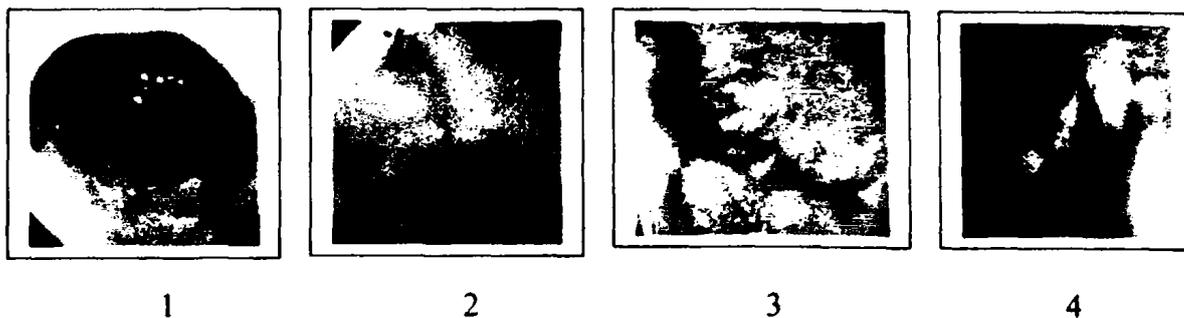
Εικόνα 25: Έλκος 12/δακτύλου

#### 2.2.6. Ενδοσκοπικός έλεγχος

Στον προεγχειρητικό ενδοσκοπικό έλεγχο υποβλήθηκαν οι 154 από τους 164 ασθενείς μερικοί εκ των οποίων χρειάστηκε να επανεξεταστούν ενδοσκοπικά μέχρι τη λήψη της απόφασης για τελική θεραπεία. Οι υπόλοιποι 10 ασθενείς είτε δεν ανέχθηκαν είτε αρνήθηκαν την οισοφαγογαστροσκόπηση. Η ύπαρξη οισοφαγίτιδας και ο καθορισμός του βαθμού αυτής, κατά Savary-Miller, καθώς και η πιθανή εντόπιση οισοφάγου Barrett ήταν βασικό κριτήριο τόσο για την θεραπεία των ασθενών όσο και για την παρακολούθηση της πορείας τους μετά την θεραπεία (εικόνα 26 & 27).

Παρατηρήθηκε ότι οι χειρουργηθέντες ασθενείς είχαν μικρότερο ποσοστό αρνητικών ενδοσκοπήσεων για οισοφαγίτιδα (47,72% vs. 56,36%) των συντηρητικά αντιμετωπισθέντων ( $p=0,15$ ), ενώ τα ποσοστά αντιστρέφονται για τις οισοφαγίτιδες δευτέρου βαθμού όπου υπερέχουν οι χειρουργηθέντες με 27,27% vs 15,45% αυτών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Οι αριθμοί και τα ποσοστά των ασθενών με οισοφαγίτιδα σημειώνονται στον ακόλουθο πίνακα. (πίνακας 17)





Εικόνα 26: Οι 4 βαθμοί οισοφαγίτιδας κατά Savary - Miller



Εικόνα 27: Οισοφάγος Barrett

Πίνακας 17: Ενδοσκοπικά ευρήματα οισοφαγίτιδας στους ασθενείς με ΓΟΠΝ και στις δύο υποομάδες με συντηρητική και χειρουργική θεραπεία.

Οισοφαγίτιδα	Ασθενείς με ΓΟΠΝ (154)	Συντηρητική αγωγή (110)	Χειρ/θέντες ασθενείς (44)	p
Αρνητική	83 (53,89%)	62 (56,36%)	21 (47,72%)	NS
1ου Βαθμού	31 (20,12%)	24 (21,81%)	7 (15,9%)	NS
2ου Βαθμού	29 (18,83%)	17 (15,45%)	12 (27,27%)	0,05
3-4ου Βαθμού	11 (7,14%)	7 (6,36%)	4 (9,09%)	NS*

Σε τρεις ασθενείς εντοπίστηκε οισοφάγος Barrett. Ο πρώτος ασθενής αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με αντιαναγωγική επέμβαση, ενώ οι άλλοι δύο (πιο πρόσφατα), αρνήθηκαν την προτεινόμενη επέμβαση Roux δίκην Y. Κατά τον ενδοσκοπικό έλεγχο βρέθηκαν 11 (7,14%) ασθενείς με θετικό clo test, από τους οποίους οι 4 (36,6%) δεν είχαν οισοφαγίτιδα, οι άλλοι 4 (36,6%) είχαν 1<sup>ου</sup> βαθμού, ενώ 3 ασθενείς (27,7%) είχαν 2<sup>ου</sup> βαθμού. Στους ασθενείς με ελικοβακτηρίδιο μετά την εκρίζωση δεν χρειάστηκε χειρουργική παρέμβαση. Από παλαιότερη μελέτη μας πολλοί ασθενείς με ελλιπή έλεγχο και ΓΟΠΝ είχαν χαρακτηριστεί ως

ελκοπαθείς και ακολουθούσαν αντίστοιχη θεραπεία χωρίς να διαγνωστεί η συνύπαρξη ΓΟΠΝ και να αντιμετωπιστούν αναλόγως.

### 2.2.7. 24ωρη φορητή pHμετρία

Από τους 164 ασθενείς όλοι είχαν αρχική pHμετρία, αλλά 134 επανέλεγχο για εκτίμηση της θεραπείας. Οι υπόλοιποι 30 ασθενείς δήλωσαν, σε τηλεφωνική επικοινωνία, ελεύθεροι συμπτωμάτων και ότι δεν επιθυμούσαν επανέλεγχο. Με βάση τα κριτήρια του DeMeester βρέθηκε ότι 113 είχαν αυξημένο ποσοστό επί % του ολικού χρόνου που το pH του οισοφάγου ήταν κάτω από το όριο του 4,45 και ο μέσος χρόνος ήταν  $41,8 \pm 26,82$ . Εικοσιένα ασθενείς είχαν αυξημένο το επί % ποσοστό του χρόνου κατάκλισης με  $\text{pH} < 4$  και 28 ασθενείς με αυξημένο το ποσοστό επί % του χρόνου σε όρθια θέση  $\text{pH} < 4$ . Στους επόμενους 2 πίνακες εμφανίζονται τα αποτελέσματα της pHμετρίας ανά ομάδες χειρουργηθέντων και συντηρητικά αντιμετωπισθέντων (πίνακας 18), ενώ στον επόμενο οι ομάδα των χειρουργηθέντων ασθενών προ και μετεγχειρητικά (πίνακας 19).

Πίνακας 18: Τα ευρήματα της αρχικής (διαγνωστικής) pHμετρίας των ασθενών με ΓΟΠΝ στις δύο υποομάδες με συντηρητική και χειρουργική θεραπεία.

ρΗμετρία (διάγνωση)	Συντηρητική αγωγή (110)	Χειρ/θέντες ασθενείς (24)	Ομάδα ελέγχου	
Συνολικός αριθμός επεισοδίων ΓΟΠ	$42,1 \pm 24,8$	$39,3 \pm 24,2$	$22,5 \pm 23,8$	
Επεισόδια ΓΟΠ διάρκειας > 5 λεπτών	$5,7 \pm 6,1$	$10 \pm 1,4$	$0,7 \pm 1,3$	
Διάρκεια μεγαλύτερου επεισοδίου (min)	$43,8 \pm 73,3$	$52,4 \pm 66,9$	$5 \pm 5,1$	
Κατακεκλιμένος	$13,7 \pm 19,8$	$16,3 \pm 8,8$	$1,1 \pm 1,5$	
% χρόνου με $\text{pH} < 4$	- Συνολικά - Με πόνο	$17 \pm 18,4$ $26,8 \pm 28,8$	$10,1 \pm 15,1$ $16,7 \pm 4,7$	$1,8 \pm 1,8$ 0
DeMeester score	$41,85 \pm 39,8$	$47,27 \pm 46,3$	$6,2 \pm 5,6$	

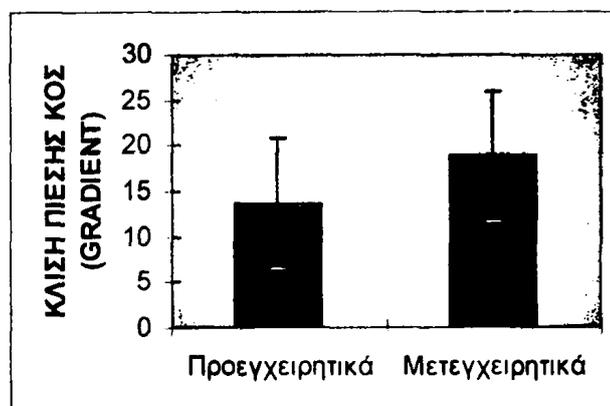
Πίνακας 19: Τα ευρήματα της pHμετρίας των χειρουργηθέντων ασθενών με ΓΟΠΝ προ και μετά την χειρουργική επέμβαση.

ρΗμετρία	Προεγχειρητικά (24)	Μετεγχειρητικά (24)	Ομάδα ελέγχου	
Συνολικός αριθμός επεισοδίων ΓΟΠ	$39,3 \pm 24,2$	$7,8 \pm 9,57$	$22,5 \pm 23,8$	
Επεισόδια ΓΟΠ διάρκειας > 5 λεπτών	$10 \pm 1,4$	$0,3 \pm 0,8$	$0,7 \pm 1,3$	
Διάρκεια μεγαλύτερου επεισοδίου (min)	$52,4 \pm 66,9$	$6,8 \pm 9,3$	$5 \pm 5,1$	
Κατακεκλιμένος	$16,3 \pm 8,8$	$0,6 \pm 1,3$	$1,1 \pm 1,5$	
% χρόνου με $\text{pH} < 4$	- Συνολικά - Με πόνο	$10,1 \pm 15,1$ $16,7 \pm 4,7$	$0,9 \pm 1,3$ $1,7 \pm 4,1$	$1,8 \pm 1,8$ 0
DeMeester score (ΦΤ: 14,7)	$47,2 \pm 46,3$	$4,5 \pm 3,9$	$6,2 \pm 5,6$	

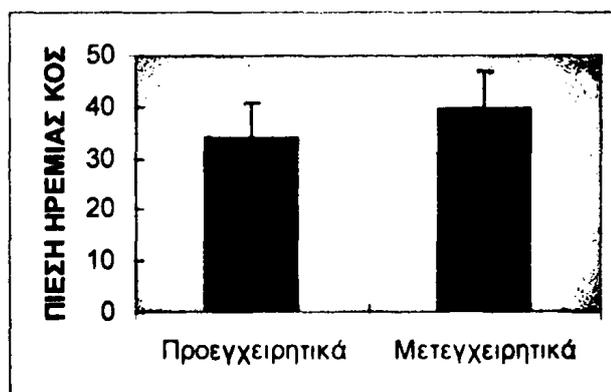
Στον πίνακα 19 φαίνεται η σαφής βελτίωση των παραμέτρων της ρΗμετρίας των ασθενών μετά την αντιαναγωγική επέμβαση. Ο συνολικός % χρόνος έκθεσης του οισοφάγου σε  $\text{pH} < 4$  μειώθηκε από 10,1% σε 0,9%. Ο μέσος όρος του DeMeester score μειώθηκε από 47,2 σε 4,5. Η μετεγχειρητική 24ωρη ρΗμετρία φανερώνει οισοφάγο χωρίς ευρήματα παλινδρομικής νόσου οι δε τιμές τους βρίσκονται εντός των ορίων της ομάδας ελέγχου.

### 2.2.8. Μανομετρία

Ο προεγχειρητικός μανομετρικός έλεγχος του ΚΟΣ έδειξε χαμηλές πιέσεις ηρεμίας ( $33,6 \pm 7,5$ ) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $47,35 \pm 6,8$ ) χαμηλότερες κατά μέσο όρο κατά 8,35 mmHg. Επίσης οι ασθενείς είχαν χαμηλότερες τιμές κλίσης πίεσης ΚΟΣ προεγχειρητικά  $13,6 \pm 7,5$  σε σχέση με την ομάδα ελέγχου  $21,7 \pm 5,61$ . Μετεγχειρητικά τόσο άμεσα (4 μήνες) όσο και μεταγενέστερα (1 χρόνο) η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ και η κλίση πίεσης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 6mmHg ( $39,6 \pm 6,5$ ) και 5,2 ( $18,8 \pm 7,02$ ) αντίστοιχα (γράφημα 2,3).



Γράφημα 2: Η κλίση πίεσης ΚΟΣ προ και μετεγχειρητικά



Γράφημα 3: Η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ προ και μετεγχειρητικά



Η προεγχειρητική μανομετρία σε 4 ασθενείς (12,5%) ανέδειξε εκτός από χαμηλή πίεση ΚΟΣ (<15mmHg) και διαταραχές κινητικότητας απότοκες οισοφαγίτιδας γιαυτό και αντιμετωπίστηκαν με αντιαναγωγική επέμβαση Touret (298). Και οι 4 αυτοί ασθενείς είχαν μετεγχειρητικά μείωση των συμπτωμάτων και των εκλυτικών παραγόντων με παράλληλη βελτίωση των μανομετρικών καταγραφών τους. Οι προ και μετεγχειρητικές άμεσες (on line) μετρήσεις του ΚΟΣ με την μορφή μέσου όρου και σταθεράς απόκλισης περιέχονται στον παρακάτω πίνακα σε αντιπαράθεση με τις μετρήσεις της ομάδας ελέγχου (πίνακας 20).

Πίνακας 20: Τα ευρήματα της on line μανομετρίας των χειρουργηθέντων ασθενών με ΓΟΠΝ προ και μετά την χειρουργική επέμβαση.

	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	Ομάδα ελέγχου
% Αποτελεσματικά	18,28 ± 15	33,7 ± 13,1	37,48 ± 15,63
% Πιθανώς αποτελεσματικά	16,8 ± 11,3	13,2 ± 8,1	11,58 ± 11,05
% Μη αποτελεσματικά	64,9 ± 17,02	52,96 ± 9,9	50,57 ± 12,71
Πίεση ηρεμίας ΚΟΣ	33,6 ± 7,5	39,6 ± 6,5	47,35 ± 6,8
Κλίση πίεσης (Gradient)	13,6 ± 7,5	18,8 ± 7,02	21,7 ± 5,61
Χάλαση %	95,7 ± 6,4	96,1 ± 5	98,6 ± 4,2
Συντονισμός %	88,4 ± 12,1	90,38 ± 9,8	78 ± 18,2

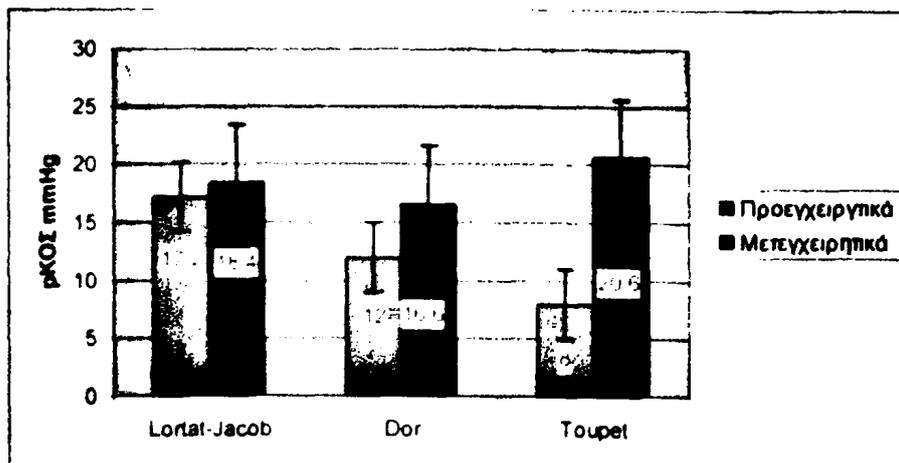
Η ανάλυση της κλίσης πίεσης (gradient) του ΚΟΣ ανάλογα με την αντιαναγωγική επέμβαση αυξήθηκε :

Στη Lortat-Jacob (κλασσική και τροποποιημένη) από  $17,2 \pm 6,9$  σε  $18,4 \pm 7,4$

Στη Dor από  $12 \pm 3,6$  σε  $16,6 \pm 4,9$

Στη Touret από  $8 \pm 3$  σε  $20,6 \pm 5$

Παρατηρούμε ότι η κλίση πίεσης αυξήθηκε μετεγχειρητικά τόσο στη Dor όσο και στη Touret πλησιάζοντας τις τιμές της ομάδας ελέγχου. Στη Lortat-Jacob, ως ήταν αναμενόμενο, δεν υπήρξε μεταβολή στον ΚΟΣ (γράφημα 4).



Γράφημα 4: Η κλίση πίεσης του ΚΟΣ ανά επέμβαση προ και μετεγχειρητικά



Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της 24ωρης μανομετρίας βρέθηκε ότι υπήρξε στατιστικώς σημαντική βελτίωση στις μετρήσεις του μέσου και κατώτερου οισοφάγου (πίνακας 20). Η βελτίωση αφορά τη μέση πίεση σύσπασης του κατώτερου οισοφάγου από 53, 5 σε 62,7 mmHg (αύξηση κατά μέσο όρο 9,2 mmHg) καθώς και στη μείωση των μη περισταλτικών κυμάτων (δικόρυφα από 13,6 σε 9, πολυκόρυφα από 3,8 σε 1,5 και τριτογενή από 17,7 σε 14,4). Παραπλήσια αποτελέσματα είχαν και ο Fratzides TC και συν. σε μία μανομετρική μελέτη για την ΓΟΠΝ και τις αντιαναγωγικές επεμβάσεις (299). Η βελτίωση της κινητικότητας του κατώτερου οισοφάγου προφανώς οδηγεί και σε καλύτερη «κάθαρση» του οισοφάγου.

Πίνακας 20: Τα ευρήματα της μανομετρίας των χειρουργηθέντων ασθενών με ΓΟΠΝ προ και μετά την χειρουργική επέμβαση.

Παράμετροι 24ωρης μανομετρίας	Κανάλια (τριτημόριο)	Προεχειρητικά	Μετεχειρητικά	Ομάδα ελέγχου	p
Συσπάσεις / min	Άνω	2,85 ± 0,9	3,01 ± 0,6	3,43 ± 0,71	NS
	Μέσο	3,01 ± 0,7	2,9 ± 1,1	3,23 ± 0,98	NS
	Κάτω	3,59 ± 1,5	3,10 ± 1,9	3,19 ± 0,73	NS
% Περισταλτικά	Άνω	74,02 ± 9	75,4 ± 10,6	75,43 ± 10,69	NS
	Μέσο	75,72 ± 5,4	72,34 ± 8,7	78,26 ± 10,41	NS
	Κάτω	64,85 ± 8,9	68,52 ± 9,6	78,62 ± 5,69	NS
% Τριτογενή	Άνω	18,32 ± 7,2	15,25 ± 8	13,64 ± 9,25	NS
	Μέσο	19,21 ± 6,9	16,64 ± 5,8	15 ± 10,44	NS
	Κάτω	20,74 ± 4,7	14,42 ± 6,1	14,68 ± 5,30	p<0,03
% Πίεση > 150 mmHg	Άνω	5,63 ± 5,01	6,32 ± 4,1	4,52 ± 4,24	NS
	Μέσο	5,0 ± 4,85	7,61 ± 6,02	10,02 ± 8,88	NS
	Κάτω	3,6 ± 2,9	4,15 ± 3,3	9,52 ± 8,98	NS
% Διάρκεια > 7sec	Άνω	6,8 ± 5,3	3,21 ± 3,01	3,58 ± 2,94	NS
	Μέσο	7,45 ± 6,4	6,98 ± 5,8	6,64 ± 5,17	NS
	Κάτω	5,6 ± 4,8	4,06 ± 3,5	4,32 ± 3,58	NS
% Δικόρυφα	Άνω	10,2 ± 6,4	9,2 ± 5	9,58 ± 5,48	NS
	Μέσο	12,3 ± 5,2	9,7 ± 6,1	9,94 ± 5,46	NS
	Κάτω	13,6 ± 6,4	9,02 ± 4,2	9,38 ± 5,58	p<0,009
% Πολυκόρυφα	Άνω	3,5 ± 2,8	3,1 ± 3,05	2,63 ± 1,76	NS
	Μέσο	2,3 ± 2,01	3,8 ± 2,8	2,22 ± 2,05	NS
	Κάτω	3,8 ± 1,76	1,5 ± 1,06	1,29 ± 1,28	p<0,01
Μέση πίεση (mmHg)	Άνω	56 ± 11,3	58,4 ± 9,2	59,98 ± 13,15	NS
	Μέσο	64 ± 17,8	67,1 ± 15,3	69,13 ± 24,84	NS
	Κάτω	53, 5 ± 21,4	62,7 ± 19,3	70,60 ± 23,61	p<0,005
Μέση διάρκεια (sec)	Άνω	2,9 ± 1,02	2,7 ± 1	2,75 ± 0,82	NS
	Μέσο	3,2 ± 0,8	2,9 ± 0,65	3,04 ± 1,09	NS
	Κάτω	3,1 ± 1,7	2,9 ± 1,2	3,07 ± 0,96	NS



### 3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

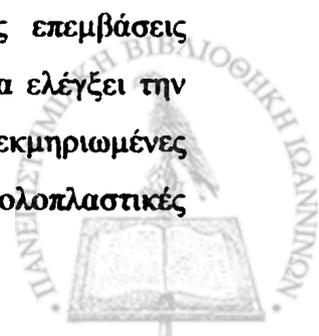
Η ΓΟΠΝ αποτελεί σήμερα το 75% της παθολογίας του οισοφάγου. Παραμένει η πλέον ενδιαφέρουσα καλοήθης νόσος του οισοφάγου τόσο από διαγνωστική όσο και από θεραπευτική προσέγγιση. Με δεδομένη την αδυναμία πειραματικής πρόκλησης οισοφαγικής βλάβης στον άνθρωπο για μελέτη των κινητικών διαταραχών, έχει παρατηρηθεί αποκατάστασή τους μετά φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία της ΓΟΠΝ υποδηλώνοντας τον δευτεροπαθή χαρακτήρα τους. Τα ευρήματα όμως άλλων καλά σχεδιασμένων μελετών ενισχύουν την πιθανότητα του πρωτοπαθούς χαρακτήρα των κινητικών ανωμαλιών σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΓΟΠΝ αφού, α) δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή τους μετά επιτυχή συντηρητική θεραπεία, β) συνυπάρχουν οισοφαγικές και γαστροδωδεκαδακτυλικές κινητικές διαταραχές και γ) σε όλες τις περιπτώσεις συγγενούς ΓΟΠΝ υπάρχουν σοβαρές μη αναστρέψιμες κινητικές ανωμαλίες (149).

Παλαιότερα η ΓΟΠ ήταν συνώνυμο της ΚΟΤ διότι κυριαρχούσε η άποψη ότι με τις ΚΟΤ διαταρασσόταν η ανατομία της περιοχής, η οποία θεωρούνταν και η μόνη υπεύθυνη για τα επεισόδια παλινδρόμησης. Άλλωστε ήταν άγνωστη η ύπαρξη του ΚΟΣ.

Οι ασθενείς με ΚΟΤ, παλινδρόμηση βαρίου και οισοφαγίτιδα οδηγούνταν πολύ συχνά στο χειρουργείο. Με την βοήθεια όμως της μανομετρίας επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη του ΚΟΣ και με την ευρεία χρήση της ενδοσκόπησης σήμερα γνωρίζουμε ότι ένα ποσοστό 20-30% του γενικού πληθυσμού έχει ΚΟΤ χωρίς όλοι να πάσχουν από ΓΟΠΝ. Η μανομετρική μελέτη της ΓΟΠΝ, σε συνδυασμό με την ρΗμετρική και την ενδοσκοπική, οδήγησαν σε μεγάλη μείωση των επεμβάσεων των ΚΟΤ. Σε μία μελέτη της κλινική μας φάνηκε ότι μόνο το 65% των ΚΟΤ συνδυάζονταν με σοβαρή ΓΟΠΝ και τελικά μόνο το 30% χρειάστηκαν αντιαναγωγικής επέμβασης (300). Η πιο πλήρης μελέτη των ασθενών αυτών έβαλε σε πιο σωστή και αυστηρότερη βάση τα κριτήρια επιλογής της θεραπευτικής τακτικής μας.

Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι στα πρώτα 8 χρόνια λειτουργίας του εργαστηρίου μας από τους 33 ασθενείς με ΓΟΠΝ χειρουργήθηκαν οι 33 (ποσοστό 50%), ενώ τα μετέπειτα 10 χρόνια με την αποφασιστική συμβολή και της μανομετρίας από τους 68 μόνο οι 11 (16%).

Γενικά, μη γνωρίζοντας πλήρως την αιτιοπαθογένεια της ΓΟΠΝ καλούμαστε να θεραπεύσουμε χειρουργικά και να απαλλάξουμε τον ασθενή από την βαριά συμπτωματολογία και στα βαρύτερα στάδια να καθυστερήσουμε ή να υποστρέψουμε μια προκαρκινική κατάσταση όπως ο οισοφάγος Barrett. Οι θολοπλαστικές αντιαναγωγικές επεμβάσεις θεωρούνται σήμερα ότι είναι η μόνη χειρουργική θεραπεία η οποία μπορεί να ελέγξει την ΓΟΠΝ. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες ή τουλάχιστον τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές για μια ασφαλή απόφαση για το πια από όλες τις θολοπλαστικές



είναι κατάλληλη για κάθε ασθενή. Οι διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου είναι πολύ συχνό εύρημα στη ΓΟΠΝ σε ποσοστό 25% στις ήπιες μορφές ΓΟΠΝ ενώ φθάνει το 50% στις πιο βαριές μορφές της νόσου Gill & συν. και Karhilas & συν. (301,302). Παρά την παρέλευση μιας εικοσαετίας από τις παραπάνω ανακοινώσεις ακόμη και σήμερα δεν γνωρίζουμε εάν οι διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου είναι απότοκες της ΓΟΠΝ ή είναι οι ίδιες αίτιο πρόκλησης της νόσου. Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες θεωρούν ότι η μανομετρία του οισοφάγου πολύ λίγα προσφέρει στη ΓΟΠΝ σαν εξέταση ρουτίνας προεγχειρητικά στις αντιαναγωγικές επεμβάσεις (299,303). Ο Gill και συν. αναφέρουν ότι οι ασθενείς με ΓΟΠΝ και κινητικές διαταραχές του οισοφάγου (dysmotility) όταν συνδυάστηκαν με σφικτές θολοπλαστικές επεμβάσεις όπως η Nissen είχαν άσχημα αποτελέσματα (301). Οι ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν με λαπαροσκοπική Nissen είχαν μετεγχειρητικά δυσφαγία, αδυναμία ερυγών-εμέτων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% του συνόλου. Στη μάχη ενάντια στην ΓΟΠΝ πιστεύουμε ότι όλα τα μέσα όσο μικρή πληροφορία και να παρέχουν είναι ευπρόσδεκτη.

Ο προεγχειρητικός μανομετρικός έλεγχος των ασθενών με ΓΟΠΝ, εκτός από την πιο αυστηρή επιλογή των προς εγχείρηση ασθενών, επέτρεψε και την επιλογή της καταλληλότερης αντιαναγωγικής επέμβασης ώστε να υπάρξουν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Πολλοί συγγραφείς άλλωστε προτείνουν την επιλογή της επέμβασης με βάση τον προεγχειρητικό έλεγχο και τις φυσιολογικές παραμέτρους του κάθε ασθενή.

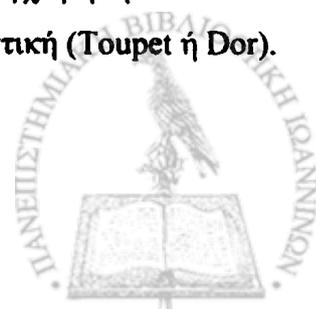
Στην περίπτωση της θολοπλαστικής (ολικής ή μερικής) η προεγχειρητική μανομετρία θα καθορίσει τον τύπο της επέμβασης ανάλογα με την υποτονία του ΚΟΣ.

Η μελέτη της **Association Française de Chirurgie** (306) προτείνει το ακόλουθο θεραπευτικό σχήμα:

- βαλβίδα 240° για πίεση ΚΟΣ 10-15 cm H<sub>2</sub>O
- " 270° " 5-10 cm H<sub>2</sub>O
- " 360° " <5 cm H<sub>2</sub>O

Ένα παρόμοιο σχήμα βασισμένο στην προεγχειρητική πίεση του ΚΟΣ έχει προταθεί από τον Michot et coll (307). Την τακτική αυτή ακολουθήσαμε και στην κλινική μας και πιστεύουμε ότι βοήθησε ώστε οι ασθενείς να μην αναπτύξουν τα γνωστά μετεγχειρητικά σύνδρομα όπως δυσφαγία ή αδυναμία ερυγών - εμέτων (gas bloat syndrome).

Γενικά, σε ασθενείς με πίεση > από 15 mmHg εφαρμόσαμε την εγχείρηση Lortat-Jacob (τυπική ή τροποποιημένη), ενώ σε πίεση 6-15mmHg μερική θολοπλαστική (Toupet ή Dor).



Θεωρούμε την εγχείρηση Nissen αρκετά «αποφρακτική» και χρήσιμη μόνο σε ασθενείς με «απουσία» σφιγκτήρα (πίεση < 5mmHg) και με προϋπόθεση την καλή κινητικότητα σώματος του οισοφάγου.

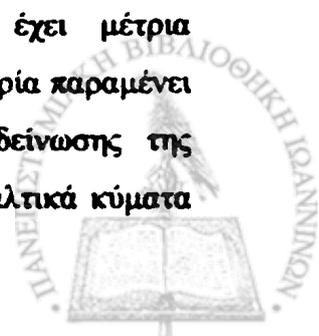
Θεωρούμε επίσης ότι ο χειρισμός των ασθενών αυτών χωρίς την παραπάνω οισοφαγική διερεύνηση οδηγεί σε σοβαρές διαγνωστικές παραλήψεις οι οποίες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την πολύ συχνά προβληματική μετεγχειρητική πορεία και τις επιπλοκές των χειρουργημένων ασθενών όπως αναφέρουν και οι Carlson & συν. (304). Σε ότι αφορά τις διαφορές των θολοπλαστικών στην αντιπαλινδρομική επάρκεια και στις επιπλοκές, υπάρχουν πολλοί συγγραφείς (309, 310, 311) με μακροχρόνια παρακολούθηση και πολυκεντρικές μελέτες που υποστηρίζουν τις μερικές θολοπλαστικές (Toupet, Dor), ως έχουσες αποτελεσματικότητα παρόμοια με την ολική (Nissen), χωρίς όμως τα υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Γενικότερα η Nissen θεωρείται από αρκετούς «αποφρακτική», ιδιαίτερα στους ασθενείς με, έστω και μικρή, υποτονία του σώματος του οισοφάγου.

Ο Jamieson υποστήριξε και έδειξε πειραματικά ότι η δυσφαγία και το σύνδρομο gas-bloat παρατηρείται στις οπίσθια φερόμενες θολοπλαστικές (Toupet, Nissen) λόγω γωνίωσης του οισοφάγου και προτείνει την πρόσθια θολοπλαστική Dor, υποστηρίζοντας ότι έχει αντιαναγωγικό αποτέλεσμα παρόμοιο με τη Nissen χωρίς όμως τις προαναφερόμενες παρενέργειες.

Σε ότι αφορά τον οισοφάγο Barrett, ενστερνιζόμενοι πλήρως τις μακροχρόνιες (από το 1975) μελέτες των Bremner CG, DeMeester TR για ο ρόλο των χολικών αλάτων στην εντερική μετακλάση, επιλέγουμε την πλήρη δωδεκαδακτυλική εκτροπή, κατά Roux δίκην Y, για την προστασία στομάχου και οισοφάγου.

Οι ασθενείς που πάσχουν από ΓΟΠΝ με ήπια προς μέτρια συμπτωματολογία, με θετική pHμετρία και ενδοσκοπικά 1<sup>ο</sup> προς 2<sup>ο</sup> βαθμού οισοφαγίτιδα (η βαθμολόγηση είναι υποκειμενική ανάλογα με την εκτίμηση του ενδοσκόπου) μπορεί να οδηγήσει εσφαλμένα τον ασθενή στο χειρουργείο εάν δεν συνεκτιμηθεί η μανομετρία. Η μετεγχειρητική υποτροπή της νόσου στο 11,3% των ασθενών μας είναι από τα μικρότερα διεθνώς αναφερόμενα ποσοστά (8%-30%) μετεγχειρητικής υποτροπής (Pellegrini C & συν). Οι ασθενείς με ΓΟΠΝ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντιαναγωγική επέμβαση, μετεγχειρητικά είχαν όλοι αρνητική pHμετρία. Παρόλα αυτά όμως ένα ποσοστό 11,3%, με αρνητική pHμετρία, έχει μέτρια συμπτωματολογία και χρήζει περιστασιακά φαρμακευτικής αγωγής. Η μανομετρία παραμένει ίσως η μοναδική αντικειμενική εξέταση ελέγχου της βελτίωσης η επαδείνωσης της κινητικότητας του οισοφάγου μετεγχειρητικά. Σε παρατήρησή μας τα περιστασιακά κύματα



του οισοφάγου μετεγχειρητικά δεν αυξήθηκαν συμφωνώντας με την τυχαιοποιημένη μανομετρική κλινική μελέτη του Fibbe & συν επί 200 ασθενών με ΓΟΠΝ (305). Στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε στην αύξηση της μέσης πίεσης σύσπασης του κατώτερου οισοφάγου καθώς και στη μείωση των μη περισταλτικών κυμάτων. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι παρότι τα επί % περισταλτικά κύματα παραμένουν αμετάβλητα ίσως η μείωση των μη περισταλτικών και η αύξηση της μέσης πίεσης σύσπασης του κατώτερου οισοφάγου είναι υπεύθυνες για την αρνητικοποίηση της pHμετρίας και της μείωσης των συμπτωμάτων μετεγχειρητικά λόγω της πιθανόν καλύτερης κάθαρσης του οισοφάγου από το παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο καθώς και της επούλωσης της οισοφαγίτιδας.

Ένα από τα συχνότερα συμπτώματα της ΓΟΠΝ το οποίο συνήθως οδηγεί τον ασθενή στο γιατρό (ως επί το πλείστον καρδιολόγο) είναι το οπισθοστερνικό άλγος (angina-like chest pain). Οι περισσότεροι ασθενείς ερχόμενοι στο ιατρείο μας έφερναν μαζί τους έναν μεγάλο αριθμό αρνητικών καρδιογραφημάτων, test κοπώσεως και στεφανιογραφιών. Μέχρι σήμερα δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί ο μηχανισμός πρόκλησης του πόνου, ούτε υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την θεραπεία του. Για το οπισθοστερνικό άλγος έχουν ενοχοποιηθεί η ΓΟΠΝ, οι κινητικές διαταραχές του οισοφάγου, η υπερευαισθησία στη διάταση και η πιθανή ισχαιμία των τοιχωμάτων του οισοφάγου (306,307). Ο μανομετρικός έλεγχος του οισοφάγου είναι ο μόνος τρόπος να διαφοροδιαγνωστεί η ΓΟΠΝ από τον ευερέθιστο οισοφάγο και τις άλλες σπαστικές διαταραχές ώστε να αντιμετωπιστεί σωστά ο ασθενής. Ο προεγχειρητικός μανομετρικός έλεγχος είναι επιβεβλημένος στη κατηγορία αυτών των ασθενών. Στη δικιά μας μελέτη άτυπο οπισθοστερνικό άλγος παρέμεινε μετεγχειρητικά σε 4 συνολικά ασθενείς και υποχώρησε μετά από διάστημα 4 περίπου μηνών.



#### 4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η ΓΟΠΝ είναι το συχνότερο κλινικό πρόβλημα του ανώτερου πεπτικού, η θεραπεία της είναι στη πλειοψηφία της συντηρητική, αλλά απαιτεί ειδική μελέτη σε εξειδικευμένα εργαστήρια με ρΗμετρία και μανομετρία. Η μανομετρία μας βοήθησε να γίνει αυστηρότερη η επιλογή των ασθενών προς χειρουργείο.
2. Η προεγχειρητική 24ωρη μανομετρική μελέτη του οισοφάγου στη ΓΟΠΝ μας έδωσε ασφαλή στοιχεία για την ύπαρξη ή συνύπαρξη δυσκινησιών του οισοφάγου (dysmotilities) ώστε να προγραμματιστεί η καταλληλότερη αντιαναγωγική επέμβαση για να μην αναπτύξουν οι ασθενείς μας τα γνωστά μετεγχειρητικά σύνδρομα των θολοπλαστικών.
3. Η μανομετρία του οισοφάγου έδειξε επίσης επαρκή πίεση ΚΟΣ σε αρκετούς ασθενείς με ΚΟΤ οι οποίοι δεν χρειάστηκαν θεραπεία ή αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Δεν είναι πολύ μακριά η εποχή που όλοι οι ασθενείς με ΚΟΤ οδηγούνταν στο χειρουργείο για «διόρθωση των ανατομικών διαταραχών».
4. Η προεγχειρητική άμεση (on line) μελέτη του ΚΟΣ είναι ένας πολύ καλός οδηγός για την επιλογή της καταλληλότερης αντιαναγωγικής θολοπλαστικής επέμβασης για την θεραπεία της ΓΟΠΝ, μειώνοντας τις γνωστές παρενέργειες των θολοπλαστικών.
5. Η μετεγχειρητική μανομετρική μελέτη του οισοφάγου έδειξε ότι οι αντιαναγωγικές επεμβάσεις δεν αυξάνουν τα περισταλτικά κύματα του οισοφάγου αλλά μειώνουν τα μη περισταλτικά και βελτιώνουν την πίεση (εύρος) σύσπασης του κατώτερου οισοφάγου βοηθώντας έτσι στη καλύτερη κάθαρση αυτού από το παλινδρομούν γαστρικό υγρό.
6. Η μετεγχειρητική on line μανομετρική μελέτη του οισοφάγου μας βοήθησε επίσης στη κατανόηση και αντιμετώπιση των όποιων μετεγχειρητικών συμπτωμάτων.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμηθεί ο ρόλος και η αποφασιστική βοήθεια της μανομετρίας του οισοφάγου, μαζί με τον υπόλοιπο έλεγχο, στην:

- ακριβή διάγνωση της γαστρο-οισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ),
- επιλογή της ενδεδειγμένης για κάθε ασθενή θεραπείας (συντηρητική ή χειρουργική) και κυρίως
- επιλογή του τύπου της επέμβασης έτσι ώστε να έχουμε το επιθυμητό αντιαναγωγικό αποτέλεσμα χωρίς τις γνωστές παρενέργειες (δυσφαγία, gas-bloat)

**Υλικό-Μέθοδος:** Από τους 481 συνολικά ασθενείς που μελετήθηκαν στο εργαστήριό μας, από τον Απρίλιο του 1986 μέχρι σήμερα, ΓΟΠΝ διαγνώσθηκε σε 164 (34%) από αυτούς (92 άνδρες και 72 γυναίκες με μέση ηλικία 53 ετών (11 έως 87)).

Από τους 164 ασθενείς, οι 44 (26,8%) αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ενώ οι υπόλοιποι 120 (73,2%) συντηρητικά. Από τους 44 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντιαναγωγική επέμβαση οι 24 ολοκλήρωσαν με επιτυχία τον πλήρη μετεγχειρητικό έλεγχο.

Οι 17 υποβλήθηκαν σε εγχείρηση Lortat-Jacob (τυπική ή τροποποιημένη κατά Κασιούμη), και 7 σε μερική θολοπλαστική (4 Toupet - 3 Dor).

**Αποτελέσματα:** Ο ρόλος της μανομετρίας στη διάγνωση της νόσου και την επιλογή των προς εγχείρηση ασθενών ήταν αποφασιστικός. Ενώ στα πρώτα 8 χρόνια λειτουργίας του εργαστηρίου χειρουργήθηκε το 50% των ασθενών με ΓΟΠΝ, στα επόμενα 10 (με τη βοήθεια και της μανομετρίας), επιλέχθηκε μόνο το 16% αυτών. Αξιοσημείωτο το γεγονός ότι από τους ασθενείς με ΚΟΤ χειρουργήθηκε μόνο το 44% αυτών σε αντιδιαστολή με το 100% των πρώτων ετών.

Η επιλογή της επέμβασης γινόταν από τα ευρήματα της μανομετρίας, ενώ ο μετεγχειρητικός έλεγχος μας βοήθησε να τροποποιήσουμε την εγχειρητική μας τακτική για την επίτευξη επαρκούς αντιαναγωγικού αποτελέσματος (υποτροπή 11,3%) χωρίς επιπλοκές (παροδική δυσφαγία σε έναν) αυξάνοντας τα περισταλτικά κύματα του κατώτερου οισοφάγου και βελτιώνοντας την πίεση του κατώτερου οισοφάγου.

**Συμπεράσματα:** Ο πλήρης έλεγχος του οισοφάγου θεωρούμε ότι είναι απαραίτητος στην επιλογή, όχι μόνο των προς εγχείρηση ασθενών, αλλά και του κατάλληλου τύπου της αντιαναγωγικής επέμβασης για κάθε ένα από αυτούς, με βάση τα μανομετρικά τους ευρήματα, έτσι ώστε να βρεθεί η δύσκολη «χρυσή τομή» ανάμεσα στο αποτελεσματικό αντιαναγωγικό αποτέλεσμα και στις γνωστές επιπλοκές της δυσφαγίας και του συνδρόμου gas-bloat (αδυναμία ερυγών και εμέτων).



**ABSTRACT**

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the role and the decisiveness help of the oesophageal manometry, jointly with the rest of the medical control in:

- accurate diagnosis of gastroesophageal reflux (GERD)
- the recommendable cure for each patient
- the best choice of surgical treatment so that we will achieve the desirable antireflux effect without the well known side-effects (dysphagia, gas-bloat).

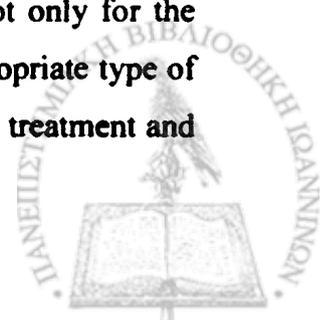
**Material and Method:** In our laboratory we have studied 481 patients, from April 1986 to date, GERD was diagnosed in 164 (34%) patients (92 males and 72 females), with an average age of 53 years (11 to 87 years).

From these 164 patients with GERD, 44 (26,8%) of them were treated surgically whereas the rest 120 (73,2%) were treated in a conservative manner. Only 24 patients of the 44 with surgical treatment had full follow up tests and 17 patients were incur with Lortat-Jakob operation (typical or modified by Kasioumis) and 7 with partial funduplication (4 Toupet – 3 Dor).

**Results:** The role of oesophageal manometry in the diagnosis of GERD and the choice of patients for surgical treatment was decisive. While in the first 8 years of our laboratory the 50% of the patients with GERD were operated, in the following 10 years (with the aid of manometry), only 16% of the patients were operated. It is a remarkable fact that from the patients with hiatal hernia only a percentage of 44% were operated, whereas in the first years all patient with heatal hernia were treated surgically.

The choice of what kind of antireflux operation will be given to every patient was decided by the findings of the manometry. The postoperative manometrical study of the patients helped us to ameliorate our surgical skill and tactics to achieve the best antireflux effect (GERD recurrence 11,3%) with less complications (parodical dysphagia to only one patient), by augmenting the peristaltic waves and improving the pressure of the lower oesophagus.

**Conclusions:** We assume that the complete oesophageal study is essential not only for the choice of the patients that will receive operation but also for the choice of appropriate type of antireflux surgery which applies to each patient. The golden mean of antireflux treatment and



avoidance of complications (dysphagia, gas-bloat) for these patients can be set with the aid of manometry.

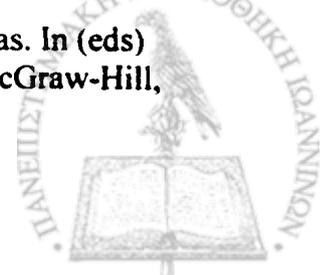
The following table shows the results of the study. The first column shows the number of patients in each group, the second column shows the number of patients who had a normal manometric study, the third column shows the number of patients who had an abnormal manometric study, and the fourth column shows the percentage of patients who had a normal manometric study.

Group	Normal	Abnormal	Percentage Normal
Group 1	10	5	66.7%
Group 2	15	10	60.0%
Group 3	20	15	57.1%
Group 4	25	20	50.0%
Group 5	30	25	54.5%
Group 6	35	30	53.8%
Group 7	40	35	53.0%
Group 8	45	40	52.2%
Group 9	50	45	52.0%
Group 10	55	50	51.8%
Group 11	60	55	51.7%
Group 12	65	60	51.5%
Group 13	70	65	51.4%
Group 14	75	70	51.3%
Group 15	80	75	51.3%
Group 16	85	80	51.2%
Group 17	90	85	51.1%
Group 18	95	90	51.1%
Group 19	100	95	51.0%
Group 20	105	100	51.0%
Group 21	110	105	50.9%
Group 22	115	110	50.9%
Group 23	120	115	50.8%
Group 24	125	120	50.8%
Group 25	130	125	50.8%
Group 26	135	130	50.7%
Group 27	140	135	50.7%
Group 28	145	140	50.7%
Group 29	150	145	50.7%
Group 30	155	150	50.6%
Group 31	160	155	50.6%
Group 32	165	160	50.6%
Group 33	170	165	50.6%
Group 34	175	170	50.6%
Group 35	180	175	50.6%
Group 36	185	180	50.5%
Group 37	190	185	50.5%
Group 38	195	190	50.5%
Group 39	200	195	50.5%
Group 40	205	200	50.5%
Group 41	210	205	50.5%
Group 42	215	210	50.5%
Group 43	220	215	50.5%
Group 44	225	220	50.5%
Group 45	230	225	50.5%
Group 46	235	230	50.5%
Group 47	240	235	50.5%
Group 48	245	240	50.5%
Group 49	250	245	50.5%
Group 50	255	250	50.5%
Group 51	260	255	50.5%
Group 52	265	260	50.5%
Group 53	270	265	50.5%
Group 54	275	270	50.5%
Group 55	280	275	50.5%
Group 56	285	280	50.5%
Group 57	290	285	50.5%
Group 58	295	290	50.5%
Group 59	300	295	50.5%
Group 60	305	300	50.5%
Group 61	310	305	50.5%
Group 62	315	310	50.5%
Group 63	320	315	50.5%
Group 64	325	320	50.5%
Group 65	330	325	50.5%
Group 66	335	330	50.5%
Group 67	340	335	50.5%
Group 68	345	340	50.5%
Group 69	350	345	50.5%
Group 70	355	350	50.5%
Group 71	360	355	50.5%
Group 72	365	360	50.5%
Group 73	370	365	50.5%
Group 74	375	370	50.5%
Group 75	380	375	50.5%
Group 76	385	380	50.5%
Group 77	390	385	50.5%
Group 78	395	390	50.5%
Group 79	400	395	50.5%
Group 80	405	400	50.5%
Group 81	410	405	50.5%
Group 82	415	410	50.5%
Group 83	420	415	50.5%
Group 84	425	420	50.5%
Group 85	430	425	50.5%
Group 86	435	430	50.5%
Group 87	440	435	50.5%
Group 88	445	440	50.5%
Group 89	450	445	50.5%
Group 90	455	450	50.5%
Group 91	460	455	50.5%
Group 92	465	460	50.5%
Group 93	470	465	50.5%
Group 94	475	470	50.5%
Group 95	480	475	50.5%
Group 96	485	480	50.5%
Group 97	490	485	50.5%
Group 98	495	490	50.5%
Group 99	500	495	50.5%
Group 100	505	500	50.5%



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allison Pr. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and anatomy of repair. *Surg Gyn Obst* 1951; 92 :19
2. Palmer Ed. The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex: Twenty year prospective study. *Am J Med* 1968; 44: 566-579
3. Winkelstain A. Peptic esophagitis. A new clinical entity. *JAMA* 1935; 104: 906-9
4. Allison PA. Peptic ulcer of the esophagus. *J Thoracic Surg* 1946; 15: 308-17
5. Aylwin JA. The physiological basis of reflux oesophagitis in sliding hiatal diaphragmatic hernia. *Thorax* 1953; 8: 38-45
6. Flood LA, Wells J, Bakea D. Esophageal reflux in simple heartburn. *Gastroenterol* 1955; 28: 28-33
7. Allison PA. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and the anatomy of repair. *Surg Gynec Obstet* 1951; 92: 419-31
8. Kaamea P. Does a sliding hiatus hernia constitute a distinct clinical entity? *Gastroenterol* 1969; 57: 442-8
9. Palma ED. The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex: twenty-year prospective study. *Am J Med* 1968; 44: 566-79
10. Ingelfinger FG. Esophageal motility. *Physiol Rev* 1958; 38: 533-84
11. Wankling WJ, Warrian WG, Lino JF. The gastroesophageal sphincter in hiatus hernia. *Can J Surg* 1965; 8: 61-7
12. Pope CE II. A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterol* 1967; 52: 779-86
13. Winnas CS, Harris LD. Quantitation of lower esophageal sphincter competence. *Gastroenterology* 1967; 52: 773-8
14. Hadaad JK. Relation of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressures. *Gastroenterology* 1979; 58: 175-84
15. Bombeck CT, Battle WS, Nyhus LM. Preoperative manometry in the choice of operations for gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1973; 125: 99-107
16. Dilawari JB, Edwards DAW, Girmes DH. The probability of symptoms or of radiographic evidence of reflux predicted by lower esophageal sphincter pressure. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility. Banff, Alberta, Canada, Sept 6-8, 1973; 1974; 441-8*
17. Pope CE, Meyea GW, Castell DO. Its measurement of lower esophageal sphincter pressure clinically useful? *Dig Dis Sci* 1981; 26: 1025-7
18. Stanciu C, Bennet JR. Correlation between a physiological test of gastroesophageal reflux and sphincter squeeze. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility. Banff, Alberta, Canada, Sept 6-8, 1973, 1974; 131-8*
19. Demeester TA, Johnson LF, Joseph GJ, et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459-70
20. Winans CS. Diagnostic evaluation of esophageal function. *Proceedings of the Second International Symposium on the Esophagus and Gastroesophageal Junction. Ixtapa, Mexico. March 20-23, 1978; 25-30*
21. Dodds WJ, Hogan WJ, Miller WN. Reflux esophagitis. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 49-67
22. Pope CE II. Pathophysiology and diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1976; 70: 445-54
23. Pairolero PP, Trastek VF, Payne WS: Esophagus and diaphragmatic hernias. In (eds) Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC: *Principles of Surgery*. New York. McGraw-Hill, 1989



24. Orringer MB: The esophagus. Historical aspects and anatomy. In (ed) Sabiston DC Jr: Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Philadelphia, Saunders WB Co, 1986
25. Jamieson GG, Martin CJ: Antireflux surgery. The anatomy of distal esophagus and associated structures. In (ed) Jamieson GG: Anatomy of General Surgical Operations. New York, Churchill Livingstone, 1992
26. Pellegrini CA, Way LW: Esophagus and diaphragm. Current Surgical Diagnosis and Treatment. Stamford, Ct. Appleton & Lange, 1994
27. Pearl KP: Anatomy of the esophagus and the posterior mediastinum. In (eds) Nyhus IM, Baker RJ: Mastery of Surgery. Boston, Little, Brown & Company, 1992
28. Jamieson GG, Duranceau AC: Oesophagectomy; oesophagomyotomy; oesophageal bypass. The anatomy of thoracic oesophagus and mediastinum. In (ed) Jamieson GG: Anatomy of General Surgical Operations. New York, Churchill Livingstone, 1992
29. Lieberman-Meffert D, Allgower M, Schmidt P, et al: Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 1979; 76: 31
30. Delmas A, Roux J. Les gaines de l'oesophage diaphragmatique. An. Path. et Ann. Norm. M.D. Chir. 1938; 15: 635.
31. Delours and Van der Stricht (1952) : Αναφορά Αδ. Καστούμη Χειρουργική Παθολογία – Οισοφάγος – Διάφραγμα 1977
32. Prioton JR. La membrane phreno-oesophagienne: in CR Assoc Anat. Montpellier. Mars 1959.
33. Heading RC Normal esophageal function. In: Disorders of the esophagus Watson A, Celestin LR (Eds) Ritman Publishing , London 1984; 3
34. Meyer GW, Castell DO. Physiology of the esophagus Clin in Gastroenterol 1982;11 :439
35. Galloway SR, Fonaey P, Pounder RE Frequency of swallowing in duodenal ulcer and hiatus hernia Br J Med 1982; 285: 23
36. Dodds WJ, Hogan WJ, Lydon SR, Stewart ET, Stef JJ, Arndorfer RC A rapid pull through technique for measuring lower esophageal sphincter pressure. Gastroenterology 1975; 68: 437
37. Hurowitz AI, Duranceau A, Haddad JK. Disorders of esophageal motility. Maj Probl Intern Med 1979; 16: 1-179
38. Rattan S, Goyal RK. Neural control of the lower esophageal sphincter. Influence of the vagus nerves. J Grin Invest 1974; 54: 899-906
39. Hellemans J, Vantrappen G, Janssens J Electromyography of the esophagus in: Diseases of the esophagus Vantrappen G, Hellemans J (Eds), Springer Yerlag, New York. 1974; 270
40. Tokita T, Tashiro K, Kato K Electromyography of the esophagus and its clinical applications Acta Otoralaryngol 1970; 70: 269
41. Hurowitz AI, Duranceau A, Haddad JK Disorders of esophageal motility Maj Probl Intern Med 1979; 16: 1-179
42. Meyer GW, Castell DO Physiology of the esophagus Clin In Gastroenterol 1982; 11: 439
43. Gerhardt DC, Shuck T J, Bordeaux RA, Winship DH Human upper esophageal sphincter Gastroenterology 1978; 75: 268
44. Welch RW, Luckman Ricks PM, Drake ST, Gates GA Manometry of the upper esophageal sphincter and its alternation in laryngectomy J Clin Invest 1979; 63: 1036
45. Vantrappen G, Hellemans J Studies on the normal deglutition complex Am J Dig Dis 1967; 12: 255



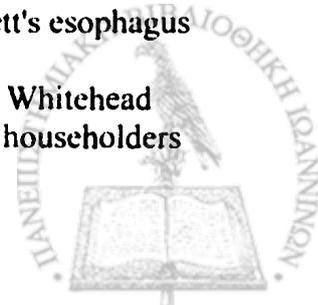
46. Sifrim D, Janssens J. Secondary peristaltic contractions like primary peristalsis are preceded by inhibition in the human esophageal body. *Digestion* 1996; 57: 73
47. Dodds WJ, Hogan WJ, Real DP, Stewart ET, Amdorfer RC. A comparison between primary peristalsis following wet and dry swallows. *J Appl Physiol* 1973; 35: 85
48. Richter JE, Wu WC, Johns DN et al Esophageal manometry in 95 healthy volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions *Dig Dis Scie* 1987; 32: 583
49. Humphries T J, Castell DO Pressure of esophageal peristalsis in normal humans as measured by direct intraesophageal traducers *Am J Dig Dis* 1977; 22: 641
50. Williams PI, Warwick R. *Gray's anatomy*, Churlchill Livingstone, Edimburg, 1980; 1302
51. Hollis JB, Castell DO. Esophageal function in elderly man. A new look at presbyoesophagus. *App Int Med* 1974; 80: 371
52. Nagler R, Spiro HM. Serial esophageal motility studies in asymptomatic young subjects *Gastroenterol* 1961; 41: 371
53. Winship DH, Viegas DE, Andrade SR, Zboralske FF Influence of bolus temperature on human esophageal motor function. *J Clin Invest* 1970; 49: 243
54. Meyer GW, Castell DO. Human esophageal response during chest pain induced by swallowing cold liquids. *JAMA* 1981; 246: 2057
55. Pope CE. Effect of infusion force of closure measurements in the esophagus. *Gastroenterol* 1970; 58: 616
56. Sifrin D, Janssens J, Vantrappen G. Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal body muscular contractile response in normal humans. *Gastroenterol* 1996;110: 659
57. Christensen J The esophagus In: A guide in gastrointestinal motility Christensen J , Wingate DL (Eds) John Wright, Bristol 1983, p. 75
58. Meyer GW, Gerhardt DC, Castell DO Human esophageal response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *Am J Physiol*1981; 24: 612-9
59. Winans CS. Alternation of the lower esophageal sphincter characteristics with respiration and proximal esophageal balloon distension *Gastroenterol* 1972; 62: 380
60. Winans CS Manometric asymmetry on the lower esophageal high pressure zone. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 348
61. Richter JE, Wu WC, Johns DN et al Esophageal manometry in 95 healthy volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions *Dig Dis Scie* 1987; 32: 583
62. Barrett NR. Hiatus hernia. *BMJ*: 1960; 105,257
63. Marchand P. Le hernie hiatale, une cause d'hémorragie gastro-intestinale. *Br. J. Surg.* 1960 ; 47: 515
64. Gahagan TH. Function of musculature of esophagus and stomach in esophagogastric sphincter mechanism. *Surg. Gyn. Obst.* 1962, 114,293.
65. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis. *Brit. J. Surg.* 1950 ; 38 : 175.
66. Fyke FE, Code CF, Schelgel JFc. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterologia* 1956; 86: 135-150
67. Mein N, Grimauo C. La sensibilite de l'oesophage terminal. *Donnees fondamentales et cliniques actuelles. Gastroenterol Clin Bio* 1989;113: 1065-1071
68. Rattan S, Goyal RK. Effect of nicotine on the lower esophageal sphincter. *Studies in the mechanism of action. Gastroenterology* 1975; 69:154-9
69. Daniel E, Taylor GS, Holman ME. The myogenic basis of active tension in the lower esophageal sphincter. *Gastroenterol* 1976; 70: 874



70. Kline MM, Mc Callum RW, Curry N, et al: Action of gastrin on the lower oesophageal sphincter in man. *Gut* 1969; 10: 730-734.
71. ΚΑΣΙΟΥΜΗΣ Δ. Κλινική-Χειρουργική του πεπτικού συστήματος, 1990
72. Castell DO, Harris LD. Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength. *N Engl J Med* 1970; 282: 886-889.
73. Monges H, Salducci J. Sur la physiologie du segment oesophagocardial. *Actualites Hepato-gastreter* 1969; 12
74. RESIN H, STERN OH, STURDEV ANT RAL, et al: Effect of the C-terminal octapeptide of cholecystokinin on lower esophageal sphincter pressure in man. *Gastroenterology* 1973; 64: 946-949.
75. Coen S and Lipschutz W. Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: interaction of gastrin and secretin. *J Cl in Invest* 1971;50:449-454
76. Hogan WJ, Dodos WJ, Hoke SE, et al: Effect of glucagon on esophageal motor function. *Gastroenterology* 1975; 69: 160-165
77. Nelson JL III, Richter JE, Johns DN, Castell DO, Centola GM: Esophageal contraction pressures are not affected by normal menstrual cycles. *Gastroenterology* 1984; 87: 867-871
78. Goyal AK, Rattan S: Mechanism of the lower esophageal sphincter relaxation-action of prostaglandin E1 and theophylline. *J Clin Invest* 1973, 52:337 -341
79. Dilawari JB, Newman A, Poleo J, et al: Response of the human cardiac sphincter to circulating prostaglandins F2a and E2 and to anti-inflammatory drugs. *Gut* 1975; 15: 137-143
80. Dodos WJ, Hogan WJ, Helm JF, Dent J. Pathogenesis of Reflux Esophagitis. *Gastroenterology* 1981; 81: 376-94
81. Ssetka J, Dvoracova H, Drab K, Skerik Z, Pitha J. Reflux esophagitis in patients with cardial incompetence. *Gastroenterology* 1964; 102: 219
82. Csencdes A, Oster M, Moller, Flynn J, Funch-Jensen P. Overgaard H., Amdrup E. Gastroesophageal reflux in duodenal ulcer patients before and after vagotomy. *Ann. Surg.* 1978; 188: 804
83. Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. Why do apparently healthy people use antacid tablets? *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 257-60
84. Koelz HR, Birchler-R, Bretholz-A et-al. Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterology* 1986; 91: 1198-205
85. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, Grigioni WF, Zannoli R, Felice V, Conci A, Gozzetti G. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 71-78
86. Kahrilas P.J, Quigley E.M.M. Clinical esophageal pH monitoring, a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-1996
87. Kuipers E.J, Klinkenberg-Knol E.C, Jansen E.H, Tuynman HARE, Festen HPM, Schrijver M, Meuwissen SGM. Omeprazole as a diagnostic tool in gastro-esophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1995;108: A137
88. Nebel O.T, Fomes M.F, Castell D.O. Symptomatic gastro-esophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-6
89. Locke G.R, Talley N.J, Fett S.L, Zinsmeister A.R, Melton L.J. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56
90. Pace F, Santalucia F, Bianchi-Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991; 32 : 845-848



91. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Muller-Lissner SA. Three year follow up of patients with gastro esophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33 :1016-1019
92. McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996; 38: 481-6
93. El-Serag HB, Sonnenberg A. Association between different forms of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997; 41: 594-99
94. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande I, Pera C. Predictive factors of the long term outcome in gastro-esophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. *Gut* 1994; 35: 8-14
95. Tradafilopoulos G, Sharma R. Features of symptomatic gastroesophageal reflux disease in elderly patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 : 2007-11
96. Werdmuller BFM, Loffeld RJLF. Helicobacter Pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103-105
97. MF Vaezi, JJ Vicari, GW Falk, RM Peek, JR Goldblum, TW Rice, GI Perez-Perex, JB O'Connor, MJ Blaser, JE Richter. CagA+ H. pylori colonization may prevent Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1998; 114: A60
98. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327-333
99. Pehl C, Pfeifer A, Wendl B, Kaess H. The effect of decaffeination of coffee on gastroesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:483-86
100. Johnston-MH; Hammond-AS; Laskin-W; Jones-DM. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1507-11
101. Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H. Different effects of white and red wine on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 118-22
102. Penagini R, Mangano M, Bianchi PA. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. *Gut* 1998; 42:330-333
103. Holloway-RH; Lyrenas-E; Ireland-A; Dent-J. Effect of intraduodenal fat on lower oesophageal sphincter function and gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 1997; 40(4): 449-53
104. Lundell I, Ruth M, Sandberg-N; Bove-Nielsen M. Does Massive Obesity Promote Abnormal Gastroesophageal Reflux? *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1632-1635
105. Kjellin A, Ramel S, Rossner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1047-1051
106. MJ Shaw, SA Adlis, TJ Beebe, NJ Talley, RL Kane. When does simple heartburn become a disease? *Gastroenterology* 1998; 114: A284 (G1166).
107. Levine, R Carlson, J. Whipple, B. Joelsson. Manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) are common in patients experiencing heartburn on at least two to four days per week. *Gastroenterology* 1998; 114: A202 (G0830)
108. Lagergen J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340; 825-31
109. Romero Y, Cameron AJ, Locke III G.R. Schaid J, Slezak J.M, Branch C.D, Melton III L.J. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997; 113: 1449-1456
110. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazzari E, Richter JE, Koch GG. U.S householders



- survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-80
111. Isolauri J, Laippala P, Prevalance of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in adult population. *Ann Med* 1995; 27: 67-70
  112. Sontag-SJ, Schnell-TG, Miller-TQ, Khandelwal-S, O'Connell-S, Chejfec-G, Greenlee-H, Seidel-UJ, Brand-L. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33: 872-876
  113. Ducolone-A; Vandevenne-A; Jouin-H, Grob JC, Coumaros D, Meyer C, Burghard G, Methlin G, Hollender L. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 327-332
  114. Mittal RK, Balabon DH, The esophagogastric junction. *New Engl. J. of Med* 1997; 336: 924-932
  115. Mittal RK , Holloway R , Dent J Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects *Gastroenterology* 1995; 109: 1547-54
  116. Bonavia I, DeMeester T et al. Length of the distal esophageal sphincter and competency of the cardia *Am J Surg* 1986;151 :25-34
  117. Mittal RK, Fisher M, McCallum RW, Rochester DF, Dent J, Sluss J. Human lower esophageal sphincter pressure response to increased intraabdominal pressure. *Am. J. Physiol*1990; 258:9624-9630
  118. Schoeman MN, Tippett M, Akkermans LMA, Dent J, Holloway PH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995; 108: 83-91
  119. Klein W, Parkman HP, Dempsey DT, Fisher RS. Sphincter-like thoraco-abdominal high pressure zone after esophagogastricectomy. *Gastroenterology* 1993; 105: 1362-9
  120. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109: 601-10
  121. Mittal RK , McCallum RW Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis *Gastroenterology*. 1988; 95: 593-599
  122. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW: Gastric distention: a mechanism of postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 89: 779-784
  123. Mittal RK, Chiareli C, Iin J, Shaker R. Characteristics of lower esophageal sphincter relaxation induced by pharyngeal stimulation with minute amounts of water. *Gastroenterology* 1996; 111: 378-84
  124. Boulant J, Fioramonti J, Dapoigny M, Bommelaer G, Bueno I. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention in dogs. *Gastroenterology* 1994; 107: 1059-66
  125. DeMeester TR, Ireland AP: Gastric pathology as an initiator and potentiator of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 1997; 10: 1-8
  126. Muller-Lissner SA, Blum AI: Fundic pressure use lowers lower esophageal sphincter pressure in man. *Hepatogastroenterology* 1982; 29: 151-152
  127. Ismail T, Bancewicz J, Barlow J: Yield pressure, anatomy of the cardia and gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 1995; 82: 943-947
  128. Barham CP, Godley DC, Mills A, Alderson D: Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36: 505-510
  129. Penagrini R , Schoeman MN , Dent J , Tippett MD , Holloway RH Motor events underlying gastroesophageal reflux in ambulant patients with reflux esophagitis. *Neurogastroenterol Mot* 1996;8:131-141



130. Galmishe JP, Janssens J. The pathophysiology of Gastro-oesophageal reflux disease: an overview. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 Suppl 211: 7-18
131. Tytgat GNJ, et al. Update on the pathophysiology and management of gastro-oesophageal reflux disease : the role of prokinetic therapy *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 603-611
132. Kahrilas PJ , Dodds WJ , Hogan WJ , Kem M, Arndofer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 897-904
133. Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, et. al. Differences in Manometry and 24-H Ambulatory pH-metry between patients with and without Endoscopic or Histological Esophagitis in Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88(11): 1893-1899
134. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mele NR, Mansi S, Remagnino AC, Vigneri S, Macesci A, Belissui M, Lapertosa G, Celle G. Time pattern of gastric acidity in Barrett's esophagus. *Dig Dis sci* 1996; 41: 1379-1383
135. Hirschowitz BL. Gastric acid and pepsin secretion in patients with Barrett's esophagus and appropriate controls. *Dig Dis sci* 1996; 41: 1384
136. Cadiot G , Bruhat A , Rigaud D et al Multifactoriate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; 40: 167-174
137. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremmer CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone: the need for surgical therapy reemphasized. *Ann Surg.* 1995; 222: 525-533
138. Caldwell MTP, Lawlor P, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TPJ Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg.* 1995; 82: 657-660
139. Vaezi MF , Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-1199
140. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1897-1907
141. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995; 222: 525-533
142. Vaezi MF . Richter JE Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery* 1995; 117: 699-704
143. Sears RJ, Champion G, Richter JE. Characteristics of partial gastrectomy (PG) patients with esophageal symptoms of duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 211-215
144. Sawhney PA, Shields HM, Atlan CH, Boch JA, Trier JS, Antonioli DA. Morphological characterization at the squamocolumnar junction of the esophagus in patients with and without Barrett's epithelium. *Dig. Dis. Sci* 1996; 41: 1088-1098
145. Shields HM, Sawhney RA, Zwas F, Boch JA, Kim S, Goran D, Antonial DA. Scanning electron microscopy of the human esophagus: application to Barrett's esophagus, a precancerous lesion. *Microsc. Res Tech* 1995; 31: 248-256
146. Sloans S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med.* 1992; 117: 977-82
147. Delattre JF, Palot JP, Dueasse A, Flament JB, Hurean J. The crura of the diaphragm and diaphragmatic passage. *Anat. Clin.* 1985; 7: 271-83
148. Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971; 284: 1053-1056



149. Vassilakis JS, Xynos E, Kasapidis P, Chrysos E, Mantides A, Nicolopoulos N: The effect of floppy Nissen fundoplication on esophageal and gastric motility in gastroesophageal reflux. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 608-616
150. Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA Evaluation of Helicobacter Pylori in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 1997; 40:103-105
151. Werdmuller BF, Loffeld RJ. Helicobacter Pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103-105
152. Labenz J, Blum AI, Bayerdorffer E et al. Helicobacter Pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-1447
153. Κασσιούμης Αδ. Οισοφάγος διάφραγμα. Αθήνα 1977
154. Skinner OB. Symptomatic esophageal reflux. *Am J Dig Dis* 1966; 11: 771-9.
155. Petersi I, Maas I, Petty O, Dalton C, Penner O, Wu W, Castell O, Richter J. Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988, 94:878-86
156. Garrets M, Lond MB. «Burning lips» associated with oesophageal reflux. *Lancet* 1960, 2:1376
157. Skinner DB, Belsey RHR. Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia. Long-term results with 1030 patients. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1967; 53 :33
158. Pasquis P, Tardif C, Nouvet G. Reflux gastroesophagian et affections respiratoires. *Bull Eur Physiopahtol Respir* 1983; 19 (6): 645-58
159. Pellegrini CA, Demeester TR, Johnson LF, Skinner OB. Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality and results of surgical therapy. *Surgery* 1979; 86: 110-119
160. Harrer PC, Bergner A, Kaye MO. Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1987; 147 (1): 56-60
161. Nagel RA, Brown R, Perks WH, Wilson RS, Kerr GD. Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in «morning dipper» asthmatics. *BMJ* 1988; 297: 1371-3
162. Perrin-Fayolle M, Bel A, Marf R, et Coll. Asthme et reflux gastroesophagien. Resultat d' une enquete portant sur 150 cas. *Poumon-Coeur*, 1980 ; 36(4): 225-230
163. Le Luyer B, Dennis P, Thiberville J, Amar R, Mallet E, Menibus CH. Manifestations respiratoires chroniques et reflux gastro-oesophagien (RGO). Interet de l'etude pHmetrique nocture. *Pediatrie* 1984 ; 39(1): 7-16
164. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton CB. Pulmonary fibrosis associated with trachelobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in intestinal pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest* 1976 ; 69: 512-515
165. Pope CE II. Esophageal motility-who needs it? *Gastroenterology* 1978; 74: 1337-8
166. Metz PO, Castell DO. Esophageal manometry. *Gastroesophageal Reflux Disease*, London: Futura, 1985;129-38
167. Demeester TR. Surgical management of gastroesophageal reflux. *Gastroesophageal Reflux Disease*, London: Futura,1985;243-80
168. Schatzki R. The lower esophageal ring. Long-term follo-up of symptomatic and asymptomatic rings. *AJR* 1963; 90: 805
169. Davis AH, Kaye MD, Rhodes J, Dart AM, Henerson AH. Diagnosis of oesophageal spasm by ergometrine provacation. *Gut*1982; 23: 89-97
170. Κασσιούμης Αδ. Κήλες του οισοφαγικού τρήματος και αναιμία. *Ιατρική* 1969; 15: 434
171. Collis JL. Benign obstruction of the oesophagus excluding cardiospasm. In: Rob C, Smith R (eds) *Clinical surgery*, vol5, 1965 Butterworths, London
172. Woodward OA. Response of the gullet to gastric reflux in patients with hiatus hernia and oesophagitis. *Thorax* 1970, 25:459-64



173. Moran JM, Pihl CO, Norton RA. The hiatal hernia-reflux complex. Current approaches to correction and evaluation of results. *Am J Surg* 1971; 121: 403-11
174. Henderson RDS. The symptoms of hiatal hernia and gastroesophageal reflux. The esophagus: Reflux and primary moto disorders. Wilkins and Williams, Baltimore, p53-70 1980
175. Jamieson GG, Duranceau. The investigation and classification of reflux disease. *Surgery of the oesophagus*. Churchill Livingstone 1988; 20: 201-211
176. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community *BMJ* 1989; 298: 30-32
177. Nebel OT, Fomes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis Sci* 1976; 21 :953-6
178. Rebertson DAF, Aldersley MA, Sheghert H, et al. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis *Gut* 1987; 28: 1484-8
179. Johnsson I, Adloun W, Johnsson F, et al. Timing of reflux symptoms and esophageal acid exposure *Gullet* 1992; 2: 58-62
180. Shay 88, Conwell DL, Mehindru V et al. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 54-60
181. Johnson LF, DeMeester TR. Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanechol, and antacid foam tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Scie* 1981; 26 :673-80
182. Harvey RF, Gordon PC, Hadley N, et al. Effects of sleeping with the bed-head raised and ranitidine in patients with severe peptic esophagitis. *Lancet* 1987;ii:1200-3
183. Dent J, Brum J, Fendick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report *Gut* 1999; 44 (Suppl)81-S16
184. Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B et al. The effect of decaffeination of coffee on gastroesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 483-6
185. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 633-6
186. Waring JP, Eastwood TF, Austin JM et al. The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1076-8
187. Kahrilas PJ. Cigarette smoking and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 1992;10: 61-71
188. Lambert R. Review article: current practice and future perspectives in the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 651-62
189. Bell NJV, Hunt JH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 118-24
190. Armstrong D. The clinical usefulness of prokinetic agents in gastroesophageal reflux disease In: Lundell L (Ed) *the management of gastroesophageal reflux disease*, London, Science Press 1997; 45-54
191. Reynolds JC. Individualized acute treatment strategies for gastroesophageal reflux disease *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (Suppl213):17-24
192. Vignieri S, Termini R, Leandro G et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux oesophagitis. *New Engl J Med* 1995; 333 :1106-10
193. Galmiche JP, Brandstatter G, Evreux M, et al. Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe reflux oesophagitis: a double-blind controlled trial *Gut* 1988; 29: 675-81
194. Carisson R, Galmiche JP, Dent J, et al. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: a meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmac Ther* 1997; 11: 473-82



195. Venables TI, Newland RD, Patel AC et al. Omeprazol 10mg once daily, omeprazole 20mg once daily, or ranitidine 150mg twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 965-73
196. Chiba N, De Gara C, Wilkinson J et al. Speed of healing and symptoms relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798
197. Calrsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastroesophageal reflux disease (GORD) in Primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol* 1998; 10: 119-24
198. Tytgat GNJ. Long-term therapy for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1148-50
199. Champault G, Volter F, Rizk N, Boutelier P. Gastroesophageal reflux: conventional surgical treatment versus laparoscopy. A prospective study of 61 cases. *Surg Laparosc Endosc* 1996; 6: 434-460
200. Richter JE, Castell DO. 1982 *Ann Intern Med* 97:03-103
201. Harrington SW. Esophageal heatus diaphragmatic hernia, etiology diagnosis and treatment in 123 cases. *J Thor Surg* 1938;8:127-135
202. Allison PR. 1946 Peptic ulcer of the oesophagus. *J Thorac Surg* 15:308-17
203. Allison PR. 1951 Reflux esophagitis, sliding hiatus hernia and the anatomy of repair. *Surg Gynecol Obstet* 92:419-31.
204. Collis JI et al. 1954 Anatomy of the crura of the diaphragm and in surgery of hiatus hernia. *Thorax* 9:175-89.
205. Boerema I. 1958, Gastropexia anterior geniculate for sliding hiatus hernia and cardiospasm. *J Inter Col Surg* 29:53-41.
206. Lortat Jacob JL. 1957 Le traitement chirurgical des maladies du reflux gastro-oesophagien. *Presse Med* 65:455-6.
207. Pedinielli L. 1964 Traitment chirurgical de la hernia hiatale par la technique due Collet. *Ann Chir* 18:1461-74.
208. Rampal M. 1964 *Marseille Chir* 16:488-91.
209. Narbona B, Olavarieta L, Iloris J. *Chir Espanol* 1979; 33:487-91.
210. Hill LD, Tobias JA. 1967 An effective operation for hiatal hernia. An eight year appraisal. *Ann Surg* 166:681-92.
211. Sweet RH. 1948, The repair of hiatus hernia of the diaphragm by the subdiaphragmatic approach. *N Engl J Med* 238:649-57.
212. Sweet RH. 1952. *Ann Surg* 135:1-17.
213. Skinner DB, Belsey RH. 1967 Surgical management of esophageal reflux with hiatus hernia long term results with 1030 cases. *J Thorac Card Surg* 53:33-54.
214. Nissen R. 1961 Gastropexy and fundoplication in surgical treatment of hiatus hernia. *Am J Dig Dis* 6:954-61.
215. Dor J, Humbert T et al. *Med Acad Chir Paris* 1962; 27:877-872.
216. Toupet A. Technique d'oesophago-gastroplastie avec phrenogastopexie appliqué dans la cure radicale des hernies hiatales et comme complement del' operation d'Heller dans les cardiospasmes. *Med Acad Chir Paris* 1963; 89:384-389.
217. Angelchik JP, Cohen R. A new surgical procedure for the treatment of gastro-oesophageal reflux and hiatal hernia. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148:246-8.
218. Tsiaoussis J, Chrysos E, Athanasakis H, Xynos E, Vassilakis JS: Open versus laparoscopic Nissen Fundoplication. 7th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery. Linz, 1999;. Abstract Book p: 62



219. Blomqvist AM, Lonroth H, Dalenbock J, Lundell L. Laparoscopic or open fundoplication? A complete cost analysis. *Surg Endosc* 1998; 12: 1209-1212
220. Carrisson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in Primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-124
221. Lundell LR: The knife or the pill in the long-term treatment of gastroesophageal reflux disease? *Yale J Biol Med*, 1994; 67: 233-246
222. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991; 100: 596-506
223. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ: Determinants of gastroesophageal junction incompetence. *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-982
224. Kasapidis P, Vassilakis JS, Tzovaras G, Chrysos E, Xynos E: Effect of hiatal hernia on esophageal manometry and pHmetry in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2724-2730
225. Stein HJ, DeMeester TR, Hinder RA: Outpatients physiological testing and surgical management of foregut motility disorders. *Curr Probl Surg* 1992; July: 418-555
226. DeMeester TR, Ireland AP. Gastric pathology as an initiator and potentiator of gastroesophageal reflux disease. *Ois Esophagus* 1997; 10: 1-8
227. De Meester TR, Peters JH, Bremner CG, Chandrasoma P. Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment. *Ann Rev - Med* 1999;50: 469-506
228. Rosetti M, Hell K. Fundoplication for the treatment of gastro-esophageal reflux in hiatal hernia. *World J Surg* 1977;1:439-444
229. Skinner DB: 1977 Complications of surgery for gastroesophageal reflux. *World J Surg* 1:455-92.
230. Low DE, Hill LD. Post nissen syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:1-5.
231. Hauters P, de Canniere L, CoJlard-JM, Buysschaert-M, Michel-LA. Gastrodiaphragmatic fistula after transabdominal Nissen fundoplication. An unusual complication *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:313-5
232. Yuen ML, Somers S, McGrath FP. Gastric ulceration after fundoplication. *Can Assoc Radiol J*. 1992;43: 40-4
233. Tissot E, Naouri A, Gabriele S, Tissot Favre A Ulcer of the gastric fundus after abdominal fundoplication. A peculiar entity? *J-Chir-Paris*. 1989;126:379-81
234. Launois B, Bardaxoglou E, Meunier B, Champion JP, Lebeau G, Chasseray V, Corbel S. Severe and late complications after Nissen's procedure] *Chirurgie*. 1990;116:667-72
235. Veit F, Heine RG, Catto Smith AG. Dumping syndrome after Nissen fundoplication *J-Paediatr Child Health*. 1994;30:182-5
236. Battle WS, Nyhus LM, Bombeck CT. Nissen fundoplication and esophagitis secondary to gastroesophageal reflux. *Arch Surg* 1973;106:588-92
237. Rosseti N, Allgowerr M. Fundoplication for treatment of hiatal hernia. *Prog Surg* 1973;12:1-21
238. Ellis FH. The effect of fundoplication on the lower esophageal sphincter. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143:1-5.
239. Bushkin FL. Nissen fundoplication for reflux peptic esophagitis. *Ann Surg* 1977;185:672-5
240. DeMeester TR. Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 1980:511-25.
241. Macintyre IM, Goulbourne IA. Long-term results after Nissen fundoplication: a 5-15-year review. *J Coll Surg* 1990;35:159-62



242. Grande L, Toledo Pimentel V, Manterola C, Lacima G, Ros E, Garcia Valdecasas JC, Fuster J, Visa J, Pera C. Value of Nissen fundoplication in patients with gastro-oesophageal reflux judged by long-term symptom control. *Br J Surg.* 1994;81:548-50
243. Siewert R. 1977 Das teleskop phanomen. *Ghirurg* 48:640-5
244. Jamieson GG, Watson DI, Britten Jones-R, Mitchell PC, Anvari M. Laparoscopic Nissen fundoplication. *Ann-Surg.* 1994; 220:137-45.
245. Hinder RA, Rlipi CJ, Wetscher G, Neary P, DeMeester TR, Perdakis G. Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann-Surg.* 1994;220:472-81 & discussion 481-3
246. Champault G. Gastroesophageal reflux. Treatment by laparoscopy. 940 cases French experience *Ann Chir.* 1994;48:159-64
247. Lee NL, Broome A, Pappas TN. Laparoscopic fundoplication: an alternate approach in the surgical treatment of esophageal reflux. *Nurse.* 1994;16:7-11
248. Collard JM, de Gheldere CA, De Kock M, Otte JB; Kestens PJ. Laparoscopic antireflux surgery. What is real progress? *Ann Surg.* 1994 Aug; 220:146-54
249. Toupet A. Technique d'oesophago-gastroplastie avec phrenogastopexie appliquee dans la cure radicale des hernies hiatales et comme complement de l'operation d'Heller dans les cardiospasmus. *Med Acad Chir Paris* 1963;89:384-389
250. Boutelier P, Jonsell J. An alternative fundoplicative maneuver for gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1982;143:260-264
251. Lortat Jacob JL. Le traitement chirurgical des maladies du reflux gastro-oesophagien. *Presse Med* 1957 ;65:455-6
252. Vara Thorbeck R, Morales OI, Guerrero JA, Ruiz Morales M, Salvi M, Vara C. Evaluation of toupet antireflux operation, by means of gastroesophageal scintiscan. *Zentralbl-Chir.* 1989;114:722-9
253. Ott DJ, Richter JE, Chen YM et al. Esophageal radiology and manometry: Correlation in 172 patients with dysphagia. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:307
254. Dodds WJ. Current concepts of esophageal motor function: clinical implications for radiology. *AJR* 1977;128: 549
255. Dodds WJ, Hogan WJ, Millea WN. Reflux esophagitis. *Am J Dig Dis.*1976; 21: 49-67
256. Dodds WJ. Current concepts of esophageal motor function: Clinical implications for radiology *AJR Am J Roentgenol*1997;128: 549
257. Levin MS, Rubesin SE, Ott DJ Update on esophageal radiology. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 933
258. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of Peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance *Gastroenterology* 1988; 94: 73
259. Aabin MS, Schaman IB. Radiological changes of reflux oesophagitis. *Clin Radio*1979, 30:187
260. Jonson LF, Demeester TA, Haggitt RC. Endoscopic signs for gastroesophageal reflux objectively evaluated. *Gastrointest Endosc* 1976; 22: 151
261. Hatori K, Winans CS, et al. Endoscopic diagnosis of esophageal inflammation. *Gastrointest Endos* 1974; 20: 102-104
262. Jamieson GG, Duranceau AC. The investigation and classification of reflux disease. in: JAMIESON GG: *Surgery of the oesophagus*
263. Ollyo JB, Fontolliet CH, Brossard E et al. La nouvelle classification de Savary des oesophagites de reflux. *Acta Endoscopica* 1992 ; 22: 307-20
264. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 227-85



265. Armstrong D, Bennett JR, Blum AI et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92
266. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's oesophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-32
267. Winans CS, Harris LD. Quantitation of lower esophageal sphincter competence. *Gastroenterology* 1967; 52: 773-8
268. Pope CE II. A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1967; 52: 779-86
269. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, Nelson JL, Castell JA, Castell DO. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 583
270. Tijssens G, Janssens J, Vantrappen G, de Bondt F, Vandewalle J. Algorithm for data reduction and automatic analysis of intestinal motility tracings and other smooth biological signals. *Med Biol Eng Comp* 1989; 27: 47
271. Turtle SG, Ruffin F, Bettarello A. The physiology of heartburn. *Annals of Internal Medicine* 1961; 55: 292-300
272. Weber JM, Gregg LA. pH in situ oesophageal and gastric contents with particular reference to hiatal hernia. *Gastroenterology* 1959; 37: 60-63
273. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 92-103
274. Castell DO, Devault KR. Guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal Reflux. *Arch. In Med*; 155: 2165-2173
275. Johnsson P, Joelsson B. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987; 28: 1145
276. Hopert P, Emle C. Recommendations for long term oesophageal pH monitoring. *Neth J. Med* 1989; 34: 555
277. De Meester TR. Prolonged oesophageal pH monitoring In: *Gastrointestinal motility: Which test?* Read NW (Edit) Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1989; p.41
278. Johnson LF, DeMeester TR. 24-hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325
279. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 92-103
280. Castell DO, Devault KR. Guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal Reflux. *Arch. Int Med*; 155 :2165-2173
281. Johnsson P, Joelsson B. Ambulatory 24 hour intraesophageal PH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987; 28: 1145
282. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1127-33
283. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 358-61
284. Breumelhof R, Smout AJPM. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 160-4
285. Karhilas PJ, Quigley EMM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-96
286. Klauser AG, Heinrich C, Schindlbeck NE, et al. Is long-term esophageal pH monitoring of clinical value; *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 362-6



287. Olden K, Triantafilopoulos G. Failure of initial 24-hour esophageal pH monitoring to predict refractoriness and intractability in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1141-6
288. Quigley EMM. 24-hour pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: already standard but not get gold; *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1071-5
289. Johnsson F, Joelsson B. Reproducibility oesophageal pH monitoring. *Gut* 1988;29: 8869
290. Bernstein LM, Baker LA. A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1955; 34: 760
291. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM et al. Clinical and economic assessment on the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2161
292. Richter JE, Hackshaw BT, Wu WC, Castell DO. Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain. *Ann Intern Med* 1985; 103: 14
293. Tolin RD, Malmud LS, Reilley J, et al: Esophageal scintigraphy to quantitate esophageal transit (quantitation of esophageal transit) *Gastroenterology* 1979; 76: 1402-1408
294. Russel COH, Hill IO, Homes ER, et al: Radionuclide transit: A sensitive screening test for esophageal dysfunction. *Gastroenterology* 1981; 80: 887-892
295. Malmucl L.S, Vitti M, Fisher RS: Gastroesophageal reflux. In: Freeman LM, (ed), Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging 3, New York, Grune Stratton, 1986, p. 1669
296. Wilson MA: Gastrointestinal tract. In: Wilson MA, (ed), Textbook of Nuclear Medicine
297. American Gastroenterological Association. An American Gastroenterological medical position statement on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994;107:1865
298. Stein HJ, DeMeester TR. Indications, technique and clinical use of 24-hours esophageal motility monitoring in surgical practice. *Ann Surg* 1993;217:128-137
299. Fratzides TC, Carlson AM, Madan A, Stewart E, Smith Clair. Selective use of esophageal manometry and 24-hour pH monitoring before laparoscopic fundoplication.
300. Νάστος Δ, Κιτσάκος Αθ, Ναθαναήλ Χρ, Κασιούμης Δ. Κήλες οισοφαγικού τρήματος και παλινδρομική νόσος. 2<sup>ο</sup> Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη 12-14 Οκτωβρίου 1995
301. Gill RC, Bowes KL, Murphy PD, Kingma YJ. Esophageal motor abnormalities in GERD and the effects of fundoplication. *Gastroenterology* 1986;91:364-369
302. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kem M, Amdorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897-904
303. Frantzides CT, Moore RE, Madan AK, Carlson MA. Minimally invasive surgery for achalasia: a 10-year experience. *J Am Coll Surg* 2003;197:358-364
304. Carlson MA, Frantzides CT. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: a review of 10,735 reported cases. *J Am Coll Surg* 2001; 193:428-439.
305. Fibbe C, Leyer P, Keller J, Strate U, Emmerman A, Zorning C. Esophageal motility in GERD before and after fundoplication: A prospective, randomized, clinical and manometric study. *Gastroenterology* 2001;121:5-14
306. Orsoni P, Le Couadou A, Touchet J, Picaud R. Traitement chirurgical du reflux gastro-oesophagien. *Gastro-enterologie*, 9-202-G-10, 1994, 8p
307. Michot F, Teniere P, Denis P. Influence de la pression du sphincter inferieur de l'oesophage sur le traitement chirurgical du reflux gastro-oesophagien. *Ann Chir* 1987; 41 : 561



308. Wykypiel H, Gadenstaetter M, Klaus A, Klingler P, Wetscher GJ. Nissen or partial posterior fundoplication: which antireflux procedure has a lower rate of side effects? *Langenbecks Arch Surg* (2005) 390: 141-147.
309. Poulin EC, Schlachta CM, Mamazza J. Correcting reflux laparoscopically. *Can J Gastroenterol*. 1998 Jul-Aug; 12(5):327-32.
310. Ludemann R, Watson DI, Jamieson GG, Game PA, Devitt PG. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of laparoscopic total versus anterior 180 degrees fundoplication. *Br J Surg*. 2005 Feb; 92(2):240-3.
311. Watson DI, Jamieson GG, Lally C, Archer S, Bessell JR, Booth M, Cade R, Cullingford G, Devitt PG, Fletcher DR, Hurley J, Kiroff G, Martin CJ, Martin IJ, Nathanson LK, Windsor JA; International Society for Diseases of the Esophagus--Australasian Section. Multicenter, prospective, double-blind, randomized trial of laparoscopic nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. *Arch Surg*. 2004 Nov; 139(11):1160-7.

