

ΠΟ ΤΟΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΤΟΜΕΑ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Χ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ
ΕΝ ΤΗ ΚΡΑΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ο ΥΦΗΓΗΤΗΣ Π. ΠΟΥΓΓΟΥΡΑΣ

232

**ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ
ΠΡΟΕΛΕΥΣΕΩΣ: ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΙΣ
ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΕΣ ΠΙΕΣΕΙΣ**

**ΔΡ. Ι.Κ. ΔΑΝΙΗΛΙΔΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΥ - ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΥ**

Γ.Ε. 744.6
43 / 12-3-85
944

12 Δεκεμβρίου
1985

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΥΦΗΓΕΣΙΑ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1983



299/2002



Ἀφιερώνεται στην μνήμη του πατέρα μου.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΣΕΛΙΔΑ
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α': ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΛΤΙΣΜΟΥ ΟΑΡΥΓΓΑ-ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.....	13
I ΠΕΡΙΣΤΑΛΤΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΠΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΓΡΑΦΩΤΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΙΝΕΣ.....	13
II ΠΕΡΙΣΤΑΛΤΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΠΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΛΕΙΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΙΝΕΣ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β': ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΙΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ.....	19
I ΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΥ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΥ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ.....	21
1. Μυογενείς παράγοντες.....	21
2. Νευρογενείς παράγοντες.....	22
II ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΩΣ ΤΗΣ ΣΦΙΓΚΤΗΡΙΚΗΣ ΠΙΕΣΕΩΣ.....	22
1. Νευρογενείς παράγοντες.....	22
2. Ορμονικοί παράγοντες.....	23
α. Προγεστερόνη.....	23
β. Γαστρίνη.....	24
γ. Χολυκυστοκινίνη.....	25
δ. Έκκριματίνη.....	26
ε. Γλυκαγόνη.....	26
στ. Άγγειοδραστικό έντερικό πεπτικό.....	27
ζ. Γαστρικό άνοσταλτικό πεπτικό.....	27
η. Μοτιλίνη.....	27
θ. Καλιτονίνη.....	27
III ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΧΑΛΑΣΕΩΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΥ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ': ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.....	30
I ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ.....	30
1. Σύστημα με έγχυση.....	30
2. Σύστημα με ένδοοισοφαγικούς μεταλλάκτες πίεσης.....	33
II ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΙΠΥΛΩΝ.....	34
1. Καταγραφή του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα.....	34



α. Μέθοδος σταδιακής έλξεως.....	34
β. Μέθοδος ταχείας έλξεως.....	34
γ. Μέθοδος συνεχούς καταγραφής της σφλεκτηρικής πίεσεως.....	35
2. Μελέτη του κυρίως οίσοφαγου.....	35
3. Μελέτη του φαρυγγοοισοφαγικού σφλεκτήρα και του φάρυγγα.....	36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ': ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.....	38
I ΑΧΑΛΑΣΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.....	38
1. Παθοφυσιολογία.....	38
2. Μανομετρικά εύρηματα.....	41
II ΔΙΑΧΥΤΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΣ ΣΠΑΣΜΟΣ.....	44
1. Παθοφυσιολογία.....	44
2. Μανομετρικά εύρηματα.....	45
III ΜΗ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	46
IV ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ.....	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ε': ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΗΝ ΜΥΙΚΗ ΣΥΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ

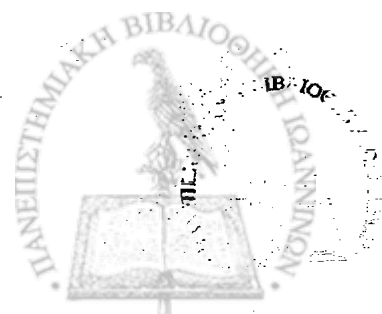
ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	48
I ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ ΙΟΝΤΩΝ ΔΙΑ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑ- ΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ.....	48
II ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΣΥΖΕΥΞΗ.....	49
III ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	50

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α': ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	53
ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	53
ΜΕΘΟΔΟΙ.....	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β': ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	56
Iα ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΓΓΕΙΑ.....	56
Ιβ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΔΥΣ- ΦΑΓΙΑΣ.....	57
IIα ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	58
IIβ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙ ΜΕΡΟΥΣ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙ- ΔΡΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΙΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΕΣ ΠΙΕΣΕΙΣ.....	58



1. Υπερτασικός περισταλτισμός.....	58
2. Άχλασία του οισοφάγου.....	61
3. Διάχυτος οισοφαγικός σπασμός.....	62
4. Όμάδα με φυσιολογική μανομετρική καταγραφή.....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ': ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	92
Ια ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΓΓΕΙΑ....	92
Ιβ ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΔΥΣΦΑΓΙΑΣ	95
ΙΙα ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ...	96
ΙΙβ ΕΠΙ ΜΕΡΟΥΣ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΙ- ΦΕΔΙΠΙΝΗΣ.....	97
1. Υπερτασικός περισταλτισμός.....	97
2. Άχλασία του οισοφάγου.....	100
3. Διάχυτος οισοφαγικός σπασμός.....	100
4. Φυσιολογική μανομετρική καταγραφή.....	100
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	103
SUMMARY.....	105
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	107



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ἡ ἐργασία αὐτή πραγματοποιήθηκε με συνεργασία τῆς Ἑδρας Παθολογίας τοῦ Πανεπιστημίου Ἰωαννίνων καί τῆς Κρατικῆς Παθολογικῆς Κλινικῆς τοῦ Ἱπποκράτειου Νοσ. Ἀθηνῶν. θεωρῶ ὑποχρέωσή μου νά ἐκφράσω τήν εὐγνωμοσύνη μου σ' ὄλους ὄσους ἄμεσα ἢ ἔμμεσα συνέβαλαν στήν πραγματοποίησή της.

Ὁ καθηγητής Παθολογίας Χ. Μουτσόπουλος καί οἱ συνεργάτες του ὄποτε-
λοῦν πρότυπο γιά δημιουργία σημαντικοῦ ἔργου ὑπό ἀντίξοες συνθήκες. Ἡ πρόσ-
κληση τους νά συμμετάσχω στό διδακτικό ἔργο τῆς Ἱατρικῆς Σχολῆς με ὀδήγησε
σέ πολύτιμες ἐμπειρίες. Ἡ συμπαράσταση καί καθοδήγησή τους κατά τήν ἐκτέλε-
ση τῆς ἐργασίας αὐτῆς ἦταν ἀμέριστη.

Ὁ διευθυντής τῆς Κρατικῆς Παθολογικῆς Κλινικῆς τοῦ Ἱπποκράτειου
Νοσ. Ἀθηνῶν, ὑφηγητής κ. Π. Πούγγουρας ἐργάσθηκε νωρίς καί με τόν γνωστό του
ζήλο γιά τήν ἀπόκτηση ἐργαστηρίου οἰσοφαγικῆς κινητικότητας. Ἦταν φυσικό νά
νεωτερῖσει καί στόν τομέα αὐτό, ὄφου ἀπό τήν κλινική του ἔχουν εἰσαχθεῖ στόν
Ἑλληνικό χώρο σημαντικές σύγχρονες γαστρεντερολογικές τεχνικές. Τό κλίμα πού
ἔχει δημιουργήσει, στενῆς συνεργασίας ἀλλά καί ἐνθαρρύνσεως τῆς αὐτόνομης
ἀναπτύξεως κατά περιοχές ἐνδιαφερόντων, ἦταν θεμελιακό στήν ἐκτέλεση τῆς ἐρ-
γασίας αὐτῆς.

θεωρῶ εὖνοια τῆς τύχης πού ἀπό τά φοιτητικά μου χρόνια εἶχα δάσκαλο
καί καθοδηγητή στίς ἐπιστημονικές μου ἐπιλογές τόν χειρουργό κ. Γ. Αὐλάμη.
Τοῦ ὀφείλω ὄχι μόνο τήν ἐπιλογή τῆς Γαστρεντερολογίας ὡς ἐιδικότητός μου ἀλ-
λά καί τήν ἀνάπτυξη πολλῶν ἄλλων ἐπί μέρους ἐνδιαφερόντων μου.

Εὐχαριστῶ τόν καθηγητή Χειρουργικῆς κ. Δ. Κασιούμη γιά τίς πολύτιμες
συζητήσεις σέ θέματα οἰσοφάγου πού εἶχα μαζί του.

Οἱ συνάδελφοί μου στό Νοσοκομεῖο τοῦ Ἑλληνικοῦ Ἐρυθροῦ Σταυροῦ καί
ὁ διευθυντής, ὑφηγητής κ. Μ. Κωνσταντουλάκης με περιέβαλαν με μεγάλη συμπαρά-
σταση κατά τήν ἐκτέλεση τῆς μελέτης αὐτῆς καί τούς εἶμαι εὐνύμων.

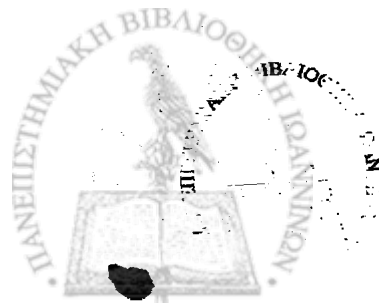
Τέλος ὀφείλω νά εὐχαριστήσω θερμά τήν γραφίστα κ. Δώρα Χρυσοστομίδου
γιά τήν τεχνική της βοήθεια.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τό προκάρδιο άλγος τών πρωτοπαθών κινητικών διαταραχών τοῦ οἰσοφάγου στήν πλειονότητα τών περιπτώσεων προκαλεῖται ἀπό τήν αὐξημένη συσταλτικότητα τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα ἢ τοῦ σάιματος τοῦ οἰσοφάγου. Ὁ ρόλος τοῦ ἀσβεστίου στόν καθορισμό τῆς συσταλτικότητας τών μυῶν γενικά καί ἰδιαίτερα τών λείων μυῶν εἶναι πολύ σημαντικός. Ἦδη ἀπό τό 1977 εἶχαμε ἀποδείξει ὅτι ἡ πρόκληση ὑπερασβεστιαϊκῆς σέ ὑγιεῖς ἐθελοντές μέ τήν ἐγχυση ἀσβεστίου, αὐξάνει τήν συσταλτικότητα τοῦ ἀπό λείο μῦ τμήματος τοῦ οἰσοφάγου. Ἡ κατηγορία τών φαρμάκων πού ἀναστέλλουν τήν εἰσοδο ἀσβεστίου στό κύτταρο (calcium channel blockers), ἔχει τήν ιδιότητα νά ἐλαττώνει τήν συσταλτικότητα τοῦ λείου μυός τών ἀγγείων ἀλλά ἐπίσης καί τοῦ λείου μυός τοῦ πεπτικοῦ σωλήνα. Λογικό ἦταν λοιπόν νά μελετηθεῖ ἡ πιθανή ἀρνητική δράση τών φαρμάκων αὐτῶν στήν συσταλτικότητα τοῦ οἰσοφάγου, στίς διαταραχές τοῦ ὄργάνου πού προκαλοῦν τό άλγος. Οἱ οὐσίες αὐτές ἔχουν χρησιμοποιηθεῖ ἤδη ἐκτενῶς στήν θεραπεία καρδιολογικῶν παθήσεων καί ἡ ἀσφάλεια τους ἔχει τεκμηριωθεῖ. Ἰδιαίτερα ἡ Νιφεδιπίνη πού χρησιμοποιήθηκε στή μελέτη αὐτή ἔχει σημαντική δράση, στούς λείους μύς, ἀλλά στήν συνήθη δόση δέν ἐπηρεάζει τήν συσταλτικότητα ἢ τήν διεγερσιμότητα τοῦ μυοκαρδίου.

Ἡ ὁμοιότητα πού παρουσιάζουν οἱ κλινικές ἐκδηλώσεις προκάρδιου ἀλγους καρδιακῆς καί οἰσοφαγικῆς αἰτιολογίας καί ἡ πιθανή ὁμοιότητα στήν φαρμακευτική ἀντιμετώπιση, ἐπιβάλλουν τόν πῶς ὀντικειμενικό ἀποκλεισμό τῆς στεφανιαίας νόσου καί τήν πιστή καταγραφή τών οἰσοφαγικῶν πιέσεων. Σέ μεγάλο ἀριθμό τών ἀσθενῶν μας ἡ ἰσχαιμία τοῦ μυοκαρδίου ἀποκλείστηκε μέ τήν ἐκτέλεση στεφανιαίας ἀρτηριογραφίας, ἐνῶ σ' ὅλες τίς περιπτώσεις ἡ μονομετρική μελέτη ἐγινε μέ σύστημα ὑψηλῆς εὐαισθησίας. Τό σύστημα αὐτό ἐπιτρέπει τήν ἀναγνώριση-ἐκτός τών κλασσικῶν δυσκινησιῶν τῆς ἀχαλασίας καί τοῦ διάχυτου σπασμοῦ πού θεωροῦνται αἷτια προκάρδιου ἀλγους- καί διαταραχῶν τοῦ ὕψους καί τῆς διάρκειας τοῦ περισταλτισμοῦ πού πολύ λίγο ἔχουν μέχρι τώρα μελετηθεῖ καί ταξινομηθεῖ. Στή μελέτη μας οἱ διαταραχές αὐτές ἦσαν οἱ πῶς συχνές καί συνεπῶς τό ἐρώτημα τών ἐπιδράσεων σ' αὐτές τών "ἀναστολέων τῆς εἰσόδου ἀσβεστίου" ἔχει ἰδιαίτερη σημασία.



Ἡ προσπάθεια τέλος κλινικῆς διακρίσεως τοῦ προκάρδιου ἄλγους ὡς πρὸς τὴν πιθανὴ καρδιακὴ ἢ οἰσοφαγικὴ προέλευση εἶναι πρωταρχικῆς σπουδαιότητος καὶ ἡ σχετικὴ ἀξία τῶν στοιχείων τοῦ λεπτομεροῦς ἱστορικοῦ, μπορεῖ νὰ ἀναλυθεῖ μόνο ἀπὸ μελέτες πού περιλαμβάνουν πλήρη καρδιολογικὴ καὶ μανομετρικὴ τεκμηρίωση.



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α'

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΛΤΙΣΜΟΥ ΦΑΡΥΓΓΑ-ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

I. ΠΕΡΙΣΤΑΛΤΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΠΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΓΡΑΜΜΩΤΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΪΝΕΣ.

Τό κύριο χαρακτηριστικό του περισταλτισμού στον φάρυγγα και τον άνωτερο (άπό γραμμωτές μυϊκές ίνες) οίσοφάγο, είναι ή πλήρης έξάρτησή του άπό τό Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.). Τό κέντρο τής καταπόσεως βρίσκεται στον προμήκη και ένεργοποιείται τόσο άπό φυγοκέντρους ώσεις άπό τον έγκεφαλικό φλοιό, όσο και άπό κεντρομόλους ώσεις άπό περιφερικούς αίσθητικούς ύποδοχείς στό στόμα και τον φάρυγγα (Carr A, 1970). Οί φλοιοπρομηκικές ώσεις ξεκινούν άπό τήν περιοχή καταπόσεως του φλοιού και όδεύουν όμόπλευρα μέ πολλαπλές συνάψεις, μέσω τής έσω κόρας, ύποθαλαμικής περιοχής και του μεσεγκεφαλικού δικτυωτού σχηματισμού (Carr A, 1977). Οί περιφερικοί ύποδοχείς ένεργοποιούνται φυσιολογικά άπό τήν έπαφή μέ τό βλαβύ τής τροφής (Bosma, 1953), και τά έρεθίσματα μεταφέρονται στό προμηκικό κέντρο και όμόπλευρο μετωπιαίο φλοιό, μέσω του γλωσσοφαρυγγικού και του 2ου κλάδου του τριδύμου (Carr A, 1977· Ciampini και Jean, 1980). 'Η τοπική άναίσθητοποίηση του φάρυγγα καταργεί τά έρεθίσματα αυτά και συνοδεύεται άπό δυσκολία στην έκλυση τής καταπόσεως και τον συντονισμό φάρυγγα-φαρυγγοοισοφαγικού σφιγκτήρα (Mansson και Sandberg, 1977).

Τό κέντρο καταπόσεως άποτελείται άπό δύο ήμιση, ένα στό κάθε ήμισόριο του έγκεφάλου (Doty, 1968· Jean, 1972· Sumi, 1972) και ή συντονιστική δράση έπιτυγχάνεται μέ τον έλεγχο των κινητικών πυρήνων των Vης, VIIης, VIIIης και XIIης έγκεφαλικών συζυγιών. 'Ο φυσιολογικός περισταλτισμός του φάρυγγα, ή πίεση του φαρυγγοοισοφαγικού σφιγκτήρα και ό περισταλτισμός του άνωτερου (άπό γραμμωτό μυ) οίσοφάγου, καταγράφονται μέ μανομετρικές μεθόδους. Τά χαρακτηριστικά του περισταλτισμού στον φάρυγγα όφείλονται στό είδος του μύς (γραμμωτού) πού τον άποτελεί και είναι ταχεία άνοδος του κύματος πίεσεως δηλ. μεγάλη μεταβολή τής πίεσεως στην μονάδα του χρόνου (Dp/Dt). 'Επίσης ή ταχύτης μεταδόσεως του κύματος στον φάρυγγα, περί τά



12 cm/sec, είναι σημαντικά υψηλότερη της αντίστοιχης στον οίσοφαγο (Dodds et al, 1975).

Ο φαρυγγοοισοφαγικός σφιγκτήρας αντιστοιχεί ανατομικά στον κρικοφαρυγγικό μύ και κατά την ήρεμία διατηρείται σε κατάσταση συσπάσεως. Η συνεχής δραστηριότητα των κινητικών νεύρων και τα συνοδά δυναμικά ένεργείας του μυός, αίρονται κατά την κατάποση, όποτε έπέρχεται χάλαση του σφιγκτήρα (Carr και Roman, 1970). Ο φυσιολογικός συντονισμός φαρυγγα-φαρυγγοοισοφαγικού σφιγκτήρα προϋποθέτει διατήρηση της χαλάσεως καθ'όσο διάστημα διατηρείται τό φαρυγγικό κύμα συστολής. Η σφιγκτηρική χάλαση γίνεται με τη μεσολάβηση χολινεργικού, νικοτινικού μηχανισμού (Christensen, 1976).

Ο φαρυγγοοισοφαγικός σφιγκτήρας χαρακτηρίζεται από έντονη άσυμμετρία των πιέσεών του (Winans, 1972). Οι πιέσεις είναι μεγαλύτερες στην πρόσθια και όπίσθια θέση (περί τά 100 mm Hg) και χαμηλότερες στην δεξιά και άριστερή θέση (περί τά 30 mm Hg). Άσυμμετρία πιέσεων έχει δειχθεί όχι μόνο στά διάφορα σημεία της περιφέρειας αλλά και κατά τον κεφαλικό-ούραίο άξονα (Welch et al, 1979).

Φυσιολογική κινητικότητα του φαρυγγα-φαρυγγοοισοφαγικού σφιγκτήρα και άνωτερου οίσοφαγου προϋποθέτει άθικτα τό κέντρο καταπόσεως και τά πνευμονογαστρικά. Άμφοτερόπλευρη βαγοτομή στον σκύλο, προκαλεί κατάρνηση του περισταλτισμού στό γραμμωτό τμήμα του οίσοφαγου. Είναι από μακροϋ γνωστό ότι διατομή του οίσοφαγου πού διακόπτει τά ένδοοισοφαγικά νευρικά πλέγματα δέν διακόπτει τον περισταλτισμό (Meltzer, 1899).

II. ΠΕΡΙΣΤΑΛΤΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΠΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΛΕΙΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΙΝΕΣ.

Άπό λείες άποκλειστικά μυϊκές ίνες άποτελείται τό κατώτερο 55-60% του οίσοφαγου, ένώ τό μεσαίο τμήμα (35-40%) άποτελείται από μείγμα γραμμωτών και λείων ίνων. Γραμμωτές ίνες μόνο υπάρχουν στό άνώτερο 10% του οίσοφαγου.

Ο περισταλτισμός στό από λείες μυϊκές ίνες τμήμα του οίσοφαγου, συντονίζεται από τίς σύγχρονες επίδράσεις του ΚΝΣ, των ένδοτοιχωματικών νευρικών πλεγμάτων και της ένδογενούς δραστηριότητας των μυϊκών ίνων πού μπορούν νά έπιτελοϋν πολλές λειτουργίες ανεξάρτητα από νευρική δραστηριότητα.

Τό ΚΝΣ είναι σημαντικό για τον συντονισμό των συστολών μεταξύ γραμμωτού και λείου μυϊκού τμήματος και τουτο άποδεικνύεται από την άλληλοδιαδοχή της δραστηριότητας των διαφόρων τμημάτων του κέντρου καταπόσεως.



Στό πειραματόζωο πού καταγράφονται κατά τήν κατάποση οί φυγόκεντρες ώσεις από κλωνία του πνευμονογαστρικού του οίσοφάγου, οί νευρικές ώσεις προς τό λείο μυϊκό τμήμα ακολουθούν χρονικά τίς ώσεις πού προορίζονται για τό γραμμωτό μυϊκό τμήμα (Roman και Tieffenbach, 1972). Έν τούτοις, τό ΚΝΣ δέν είναι απαραίτητο για τήν ύπαρξη φυσιολογικού περισταλτισμού στό από λείο μύ τμήμα του οίσοφάγου. Άμφοτερόπλευρη σύχενική βαγοτομή σε διάφορα πειραματόζωα (όπόσσον, πίθηκος, γάτα), δέν καταργεί τόν δευτερογενή περισταλτισμό (Binder et al, 1968· Christensen et al, 1973· Mukhopadhyay, Weisbrodt, 1975· Roman, Tieffenbach, 1971). Επίσης σε ίn vitro πειράματα όπου ό άπομονωμένος οίσοφάγος του όπόσσου ύποβάλλεται σε ένδοσουλκή διάταση, καταγράφεται περισταλτική συστολή του όργάνου (Christensen, Lund, 1969). Τά πειράματα αυτά δείχνουν ότι ό περισταλτισμός μπορεί να ολοκληρωθεί μόνο με τή δράση του "τοπικού μηχανισμού έλέγχου" δηλαδή α) των ένδοτοιχωματικών νευρικών πλεγμάτων και β) τής ένδογενούς μυϊκής δραστηριότητας του οίσοφαγικού μυός.

Η σχετική σημασία του ΚΝΣ και του "τοπικού μηχανισμού έλέγχου" δέν είναι άπόλυτα γνωστή στό άθικτο πειραματόζωο ή τόν άνθρωπο. Πάντως στό πειραματόζωο, μετά τή διατομή του σύχενικού πνευμονογαστρικού και τή διέγερση του περιφερικού άκρου του νεύρου, προκαλείται περισταλτισμός του κατώτερου οίσοφάγου. Συνεπώς ύπάρχει ρόλος για τήν έξωγενή νεύρωση του όργάνου στην πρόκληση περισταλτισμού (Diamant, El-Sharkawy, 1977· Dodds, Christensen et al, 1979· Mukhopadhyay, Weisbrodt, 1975).

Ο "τοπικός μηχανισμός έλέγχου" έχει μελετηθεί με τήν ίn vitro αντίδραση τμημάτων του οίσοφάγου στό ηλεκτρικό πεδίο και τόν φαρμακολογικό άνταγωνισμό τής αντιδράσεως αυτής. Δακτύλιοι λείου μυός παρασκευάζονται τόσο από τήν έξω έπιμήκη στοιβάδα όσο και από τήν έξω κυκλοτερή, σε διάφορα ύψη του όργάνου. Τρείς διαφορετικές αντίδράσεις του μυός στό ηλεκτρικό πεδίο έχουν περιγραφεί (Christensen, Lund, 1969).

α) Η αντίδραση "διάρκειας" (duration response) παρατηρείται μόνο στην έξω έπιμήκη στοιβάδα και είναι συστολή πού διαρκεί όσο και τό ηλεκτρικό έρέθισμα. Η αντίδραση καταργείται με τή νευροτοξίνη τετροδοτοξίνη καθώς και τήν άτροπίνη. Συνεπώς είναι νευρογενής και χολινεργική.



β) Ἡ ἀντίδραση κατὰ τὸ ἐρέθισμα (on response), παρατηρεῖται στὴν κυκλοτερῆ στοιβάδα καὶ εἶναι σύντομη μόνο συστολή, στὴν ἔναρξη τοῦ ἐρεθίσματος. Συνοδεύεται ἀπὸ ἔκρηξη δυναμικῶν ἐνέργειας κεφαλικά στό σημεῖο διεγέρσεως καὶ δὲν ἔχουν εὐρεθῆ φαρμακολογικοὶ ἀνταγωνιστὲς σ'αὐτήν.

γ) Ἡ ἀντίδραση μετὰ τὸ ἐρέθισμα (off response) παρατηρεῖται στὴν κυκλοτερῆ στοιβάδα, μετὰ τὸν τερματισμὸ τοῦ ἐρεθίσματος. Ὁ "λανθάνων χρόνος" ἀνάμεσα στὴν παύση τοῦ ἐρεθίσματος καὶ τὴν ἔναρξη τῆς συστολῆς, ποικίλλει ἀνάλογα μὲ τὸ ἐπίπεδο τοῦ οἰσοφάγου ἀπὸ τὸ ὁποῖο προέρχεται ὁ δακτύλιος καὶ αὐξάνει βαθμιαῖα ἀπὸ τὰ ἄνω πρὸς τὰ κάτω (Weisbrodt, Christensen, 1972). Εἶναι γνωστὸ ὅτι καὶ ὁ χρόνος ἐνάρξεως τῆς συστολῆς μετὰ κατάποση, αὐξάνεται βαθμιαῖα ἀπὸ τὰ ἄνω πρὸς τὰ κάτω, καὶ τοῦτο συνιστᾷ τὸν φυσιολογικὸ περισταλτισμὸ. Συνεπῶς ἡ ιδιότητα αὐτῆ τοῦ λανθάνοντος χρόνου πού ποικίλλει, εἶναι φαίνεται σημαντικὴ γιὰ τὴν ἔκφραση τοῦ φυσιολογικοῦ περισταλτισμοῦ. Ἡ "ἀντίδραση μετὰ τὸ ἐρέθισμα" εἶναι νευρογενῆς ἐφ'ὅσον καταργεῖται ἀπὸ τὴν τετροδοτοξίνη. Δὲν καταργεῖται ἀπὸ τὴν ἀτροπίνη καὶ συνεπῶς δὲν εἶναι χολινεργικὴ. Ἐπίσης δὲν εἶναι ἀδρενεργικὴ καὶ ὁ εἰδικὸς νευροδιαβιβαστὴς τῆς ἀντιδράσεως αὐτῆς δὲν εἶναι γνωστὸς.

Τὰ *in vitro* δεδομένα, ἐξηγοῦν τρεῖς ἀντιδράσεις τοῦ οἰσοφάγου στὴν κατάποση. Τὸ ἐρέθισμα τῆς καταπόσεως συνοδεύεται σὲ πρώτη φάση ἀπὸ α) ἄμεση συστολή τῆς ἐπιμήκους στοιβάδας πού προκαλεῖ βράχυνση τοῦ οἰσοφάγου καὶ β) ἄμεση χάλαση τῆς κυκλοτεροῦς μυϊκῆς στοιβάδας. Ἡ χάλαση αὐτῆ γίνεται ἰδιαίτερα ἀντιληπτὴ στὸν σφιγκτήρα τοῦ ὁποῖου παύει ἡ τονικὴ σύσπαση καὶ πέφτει ἡ πίεση στὰ ἐπίπεδα τῆς γαστρικῆς, ἐνῶ τὸ σῶμα τοῦ οἰσοφάγου παραμένει σὲ χάλαση. Σὲ δεύτερη φάση ἡ ἐπιμήκης στοιβάδα χαλαρώνει καὶ τὸ μῆκος τοῦ οἰσοφάγου ἀποκαθίσταται, ἐνῶ ἀρχίζει ἡ συστολή τοῦ κυκλοτεροῦς μύος, συμβατὴ μὲ τὴν "ἀντίδραση μετὰ τὸ ἐρέθισμα". Ἡ συστολή αὐτῆ παίρνει περισταλτικὸ χαρακτήρα, ἀφοῦ ὁ λανθάνων χρόνος προοδευτικὰ πρὸς τὰ κάτω αὐξάνει. Ὄταν ἡ περισταλτικὴ συστολή φθάσει στὸν κατώτερο οἰσοφάγο ὁ σφιγκτήρας συσπᾶται πάλι στὴν ἀρχικὴ του τονικὴ πίεση (Weisbrodt, 1976).

Τὸ ὕψος περισταλτισμοῦ τοῦ λείου μύος ἐλαττώνεται μὲ τὴν χορήγηση ἀντιχολινεργικῶν (Kantrowitz et al, 1966) ἐνῶ χολινεργικοὶ παράγοντες ὅπως ἡ βετανεχόλη καὶ τὸ ἔδροφόνιο (ἀναστολέας τῆς χολινεστεράσης), αὐξάνουν τρεῖς πιέσεις τοῦ περισταλτικοῦ κύματος (Hollis καὶ Castell, 1976).



Ἡ πρόοδος τοῦ περισταλτισμοῦ δὲν ἐπηρεάζεται πάντως ἀπὸ τὴν ἀτροπίνη (Dodds et al, 1978β). Ἡ Μετοκλοπραμίδη, ἀνταγωνιστὴς τῆς ντοπαμίνης, αὐξάνει ἐπίσης τὶς περισταλτικὰς πιέσεις (Heitman καὶ Möller, 1970).

Τὰ ἀδρενεργικά νευρά δὲν θεωροῦνται ὅτι συμβάλλουν σημαντικὰ στὴν ρύθμιση τοῦ περισταλτισμοῦ. Οἱ α ὑποδοχεῖς εἶναι διεγερτικοί καὶ οἱ β ὑποδοχεῖς ἀνασταλτικοί στό σῶμα τοῦ οἰσοφάγου (Christensen, 1970). Ἐπίσης δὲν ἔχουν καταγραφεῖ σημαντικὲς ἐπιδράσεις στὸν οἰσοφαγικὸ περισταλτισμὸ, ὁρμονῶν πού ἔχουν δράσεις στὸν γαστροοισοφαγικὸ σφιγκτήρα, Ἔτσι ἡ γλυκαγόνη (Hogan et al, 1975) καὶ ἡ γαστρίνη (Hollis, Levine, Castell, 1972) δὲν ἐπιδρῶν στὸν περισταλτισμὸ.

Τὸ ὕψος τοῦ περισταλτισμοῦ ἐξαρτᾶται καὶ ἀπὸ τὴν παρουσία βλωμοῦ πού ἐπιδρᾶ μέσω τῶν κεντρομόλων αἰσθητικῶν ὤσεων πού προκαλεῖ. Ἡ σύγκριση τοῦ οἰσοφαγικοῦ περισταλτισμοῦ πού συνοδεύει τὴν "ξηρὴ κατάποση" (=κατάποση χωρὶς τὴν παρουσία ὑγρῆς ἢ στερεᾶς τροφῆς) μὲ τὸν περισταλτισμὸ στὴν κατάποση ὑγροῦ, ἔδειξε ὅτι ἡ παρουσία νεροῦ 2ml ἢ περισσοτέρου, σημαντικὰ ἐλαττώνει τὸ ποσοστὸ τῶν ἀπερισταλτικῶν συστολῶν καὶ αὐξάνει τὸ ὕψος πιέσεως τῶν συστολῶν (Hollis, Castell, 1975).

Τὸ ὕψος πιέσεων τοῦ περισταλτισμοῦ μεταβάλλεται κατὰ μῆκος τοῦ οἰσοφάγου, οὕτως ὥστε οἱ φυσιολογικὲς τιμὲς πού δίνονται πρέπει πάντα νὰ συνοδεύονται ἀπὸ ἀκριβῆ προσδιορισμὸ τοῦ ἐπιπέδου τοῦ οἰσοφάγου. Οἱ πιέσεις στὸν κατώτερο οἰσοφάγο εἶναι ὑψηλότερες. Ἡ περιοχὴ τοῦ οἰσοφάγου ὅπου τὰ ποσοστὰ γραμμωτοῦ καὶ λείου μυός εἶναι ἴσα, χαρακτηρίζεται ἀπὸ ἰδιαίτερα χαμηλὰς πιέσεις περισταλτισμοῦ. Ἡ περιοχὴ αὕτη καταγράφεται περίπου 4-6 cm κάτω ἀπὸ τὸ φαρυγγοοισοφαγικὸ σφιγκτήρα (Humphries, Castell, 1977).

Ἡ θερμοκρασία τοῦ βλωμοῦ ἐπηρεάζει τὸ χαρακτηριστικὸ τῆς συστολῆς. Κατὰ πόσεις ψυχροῦ νεροῦ (0-3°C) προκαλοῦν ἐλάττωση τῆς ταχύτητας τοῦ περισταλτισμοῦ, ἐλάττωση τῆς συχνότητος περισταλτισμοῦ καὶ αὐξηση τῆς διάρκειας τοῦ κύματος συστολῆς (Winship et al, 1970). Ἐπίσης ἐλάττωση τοῦ ὕψους τοῦ περισταλτισμοῦ ἔχει περιγραφεῖ (Meyer, Castell, 1981). Οἱ Meyer καὶ Castell ἔδειξαν ὅτι κατάποση ψυχρῶν ὑγρῶν, ἀρκετὰ γρήγορα, θά προκαλέσει προκάρδιο ἄλγος σ' ὅλα τὰ ἄτομα. Τὸ προκάρδιο αὐτὸ ἄλγος συνοδεύεται ἀπὸ διόταση τοῦ οἰσοφάγου, ἀπουσία περισταλτισμοῦ καὶ φυσιολογικὸ ἠλεκτροκαρδιογράφημα.



Καταπόσεις σε ταχεία διαδοχή (μεσοδιάστημα $< 5\text{sec}$) οδηγούν συχνά σε άπουσία περισταλτικής ανταπόκρισης. Αυτό εξηγείται από την περίοδο χαλάρωσης που προηγείται του οίσοφαγικού κύματος πίεσης και οφείλεται στις ανασταλτικές νευρικές ώσεις (Winship, Zboralske, 1967). Έναλλακτικά έχει προταθεί ή ερμηνεία της ύπαρξης "άνερέθιστης περιόδου" (Meyer, Gerhardt, Castell, 1981). Τό χρονικό διάστημα μεταξύ καταπόσεων πρέπει να είναι 15 τουλάχιστον sec ώστε να λάβει ή συστολή της καταπόσεως τό μέγιστό της ύψος.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β'

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΙΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ

Κύρια συνιστώσα του αντιαναγωγικού μηχανισμού, δηλαδή του μηχανισμού πού εμποδίζει την παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου προς τόν οίσοφαγο, θεωρείται σήμερα ό γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας. Ή άλλη κύρια λειτουργία αυτού του σφιγκτήρα είναι νά χαλαρώνει μέ τήν κατάποση, ώστε νά επιτρέπει τήν δίοδο τών τροφών στό στόμαχο.

Παλαιότεροι έρευνητές άμφέβαλλαν γιά τήν ύπαρξη σφιγκτήρα, όπου δέν εβρισκαν ζώνη μυϊκής παχύσεως στά άνατομικά παρασκευάσματα ή κατά τήν έγχείρηση (Ingelfinger, 1958). Πρόσφατες μελέτες πού χρησιμοποιούν διαδοχικές ιστολογικές τομές του κατωτέρου οίσοφαγου πειραματοζώων-άνθρώπου, έχουν προσδιορίσει ζώνη παχύσεως του κυκλοτερούς μυός, πού αντίστοιχεί στην περιοχή του σφιγκτήρα (Liebermann et al, 1979 * Seelig καί Goyal, 1978). Μετρήσεις τών ένδοσυλικών πιέσεων έχουν δείξει, ήδη από τό 1956, ότι βραχύ τμήμα του κατωτέρου άκρου του οίσοφαγου έμφανίζει πιέσεις ήρεμίας ύψηλότερες σέ σύγκριση μέ τόν υπόλοιπο οίσοφαγο καί τόν στόμαχο (Fyke et al, 1956). Ό "σφιγκτήρας" αυτός χαλαρώνει μέ τήν κατάποση (Fyke et al, 1956), τήν διάταση του οίσοφαγου (Ingelfinger, 1958) καί τήν διέγερση του πνευμονογαστρικού (Rattan καί Goyal, 1974). Είναι ένδιαφέρον ότι ό "σφιγκτήρας" διατηρείται καί όταν είναι παρεκτοπισμένος στον θώρακα, όπως συμβαίνει στις διασφραγματοκήλες (Mankling et al, 1965), έπομένως είναι ανεξάρτητος από τό διάφραγμα.

Ή εξέλιξη αυτή τών γνώσεών μας είχε σαν αποτέλεσμα νά αποδοθεί ή έπάρκεια του αντιαναγωγικού μηχανισμού αποκλειστικά στην έπάρκεια του φυσιολογικού γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα. Οι "τοπικοί άνατομικοί παράγοντες" πού παλαιότερα αποτελούσαν τήν μοναδική έξήγηση του αντιαναγωγικού μηχανισμού, θεωρήθηκαν τώρα άσήμαντοι. Έν τούτοις, προσεκτική μελέτη τών σφιγκτηρικών δεδομένων δείχνει ότι έξινγενείς δυνάμεις συμβάλλουν στις πιέσεις του σφιγκτήρα. Έτσι πολλοί έρευνητές άπόδειξαν άσυμμετρία τών πιέσεων κατά τήν περιφέρεια, μέ τίς ύψηλότερες πιέσεις στό άριστερό όπισθο-πλάγιο τεταρτημόριο του σφιγκτήρα (Kaye καί Showalter, 1971).



Ἐπίσης ὁ σφιγκτήρας αὐξάνεται ὅταν ἡ μελέτη γίνεται μέ τόν ἀσθενή στό ἀριστερό του πλάγιο (Babka et al, 1973). Ἡ σφιγκτηρική πίεση δέν ἀφορίζει σαφῶς τήν ομάδα τῶν ἀσθενῶν μέ γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ἀπό αὐτή τῶν ὑγιῶν μαρτύρων, ὑπάρχει δηλαδή ἕνας βαθμός "ἐπικαλύψεως" τῶν τιμῶν στίς δύο ομάδες (Miller et al, 1974). Συνεπῶς παρά τήν κεντρική σπουδαιότητα τοῦ σφιγκτήρα στόν ἀντιαναγωγικό μηχανισμό, εἶναι πιθανό ὅτι ὑπάρχει συμβολή καί ἐξωγενῶν παραγόντων. Αὐτοί εἶναι οἱ "τοπικοί ἀνατομικοί παράγοντες" (Κασιούμης 1977· Earlam, 1975).

Ἡ σχετική σημασία κάθε "ἀνατομικοῦ παράγοντα" δέν εἶναι ἀπόλυτα γνωστή, ἀφοῦ ἡ δράση τους δέν προσφέρεται σέ φυσιολογική μέτρηση. Πολλά πειραματικά δεδομένα, κυρίως στόν σκύλο, ἔχουν δώσει συχνά ἀντικρουόμενα ἀποτελέσματα. Σημαντικό πρόβλημα στίς μελέτες αὐτές εἶναι ἡ βασική διαφορά τοῦ οἰσοφάγου τοῦ σκύλου (πού ἀποτελεῖται κυρίως ἀπό γραμμωτό μῦ), ἀπό αὐτόν τοῦ ἀνθρώπου. Κύριοι ἀνατομικοί παράγοντες θεωροῦνται : α) Τό ἐνδοκοιλιακό τμήμα τοῦ οἰσοφάγου : ὅταν αὐξάνεται ἡ ἐνδοκοιλιακή πίεση, τό τμήμα αὐτό ὑπόκειται στίς ἴδιες πιέσεις καί συμπιέζεται β) Ἡ γαστροοισοφαγική γωνία γ) Ἡ βλεννογονική "ροζέτα" : ὁ ἐπιπλέον βλεννογόμος, ἀναγκαῖος ὅταν ἡ διάμετρος τοῦ οἰσοφάγου αὐξάνεται κατά τήν κατάποση, συσπᾶται στή φάση τῆς ἡρεμίας καί σχηματίζει τή "ροζέτα" δ) Τά σκέλη τοῦ διαφράγματος πού περιβάλλουν τό διαφραγματικό τμήμα ε) Ὁ φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος.

Ὡς πρός τόν γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα σημαντικά δεδομένα ἔχουν προκύψει κατά τά τελευταῖα χρόνια ὡς πρός I) τήν γένεσή του II) τόν μηχανισμό τῶν διακυμάνσεών του καί III) τόν μηχανισμό τῆς χαλάσεώς του.



I. ΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΥ ΓΑΣΤΡΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΥ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ

1. Μυογενείς παράγοντες

Σήμερα πιστεύεται ότι η τάση που παράγει ο γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας οφείλεται, σε μεγάλο μέρος, στις ένδογενείς (ιδιότητες του μυός του. Μελέτες με μικροηλεκτρόδια του δυναμικού της μεμβράνης των λειών μυϊκών κυττάρων του σφιγκτήρα, δίνουν τιμές -40 mv, σε αντίθεση με τιμές -50 , -60 mv από τον κυρίως οισοφαγό ή τον στόμαχο (Daniel et al, 1976). Μυϊκοί δακτύλιοι από τον σφιγκτήρα του όπλοσου χάνουν τον τόνο τους όταν έκτεθούν σε λουτρό χωρίς ασβέστιο (Fox και Daniel, 1979). Φάρμακα που αποκλείουν την είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα προκαλούν πτώση της σφιγκτηρικής πίεσης στα πειραματόζωα (Goyal και Rattan, 1980' Dent et al, 1978' Richter et al, 1982). Χλωριούχο ασβέστιο ένδοφλέβια αποκαθιστά μερικά την πίεση του σφιγκτήρα που είχε ελαττωθεί από την βεραπαμίλη (Dent et al, 1978). Το νιτροπρωσσικό νάτριο ελαττώνει το σφιγκτήρα μέσω μεταβολών του ένδοκυττάρου ασβεστίου (Dent et al, 1979). Από τα παραπάνω δεδομένα θεωρείται πιθανό ότι αύξημένη διαπερατότητα στο ασβέστιο της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων του σφιγκτήρα, οδηγεί σε μερική εκπόλωση με αποτέλεσμα ενεργοποίηση των μυοϊνιδίων και τονική σύσπαση του σφιγκτήρα.

Μυϊκή τάση του σφιγκτήρα μπορεί να διατηρηθεί χωρίς νευρογενείς παράγοντες. Μυϊκοί δακτύλιοι μπορούν να παρασκευασθούν από τον κατώτερο οίσοφαγο, τον σφιγκτήρα και τον στόμαχο και να μελετηθούν οι καμπύλες τους μήκους-τάσεως. Μεταβάλλεται δηλαδή σταδιακά, με μικροκοχλίο, το μήκος κάθε δακτυλίου και μετρείται η αντίστοιχη τάση που παράγει ο δακτύλιος σε κάθε μήκος. Οι καμπύλες αυτές-αντίστοιχες με τις καμπύλες Starling στην καρδιά-δείχνουν για τους δακτύλιους από τον σφιγκτήρα, "στροφή προς το άριστερό", δηλαδή για όρισμένο μήκος παράγουν περισσότερη τάση. Είναι σημαντικό ότι η ιδιότητα αυτή δεν καταργείται όταν προστεθεί στο ύδατόλουτρο, ή νευροτοξίνη τετροδοτοξίνη, συνεπώς είναι αμιγώς μυογενής (Christensen και Conklin, 1973). In vivo μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η τάση του σφιγκτήρα αυξάνεται, όταν αυξάνεται σταδιακά ή διάμετρος του μανομετρικού σωλήνα (Biancani et al, 1975) και το φαινόμενο αυτό έχει την ίδια φυσιολογική βάση.



Δεδομένα in vivo στο όπασσον δείχνουν ότι ή σφιγκτηρική πίεση δέν επηρεάζεται από τήν βαγοτομή (Rattan καί Goyal, 1974) ή τήν τετροδοτοξίνη, ουνεπώς ή πίεση αὐτή εἶναι στο όπασσον αμιγώς μυογενής (Goyal καί Rattan, 1976).

2. Νευρογενεῖς παράγοντες

Σέ αντίθεση μέ τό όπασσον, στόν άνθρωπο καί τόν σκύλο ή σφιγκτηρική τάση εἶναι μυογενής σέ σημαντικό ποσοστό, όχι όμως έξ ολοκλήρου. Χορήγηση άτροπίνης προκαλεῖ πτώση τῆς πίεσεως καί αὐτό ύποδηλώνει τή συμμετοχή χολινεργικοῦ νευρικοῦ μηχανισμοῦ ((Lind et al, 1968). Ἡ βαγοτομή δέν μεταβάλλει τήν σφιγκτηρική πίεση καί δέν εἶναι πιθανό ότι οί χολινεργικές διεγερτικές ίνες φέρονται διά τοῦ πνευμονογαστρικοῦ (Cohen, 1981). Ἡ χολινεργική συμβολή στόν σφιγκτηρικό τόνο μπορεῖ νά όφείλεται στά ένδοτοιχωματικά νευρικά πλέγματα ή σέ χολινεργικές ίνες πού φέρονται στά σπλαγχνικά νεῦρα (Fournet et al, 1979 · Cohen, 1981).

Ἐκτός από τίς χολινεργικές διεγερτικές ίνες ό σφιγκτήρας έχει καί άδρενεργική διεγερτική νεύρωση (Zfass et al, 1970). Οί α-άδρενεργικοί νευροδιαβιβαστές αὐξάνουν τήν σφιγκτηρική πίεση ένῶ οί β-άδρενεργικοί νευροδιαβιβαστές τήν έλαττώνουν. Ἀντίθετα οί α-άδρενεργικοί άναστολεῖς έλαττώνουν τήν πίεση, ένῶ οί β-άναστολεῖς τήν αὐξάνουν. Ὁ γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας φέρεi καί άνασταλτική νεύρωση, "μή άδρενεργική - μή χολινεργική", πού εἶναι πολύ σημαντική για τή φυσιολογική του χάλαση.

II. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΩΣ ΤΗΣ ΣΦΙΓΚΤΗΡΙΚΗΣ ΠΙΕΣΕΩΣ

Ἡ πίεση ήρεμίας τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα μεταβάλλεται σημαντικά από λεπτό σέ λεπτό καί παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις σέ διάστημα ώρων. Οί μεταβολές αὐτές όφείλονται στην επίδραση νευρογενών καί πιθανώς καί όρμονικῶν παραγόντων πάνω στόν βασικό μυογενή τόνο τοῦ σφιγκτήρα.

1. Νευρογενεῖς παράγοντες

Ὁ σφιγκτηρικός τόνος τροποποιεῖται από συνεχεῖς νευρογενεῖς επιδράσεις, διεγερτικές ή άνασταλτικές. Ἰδιαίτερο ένδιαφέρον παρουσιάζουν οί μεταβολές τοῦ σφιγκτηρικοῦ τόνου κατά τήν αύξηση τῆς ένδοκοιλιακής πίεσεως καί



κατά τή διάρκεια γαστρικών συσπάσεων.

Ἀπότομη αύξηση τής γαστρικής πιέσεως, ὅπως γίνεται στόν βήχα, τήν άσ-
κηση, όταν ακήβουμε κτλ., θά μπορούσε νά προκαλέσει γαστροοισοφαγική παλιν-
δρόμηση σέ φυσιολογικά άτομα άν δέν συνοδεύονται από σύγχρονη σημαντική αύ-
ξηση τής σφιγκτηρικής πιέσεως. Ἡ αύξηση αύτή θεωρεΐται νευρογενής καί προ-
καλεΐται από άντανακλαστικό μέ τή μεσολάβηση τοῦ πνευμονογαστρικοῦ* καταρ-
γεΐται μέ τήν άτροπίνη (Lind et al, 1968) καί τήν βαγοτομή (Crispin et al,
1967).

Νευρογενής εΐναι καί ἡ σημαντική αύξηση τής σφιγκτηρικής πιέσεως πού
παρατηρεΐται κατά τήν διάρκεια γαστρικών συσπάσεων (Diamant καί Akin, 1972).
Ἐνδιαφέρον πρακτικό καί θεωρητικό παρουσιάζουν οί έντονες συστολές τοῦ σφιγ-
κτῆρα σύγχρονα μέ τήν καταγραφή στό στόμαχο τής φάσεως III τοῦ "μεταναστευ-
τικοῦ κινητικοῦ συμπλέγματος". Τό "μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα" ξεκινά
κατά τήν περίοδο νηστείας από τόν στόμαχο καί προχωρεΐ σταθερά πός τά κάτω,
διατρέχοντας ὅλο τό λεπτό έντερο μέχρι τοῦ τελικοῦ εΐλεοῦ. Ἡ δραστη-
ριότητα τοῦ συμπλέγματος παρουσιάζει σέ κάθε θέση διάφορες φάσεις I, II,
III καί IV, έκ τῶν ὁποίων ἡ III εΐναι ἡ φάση τῶν έντόνων συσπάσεων. Οί σφιγ-
κτηρικές συσπάσεις, όταν ἡ φάση III γράφεται στό στόμαχο, ἔχουν σκοπό νά
προστατεύσουν από τήν γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Ἡ προσαρμογή αύτή γί-
νεται μέ τήν μεσολάβηση τοῦ πνευμονογαστρικοῦ (Diamant et al, 1979).

2. Ὁρμονικοί παράγοντες

Πολλές ὁρμόνες όταν χορηγηθοῦν σέ φαρμακολογικές δόσεις ἔχουν επί-
δραση, θετική ἢ άρνητική, στόν γαστροοισοφαγικό σφιγκτῆρα. Κατά πόσο οί
δράσεις αύτές ἔχουν καί φυσιολογικό ρόλο, πολύ δέ περισσότερο κλινικό ρόλο,
εΐναι δυσκολότερο νά άποδειχθεΐ.

α) Π ρ ο γ ε σ τ ε ρ ό ν η : Ἐχει δράσεις στόν σφιγκτῆρα πού εΐναι ἰ-
διαίτερα σημαντικές κλινικά. Στή δράση της άφείλεται ἡ ελάττωση τοῦ σφιγκτῆ-
ρα στό τελικό στάδιο τοῦ φυσιολογικοῦ καταμήνιου κύκλου, καθώς καί στίς γυ-
ναϊκες πού παίρνουν άντισυλληπτικά χάπια. Ἐπίσης κατά τήν διάρκεια τής έγ-
κυμοσύνης οί σφιγκτηρικές πιέσεις προοδευτικά ελαττώνονται (Dodds, Dent καί
Hogan, 1978a* Van Thiel et al, 1976, 1979). Οί μεταβολές αύτές συσχετίζον-
ται καλά μέ τά επίπεδα τής προγεστερόνης.



β) Γ α σ τ ρ ί ν η : Ἡ Γαστρίνη εἶναι πεπτίδιο ἀπὸ δέκα ἐπτὰ ἀμινοξέα. Ἐκκρίνεται κυρίως ἀπὸ τὸ ἄντρο τοῦ στομάχου καὶ τὸ ἀρχικὸ τμήμα τοῦ δωδεκαδακτύλου. Κυκλοφορεῖ στὸ αἷμα σὲ διάφορες μοριακὲς μορφές (Walsh, Grossman, 1975).

Ἡ γαστρίνη χορηγούμενη ὑποδόρια (Castell, Harris, 1970) ἢ ἐνδοφλέβια κατὰ ὤσεις (Cohen, Lipshutz, 1971a) προκαλεῖ αὐξηση τῆς σφινκτηρικῆς πίεσεως. Μετὰ ἐνδοφλέβια ὤση ἢ πίεση ἀρχίζει νὰ αὐξάνεται μέσα σὲ ἓνα λεπτὸ. Φθάνει τὴν μέγιστη τιμὴ στὸ 3ο λεπτὸ καὶ ἀποκαθίσταται στὴν ἀρχικὴ τιμὴ μετὰ 10 λεπτά. Ἡ μέγιστη αὐξηση παρατηρεῖται μετὰ δόση 0,7 mg/kg σωματικοῦ βάρους γαστρίνης I καὶ συνίσταται στὴν αὐξηση τῆς ἐντάσεως τοῦ ἀρχικοῦ τόνου κατὰ 5 φορές.

Εἶναι λοιπὸν σαφές ὅτι ἡ γαστρίνη σὲ φαρμακολογικὲς δόσεις, αὐξάνει τὴν σφινκτηρικὴ πίεση. Ἡ θεμελίωση τοῦ πιθανοῦ ρόλου τῆς γαστρίνης σάν φυσιολογικοῦ ἐρεθίσματος γιὰ τὴ ρύθμιση τῆς λειτουργίας τοῦ "σφινκτήρα" εἶναι δυσχερέστερη. Ἐν τούτοις, τέτοιος ρόλος ὑποδηλώνεται ἀπὸ τὸ γεγονός ὅτι πρωτεϊνικὸ γεῦμα προκαλεῖ σημαντικὴ αὐξηση στὴν πίεση καὶ σύγχρονη αὐξηση τῆς γαστρίνης τοῦ ὄρου (Roszkowski et al, 1973). Ἡ αὐξηση αὐτὴ δὲν παρατηρεῖται ὅταν τὸ γεῦμα περιέχει λίπος ἢ ὑδατάνθρακες (Morris et al, 1974· Nebel, Castell, 1972). Ἔτσι κατὰ τὴν διάρκειά τοῦ πρωτεϊνικοῦ γεύματος ἡ σφινκτηρικὴ πίεση αὐξάνεται σύγχρονα μὲ τὴ μέγιστη ἔκκριση ὀξέος, ὑποδηλώνοντας ὁρμονικὸν ἔλεγχο τοῦ "σφινκτήρα" πού προκαλεῖ αὐξηση τῆς ἰσχύος του ἀκριβῶς ὅταν ἡ αὐξηση αὐτὴ εἶναι ἀναγκαία.

Ἐπίσης κατὰ τὴν διάρκειά συνεχοῦς ἐνδοφλεβίου ἐγχύσεως γαστρίνης I σὲ δόση πού προκαλεῖ φυσιολογικὴ αὐξηση τῆς γαστρίνης τοῦ ὄρου (δηλαδὴ αὐξηση παρόμοια μὲ αὐτὴ πού παρατηρεῖται μετὰ πρωτεϊνικὸ γεῦμα), οἱ σφινκτηρικὲς πιέσεις αὐξάνουν σὲ μικρὸ ἀλλὰ στατιστικὰ σημαντικὸ βαθμὸ 4 mm Hg (Freeland et al, 1975).

Παρ' ὅλα αὐτὰ ὑπάρχουν παρατηρήσεις πού ἀμφισβητοῦν τὴν σημασία τῆς γαστρίνης στὴν σφινκτηρικὴ ρύθμιση : Δὲν ὑπάρχει συσχέτιση μεταξὺ σφινκτηρικῆς πίεσεως καὶ τῆς τιμῆς τῆς γαστρίνης τοῦ ὄρου κατὰ τὴν νηστεία (Dodds, Hogan, Miller, 1975). Ἀσθενεῖς πού ὑποβλήθηκαν σὲ ἀντρεκτομὴ ἔχουν πιέσεις παρόμοιες μὲ τὰ φυσιολογικὰ ἄτομα ἀν καὶ ἡ γαστρίνη τοῦ



όρου τους είναι σημαντικό έλαττωμένη. Οι ίδιοι άσθενείς παρουσιάζουν αύξη-ση τής σφιγκτηρικής πίεσεως μετά γεύμα ύδρολυμένης πρωτεΐνης χωρίς σημαν-τική αύξηση τής γαστρίνης όρου (Morris et al, 1974). Ή άρχική παρατήρηση ότι ή άλκαλινοποίηση του γαστρικού άντρου αύξάνει και ένχυση όξέος έλατ-τώνει τήν σφιγκτηρική πίεση είχε έρμηνευθεί με τήν ύπόθεση ότι γίνεται έκ-κριση γαστρίνης κατά τήν άλκαλινοποίηση και καταστολή τής έκκρίσεως της κατά τήν ένχυση όξέος (Castell, Harris, 1970· Castell, Levine, 1971) και θεω-ρήθηκε ότι ύποστηρίζει τόν φυσιολογικό ρόλο τής γαστρίνης στήν σφιγκτηρική ρύθμιση. Έν τούτοις, όταν ή μέτρηση τής γαστρίνης του όρου έγινε δυνατή, οι μεταβολές στα επίπεδα γαστρίνης πού είχαν ύποτεθεί δέν επιβεβαιώθηκαν (Higgs et al, 1974).

Συμπερασματικά ή δράση τής γαστρίνης στον σφιγκτήρα δέν είναι άπόλυτα σαφής. Δέν φαίνεται νά είναι σημαντική στήν γένεση του τόνου, άλλό συμβάλ-λει στις προσαρμοστικές μεταβολές του σφιγκτήρα όπως π.χ. μετά γεύμα.

γ) Χ ο λ ο κ υ σ τ ο κ ι ν ί ν η : Ή χολοκυστοκινίνη είναι πολυπεπίδιο πού άποτελείται από 33 άμινοξέα με δομικές όμοιότητες με τήν γαστρίνη (6ς πρός τά 5 τελικά άμινοξέα). Έκκρίνεται από τόν βλεννογόνο του άνω τμήματος του λεπτού έντέρου μετά λήψη τροφής πού περιέχει λίπη, άμινοξέα καθώς και μετά επίδραση όξέος.

Έξωγενής χορήγηση χολοκυστοκινίνης (όλοκλήρου του μορίου ή του όκτα-πεπίδιου τής χολοκυστοκινίνης) έλαττώνει τήν σφιγκτηρική πίεση (Fisher et al, 1975· Resin et al, 1973). Ή έλάττωση είναι άνάλογη τής χορηγούμενης δό-σεως και ή μέγιστη άνταπόκριση παρατηρείται 4 λεπτά μετά τήν χορήγηση του όκταπεπίδιου.

Γεύμα πού περιέχει λίπος προκαλεί μεγαλύτερη του 40% έλάττωση τής σφιγ-κτηρικής πίεσεως 25 λεπτά μετά τήν λήψη (Nebel, Castell, 1973). Ή πιθανώ-τερη έρμηνεία είναι ότι ή έκκρινόμενη χολοκυστοκινίνη προκαλεί τήν μείωση τής άναπτυσσόμενης πίεσεως. Έχει επίσης άποδειχθεί ότι τό λίπος στο γεύμα άν-ταγωνίζεται τήν αύξηση τής σφιγκτηρικής πίεσεως πού θά άναμενόταν από τήν παρουσία πρωτεΐνης στο γεύμα (σάν άποτέλεσμα έκκρίσεως γαστρίνης). Έξ άλλου λίπος στο γεύμα έλαττώνει τήν άνταπόκριση του σφιγκτήρα στήν ένχυ-ση πενταγαστρίνης (Nebel, Castell, 1973) με τρόπο πού ύποδηλώνει άνταγωνισ-



μό πάνω σ'ένα όρμονικό ύποδοχέα (competitive antagonism).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ή δράση τής χολοκυστοκινίνης στόν σφιγκτήρα είναι ή συνισταμένη δύο αντίθετων δράσεων : α) διεγερτικής δράσεως, άπ'εύθείας πάνω στόν λείο μύ και β) έμμεσης άνασταλτικής δράσεως, διεγείροντας τά άνασταλτικά νεύρα πού προκαλούν σφιγκτηρική χάλαση (Behar και Biancani, 1977).

δ) Έ κ κ ρ ι μ α τ ί ν η : Ή έκκριματίνη είναι πολυπεπίδιο από 27 άμινοξέα πού έκκρίνεται από τό άνω τμήμα τοϋ λεπτοϋ έντέρου κατά τήν παρουσία σ'αυτό δξινου περιεχόμενου.

Ή ένδογενής έκκρισή της μέ τήν έγχυση διαλύματος 0.1 N ύδροχλωρικού όξέος στό δωδεκαδάκτυλο είτε ή έξωγενής χορήγηση τής όρμόνης, άνταγωνίζεται τήν επίδραση τής ένδοφλέβιας γαστρίνης στόν "σφιγκτήρα" (Lipshutz, Cohen, 1975). Ή παρουσία έκκριματίνης άνωπώνει τόν οϋδό τής δόσεως τής γαστρίνης, πού έχει επίδραση στόν "σφιγκτήρα" ή μέγιστη όμως αύξηση τής πιέσεως μπορεί άκόμη νά έπιτευχθεί μέ ύψηλότερες δόσεις γαστρίνης (competitive antagonism). Τά ίδια άποτελέσματα έπιτυγχάνονται στις in vitro μελέτες μέ σφιγκτηρικό κυκλοτερή μύ.

Ή έγχυση όξέος στό δωδεκαδάκτυλο ή ή έξωγενής χορήγηση τής έκκριματίνης σέ δόση 1 U/kg πού προκαλεί μέγιστη παγκρεατική έκκριση, δέν μεταβάλλουν τήν σφιγκτηρική πίεση.

ε) Γ λ υ κ α γ ό ν η : Ή γλυκαγόνη έχει σημαντική μοριακήν όμοιότητα μέ τήν έκκριματίνη -(ταυτόσημα 14 άμινοξέα). Έκκρίνεται από τά νησινδιακά κύτταρα τοϋ παγκρέατος και τόν βλεννογόνο τοϋ λεπτοϋ έντέρου (έντερογλυκαγόνη) μετά λήψη γλυκόζης ή τριγλυκεριδίων μέ μακρές άλύσεις.

Χορήγηση γλυκαγόνης 10 mg/kg ένδομυϊκά προκαλεί ελάττωση τής σφιγκτηρικής πιέσεως κατά 50% σέ 5 λεπτά (Jaffer et al, 1974· Makhilouf, Schorr, 1974) και άνταγωνίζεται τήν άνταπόκριση τοϋ σφιγκτήρα στήν πενταγαστρίνη (Jennwein et al, 1973) όχι όμως μέ άνταγωνισμό για τόν ίδιο ύποδοχέα (non-competitive antagonism).

Ένδογενής έκκριση μετά ένδοφλέβια έγχυση βαλίνης δέν έχει επίδραση στόν σφιγκτήρα και πιστεύεται ότι ή γλυκαγόνη δέν έχει σημαντική φυσιολογική επίδραση στή ρύθμιση τής βασικής σφιγκτηρικής πιέσεως.



στ) **Άγγειοδραστικό έντερικό πεπτιδίο (VIP):** Είναι πολυπεπτιδίο πού έχει δομικές ομοιότητες με την έκκριματίνη και την γλυκαγόνη. Έχει απομονωθεί με ανοσολογικές μεθόδους στον εγκέφαλο και στο ένδογενές νευρικό σύστημα του πεπτικού σωλήνα (ένδοτοιχωστικά νευρικά πλέγματα). Με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού αναδεικνύονται κύτταρα πού περιέχουν VIP στην γαγγλιακή περιοχή του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα (Uddman et al, 1978). Το VIP ελαττώνει τη σφιγκτηρική πίεση στο όπλοσον (Rattan et al, 1977). Έκτός από την βασική πίεση του σφιγκτήρα έχει βρεθεί να ελαττώνει και την πίεση μετά χορήγηση πενταγαστρίνης. Η δράση αυτή ήταν πιο ισχυρή από την δράση έκκριματίνης και γλυκαγόνης (Siegel et al, 1979) θεωρείται σήμερα πιθανό ότι το VIP είναι ο νευροδιαβιβαστής του μή χολινεργικού, μή αδρενεργικού νευρικού συστήματος του οποίου μία από τις σημαντικότερες δράσεις είναι ή σφιγκτηρική χάλαση.

ζ) **Γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδίο (GIP):** Είναι πεπτιδίο με 43 αμινοξέα. Η ένδοδεκαδακτυλική ένχυση γλυκόζης, έρεθισμα για την έκκριση GIP, ελαττώνει την σφιγκτηρική πίεση. Ένδοβλέβια χορηγούμενο GIP ελαττώνει την πίεση για 75 λεπτά (Sinar et al, 1978).

η) **Μοτιλίλη:** Η μοτιλίλη είναι έντερικό πεπτιδίο με ειδικές δράσεις στην κινητικότητα του πεπτικού. Έχει παραχθεί και συνθετικό. Έγχυση συνθετικής μοτιλίλης προκαλεί δόσοεξαρτημένη αύξηση της σφιγκτηρικής πίεσεως (Domschke et al, 1976, Meisner et al, 1976). Τα έπιπεδα μοτιλίλης στο πλάσμα συνδέονται στενά με την έναρξη της φάσεως III του "μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος" (Peeters et al, 1980).

θ) **Καλιτονίνη:** Η έγχυση καλιτονίνης δέν έχει επίδραση στον σφιγκτήρα έπιδρά όμως ανταγωνιστικά ως προς τις έπιδράσεις χορηγούμενης γαστρίνης (Waldeck et al, 1973).

III. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΧΑΛΑΣΕΩΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΥ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ

Η ανασταλτική νεύρωση του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα είναι πολύ σημαντική για την χάλασή του. Οι προγαγγλιακές ίνες φέρονται με το πνευμονογαστρικό (Rattan και Goyal, 1974) και κάνουν σύναψη με τα γαγγλιακά κύτταρα του οίσοφαγικού πλέγματος. Ο νευροδιαβιβαστής της σύναψης αυτής



είναι ή άκετυλ-χολίνη ένώ ό νευροδιαβιβαστής τών μεταγαγγλιακών ίνών εί-
ναι άγνωστος, πιθανώς όμως είναι τό VIP.

Ό μηχανισμός χαλάσεως έχει μελετηθεί μέ πειράματα in vitro και
in vivo. In vitro μυϊκοί δακτύλιοι από τήν περιοχή του σφιγκτήρα χαλαρώ-
νουν όταν ύποστούν ήλεκτρικό έρέθισμα. Η χάλαση καταργείται από τήν νευ-
ροτοξίνη, τετροδοτοξίνη, συνεπώς δέν είναι άπλως μυογενές φαινόμενο άλ-
λά γίνεται μέ τήν μεσολάβηση τών ένδοτοιχωματικών νεύρων. Η αντίδραση
της χαλάσεως δέν καταργείται μέ άδρενεργικούς ή χολινεργικούς άνταγωνι-
στές, συνεπώς ή νευροδιαβιβαστική ούσία της χαλάσεως δέν είναι άκετυλ-χο-
λίνη ή κατεχολαμίνη (Tuch και Cohen, 1973· Cohen, 1974). Η σημασία τών έν-
δογενών νευρικών πλεγμάτων φαίνεται από τό γεγονός ότι άμφοτερόπλευρη αύχε-
νική βαγοτομή δέν καταργεί τήν χάλαση μέ τήν κατάποση in vivo (Christensen
et al, 1973). Πειράματα κατά τά όποια έφαρμόζεται έρεθισμός του περιφε-
ρικού σκέλους του πνευμονογαστρικού πού έχει διαταμεί στον αύχένα, δείχ-
νουν σφιγκτηρική χάλαση μέ τόν έρεθισμό (Rattan και Goyal 1974· Mann et al,
1968· Carveth et al, 1962· Goyal και Rattan, 1975). Η χάλαση αύτή δέν καταρ-
γείται πάλι από άδρενεργικούς και χολινεργικούς άναστολείς. Παλαιότερα πι-
στευόταν ότι ή νευροδιαβιβαστική ούσία ήταν ή A.T.P. άποδείχτηκε όμως ότι
ούτε ή A.T.P. ούτε ή άδενοσίνη είναι ό άνασταλτικός νευροδιαβιβαστής (Rat-
tan και Goyal, 1980). Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι άντισώματα κατά του VIP
άναστέλλουν μερικά τήν σφιγκτηρική χάλαση στό όπόσσο, συνεπώς είναι πιθα-
νό ότι τό πεπτίδιο αύτό είναι ό "μή άδρενεργικός, μή χολινεργικός" νευρο-
διαβιβαστής (Goyal, Rattan και Sa'id, 1980).

Άπό τά παραπάνω δεδομένα είναι φανερό ότι ύπάρχει μηχανισμός για τή
χάλαση, τόσο μέ μόνη τήν ένεργοποίηση τών νευρικών πλεγμάτων του οίσοφάγου
και χωρίς τήν παρεμβολή έξωγενών νεύρων, όσο και μέ τήν ένεργοποίηση έξω-
γενών νεύρων (πνευμονογαστρικού). Η σχετική συμβολή καθ'ένός από τούς δύο
μηχανισμούς in vivo, δέν είναι γνωστή.

Έκτός από τή χάλαση πού φυσιολογικά άκολουθεϊ τήν κατάποση, έχει
πρόσφατα περιγραφεί τό φαινόμενο της "αυτόματης" χαλάσεως του σφιγκτήρα.



Η "απρόσφορη" αυτή χάλυση, διάρκειας 10-20 sec, έχει παρατηρηθεί σε μελέτες παρατεταμένης καταγραφής του σφικτήρα και του οίσοφαικού ΡΗ σε υγιείς έθελοντές και μπορεί να οδηγήσει σε γαστροοίσοφαική παλινδρόμηση άσχετα από την βασική πίεση του σφικτήρα (Dent et al, 1980).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ'

ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Ο προσδιορισμός των ένδοσουλκων πιέσεων του οίσοφαγου ταυτόχρονα από διάφορα σημεία του, μας δίνει αντίληψη της "κινητικότητα" του όργανου. Η μανομετρία, αρχικά μέθοδος μελέτης της φυσιολογίας, έχει σήμερα αναπτυχθεί σε σημαντική διαγνωστική εξέταση. Κατά την μανομετρική εξέταση καταγράφονται : α) Η πίεση ή ισχύς των σφιγκτήρων που αφορίζουν τον οίσοφαγο στο κάτω και άνω άκρο του, δηλαδή του γαστροοισοφαγικού και φαρυγγιοοισοφαγικού σφιγκτήρα αντίστοιχα, β) Η χάλαση των σφιγκτήρων ταυτόχρονα με την κατάποση και γ) Ο περισταλτισμός που διατρέχει τον οίσοφαγο με κάθε κατάποση. Ο φαρυγγικός περισταλτισμός και ο συντονισμός του με την χάλαση του φαρυγγιοοισοφαγικού σφιγκτήρα μπορούν επίσης να καταγραφούν. Παθολογική καταγραφή μπορεί να αφορά κάθε μία από τις παραπάνω παραμέτρους. Χρησιμοποιούμε σήμερα δύο συστήματα καταγραφής : τό σύστημα με έγχυση και έξωοισοφαγικούς μεταλλάκτες πιέσεως και τό σύστημα με ένδοοισοφαγικούς μεταλλάκτες πιέσεως, χωρίς έγχυση.

I. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

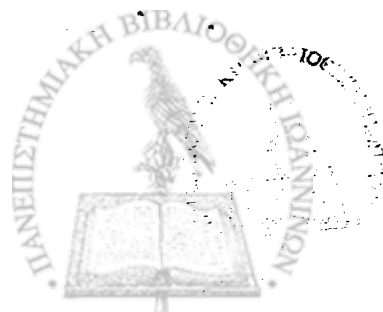
1. Σύστημα με έγχυση

Στό σύστημα αυτό ο μανομετρικός σωλήνας είναι δέσμη από τρεις συνήθως (ή και περισσότερους) καθετήρες που κατασκευάζονται από πολυβινύλιο και συγκολλώνται μεταξύ τους στον επιμήκη άξονα. Μετά τη συγκόλληση ανοίγεται όπή σε κάθε σωλήνα, σε διάφορο πρυσανατολισμό κατά την περιφέρεια νοητής εγκάρσιας τομής του. Η απόσταση μεταξύ των όπων είναι συνήθως 5 cm, αλλά τόσο η απόσταση αυτή, όσο και η διάταξη των όπων μπορεί να ποικίλλει σε διάφορες συσκευές. Ο σωλήνας είναι βαθμολογημένος κατά έκαστόμετρο και σαν μηδέν θεωρείται η θέση μιας από τις όπες. Οι καθετήρες αποφράσσονται με ακτινοσκοιρό δείκτη σ' ένα σημείο πέρα από την όπή. (Dodds, 1976). Οι μανομετρικοί καθετήρες - από τις όπες των όποιων γίνεται ή λήψη πιέσεων - συνδέονται με έξωτερικούς μεταλλάκτες πιέσεως (μεταλλάκτες που λειτουργούν με έκτόπιση νερού). Οι μεταλλάκτες πρέπει να το-

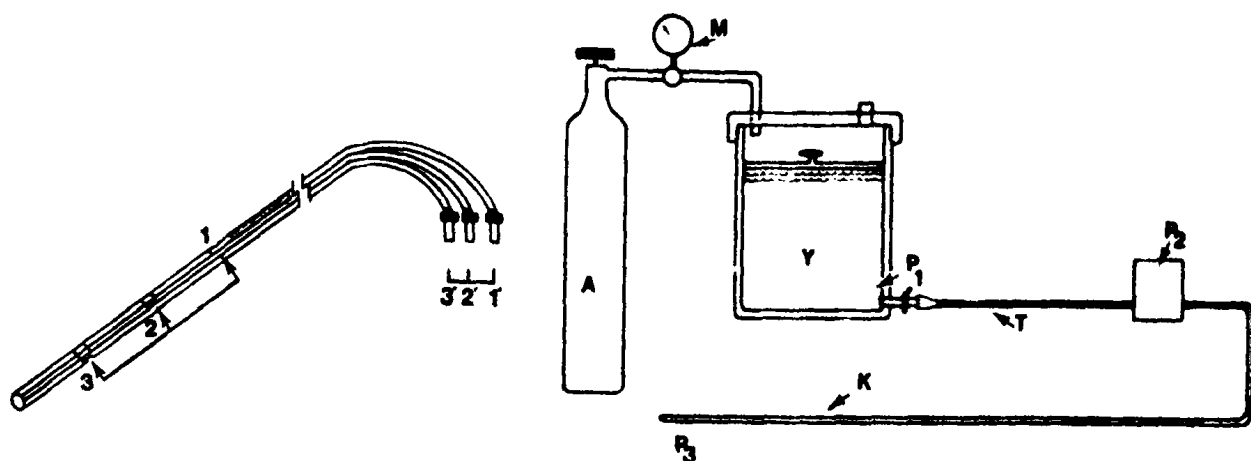


ποθετούνται στο επίπεδο της μεσο-μυοκαρδιαίας γραμμής, πού αντιστοιχεί στο επίπεδο λήψης μέσα στον οίσοφάγο όταν ο ασθενής είναι σε ύπτια θέση (Dodds, 1976).

Η καταγραφή πιέσεων με το παραπάνω σύστημα, είναι ακριβής μόνο όταν υπάρχει συνεχής έγχυση νερού διά των καθετήρων κατά την διάρκεια των μετρήσεων. Έχει αποδειχθεί ότι καθετήρες χωρίς συνεχή έγχυση νερού πού συνδέονται με έξωτερικούς μεταλλάκτες πιέσεων, δίνουν τιμές πιέσεων πολύ χαμηλότερες από τις πραγματικές. Βαθμιαία αύξηση της ροής έγχυσης έχει σαν αποτέλεσμα βαθμιαία αύξηση των πιέσεων πού καταγράφονται και η καταγραφή γίνεται όλο και περισσότερο ακριβής (Pope, 1972). Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η περισταλτική συστολή προκαλεί διαδοχική σε κάθε επίπεδο σύμπτωση των τοιχωμάτων του οίσοφάγου και απόφραξη των όπών του μονομετρικού σωλήνα. Η ροή έγχυσης πρέπει να είναι ταχεία, ώστε να προκληθεί μέσα στον οίσοφάγο ταχεία αύξηση πιέσεως, ικανής να υπερπηδήσει την απόφραξη σε χρόνο πού συμπίπτει με την κορυφή της καμπύλης της ένδοοισοφαγικής πιέσεως και όχι με το κατώτερο σκέλος της. Η σταθερή έγχυση των μονομετρικών καθετήρων γίνεται συνήθως συνδέοντας τους με σύριγγες τό έμβολο των οποίων κινείται από άντλία σταθερής έγχυσης. Η πιστότητα καταγραφής του συστήματος εξαρτάται από τό χαρακτηριστικά της καταγραφόμενης καμπύλης πιέσεως, καθώς και τό χαρακτηριστικά του συστήματος (Stef et al, 1974 · Zabinski et al, 1975) και είναι α) ανάλογη της διάρκειας της καμπύλης β) αντίστροφα ανάλογη του ύψους της, γ) ανάλογη της ροής έγχυσης και δ) αντίστροφα ανάλογη της διατασιμότητας. Έτσι για την καταγραφή κυμάτων βραχείας διάρκειας και ύψηλης πιέσεως, απαιτείται ύψηλή ροή έγχυσης και χαμηλή διατασιμότητα. Σε περιπτώσεις ύψηλης διατασιμότητας, όταν οι μεταβολές των ένδοοισοφαγικών πιέσεων είναι ταχείες, η "δραστική ροή έγχυσης" πέφτει. Η όλική διατασιμότητα περιλαμβάνει την διατασιμότητα της άντλίας σταθερής έγχυσης, της σύριγγας και των καθετήρων. Η χρήση κατάλληλης συσκευής σταθερής έγχυσης και η λίπανση των συρίγγων ελαττώνει την διατασιμότητα αλλά η πιστότητα καταγραφής εξακολουθεί να υπολείπεται..



Τό πρόβλημα τής διατασιμότητας του συστήματος καί τής ακρίβειας τών καταγραφόμενων πιέσεων επιλύεται μέ τήν χρησιμοποίηση του πνευμο-υδραυλικού τριχοειδούς συστήματος έγχύσεως (Arndorfer et al, 1977) πού παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα :



Ο μανομετρικός σωλήνας, στο άριστερό μέρος του σχήματος, έχει τρεις όπες για τήν λήψη πιέσεων (1,2,3) πού αντίστοιχοῦν στους τρεις καθετήρες 1', 2', 3' (συγκολλημένους μεταξύ τους).

Αζωτο υπό πίεση στην φιάλη A μπορεί νά διατηρεί σταθερή ὕψηλή πίεση στο δοχείο Y πού περιέχει νερό ($P_1=1000$ mm Hg). Τό δοχείο αυτό συνδέεται μέ τόν μεταλλάκτη πιέσεων P_2 μέ τήν παρεμβολή του τριχοειδούς χαλύβδινου σωλήνα T. Τό μήκος καί ἡ διάμετρος του σωλήνα είναι ὑπολογισμένα ἔτσι ὥστε ἡ ροή νά είναι 0.6 ml/min, ἐφ' ὅσον $P_1=1000$ mm Hg καί $P_2=0$. Ο μεταλλάκτης πιέσεως P_2 πού μετρά τις οίσοφαγικές πιέσεις, συνδέεται μέ τόν μανομετρικό καθετήρα (K) πού δέχεται τις πιέσεις αυτές (P_3). Ο σωλήνας T έχει ὕψηλή αντίσταση στην ροή του νερού καί ἡ πίεση πέφτει κατά μήκος του ὥστε πρίν ἀπό τήν είσαγωγή του καθετήρα K στον οίσοφάγο, είναι $P_2=0$ (συμβατικά 0 είναι ἡ ἀτμοσφαιρική πίεση).



Στήν μανομετρική μελέτη, P_2 αντιπροσωπεύει τήν οίσοφαγική πίεση πού καταγράφεται κάθε στιγμή καί είναι συνήθως < 200 mm Hg. Συνεπώς ή διαφορά $P_1 - P_2$ είναι πάντα ύψηλή καί ή ροή, παρά τίς αύξομειώσεις τών οίσοφαγικών πιέσεων, διατηρείται σχεδόν σταθερή καί ίκανή νά έμποδίσει τήν άπόφραξη τής όπής του καθέτηρα κατά τήν περισταλτική συστολή του οίσοφάγου. Έπομένως $P_2 = P_3$ καί οί καταγραφόμενες πιέσεις είναι άκριβείς.

2. Σύστημα μέ ένδοοισοφαγικούς μεταλλάκτες πιέσεως.

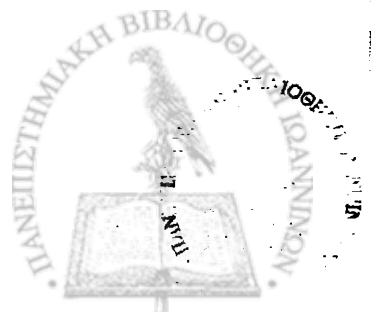
Τό σύστημα χωρίς έγχυση είναι άπλούστερο καί πιό προηγμένης τεχνολογίας, άλλά πιό εύπαθές. Άποτελείται άπό τρεις μικροσκοπικούς μεταλλάκτες πιέσεως ή μάλλον τής μυϊκής τάσεως στήν έγκόρσια περιφέρεια (strain gauges), πού είναι ένσωματωμένοι στόν μανομετρικό σωλήνα. Καθένας άπό αυτούς έχει κυκλική μεμβράνη πού υποδέχεται τίς μεταβολές μυϊκής τάσεως καί συνδέεται μέ ειδικούς ήμισιαγωγούς καί κυκλώματα (Millhon et al, 1968).

Οί πιέσεις έκφράζονται σε mm Hg. Κάθε μεταλλάκτης έχει διαφορετικό προσανατολισμό στήν περιφέρεια νοητής έγκόρσιας τουής του μανομετρικού σωλήνα. Η άνταπόκριση συχνότητας του συστήματος αυτού ύπερβαίνει κατά πολύ τήν άναγκαία γιά τήν πιστή καταγραφή τής φαρυγγικής καί οίσοφαγικής δραστηριότητας. Οί φαρυγγικές συστολές, πού έχουν μεγάλο ύψος καί ταχύτητα καί δέν μπορούν νά καταγραφούν πιστά άπό τό σύστημα μέ έγχυση, καταγράφονται μέ εύχέρεια άπό τό σύστημα τής άμεσης ένδοοισοφαγικής καταγραφής (Dodds, Hogan, Lydon et al, 1975). Πολύ άκριβής είναι επίσης ή καταγραφή του ύψους τών συστολών του οίσοφάγου (Hollis καί Castell, 1972).

Καί στά δύο συστήματα, οί καμπύλες πιέσεως καταγράφονται άπό ειδικό πολύγραφο μετά ένίσχυση.

II. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΑΜΠΥΛΩΝ

Ό μανομετρικός σωλήνας εισάγεται άπό τή μύτη στόν οίσοφάγο καί προωθείται ώστε καί οί τρεις καταγραφείς πιέσεως νά βρίσκονται στόν στόμαχο. Όταν ή εισαγωγή άπό τή μύτη είναι δύσκολη μπορεί νά γίνει προσπάθεια εισαγωγής άπό τό στόμα, μετά άπό τοπική άναλοθητοποίηση του φάρυγγα. Οί πιέσεις πού καταγράφονται άπό τόν στόμαχο έμφανίζουν άναπνευστικές διακυμάνσεις. Στήν βαθειά είσπνοή παρατηρείται άπόκλιση θετικής πιέσεως καί αυτό



σημαίνει ότι η περιοχή καταγραφής βρίσκεται κάτω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα. Το ίδιο συμπέρασμα προκύπτει και από τη μελέτη των άναπνευστικών διακυμάνσεων της καμπύλης πίεσεως του στομάχου. Οι αίχμες των διακυμάνσεων αυτών είναι θετικές, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες αίχμες των οίσοφαγικών καμπυλών πίεσεως.

1. Καταγραφή του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα.

Γίνεται μέ έλξη του μανομετρικού καθετήρα από τον στόμαχο στον οίσοφαγο κατά μήκος του σφιγκτήρα. Χρησιμοποιούνται τρεις γενικές μέθοδοι.

α) Η μέθοδος σταδιακής έλξεως : (Dodds et al, 1973) μέ σταθμούς κατά διαστήματα 0.5-1 cm. Η καμπύλη πίεσεως που καταγράφεται αντιπροσωπεύει την ζώνη ύψηλης πίεσεως του κάτω σφιγκτήρα του οίσοφαγου και έμφανίζει άναπνευστικές διακυμάνσεις. Μέ τη μέθοδο αυτή γίνεται καταγραφή και του "σημείου άναστροφής της πίεσεως", δηλαδή του σημείου μετά τό όποιο στην είσπνοή οι πίεσεις είναι άρνητικές, ύποδηλώνοντας ότι η καταγραφή γίνεται από την θωρακική κοιλότητα, πάνω από τό διαφραγματικό τρήμα. Σάν ύψος της σφιγκτηρικής πίεσεως στην μέθοδο αυτή συνήθως θεωρείται ή διαφορά μεταξύ της μεγίστης πίεσεως στον σφιγκτήρα στην μεσοάναπνευστική φάση και της γαστρικής πίεσεως στην ίδια φάση. Σε κάθε σταθμό ό άσθενής καταπίνει, ώστε νά μελετάται και ή χάλαση του σφιγκτήρα στην κατάποση. Η πίεση πέφτει στην κατάποση και επανέρχεται όταν τό κύμα των περισταλτικών πιέσεων φθάνει στον σφιγκτήρα. Έάν ή πτώση της πίεσεως στό επίπεδο της γαστρικής θεωρηθεί σαν χάλαση 100%, μπορεί νά ύπολογισθεί κάθε φορά τό "ποσοστό χαλάσεως". Φυσιολογικά αυτό είναι > 90% (Di Marino και Cohen, 1974). Η πλήρης χάλαση καθώς και ή παρατήρηση ότι ό σφιγκτήρας παραμένει σε χάλαση όλη τη διάρκεια του περισταλτικού κύματος είναι σημαντικά χαρακτηριστικά φυσιολογικής σφιγκτηρικής λειτουργίας. Στο τέλος της χαλάσεως, συχνά καταγράφεται συστολή του σφιγκτήρα.

β) Η μέθοδος της ταχείας έλξεως : (Waldeck et al, 1973, Dodds, Hogan, Stef et al, 1975) έκτελείται μέ συνεχή και όχι σταδιακή έλξη του μανομετρικού σωλήνα κατά μήκος του σφιγκτήρα μέ ταχύτητα 0.5-1 cm/sec και ένω ό άσθενής διακόπτει την άναπνοή του επί 1-15 sec. Η κωδωνοειδής καμπύλη πίεσεως που καταγράφεται άποτελεί καλύτερη συνολική καταγραφή από διάφορα σημεία (Dodds, Hogan, Stef et al, 1975). Η μέθοδος



αυτή απαιτεί βραχύτερο χρόνο (5-10 sec) και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καταγράψει τις γρήγορες μεταβολές της πίεσης που παρατηρούνται μετά την παρεντερική χορήγηση φαρμακολογικών ουσιών. Οι πιέσεις του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα, παρουσιάζουν άσυμμετρία στην περιφέρεια του κύκλου έγκάρσιας διατομής. Η υψηλότερη πίεση καταγράφεται πίσω και άριστερά. Έτσι πιέσεις που καταγράφονται από διάφορα σημεία αυτού του κύκλου διαφέρουν. Σάν πίεση του σφιγκτήρα θεωρείται ο μέσος όρος των διαφόρων αυτών τιμών. Το ύψος των πιέσεων που καταγράφονται εξαρτάται και από την διάμετρο του μανομετρικού σωλήνα και αυξάνεται όταν η διάμετρος αυξάνεται (Kaye και Showalter, 1971).

γ) Μ έ θ ο δ ο ς τ η ς σ υ ν ε χ ο ũ ς κ α τ α γ ρ α φ η ς τ η ς σ φ ι γ κ τ η ρ ι κ η ς π ι έ σ ε ω ς : Οι μέθοδοι που ήδη περιγράψαμε καταγράφουν με ακρίβεια την σφιγκτηρική πίεση σε μία δεδομένη χρονική στιγμή, αλλά δεν επιτρέπουν την άκριβη συνεχή μέτρηση του σφιγκτήρα για μία χρονική περίοδο. Αυτό συμβαίνει γιατί η έξωτερική σταθεροποίηση του καθετήρα σε μία ώριουμένη θέση, όπου μία από τις όπες του καταγράφει σφιγκτήρα, δεν συνοδεύεται κατ' ανάγκη και από σταθερή σχέση στο χώρο όπης-σφιγκτήρα. Έχει αποδειχθεί δηλαδή ότι με την άσπνοή, την κατάποση, την πίεση στην κοιλιά κτλ μετακινείται ή καταγράφουσα όπή σε διαφορετική "θέση" του σφιγκτήρα και συνεπώς δεν αποτυπώνει την άληθινή, μέγιστη σφιγκτηρική πίεση. Το πρόβλημα παρακάμπτεται με την συγκόλληση στον μανομετρικό καθετήρα είδικού έλαστικού κυλίνδρου, μήκους 5 cm. Το μήκος αυτό του κυλίνδρου του επιτρέπει να παραμένει σε συνεχή έπαφή με τον σφιγκτήρα, παρά την σχετική κίνηση που περιγράφηκε. Το άνω άκρο του κυλίνδρου δέχεται συνεχή έγχυση νερού ενώ το κάτω άκρο είναι άνοικτό. Η άντίσταση στην ροή του νερού που προκαλεί ή μέγιστη σφιγκτηρική πίεση καταγράφεται κάθε στιγμή και άντανακλά την πίεση αυτή (Dent, 1976).

2. Μελέτη του κυρίως οίσοφάγου.

Η εξέταση της κινητικής λειτουργίας του οίσοφάγου γίνεται με την βαθμιαία έλξη του μανομετρικού σωλήνα, με "σταθμούς" κάθε έκατοστόμετρο και την καταγραφή καταπόσεως από κάθε "σταθμό". Για την έκλυση της καταπόσεως συνήθως χορηγούμε 5ml νερού και αυτό, σε σχέση με την ξηρά κατάποση, έχει σαν άποτέλεσμα αύξηση της συχνότητας των περισταλτικών κυμά-



των μετά κατάποση, αύξηση ύψους τών πιέσεων και ελάττωση τής ταχύτητας μεταδόσεως του κύματος (Hollis και Castell, 1975). Ο οίσοφαγικός περισταλτισμός μετά κατάποση, καταγράφεται μανομετρικά σαν κύμα θετικής πίεσεως πού, φυσιολογικά, διατρέχει όλο τόν οίσοφαγό. Σχεδόν σύγχρονα μέ τήν κατάποση χαλαρώνει ό άνω (φαρυγγοοίσοφαγικός) σφιγκτήρας του οίσοφαγού (σέ 1.5-2.5 sec). Στόν μανομετρικό χάρτη καταγράφονται στόν όριζόντιο άξονα ύποδιαίρέσεις χρόνου και έτσι μπορεί νά μετρηθεί ή ταχύτητα του περισταλτικού κύματος σέ cm/sec, μετρώντας τόν χρόνο μεταξύ τών κορυφών δύο κυμάτων πίεσεως, από δύο σημεία του οίσοφαγού πού απέχουν μεταξύ τους γνωστή απόσταση. Η ταχύτης περισταλτισμού ποικίλλει στά διάφορα επίπεδα του οίσοφαγού από 1-5 cm/sec. Μετά τήν διέλευση του περισταλτικού κύματος από τόν οίσοφαγό και τούς σφιγκτήρες του, ακολουθεί άμέσως διαδοχική άποκατάσταση τών πιέσεων στά άρχικά επίπεδα. Η διάρκεια του συμπλέγματος πίεσεως μετρείται σέ sec και είναι αντίστροφα ανάλογη τής ταχύτητας. Τό ύψος πιέσεων τών συστολών του οίσοφαγού ποικίλλει στά διάφορα επίπεδα του καθώς και μεταξύ διαφόρων άτόμων. Έχει όμως άποδειχθεί ότι στό ίδιο άτομο και στό ίδιο επίπεδο του οίσοφαγού, τό ύψος πίεσεως -συνήθως ό μέσος όρος του ύψους 6-10 καταπόσεων- είναι σχετικά σταθερό (Pore, 1972). Έπομένως είναι δυνατή ή μελέτη τών επίδράσεων φαρμακολογικών ουσιών στό ύψος αυτό. Οί μεγαλύτερες τιμές πιέσεων καταγράφονται στό κάτω τριτημόριο του οίσοφαγού. Στό άνω τριτημόριο και στό όριο μεταξύ τών περιοχών λείου και γραμμωτού μυός, καταγράφονται οί χαμηλότερες πιέσεις (Humphries και Castell, 1977).

3. Μελέτη του φαρυγγοοίσοφαγικού σφιγκτήρα και του φάρυγγα.

Οί μέθοδοι μετρήσεως και ή εξέταση τής χαλάσεως πού περιγράφηκαν για τόν γαστροοίσοφαγικό σφιγκτήρα, ίσχύουν και για τόν φαρυγγοοίσοφαγικό. Έτσι κάθε όπή ή μεταλλάκτης του μανομετρικού καθετήρα έλκεται μέ τήν σταδιακή μέθοδο (σταθμοί κάθε 0,5-1 cm) ή μέ τήν μέθοδο τής ταχείας έλξεως από τόν οίσοφαγό στόν φάρυγγα, διανύοντας τήν περιοχή του σφιγκτήρα. Η πίεση του φαρυγγοοίσοφαγικού σφιγκτήρα παρουσιάζει άναπνευστικές διακυμάνσεις μεγάλου εύρους (Sokol et al, 1966) και μέ τήν κατάποση ή πίεση πέφτει στό επίπεδο τής ένδοοίσοφαγικής. Τό πρόβλημα τής άσυμμετρίας στην



περιφέρεια υπάρχει και στον σφιγκτήρα αυτό (Winters, 1972). Υψηλές πιέσεις καταγράφονται στο πρόσθιο και όπισθιο τμήμα της περιφέρειας και χαμηλότερες στα πλάγια. Η εξέταση του φάρυγγα απαιτεί την χρήση του συστήματος των ενδοοισοφαικικών μεταλλακτών πιέσεως λόγω της μεγάλης ταχύτητας και θ-ψους του κύματος πιέσεως και της βραχείας διάρκειάς του. Η ταχύτητα του φαρυγγικού περισταλτισμού είναι 9-25 cm/sec δηλαδή κατά πολύ μεγαλύτερη της ταχύτητας του κύματος στον οισοφάγο. (Dodds, Hogan, Lydon et al, 1975).



τομής και σε διαδοχικές εγκάρσιες τομές ανά 2 cm. Στην περιοχή του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα τα γαγγλιακά κύτταρα ήταν ελαττωμένα κατά 50% περίπου, ενώ υψηλότερα, στο διατεταμένο τμήμα του οισοφάγου, πολύ περισσότερα.

Οι κλάδοι του πνευμονογαστρικού εμφανίζουν αλλοιώσεις όταν εξετασθούν με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, όχι όμως στο κοινό μικροσκόπιο (Cassella et al, 1964, 1965a). Οι αλλοιώσεις μοιάζουν με αυτές της βαλλεριακής εκφυλίσεως. Ίδιαίτερα ενδιαφέρουσες είναι οι αλλοιώσεις από το Κ.Ν.Σ., και συγκεκριμένα τους πυρήνες του πνευμονογαστρικού, αν και έχουν περιγραφεί σε περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων. Τα κύτταρα των πυρήνων αυτών ήταν ελαττωμένα στον αριθμό και είχαν παθολογικά κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. (Cassella et al, 1964). Οι αλλοιώσεις αυτές ήταν άμφοτερόπλευρες. Αλλοιώσεις των πυρήνων και των κλάδων του πνευμονογαστρικού έχουν περιγραφεί και στη νόσο του Chagas (Tafuri και Brenner, 1966), όπου ένας γνωστός παράγοντας, το *Trypanosoma cruzi* προκαλεί εικόνα άχαλασίας του οισοφάγου, αλλά και megacolon.

Οι λεϊες μυϊκές ίνες του οισοφάγου εμφανίζουν στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, αλλοιώσεις που θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν άτροφια άπνευσήσεως. Προέχει η αποκόλληση των μυοϊνιδίων από την επιφανειακή μεμβράνη και η ελάττωση της διαμέτρου των κυττάρων (Cassella et al, 1964, 1965b). Νευροφυσιολογικά, οι περιγραφείσες μικροσκοπικές αλλοιώσεις μπορούν να ερμηνευθούν κατά δύο τρόπους. Εάν οι βλάβες των ενδοτοιχωματικών πλεγμάτων θεωρηθούν πρωτοπαθείς, τότε οι κεντρικές βλάβες μπορεί να είναι αποτέλεσμα "παλίνδρομης εκφυλίσεως", ενώ πρωτοπαθείς κεντρικές βλάβες θα συνοδεύονται από περιφερικές αλλοιώσεις εάν συμβαίνει "δισυναπτική εκφύλιση". Είναι άμφισβητήσιμο κατά πόσο δισυναπτική εκφύλιση πράγματι συμβαίνει (Earlam R, 1976) και γενικά θεωρείται ότι πρωτοπαθής βλάβη είναι η ενδοτοιχωματική του οισοφάγου. Στη νόσο του Chagas όπου θεωρείται ότι το *Trypanosoma Cruzii* προσβάλλει άρχικά τα ενδοτοιχωματικά πλέγματα, έχουν περιγραφεί δευτεροπαθείς αλλοιώσεις των κλάδων και των κεντρικών πυρήνων του πνευμονογαστρικού (Tafuri και Brenner 1966).



Άσχετα πάντως από τό έρώτημα άν είναι δυνατόν ένδοτοιχωματικές βλάβες νά προκληθοϋν σάν συνέπεια κεντρικών, συγκεκριμένοι χειρισμοί στό ΚΝΣ καί στά πνευμονογαστρικά πειραματοζώων, έχουν άναπαράγει εικόνα πού μοιάζει μέ άχαλασία άκτινολογικά καί μανομετρικά. Αυτό πέτυχαν οί Higgs καί συνεργάτες προκαλώντας ήλεκτρολυτικές στερεοταξικές βλάβες στους πυρήνες τοϋ πνευμονογαστρικού τοϋ σκύλου (Higgs et al, 1965), ένώ παρόμοια εικόνα έχει προκύψει σέ πειραματοζώα πού υποβάλλονται σέ άμφοτερόπλευρη αύχενική βαγοτομή. Πρέπει νά τονισθεϊ ότι οί προσαγωγοί κλάδοι τοϋ πνευμονογαστρικού γιά τόν οίσοφάγο είσδύουν στό όργανο πολύ ψηλά καί κατεβαίνουν ένδοτοιχωματικά στήν περιοχή δράσεως τους (Carweth et al, 1962· Higgs καί Ellis, 1965). Τελευταία έχει εύρεθεϊ ότι ή φυσιολογική σφιγκτηρική χάλαση είναι άποτέλεσμα ένεργοποίησεως τών "μή χολινεργικών, μή άδρενεργικών" άνασταλτικών νευρικών ίνών, μέ πιθανό μεταγαγγλιακό νευροδιαβιβαστή τό VIP. Οί ίνες αυτές φέρονται στόν οίσοφάγο μέ τό πνευμονογαστρικό καί συνεπώς βλάβη τών προγαγγλιακών ή τών μεταγαγγλιακών ίνών θά μπορούσε νά προκαλέσει εικόνα άχαλασίας καί σφιγκτηρικής ύπερτονίας, έφ' όσον θά υπέρλσχυν οί διεγερτικές νευρικές ίνες. Ή άκριβής έντόπιση τής βλάβης έχει πρόσφατα διαφωτισθεϊ μέ τά πειράματα μελέτης τής δράσεως τής χολοκυστοκινίνης στόν σφιγκτήρα τής άχαλασίας. Ή παρεντερική χορήγηση χολοκυστοκινίνης στά φυσιολογικά ότομα έλαττώνει τόν σφιγκτηρικό τόνο. Έχει βρεθεϊ ότι ή τελική αύτή δράση είναι ή συνισταμένη δύο αντίθετων επίδράσεων. Ή χολοκυστοκινίνη διεγείρει άμεσα τίς λεϊτες μυϊκές ίνες τοϋ σφιγκτήρα, τείνοντας νά αύξησει τόν σφιγκτηρικό τόνο καί σύγχρονα διεγείρει τίς μεταγαγγλιακές ίνες τών άνασταλτικών νευρώνων, τείνοντας νά έλαττώσει τόν τόνο τοϋ σφιγκτήρα. Ή τελευταία αύτή δράση είναι πιό έντονη συνεπώς τό τελικό άποτέλεσμα είναι ή έλάττιση τοϋ σφιγκτήρα (Behar, Biancani, 1977). Στή μεγάλη πλειοψηφία τών άσθενών μέ άχαλασία ή δράση τής χολοκυστοκινίνης είναι αντίθετη, παρατηρεϊται δηλαδή αύξηση τοϋ τόνου τοϋ σφιγκτήρα. Αυτό ύποδηλώνει ύπερίσχυση τής άμεσης μυογενοϋς δράσεως της πού όφείλεται σέ κακή λειτουργία καί βλάβη τών μεταγαγγλιακών νευρικών ίνών. (Dodds et al, 1981). Συνεπώς στους άσθενείς αυτούς ή βλάβη είναι μεταγαγγλιακή καί έπομένως ένδοτοιχωματική τοϋ οίσοφάγου. Πολύ σπάνια (1/24 άσθενείς) παρατηρήθηκε φυσιολογική σφιγκτηρική αντίδραση στήν χολοκυστοκινίνη καί



συνεπώς ή βλάβη δέν είναι μεταγαγγλιακή αλλά πιθανώς προγαγγλιακή. Σπάνια επίσης παρατηρήθηκε άπουσία μεταβολής του τόνου του σφιγκτήρα μετά χολοκυστοκινίνη και αυτό υποδηλώνει μερική βλάβη τών μεταγαγγλιακών ίνών (Dodds et al, 1981). Θεωρητικά, άχαλασία μπορεί νά προκύψει και χωρίς ιστολογικές άλλοιώσεις, άν υπάρχει λειτουργική διαταραχή στην νευροδιαβίβαση.

Ή υπερευαισθησία του άχαλασικού σίσσοφνου στους χολινεργικούς παράγοντες είναι άπό καιρό γνωστή και έχει έρμηνευθεί άν "ύπερευαισθησία άπό άπνεύρωση". Θεωρήθηκε ότι ή άπνεύρωση άφορά νευρώνες πού έκκρίνουν άκετυλ-χολίνη άν νευροδιαβιβαστή. Σήμερα πού θεωρείται ότι ή βλάβη άφορά κυρίως τούς "μή χολινεργικούς, μή άδρενεργικούς" νευρώνες, ή υπερευαισθησία αυτή μπορεί άκόμη νά έρμηνευθεί άν μία μή ειδική αντίδραση στην άπνεύρωση (Cannon, 1939), έστω και άν οι χολινεργικοί νευρώνες είναι άθικτοι. Παρεντερική χορήγηση γαστροίνης προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της σφιγκτηρικής πίεσεως στην άχαλασία σέ σχέση μέ φυσιολογικά άτομα.

Ή αντίδραση αυτή θεωρείται σήμερα "μή ειδική" αντίδραση στην άπνεύρωση και ή υπόθεση ότι ή ύπερτονία του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα στην άχαλασία άφείλεται σέ υπερευαισθησία στην ένδογενή γαστροίνη έχει έγκαταλειφθεί.

2. Μανομετρικά εύρήματα

Ή γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας συνήθως είναι ύπερτονικός (Cohen, 1965* Cohen, Lipshutz, 1971β). Στην μελέτη τών Cohen, Lipshutz και Hughes, ή πίεση του σφιγκτήρα ήταν 50.5 ± 4.6 mm Hg (μέσος όρος \pm σταθερό σφάλμα) στην άχαλασία και 19.4 ± 1.3 mmHg στην ομάδα έλέγχου (Cohen, Lipshutz, Hughes, 1971). Τό εύρος τών τιμών ήταν 28-108 mmHg. Στίς πρώτες μανομετρικές μελέτες μέ καθετήρες χωρίς έγχυση, ή πίεση του σφιγκτήρα βρισκόταν μικρότερη της πραγματικής, στά θεωρούμενα φυσιολογικό όρια. (Creamer et al, 1957). Έμφανές ήταν μόνο τό άλλο κύριο χαρακτηριστικό της νόσου δηλαδή ή άτελής χάλαση του σφιγκτήρα στην κατάποση. Έτσι επικράτησε ό όρος άχαλασία άντί του όρου καρδιόσπασμος. Σήμερα γνωρίζουμε ότι συνυπάρχει τόσο καρδιόσπασμος όσο και άχαλασία του σφιγκτήρα. Φυσιολογικά κατά την χάλαση του σφιγκτήρα, ή πίεσή του πέφτει στο επίπεδο της γαστρικής πίεσεως (χάλαση 100%). Οι Lo Giudice και συνεργ. βρήκαν μέση τιμή χαλάσεως $15 \pm 5\%$ (\pm σταθ.άπόκλιση) σέ μία ομάδα άσθενών μέ άχαλασία. Ή μέγιστη



χάλαση πού παρατηρήθηκε ήταν 55%. Αντίθετα στα φυσιολογικά άτομα ή χάλαση ήταν $96 \pm 2\%$ (Lo Giudice et al, 1978). Παρά τήν ακριβή καταγραφή τής σφιγκτηρικής πιέσεως, βρίσκονται καί σήμερα λίγες περιπτώσεις μέ φυσιολογικό ύψος πιέσεως του σφιγκτήρα καί κύριο χαρακτηριστικό τής σφιγκτηρικής διαταραχής τήν άτελή χάλαση. Έκτός από τήν άτελή χάλαση, παρατηρείται συνήθως καί ή διαταραχή τής πρόωρης συστολής του σφιγκτήρα (Earlam, 1976). Κατά τήν έλξη του καθετήρα από τήν περιοχή του σφιγκτήρα στην περιοχή του κυρίως οίσοφάγου, παρατηρείται ότι ή μέση ένδοοισοφαγική πίεση ήρεμίας είναι ύψηλότερη τής ένδογαστρικής, άποτέλεσμα τής παρατηρούμενης στάσεως. Κατά τήν κατάποση καταγράφεται αύξηση τής πιέσεως ταυτόχρονα από όλα (τρία συνήθως) τά σημεία του οίσοφάγου πού μελετούνται, ύπάρχει δηλαδή κατάργηση του φυσιολογικού περισταλτισμού (Vantrappen, Hellemans, 1974). Για τήν διάγνωση τής νόσου κλασσικά άπαιτείται πλήρης κατάργηση του περισταλτισμού. Έν τούτοις σπάνιες περισταλτικές συστολές μπορεί νά παρατηρηθούν σέ περιπτώσεις τυπικής κατά τά άλλα άχαλασίας καί νά έξαφανισθούν άργότερα. (Vantrappen et al, 1979). Τό ύψος των πιέσεων μετά κατάποση στον κυρίως οίσοφαγο είναι χαμηλό καί σέ προχωρημένες μορφές τέτοιες πιέσεις δέν καταγράφονται καθόλου. Αντίθετα στην μορφή τής νόσου πού χαρακτηρίζεται σαν "ίσχυρά άχαλασία" (vigorous achalasia) οι πιέσεις αυτές είναι ύψηλές (Sanderson et al, 1967· Bondi et al, 1972). Η άχαλασία χαρακτηρίζεται ίσχυρά καί όταν μετά μία κατάποση εμφανίζονται τρία ή περισσότερα κύματα πιέσεως (Vantrappen et al, 1979). Όρισμένοι μελετητές τής νόσου έχουν βρει αύξημένη καί τήν ισχύ του φαρυγγοοισοφαγικού σφιγκτήρα (Earlam, 1976· Couturier et al, 1977). Τελεολογικά αυτό θά μπορούσε νά άποτελεϊ μηχανισμό παρεμποδίσεως τής άναγωγής των περιεχομένων του οίσοφάγου.

Η εύαισθησία του άχαλασικού οίσοφάγου σέ χολινεργικές ουσίες όπως ή μεχολύλη (Kramer, Ingelfinger, 1951) έχει χρησιμοποιηθεί στην μανομετρική διαγνωστική τής άχαλασίας του οίσοφάγου. Στην "δοκιμασία μεχολύλης" (Hightower et al, 1954) χορηγούνται 5-10 mg μεχολύλης ύποδόρια καί καταγράφονται οι ένδοαυλικές πιέσεις του οίσοφάγου σέ 3, 5, 10, 15 καί 20 λεπτά μετά τήν χορήγηση. Στην άχαλασία οι πιέσεις αύξάνονται πολύ περισσότερο άπό ότι στα φυσιολογικά άτομα καί για περισσότερο χρόνο. Η παρα-



τεταμένη σύσπαση του οισοφαγικού τοιχώματος που προκαλεί την αύξηση της ένδοαυλικής πίεσεως, συνοδεύεται συχνά από όπισθοστερνικό άλγος. Αυτό καθώς και τό γεγονός ότι σε προχωρημένα στάδια άχαλασίας (μέ ιδιαίτερα διατεταμένο οισοφάγο) ή δοκιμασία μεχολύλης μπορεί να άποβεί άρνητική, έχει περιορίσει τήν χρήση της μόνο σε άτυπες περιπτώσεις με άσπρή διάγνωση.

Ή μανομετρία του οισοφάγου άδηγει σε άκριβή διάγνωση άλλά - και πιο σημαντικά - μπορεί να δώσει τήν διάγνωση προτου έμφανισθεί ή διάταση του οισοφάγου δηλαδή σε πιο πρώιμο στάδιο. Έτσι τά 18% τών περιπτώσεων που διέγνωσαν οι Couturier και συνεργ. (1977) δέν είχαν άκτινολογική διάταση του οισοφάγου. Τά εύρήματα τής μελέτης μπορεί να τροποποιήσουν τήν θεραπευτική αντιμετώπιση, π.χ. στην "ίσχυρά" άχαλασία (δίως με συμπτώματα προκάρδιου άλγους, μπορεί ή οισοφαγομυοτομή να έπεκταθεί και πάνω άπό τήν περιοχή του σφιγκτήρα. Σημαντική είναι και ή μελέτη τών άσθενών μετά τήν οισοφαγομυοτομή (Atkinson, 1959· Ellis et al, 1967) ή τήν βίαιη διαστολή (Vantrappen et al, 1979). Ή μυοτομή στην περιοχή του σφιγκτήρα προκαλεί σημαντική έλάττωση τής πίεσεως του καθώς και του μήκους τής ζώνης ύψηλης πίεσεως. Καταγραφή πολύ χαμηλής τιμής πίεσεως μπορεί να προωvίζει έπιπλοκές γαστροοισοφαγικής παλινδρομήσεως. Ή ένδοαυλική πίεση του οισοφάγου πέφτει μετεγχειρητικά στό φυσιολογικά επίπεδα. Στίς μελέτες μετά έγχείρηση δέν παρατηρήθηκε άποκατάσταση του περισταλτισμού. Ίδιαίτερο ένδιαφέρον παρουσιάζουν τά δεδομένα τών Vantrappen και συνεργ. (1979), για τά μανομετρικά εύρήματα μετά βίαιη διαστολή τής περιοχής του σφιγκτήρα. Οι συγγραφείς παρατήρησαν έπανεμφάνιση σφιγκτηρικής χαλάσεως σ' ένα ποσοστό τών καταπόσεων σε 14 άπό 69 άσθενείς. Συχνή ύπήρξε ή μετατροπή "ίσχυράς" άχαλασίας σε "μή ίσχυρά" και ή αυτόματη δραστηριότητα του οισοφάγου (συστολές του όργάνου χωρίς να προηγηθεί κατάποση) έλαττώθηκε άπό τό 50% τών άσθενών προς τής διαστολής στό 19% μετά άπό αύτή. Τό πιο έντυπωσιακό άνω εύρημα ήταν ή έπανεμφάνιση περισταλτικών συστολών σ' ένα σημαντικό άριθμό άσθενών. Έν τούτοις στούς άσθενείς αυτούς περισταλτικές συστολές άκολουθούσαν τό $22\pm 2.7\%$ τών καταπόσεων. Ή μεταβολή στην συχνότητα του περισταλτισμού θεωρήθηκε φαινομενική μάλλον παρά πραγματική. Θεωρήθηκε δηλαδή ότι ή μεγάλη διάταση του οισοφάγου δέν επέτρεπε στίς συστολές του



ὄργανου νά προκαλέσουν σύμπτωση τοῦ αὐλοῦ. Ἔτσι καί παρά τόν περισταλτικό χαρακτήρα ὠρισμένων συστολῶν, ἤδη πρὶν ἀπὸ τὴν διαστολή, οἱ συστολές αὐτές καταγράφονταν σάν ἀπερισταλτικές λόγω τοῦ φαινομένου τῆς "κοινῆς κοιλότητας". Μετά τὴν θεραπεία καί τὴν ἐλάττωση τῆς διαμέτρου τοῦ αὐλοῦ, οἱ συστολές προκαλοῦσαν κατὰ τόπους σύμπτωση τοῦ τοιχώματος καί ὁ περισταλτικός τους χαρακτήρας ἐγίνε προφανής. Ἐάν ἡ παραπάνω ὑπόθεση εἶναι ἰσχυρή, τότε ἡ ἀχαλασία δέν συνοδεύεται κατ'ἀνάγκη ἀπὸ πλήρη ἔλλειψη περισταλτισμοῦ. Παρόμοια βελτίωση τοῦ περισταλτισμοῦ μετὰ θεραπεία ἔχει δημοσιευθεῖ καί ἀπὸ τόν Mellow (1976).

II. ΔΙΑΧΥΤΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΣ ΣΠΑΣΜΟΣ

1. Παθοφυσιολογία

Ἡ παθοφυσιολογία τοῦ διάχυτου οἰσοφαγικοῦ σπασμοῦ πρέπει νά ἐρμηνεύει τίς μεγάλου ὕψους καί διάρκειας συστολές πού ἀκολουθοῦν τὴν κατάποση, τὴν συχνή ἀπουσία περισταλτισμοῦ, τίς ἐπαναληπτικές μετὰ μίαν κατάποση συστολές καί τίς αὐτόματες (χωρὶς προηγούμενη κατάποση) συστολές. Παθολογοανατομικά, τὰ γαγγλιακά κύτταρα τοῦ πλέγματος τοῦ Auerbach βρίσκονται σέ φυσιολογικούς ἀριθμούς ἀλλὰ παρουσιάζουν καί ἐδῶ διήθηση ἀπὸ φλεγμονώδη κύτταρα (Nicks et al, 1968). Οἱ οἰσοφαγικοὶ κλάδοι τοῦ πνευμονογαστρικοῦ παρουσιάζουν ἐκφύλιση ὅταν ἐξετασθοῦν μὲ τὸ ἠλεκτρονικό μικροσκόπιο (Cassella et al, 1965γ). Ὑπερτροφία τῆς ἐπιμήκουσ καί ἰδιαίτερα τῆς κυκλοτεροῦς μυϊκῆς στιβάδας καί τῆς βλεννογόνιας μυϊκῆς στιβάδας ἔχει παρατηρηθεῖ (Ferguson et al, 1969· Ellis et al, 1964). Τὰ νευροφυσιολογικά δεδομένα εἶναι συχνά παρόμοια μὲ τὰ δεδομένα τῆς ἀχαλασίας. Παρατηρεῖται καί στὸν σπασμὸ ὑπερευαισθησία στοὺς χολινεργικούς παράγοντες (Kramer, Fleschler et al, 1967). Ἡ πενταγαστρίνη προκαλεῖ ὑπέμετρη αὔξηση τῆς σφινκτηρικῆς πιέσεως (Eckardt καί Holtemuller, 1975), ἐπίσης αὐξάνει τὸ ὕψος καί τὴν διάρκεια τῶν συστολῶν τοῦ οἰσοφάγου (Eckardt, Kruger et al, 1975). Οἱ ἀντιδράσεις αὐτές θεωροῦνται καί ἐδῶ ὅτι ὀφείλονται σέ "ὑπερευαισθησία ἀπὸ ἀπενεύρωση". Ἐνδιαφέροντα εἶναι τὰ πρόσφατα δεδομένα τῆς σφινκτηρικῆς ἀντιδράσεως στὴν χολοκυστοκινίνη. Σέ 6/7 ἀσθενεῖς μὲ διάχυτο σπασμὸ παρατηρήθηκε αὔξηση τοῦ τόνου τοῦ σφινκτῆρα, ἀντίδραση δηλαδὴ παρόμοια μὲ τὴν παρατηρούμενη στὴν μεγάλη



πλειοψηφία των άχαλασικών άσθενών. Τά δεδομένα αυτά ύποδηλώνουν βλάβη στούς μεταγαγγλιακούς (ένδοταιχωματικούς) νευρώνες. Γεννιέται όμως τό έρώτημα, πώς ή μεταγαγγλιακή αυτή βλάβη δέν συνοδεύεται συνήθως άπό διαταραχές τής σφιγκτηρικής χαλάσεως. Αυτό πιθανώς όφείλεται σέ μερική ή έκλεκτική άπονεύρωση του σφιγκτήρα, πού θά μπορούσε νά προκαλέσει διέγερση του σφιγκτήρα μέ τήν χολοκυστοκινίνη, χωρίς διαταραχή τής χαλάσεως. Άλλωστε στό 1/3 περίπου των περιπτώσεων διάχυτου σπασμού παρατηρούνται καί διαταραχές στή σφιγκτηρική χάλαση (Dí Marino, Cohen, 1974). Τά παραπάνω δεδομένα ύποδηλώνουν μιá κοινή παθονένεση γιά τήν άχαλασία καί τόν διάχυτο σπασμό. Ή άποψη αυτή ένισχύεται άπό τήν μετατροπή μέ τό χρόνο, σ' ώριμμένους άσθενείς, μανομετρικής καταγραφής τυπικής γιά σπασμό σέ καταγραφή τυπική γιά άχαλασία (Kramer, Harris καί Donaldson, 1967' Vantrappen καί Hellemans, 1979). Ή συχνή άνεύρεση ένδιάμεσων δυσταξινόμητων μορφών κινητικών διαταραχών συνηγορεί ύπέρ τής ύπόρξεως όλόκληρου φάσματος άνωμαλιών, του όποίου τίς δύο άκραίες περιπτώσεις άποτελούν ή άχαλασία καί ό διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός. Έτσι βρίσκονται μορφές μέ άπώλεια του περισταλτισμού καί διατήρηση τής σφιγκτηρικής χαλάσεως ή μέ μερική παρουσία του περισταλτισμού αλλά έλλειψη χαλάσεως. Έπίσης είναι δυνατόν νά καταγραφεί "μή ίσχυρός" διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός, στον όποίο παρατηρούνται τυπικές κατά τό άλλα μανομετρικές έκδηλώσεις σπασμού, αλλά όχι τό μεγάλο ύψος πιέσεων (Vantrappen et al, 1979). Δεδομένα άπό τό Κ.Κ.Σ. παρόμοια μέ τήν άχαλασία έλλείπουν στον διάχυτο σπασμό, πάντως ή μανομετρική καταγραφή σημαντικής έλαττώσεως των αυτόμάτων συστολών στό διάφορα στάδια του ύπνου, ύποδηλώνει κάποιο ρόλο καί κεντρικών έγκεφαλικών μηχανισμών στήν αύξημένη έρεθισιμότητα του οίσοφάγου (Danielides et al, 1978)

2. Μανομετρικά εύρήματα

Σέ τυπικές περιπτώσεις παρατηρείται διαταραχή του περισταλτισμού καθώς καί σημεία αύξημένης έρεθισιμότητας του οίσοφάγου. Ή διαταραχή του περισταλτισμού καταγράφεται σαν συχνές άπερισταλτικές συστολές του οίσοφάγου μετά κατάποση, ύπάρχουν όμως πάντοτε καί περισταλτικές συστολές (Roth, Fleshler, 1964). Ή αύξημένη έρεθισιμότητα έκδηλώνεται σαν συστολές μετά κατάποση μεγάλου ύψους καί διάρκειας. Οί χρησιμοποιούμενες διάφορες μέθοδοι καταγραφής δέν διαφέρουν πολύ στίς τιμές διάρκειας του κύματος



περισταλτισμού. Ο Mellow καθόρισε τιμές διάρκειας άνω των 7,5 sec σαν κριτήριο για τον διάχυτο οίσοφαγικό σπασμό και ή τιμή αυτή υπερβαίνει κατά δύο σταθερές αποκλίσεις την μέση τιμή διάρκειας στα φυσιολογικά άτομα (Mellow, 1977). Υπάρχει όμως σημαντική διαφορά στο ύψος πιέσεων του περισταλτικού κύματος μεταξύ των διαφόρων συστημάτων καταγραφής. Οι πλέον σύγχρονες μέθοδοι δίνουν τιμές ύψηλότερες. Έπαναληπτικά κύματα μετά κατάποση και ή παρουσία συχνών αυτόματων συστολών είναι άλλες συχνές εκδηλώσεις αύξημένης έρεθισιμότητας. Η πίεση του γαστροοίσοφαγικού σφιγκτήρα έχει εύρεθεί αύξημένη ή φυσιολογική. Σε μια μελέτη 27 άσθενών, τό 1/3 περίπου είχε αύξημένη πίεση και μερική χάλαση του σφιγκτήρα με την κατάποση. Έτσι σε 10 άσθενείς τό ποσοστό χαλάσεως ήταν $51.3 \pm 5\%$, ενώ στους υπόλοιπους $80.9 \pm 4.8\%$ (Di Marino, Cohen, 1974). Στην ομάδα φυσιολογικών άτόμων τό ποσοστό χαλάσεως ήταν $96.2 \pm 1.8\%$. Η κινητική διαταραχή στον διάχυτο οίσοφαγικό σπασμό προσβάλλει κυρίως τά κατώτερα δύο τριτημόρια του οίσοφάγου ενώ τό άνωτερο τριτημόριο είναι συχνά φυσιολογικό (Creamer et al, 1958) ή προσβεβλημένο σε μικρότερο βαθμό (Gillies et al, 1967). Μανομετρική καταγραφή πού προσομοιάζει με διάχυτο οίσοφαγικό σπασμό μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις γαστροοίσοφαγικής παλινδρομήσεως και δγκων, συνήθως του θόλου του στομάχου πού διηθούν τά νευρικά πλέγματα. Άσθενείς χωρίς συμπτώματα από τον οίσοφάγο, με πολυνευροπάθεια, μπορεί να έχουν παρόμοια καταγραφή.

III. "ΜΗ ΕΙΔΙΚΕΣ" ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι διαταραχές αυτές άναγνωρίζονται πρόσφατα, με την χρησιμοποίηση συστημάτων καταγραφής χαμηλής διατασιμότητας. Σ' αυτές δέν καταγράφονται διαταραχές του γαστροοίσοφαγικού σφιγκτήρα, ό περισταλτισμός είναι φυσιολογικός, άπουσιάζουν οι έπαναληπτικές και αυτόματες συστολές και μόνη παρέκκλιση από τό φυσιολογικό είναι οι μεγάλου ύψους συστολές του οίσοφάγου μετά κατάποση ("ύπερτασικός περισταλτισμός") (Benjamin et al, 1979). Μπορεί ή μόνη διαταραχή να είναι ή αύξημένη διάρκεια των συστολών και οι κλινικές εκδηλώσεις είναι προκάρδιο άλγος ή και δυσφαγία. Η παθοφυσιολογία των διαταραχών αυτών έλάχιστα έχει μελετηθεί.



IV. ΓΑΣΤΡΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Ἡ γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση οφείλεται συχνά σέ πρωτογενή ὑποτονία τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα. (Hauser et al, 1970). Ἡ σφιγκτηρική αὐτὴ ἀνεπάρκεια μπορεῖ νά οφείλεται πρωταρχικά σέ διαταραχὴ τοῦ μυός καί προφανές παράδειγμα εἶναι ἡ μυϊκὴ ἀτροφία τοῦ σφιγκτήρα στὴν σκληροδερμία. Ἄλλη πιθανότητα εἶναι ἡ διαταραχὴ στὴν χολινεργικὴ νευρική συμβολή στὸν τόνο. Στις περιπτώσεις ὅπου ἡ παλινδρόμηση συμβαίνει παρὰ τὴν καταγραφή ὀρθοτονικοῦ σφιγκτήρα, συμμετέχουν οἱ μηχανισμοί α) τῆς διαταραχῆς τῶν διακυμάνσεων καί β) τῆς ἀπρόσφορης σφιγκτηρικής χαλάρωσης. Παλινδρόμηση ἔχει τεκμηριωθεῖ ὅταν ἀπουσιάζει ἡ φυσιολογικὴ προστατευτικὴ αὐξηση τῆς σφιγκτηρικής πίεσεως πού ἀκολουθεῖ τὴν αὐξηση τῆς ἐνδοκοιλιακῆς πίεσεως (Cohen καί Harris, 1971). Μὲ παρόμοιο τρόπο μπορεῖ νά συμβεῖ παλινδρόμηση καί σύγχρονο μὲ τίς ἰσχυρὲς γαστρικὲς συσπάσεις τῆς φάσεως III τοῦ "μεταναστευτικοῦ" κινητικοῦ συμπλέγματος. Ἀπὸ τίς τροφικὲς ἐπιδράσεις ἰδιαίτερη σημασία ἔχει ἡ σφιγκτηρική ὑποτονία πού προκαλεῖ τὸ λίπος (Nebel καί Castell, 1973), διενεῖροντας τὴν ἔκκριση χολοκυστοκινίνης. Ἡ δρᾶση τῆς προγεστερόνης καί τῶν οἰστρογόνων, προκαλεῖ κλινικὰ σημαντικὴ σφιγκτηρική ἀνεπάρκεια πού συνοδεύεται ἀπὸ γαστροοισοφαγικὴ παλινδρόμηση. (Van Thiel et al, 1976, 1979). Ὄταν ὁ σφιγκτήρας εἶναι 10-15 mm Hg, σημαντικὸς μηχανισμὸς παλινδρομῆσεως εἶναι ἡ "ἀπρόσφορη" χάλασή του πού συμβαίνει συχνά χωρὶς τὸ φυσιολογικὸ ἐρέθισμα τῆς καταπόσεως (Dodds et al, 1982). Ἐπίταση τῆς γαστροοισοφαγικῆς παλινδρομῆσεως παρατηρεῖται ὅταν τὸ διαθέσιμο γαστρικὸ περιεχόμενο εἶναι αὐξημένο. Αὐτὸ συμβαίνει μετὰ ἀπὸ μεγάλο γεῦμα (Ahtaridis et al, 1979), στις περιπτώσεις ἐπιβραδυνένης γαστρικῆς κενώσεως (Mc Callum et al, 1978), στὴν αὐξημένη δωδεκοδακτυλογαστρικὴ παλινδρόμηση πού αὐξάνει τὸν γαστρικὸ ὄγκο (Kaye καί Showalter, 1974) καί μὲ τὸν ἴδιο μηχανισμό στις περιπτώσεις αὐξημένης γαστρικῆς ἐκκρίσεως (Golman et al, 1967). Ἐπιβράδυνση τῆς γαστρικῆς κενώσεως ἔχει ἀποδειχθεῖ σέ σημαντικό ποσοστὸ ἀσθενῶν μὲ γαστροοισοφαγικὴ παλινδρόμηση (McCallum et al, 1978) καί ἐπιτείνεται ἀπὸ τὴν λήψη λιπαροῦ γεύματος. Ἡ ἀνεπαρκὴς "κάθαρση" τοῦ οἰσοφάγου ἀπὸ τὸ περιεχόμενο πού παλινδρόμησε εἶναι καθοριστικῆς σημασίας γιὰ τὴν ἀνάπτυξη οἰσοφαγίτιδας. Ἡ οἰσοφαγίτιδα προκαλεῖται κυρίως κατὰ τὴ διάρκεια τῆς νύχτας ὅπου ἡ ἀπουσία τοῦ παράγοντα τῆς βαρύτητας εὐνοεῖ τὴν ἀνεπαρκὴ "κάθαρση" (De Meester et al, 1976).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ε΄

ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΗ ΜΥΙΚΗ ΣΥΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ
ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.I. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ ΙΟΝΤΩΝ ΔΙΑ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜ-
ΒΡΑΝΗΣ.

Ο ρόλος αυτός έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στα καρδιακά κύτταρα αλλά τα συμπεράσματα έχουν γενικότερη σημασία. Κατά την διέγερση των κυττάρων, κατά τη διάρκεια δηλαδή του "δυναμικού ενεργείας", δημιουργούνται δύο κύρια "ρεύματα" ιόντων προς το έσωτερικό του κυττάρου : α) το ταχύ ρεύμα και β) το βραδύ ρεύμα. "Το ταχύ ρεύμα" συμβαίνει ταυτόχρονα με το αρχικό, ταχέως ανερχόμενο, σκέλος του δυναμικού ενεργείας (φάση 0, ταχεία εκπόλωση) και συνίσταται στην μεγάλη αύξηση της αγωγιμότητας της κυτταρικής μεμβράνης για Na^+ και την μεγάλη είσοδή Na^+ στο έσωτερικό του κυττάρου. Το ρεύμα αυτό εξαρτάται από το έξωκυττάριο Na^+ και αναστέλλεται από την τετροδοτοξίνη. Όταν το "ταχύ ρεύμα" έχει προκαλέσει εκπόλωση του κυττάρου από την αρχική τιμή των -90 mV στα -40 mV περίπου, αρχίζει να αναπτύσσεται ένα δεύτερο, "βραδύ" ρεύμα, προς το έσωτερικό του κυττάρου. Η ταχύτητα ενεργοποίησης και αδρανοποίησης του ρεύματος αυτού πού συμπίπτει χρονικά με το "πλατώ" (φάση 2) του δυναμικού ενεργείας και συμβάλλει στην φάση 2, είναι πολύ μικρότερη. Φθάνει το μέγιστό της όταν το δυναμικό της μεμβράνης είναι μεταξύ -20 και 0 mV . Το κύριο ιόν πού διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη κατά το "βραδύ ρεύμα" είναι το Ca^{++} . Οι "διώρυγες" της κυτταρικής μεμβράνης δια των οποίων διέρχεται το βραδύ ρεύμα είναι εκατό φορές πλιό εκλεκτικές για το ασβέστιο από ότι για το Na^+ ή K^+ και συνεπώς μπορούν να ονομασθούν "διώρυγες ασβεστίου". Οι διώρυγες αυτές δεν έχουν προσδιοριστεί σαν χωριστές μικροσκοπικές δομές. Θεωρούνται ειδικά πρωτεϊνικά μακρομόρια πού διαπερνούν την λιποειδική διπλοστιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης σε διάφορες θέσεις. Η βραδεία διώρυγα έχει δύο χωριστές "πύλες". Η πρώτη πύλη, στην έξω επιφάνεια της μεμβράνης, εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης και είναι ή τελείως ανοικτή ή κλειστή. Ανοίγει, όπως περιγράφηκε, όταν ή εκπόλωση της μεμβράνης φθάσει ώρισμένο δυναμικό. Η δεύτερη πύλη, στην έσω-



τερική επιφάνεια της μεμβράνης, δεν εξαρτάται τόσο από το δυναμικό. Ο βαθμός πού ή πύλη αυτή παραμένει ανοικτή εξαρτάται από χημικές αντιδράσεις μέσα στο κύτταρο πού οδηγούν τελικά σε μία κρίσιμη αντίδραση φωσφορυλίωσης μιας πρωτεΐνης. Οι αντιδράσεις αυτές προκαλούνται από την επίδραση ούσιων όπως οι κατεχολαμίνες, οι μεθυλ-ξανθίνες κτλ. (Antman et al, 1980).

II. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΣΥΖΕΥΞΗ.

Τό ασβέστιο πού εισέρχεται στο έσωτερικό του κυττάρου κατά την διέγερσή του, ή πού απελευθερώνεται από τό ένδοκυττάριο ένδοπλασματικό δίκτυο κατά την ίδια φάση, έχει κρίσιμο ρόλο στην μεταξύ τους αντίδραση των συστατικών πρωτεϊνών και στην παραγωγή μυϊκής ενέργειας. Οι συστατικές αυτές πρωτεΐνες, άκτίνη και μυοσίνη, έχουν σσφή μεταξύ τους δομική σχέση στους γραμμωτούς μύς. Ο πολυμερισμός των μορίων της άκτίνης σχηματίζει τό λεπτά "μικκύλια", πού βρίσκονται στην περιφέρεια του σαρκομερίου, ενώ ο πολυμερισμός των μορίων της μυοσίνης τό παχέα μικκύλια στο κέντρο του σαρκομερίου. Στην μυϊκή συστολή δημιουργούνται χημικοί δεσμοί μεταξύ άκτίνης και μυοσίνης και τό λεπτά μικκύλια διολισθαίνουν πάνω στα παχέα. Η διαθεσιμότητα Ca^{2+} είναι άπαραίτητη για τή δημιουργία των χημικών αυτών δεσμών (Huxley και Hanson, 1960). Στο καρδιακό κύτταρο απαιτείται ή αύξηση της ένδοκυττάριας συγκεντρώσεως του Ca^{2+} σ' ένα κρίσιμο επίπεδο για να δεσμεύσει άρκετή ποσότητα της άνοσταλτικής πρωτεΐνης τροπονίνης. Η άρση της άνοστολής της τροπονίνης επιτρέπει στην άκτίνη και την μυοσίνη να αντίδράσουν μεταξύ τους και να βραχύνουν τό σαρκομέριο. Στους λείους μύς, υπάρχουν πάλι μικκύλια άκτίνης και μυοσίνης αλλά σσφεις δομικές σχέσεις και τροχιές όπως στους γραμμωτούς μύς, δεν παρατηρούνται. Πάντως συμβαίνει διολίσθηση άκτίνης και μυοσίνης με κεντρικό πάλι τον έκλυτικό ρόλο του Ca^{2+} . Στον λείο μύ των άγγείων τό Ca^{2+} δεσμεύει την άνοσταλτική πρωτεΐνη καλμοδουλίνη, απελευθερώνοντας σειρά χημικών αντιδράσεων πού οδηγούν στο σχηματισμό δεσμών μεταξύ άκτίνης και μυοσίνης (Stone et al, 1980). Τά ίόντα ασβεστίου όχι μόνο πυροδοτούν την μυϊκή συστολή αλλά και έλέγχουν ποσοτικά την μηχανική ενέργεια πού έκλύεται. Η ATP-άση των μυοσινιδίων άπαιτεί Ca^{2+} για την ενεργοποίηση και δράση της πού είναι ή διάσπαση της ATP, και συνεπώς ή μετατροπή φωσφορικών δεσμών ύψηλης ενέργειας σε μηχανικό έργο (Fleckenstein A, 1980).

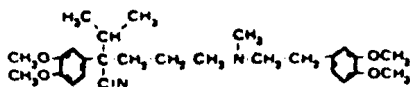


Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι το αποθηκευμένο στη φάση ήρεμίας όσιο ποικίλλει πολύ στους διάφορους λειτουργικά μύς. Έτσι οι γραμμωτοί μύς είναι ιδιαίτερα πλούσιοι σε σαρκοπλασμικό δίκτυο, δίκτυο από πολλαπλά αναστομμένα σωληνάκια, που αποθηκεύει ένδοκυτταρικό ασβέστιο. Οι "άποθηκες" αυτές ροών να αποτελέσουν την πηγή ασβεστίου για τις λειτουργίες της μυϊκής συστολής στην διέγερση και η εξάρτηση από την είσοδο έξωκυττάρου ασβεστίου είναι μικτή. Οι λείοι μύς αντίθετα αν και διαφέρουν πολύ μεταξύ τους, είναι γενικά φτωχοί σε σαρκοπλασμικό δίκτυο και έχουν σημαντικά μεγαλύτερη εξάρτηση από είσοδο έξωκυττάρου ασβεστίου.

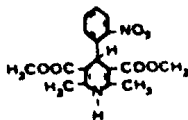
III. ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.

Οι κύριοι από τους αναστολείς αυτούς που πρόσφατα άρχισαν να εφαρμόζονται στην κλινική καρδιολογία είναι η βεραπαμίλη, η Νιφεδιπίνη και η Διλτιαζέμη.

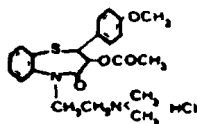
Βεραπαμίλη



Νιφεδιπίνη



Διλτιαζέμη



Οι ουσίες αυτές αναστέλλουν την εξαρτώμενη από το ασβέστιο ηλεκτρομυϊκή σύζευξη, χωρίς να επηρεάζουν το ταχύ ρεύμα εισόδου νατρίου στα κύτταρα και επομένως το άνιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας. Έχουν περιγραφεί δράσεις α) στο μυοκάρδιο, β) στους καρδιακούς βηματοδότες, γ) στο λείο μύ των αγγείων, δ) στο λείο μύ του πεπτικού.

α) Σε *in vitro* πειράματα η ισομετρική συστολή του απομονωμένου θηλοειδίου του ινδικού χοιριδίου καταστέλλεται πλήρως με μία μεγάλη δόση βεραπαμίλης ($10^{-5}M$). Έχει αποδειχθεί ότι οι δόσεις αυτές διακόπτουν τελείως το βραδύ ρεύμα των Ca^{++} . Αντίθετα το ταχύ ρεύμα των Na^+ δεν επηρεάζεται. Η κυτταρική μεμβράνη είναι η κύρια έστια φαρμακολογικής δράσεως. Έτσι όταν η μεμβράνη κατατραφεί χάνεται η δυνατότητα έλεγχου της τάσεως συσταλτότητας με την χρήση των αναστολέων του ασβεστίου (Fleckenstein A, 1980). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και με την νιφεδιπίνη και οι επιδράσεις αυτές εύκολα ανταγωνίζονται από την αύξηση της περιεκτικότητας ασβεστίου στο υδάτινο λουτρό (Hashimoto et al, 1975).

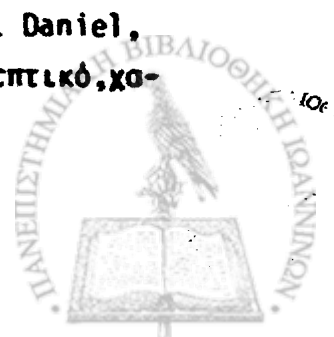


Όλοι λοιπόν οι αναστολείς εισόδου άσβεστίου δρούν παρόμοια και άνοστέλλουν τήν συστολή κατά τόν βαθμό πού μπορούν νά περιορίζουν τό "βραδύ ρεύμα" άσβεστίου (Fleckenstein A, 1980).

β) Ἡ δράση στους καρδιακούς βηματοδότες έχει σαν αποτέλεσμα τήν καταστολή του άυτοματισμού και περισσότερο τών έκτόπων έστιών. Ἡ δράση αυτή χαρακτηρίζει περισσότερο τήν βεραπαμίλη και λιγώτερο τήν διλτιαζέμη. Οι δύο αυτές ούσιες μπορεί νά παρατείνουν τό χρόνο κολποκοιλιακής άγνωσης ενώ ή νιφεδιπίνη δέν έχει παρόμοιες επίδράσεις (Stone et al, 1980).

γ) Ἡ δράση στό μυϊκό τοίχωμα τών άγγείων είναι (ιδιαίτερα σημαντική κλινικά και γίνεται μέ μηχανισμό άνάλογο της χαλάρσεως του καρδιακού μυός. Ἡ έλάττωση της μυϊκής τάσεως πού προκαλείται από τήν βεραπαμίλη ή τήν νιφεδιπίνη άνταγωνίζεται από τήν χορήγηση επί πλέον άσβεστίου (Hashimoto et al, 1975· Fleckenstein-Grun και Fleckenstein, 1980). Σε παρασκευάσματα μυός από τά στεφανιαία άγγεια οι άνοστολεις άσβεστίου καταστέλλουν τήν μυϊκή σύσπαση πού μπορεί νά προκληθεί από όλόκληρη σειρά έρεθισμάτων όπως, ηλεκτρικά έρεθίσματα, αύξημένο έξωκυττάριο K^+ , άκετυλχολίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, έργοταμίνη, καρδιακές γλυκοσίδες (Fleckenstein-Grun και Fleckenstein, 1980). Ἡ νιφεδιπίνη είναι ή πιό δραστική ούσία και διαστέλλει όχι μόνο τίς στεφανιαίες άρτηρίες αλλά και τίς νεφρικές και έγκεφαλικές και έλαττώνει τίς περιφερικές άντιστάσεις. Ἡ δευτεροπαθής β-άδρενεργική διεγερση έξισορροπεί τήν άρνητική (νότροπο,δρομότροπο και χρονότροπο) δράση, ώστε ή νιφεδιπίνη νά προκαλεί τελικά άμνη άγγειοδιαστολή χωρίς ήλεκτροφυσιολογικές ή ίνοτροπικές δράσεις (Stone et al, 1980).

δ) Ἡ συστολή του μυός του πεπτικού έξαρτάται από τήν παρουσία Ca^{++} . Ἡ συσταλτότητα μυϊκών δακτυλίων από τόν γαστρικό θόλο αύξάνεται όταν ή συγκέντρωση Ca^{++} του λουτρού αύξάνεται. (Haffner, 1979). Κατά τήν διεγερση δακτυλίων του κυκλοτεροϋς λείου μυϊκού τοιχώματος του οίσοφάγου, έλάττωση της συγκεντρώσεως άσβεστίου συνοδεύεται από έλάττωση της συσταλτότητας. (Cohen και Green, 1973). Ὁ τόνος του σφιγκτηρικού μυός του κατώτερου οίσοφάγου, ή αντίδραση "μετά τό έρέθισμα" του κυκλοτεροϋς μυός και ή συστολή του έπιμήκους μυός, έλαττώνονται μέ τήν έλάττωση της περιεκτικότητας σε άσβέστιο του λουτρού (De Carle et al, 1977· Fox και Daniel, 1979). Ἡ βεραπαμίλη σε άπομονωμένους δακτύλιους μυός από τό πεπτικό, χαλαρώνει τόν μυϊκό τόνο (Golzenhofen και Lammei, 1972).



Στό πειραματόζωο ή βεραπαμίλη προκαλεί σημαντική ελάττωση του τόνου του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα και των περισταλτικών συστολών του λείου μυός του οίσοφάγου (Richter et al, 1982· Dent, Dodds, Arndorfer, 1978). Η ανταπόκριση του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα στην γαστρίνη φαίνεται να έχει δύο συνιστώσες, μία πρώιμη που δεν επηρεάζεται από την βεραπαμίλη και προφανώς εξαρτάται από τις ένδοκυττάρια αποθήκες ασβεστίου και μία δεύτερη ευαίσθητη στην βεραπαμίλη, που προφανώς απαιτεί την είσοδο έξωκυττάριας ασβεστίου (Rattan και Goyal, 1978).



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

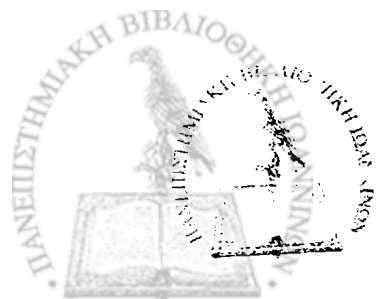
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α'

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

I) Μελετήθηκαν 32 ασθενείς, 21 άνδρες και 11 γυναίκες με ιστορικό προκάρδιου άλγους, ποικίλλουσας έντάσεως και συχνότητας, πού θεωρήθηκε πιθανής οίσοφαγικής προελεύσεως. Όλοι υποβλήθηκαν σε βασική μανομετρική μελέτη. Η ηλικία τους κυμαινόταν από 21-83 χρόνια, μέση ηλικία 52 χρόνια. Οι ασθενείς ανήκαν σε δύο κύριες ομάδες, ανάλογα με την αιτία παραπομπής τους και συμμετοχής τους στην μελέτη : Ια) 17 ασθενείς, 12 άνδρες και 5 γυναίκες, ηλικίας από 26-68 χρόνια, μέση ηλικία 50 χρόνια, πού είχαν θεωρηθεί για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα σαν πάσχοντες από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και είχαν στη συνέχεια όλοι υποβληθεί σε πλήρη καρδιολογικό έλεγχο πού περιλάμβανε ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και μετά κόπωση και τελικά καρδιακό καθετηριασμό και στεφανιαία άρτηριογραφία. Σ' όλους τούς ασθενείς ή στεφανιογραφία ήταν φυσιολογική. Οι ασθενείς αυτοί δέν είχαν συμπτώματα από τόν οίσοφαγο ή τουλάχιστον τέτοια συμπτώματα δέν είχαν καταγραφεί. Ιβ) 15 ασθενείς, 9 άνδρες και 5 γυναίκες, πού ταυτόχρονα με προκάρδιο άλγος είχαν και τυπική συμπτωματολογία από τόν οίσοφαγο (δυσφαγία) ποικίλλουσας βαρύτητας. Σ' όλους τούς ασθενείς αυτούς είχε αποκλειστεί ένδοσκοπικά ή πιθανότητα οργανικής στενώσεως του οίσοφαγου. Η ηλικία τους κυμαινόταν από 21-83 χρόνια, μέση ηλικία 54,5 χρόνια.

II) Οι επιδράσεις της Νιφεδιπίνης α) στο κυκλοφορικό σύστημα και β) στις οίσοφαγικές πιέσεις, μελετήθηκαν σε ομάδα 29 ασθενών πού αποτελέσθηκε από 16 ασθενείς της ομάδας Ια και 13 ασθενείς της ομάδας Ιβ. Όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν να συμμετάσχουν αφού τούς έξηγήθηκε πλήρως ή φύση και ό σκοπός της μελέτης. Οι δράσεις της νιφεδιπίνης μελετήθηκαν σ' όλους τούς ασθενείς με κινητική διαταραχή του οίσοφαγου "ύπερτονικου" τύπου στην βασική μανομετρική μελέτη δηλαδή άχαλασία οίσοφαγου, διάχυτο



οίσοφαγικό σπασμό και υπερτασικό περισταλτισμό καθώς και σ' όσους η βασική μανομετρική μελέτη ήταν φυσιολογική. Δεν χορηγήθηκε νιφεδιπίνη στους ασθενείς (3/32) με ύποτονικό γαστροοίσοφαγικό σφιγκτήρα, ιδιοπαθή ή μετά έγχυση για "μή ισχυρά" άχαλασία του οίσοφάγου.

ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έρωτηματολόγιο για την λεπτομερή ανάλυση των χαρακτήρων του προκάρδιου άλγους και της δυσφαγίας καθώς και των άλλων πιθανών συμπτωμάτων του οίσοφάγου (όπισθοστερνικός καύσος, αναγωγές τροφών, ιστορικό εισροφήσεως, ή απώλεια βάρους). Έγινε λεπτομερής φυσική εξέταση σ' όσους τους ασθενείς με έμφαση στην νευρολογική εξέταση και τον αποκλεισμό περιφερικής νευροπάθειας.
2. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε άκτινολογική μελέτη οίσοφάγου, στομάχου, δωδεκαδακτύλου και 20 ασθενείς με σημαντική συμπτωματολογία δυσφαγίας ή γαστροοίσοφαγικής παλινδρομήσεως ή με μανομετρική καταγραφή διάχυτου οίσοφαγικού σπασμού, υποβλήθηκαν σε ανώτερη πανενδοσκόπηση.
3. Και οι 32 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μανομετρική εξέταση του οίσοφάγου (βασική μελέτη). Χρησιμοποιήθηκε τό πνευμο-ύδραυλικό τριχοειδές σύστημα έγχύσεως (Arndorfer et al, 1977), με ρυθμό έγχύσεως 0.6 ml/min. Ο μανομετρικός καθετήρας είχε τρεις όπες για την λήψη πιέσεων, σε αποστάσεις 5 cm. Έξωτερικοί μεταλλάκτες προσλάμβαναν τρεις πιέσεις και ο χάρτης καταγραφής τους έκινείτο με ταχύτητα 0.5-1 mm/sec. Η προσαρμογή ειδικού δέκτη στο δέρμα του τραχήλου επέτρεπε την καταγραφή στον χάρτη όλων των καταπόσεων. Πρίν από κάθε εξέταση γινόταν έλεγχος της βαθμονομήσεως του συστήματος, ώστε γνωστή έξωτερική πίεση να καταγράφεται έπακριβώς. Την ημέρα της εξέτάσεως οι ασθενείς δεν έπαιρναν τροφή ή φάρμακα. Η είσαγωγή του μανομετρικού καθετήρα γινόταν από τή μύτη. Αρχικά οι τρεις όπες λήψεως πιέσεων ήσαν στο στόμαχο. Μετά ένα χρονικό διάστημα 15-20 min έξοικειώσεως με τον καθετήρα, αρχιζαν οι μετρήσεις. Ο γαστροοίσοφαγικός σφιγκτήρας προσδιοριζόταν με την μέθοδο της βραδείας έλξεως (slow pull-through) πού κατέγραφε 3 τιμές του σφιγκτήρα. Μετά την μέτρηση του γαστροοίσοφαγικού σφιγκτήρα, ο καθετήρας άκινητοποιόταν



μέ την κατώτερη όπή στό επίπεδο του σφιγκτήρα. Στην θέση αυτή, ή μέση καί άνώτερη όπή κατέγραφαν πιέσεις άπό σημεία του οίσοφάγου 5 καί 10 cm πάνω άπό τόν γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα. Άκολουθούσε ή καταγραφή 10 διαδοχικών ύγρών καταπόσεων μέ την χορήγηση 5 ml νερού άνά 30 sec.

4. Η μελέτη τών δράσεων της νιφεδιπίνης έγινε μέ την χορήγηση 20 mg του φαρμάκου ύπογλώσσια, μετά την συμπλήρωση της βασικής μελέτης. Σφύξεις καί συστολική-διαστολική άρτηριακή πίεση μετροήθηκαν πριν (χρόνος 0) καί στά 15, 30, 45 καί 60 min μετά την χορήγηση νιφεδιπίνης. Στούς ίδιους χρόνους έγινε πάλι καταγραφή του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα (μετά άπό επανεισαγωγή του μανομετρικού καθετήρα στόν στόμαχο) καθώς καί καταγραφή 10 διαδοχικών ύγρών καταπόσεων στά σημεία 5 καί 10 cm πάνω άπό τόν σφιγκτήρα, επανάληψη δηλαδή της βασικής μελέτης.

5. Οί καμπύλες πιέσεων κάθε άσθενούς διαιρέθηκαν σέ 5 τμήματα πού άντιστοιχούσαν στός χρόνους 0, 15, 30, 45 καί 60 min. Τά τμήματα αυτά σημάνθηκαν κωδικά καί αναλύθηκαν άπό τόν συγγραφέα, τυφλά ως πρός τό όνομα του άσθενούς καί τόν χρόνο σέ σχέση μέ την λήψη νιφεδιπίνης. Πίεση του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα, κάθε χρονική στιγμή, ήταν ή μέση πίεση τών 3 τιμών πού δίνει ή μέθοδος της βραδείας έλξεως. Κάθε τιμή ήταν ή μέγιστη μεσοσπνευστική πίεση του σφιγκτήρα σέ mm Hg μέ σημείο άναφοράς (πίεση 0) τή μεσοσπνευστική γαστρική πίεση. Η πίεση της συστολής πού άκολουθεί την κατάποση, μετριόταν άπό την μέση οίσοφαγική πίεση στην ήρεμία μέχρι την κορυφή του κύματος συστολής, σέ mm Hg. Σέ κάθε σημείο του οίσοφάγου καί σέ κάθε χρονική στιγμή, όταν μέση πίεση θεωρήθηκε ό μέσος όρος 10 τιμών. Η διάρκεια του κύματος συστολής μετρήθηκε όταν ό χρόνος σέ sec άπό την έναρξη της κύριας πρός τά άνω συνιστώσας του κύματος, μέχρι τόν τερματισμό του κύματος. Σέ κάθε σημείο του οίσοφάγου καί σέ κάθε χρονική στιγμή, μέση διάρκεια ήταν ό μέσος όρος της διάρκειας 10 διαδοχικών κυμάτων.

6. Η στατιστική άνάλυση τών επιδράσεων της νιφεδιπίνης στις παραμέτρους του κυκλοφορικού καί τών οίσοφαγικών πιέσεων έγινε μέ την δοκιμασία t κατά ζεύγη (χρόνος 0 - χρόνος 15 min, χρόνος 0 - χρόνος 30 min, χρόνος 0 - χρόνος 45 min καί χρόνος 0 - χρόνος 60 min).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β΄

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

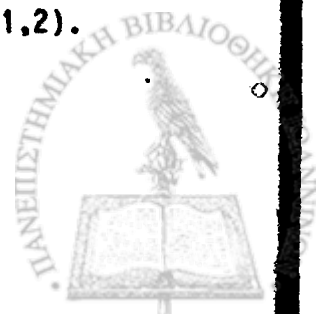
Iα. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΓΓΕΙΑ.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τὰ κλινικά καί ἀκτινολογικά εύρήματα καθώς καί τὰ εύρήματα από τήν βασική μανομετρική μελέτη τών 17 άσθενών πού μελετήθηκαν κυρίως για τήν διερεύνηση συνδρόμου προκάρδιου άλγους με φυσιολογικά στεφανιαία άγγεία στήν στεφανιαία άρτηριογραφία. Οι άσθενείς σημαίνονται με άριθμούς 1-17.

Τό προκάρδιο άλγος είχε θεωρηθεί σ'όλους άρκετά σημαντικό ώστε νά δικαιολογεί τήν έκτέλεση καθετηριασμού καί στεφανιογραφίας. Ή διάρκεια του άλγους κυμάνθηκε από 4 μήνες έως 13 χρόνια, μέση διάρκεια 3.5 χρόνια. Άλγος με τήν σωματική κόπωση παρατηρήθηκε σε 9/17, άλγος με τήν συγκίνηση σε 9/17, άλγος στό ψύχος σε 3/17. Άλγος στήν κόπωση ή συγκίνηση ή τό ψύχος καταγράφηκε σε 13/17 άσθενείς. Σταθερή ύφεση με λήψη νιτρωδών (δηλαδή άμεση ύφεση σ'όλα τά έπεισόδια) καταγράφηκε σε 13/17 άσθενείς. Άν τό κριτήριο του άλγους στήν κόπωση ή τήν συγκίνηση ή τό ψύχος, συνδυαστεί με τό κριτήριο τής σταθερής ύφέσεως με τά νιτρώδη, τότε ήσαν θετικοί οι 15/17 άσθενείς. Νυκτερινό άλγος παρατηρήθηκε σε 6/17 ένώ άλγος στήν ήρεμία σε 10/17. Παρατηρήθηκε συχνή άντανάκλαση του άλγους στή ράχη ή τά άκρα.

Δυσφαγία, καταγράφηκε σε 5 άσθενείς, συνήθως διαλείπουσα καί μόνο σε ένα άσθενή καθημερινή. Σ'όλες τίς περιπτώσεις ή δυσφαγία δέν είχε θεωρηθεί από τόν άσθενή σαν τό κύριο πρόβλημά του, καί δέν είχε καταγραφεί στό ιστορικό του προηγουμένως. Ίστορικό όπισθοστερνικού καύσου κλινικά σημαντικού ύπήρχε σε 2 μόνο άσθενείς.

Τά κύρια μανομετρικά εύρήματα από τόν γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα καί τόν κατώτερο (άπό λεΐο μϋ) οίσοφαγο άναγράφονται στόν Πίνακα 1. Ή συχνότερη διάγνωση κινητικής δυσλειτουργίας του οίσοφαγου ήταν ή καταγραφή του συνδρόμου του "ύπερτασικού περισταλτισμού" σε 8/17 άσθενείς. Ίδιαίτερα ένδιαφέρουσα ήταν ή τεκμηρίωση άτελοϋς σφιγκτηρικής χαλάσεως σε 2 από τούς άσθενείς με ύπερτασικό περισταλτισμό. (είκόνες 1,2).



Άτελής σφιγκτηρική χάλαση με φυσιολογική κατά τά άλλα μανομετρική καταγραφή, δηλαδή φυσιολογικό περισταλτισμό και τόνο γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα, καταγράφηκε σε 1/17 ασθενείς. Διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός καταγράφηκε σε 2/17 ασθενείς. 1/17 είχε υπότονικό γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα και ένδοσκοπική εικόνα ήπιας οίσοφαγίτιδας, συμβατό με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (εικόνα 3). 5/17 ασθενείς είχαν φυσιολογική καταγραφή. Συμπερασματικά κινητική δυσλειτουργία κάποιου είδους καταγράφηκε σε 12/17 ασθενείς και σε όλους αυτούς ο άκτινολογικός έλεγχος του οίσοφου ήταν άρνητικός.

ΙΒ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΔΥΣΦΑΓΙΑΣ

Τά κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα της ομάδας αυτής συνοψίζονται στον πίνακα 2. Σ' όλους τούς ασθενείς (15/15) υπήρχε επίσημη συμπτωματολογία οίσοφου (δυσφαγία) που προσανατόλιζε στο όργανο αυτό την έστια εκλύσεως του προκάρδιου άλγους. Η δυσφαγία είχε διαρκέσει από 2 μήνες μέχρι 35 χρόνια, μέση διάρκεια 5.8 χρόνια και κατά τον χρόνο της μελέτης ήταν καθημερινή σε 12/15 ασθενείς και διαλείπουσα σε 3/15. Απορούσε συνήθως και τις στερεές και τις υγρές τροφές (12/15 ασθενείς) και μόνο σε 3/15 περιοριζόταν μόνο στα στερεά. Σ' όλους τούς ασθενείς αποκλείστηκε η παρουσία οργανικού κωλύματος με την ένδοσκόπηση. Παράδοξη δυσφαγία μεγαλύτερη για τά υγρά παρά για τά στερεά, παρατηρήθηκε μόνο σε 1/15.

Τό προκάρδιο άλγος, πέρα από τά γεγονός ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς με δυσφαγία, είχε συχνά και είδικά κλινικά χαρακτηριστικά που καθόριζαν την οίσοφαγιο προέλευσή του. Έτσι τό προκάρδιο άλγος συνόδευε την δυσφαγία σε 6/15 ασθενείς, ενώ υποχωρούσε, παροδικά, με την κατάποση σε 4/15. Συνδυασμένα, τά κριτήρια του άλγους με την κατάποση ή της ύφεσεως του με την κατάποση ήσαν θετικά σε 9/15 ασθενείς. Ιστορικό προκλήσεως του άλγους με την συγκίνηση υπήρχε σε 3/15 ασθενείς και άλγους στην ήρεμία σε 15/15, νυκτερινού άλγους σε 4/15, άλγους με την κόπωση ή τό ψύχος σε 0/15. Νιτρώδη δεν είχαν συχνά δοκιμαστεί για τό άλγος αυτό και ιστορικό ύφεσεως με τά νιτρώδη υπήρχε μόνο σε 2/15. Τό ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικό σ' όλους τούς ασθενείς. Σε 2/15 έγινε και δοκιμασία κοπώσεως που ήταν άρνητική. Ο άκτινολογικός έλεγχος ήταν δηλωτικός κινητικής διαταραχής σε 10/15 και άρνητικός σε 5/15 ασθενείς.



Μανομετρικά καταγράφηκε κινητική διαταραχή σέ όλους τούς άσθενείς. Ή διαταραχή του ύπερτασικοϋ περισταλτισμοϋ ύπληρχε σέ 4/15, έκ τών όποίων Ένας άσθενής είχε συγχρόνως άτελή σφιγκτηρική χάλαση. Άχαλασία του οίσοφάγου παρατηρήθηκε σέ 8/15 άσθενείς, άπό τούς όπούους 6/15 μέ τυπική άχαλασία καί 2/15 χειρουργημένη άχαλασία. Οί δύο αύτοί πολύ ένδιαφέροντες άσθενείς είχαν διαφορετική παθογένεια του άλγους. Στην άσθενή 27 αίτιο του άλγους ήταν ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έπιπλοκή της ένχειρήσεως Heller, ένώ στον άσθενή 28 όπου σύγχρονη γαστρική ένχειρήση (βαγοτομή, άντρεκτομή, Roux-en-Y άναστόμωση) άπέκλειε την παλινδρόμηση δ-ξινου ή άλκαλικου περιεχομένου, τό άλγος άποδόθηκε στην κινητική διαταραχή του σώματος του οίσοφάγου. Διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός παρατηρήθηκε σέ 3/15 άσθενείς.

IIα. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οί μεταβολές στις σφύξεις, συστολική καί διαστολική άρτηριακή πίεση πού άκολούθησαν την ύπογλώσσια χορήγηση νιφεδιπίνης άναλύθηκαν συνολικά καί για τούς 29 άσθενείς πού έλαβαν τό φάρμακο. Ή εικόνα 4 δίνει την μέση τιμή ± σταθ. άπόκλιση τών σφύξεων/λεπτό. Πρίν καί 15, 30, 45 καί 60 min μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση τών σφύξεων στά 15 min ($p < 0.001$), στά 30 min ($p < 0.001$), στά 45 min ($p < 0.001$) καί στά 60 min ($p < 0.001$). Ή εικόνα 5 δίνει την μεταβολή της μέσης συστολικής πιέσεως στους αύτούς χρόνους. Ή έλάττωση της συστολικής πιέσεως ήταν στατιστικά σημαντική στά 15 min ($p < 0.001$), 30 min ($p < 0.001$), 45 min ($p < 0.001$) καί 60 min ($p < 0.001$). Παρόμοια δεδομένα για την διαστολική πίεση δίνει ή εικόνα 6. Καί πάλι ύπήρξε σημαντική έλάττωση της πιέσεως στά 15 min ($p < 0.001$), στά 30 min ($p < 0.001$), στά 45 min ($p < 0.001$) καί στά 60 min ($p < 0.001$).

IIβ. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙ ΜΕΡΟΥΣ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΙΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΕΣ ΠΙΕΣΕΙΣ.

IIβ.1: Ύπερτασικός περισταλτισμός

Ή διαταραχή του "ύπερτασικοϋ περισταλτισμοϋ" διαγνώσθηκε όταν ή περισταλτική διαδοχή ήταν πάντα φυσιολογική, χωρίς νά ύπάρχουν αύτόματες ή έπαναληπτικές συστολές καί τό μέσο ύψος συστολών μετά κατάποση στον



κατώτερο οίσοφαγο (5 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα) ήταν ≥ 120 mm Hg (Benjaminet al, 1983). Η διάγνωση τέθηκε σε 12 ασθενείς (ασθενείς 1-5, 8, 9, 17, 18-21) των οποίων τα κλινικά χαρακτηριστικά περιγράφονται στους πίνακες 1 και 2. 8 ασθενείς ανήκαν στην ομάδα του προκάρδιου άλγους-όρνητικής στεφανιογραφίας και 4 στην ομάδα προκάρδιου άλγους-δυσφαγίας. Οι ασθενείς ήταν έξ ίσου κατανεμημένοι σε άνδρες και γυναίκες (6-6). Η ηλικία τους κυμαινόταν από 26 ως 70 χρόνια. Μέση ηλικία 48.5 χρόνια.

Η μέση πίεση μετά κατάποση στον κατώτερο οίσοφαγο (στά 5cm) ήταν 153 ± 33 mm Hg (\pm σταθερό σφάλμα) και κυμάνθηκε από 120-241 mm Hg. Η διάρκεια συστολής στο σημείο αυτό ήταν 6.3 ± 0.5 sec ($\bar{m} \pm SE$) και κυμάνθηκε από 4-9.3 sec. Η διάρκεια συστολής ήταν παθολογικά παρατεταμένη (> 7.5 sec) σε 2/12 ασθενείς. Η μέγιστη πίεση μετά κατάποση κυμάνθηκε από 152-310 mm Hg (213 ± 17 $\bar{m} \pm SE$). Η πίεση του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα ήταν 28 ± 3 mm Hg ($\bar{m} \pm SE$). Υπερτονικός σφιγκτήρας (> 35 mm Hg) καταγράφηκε σε 2/12 ασθενείς. Ιδιαίτερα ένδιαφέρον ήταν το εύρημα της άτελου σφιγκτηρικής χαλάρωσης σε 3/12 ασθενείς. Η ακτινολογική εικόνα ήταν παθολογική μόνο σε 2/12 ασθενείς με εύρηματα μεγάλου οίσοφαγικού έκκολπώματος και έντόνων τριτογενών συστολών αντίστοιχα.

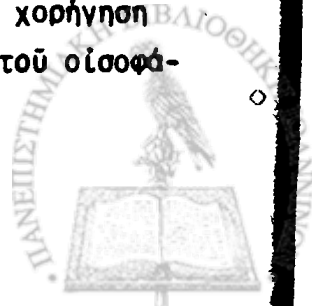
Δυσφαγία παρατηρήθηκε σε 7/12 ασθενείς. Από αυτούς 4 είχαν επεισόδια διαλείπουσας δυσφαγίας ενώ 3 είχαν σχετικά σταθερή δυσκολία στην κατάποση. Στους ασθενείς με σταθερή δυσφαγία περιλαμβάνονται η ασθενής 20 με το οίσοφαγικό έκκόλπωμα και ο ασθενής 4 με άτελη σφιγκτηρική χαλάρωση και υπερτασικό περισταλτισμό.

Οι επιδράσεις της νιφεδιπίνης στο ύψος πιέσεων των μετά κατάποση συστολών του κατώτερου οίσοφαγα (5 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα) καταγράφονται στην εικόνα 7 που παρουσιάζει για την ομάδα των ασθενών με υπερτασικό περισταλτισμό την μέση πίεση \pm σταθερό σφάλμα (SE), πριν από την χορήγηση νιφεδιπίνης (χρόνος 0) και μετά 15, 30, 45 και 60 min. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του ύψους των συστολών στα 15 min ($p=0.02$), στα 30 min ($p=0.006$) και στα 45 min ($p=0.02$), για τα 60 min ήταν $p=0.05$. Στην εικόνα 8 παρουσιάζονται οι μεταβολές των πιέ-



σεων αὐτῶν μεταξύ χρόνων 0 καί 30 min γιά κάθε ἀσθενῆ. Οἱ ἐπιδράσεις τῆς νιφεδιπίνης στή διάρκεια τῶν συστολῶν μετά κατάποση, στό ἴδιο σημεῖο τοῦ οἰσοφάγου καί γιά τούς ἴδιους χρόνους πρὶν καί μετά τή χορήγηση τοῦ φαρμάκου, καταγράφονται στήν εἰκόνα 9. Παρατηρήθηκε ἐλάττωση τῆς διάρκειας συστολῆς πού ἦταν στατιστικά σημαντική στά 15 min μετά τήν νιφεδιπίνη ($p=0.01$), στά 30 min ($p=0.02$) καί στά 45 min ($p=0.04$). Οἱ μεταβολές τῆς διάρκειας αὐτῆς μεταξύ τῶν χρόνων 0 καί 30 min, γιά κάθε ἀσθενῆ φαίνονται στήν εἰκόνα 10. Ἡ εἰκόνα 11 παρουσιάζει τήν μέση πίεση μετά κατάποση \pm σταθ.σφάλμα, γιά τούς χρόνους 0, 15, 30, 45 καί 60 min μετά νιφεδιπίνη καί γιά τό σημεῖο τοῦ οἰσοφάγου 10 cm πάνω ἀπό τόν γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα. Παρατηρήθηκε καί στό σημεῖο αὐτό ἐλάττωση τῆς πιέσεως μετά κατάποση στούς χρόνους 15 min ($p=0.005$), 30 min ($p=0.0007$), 45 min ($p=0.001$) καί 60 min ($p=0.001$) Οἱ μεταβολές τῆς μέσης διάρκειας τῶν συστολῶν στό ἴδιο σημεῖο (10 cm) μέ τήν χορήγηση τῆς νιφεδιπίνης φαίνονται στήν εἰκόνα 12. Ἡ ἐλάττωση τῆς διάρκειας ἦταν στατιστικά σημαντική στά 15 min ($p=0.01$), στά 30 min ($p=0.008$) καί στά 45 min ($p=0.01$). Ἡ εἰκόνα 13 συνοψίζει τίς μεταβολές τῆς πιέσεως τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα στήν ὁμάδα τοῦ ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ μετά τήν χορήγηση νιφεδιπίνης. Προκλήθηκε ἐλάττωση τῆς σφιγκτηρικῆς πιέσεως πού ἦταν στατιστικά σημαντική στά 15 min ($p=0.02$), στά 30 min ($p=0.002$), στά 45 min ($p=0.004$) καί στά 60 min ($p=0.002$) μετά τήν χορήγηση τοῦ φαρμάκου. Ἡ εἰκόνα 14 παρουσιάζει τίς μεταβολές τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα, μεταξύ τῶν χρόνων 0 καί 30 min, γιά ὅλους τούς ἀσθενεῖς μέ ὑπερτασικό περισταλτισμό.

Συμπερασματικά, ἡ νιφεδιπίνη ἐλαττώνει σημαντικά τό ὕψος καί τήν διάρκεια τῶν "ὑπερτασικῶν" μετά κατάποση συστολῶν καθώς καί τήν πίεση τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα, στό σύνδρομο τοῦ ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ. Ἡ μέγιστη τῆς δράση συμπίπτει χρονικά μέ τή μέγιστη δράση στίς παραμέτρους τοῦ κυκλοφορικοῦ (σφύξεις-συστολική καί διαστολική πίεση) πού μετρήθηκαν. Μανομετρικές καταγραφές ἀσθενῶν μέ ὑπερτασικό περισταλτισμό παρουσιάζονται στίς εἰκόνες 1, 2, 15, 16, 19, 20. Οἱ εἰκόνες 15, 16 παρουσιάζουν τίς οἰσοφαγικές πιέσεις, πρὶν καί 45 min μετά τήν χορήγηση νιφεδιπίνης, στόν ἀσθενῆ 21 τοῦ ὁποῦ ἡ ἀκτινολογική εἰκόνα τοῦ οἰσοφάγου ἐμφανίζει ἔντονες τριτογενεῖς συσπάσεις (εἰκόνα 17).



Ἡ ασθενής 20 εἶχε εὐμέγεθες ἐκκόλπωμα οἰσοφάγου (εἰκόνα 18) καί μανομετρικά ὑπερτασικό περισταλτισμό (εἰκόνα 19). Οἱ ἐπιδράσεις τῆς νιφεδιπίνης 30 min μετά τῆ χορήγησής της εἶναι ἐμφανεῖς (εἰκόνα 20). Ὁ ασθενής 4 ἔχει τυπική μανομετρική καταγραφή ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ (εἰκόνα 1), ἀλλά οἱ "Ξηρές" καταπόσεις συνοδεύονται ἀπὸ ἀτελή σφιγκτηρική χάλαση (εἰκόνα 2).

IIΒ.2. Ἀχαλασία τοῦ οἰσοφάγου

Ἀχαλασία διαγνώσθηκε σὲ 8 ασθενεῖς καί ὅλοι ἀνήκον στὴν οὐδα προκάρδιου ἀλγους-δυσφαγίας. 2/8 εἶχαν ὑποβληθεῖ σὲ ἐγχείρηση Heller καί ἐφ' ὅσον εἶχαν χαμηλές πιέσεις τόσο στὸν γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα, ὅσο καί στὸ σῶμα τοῦ οἰσοφάγου δὲν μελετήθηκαν μετά τὴν χορήγηση νιφεδιπίνης. Στὴν οὐδα τῶν 6 ασθενῶν μὲ ἀχαλασία πού ἔλαβαν νιφεδιπίνη (ασθενεῖς 23-26, 29, 30-4 ἄνδρες, 2 γυναῖκες-ἡλικίας 21-73 χρόνια, μέση ἡλικία 44 χρόνια) ἡ δυσφαγία ἦταν, σ' ὅλους, ἐντονο καί καθημερινό ἐνόηλημα πού ἡ διάρκεια του κυμαίνεταν ἀπὸ 3 μῆνες μέχρι 6 χρόνια. Ἡ δυσφαγία περιλάμβανε πάντα καί ἀπὸ τὴν ἐναρξή της τίς στερεές τροφές. Δυσφαγία γιὰ τὰ ὑγρά ὑπῆρχε ἀπὸ τὴν ἀρχή τῶν συμπτωμάτων (3/6) ἢ προστέθηκε ἀργότερα (3/6). Τὸ προκάρδιο ἀλγος κατὰ κανόνα ἦταν ἥπιο καί διαλείπον. Ὁ ἀκτινολογικός ἐλεγχος ἦταν σαφῶς παθολογικός σὲ 5/6 ασθενεῖς καί θεωρήθηκε φυσιολογικός σὲ 1/6. Ἡ μανομετρική μελέτη ἐδείξε ἀτελή χάλαση τοῦ σφιγκτήρα καί πλήρη κατάργηση τῆς περισταλτικῆς διαδοχῆς σ' ὅλους τοὺς ἀρρώστους. Ἡ πίεση τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα ἦταν 52 ± 7 mm Hg ($m \pm SE$) καί κυμαίνεταν ἀπὸ 25-76 mm Hg. Σὲ 5/6 ὁ σφιγκτήρας ἦταν ὑπερτονικός. Οἱ πιέσεις μετά κατάποση ἦταν κατὰ κανόνα χαμηλοῦ ὕψους (στά 5cm πάνω ἀπὸ τὸν σφιγκτήρα, 25 ± 5 mm Hg), ἀλλά λόγω τοῦ συχνά πολυκόρυφου τῶν μετά κατάποση συστολῶν ἡ διάρκεια τους ἦταν παρατεταμένη : 15 ± 4 sec ($\pm SE$), στά 5cm. Μετά χορήγηση νιφεδιπίνης, ὁ γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας ἦταν 44 ± 8 mm Hg στά 15 min, 47 ± 10 στά 30 min, 51 ± 8 στά 45 min καί 46 ± 8 στά 60 min. Οἱ μεταβολές αὐτές δὲν ἦσαν στατιστικά σημαντικές. Τὸ ὕψος τῶν ἀπερισταλτικῶν συστολῶν μετά κατάποση στά 5cm μεταβλήθηκε ἀπὸ τὰ 25 ± 5 mm Hg ($\pm SE$) ἀρχικά, σὲ 21 ± 4 στά 15 min, 19 ± 5 στά 30 min, 21 ± 5 στά 45 min καί 20 ± 4 στά 60 min. Ἡ ἐλάττωση αὐτή ἦταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) μόνο στά 15 καί 30 min. Ἡ μεταβολή στά 10 cm πάνω ἀπὸ τὸν σφιγκτήρα δὲν ἔφθασε στατιστική σημαντικότητα. Ἐπίσης δὲν παρατηρήθηκε σημαντικὴ μεταβολή στὴν



διάρκεια τών συστολών. Ἡ εἰκόνα 21 ἀποτελεῖ μανομετρικὴ καταγραφή ἀπὸ ἀσθενῆ (ἀρ.30), μὲ ἀχαλασία. Τυπικὴ ἀκτινολογικὴ εἰκόνα ἀχαλασίας ἀποτελεῖ ἡ εἰκόνα 22 (ἀσθενῆς 25).

ΙΙβ.3. Διάχυτος οἰσοφαγικός σπασμός

Μελετήθηκαν 5 ἀσθενεῖς μὲ τὴν διάγνωση τοῦ διάχυτου οἰσοφαγικοῦ σπασμοῦ. Τὰ κλινικὰ καὶ ἐργαστηριακὰ τους εὐρήματα περιλαμβάνονται στοὺς πίνακες 1 καὶ 2 (ἀσθενεῖς 14, 15, 22, 31, 32).

Σταθερὴ δυσφαγία ὑπῆρχε σὲ 3/5, διαλείπουσα σὲ 1/5 καὶ σὲ 1/5 δὲν ὑπῆρχε δυσφαγία ἀλλὰ μόνον ἱστορικό προκάρδιου ἀλγους. Δύο ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς εἶχαν ὑποβληθεῖ σὲ στεφανιογραφία γιὰ τὴν διάγνωση τοῦ προκάρδιου ἀλγους, ἐνῶ τὸ ἀλγος ἦταν ἥπιο στοὺς ὑπόλοιπους τρεῖς. Ἡ ἀκτινολογικὴ μελέτη εἶχε θεωρηθεῖ φυσιολογικὴ σὲ 4/5 ἀσθενεῖς. Σὲ 1/5 εἶχε διαγνωσθεῖ διάχυτος σπασμός τοῦ οἰσοφάγου (ἀσθ.31) καὶ προσεκτικὴ μελέτη τῶν ἀκτινογραφιῶν ἔδειξε ἥπιες τριτογενεῖς συσπάσεις σ' ἓνα ἀκόμη ἀσθενῆ (ἀριθμ.15). Μανομετρικὰ ὁ γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας ἦταν ὀρθοτονικός σὲ 4/5 καὶ ὑπερτονικός σὲ 1/5. (Ἡ μέση πίεση του \pm σταθ.σφάλμα ἦταν 30 ± 9 mm Hg). Ἡ χάλασή του ἦταν πάντα φυσιολογικὴ. Ἡ συχνὴ ἀπουσία τοῦ περισταλισμοῦ μετὰ κατάποση συνδυασμένη μὲ φυσιολογικὴ σφιγκτηρικὴ χάλαση, καθὼς καὶ ἡ παρουσία πολλῶν αὐτόματων συστολῶν ἦταν σημαντικὰ διαγνωστικὰ στοιχεῖα. Τὸ ὕψος τῶν συστολῶν μετὰ κατάποση ἐμφάνιζε μεγάλες διακυμάνσεις καὶ ἦταν παθολογικὰ αὐξημένο σὲ 3/5 ἀσθενεῖς. Ἡ πίεση στὰ 5 cm πάνω ἀπὸ τὸν σφιγκτήρα ἦταν 183 mm Hg ± 53 ($m \pm SE$). Ἡ διάρκεια τῶν συστολῶν αὐτῶν ἦταν παθολογικὰ παρατεταμένη σὲ 4/5 ἀσθενεῖς (8.4 ± 1 sec, $m \pm SE$, γιὰ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς).

Ἡ εἰκόνα 23 παρουσιάζει τὶς ἐπιδράσεις τῆς νιφεδιπίνης στὶς πιέσεις μετὰ κατάποση τοῦ κατώτερου οἰσοφάγου (5 cm πάνω ἀπὸ τὸν σφιγκτήρα) πρὶν (χρόνος 0) καὶ 15, 30, 45 καὶ 60 min μετὰ τὴ λήψη τοῦ φαρμάκου. Παρατηρήθηκε στατιστικὰ σημαντικὴ ἐλάττωση τῆς πιέσεως στὰ 15 min ($p=0.02$), στὰ 30 min ($p=0.01$), στὰ 45 min ($p=0.02$) καὶ στὰ 60 min ($p=0.002$). Οἱ μεταβολές τῆς πιέσεως αὐτῆς σὲ κάθε ἀσθενῆ τῆς ὁμάδας καὶ γιὰ τὸν χρόνο 30 min φαίνονται στὴν εἰκόνα 24. Οἱ ἐπιδράσεις τῆς νιφεδιπίνης στὴν διάρκεια τῶν συστολῶν γιὰ τὸ ἴδιο σημεῖο, καταγράφονται στὴν εἰκόνα 25.



Παρατηρήθηκε ελάττωση της διάρκειας αυτής, στατιστικά σημαντική στα 15 min ($p=0.003$), στα 30 min ($p=0.02$), στα 45 min ($p=0.04$) και στα 60 min ($p=0.01$).

Τά αντίστοιχα δεδομένα για τό σημείο του οίσοφγου 10 cm πάνω από τόν σφιγκτήρα παρουσιάζονται στις εικόνες 26 και 27. Ή πίεση μετά κατάποση (είκόνα 26) ελαττώθηκε σημαντικά στα 15 min ($p=0.0006$), στα 30 min ($p=0.001$), στα 45 min ($p=0.0001$) και στα 60 min ($p=0.001$). Ή μεταβολή της διάρκειας του κύματος στο σημείο αυτό μόλις έφθανε στατιστική σημαντικότητα τά 15 και 30 min ($p=0.05$) και δέν ήταν σημαντική στα 45 και 60 min (είκόνα 27). Μανομετρικές καταγραφές δύο άσθενών μέ διάχυτο σπασμό (άσθ.32,22), πριν και μετά τήν χορήγηση νιφεδιπίνης παρουσιάζονται στις εικόνες 28, 29 και 30, 31. Ή άκτινολογική εικόνα άριθμός 32 είναι τυπική διάχυτου οίσοφαγικού σπασμοϋ. Ο γαστροοίσοφαγικός σφιγκτήρας ελαττώθηκε από 30 ± 9 mm Hg άρχικά σε 25 ± 3 στα 15 min, 25 ± 4 στα 30 min, 22 ± 3 στα 45 min και 24 ± 4 στα 60 min. Οι μεταβολές αυτές δέν έφθασαν όμως στατιστική σημαντικότητα.

IIβ.4. Ήπιδράσεις της Νιφεδιπίνης στους άσθενείς μέ φυσιολογική μανομετρική καταγραφή.

Σέ 5 άσθενείς μέ φυσιολογική άρχική μανομετρική καταγραφή μελετήθηκαν οι έπιδράσεις της νιφεδιπίνης. Ή μέση πίεση τών συστολών του οίσοφγου μετά κατάποση στα 5 cm πάνω από τόν γαστροοίσοφαγικό σφιγκτήρα \pm SE ελαττώθηκε από 72 ± 12 mm Hg άρχικά, σε 65 ± 15 mm Hg στα 15 min, 60 ± 16 mm Hg στα 30 min, 60 ± 16 mm Hg στα 45 min ($p=0.04$) και 61 ± 14 mm Hg στα 60 min μετά τήν χορήγηση νιφεδιπίνης ($p=0.03$). Ή μέση διάρκεια τών συστολών στο ίδιο σημείο μειώθηκε από 5 ± 0.3 sec άρχικά, σε 4.3 ± 0.9 sec στα 15 min ($p=0.04$), σε 4.1 ± 0.1 sec στα 30 min ($p=0.02$), σε 4.3 ± 0.1 sec στα 45 min και σε 4.2 ± 0.2 sec στα 60 min μετά τήν χορήγηση νιφεδιπίνης. Ή μέση πίεση τών συστολών μετά κατάποση στα 10cm πάνω από τόν σφιγκτήρα ελαττώθηκε από 65 ± 11 mm Hg άρχικά, σε 52 ± 9 mm Hg στα 15 min ($p=0.04$), σε 48 ± 13 mm Hg στα 30 min ($p=0.02$), σε 53 ± 12 mm Hg στα 45 min και σε 48 ± 11 mm Hg στα 60 min ($p=0.02$). Ή μέση διάρκεια τών συστολών στο ίδιο σημείο ελαττώθηκε από 4.3 ± 0.2 sec άρχικά, σε 3.8 ± 0.2 sec στα 15 min, σε 3.6 ± 0.3 sec στα 30 min ($p=0.03$), σε 3.6 ± 0.2 sec στα 45 min ($p=0.02$) και σε 4 sec στα



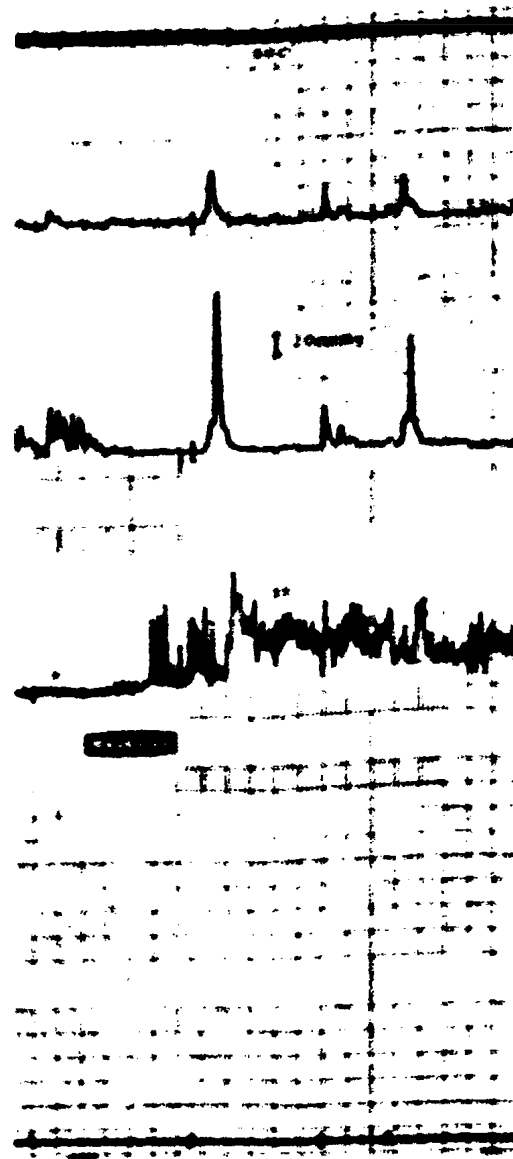
60 min. Ἡ πίεση τοῦ γαστροοισοφαγικοῦ σφιγκτήρα ἐλαττώθηκε ἐπίσης στατιστικά σημαντικά σ' ὅλους τοὺς χρόνους μετὰ τὴν χορήγηση νιφεδιπίνης. Ἡ ἀρχικὴ μέση τιμὴ ἦταν 22 ± 2 mm Hg, στὰ 15 min ἦταν 19 ± 2 mm Hg ($p=0.03$), στὰ 30 min ἦταν 11 ± 2 mm Hg ($p=0.002$), στὰ 45 min ἦταν 14 ± 3 mm Hg ($p=0.02$) καὶ στὰ 60 min ἦταν 14 ± 3 mm Hg ($p=0.03$). Συνεπῶς στὴν ὁμάδα μὲ φυσιολογικὴ μανομετρικὴ καταγραφή ἡ νιφεδιπίνη ἐλάττωσε σημαντικὰ τόσο τὸν γαστροοισοφαγικὸ σφιγκτήρα ὅσο καὶ τὸ ὕψος καὶ τὴν διάρκειά τῶν συστολῶν τοῦ οἰσοφάγου μετὰ κατάποση.





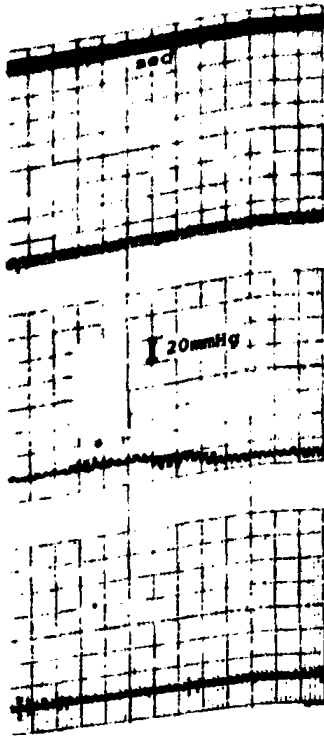
ΕΙΚΟΝΑ 1

Άσθενής με υπέρτατικό περισταλιτισμό (ασθ 4)
Διατηρείται η περισταλτική διαδοχή. Μέσο ύψος πιέσεων μετά κατάποση υγρού, 5 cm πάνω από τον σφηγκτήρα 165 mmHg. Η κατώτερη (τρίτη) καμπύλη πιέσεων -γράφει- το άνωτερο τμήμα του γαστροοισοσφηγκτήρα.



ΕΙΚΟΝΑ 2

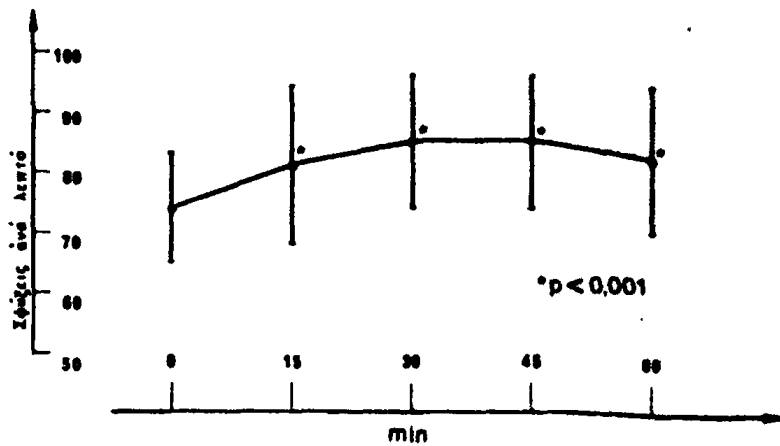
Ο ίδιος ασθενής της εικόνας 1. Οι καταγραφές κατά σειρά παρατούν τον χρόνο (sec) πιέσεις στο σημείο του οισοφάγου 10 cm πάνω από τον γαστροοισοσφηγκτικό σφηγκτήρα, πιέσεις στο το σημείο 5 cm πάνω από τον σφηγκτήρα και πιέσεις στο τον σφηγκτήρα. Η καταγραφή των καταπονήσεων (κατώτερη καμπύλη) γίνεται σαν μικρές κοβίτες γραμμώσεις στην ανενεχτή οριζόντια γραμμή. Η γαστρική πίεση υποδηλώνεται με ένα οστεοσκόπιο και ο γαστροοισοσφηγκτικός σφηγκτήρας με δυο. Παρατηρείται ατελής χαλαση στις 12ηρες καταπονήσεις. Οι 12ηρες καταπονήσεις παράγουν πιέσεις περισταλτικού κυματός αόθητα χαμηλότερες των υγρών.



ΕΙΚΟΝΑ 3

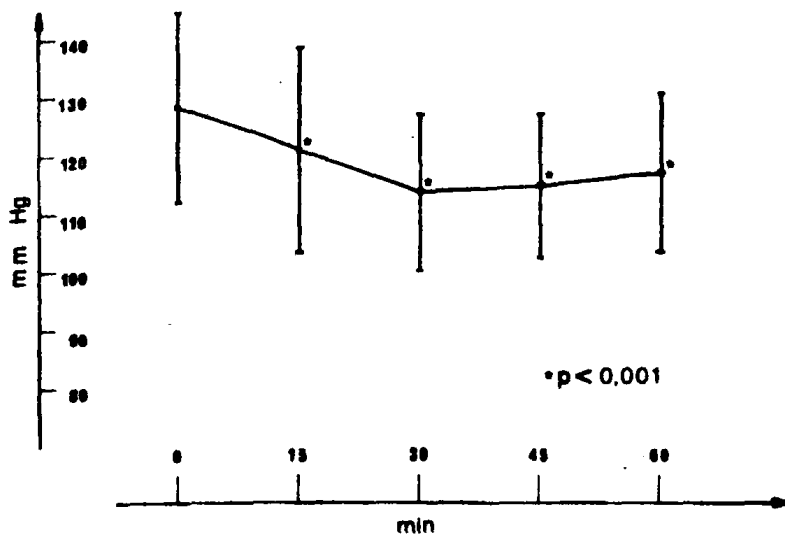
Υποτονικός γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας (άσθ.13).

Ο χρόνος σημαίνεται ανά δευτερόλεπτο (sec). Ακολουθούν οι τρεις καταγραφές πιέσεων. Η ανώτερη δίνει την οισοφαγική πίεση στην ηρεμία, ακολουθεί η καταγραφή του έντονα υποτονικού σφιγκτήρα (άστερικός) και η κατώτερη δίνει την ενδογαστρική πίεση. Κατάποση δεν καταγράφεται.



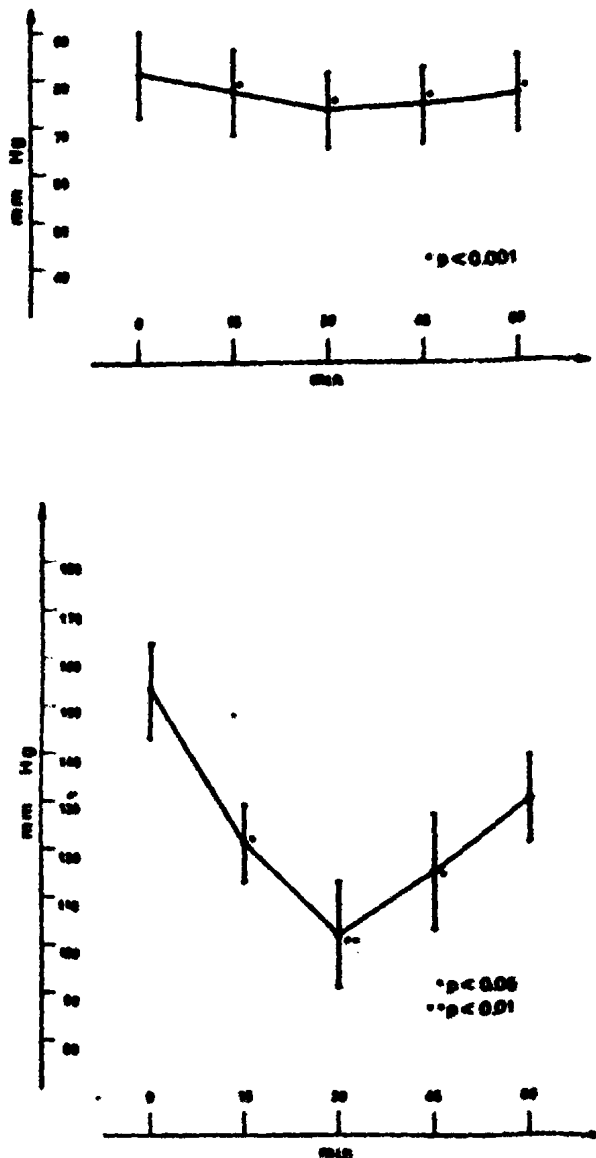
ΕΙΚΟΝΑ 4

Μεταβολή των σφύξεων/λεπτό σε χρονικά διαστήματα 15, 30, 45 και 60 min. μετά την υπογλώσσια χορήγηση 20 mg νιφεδιπίνης στον χρόνο 0. Οι άστερικοί υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές.



ΕΙΚΟΝΑ 5

Μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσεως μετά την υπογλώσσια χορήγηση 20 mg νιφεδιπίνης στον χρόνο 0.

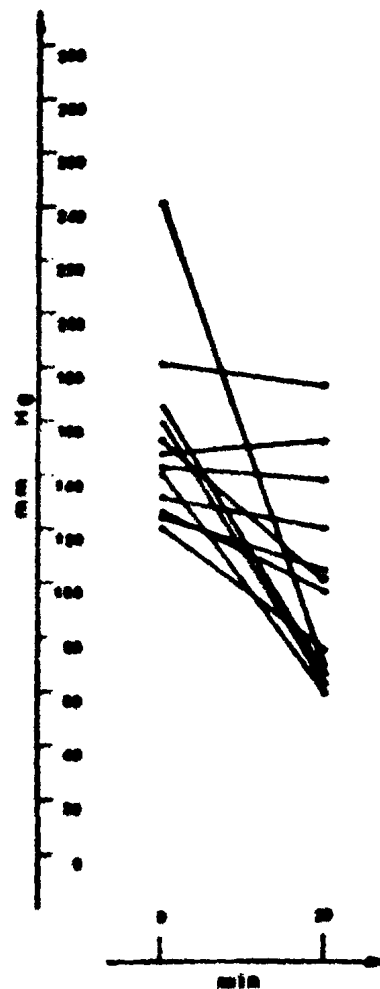


ΕΙΚΟΝΑ 7

Επιδράσεις νιφεδιπίνης στο μέσο ύψος των συστολών μετά κατάποση (σε mmHg) του συνδρόμου του υπερτασικού περισταλτισμού. Η υπογλώσσια χορήγηση 20 mg του φαρμάκου στον χρόνο 0, προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση (άστερισκοί) των περισταλτικών πιέσεων μετά 15, 30 και 45 min. Οι μετρήσεις έγιναν από το σημείο 5 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα και δίνονται σαν μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα.

ΕΙΚΟΝΑ 6

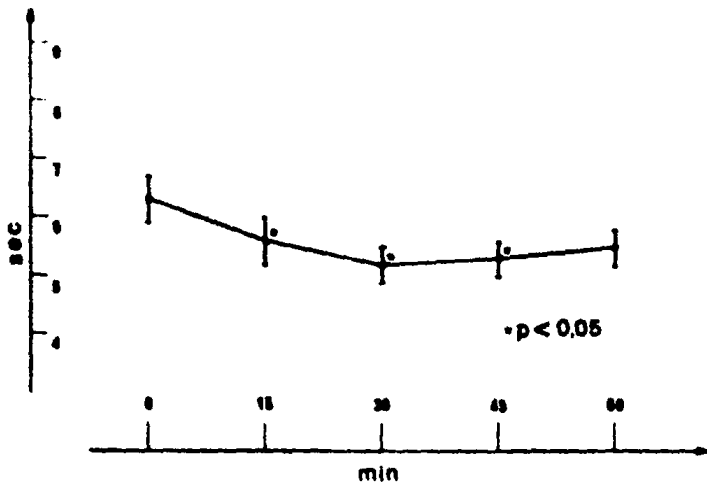
Μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε χρονικά διαστήματα 15, 30, 45 και 60 min. μετά την λήψη νιφεδιπίνης 20 mg.



ΕΙΚΟΝΑ 8

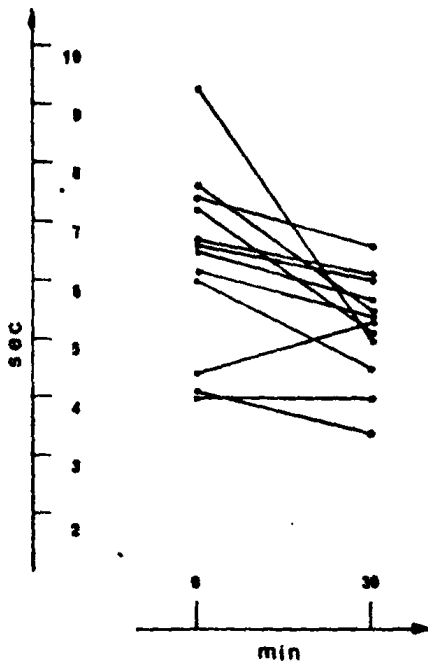
Μεταβολή της μέσης πίεσης περισταλτισμού (σε mmHg) μεταξύ των χρόνων 0 και 30 min μετά την χορήγηση της νιφεδιπίνης, για όλους τους ασθενείς με το σύνδρομο του υπερτασικού περισταλτισμού και στο σημείο 5 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα.





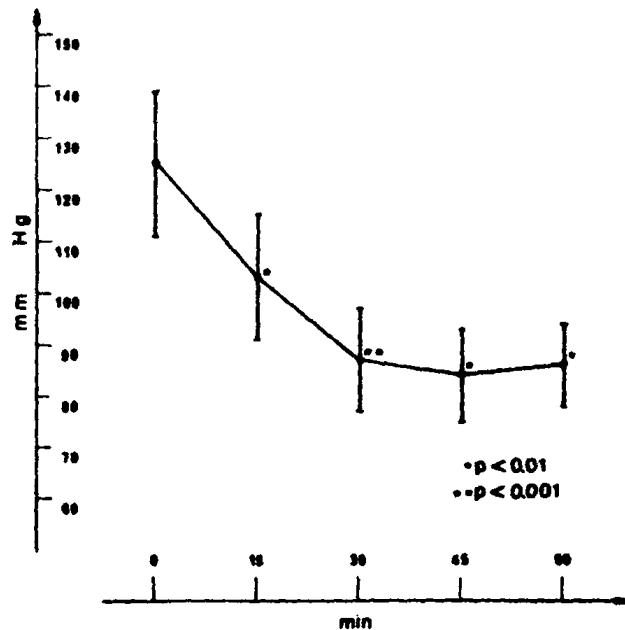
ΕΙΚΟΝΑ 9

Επιδράσεις της νιφεδιπίνης στην μέση διάρκεια των συστολών μετά κατάποση (σε sec), του συνδρόμου του υπέρτασικού περισταλτισμού. Η υπογλώσσια χορήγηση 20 mg του φαρμάκου στον χρόνο 0, προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση (άστεριακοί) της διάρκειας των περισταλτικών κυμάτων μετά 15, 30 και 45 min. Οι μετρήσεις έγιναν από τό σημείο 5 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα και δίνονται σαν μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα.



ΕΙΚΟΝΑ 10

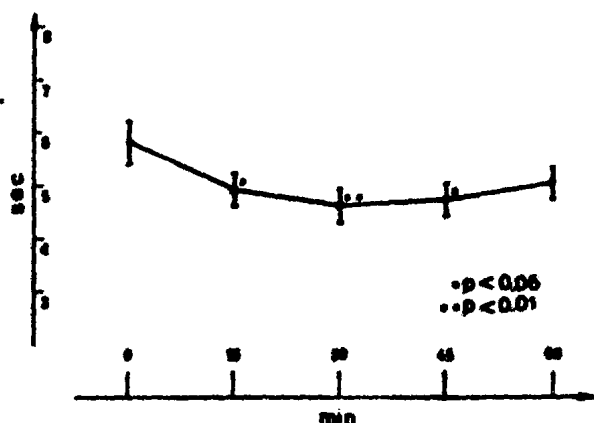
Μεταβολή της μέσης διάρκειας του περισταλτικού κύματος (σε sec) μεταξύ των χρόνων 0 και 30 min μετά την χορήγηση της νιφεδιπίνης, για όλους τους ασθενείς με τό σύνδρομο του υπέρτασικού περισταλτισμού και στο σημείο 5 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα.



ΕΙΚΟΝΑ 11

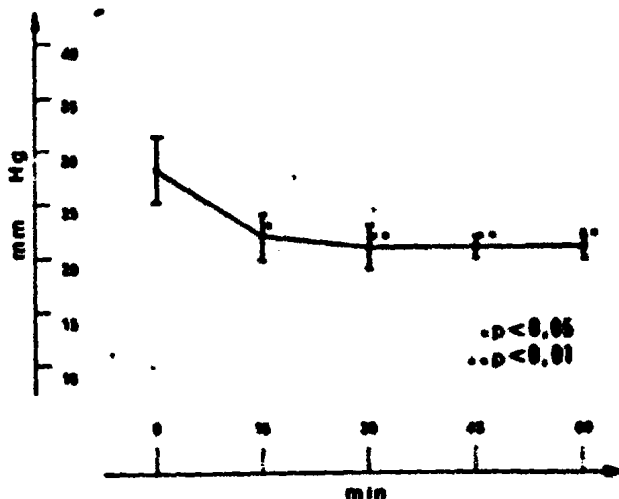
Δεδομένα από τό σύνδρομο του υπέρτασικού περισταλτισμού ανάλογα των δεδομένων της εικόνας 7, αλλά από σημείο του οισοφάγου 10 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα. Οι περισταλτικές πιέσεις ελάττώθηκαν σημαντικά στά 15, 30, 45 και 60 min μετά την λήψη νιφεδιπίνης.





ΕΙΚΟΝΑ 12

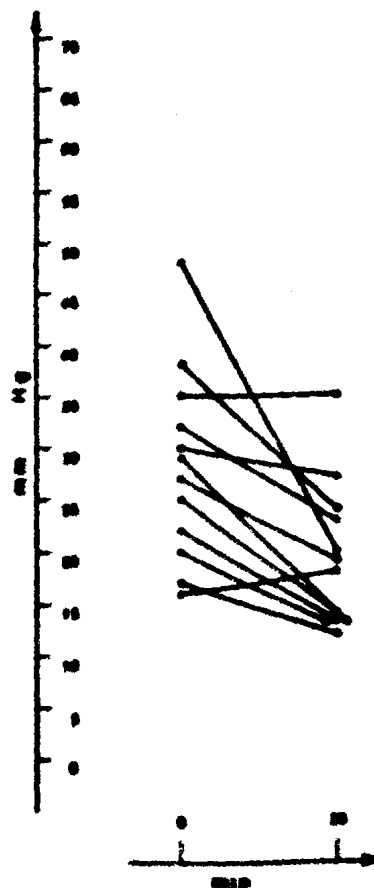
Δεδομένα από το σύνδρομο του υπέρτασκού περισταλιτισμού, ανάλογα των δεδομένων της εικόνας 9, αλλά από σημείο του οισοφάγου 10 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα. Η διάρκεια των αυσταλών ελαττώθηκε σημαντικά στους χρόνους 15, 30 και 45 min.



ΕΙΚΟΝΑ 13

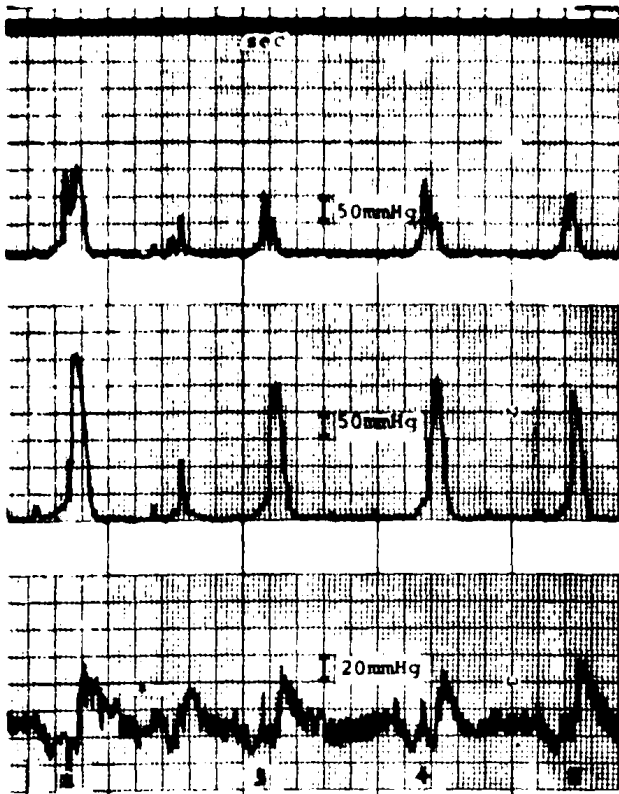
Επιδράσεις της νιφεδιπίνης στην πίεση του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα (σε mm Hg), στο σύνδρομο του υπέρτασκού περισταλιτισμού.

Η υπογλώσια χορήγηση 20 mg του φαρμάκου στον χρόνο 0, προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση (αστερίσκοι) του σφιγκτηρικού τόνου μετά 15, 30, 45 και 60 min. Οι μετρήσεις δίνονται σαν μέσες τιμές ± σταθερό σφάλμα.



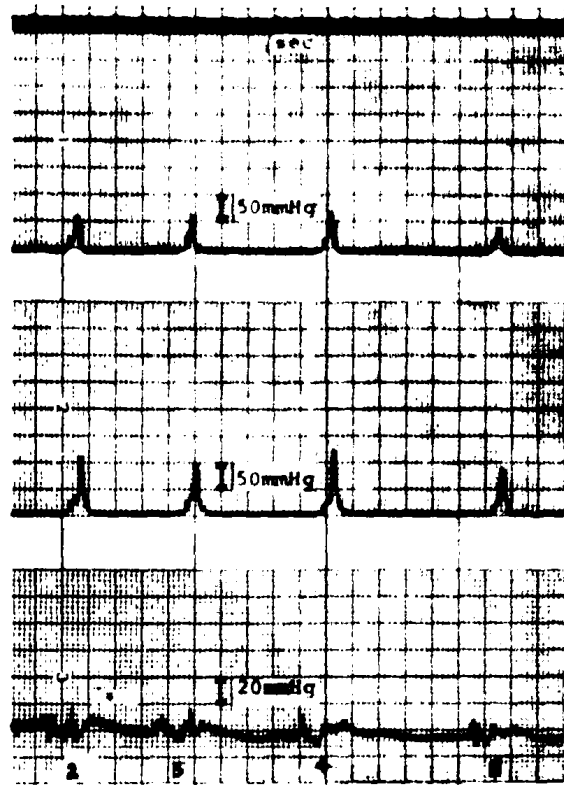
ΕΙΚΟΝΑ 14

Μεταβολή της πίεσης του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα (σε mm Hg) μεταξύ των χρόνων 0 και 30 min μετά την χορήγηση της νιφεδιπίνης για όλους τους ασθενείς με το σύνδρομο του υπέρτασκού περισταλιτισμού.



ΕΙΚΟΝΑ 15

Υπερτασικός περισταλτικός (άσθ.21). Καταγραφή του χρόνου (sec), οισοφαγικών πιέσεων στά 10 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα, στά 5 cm, και από τον σφιγκτήρα (άστερίσκος). Οι καταπόσεις υποσημαίνονται με τους αριθμούς 2 - 5 και ακολουθούνται από περισταλτικές συστολές εξαιρετικά μεγάλου ύψους (μέχρι 310 mmHg) και μεγάλης διάρκειας.



ΕΙΚΟΝΑ 16

Καταγραφή από τον άσθενή της εικόνας 15, 45 min. μετά την χορήγηση νιφεδιπίνης. Σημαντική ελάττωση των πιέσεων μετά κατάποση καθώς και της πίεσεως του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα (άστερίσκος).



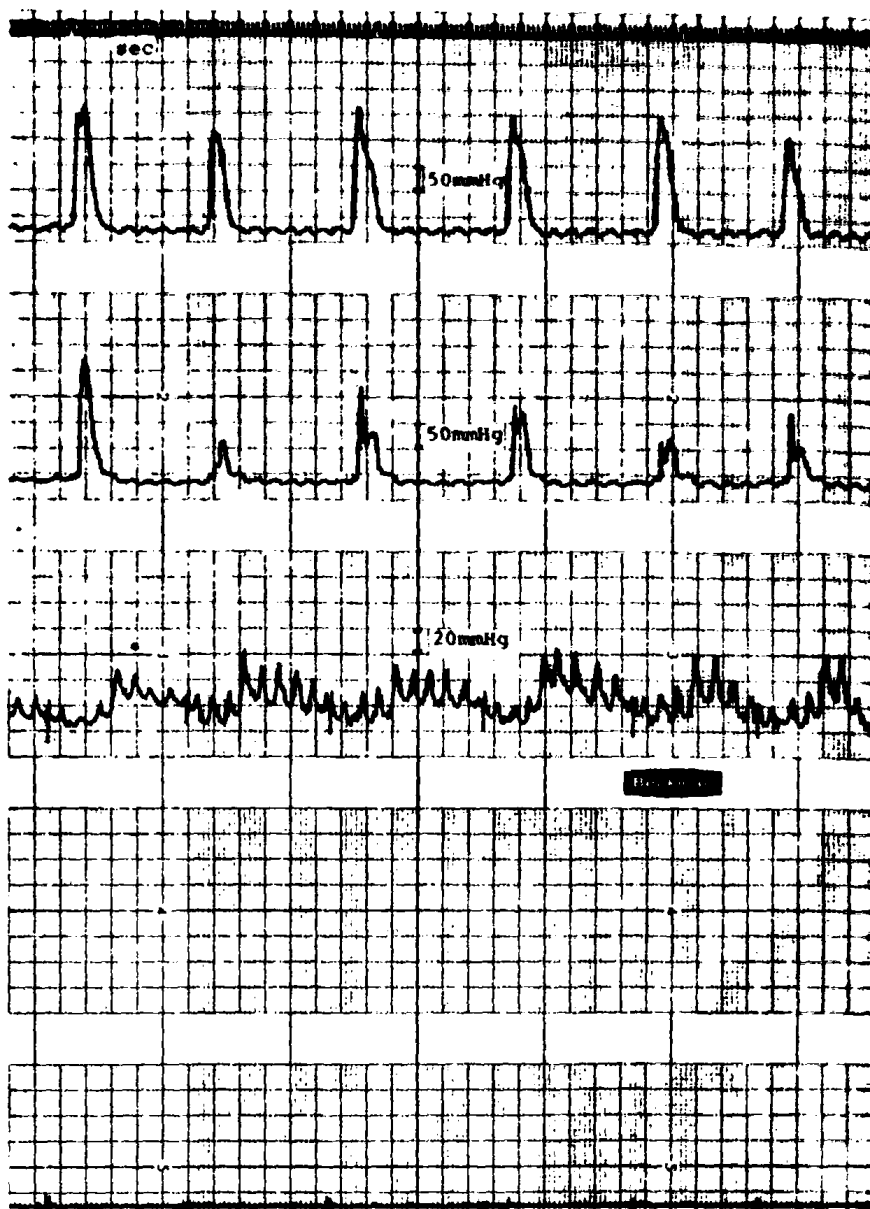
ΕΙΚΟΝΑ 17

Έντονες τριτογενείς ουσπασεις σε ασθενή με μανομετρική καταγραφή υπερτασικού περισταλτισμού. (σθ.21).



ΕΙΚΟΝΑ 18

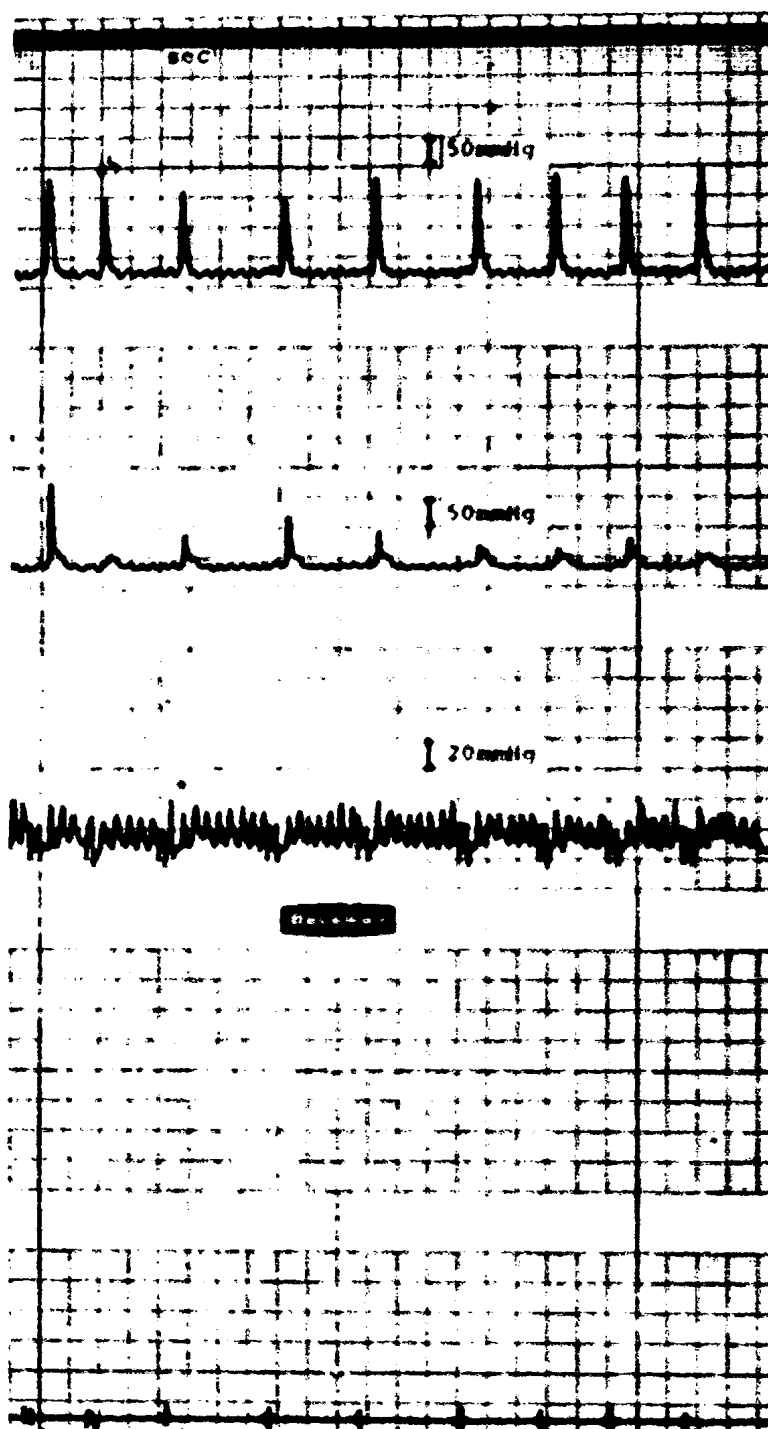
Έκκόλλημα οισοφάγου (σθ.20)
Μανομετρικά καταγράφηκε υπερτασικός περισταλτισμός



ΕΙΚΟΝΑ 19

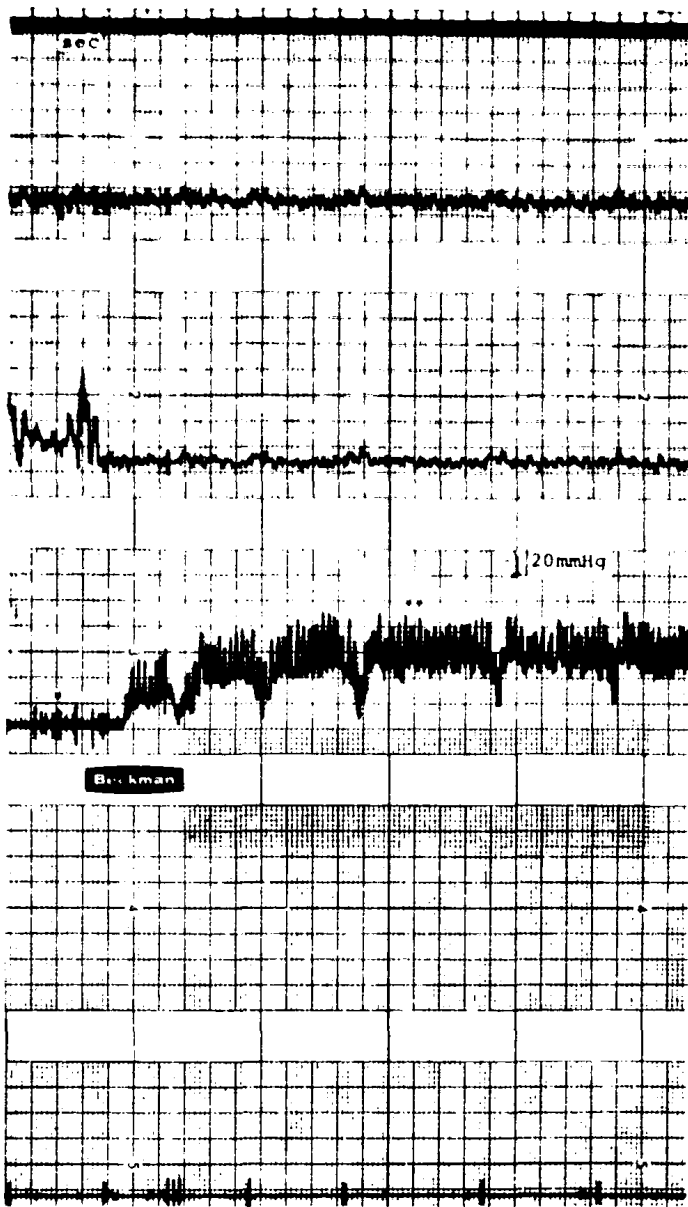
Υπερτασικός περισταλιτισμός οέ ασθενή με οισοφαγικό έκκόλπωμα (άσθ.20).

Ο γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας επισημαίνεται με ένα άστερίσκο και καταγράφονται οι πιέσεις του οισοφάγου 5, και 10 cm πάνω από αυτόν. Οι καταπόσεις σημαίνονται με κάθετες γραμμές στην κατώτερη συνεχή οριζόντια γραμμή. Οι μετά κατάποση συστολές φθάνουν τα 240 mmHg, στο τμήμα αυτό της καταγραφής.



ΕΙΚΟΝΑ 20

Καταγραφή από την ασθενή της εικόνας 19, 30 min μετά την λήψη νι-
 φεδιπίνης. Άναδεικνύει ελάττωση των πιέσεων μετά καταποση καθώς
 και της πίεσεως του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα.



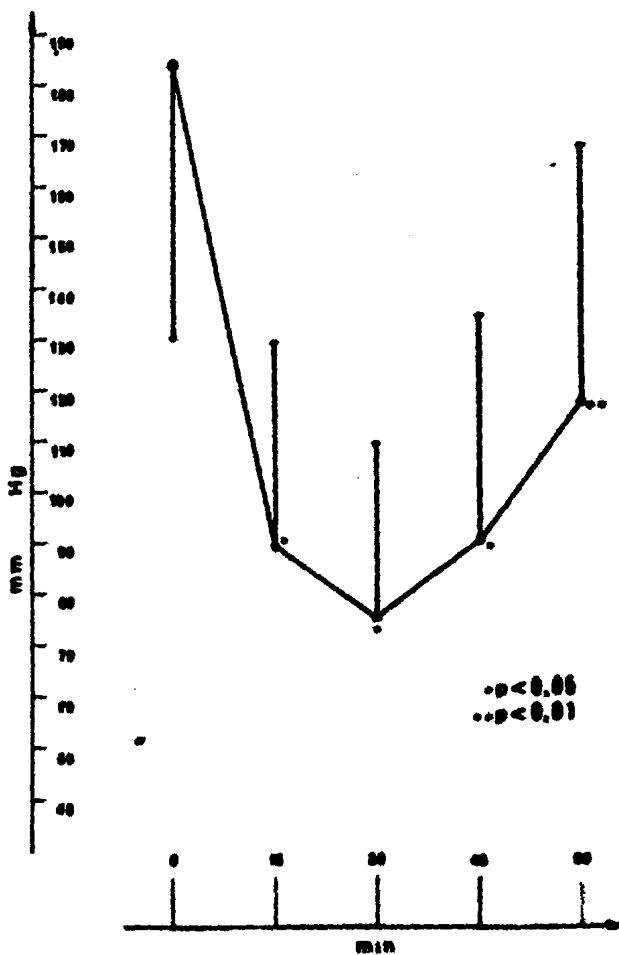
ΕΙΚΟΝΑ 21

Άχλασία του οισοφάγου (ασθ.30).
Μέ ένα άστερισκό υποσημαίνεται η γαστρική πίεση και μέ δύο ο γαστροοισοφαγικός σφινγκτήρας που είναι υπερτασικός (60 mmHg) μέ άτελή χάλαση στην κατάποση. Οι μετά κατάποση πιέσεις είναι άπερισταλτικές και έξαιρετικά χαμηλού ύψους.



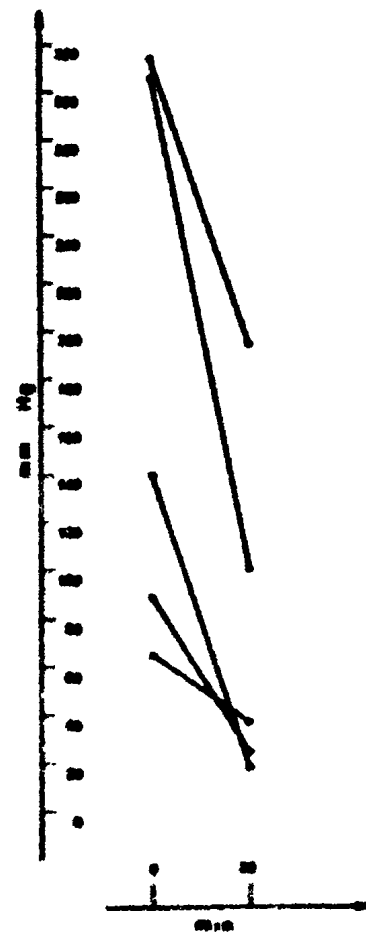
ΕΙΚΟΝΑ 22

Άχλασία οισοφάγου.
(Άσθενής άρ. 25).



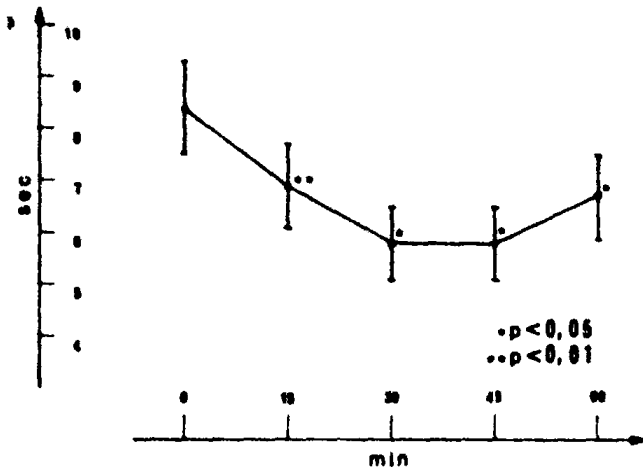
ΕΙΚΟΝΑ 23

Έπιδράσεις της νιφεδιπίνης στο μέσο ύψος των συστολών μετά κατάποση (σέ mmHg) του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού. Η υπογλώσσια χορήγηση 20 mg του φαρμάκου στον χρόνο 0, προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση (άστερισκοί) των πιέσεων μετά 15, 30, 45 και 60 min. Οι μετρήσεις έγιναν από τό σημείο 5 cm πάνω από τόν γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα και δίνονται σάν μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα.



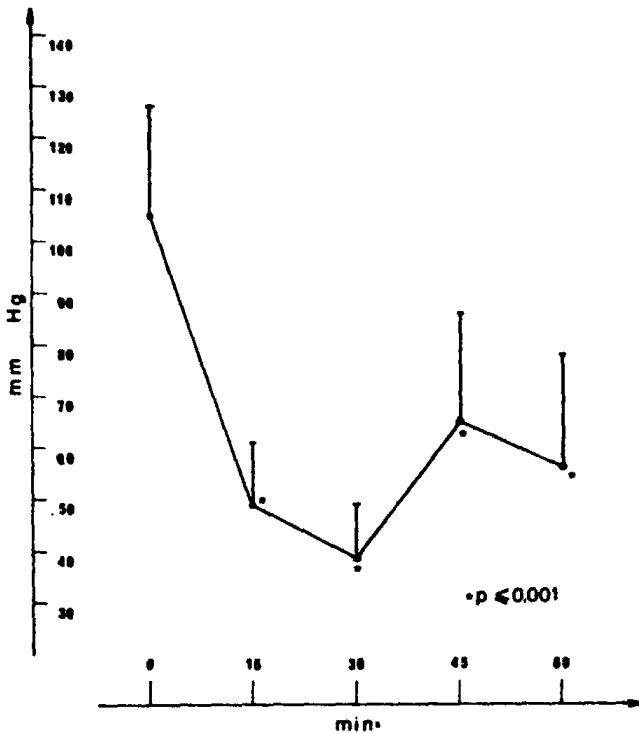
ΕΙΚΟΝΑ 24

Μεταβολή της μέσης πίεσης μετά κατάποση (σέ mmHg), μεταξύ τών χρόνων 0 και 30 min μετά την χορήγηση της νιφεδιπίνης, για όλους τούς ασθενείς με τό σύνδρομο του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού και στο σημείο 5 cm πάνω από τόν γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα.



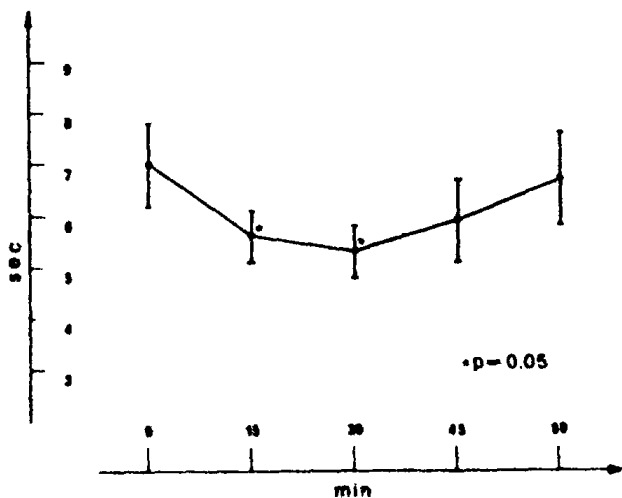
ΕΙΚΟΝΑ 25

Επιδράσεις της νιφεδιπίνης στην μέση διάρκεια των συστολών μετά κατάποση (σέ sec) στον διάχυτο οισοφαγικό σπασμό. Η υπογλώσσια χορήγηση 20 mg του φαρμάκου στον χρόνο 0, προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση (άστερισκοί) της διάρκειας των συστολών μετά 15, 30, 45 και 60 min. Οι μετρήσεις έγιναν από τό σημείο 5 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα και δίνονται σαν μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα.



ΕΙΚΟΝΑ 26

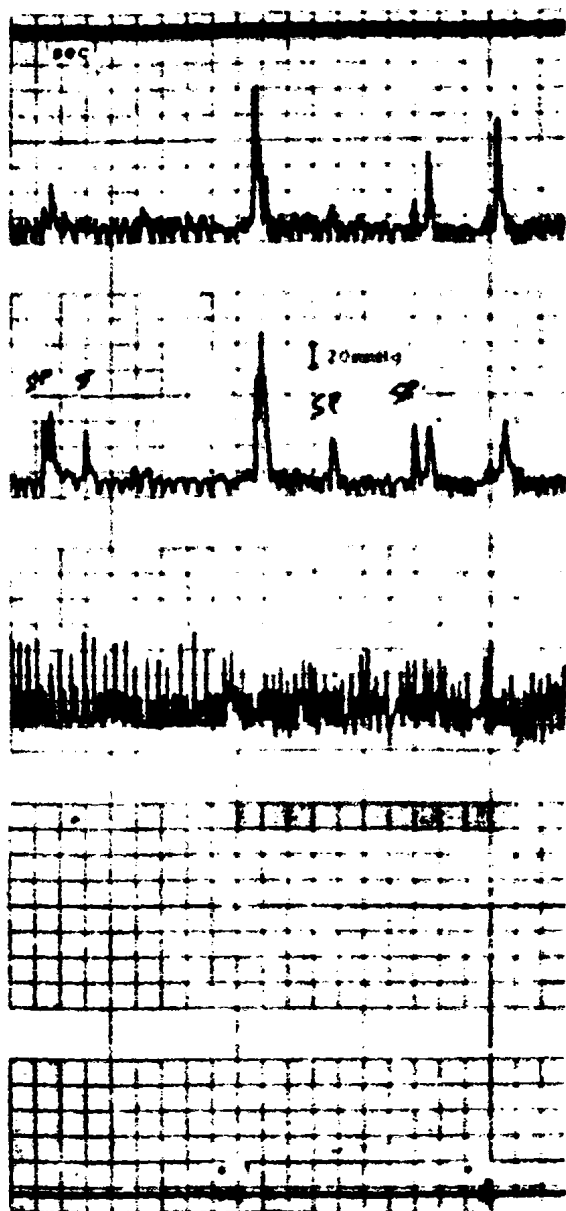
Δεδομένα από την ομάδα του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού, ανάλογα των δεδομένων της εικόνας 23, αλλά από σημείο του οισοφάγου 10 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα. Οι μετά κατάποση πιέσεις ελαττώθηκαν σημαντικά στους χρόνους 15, 30, 45 και 60 min.



ΕΙΚΟΝΑ 27

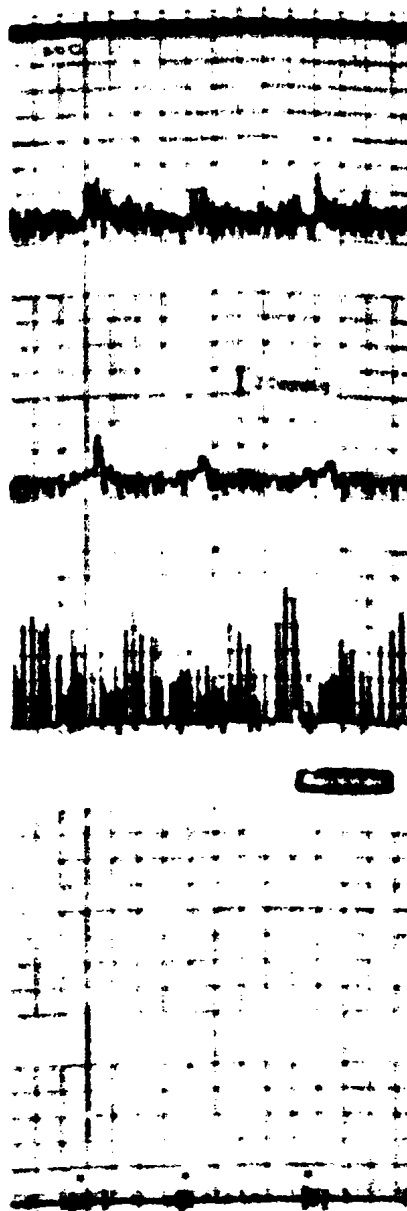
Δεδομένα από την ομάδα του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού, ανάλογα των δεδομένων της εικόνας 25, αλλά από σημείο του οισοφάγου 10 cm πάνω από τον γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα. Η διάρκεια των συστολών ελαττώθηκε σημαντικά στους χρόνους 15 και 30 min μετά την λήψη νιφεδιπίνης.





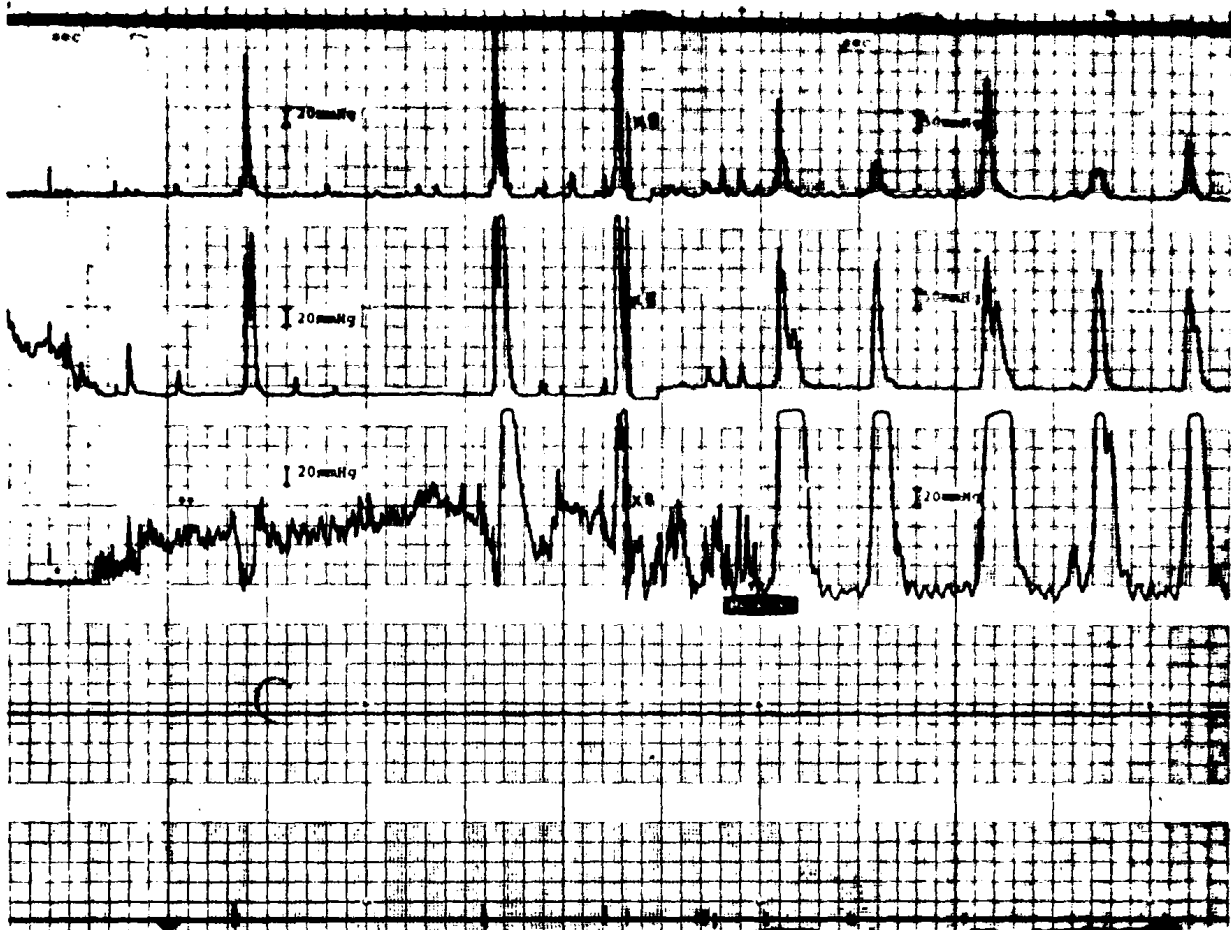
ΕΙΚΟΝΑ 28

Διάχυτος οισοφαγικός σπασμός (αοβ 32)
Οι καταπόσεις ύποσημνίζονται και με άστερι-
σκο και ακολουθούνται από περισταλτικές
ουστολές μακρῆς διάρκειας, ἐνῶ παρατηροῦ-
νται συχνές αὐτόματες ουστολές (sp), μὴ πε-
ρισταλτικές.



ΕΙΚΟΝΑ 29

Καταγραφή ἀπὸ τὸν ἀσθενή τῆς εἰκό-
νας 28, 45 min μετὰ τὴν χορήγηση νι-
φεδριπίνης. Παρατηρεῖται σημαντικὴ
ἐλάττωση τοῦ ὕψους καὶ τῆς διάρκειας
τῶν μετὰ καταποση πιέσεων, καθὼς
καὶ ἐξαφάνιση τῶν αὐτόματων ουστο-
λῶν.



ΕΙΚΟΝΑ 30

Καταγραφή κατά σειρά, του χρόνου (sec), των οισοφαγικών πιέσεων στά 10 και 5 cm πάνω από τον σφιγκτήρα, του σφιγκτήρα και των καταπόσεων.

Με ένα άστερισκο υποσημαίνεται η γαστρική πίεση, με δύο άστερισκους ο υπερτονικός γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας (65 mmHg) που όμως εμφανίζει φυσιολογική χάλαση.

Οι μετά κατάποση πιέσεις είναι άπερισταλτικές και εξαιρετικά μεγάλου ύψους (μέχρι 350 mmHg στο τμήμα αυτό) και διάρκειας.

Διάχυτος οισοφαγικός σπασμός (άσθενής 22).



ΕΙΚΟΝΑ 31

Καταγραφή από τον ασθενή της εικόνας 30, 15 min μετά την λήψη νιφεδιπίνης.
 Παρατηρείται σημαντική ελάττωση της πίεσεως του γαστροοισοφαγικού σφηγκτήρα καθώς και των μετό
 κατάποση ουστολών.



ΕΙΚΟΝΑ 32

Άσθενής 22.
Διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός.



Πίνακας 1 : Ασθενείς με προκάρδιο άλγος και δυναμική στεφανιαία δομησιολογία.

α/α Ασθενών	1	2	3
<p>Θύλο</p> <p>Ηλικία</p> <p>Προκάρδιο άλγος</p>	<p>0</p> <p>47</p> <p>Από 3 χρόνια. Ξυπνάει παύση-οιδήματα στην έντονη κόπωση. Ξυπνά νυκτερινό άλγος. Άντονα και στη ράχη. Υπονοεί με ύπνο γλυκόζη αίμα νηστείας. Έπληκ με την νηστεία.</p>	<p>0</p> <p>46</p> <p>Από 2 χρόνια. Άντανάλαση στη ράχη. Ξυπνάει με συγκίνηση αλλά όχι σπασμούς με κόπωση. Νυκτερινό άλγος. Άσπης ή άπτομοκοι-ση στην ιδιότητα.</p>	<p>A</p> <p>41</p> <p>Από δεκαετία κατά διαλείματα, πρόσφατα πολύ συχνότερα (κάθε 2-3 μέρες δεν συνδέεται με κόπωση ή συγκίνηση αλλά παρατηρείται όταν ψυχρή καιρό. Υπολασσία νηστείας δεν βοηθούστανε. Έχει νοσηλεύσει σε μονάδα στεφανιαίων.</p> <p>Από 8 χρόνια δυσανία, διαλείπουσα (1/έβδομο), τόσο νύχτα σπασμοί όσο και ύπνο.</p>
<p>Δυσανία</p> <p>Αίσθημα καύσου</p> <p>Ιστορικό ελτοφθορας</p> <p>Ανάλυση αίματος</p> <p>Ακτινολογικός έλεγχος σπασμού</p> <p>Ενδοσκόπηση</p> <p>Μαυμετρικό εύρημα:</p> <p>Γαστροοισοφαικός σπασμός</p> <p>Χόλαση</p> <p>Μέσο άλγος μετά καρμωση σπασμών</p> <p>Μέγιστη σπαστική</p> <p>Μέση διάμετρο σπασμών</p> <p>Περισταλιτικός</p> <p>Μαυμετρική διάγνωση</p>	<p>Ουσιολογικός</p> <p>48 mm Hg</p> <p>Ουσιολογική</p> <p>179 mm Hg</p> <p>240 mm Hg</p> <p>7 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>Υπερτασικός περισταλιτικός</p>	<p>Ασπής επιταξία (1/15 η-μέρες)</p> <p>Ουσιολογικός</p> <p>27 mm Hg</p> <p>Άπτης</p> <p>147 mm Hg</p> <p>200 mm Hg</p> <p>4 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>Υπερτασικός περισταλιτικός με άπης σπαστική χόλαση.</p>	<p>Ουσιολογικός</p> <p>30 mm Hg</p> <p>Ουσιολογική</p> <p>120 mm Hg</p> <p>160 mm Hg</p> <p>7.4 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>Υπερτασικός περισταλιτικός.</p>

Πίνακας 1 : Ασθενείς με προκαρδιο άλγος και άρτηριακή στεφανιαία άσθησιογροφία (Συνέχεια)			
α/α Ασθενών	4	5	6
<p>Φύλο · Ηλικία</p> <p>Προκαρδιο άλγος</p>	<p>A 54</p> <p>Από 3εττα.2-3 επεισόδια την εβδομάδα. Όχι σαφής σχέση με κόπωση αλλά προκαλείται με την συγκίνηση και στο ψυχρό καιρό. Ψέεται με την υπογλώσσια λίψη νιτροδών.</p>	<p>θ 26</p> <p>Από 8 μήνες. Επεισόδια άλγους περίπου κάθε 15 μέρες. Αντανάκλαση δο. ώσπλητη και δο. άνω άκρο. Μερικά επεισόδια συνοδεύονται με έφιδραση. Ψέεται με υπογλώσσια νιτροδών. Όχι σχέση με κόπωση.</p>	<p>θ 59</p> <p>Από 7 χρόνια. Προκαλείται με την κόπωση και την συγκίνηση, αλλά όχι σταθερά. Άντανακά στην πόχη και τα δύο χέλια. Υποχωρεί με υπογλώσσια νιτροδών. Έπανελημένη νοσηλεία για "στεφανιαία νόσο".</p>
<p>Δυσπνοια</p> <p>Αίσθημα καύσου</p> <p>· Ιστορικό εισροφισεας</p> <p>· Απώλεια βάρους</p> <p>· Ακτινολογικός έλεγχος οισοφάγου</p> <p>· Ένδοσκόπηση</p> <p>Μανομετρικά εύρηματα : · Γαστροοισοφαγικός σφιγκτήρας</p> <p>· Χάλαση</p> <p>· Μέσο ύψος μετά κάτπωση συστολών</p> <p>· Μέγιστη συστολή</p> <p>· Μέση διάρκεια συστολών</p> <p>Περισταλτισμός</p> <p>Μανομετρική διάγωση</p>	<p>Από 1 χρόνο, καθημερινή δυσπνοια για τα στερεά. Βαθμιαία επιδειψωση, ώστε τώρα έχει δυσκολία σε κάθε γεύμα.</p> <p>· Όχι</p> <p>· Όχι</p> <p>3 Kg σε 4 μήνες</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Χωρίς άργανικό κάλυμα</p> <p>32 mm Hg</p> <p>· Ατελής</p> <p>165 mm Hg</p> <p>190 mm Hg</p> <p>7.6 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>· Υπερτασικός περισταλτισμός με άτελή σφιγκτηρική χάλαση.</p>	<p>· Όχι</p> <p>· Όχι</p> <p>· Όχι</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>-</p> <p>16 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>126 mm Hg</p> <p>152 mm Hg</p> <p>4 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>· Υπερτασικός περισταλτισμός.</p>	<p>· Όχι</p> <p>· Όχι</p> <p>· Όχι</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>-</p> <p>17 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>58 mm Hg</p> <p>90 mm Hg</p> <p>6 sec</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Φυσιολογική κάτπωση.</p>

Πίνακας 1 : Άσθενείς με προκάρδιο άλγος και δονητική στεφανιαία δομησιολογία (Συνέχεια)			
α/α Άσθενών	7	8	9
<p>Φύλο Ήλικία</p> <p>Προκάρδιο άλγος</p>	<p>A 51</p>	<p>A 58</p>	<p>A 50</p>
<p>Δυσωπλία</p> <p>Αίσθημα κόπωσης</p> <p>Ίστορικό εισροφήσεως</p> <p>Άμυγδαλιό βάρους</p> <p>Ακτινολογικός έλεγχος σί- σοφύλου</p> <p>Ένδοσκόπηση</p> <p>Μονομετρικά εύρηματα : Γαστροοισοφαγικός σφιγ- κτής Χάλαση</p> <p>Μέσο όρος μετά κατάσταση αυτοάνων</p> <p>Μέγιστη αυτοάνη</p> <p>Μέση διάρκεια αυτοάνων</p> <p>Περιοταλτιγιάς</p> <p>Μονομετρική διάγνωση</p>	<p>Άνο 4 χρόνια. Άοχικό άσπιδ. τίμα σχεδόν καθημερινά. Πα- ρουσιάζεται με την κόπωση θ- χι διακ με τη συνκλιση. Διάρκει 10-15 λεπτά. Ύποψυ- πει με υπογλώσσια νιτροδνη.</p> <p>Όχι Όχι Όχι Όχι</p> <p>Φυσιολογικός -</p>	<p>Άνο ένα χρόνο. Συσφικτικό. Άνο 1/μήνα έως 2/έβδομοδα. Προκαλείται με κόπωση, συγκλι- ση διακ και στην ήρεμια. Σίχνια την νύχτα. Ύφεται με υπογλώσσια νιτροδνη-νιτροδνη- νη.</p> <p>Όχι Όχι Όχι</p> <p>4-5 kg σε 6 μήνες</p> <p>Φυσιολογικός -</p>	<p>Άνο 2 χρόνια. Σίχν άσπιδή μόνο με κόπωση, άνο 1 χρόνο και στην ήρεμια. Ύφεται με υπογλώσσια νιτροδνη και με νιτροδνη- νη.</p> <p>Όχι Όχι Όχι</p> <p>Φυσιολογικός -</p>
	<p>29 mm Hg Φυσιολογική</p> <p>88 mm Hg 120 mm Hg 4.8 sec</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Φυσιολογική καταγραφή</p>	<p>25 mm Hg Φυσιολογική</p> <p>143 mm Hg 176 mm Hg 6.3 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>Ύπερτασικός περιοταλτιγιάς</p>	<p>35 mm Hg Φυσιολογική</p> <p>131 mm Hg 160 mm Hg 6 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>Ύπερτασικός περιοταλτιγιά- μός.</p>

Πίνακας 1 : Ασθενείς με προκάρδιο δάγος και δονητική στεφανιαία δραστηριότητα (Συνέχεια)			
α/α Ασθενών	10	11	12
Φύλο	A	A	A
Ηλικία	59	58	52
Προκάρδιο δάγος	Από το 1970. Συστασιαστικό δάγος, συνοδεύεται με έφελδραση, σπάνια συγκοπτικά επεισόδια. Δάγος με τήν κόπωση, συγκλίση ή και στην ηρεμία. Επεισόδια νυκτερινού δάγους ή κατά τη συνουσία. Ύφεται με υπογλώσσια νιτροδόνη αλλά μετά πολύ ώρα.	Από 6 χρόνια. Επεισόδια ποικίλλουσας βαρύτητας, χωρίς σαφή σχέση με κόπωση ή συγκλίση. Οξεία επεισόδια τόνωσης, σπάνια επαναλαμβανόμενα στο νοσοκομείο. Όχι σαφής έφελδραση νιτροδών.	Από 2 χρόνια. Συχνά επεισόδια που προκαλούνται από κόπωση και συγκλίση ή έρχονται στην ηρεμία. Τα υπογλώσσια νιτροδόνη βοηθούν, όχι όμως σταθερά.
Δυσφραγία	Όχι	Όχι	Όχι
Αίσθημα καύσου	Συχνά προηγείται του δάγους	Ασπρά επεισόδια δυσφραγίας στις στερεές τροφές.	Σπάνια
Ιστορικό ελαφροφθαλμίας	Όχι	Όχι	Όχι
Αρτηρία βάρους	Δοκιμασία Bernstein : άρνητική	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός
Ακτινολογικός έλεγχ. οισοφ. ενδοσκόπηση	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός
Μανομετρικά εύρηματα : Γαστροοισοφθαλμικός σφιγκτήρας	21 mm Hg	23 mm Hg	17 mm Hg
Χάλαση	Άτελής	Φυσιολογική	Φυσιολογική
Μέσο ύψος μετά κατάπνοση σπυρίνη	106 mm Hg	52 mm Hg	50 mm Hg
Μέγιστη συστολή	138 mm Hg	70 mm Hg	72 mm Hg
Μέση διασπαστική συστολή	4.3 sec	5 sec	5 sec
Περισταλτικός	Διατηρείται	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός
Μανομετρική διάγνωση	Άτελής σφιγκτηρική χάλαση με φυσιολογικό περισταλισημό.	Φυσιολογική καταγραφή.	Φυσιολογική καταγραφή

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΛΟΝΟΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ
 ΓΕΝΙΚΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΟΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΝΓΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΑΝΕΙΔΕΥΤΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΚΑΤΑΡΤΙΣΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
 ΓΕΝΙΚΟ ΑΝΕΙΔΕΥΤΟ ΚΕΝΤΡΟ

Πίνακας 1: Ασθενείς με προκάρδιο άλγος και δυναμική στεφανιαία άσθησιογραφία (Συνέχεια)

ο/α Ασθενών	13	14	15
<p>Εύλο</p> <p>Χαίρικλα</p> <p>Προκάρδιο άλγος</p>	<p>A</p> <p>33</p> <p>Από 18 μήνες. Προκαλείται ά- νό συγκίνηση αλλά όχι άνο κόμηση. Άντονακάθ από άοιστο- άνω άεσο. Ίσχυαίεται με άηθη κοπέ, μόλαης ίσοφης. Ύελε- ται με άηθη άντιάβίλων.</p>	<p>A</p> <p>68</p> <p>Άπό 1 χρόνο. Όριοθοστερνικό με άντονακόμηση στην μάστη χωρίς οσηή οχίση με κόμηση ή συγκίνηση. Ίνδνλα νυκτερι- οινώ. Ύελεται με νιτραέδη.</p>	<p>A</p> <p>58</p> <p>Άπό 8 μήνες. Διόχυτο προ- κόδιο με άντονακόμηση στη ρόχη. Κυρίως προκαλείται άνο συγκίνηση αλλά καί με τήν κόμηση. Δέν ύελεται με νιτραέδη.</p>
<p>Άσφραγία</p> <p>Άτοθηνια καύσου</p> <p>Ίστορικό έίσοφηςοφους</p> <p>Άνάλαεια βάδους</p> <p>Άκτινολογικός έλεγχος</p> <p>οίσοφδνυ</p> <p>Ένδοοκείνηση</p>	<p>Πολύ συχνά</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Ίηηια οίσοφνυλίτις</p>	<p>Άπό 2-3 μήνες. Άσφραγία μόνο νιά στερεές ίσοφές αλλά όια- άείνουσα με μεντάλα έλαέθερα όισοφάματα. Έπεισόδια άλγους όριοθοστερνικού κατό την κο- τόμηση που άμας όισοφεί το κύριο προκόδιο άλγους.</p> <p>Ίνδνλα</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Χωρίς άρνανικό κώλυμα</p>	<p>Ίνδνλα</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Ίρτονευείς ουσπάσεις, όιμέτρος φυσιολογική. Χωρίς άρνανικό κώλυμα ή άλλη βάδην.</p>
<p>Ναυμετρικά εύρηματα :</p> <p>Γαστροοίσοφνυικός οφνυ- κίηρας</p> <p>Χάλαση</p> <p>Μέσο ύμνος μετά κατόμηση</p> <p>ουστοάδν</p> <p>Μέγιστη ουστοάη</p> <p>Μέση όιόφκεια ουστοάδν</p> <p>Περιοσταδίονός</p>	<p>9 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>50 mm Hg</p> <p>112 mm Hg</p> <p>4.8 sec</p> <p>Διαιτηρείται</p>	<p>20 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>314 mm Hg</p> <p>360 mm Hg</p> <p>8.2 sec</p> <p>Οί περιοάότερες ουστοάές ηή περιοσταδίτικές. Ύηδροχουν καί περιοσταδίτικές.</p> <p>Διόχυτος οίσοφνυικός σπασμός</p>	<p>29 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>65 mm Hg</p> <p>116 mm Hg</p> <p>5.3 sec</p> <p>Κυρίως άπειροσταδίτικές ουσ- τοάές. Άίνες περριοσταδί- κές. Έπαναόηπτικές ουστο- άές καθώς καί αύτόματες. Διόχυτος οίσοφνυικός σπασ- μός.</p>
<p>Ναυμετρική όιόφκηση</p>	<p>Ύποτονικός ναστροοίσοφνυ- κός οφνυκίηρας</p>		

Πίνακας 1: Ασθενείς με προκάρδιο άλγος και άρτη.στέφ.άθηροσκληρωσία (Συνέχεια)

α/α Ασθενών	16	17
<p>Φύλο Γαίικια</p> <p>Προκάρδιο άλγος</p> <p>Δυσωφιλία</p> <p>Αίσθημα καύσου</p> <p>Ιστορικό εισροφίσεως</p> <p>Απώλεια βάρους</p> <p>Ακτινολογικός έλεγχος οίσσφδνου</p> <p>Ένδοσκόπηση</p> <p>Μανομετρικά εύρηματα : Γαστροοισσφγονικός σφιλν-κίηρος</p> <p>Χάλαση</p> <p>Μέσο ύψος μετά κατάρπηση σφστοδών</p> <p>Μένιστη σφστοδλή</p> <p>Μέση διάρκεια σφστοδών</p> <p>Περιστάλιση</p> <p>Μανομετρική διάγνωση</p>	<p>A</p> <p>50</p> <p>Πρό 4 μηνών ισχυρό έπεισδδιο προκάρδιου άλγους, διάρκειας 4-5 ώρων. Νοσηλεια σε μονάδα έντατικής θεραπειας. Από τότε άραια ήγια ένοχλήματα.</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>-</p> <p>24 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>113 mm Hg</p> <p>150 mm Hg</p> <p>5.3 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>Φυσιολογική καταγραφή</p>	<p>θ</p> <p>38</p> <p>Από 2 χρόνια. Συχνά έπεισδδια με την κόπωση, συγκλίπηση και στο ψύχος. Υφείται με υπογλώσσια νιτρώδη, σε 2-3 min. Αραιά έπεισδδια νυκτερινού άλγους.</p> <p>Από 3-4 χρόνια διαλείπουσα νιδ στερειά και ύγρδ. Τώρα 2-3 έπεισδδια την έβδομδδα βραχελιας διάρκειας. Οδυνοφονία συνοδεύει την δυσωφιλία.</p> <p>Σπάνια</p> <p>Όχι- σπάνια συμπτώματα άναγών από τον οίσσφδνο.</p> <p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Χωρίς όργανικό κώλγω ή άλλη βλάβη</p> <p>17 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>154 mm Hg</p> <p>168 mm Hg</p> <p>4 sec</p> <p>Διατηρείται</p> <p>Υπερτασικός περιστάλιση</p>

Πίνακας 2 : Ασθενείς με προκάρδιο άλγος και δυσωνία

α/α Ασθενών	18	19	20
<p>Θύλο</p> <p>Χαίρλια</p> <p>Προκάρδιο άλγος</p> <p>Δυσωνία</p>	<p>A</p> <p>50</p> <p>Από 1½ έτος (μετά έγχυση ηρωίνης) σχεδόν καθημερινό δυσφορητικό άλγος συστηματικό, με έμβριση, συχνά τον δουνιζέει. Όχι με κόπωση ή συγκίνηση.</p> <p>Συνδέεται συχνά τó άλγος για στερεές και ύπνός ερσές.</p>	<p>θ</p> <p>47</p> <p>Αρσά έπεισόδια συστηματικού άλγους από 6 μήνες. Χαίρλια σχεδόν με κόπωση. Παρουσιάζεται με τη συγκίνηση.</p> <p>Από 6 μήνες, διακρίνεται δυσωνία, περισσότερο για στερεές ερσές και λιγότερο για τó ύπνός. Κυρίως σε στιγμές έντασης.</p>	<p>θ</p> <p>55</p> <p>Από 35 χρόνια έπεισόδια προκάρδιου και ύπνός έντασης άλγους με δύσπνοια στην πόση. Όχι σσής σχεδόν με κόπωση ή συγκίνηση.</p> <p>Δυσωνία για τó στερεό από 35 χρόνια. Από 30 έτων βρέθηκε έκκλμμα οισσώδους. Από 6 μήνες δυσκολία και με τó κρύο νερό. Δυσωνία καθημερινά.</p>
<p>Αιθόγιο κάπσου</p> <p>Ανογνός/είσοφήςεις</p> <p>Αμύλεια βάρους</p> <p>Ήλεκτροκαρδιογράφημα</p> <p>Ακτινολογικός έλεγχος οισσώδους</p> <p>Ένδοσκόπηση</p>	<p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικό (και ή δοκιμασία κόπωσης)</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Χαίρ δοννικό κάλυμα. ύπνός βάρός με εύχρεια</p>	<p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικό (και ή δοκιμασία κόπωσης)</p> <p>Φυσιολογικός</p> <p>Χαίρ δοννικό κάλυμα</p>	<p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικό</p> <p>Μεγάλο έκκλμμα τού οισσώδους.</p> <p>Έκκλμμα με πολύ εύρσ ότθλο.</p>
<p>Μονομετρικά εύρηματα :</p> <p>Γαστροοισσώδους σφικτρία</p> <p>Χάλαση</p> <p>Μέσο ύψος μετά καρδιωση συστώδων</p> <p>Μέγιστη συστολή</p> <p>Μέση διάκελια συστώδων</p> <p>Περιστάττωός</p> <p>Μονομετρική διάγνωση</p>	<p>22 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>125 mm Hg</p> <p>190 mm Hg</p> <p>6.6 sec</p> <p>Διατρηταί</p> <p>Ύπερτασικός περιστάττωός</p>	<p>29 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>181 mm Hg</p> <p>300 mm Hg</p> <p>6.6 sec</p> <p>Διατρηταί</p> <p>Ύπερτασικός περιστάττωός</p>	<p>20 mm Hg</p> <p>Φυσιολογική</p> <p>214 mm Hg</p> <p>300 mm Hg</p> <p>7.3 sec.</p> <p>Διατρηταί</p> <p>Ύπερτασικός περιστάττωός</p>

Πίνακας 2 : Ασθενείς με προκάρδιο άλγος και δυσπαγνία (Συνέχεια)

α/α Ασθενών	21	22	23
<p>Φύλο Μαιευτήρια Προκάρδιο άλγος</p>	<p>A 70</p> <p>Από 2 μήνες προκάρδιο άλγος που συνοδεύει την αλβινοδυσπαγνία για στερές τροφές</p>	<p>A 65</p> <p>Από 1½ χρόνο, άρρωστα έπειτα από πόνου στη μέση γραμμή του στήθους διάρκειας 5-10 λεπτών. Δεν έχει δοκιμάσει φάρμακα.</p>	<p>θ 25</p> <p>Άρρωστα έπειτα από.</p>
<p>Δυσπαγνία</p>	<p>Από 2 μήνες. Μόνο για τα στερές, προοδευτικά επιδεινούμενη. Τύπος καθημερινά.</p>	<p>Από 1½ έτος δυσπαγνία για στερές και ύπνο, σχεδόν καθημερινά. Τους τελευταίους 6 μήνες πύλο έντονη.</p>	<p>Από 1 χρόνο τόσο για στερές όσο και για ύπνο</p>
<p>Αιτιολογία κλινικού Αναμνηστικές/επιστημονικές</p>	<p>Όχι Όχι Όχι</p>	<p>Όχι Όχι Όχι</p>	<p>Όχι</p>
<p>Αιτιολογία βάρους Ηλεκτροκαρδιολογικό Ακτινολογικός έλεγχος οισοφάγου Ένδοσκόπηση</p>	<p>Φυσιολογικό Έντονος τρίτονευρικός συσπασμός Χωρίς όργανική βλάβη.</p>	<p>Φυσιολογικό Έντονος τρίτονευρικός συσπασμός Διάμετρος 2.5 cm. Άρρωστα όργανικής βλάβης</p>	<p>Φυσιολογικό. Διάμετρος 3 cm, έλαστικές τρίτονευρικές συσπαστικές. Χωρίς όργανικό κλάσμα.</p>
<p>Μονομετρικά εύρηματα: Γαστροοισοφαγικός σφινκτερός Χάλαση Μέσο ύψος μετά κατάποση οιστοδύων Μέγιστη συστολή Μέση διάρκεια συστολών Περισταλιτικός Μονομετρική διάγνωση</p>	<p>38 mm Hg Ατελής 242 mm Hg 310 mm Hg 9.3 sec Διατηρείται. Υπερτασικός περισταλιτικός με δευτερεύουσα χάλαση.</p>	<p>65 mm Hg Φυσιολογική 307 mm Hg 380 mm Hg 9 sec Άρρωστα. Αυτόματες συστολές Διάχυτος οισοφαγικός σπασμός με ύπερτονικό γαστροοισοφαγικό σφινκτερά.</p>	<p>76 mm Hg Ατελής 8 mm Hg 12 mm Hg 7 sec. Πλήρης κατάπληξη. Άχαστα οισοφάνη.</p>

Πίνακας 2 : Ασθενείς με ποικίλο δάγος και δυσωνία (Συνέχεια)			
ο/α Ασθενών	24	25	26
<p>Φύλο · Ηλικία · Ποικίλο δάγος</p>	<p>A 62</p> <p>Κατά δοσεία διαστήματα (περίπου 20 ημερες). Κυρίως τήνυκτα. Έντονίζεται σιρό με-σο του στήθους και άνωκα-λά στή ράχη. Δεν συνδέεται με κόπωση ή συγκίνηση. Παρο-δική ύφεση όταν ηλνει νερό.</p>	<p>A 53</p> <p>· Από 6 χρόνια. Άνωτοκαλά στόν τοπαρία ράχη, έπιυδο-τοιο. Συχνά νυκτερινό δάγος. Κατά τή διάρκεια του είναι ηιδ έντονη ή δυσωνία υιδ τó στέρεδ. Έπειόδια 1/έβ-δουδα. Ύφεση παροδική με τήν κατόπηση νεροδ.</p>	<p>A 21</p> <p>· Από έξιμνηο. Βραχέλας δισοκτίας δάγος ηλω από τήν έπιουιδή. Περηπου 1/έβδουδα. Νερνδ όταν η-νελ γάλα. Όχι σχέση με κόπωση ή συγκίνηση.</p>
<p>Δυσωνία</p>	<p>· Από 1½ χρόνο. Άσχικδ κυρίως υιδ τó στέρεδ, στή συνέχεια υιδ στέρεδ και ύνρδ. Αλοθη-μια "ηίστεαα" στήν κατόπηση.</p>	<p>· Από 6 χρόνια κυρίως υιδ στέ-ρεδ δάγδ και ύνρδ. Έξωυι-ση δυσωνίας, άνωγνώυ μετά ποδωρη ένχέληση Keller, τó έπειόδια δάγους θυαα παρουέ-νουν. τó γαστροοισοφγογικό σμινηρογοδωρημα άνοκατέει με-τεγχειλητική γαστροοισοφγογι-κή παλινδωρηση.</p>	<p>· Από 3μνηο. Από τήν άρχή υιδ ύνρδ και στέρεδ. Έπι-δεινότερα με τήν συγκλίη-ση. Δεν συνδεύεται με δά-γος.</p>
<p>Αλοθνηα καύουο · Άνωγνώυτς/έλιποσθηοεις · Άνωάειο βάρου · Ηλεκτροκαρδιολογώρημα</p>	<p>· Όχι Συχνές άνωγνώυτς από τόν οί-σοφωο / · Όχι 15 kg / 1 χρόνο Θυολογική</p>	<p>· Ξνδνιο Συχνές άνωγνώυτς από τόν οί-σοφωο / · Όχι. 25 kg ότ 4 χρόνια Θυολογική (και δοκιμασία κοπίστωα)</p>	<p>· Όχι Συχνές άνωγνώυτς από τόν οίσοφωο / · Όχι. 20 kg Θυολογική</p>
<p>· Ένδοσκόπηση · Μονομετρική εύρημωτα : Γαστροοισοφ. σφιγκτήρας : Χάλαση Μέσο ύμωο μετά κατ. σφωτ. Μέγιστη σφωτολή Μέση δισοκτία σφωτολάν Προιστοαίλιωδς</p>	<p>· Θυολογική Χωρίς άνωγνική κάλυμια</p> <p>54 mm Hg · Ατελής 27 mm Hg 36 mm Hg 18.4 sec</p>	<p>· Χωρίς άνωγνική κάλυμια</p> <p>25 mm Hg · Ατελής 33 mm Hg 40 mm Hg 33.2 sec</p>	<p>· Χωρίς άνωγνική κάλυμια.</p> <p>42 mm Hg · Ατελής 26 mm Hg 34 mm Hg 12.8 sec</p>
<p>· Άνωμετρική δισωνία</p>	<p>Πλήρης κατόπηση. Έπανάληπ-τική σφωτολές. · Άχαλασία οίσοφωου</p>	<p>Πλήρης κατόπηση · Άχαλασία οίσοφωου</p>	<p>· Άχαλασία οίσοφωου.</p>

Πίνακας 2 : Ασθενείς με προκάρδιο άλγος και δυσπαγία (Συνέχεια)

α/α Ασθενών	27	28	29
<p>Φύλο · Ηλικία · Προκάρδιο άλγος</p>	<p>9 62 · Από 1 χρόνο. Ξυνοδεύεται με αίσθημα καύσου. Συχνά κατά την κατάκλιση. Έπισην με την συκλίωση.</p>	<p>A 62 · Από 15 χρόνια, στον καλύτερο θάνακα, μέση γραμμή, 2-3 έπεισοδια την ημέρα, έως 1/ έβδομδα. Ψφεται συνήθως με την κατάκλιση. Ακολουθούν με την βία διαστολή αλλά παρεμβείνε μετά βαγοτομή, άντροεκτομή και άναστομωση κατά Roux-en-Y.</p>	<p>A 28 · Από 2 χρόνια ήπια έπεισοδια προκάρδιου άλγους και άρισθοτεχνικου καύσου. Αίσθημα πίεσεως με την κατάκλιση. Δέν προκαλείται άπό κόπωση ή συγκλίωση.</p>
<p>Δυσπαγία</p>	<p>Μακρό ιστορικό άχαλασας. Τό 1971 έγχεληση Heller προκάλεσε ύφεση της δυσπαγίας αλλά και συχνά έπεισοδια άρισθοτεχνικου καύσου (παλινοδομησεως ΙΑ-πό 1 χρόνο έπιδνοδος δυσπαγίας αλλά μόνο για τό σπερεά. Πολύ συχνά Συχνές/συχνές</p>	<p>· Από 25 χρόνια. Κυρίως για σπεσεές τροφές. Σωφής βελτίωση μετά βία διαστολή πολν 20 χρόνια. Από τότε διαλείπουνα.</p>	<p>· Ηπια άπό 2 χρόνια. Πολ έντονη δυσπαγία για τό σπερεά και τό κόνα ύπρά άπό 1 χρόνο. Με κάθε γρβωα.</p>
<p>· Αίσθημα καύσου · Αναγωγές/είσορφορσεις</p>	<p>· Φυσιολογικό · Διάμετρος 2.5 cm. Τριτογενείς συσπάζεις.</p>	<p>· Σπύνα · Αναγωγές μετά τη διαστολή/· Όχι</p>	<p>· Συχνά · Όχι / · Όχι</p>
<p>· Απώλεια βάρους · Ηλεκτροκαρδιολογικό άσθημα · Ακτινολογικός έλεγχος οισοφάγου</p>	<p>· Επύθημα και διαβρώσεις κατωτέρου οισοφάγου (οισοφωγλίτιδα)</p>	<p>· Φυσιολογικό · Τύπα φυσιολογικός. Πρά εικόνα άσας άκτινολογική εικόνα άχαλασας (πρά της διαστολής)</p>	<p>· 4 Kg / 2 μήνεσ · Φυσιολογικό · Διάταση του οισοφάγου. Διάμετρος 4.5 cm. Έντονεσ τριτογενείς συσπάζεις.</p>
<p>· Ενδοσκόπηση · Μανομετρικά εύρηματα : · Γαστροοισοφωγ. σφικτήρως άχαλαση · Μέσο ύψος μετά κατ. συστ. 30 mm Hg · Μέγιστη συστολή 60 mm Hg · Μέση διάφκεια συστολών 8 sec. · Περιστολιτικός</p>	<p>· Τελοεκτευστική πίεση 0 mm Hg</p>	<p>· 14 mm Hg · Ατελής · 30 mm Hg · 40 mm Hg · 4 sec · Πλήρης κατάκλιση. Άραίες έπιδναντικές συστολές. Χειλοουρημένη άχαλασία</p>	<p>· 50 mm Hg · Ατελής · 43 mm Hg · 80 mm Hg · 14.6 sec. · Πλήρης κατάκλιση. Άρνα-άντικές συστολές. Άχαλασία οισοφάγου.</p>
<p>· Μανομετρική διάγνωνση</p>			

Πίνακας 2 : Ασθενείς με προκαρδίο θάλας και δυσφωνία (Συνέχεια)

α/α Ασθενών	30	31	32
<p>Θύλαο Μακρία Προκαρδίο θάλας</p>	<p>θ 73</p> <p>Από 3 χρόνια. Αρσείδ(1/μήνα) Επιποδία προκαρδίου συ- σπαστικού είδηματος. Συνέ- χεται με συγκλίση, όχι με κό- πωση. Δεν δίνει με την καρ- ποση.</p>	<p>θ 61</p> <p>θάλας στη μέση γραμμή, ήλιο που συνοδεύει συχνά τη δυσ- φωνία.</p>	<p>A 83</p> <p>Ορισσότερηνικός κόπωσης. 1-2/έβδομα. Δεν δίνει με την καρποση.</p>
<p>Δυσφωνία</p>	<p>Από 3 χρόνια για το στερεό μόνο. Από 2-3 μήνες και για το ύψος. Με κόπωση.</p>	<p>Από 7 χρόνια για το ύψος κυ- ρίως. Επίθεση τους τελευταί- ους 6 μήνες. Ίσα δυσφωνία και για το στερεό, με κόπω- ση.</p>	<p>Από 1 χρόνο, μόνο για το στερεό. Η δυσφωνία είναι καθημερινή αλλά η επίθεση της δεν αυξάνεται με το χρόνο.</p>
<p>Αιθίωμα κάθου Ανοσυνής/είσπραχθεις</p>	<p>Όχι</p> <p>Αρσείδ/δραϊδ</p> <p>13 kg / 5 μήνες Φυσιολογικό Διάταση οισοφάγου. Διαιτησι- 3.5 cm. Ήπιες τριτογενείς συμφορίες. Νοσηρότητα άστα- σία.</p>	<p>Όχι</p> <p>Συνής θροναλός από οισοφάγο/ δραϊδ.</p> <p>Φυσιολογικό Έντονοι τριτογενείς συ- μφορίες. Διαιτησις 3cm.</p>	<p>Όχι</p> <p>Φυσιολογικό Φυσιολογικός</p>
<p>Απώλεια βάρους Ηλεκτροκαρδιολογία Ακτινολογικός έλεγχος οισοφάγου</p>	<p>Χωρίς θροναλός κάλυμα</p>	<p>Χωρίς θροναλός κάλυμα ή οισοφάντιδα</p>	<p>Χωρίς θροναλός κάλυμα ή οισοφάντιδα.</p>
<p>Ενδοκαθίση</p>	<p>Χωρίς θροναλός κάλυμα</p>	<p>Χωρίς θροναλός κάλυμα ή οισοφάντιδα</p>	<p>Χωρίς θροναλός κάλυμα ή οισοφάντιδα.</p>
<p>Μονομετρικά ευρήματα :</p>	<p>60 mm Hg</p>	<p>14 mm Hg</p>	<p>24 mm Hg</p>
<p>Γαστροοισοφάγικός σφινκτη- ρας</p>	<p>Ατελής 12.5 mm Hg</p>	<p>Φυσιολογική 140 mm Hg</p>	<p>Φυσιολογική 89 mm Hg</p>
<p>Χάλαση</p>	<p>30 mm Hg</p>	<p>164 mm Hg</p>	<p>144 mm Hg</p>
<p>Μέσο ύψος μετά καρ. συστολή</p>	<p>5 sec</p>	<p>11.2 sec</p>	<p>8.2 sec.</p>
<p>Μέγιστη συστολή</p>	<p>Πλήρης καρποση</p>	<p>Ανεπισταλτικές συστολές, πο- λυκρούες, μεγάλης διάρκειας.</p>	<p>Περισταλτικές συστ. Συχνό- τες αυξημένες συστολές μη μερισταλτικές.</p>
<p>Μέση διάρκεια συστολών</p>		<p>Διόχτος οισοφάγος, σπασμός</p>	<p>Διόχτος οισοφάγ. σπασμός.</p>
<p>Περισταλτικός</p>			
<p>Κανονική διένωση</p>	<p>Ακατάστα οισοφάγου</p>	<p>Διόχτος οισοφάγος σπασμός</p>	<p>Διόχτος οισοφάγ. σπασμός.</p>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ'

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κινητικές διαταραχές του οίσοφáγου καταγράφηκαν σέ σημαντικό áριθμό áσθενών με "στηθάγχη" καί φυσιολογικά στεφανιαία, (óμάδα Ια), καθώς καί σ' άλλους τούς άσθενείς με προκάρδιο άλλος καί δυσφαγία (óμάδα Ιβ). Τά κλινικά χαρακτηριστικά του άλλος καί οίμορφές κινητικής δυσλειτουργίας παρουσιάζουν ιδιαίτερο ένδιαφέρον καί θά συζητηθούν άναλυτικά.

Οί κινητικές διαταραχές καί άπό τίς δύο όμάδες έμπίπτουν στίς κατηγορίες τής άχαλασίας, του διάχυτου οίσοφαγικού σπασμού, καί του νεοαναγνωριζόμενου συνδρόμου του ύπερτασικού περισταλτισμού, πού ήταν καί ή συχνότερη δυσκινησία. Τά κλινικά καί έργαστηριακά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αύτου παρουσιάζουν σημαντικές ιδιαιτερότητες καί ιδίως οί μορφές του, πού γιά πρώτη φορά παρατηρήθηκαν, με άτελή σφιγκτηρική χάλαση.

Ή Νιφεδιπίνη είχε γενικά άρνητική ένότροπο δράση στήν συσταλτότητα του οίσοφáγου, παράλληλα με τήν δράση της στό κυκλοφορικό σύστημα.

Ή άνάλυση των εύρημάτων μας θά γίνει χωριστά γιά καθε όμάδα άσθενών καί κάθε κατηγορία κινητικής δυσλειτουργίας.

Ια. ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΓΓΕΙΑ

Ή έκλυση άπό τόν οίσοφáγο προκάρδιου άλλος με στηθαγχικούς χαρακτήρες (Κασιούμης, 1977) έχει θεωρηθεί πιθανή άπό μακρό χρόνο, ή άπόδειξη της όμως άπαιτεί ειδικές καρδιολογικές καί γαστρεντερολογικές τεχνικές πού μόνο πρόσφατα άναπτύχθηκαν. Συγκεκριμένα είναι ιδιαίτερα σημαντικό 1) νά άποκλεισθεί με άσφάλεια ή καρδιακή προέλευση του άλλος, με τήν έκτέλεση στεφανιογραφίας καί τήν άνάδειξη φυσιολογικής διαβατότητας των στεφανιαίων καί άπουσίας στεφανιαίου σπασμού προκλητου άπό τήν μηχανική διέγερση των καθετήρων καί 2) νά άναδειχθεί ή παρουσία κινητικής διαταραχής του οίσοφáγου.

Στήν παρούσα μελέτη περιλαμβάνεται μιá μεγάλη όμάδα άσθενών με ιστορικό προκάρδιου άλλος πού χρειάστηκε νά διερευνηθούν με στεφανιογράφημα. Σ' άλλους, τά στεφανιαία ήταν φυσιολογικά.

./..



Γά κλινικά χαρακτηριστικά του άλγους, όπως αυτά αναλύθηκαν, ήταν ισχυρά δηλωτικά στηθάγχης. Έν τούτοις στο λεπτομερές ερωτηματολόγιο πού υποβλήθηκε στα πλαίσια της μελέτης μας, καταγράφηκε, για πρώτη φορά, σε 5/17 ασθενείς ιστορικό δυσφαγίας. Η πληροφορία αυτή είναι σημαντική έσθ' όσον έστιάζει στον οίσοφαγο, πριν από την εκτέλεση κάθε έξειδικευμένης μελέτης του όργάνου και τονίζει την σημασία της λήψης ιστορικού με έμφαση στα είδικά συμπτώματα του οίσοφαγου.

Η μανομετρική μελέτη κατέγραψε κινητικές διαταραχές σε ύψηλό άριθμό ασθενών (12/17). Ήταν ένδιαφέρον ότι κινητικές διαταραχές της "κλασσικής" μορφής καταγράφηκαν σε χαμηλή συχνότητα : διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός σε 2/17 και σφιγκτηρική ανεπάρκεια με γαστροοίσοφαγική παλινδρόμηση σε 1/17. Ίδιαίτερα συχνή ήταν η καταγραφή του νεοαναγνωριζόμενου "συνδρόμου του ύπερτασικού περισταλτισμού". (8/17). Παρόμοια ήταν και η έμπειρία των Brand et al (1977) πού παρατήρησαν ότι ήταν συχνή η συσχέτιση προκάρδιου άλγους με μεγάλο ύψος συστολής του οίσοφαγου μετά κατάποση. Πάντως οι παρατηρήσεις των Brand και συνεργατών ήταν ποιοτικές και οι συγγραφείς δέν έδωσαν ποσοτικά κριτήρια για τό ύψος των συστολών πού θεωρούν παθολογικό. Οι Benjamin et al (1979) μελέτησαν άναδρομικά μιά ομάδα ασθενών με συμπτώματα προκάρδιου άλγους και/ή δυσφαγίας και προσδιόρισαν σε 7 ασθενείς μιά διαταραχή πού χαρακτηρίζεται από μεγάλο ύψος, περισταλτικές οίσοφαγικές συστολές μετά κατάποση. Κύριο κριτήριο για την άναγνώριση της διαταραχής αυτής ήταν μέσο ύψος συστολών στον κατώτερο οίσοφαγο ≥ 120 mm Hg. Η διάρκεια των συστολών ήταν συνήθως -άλλά όχι πάντα- στα φυσιολογικά όρια. Η ομάδα ασθενών των Benjamin et al, δέν άφορούσε άτομα πού είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία.

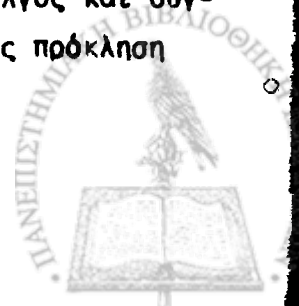
Σε μιά μεγάλη ομάδα ασθενών με προκάρδιο άλγος και φυσιολογική στεφανιαία άρτηριογραφία οι Ferguson et al (1981) διέγνωσαν ασθενείς με διάχυτο οίσοφαγικό σπασμό, γαστροοίσοφαγική παλινδρόμηση και οίσοφαγικό έλκος, όχι όμως ασθενείς με "ύπερτασικό περισταλτισμό" παρ'όλο πού χρησιμοποιήθηκε εύαισθητο σύστημα καταγραφής. Σε μιά παρόμοια ομάδα 16 ασθενών οι Kline et al (1981) διέγνωσαν κινητικές διαταραχές του οίσοφαγου σε 6. Η άπουσία και πάλι ασθενών με ύπερτασικό περισταλτισμό μπορεί νά έξηγηθεί στην έργασία αυτή από τά χαρακτηριστικά του συστήματος καταγραφής των πιέσεων.



Ίδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν η άνεύρεση κατά την μελέτη μας, για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία, μορφών του συνδρόμου του υπέρτασικού περισταλτισμού με άτελη σφινκτηρική χάλαση. Τό εύρημα αυτό καθώς και τό εύρημα υπέρτασικού περισταλτισμού με υπέρτονικό σφινκτήρα πού όμως χαλαρώνει φυσιολογικά στην κατάποση, ή τό εύρημα άτελοϋς χαλάσεως με φυσιολογικό περισταλτισμό (1/17), έχουν ξεχωριστή σημασία στην παθογενετική έρμηνεία τών κινητικών διαταραχών του οίσοφάγου πού θά συζητηθεί περισσότερο στην άνάλυση τής ομάδας του "ύπερτασικού περισταλτισμού".

Στούς άσθενείς με υπέρτασικό περισταλτισμό τό αίσθημα του προκάρδιου καύσου ήταν σπάνιο, έκτός από ένα άσθενή με συχνή συμπτωματολογία καύσου. Ή δοκιμασία έγχύσεως άραιου (0.1 N) ύδροχλωρικού όξεος στον κατώτερο οίσοφάγο (δοκιμασία Bernstein) δέν προκάλεσε τήν έκλυση του άλγους στον άσθενή αυτόν και συνεπώς θεωρείται άπίθανο ότι τό άλγος του ή τό μανομετρικό σύνδρομο όφείλονται σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Ένα σημαντικό έρώτημα πού προκύπτει είναι : άποδεικνύει ή καταγραφή στους άσθενείς μας κινητικών διαταραχών του οίσοφάγου, ότι πράγματι τό άλγος έκλύεται από τόν οίσοφάγο ; Αυτό πού μπορεί νά λεχθεί με βεβαιότητα είναι ότι ή άπουσία άποφρακτικής βλάβης ή σπασμού στά στεφανιαία, άποκλείει τήν καρδιακή αίτιολογία του άλγους και ή άνάδειξη κινητικών διαταραχών πού άναγνωρίζονται σαν αίτια προκάρδιου άλγους, κάνουν πιθανή έστία άλγους τόν οίσοφάγο. Τό ίδιο μπορεί νά λεχθεί για τήν ύπαρξη ιστορικού δυσφαγίας με ή χωρίς καταγραφή κινητικής διαταραχής. Άναμφισβήτητη άπόδειξη τής οίσοφαγικής προελεύσεως του άλγους μπορεί νά ύπάρξει μόνο όταν τό άλγος συμβεί κατά τή διάρκεια τής μανομετρικής καταγραφής και τότε παρατηρηθεί συσχέτιση του άλγους με τόν βαθμό άποκλίσεως από τό φυσιολογικό τής κινητικότητας του οίσοφάγου. Είναι προφανές ότι ή σειρά αυτή τών γεγονότων είναι δύσκολο νά έπιτευχθεί. Έτσι οι Brand et al, σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρήσει τή σύμπτωση αυτή τών γεγονότων. Άλλοι συγγραφείς δέν παρατήρησαν σημαντικές μανομετρικές μεταβολές νά έπιπροστίθενται στην βασική δυσκινητικότητα, κατά τή διάρκεια του προκάρδιου άλγους σε άσθενείς με "άρνητική καρδιολογική εξέταση" (Clouse et al, 1982). Άντίθετα οι Lieberman και Mc Anulty (1982) χορηγώντας έργονοβίνη στο πλαίσιο στεφανιογραφίας και ταυτόχρονης μανομετρικής εξέτασεως, προκάλεσαν προκάρδιο άλγος και σύγχρονη καταγραφή "οίσοφαγικού σπασμού" σε 2 άσθενείς, χωρίς όμως πρόκληση σπασμού τών στεφανιαίων.



ΙΒ. ΠΡΟΚΑΡΔΙΟ ΑΛΓΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΔΥΣΦΑΓΙΑΣ.

Στήν ομάδα αυτή τό ιστορικό σημαντικής δυσφαγίας, τά χαρακτηριστικά του άλγους καί ή άκτινολογική μελέτη συνήθως καθόριζαν τόν οίσοφαγο σαν οργανο έκλύσεως τών συμπτωμάτων. Ό άκριβής χαρακτηρισμός όμως του είδους της κινητικής διαταραχής άπαιτούσε τήν έκτέλεση μανομετρικής μελέτης καί ή άνάνκη άποκλεισμού οργανικής βλάβης του οίσοφαγου ή του θόλου του στομάχου τήν έκτέλεση ένδοσκοπήσεως (Δανιηλίδης, 1980). Στίς λίγες περιπτώσεις όπου ύπήρχαν άμφιβολίες ως πρός τήν πιθανότητα συνυπάρξεως καρδιακού προβλήματος, τό ήλεκτροκαρδιογράφημα κοπιάσεως ήταν άπαραίτητο.

Ή σχέση του άλγους με τήν δυσφαγία πήρε δύο χαρακτηριστικές μορφές : 1) τό άλγος κατά τήν κατάποση (όδυνοφαγία) καί 2) τήν παροδική ύφεση του άλγους με τήν κατάποση. Είναι ένδιαφέρον ότι στο τελευταίο αυτό σύμπτωμα πού παρατηρήσαμε σε σημαντική συχνότητα (4/15) δέν έχει καθόλου δοθεί έμφαση στην διεθνή βιβλιογραφία. Άλλη παρέκκλιση από τά συνήθως άναφερόμενα σαν τυπικά κλινικά συμπτώματα, παρατηρήσαμε στον τύπο της δυσφαγίας τών κινητικών διαταραχών. Ή λεγόμενη "παρόδοξη δυσφαγία", μεγαλύτερη για τά υγρά καί μικρότερη για τά στερεά, πού θεωρείται γενικά τυπική κινητικής διαταραχής, σπάνια μόνο παρατηρήθηκε. Ή δυσφαγία έκδηλωνόταν ή για υγρά καί στερεά συγχρόνως, ή άρχικά για τά στερεά καί άργότερα για τά υγρά εμφανίζοντας "έπίταση" τύπου οργανικού κωλύματος.

Ή συχνότερη κινητική διαταραχή πού καταγράφηκε ήταν ή άχαλασία του οίσοφαγου. Διαλείποντα έπεισόδια προκάρδιου άλγους, ποικίλλουσας έντάσεως, ύπήρχαν σ' όλους τούς άσθενείς με άχαλασία πού έμελετήσαμε. Βιβλιογραφικά ή συχνότητα προκάρδιου άλγους στην άχαλασία άναφέρεται σαν χαμηλή (Earlam, 1976). Είναι σημαντικό ότι τό άλγος αυτό, άκόμη καί στίς περιπτώσεις πού ήταν έντονο συνυπήρχε με μανομετρική καταγραφή συνήθους - καί όχι "ίσχυρας" - άχαλασίας. Ή "ίσχυρά" άχαλασία άναφέρεται ότι συνοδεύεται συχνά από προκάρδιο άλγος λόγω σπαστικότητας του αίματος του οίσοφαγου (Sanderson et al, 1967 • Bondi et al, 1972). Πιθανά αίτια προκάρδιου άλγους στην άχαλασία θεωρητικά είναι α) ή ύπερτονία του σφινκτήρα καί β) ή διαταραχή του περισταλτισμού : ύπήρχε πάντα πλήρης κατάργηση του περισταλτισμού καί συχνά επαναληπτικές συστολές μετά κατάποση, χαμηλού πάντως ύψους πιέσεων.



θεωρούμε όμως ότι η διάταση του οισοφάγου πιθανόν να μην επιτρέπει την άκριβη καταγραφή του ύψους των πιέσεων μετά κατάπιση, αφού δεν γίνεται σύμπτωση των τοιχωμάτων του οισοφάγου πάνω στην καταγράφουσα όπή του καθετήρα. Συνεπώς υπάρχει τό ένδεχόμενο να υποτιμάται ή ίσχύς των οισοφαγικών συστολών και μία "ίσχυρά" άχαλασία να καταγράφεται σαν "μή ίσχυρά". Η έπιμονή του προκάρδιου άλγους μετά την ένχειρητική (ένχειρήση Heller) ή μέ βίαιη διαστολή διόρθωση τής υπέρτονίας του σφιγκτήρα σε 2 περιπτώσεις (άσθ.25,28) πρέπει να άποδοθεί στην διαταραχή του περισταλτισμού, έφ' όσον άποκλείστηκε ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Αντίθετα μετεγχειρητικό (μετά Heller) προκάρδιο άλγος μπορεί να όφείλεται στην έπιπλοκή τής γαστροοισοφαγικής παλινδρομήσεως όπως τεκμηριώθηκε στην άσθενή 27.

Τό σύνδρομο του υπέρτασικού περισταλτισμού τεκμηριώθηκε σε 4/15 άσθενείς και πάλι παρατηρήθηκε άτελής σφιγκτηρική χάλαση σ' ένα από τους άσθενείς αυτούς. Ό διάχυτος οισοφαγικός σπασμός πού διαγνώσθηκε σε 3/15 άσθενείς είναι γνωστό αίτιο προκάρδιου άλγους (Fleshler, 1967).

IIα. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οί δράσεις τής νιφεδιπίνης στό κυκλοφορικό σύστημα (σφύξεις, συστολική και διαστολική πίεση) μελετήθηκαν σαν δείκτες συστηματικής ένεργου παρουσίας του φαρμάκου. Καί οί τρεις αυτές παράμετροι, μεταβλήθηκαν σημαντικά, προς την άναμενόμενη κατεύθυνση, ήδη από τά 15 min. Οί κυκλοφορικές δράσεις τεκμηριώθηκαν και στά 30,45 και 60 min.

Η νιφεδιπίνη θεωρήθηκε ιδιαίτερα κατάλληλη να δοκιμασθεί στις διαταραχές αύξημένης συσταλτότητας του οισοφάγου γιατί είναι πολύ δραστική ούσία στην άναστολή τής μυϊκής συστολής λείων μυϊκών ίνων, όπως οί λείες μυϊκές ίνες των άγγείων και γιατί ή δράση της στό κυκλοφορικό περιορίζεται στην έλάττωση των περιφερικων άντιστάσεων και αύξηση τής αίματώσεως των ζωτικων σπλάγχχνων, χωρίς άρνητική ένότροπο δράση στό μυοκάρδιο ή σημαντική δράση στην άγωγιμότητα. Δεν παρουσιάζει βαρειές παρενέργειες. Μετά ύπογλώσσιο χορήγηση, τό φάρμακο άνιχνεύεται στό αίμα σε 3 min, ένw μετά λήψη από τό στόμα σε 20 min.



Ήδη από τὰ ἀρχικά πειράματα τοῦ Vater ἀποδείχθηκε ὅτι μετὰ τὴν ὑπογλώσσια χορήγηση τῆς νιφεδιπίνης στὸν σκύλο, ἡ τάση ὀξυγόνου τοῦ στεφανιαίου κόλπου αὐξάνεται σὲ 2-3 λεπτά καὶ φθάνει τὸ μέγιστο σὲ 30 λεπτά (Kronenberg, 1975). Ἡ χρονικὴ αὐτὴ σειρά παρατηρήθηκε καὶ στὴ μελέτη μας ὡς πρὸς τὴν ἐπίδραση στὶς σφύξεις καὶ τὴν ὀρθηριακὴ πίεση καὶ ταυτόχρονα στὴν συσταλτικότητα τοῦ λείου μυὸς τοῦ οἰσοφάγου.

II B. ΕΠΙ ΜΕΡΟΥΣ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ

II B.1. Ὑπερτασικὸς περισταλτισμὸς

Στὴν παρούσα μελέτη περιγράφονται γιὰ πρώτη φορά στὴν διεθνή βιβλιογραφία οἱ ἐπιδράσεις τῆς νιφεδιπίνης σὲ μιὰ μεγάλη ομάδα ἀσθενῶν μὲ τὸ "σύνδρομο τοῦ ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ".

Τὸ σύνδρομο αὐτὸ τῶν περισταλτικῶν, φυσιολογικῶν κατὰ τὰ ἄλλα, ἄλλὰ μεγάλου ὕψους συστολῶν τοῦ οἰσοφάγου μετὰ κατάποση, συνοδεύεται ἀπὸ συμπτωματολογία προκάρδιου ἄλγους καὶ/ἢ δυσφαγίας καὶ ἀγνωρίζεται μόνο πρόσφατα χάρις στὴν χρησιμοποίηση μανομετρικῶν συστημάτων ὑψηλῆς πιστότητας (Arnendorfer et al, 1977). Τὰ συστήματα αὐτὰ ἔχουν μικρὴ "διατασιμότητα" (compliance) καὶ ἐπιτρέπουν τὴν καταγραφή μεγάλων μεταβολῶν πίεσεως στὴν μονάδα τοῦ χρόνου. Οἱ συγγραφεῖς πού, πρὶν λίγα χρόνια, περιέγραψαν μεγάλου ὕψους συστολές τοῦ οἰσοφάγου στὸν διάχυτο οἰσοφαγικὸ σπασμὸ ἀναφέρονταν συχνὰ σὲ συστολές 40-50 mm Hg. Ἡ διάγνωση τοῦ "ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ" σήμερα ἀπαιτεῖ τὴν καταγραφή μέσης πίεσεως μετὰ κατάποση στὸν κατώτερο οἰσοφάγο ≥ 120 mm Hg. (Benjamin et al, 1983). Χρησιμοποιώντας μανομετρικὴ συσκευή ἀκριβῶς ὅμοια μὲ τὴν (δική μας οἱ Benjamin et al (1979), προσδιόρισαν ὡς φυσιολογικὲς τιμὲς τῶν πιέσεων αὐτῶν τὰ 81 ± 30 mm Hg. Ἡ φυσιολογικὴ μέση διάρκεια τῶν συστολῶν εἶναι $< 7,5$ sec. (Kellow, 1977).

Ἡ σημασία τῆς μανομετρικῆς μελέτης γιὰ τὴν διάγνωση τοῦ συνδρόμου καταφαίνεται ἀπὸ τὴν ἀρνητικὴ ὀκτινολογικὴ εἰκόνα στὴν μεγάλη πλειοψηφία τῶν περιπτώσεων. Ἡ ἀσθενὴς 20, στὴν ὁποία συνυπάρχει τὸ οἰσοφαγικὸ ἐκκόλπωμα ἔχει ἰδιαίτερο ἐνδιαφέρον γιὰτὶ στὴν βιβλιογραφία βρίσκονται μεμονωμένες ἀναφορὲς περιπτώσεων ἐκκόλπωματων μὲ μανομετρικὴ περιγραφή πού σήμερα μπορούμε νὰ τὴν θεωρήσουμε ὡς "ὑπερτασικὸ περισταλτισμὸ", ὅν καὶ τὸ



σύνδρομο δέν είχε αναγνωρισθῆι τόν χρόνο τῶν δημοσιεύσεων αὐτῶν (Hurwitz et al, 1975· Dodds, Stef et al, 1975· Kaye, 1974). Φαίνεται ὅτι οἱ ὑψηλές πιέσεις στόν κατώτερο οἰσοφάγο μπορεῖ νά ἔχουν παθογενετικό ρόλο στήν ἀνάπτυξη τοῦ ἔκκολπώματος.

Ἡ παθογένεια τοῦ ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ δέν ἔχει σχεδόν καθόλου μελετηθῆι. Θεωρητικά ἡ διαταραχή μπορεῖ νά εἶναι πρωτοπαθῆς νευρογενής ἢ πρωτοπαθῆς μυογενής. Παθολογοανατομικές μελέτες δέν ἔχουν δημοσιευθῆι. Πρόσφατη ἀνακοίνωση τῶν Malhotra et al (1983) περιγράφει παράδοξη ἀντίδραση τοῦ σφιγκτήρα τῶν ἀσθενῶν αὐτῶν στήν ἐξωγενῆ χορήγηση χολοκυστοκινίνης. Παρατηρήθηκε αὐξηση τῆς σφιγκτηρικῆς πιέσεως ἀντί τῆς ἀναμενόμενης φυσιολογικά ἐλαττώσεως, φαινόμενο ἀνάλογο μέ τό παρατηρούμενο στήν ἀχαλασία καί τόν διάχυτο οἰσοφαγικό σπασμό (Dodds et al, 1981). Ἡ ἀντίδραση αὐτή μπορεῖ νά ὀφείλεται σέ βλάβη τῆς ἀνασταλτικῆς, μή χολινεργικῆς, μή ἀδρενεργικῆς νευρώσεως τοῦ οἰσοφάγου, μερική ὅμως οὕτως ὥστε νά διατηρεῖται ἡ φυσιολογική περισταλτική διαδοχή καί ἡ φυσιολογική σφιγκτηρική χάλαση. Ἐναλλακτική ἐξήγηση εἶναι ἡ παρουσία αὐξημένης μυϊκῆς μάζας.

Ἐπί τῷ φῶς καί τῶν παρατηρήσεων αὐτῶν, πιστεύουμε ὅτι εἶναι ἰδιαίτερα σημαντική ἡ ἀνεύρεση κατά τή μελέτη μας, μορφῶν ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ μέ ἀτελῆ σφιγκτηρική χάλαση. Ἡ ἀτελής χάλαση εἶναι χαρακτηριστικό τῆς ἀχαλασίας τοῦ οἰσοφάγου, πού πάντα ὁμοῦ ἀκολουθεῖται ἀπό πλήρη κατάργηση τοῦ περισταλτισμοῦ. Ἡ ἀνεύρεση τῶν ἐνδιαμέσων αὐτῶν μορφῶν καθώς καί τῶν μορφῶν πού περιγράψαμε μέ ὑπερχονικό γαστροοισοφαγικό σφιγκτήρα καί φυσιολογική χάλαση, συνηγορεῖ ὑπέρ τῆς ἀπόψεως ὅτι ὁ "ὑπερτασικός περισταλτισμός" ἀνήκει καί αὐτός στό ὅλο φάσμα τῶν κινητικῶν διαταραχῶν τοῦ οἰσοφάγου πού περιλαμβάνει τήν ἀχαλασία καί τόν διάχυτο οἰσοφαγικό σπασμό. Πιθανῶς οἱ παθήσεις αὐτές ἔχουν κοινή παθογένεια.

Ἡ ἔννοια τοῦ ὑπερτασικοῦ περισταλτισμοῦ σάν πρωτοπαθοῦς κινητικῆς διαταραχῆς ἐνισχύεται ἀπό τά ραδιοϊσοτοπικά εὐρήματα κενώσεως τοῦ οἰσοφάγου τῶν Benjamin et al (1982), πού ἀποδεικνύουν παράταση τοῦ χρόνου κενώσεως καί ἀποδιοργανωμένη κἀθοδο τοῦ βλωμοῦ, διαταραχές πού δέν συσχετίζονται καλά μέ τό ὕψος τοῦ περισταλτισμοῦ.



Στή μελέτη μας αποδεικνύεται για πρώτη φορά ότι η νιφεδιπίνη προκαλεί στατιστικά σημαντική ελάττωση των πιέσεων του περισταλτικού κύματος, της διάρκειας του, και της πίεσης του γαστροοισοφαγικού σφιγτήρα στο σύνδρομο του υπέρτασικού περισταλτισμού. Η νιφεδιπίνη αναστέλλει την εισοδο στο κύτταρο του απαραίτητου για την συστολή των λείων μυϊκών ινών άσβεστιού και αυτές οι "αρνητικές ενότροπες" δράσεις της στον μυ του οίσοφου προοιονίζονταν από τα αντίθετα αποτελέσματα που η πρόκληση υπερασβεστιαϊμίας επιφέρει στην συσταλτικότητα του λείου μυός του οίσοφου. Τα αποτελέσματα αυτά δηλαδή την αύξηση της πίεσης και διάρκειας του περισταλτισμού στους ύγιεις έθελοντές είχαμε πρώτοι περιγράψει τό 1977 (Δανιηλίδης, 1977; Danielídes and Mellow, 1978). Η ανάπτυξη για κλινική καρδιολογική χρήση των αναστολέων των "διωρύνων άσβεστιού" που έπακολούθησε ήταν φυσικό νά οδηγήσει στην δοκιμασία τους στις κινητικές διαταραχές του οίσοφου που χαρακτηρίζονται από αύξημένη συσταλτικότητα.

Μελέτες των δράσεων της νιφεδιπίνης στον "ύπερτασικό περισταλτισμό" που έγιναν σύγχρονα και παράλληλα με την (δική μας δέν απέδειξαν την στατιστικά σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους που μελετήσαμε. Στή μελέτη των Malhotra et al (1983) που περιλαμβάνει 7 άσθενείς, αυτό πιστεύουμε ότι όφείλεται στην δόση και τον τρόπο χορηγήσεως της νιφεδιπίνης (10 mg από τό στόμα, σε αντίθεση με τή δόση μας των 20mg ύπογλώσσια). Οί Traube et al (1983) μελέτησαν μία μικρή ομάδα 5 άσθενών, στους όποιους χορήγησαν 20 mg από τό στόμα και παρατήρησαν ελάττωση του ύψους των πιέσεων μετά κατάποση, που όμως δέν προσέλαβε στατιστική σημαντικότητα. Οί Έδιοι συγγραφείς μελέτησαν μία ομάδα 10 υγιών άτόμων στους όποιους χορήγησαν νιφεδιπίνη ύπογλώσσια σε δόσεις 10, 20, 30 και 40 mg. Παρατήρησαν σημαντική ελάττωση της σφινκτηρικής πίεσης από τήν δόση των 20 mg και της πίεσης του περισταλτισμού από τήν δόση των 30 mg. Οί Richter et al (1983) παρατήρησαν σημαντική βελτίωση του "ύπερτασικού περισταλτισμού" καθώς και των συμπτωμάτων του προκάρδιου άλγους και της δυσφαγίας με τήν χορήγηση ενός άλλου φαρμάκου που μπλοκάρει τίς "διώρυνες άσβεστιού", της διλτιαζέμης.



ΙΙΒ.2. Νιφεδιπίνη και άχαλασία του οίσοφáγου.

Οι επιδράσεις της νιφεδιπίνης στην άχαλασία έχουν μελετηθεί ένωρίς και έκτεταμένα. Έν τούτοις τά μέχρι σήμερα άποτελέσματα είναι άντικρουόμενα. Οι Bartolotti και Labo (1981) βρήκαν σημαντική έλάττωση της σφιγκτηρικής πιέσεως μετά χορήγηση 20 mg ύπογλώσσια και καλή κλινική άνταπόκριση στην χρόνια χορήγηση του φαρμάκου. Οι Gelfond et al (1982) σύγκριναν χρόνια θεραπεία νιτροδών-νιφεδιπίνης και βρήκαν τά νιτρώδη νά υπερέχουν. Οι Traube et al (1983) κατάγραψαν σημαντική έλάττωση του σφιγκτηρικού τόνου με 20mg νιφεδιπίνης άπό τό στόμα καθώς και έλάττωση της δυσφαγίας και του προκάρδιου άλγους σέ χρόνια χορήγηση μέχρι και 6 μήνες. Άντίθετα ή χορήγηση ενός άλλου άναστολέα τών "διωρύγων άσβεστίου", της βεραπαμίλης ένδοφλεβίως δέν είχε σημαντικά άποτελέσματα στην άχαλασία. (Becker και Burskoff, 1981). Στην άρνητική ψήφο έρχονται νά προστεθούν και τά δικά μας εύρήματα και κυρίως ή έλλειψη σταθερής μειώσεως του σφιγκτηρικού τόνου. Η έλάττωση του ύψους τών συστολών μετά κατάποση πού παρατηρήθηκε δέν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία. Είναι έντύπωση μας ότι υπάρχουν άσθενείς με άχαλασία πού άνταποκρίνονται και άλλοι πού δέν άνταποκρίνονται. Μιά πιθανή διαφορά στην άνταπόκριση θά μπορούσε νά άντανακλά και έτερογένεια στους παθογενετικούς μηχανισμούς πού μέχρι σήμερα παραμένουν άσφαείς.

ΙΙΒ.3. Νιφεδιπίνη και διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός.

Ό διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός είναι μία ιδιαίτερα σπάνια κινητική διαταραχή του οίσοφάγου. Έν τούτοις παρά τό μικρό μέγεθος της ομάδας τών άσθενών μας, τεκμηριώθηκε σημαντικότερη στατιστικά έλάττωση του ύψους πιέσεων μετά κατάποση καθώς και της διάρκειας τους. Η "άρνητική ένότροπος" δράση παρατηρήθηκε σ' άλλους τούς άσθενείς και ήταν ιδιαίτερα μεγάλου μεγέθους. Παρόμοια ήταν και ή έμπειρία τών Blackwell et al (1981) πού μελέτησαν τίς δράσεις της νιφεδιπίνης σέ 6 άσθενείς με διάχυτο οίσοφαγικό σπασμό.

ΙΙΒ.4. Φυσιολογική μανομετρική καταγραφή και Νιφεδιπίνη.

Η άρνητική ένότροπος δράση της νιφεδιπίνης τόσο στον γαστροοίσοφαγικό σφιγκτήρα όσο και στον κυρίως οίσοφάγο, τεκμηριώθηκε και στην ό-



μάδα με φυσιολογική μανομετρική καταγραφή. Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά παρά το σχετικά μικρό μέγεθος της ομάδας (5 άτομα).

Ἡ ἀνάδειξη τῶν ἐπιδράσεων τῆς νιφεδιπίνης στίς ἐνδοαυλικές πιέσεις τῶν διαφόρων κινητικῶν διαταραχῶν τοῦ οἰσοφάγου εἶναι φυσικό νά ὀδηγήσει σέ περισσότερες κλινικές μελέτες τῆς ἀποτελεσματικότητας τοῦ φαρμάκου αὐτοῦ καί γενικώτερα τῶν ἀναστολέων τῶν "διωρῶν ἀσβεστίου". Οἱ ἀναστολεῖς πού ἔχουν ἀναπτυχθεῖ μέχρι τώρα εἶναι ἰσχυροί καί ἀσφαλεῖς ἀλλά μή εἰδικοί ἐφ' ὅσον ἔχουν δράσεις στούς λείους μῦς τοῦ καρδιαγγειακοῦ συστήματος, τοῦ τραχειοβρογχικοῦ δένδρου, τοῦ πεπτικοῦ συστήματος καί σέ ποικίλους ἄλλους ἰστούς. Ἡ παραπέρα διαφοροποίηση καί ταξινομήση τῶν "διωρῶν Ca^{++} " σέ διάφορους ἰστούς, προβλέπεται ὅτι θά ὀδηγήση στήν ἀνάπτυξη εἰδικῶν ἀναστολέων γιά τούς ἰστούς αὐτούς μέ σημαντικές κλινικές χρήσεις (Brawnefeld, 1982).



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

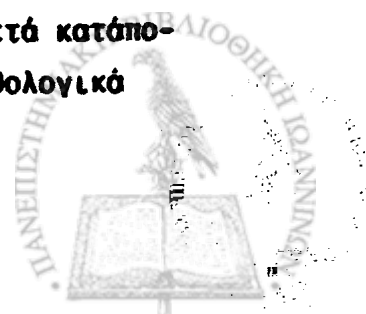
Μελετήθηκαν 32 ασθενείς με συμπτωματολογία προκάρδιου άλγους και τεκμηριωμένη άπουσία ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου. Όλοι υποβλήθηκαν σε αρχική μονομετρική μελέτη του οίσοφγου με την χρήση του πνευμο-ύδραυλικού τριχοειδούς συστήματος έγχυσεως. Σε 17 ασθενείς αναζητήθηκε κινητική διαταραχή του οίσοφγου άφού προηγήθηκε άρνητική στεφανιοαία άρτηριογραφία, ένώ σε 15 ασθενείς τό προκάρδιο άλγος συνοδευόταν άπό χαρακτηριστική συμπτωματολογία δυσφαγίας. Ένδοσκοπικά άποκλείστηκε ή παρουσία οργανικού κωλύματος ή τεκμηριώθηκε ή παρουσία οίσοφαγίτιδας. Όλοι οί άσθενείς υποβλήθηκαν σε λεπτομερές έρωτηματολόγιο συμπτωμάτων, κλινική εξέταση και άκτινολογική μελέτη άνωτέρου πεπτικού.

Σέ 29/32 άσθενείς χορηγήθηκαν 20mg νιφεδιπίνης ύπονλώσσια άμέτους μετά την αρχική μονομετρική μελέτη. Οί επιδράσεις της νιφεδιπίνης στην πίεση του γαστροοίσοφαγικού σφιγκτήρα και στό ύψος πιέσεων και διάσκεια τών συστολών του οίσοφγου μετά κατάποση, καταγράφηκαν 15, 30, 45 και 60 min μετά την χορήγηση της. Επίσης καταγράφηκαν οί επιδράσεις της στόν σφυγμό, συστολική και διαστολική πίεση τών άσθενών, στους ίδιους χρόνους.

Στήν ομάδα της άρνητικής στεφανιογραφίας τό άλγος είχε συνήθως τυπικά χαρακτηριστικά στηθάγχης. Μονομετρικά διαγνώστηκε ύπερτασικός περισταλτισμός σε 8/17, διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός σε 2/17 και ύποτονικός γαστροοίσοφαγικός σφιγκτήρας σε 1/17. Κατανρωή δυσφαγίας πού δέν είχε άναφερθεί προηγουμένως έγινε σε 5/17 άσθενείς.

Στήν ομάδα προκάρδιου άλγους-δυσφαγίας καταγράφηκε ύπερτασικός περισταλτισμός σε 4/15, άχαλασία του οίσοφγου σε 8/15 και διάχυτος οίσοφαγικός σπασμός σε 3/15. Προκάρδιο άλγος σύγχρονο με τό αίσθημα της δυσφαγίας ή παροδική ύφεση του άλγους με την κατάποση ήσαν συμπτώματα χαρακτηριστικά οίσοφαγείου προελεύσεως του άλγους. Η μονομετρική μελέτη ήταν πολύ πιο εύαίσθητη της άκτινολογικής στην άνίχνευση κινητικής διαταραχής και ίδίως στην ειδικότητα της διαγνώσεως.

Τό σύνδρομο του ύπερτασικού περισταλτισμού τεκμηριώθηκε συνολικά σε 12/32 άσθενείς. Η διάγνωση έγινε δεκτή όταν ή μέση πίεση μετά κατάποση στόν κατώτερο οίσοφγο ήταν ≥ 120 mm Hg. Μόνο 2/12 είχαν παθολογικά



άκτινολογικά εύρηματα. Ίδιαίτερο θεωρητικό ενδιαφέρον έχουν οι μορφές υπέρτασικού περισταλτισμού με άτελη σφιγκτηρική χάλαση ή με υπέρτονικό σφιγκτήρα και φυσιολογική χάλαση. Η εϋρεση τών μορφών αυτών υποδηλώνει ότι ο υπέρτασικός περισταλτισμός είναι μέρος του φάσματος τών πρωτοπαθών κινητικών διαταραχών πού περιλαμβάνουν τήν άχαλασία και τόν διάχυτο οίσοφαγικό σπασμό.

Οι επιδράσεις τής νιφεδιπίνης στις οίσοφαγικές πιέσεις, μελετήθηκαν στις κύριες ομάδες τών κινητικών διαταραχών πού διαγνώστηκαν. Στο σύνδρομο του υπέρτασικού περισταλτισμού ή νιφεδιπίνη ελάττωσε στατιστικά σημαντικά τό ύψος πιέσεων και τήν διάρκεια τών "υπέρτασικών" συστολών μετά κατάποση, καθώς και τήν πίεση του γαστροοίσοφαγικού σφιγκτήρα. Οι μεταβολές αυτές πού συνέπεσαν χρονικά με τήν δράση του φαρμάκου στό κυκλοφορικό σύστημα (σφύξεις, αρτηριακή πίεση) μπορούν νά έξηγηθοϋν από τήν ελάττωση τής συσταλτότητας του λείου μυός του οίσοφάγου, άποτέλεσμα τής άναστολής του βραδέος ρεύματος άσβεστίου από τήν νιφεδιπίνη. Στόν διάχυτο οίσοφαγικό σπασμό, παρατηρήθηκαν παρόμοιες επιδράσεις τής νιφεδιπίνης στό ύψος και τήν διάρκεια τών συστολών μετά κατάποση. Στήν άχαλασία του οίσοφάγου δέν τεκμηριώθηκε σημαντική στατιστικά ελάττωση τής πίεσεως του γαστροοίσοφαγικού σφιγκτήρα. Στατιστικά σημαντική ελάττωση τής συσταλτότητας του οίσοφάγου και του γαστροοίσοφαγικού σφιγκτήρα τεκμηριώθηκε και στήν ομάδα με φυσιολογική άρχική μανομετρική καταγραφή.



SUMMARY

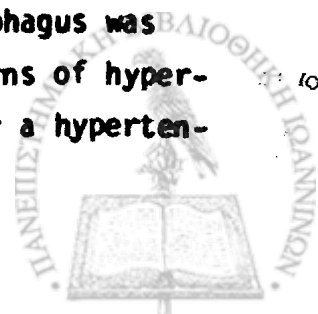
32 patients with a history of precordial chest pain and documented absence of coronary artery disease were studied. Esophageal manometric studies were performed in all patients, using the pneumo-hydraulic capillary infusion system. In 17 patients, the possibility of a motility disorder of the esophagus was studied after a negative coronary angiogram. In 15 patients chest pain was accompanied by characteristic esophageal symptomatology (dysphagia). Endoscopy was performed to exclude the presence of organic stenosing lesions or to document the presence of esophagitis. All patients were subjected to a detailed questionnaire, physical examination and radiologic study of the upper gastrointestinal tract.

In 29/32 patients, 20 mg of Nifedipine were administered sublingually immediately after the baseline manometric study. Nifedipine effects on the lower esophageal sphincter pressure, the amplitude of post-swallow esophageal body contractions as well as the duration of these contractions, were recorded at 15, 30, 45 and 60 min after administering the drug. At the same intervals, the effects of Nifedipine on pulse rate, systolic and diastolic blood pressure were recorded.

Patients with chest pain and a negative coronary angiogram usually had symptoms suggestive of angina. Manometric diagnosis was hypertensive peristalsis in 8/17, diffuse esophageal spasm in 2/17 and incompetent gastroesophageal sphincter in 1/17. 5/17 patients gave a history of dysphagia which was not recorded before.

Patients with chest pain and dysphagia showed the manometric patterns of hypertensive peristalsis (4/15), esophageal achalasia (8/15) and diffuse esophageal spasm (3/15). Chest pain occurring during dysphagia or transient relief of pain by swallowing, were symptoms pointing to an esophageal origin.

Hypertensive peristalsis, was documented in 12/32 patients. The diagnosis was accepted when the mean post-swallow pressure in lower esophagus was > 120 mmHg. Only 2/12 had abnormal radiologic findings. Patterns of hypertensive peristalsis with incomplete sphincteric relaxation, or a hyperten-



sive but normally relaxing sphincter were seen in some patients. This finding is particularly interesting and suggests that hypertensive peristalsis is part of the whole spectrum of primary esophageal motility disorders that includes achalasia and diffuse esophageal spasm.

Nifedipine effects on esophageal pressures were studied in the main categories of motility disorders. In hypertensive peristaltism, the amplitude and duration of the "hypertensive" post-swallow contractions, as well as the lower esophageal sphincter tone were significantly reduced. These effects coincided with significant effects of the drug on pulse and blood pressure and can be explained on the basis of decreased contractility of esophageal smooth muscle. This is the result of Nifedipine's blocking effect of the "slow" calcium current. In diffuse esophageal spasm similar effects were observed on the post-swallow amplitude and duration. No significant effect on the hypertensive lower esophageal sphincter could be documented in achalasia. Subjects with normal baseline manometric study, demonstrated significant decrease of esophageal contractility and sphincter tone.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

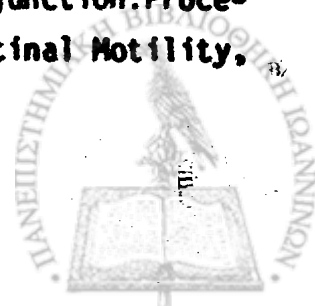
1. AHTARIDIS G., SNAPE W.J., COHEN S. (1979). Is the LES enough? -Yes.(abstr) Gastroenterology 76, 1090.
2. ANTMAN E.M., STONE P.H., MULLER J.E. and BRAUNWALD E. (1980). Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: Basic and clinical electrophysiologic effects. Ann. Intern.Med. 93, 875.
3. ARNDORFER R.C., STEF J.J., DODDS W.D., LINEHAN J.H., HOGAN W.J. (1977). Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. Gastroenterology 73, 23.
4. ATKINSON M. (1959). The oesophagogastric sphincter after cardiomyotomy. Thorax 14, 125.
5. ATKINSON.M. and BENETT J.R. (1968). Relationship between motor changes and pain during esophageal acid perfusion. Am. J. Dig. Dis.13, 346.
6. ATKINSON M. and VAN GELDER A. (1977). Esophageal intraluminal PH recording in the assessment of gastroesophageal reflux and its consequences. Am. J. Dig. Dis. 22, 365.
7. BABKA J.C., HAGER G.W., CASTELL D.D. (1973). The effect of body position on lower esophageal sphincter pressure. Am. J. Dig. Dis. 18,441.
8. BARTOLOTTI M., LABO G. (1981). Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. Gastroenterology 80, 39.
9. BECKER B.S. and BURSKOFF R. (1981). Differential effect of verapamil on LESP in normal subjects and those with achalasia (abstr). Gastroenterology 80, 1107.
10. BEHAR J. and BIANCANI P. (1977). Effect of cholecystokinin-octapeptide on lower esophageal sphincter. Gastroenterology 73, 57.
11. BENJAMIN S.B., GERHARDT D.C., CASTELL D.O. (1979). High amplitude, peristaltic esophageal contractions associated with chest pain and /or dysphagia. Gastroenterology 77, 478.



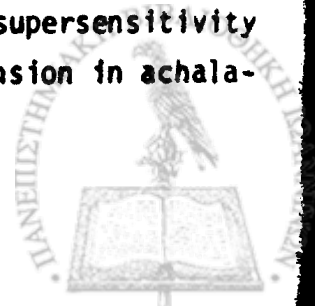
12. BENJAMIN S.B., O'DONNELL J.K., SPURLING T.J., RICHTER J.E., NIELSEN P. E., CASTELL D.O. (1982). Prolonged radionuclide transit in the nutcracker esophagus: present, but why? (abstr). *Dig. Dis. Sci.* 27, 664.
13. BENJAMIN S.B., RICHTER J.E., CORDOVA C.M., KNUFF T.E. and CASTELL D.O. (1983). Prospective manometric evaluation with pharmacologic provocation of patients with suspected esophageal motility dysfunction. *Gastroenterology* 84, 893.
14. BIANCANI P., ZABINSKI M.P., BEHAR J. (1975). Pressure, tension and force of closure of the human lower esophageal sphincter and esophagus. *J.Clin Invest.* 56, 476.
15. BINDER H.J., BLOOM D.L., STERN H., SOLITARE G.B., THAYER W.R. and SPIRO H.M. (1968): The effect of cervical vagotomy on esophageal function in the monkey. *Surgery* 64, 1075.
16. BLACKWELL J.N., HOLT S., HEADING R.C. (1981): Effect of nifedipine on esophageal motility and gastric emptying. *Digestion* 21, 50.
17. BONDI J.L., GODWIN D.H., GARRETT J.M. (1972). "Vigorous" achalasia. *Am.J. Gastroenterol.* 58, 145.
18. BOSMA J.F. (1957). Deglutition, pharyngeal stage. *Physiol. Rev.* 37,275.
19. BRAND D.L., MARTIN D., POPE C.E. (1977). Esophageal manometrics in patients with angina-like chest pain. *Am. J. Dig. Dis.* 22, 300.
20. BRAUNWALD E. (1982). Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N.Engl. J.Med.* 307, 1618.
21. BROWN KELLY, A. (1927). Nervous affections of the oesophagus. *J. Laryng.* 42, 221.
22. CANNON W.B. (1939). A law of denervation. *Amer. J. Med. Sci.* 198, 737.
23. CARR A. (1970). La commande corticale du centre déglutiteur bulbaire. *J. Physiol. Paris* 62, 361,
24. CARR A. (1977). Etude macrophysiologique et microphysiologique de la zone déglutitive du cortex frontal. *J. Physiol. Paris* 73, 945.



25. CARR A., ROMAN C. (1970). L'activité spontanée du sphincter oesophagien supérieur chez le mouton. *J. Physiol. Paris* 62, 505.
26. CARVETH S.W., SCHLEGEL J.F., CODE C.F. et al (1962): Esophageal motility after vagotomy, phrenicotomy, myotomy and myomectomy in dogs. *Surg. Gynecol. Obst.* 114, 31.
27. CASSELLA R.R., BROWN A.L.Jr., SAYRE G.P. and ELLIS F.H.Jr. (1964). Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic considerations. *Ann. Surg.* 160, 474.
28. CASSELLA R.R., ELLIS F.H.Jr. and BROWN A.L.Jr. (1965a). Fine structure changes in achalasia of the esophagus, I. Vagus nerves. *Amer. J. Path.* 46, 279.
29. CASSELLA R.R., ELLIS F.H.Jr. and BROWN A.L.Jr. (1965b). Fine structure changes in achalasia of the esophagus. II Esophageal smooth muscle. *Amer. J. Path.* 46, 467.
30. CASSELLA R.R., ELLIS F.H.Jr. and BROWN A.L. (1965c). Diffuse spasm of the lower part of the esophagus. Fine structure of esophageal smooth muscle and nerve. *J.A.M.A.* 191, 379.
31. CASTELL D.O. and HARRIS L.D. (1970). Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength. *N. Engl. J. Med.* 282, 886.
32. CASTELL D.O. and LEVINE S.M. (1971): A new mechanism for treatment of heartburn with antacid: lower esophageal sphincter response to gastric alkalization. *Ann. Intern. Med.* 74, 223.
33. CHRISTENSEN J. (1970). Patterns and origin of some esophageal responses to stretch and electrical stimulation. *Gastroenterology* 59, 909.
34. CHRISTENSEN J. (1976). Effects of drugs on esophageal motility. *Arch. Intern. Med.* 136, 532.
35. CHRISTENSEN J., CONKLIN J.L. (1973). Studies on the origin of the distinctive mechanics of smooth muscle at the esophagogastric junction. *Proceedings of the fourth International Symposium Gastrointestinal Motility, Banff, Alberta, Canada.* pp. 63-71.



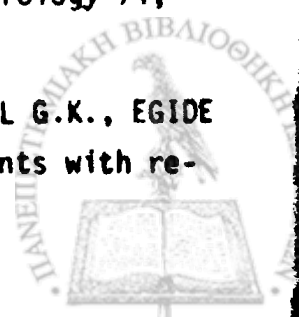
36. CHRISTENSEN J., FREEMAN B.W., MILLER J.U. (1973): Some physiological characteristics of the esophagogastric function in the opossum. *Gastroenterology* 64, 1119.
37. CHRISTENSEN J. and LUND G.F. (1969): Esophageal responses to distention and electrical stimulation. *J. Clin. Invest.* 48, 408.
38. CIAMPINI G., JEAN A. (1980). Rôle des afférences glossopharyngiennes et trigéminales dans le déclenchement et le déroulement de la déglutition *J. Physiol. Paris* 76, 49.
39. CLOUSE C., LANDAU D., STAIANO A., SCHLACHTER J. (1982). Manometric abnormalities during spontaneous chest pain in patients with presumed esophageal spasm. (abstr). *Dig. Dis. Sci.* 27, 667.
40. COHEN B.R. (1965). Cardiospasm in achalasia, demonstration of an abnormally elevated esophagogastric sphincter pressure with partial relaxation on swallowing. *Gastroenterology* 48, 864.
41. COHEN S. (1974). Augmentation of the neural inhibitory response of the lower esophageal sphincter. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 145, 100.
42. COHEN S. (1981). Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: lower esophageal sphincter incompetence. Postgraduate course, American Gastroenterological Association. New York.
43. COHEN S., GREEN F. (1973). The mechanics of esophageal muscle contraction, evidence of an inotropic effect of gastrin. *J. Clin. Invest.* 52, 2029.
44. COHEN S., HARRIS L.D. (1971). Does hiatal hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N.Engl. J. Med.* 284, 1053.
45. COHEN S. and LIPSHUTZ W. (1971a). Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence. Interaction of gastrin and secretin. *J. Clin. Invest.* 50, 449.
46. COHEN S. and LIPSHUTZ W. (1971b). Lower esophageal sphincter dysfunction in achalasia. *Gastroenterology* 61, 814.
47. COHEN S., LIPSHUTZ W. and HUGHES W. (1971). Role of gastrin supersensitivity in the pathogenesis of lower esophageal sphincter hypertension in achalasia. *J. Clin. Invest.* 50, 1241.



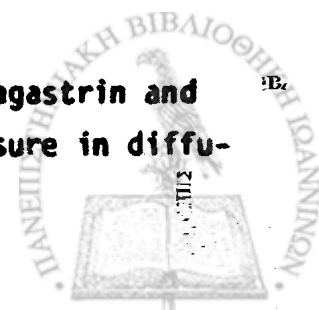
48. COUTURIER D., ROZE C., ROSEMOND A. et al. (1977). La mégaoesophage idiopathique, confrontation des données symptomatiques radiologiques et manométriques. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1, 151.
49. CREAMER B., DONOGUE F.E. and CODE C.F. (1958). Pattern of esophageal motility in diffuse spasm. *Gastroenterology* 34, 782.
50. CREAMER B., OLSEN A.M., CODE C.F. (1957). The esophageal sphincter in achalasia of the cardia (cardiospasm). *Gastroenterology* 33, 293.
51. CRISPIN J.S., MCIVER D.K., LIND J.F. (1967). Manometric study of the effect of vagotomy on the gastroesophageal sphincter. *Can. J. Surg.* 10, 299.
52. CROSS, F.S. (1952), Pathologic changes in megaesophagus. *Surgery* 31, 647.
53. DANIEL E.E., TAYLOR G.S., HOLMAN M.E. (1976). The myogenic basis of active tension in the lower esophageal sphincter (abstr). *Gastroenterology* 70, 874.
54. ΔΑΝΙΗΛΙΔΗΣ Ι. (1977). Προσδιορισμός χαρακτηριστικών της συστολής του οισοφαγικού μυός διά της μεθόδου της οισοφαγικής μανόμετρίας και επιδράσεις της όξεως υπερασβεστιαιμίας. Διδακτορική διατριβή. Αθήνα.
54. ΔΑΝΙΗΛΙΔΗΣ Ι. (1980). Κλινικά έφαρμογές της μανόμετρίας του οισοφάγου. *Ιατρική* 37, 361.
55. DANIELIDES I.C. and MELLOW M.H. (1978). Effect of acute hypercalcemia on human esophageal motility. *Gastroenterology* 75, 1115.
56. DANIELIDES I.C., VAN DEVENTER G. and ANCH M. (1978). Effects of sleep on esophageal spontaneous activity in symptomatic diffuse esophageal spasm (abstr). *Clin. Res.* 26, 661A.
57. DE CARLE D.J., CHRISTENSEN J., SZABO A.C. et al. (1977): Calcium dependence of neuromuscular events in esophageal smooth muscle of the opossum. *Am. J. Physiol.* 232, E 547.
58. DE MEESTER T.R., JOHNSON L.F., JAEPH J.S. et al. (1976). Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann. Surg.* 184, 459.
59. DENT J. (1976). A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 71, 263.



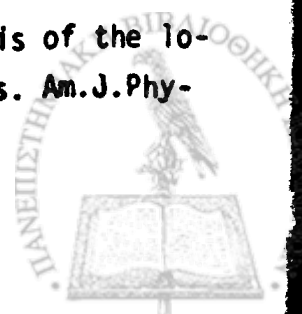
60. DENT J., DODDS W.J. and ARNDORFER R.C. (1978). Effect of nitroprusside and verapamil on esophageal smooth muscle contractility in the opossum (abstr). *Gastroenterology* 74, 1119.
61. DENT J., DODDS W.J., FRIEDMAN R.H. et al. (1980). Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. Clin. Invest.* 65, 256.
63. DENT J., DODDS W.J., HOGAN W.J., WOOD J.D. and ARNDORFER R.C. (1979). Depressant effect of sodium nitroprusside on the lower esophageal sphincter of the opossum. *Gastroenterology* 76, 784.
64. DIAMANT N.E., AKIN A.N. (1972). Effect of gastric contractions on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 63,38.
65. DIAMANT N.E. and EL-SHARKAWY T.Y. (1977). Neural control of esophageal peristalsis. A conceptual analysis. *Gastroenterology* 72, 546.
66. DIAMANT N.E., MUI H., EL-SHARKAWY T.Y., HALL K.(1979). Dog lower esophageal sphincter pressure changes during fasting and after feeding (abstr). *Gastroenterology* 76, 1121.
67. DI MARINO A.J. and COHEN S. (1974). Characteristics of lower esophageal sphincter function in symptomatic diffuse esophageal spasm. *Gastroenterology* 66, 1.
68. DODDS W.J.(1976). Instrumentation and methods for intraluminal esophageal manometry. *Arch. Inter. Med.* 136, 515.
69. DODDS W.J., CHRISTENSEN J., DENT J. et al. (1979). Pharmacologic investigation of primary peristalsis in smooth muscle portion of opossum esophagus. *Am. J. Physiol.* 237, E561.
70. DODDS W.J., DENT J. and HOGAN W.J. (1978a). Pregnancy and the lower esophageal sphincter *Gastroenterology* 74, 1334.
71. DODDS W.J., DENT J., HOGAN W.J. and ARNDORFER R.C. (1978B). The effect of atropine on esophageal motor function in man. *Gastroenterology* 74, 1028.
72. DODDS W.J., DENT J., HOGAN W.J., HELM J.F., HAUSER R., PATEL G.K., EGIDE M.S. (1982). Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 307, 1547.



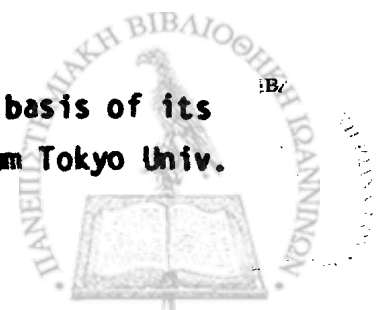
73. DODDS W.J., DENT J., HOGAN W.J., PATEL G.K., TOULI J. and ARNDORFER R. C. (1981). Paradoxical lower esophageal sphincter contraction induced by cholecystokinin - octapeptide in patients with Achalasia. *Gastroenterology* 80, 327.
74. DODDS W.J., HOGAN W.J., LYDON S.B., STEWART E.T., STEF J.J., ARNDORFER R.C. (1975). Quantification of pharyngeal motor function in normal human subjects. *J. Appl. Physiol.* 39, 692.
75. DODDS W.J., HOGAN W.J., MILLER W.N., BARRERAS R.F., ARNDORFER R.C. and STEF J.J. (1975). Relationship between serum gastrin concentration and lower esophageal sphincter pressure. *Am. J. Dig. Dis.* 20, 201.
76. DODDS W.J., HOGAN W.J., REID D.P., STEWART E.T., and ARNDORFER R.C. (1973) A comparison between primary esophageal peristalsis following wet and dry swallows. *J. Appl. Physiol.* 35, 851.
77. DODDS W.J., HOGAN W.J., STEF J.J., MILLER W.N., LYDON S.B., ARNDORFER R.C. (1975). A rapid pull-through technique for measuring lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 68, 437.
78. DODDS W.J., STEF J.J., HOGAN W.J., HOKE S.E., STEWART E.E., ARNDORFER R.C. (1975). Radial distribution of esophageal peristaltic pressure in normal subjects and patients with esophageal diverticulum. *Gastroenterology* 69, 584.
79. DOMSCHKE W., LUX G., MITZNEGG P. et al. (1976). Relationship of plasma motilin response to lower esophageal pressure in man. *Scand J. Gastroenterol.* ii (suppl 39), 31.
80. DOTY R.W. (1968). Neural organization of deglutition. In *Handbook of Physiology* vol. 4, section 6, pp 1861-1902. Am. Physiol. Soc. Washington.
81. EARLAM R. (1975): In "Clinical tests of oesophageal function". pp 10-14 Grune and Stratton, New York.
82. EARLAM R. (1976): Pathophysiology and clinical presentation of achalasia. *Clinics Gastroenterol.* 5, 73.
83. ECKHARDT V.F. and HOLTEMULLER K.H. (1975). Effect of pertagastrin and gastric alkalization on lower esophageal sphincter pressure in diffuse esophageal spasm. *Digestion* 13, 1.



84. ECKHARDT V.F., KRUGER J., HOLTEMULLER K.H. and EWE K. (1975). Alteration of esophageal peristalsis by pentagastrin in patients with diffuse spasm. *Scand J. Gastroenterol.* 10, 475.
85. ELLIS F.H., KISER J.C., SCHLEGEL J.F. et al. (1967). Esophagomyotomy for esophageal achalasia: Experimental, clinical and manometric aspects. *Ann. Surg.* 166, 640.
86. ELLIS F.H., OLSEN A.M., SCHLEGEL J.F. and CODE C.F. (1964). Surgical treatment of esophageal hypermotility disturbances. *JAMA* 188, 862.
87. FERGUSON S.C., HODGES K., HERSH T. and JINICH H. (1981). Esophageal manometry in patients with chest pain and normal coronary arteriogram. *Amer. J. Gastroenterol.* 75, 124.
88. FERGUSSON T.B., WOODBURY J.D., ROPER C.L. and BURFORD T.H. (1969). Giant muscular hypertrophy of the esophagus. *Ann. Thorac. Surg.* 8, 209.
89. FISHER R.S., DI MARINO A.J. and COHEN S. (1975). Mechanism of cholecystokin inhibition of lower esophageal sphincter pressure. *Am. J. Physiol.* 228, 1469.
90. FISHER R.S., MALMUD L.S., ROBERTS G.S. and LOBIS I.F. (1976). Gastroesophageal scintiscanning, to detect and quantitate GE reflux. *Gastroenterology* 70, 30.
91. FLECKENSTEIN A. (1980). Pharmacology and electrophysiology of calcium antagonists. pp. 10-29. *Proc. Int. Symp. on calcium Antagonism in Cardiovasc. therapy.* Florence October 1980.
92. FLECKENSTEIN-GRUN G., and FLECKENSTEIN A. (1980). Calcium antagonism a basic principle in vasodilatation. pp 30-48. *Proc. Int. Symp. Antagonism in Cardiovasc. therapy.* Florence October 1980.
93. FLESHLER B. (1967). Diffuse esophageal spasm. *Gastroenterology.* 52, 559.
94. FOURNET J., SNAPE W.J., COHEN S. (1979). Sympathetic control of lower esophageal sphincter function in the cat. *J. Clin. Invest.* 63, 562.
95. FOX J.E. and DANIEL E.E. (1979). Role of Ca^{++} in the genesis of the lower esophageal sphincter tone and other active contractions. *Am. J. Physiol.* 237, E 163.



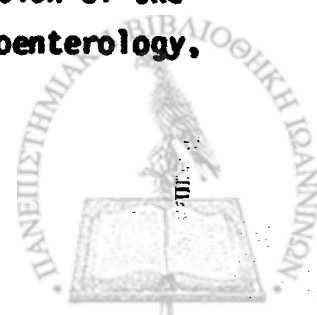
96. FREELAND G.R., HIGGS R.H., CASTELL D.O. and MCGUIGAN J.E. (1975). Lower esophageal sphincter and gastric acid responses to intravenous infusions of synthetic human gastrin heptadecapeptide I. *Gastroenterology* 68, 894.
97. FYKE F.E., CODE C.F. and SCHLEGEL J.F. (1956). The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterologia* 86, 135.
98. GELFOND M., ROZEN P. and GILAT T. (1982). Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology* 83, 963.
99. GILLIES M., NICKS R. and SKYRING A. (1967). Clinical, manometric and pathological studies in diffuse oesophageal spasm. *Br. Med. J.* 11, 527.
100. GOLENHOFEN K., LAMMEL E. (1972). Selective suppression of some components of spontaneous activity in various types of smooth muscle by verapamil *Pflügers Arch.* 331, 233.
101. GOLMAN M.S., RASCH J.R., WILTSIE D.S., FINKEL M. (1967). Incidence of esophagitis in peptic ulcer disease. *Am. J. Dig. Dis.* 12, 994.
102. GOYAL R.K. and RATTAN S. (1975). Nature of the vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. *J. Clin. Invest.* 55, 1119.
103. GOYAL R.K., RATTAN S. (1976). Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo. *Gastroenterology* 71, 62.
104. GOYAL R.K. and RATTAN S. (1980). Effects of sodium nitroprusside and verapamil on lower esophageal sphincter. *Am. J. Physiol.* 238, 640.
105. GOYAL R.K., RATTAN S. and SAID S.I. (1980). VIP as a possible neurotransmitter of noncholinergic, non-adrenergic inhibitory neurons. *Nature* 288, 378.
106. HAFFNER J.F.W. (1973). Contractile responses to phenylephrine and carbachol in circular rabbit fundus strips at varying external K^+ and Ca^{++} concentrations. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 33, 23.
108. HASHIMOTO K., TAIRA N., ONO H., et al (1975). Nifedipine, basis of its pharmacological effect. *Proc. Intern. Nifedipine symposium Tokyo Univ. Press* pp 11-22.



109. HAUSER R., DODDS W.J., PATEL G.K. et al. (1979). Mechanism of gastro-esophageal reflux in patients with reflux esophagitis. (abstr). Gastroenterology 76, 1253.
110. HEITMANN P. and MOLLER (1970). The effect of metoclopramide on the gastroesophageal junctional zone and the distal esophagus in man. Scand. J. Gastroenterol. 5, 621.
111. HIGGS B. and ELLIS F.H.Jr. (1965). The effect of bilateral supranodosal vagotomy on canine esophageal function. Surgery 58, 828.
112. HIGGS B., KERR F. and ELLIS F.H.Jr. (1965). The experimental production of esophageal achalasia by electrolytic lesions in the medulla. J. Thorac. Cardio. Surg. 50, 613.
113. HIGGS R.H., SMITH R.D. and CASTELL D.O. (1974): Gastric alkalization, effect on lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin. N. Engl. J. Med. 291, 486.
114. HIGHTOWER N.C., OLSEN A.M. and MOERSCH H.J. (1954). A comparison of the effects of acetyl- β -methylcholine chloride (mecholy) on esophageal intraluminal pressure in normal persons and patients with cardiospasm. Gastroenterology 26, 592.
115. HOGAN W.J., DODDS W.J., HOKE S.E., REID D.P., KALKHOFF R.K. and ARNDORFER R.C. (1975). Effect of glucagon on esophageal motor function. Gastroenterology 69, 160.
116. HOLLIS J.B. and CASTELL D.O. (1972). Amplitude of esophageal peristalsis as determined by rapid infusion. Gastroenterology 63, 417.
117. HOLLIS J.B. and CASTELL D.O. (1974). Esophageal function in elderly men. Ann. Intern. Med. 80, 371.
118. HOLLIS J.B. and CASTELL D.O. (1975). The effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis. J. Appl. Physiol. 38, 1161.
119. HOLLIS J.B. and CASTELL D.O. (1976). Effects of cholinergic stimulation on human esophageal peristalsis. J. Appl. Physiol. 40, 40.



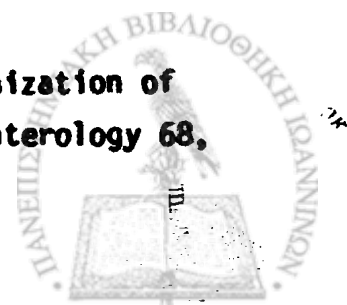
120. HOLLIS J.B., LEVINE S.M. and CASTELL D.O. (1972). Differential sensitivity of the human esophagus to pentagastrin. *Am. J. Physiol.* 222,870.
121. HUMPHRIES T.J. and CASTELL D.O. (1977). Pressure profile of esophageal peristalsis in normal humans as measured by direct intraesophageal transducers. *Am. J. Dig. Dis.* 22, 641.
122. HURWITZ A.L., WAY L.W., HADDAD J.K. (1975). Epiphrenic diverticulum in association with an unusual motility disturbance. Report of surgical correction. *Gastroenterology* 68, 795.
123. INGELFINGER F.J. (1958). Esophageal motility. *Physiol. Rev.* 38, 533.
124. IPPOLITI A.F. and VARNER A.A. (1980). Does denervation of the lower esophageal sphincter occur in diffuse esophageal spasm? in *Gastrointestinal Motility*. J. Christensen ed. pp 79-85. Raven Press New York.
125. JAFFER S.S., MAKHLOUF G.M., SCHORR B.A., ZFASS A.M. (1974). Nature and kinetics of inhibition of lower esophageal pressure of glucagon. *Gastroenterology* 67, 42.
126. JEAN A. (1972). Localisation et activité des neurones déglutiteurs bulbares. *J. Physiol. Paris.* 64, 227.
127. JENNEWAIN H.M., WALDECK F., SIEVERT R., WEISER F. and THIMM R. (1973). The interaction of glucagon and pentagastrin on the lower esophageal sphincter in man and dog. *Gut.* 14, 86.
128. KANTROWITZ P.A., SIEGEL C.I. and HENDRIX T.R. (1966). Differences in motility of the upper and lower esophagus in man and its alteration by atropine. *Bull J. Hopkins Hosp.* 118, 479.
129. ΚΑΣΙΟΥΜΗΣ Δ. (1977). "Οίσοφάγος διάφραγμα". Κεφ. 13, Κήλες του οίσοφάγικου τμήματος. σελ. 125-146, 162-168 και 175-176, 'Αθήνα.
130. KAYE M.D. (1974). Esophageal motor dysfunction in patients with diverticula of the mid-thoracic esophagus. *Thorax* 29, 666.
131. KAYE M.P. and SHOWALTER J.P. (1971). Manometric configuration of the lower esophageal sphincter in normal human subjects. *Gastroenterology*, 61, 213.



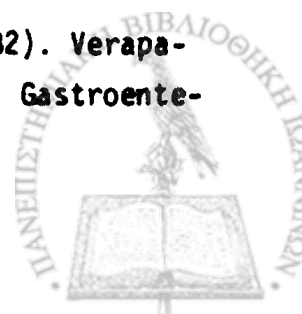
132. KAYE M.D., SCHOWALTER J.P. (1974). Pyloric incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *J. Lab. Clin. Med.* 83, 198.
133. KLINE M., CHESNE R., STURDEVANT R. and McCALLUM R.W. (1981). Esophageal disease in patients with angina like chest pain. *Amer. J. Gastroenterol.* 75, 116.
134. KRAMER P., FLESHLER B., McNALLY E. et al. (1967). Oesophageal sensitivity to Mecholy1 in symptomatic diffuse spasm. *Gut* 8, 120.
135. KRAMER P., HARRIS L.D. and DONALDSON R.M. (1967). Transition from symptomatic diffuse spasm to cardiospasm. *Gut* 8, 115.
136. KRAMER P., INGELFINGER F.J. (1951). Esophageal sensitivity to Mecholy1 in cardiospasm. *Gastroenterology* 19, 242.
137. KRONEBERG G. (1975). Pharmacology of Nifedipine. pp. 3-10, Proceedings 1st Intern. Nifedipine Symposium. Tokyo Univ. Press.
138. LIEBERMAN D. and McANALTY J. (1982): Esophageal manometry during coronary angiography with ergonovine provocation (abstr). *Dig. Dis. Sci.* 27, 653.
139. LIEBERMANN-MEFFERT D., ALLGOWER M., SCHMID P. et al. (1979). Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 76,31.
140. LIND J.F., CRISPIN J.S., McIVER D.K. (1968). The effect of atropine on the gastroesophageal sphincter. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 233.
141. LIPSHUTZ W., COHEN S. (1975): Interaction of gastrin I and secretin on gastrointestinal circular muscle. *Am. J. Physiol.* 222, 775.
142. LO GIUDICE J., DENT J., HOGAN W.J. and DODDS W.J. (1978). Lower esophageal sphincter relaxation in patients with achalasia (abstr). *Clin. Res.* 26, 663A.
143. MALHOTRA A., SCHILLER T., PATEL G.K., and BASKIN B. (1983). Effect of Nifedipine and cholecystokinin on nutcracker esophagus (abstr). *Gastroenterology*, 84, 1238.
144. MANN C.V., CODE C.F., SCHLEGEL J.F. et al. (1968). Intrinsic mechanisms controlling the mammalian gastro-oesophageal sphincter deprived of extrinsic nerve supply. *Thorax* 23, 634.



145. MANSSON I. and SANDBERG N. (1974). Effects of surface anesthesia on deglutition in man. *Laryngoscope* 84, 427.
146. Mc CALLUM R.W., BERKOWITZ D.M. (1978). The frequency of delayed gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux and its response to metoclopramide and bethanechol (abstr). *Gastroenterology* 74, 1135.
147. MEISSNER A.J., BOWES K.L., ZWICK R. et al. (1976). Effect of motilin on the lower esophageal sphincter. *Gut* 17, 925.
148. MELLOW M. (1976). Return of esophageal peristalsis in idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 70, 1148.
149. MELLOW M. (1977). Symptomatic diffuse esophageal spasm, manometric follow-up and response to cholinergic stimulation and cholinesterase inhibition. *Gastroenterology* 73, 237.
150. MELTZER S.J. (1899). On the cause of the orderly progress of the peristaltic movements of the esophagus. *Am. J. Physiol.* 2, 266.
151. MEYER G.W. and CASTELL D.O. (1981). Human Esophageal response during chest pain induced by swallowing cold liquids. *JAMA* 246, 2057.
152. MEYER G.W., GERHARDT D.C. and CASTELL D.O. (1981). Human esophageal response to rapid swallowing : muscle refractory period or neural inhibition? *Am. J. Physiol.* 241, 129.
153. MILLER W.N., HOGAN W.J., DODDS W.S., ARNORFER R.C., STEF J.J. (1974). A comprehensive investigation of patients with symptoms of gastroesophageal reflux. (abstr). *Gastroenterology* 66:747.
154. MILLHON W.A., HOFFMAN P.E., JARVIS P., CROSS C.F., MILLHON S.S. and CRITES N.A. (1968): Preliminary report on Millhon-Crites intraesophageal motility probe. *Am. J. Dig. Dis.* 13, 929.
155. MORRIS D.W., SCHOEN H., BROOKS F.P. et al. (1974): Relationship of serum gastrin and lower esophageal sphincter pressure in normals and patients with antrectomy. *Gastroenterology* 66, 750.
156. MUKHOPADHYAY A.K. and WEISBRODT N.W. (1975). Neural organization of esophageal peristalsis: Role of the vagus nerve. *Gastroenterology* 68, 444.



157. NEBEL O.T. and CASTELL D.O. (1972): Lower esophageal sphincter pressure changes after bolus ingestion. *Gastroenterology* 63, 778.
158. NEBEL O.T. and CASTELL D.O. (1973). Inhibition of the lower esophageal sphincter by fat: a mechanism for fatty food intolerance. *Gut* 14,270.
159. NICKS R., GILLIES M. and SKYRING A. (1968). Diffuse muscular spasm(Diffuse muscular hypertrophy of the oesophagus).*Bulletin de la Société Internationale de Chirurgie* 6, 637.
160. PEETERS T.L., VANTRAPPEN G. and JANSSENS J. (1980). Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex.*Gastroenterology* 79, 716.
161. POPE C.E. (1972). Effect of infusion on force of closure measurements in the human esophagus. *Gastroenterology* 58, 616.
162. POPE C.E. (1978). Diffuse spasm, in Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal disease*. W.B. Saunders Co p. 530.
163. RATTAN S., GOYAL R.K. (1974). Neural control of the lower esophageal sphincter. Influence of the vagus nerves. *J. Clin. Invest.* 54, 899.
164. RATTAN S.and GOYAL R.K. (1978). Influence of verapamil on the stimulated lower esophageal sphincter pressure (abstr). *Gastroenterology* 74, 1082.
165. RATTAN S. and GOYAL R.K. (1980). Evidence against purinergic inhibitory nerves in the vagal pathway to the opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 78, 898.
166. RATTAN S., SAID S.T., GOYAL R.K. (1977). Effect of vasoactive intestinal peptide on the lower esophageal sphincter pressure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 155, 40.
167. RESIN H., STERN D.H., STURDEVANT R., ISENBERG S.I. (1973). Effect of the C terminal octapeptide of cholecystokinin on lower esophageal pressure in man. *Gastroenterology* 64, 946.
168. RICHTER J.E., SINAR D.R., CORDOVA C.M. and CASTELL D.O. (1982). Verapamil-a potent inhibitor of esophageal function in the baboon. *Gastroenterology* 82, 882.



169. RICHTER J.E., SPURLING T.J., CORDOVA C.M., CASTELL D.O. (1983). Effects of oral calcium antagonist, Diltiazem in patients with the "nutcracker esophagus" (abstr). Clin. Res. 31, 2, 288A.
170. ROMAN C., TIEFFENBACH L. (1971). Motricité de l'oesophage après divagotomie. J. Physiol. Paris 63, 733.
171. ROMAN C., TIEFFENBACH L. (1972). Enregistrement de l'activité unitaire des fibres motrice vagales destinées a l'oesophage du babouin. J. Physiol. Paris 64, 479.
172. ROSZKOWSKI A., GUILLOU P. and GILES G.R. (1973): The response of the lower esophageal sphincter to test meal stimuli. Br. J. Surg. 60, 489.
173. ROTH H.P., FLESHLER B. (1964). Diffuse esophageal spasm. Clinical radiological and manometric observations. Ann. Intern. Med. 61, 914.
174. SANDERSON D.R., ELLIS F.H., SCHLEGEL J.F. et al. (1967). Syndrome of vigorous achalasia: clinical and physiologic observations. Chest 52, 508.
175. SEELIG L.L., GOYAL R.K. (1978). Morphological evaluation of opossum lower esophageal sphincter. Gastroenterology 75, 51.
176. SIEGEL C.I. and HENDRIX T.R. (1963). Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with scleroderma. J. Clin. Invest. 42, 686.
177. SIEGEL S.R., BROWN F.C., CASTELL D.O., JOHNSON L.F. and SAID S.I. (1979). Effects of vasoactive intestinal peptide on lower esophageal sphincter in awake baboons. Dig. Dis. Sci. 24, 345.
178. SINAR D.R., O'DORISIO T.M., MAZZAFERRI E.L., MEKHJIAN H.S., CALDWELL J.H. and THOMAS F.B. (1978). Effect of gastric inhibitory polypeptide on lower esophageal sphincter pressure in cats. Gastroenterology 75, 263.
179. SOERGEL K.H., ZBORALSKE F.F., AMBERG J.R. (1964). Presbyesophagus, esophageal motility in nonagenarians. J. Clin. Invest. 43, 1472.
180. SOKOL E.M., HEITMAN P., WOLF B.S. and COHEN B.R. (1966). Simultaneous cineradiographic and manometric study of the pharynx, hypopharynx and cervical esophagus. Gastroenterology 51, 960.



181. STEFF J.J., DODDS W.J., HOGAN W.J., LINEHAN S.H. and STEWART E.T. (1974). Intraluminal esophageal manometry: an analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures. *Gastroenterology* 67, 22.
182. STONE P.H., ANTMAN E.M., MULLER J.E. and BRAUNWALD E. (1980). Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders Part II Hemodynamic effects and Clinical applications. *Ann. Int. Med.* 93, 886.
183. SUMI T. (1972). Role of pontine reticular formation in the neural organization of deglutition. *Jap. J. Physiol.* 22, 295.
184. TAFURI W.L., BRENNER Z. (1966). Lesões do sistema nervoso autônomo no camundongo albino na fase crônica da tripanossomiase cruzi experimental. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 8, 177.
185. TRAUBE M., HONGO M., McCALLUM R.W. (1983). Effects of Nifedipine on esophageal smooth muscle function in normals and in patients with esophageal motility disorders (abstr). *Gastroenterology* 84, 1336.
186. TROUNCE J.R., DEUCHAR D.C., KAUNTZE R. and THOMAS G.A. (1957). Studies in achalasia of the cardia. *Quart. J. Med.* 26, 433.
187. TUCH A. and COHEN S. (1973). Lower esophageal sphincter relaxation: Studies on the neurogenic inhibitory mechanism. *J. Clin. Invest.* 52, 14.
188. UDDMAN R., ALUMENTS J., EDVINSSON L., HAKANSON R., SUNDLER F. (1978). Peptidergic (VIP) innervation of the esophagus. *Gastroenterology* 75, 5.
189. VAN THIEL D.H., GAVALER J.S. and STREMPLE J. (1976). Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 71, 232.
190. VAN THIEL D.H., GAVALER J.S. and STREMPLE J. (1979). Lower esophageal sphincter pressure during normal menstrual cycle. *Am. J. Obst. Gyn.* 134, 64.
191. VANTRAPPEN G., HELLEMANS J. (1974): Achalasia. In diseases of the esophagus - Edited by G. Vantrappen and J. Hellemans. New York. Springer Verlag, p. 287.



192. VANTRAPPEN G. and HELLEMANS J. (1976). Diffuse muscle spasm of the esophagus and the hypertensive lower esophageal sphincter. *Clinics Gastroenterol.* 5, 59.
193. VANTRAPPEN G., JANSENS J., HELLEMANS J. and GOVERNANS G. (1979). Achalasia, diffuse esophageal spasm and related motility disorders. *Gastroenterology* 76, 450.
194. WALDECK F., SIEVERT R., JENNEWEIN H.M., WEISER F. (1973). Das Druckprofil im Unteren Ösophagus Sphinkter beim Menschen un seine Beeinflussung durch Gastrin, Calcitonin und Glucagon. *D. Med. Wschr.* 98, 1059.
195. WALSH J.H. and GROSSMAN M.I. (1975): *Medical Progress:gastrin.* *N.Engl. J. Med.* 292, 1324.
196. WANKE R., KRICKE E. (1962). Operative Behandlung der Achalasia cardiae. zugleich ein Beitrag zur Morphologie. *Deutsch. Med. Wschr.* 87, 1036.
197. WANKLING W.J., WARRIAN W.G., LIND J.F. (1965). The gastroesophageal sphincter in hiatus hernia. *Can. J. Surg.* 8, 61.
198. WEISBRODT N.W. (1976). Neuromuscular organization of esophageal and pharyngeal motility. *Arch. Intern. Med.* 136, 524.
199. WEISBRODT N.W. and CHRISTENSEN J. (1972): Gradients of contractions in the opossum esophagus. *Gastroenterology* 62, 1159.
200. WELCH R.W., LUCKMAN K., RICKS P.M., DRAKE S.T. and GATES G.A. (1979). Manometry of the upper esophageal sphincter and its alterations in laryngectomy. *J. Clin. Invest.* 63, 1036.
201. WINANS C.S. (1972). The pharyngoesophageal closure mechanism. A manometric study. *Gastroenterology* 63, 768.
202. WINSHIP D.H., VIEGAS de ANDRADE S.R. and ZBORALSKE F.F. (1970). Influence of bolus temperature on human esophageal motor function. *J.Clin. Invest.* 49, 243.
203. WINSHIP D.H. and ZBORALSKE F.F. (1967). The esophageal propulsive force: esophageal response to acute obstruction. *J. Clin. Invest.* 40,1391.
204. ZABINSKI M.P., SPIRO H.M., BIANCANI P. (1975). Influence of perfusion rate and compliance on esophageal manometry. *J.Appl. Physiol.* 38, 177.

205. ZFASS A.M., PRINCE R., ALLEN F.N. et al. (1970). Inhibitory β -adrenergic receptors in the human distal esophagus. Am. J. Dig. Dis. 15, 303.

