

Zarzucanie treści do żołądka i przełyku: problem u człowieka i zwierząt

Krzysztof Romański

z Pracowni Fizjologii Klinicznej Katedry Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

Opisując zaburzenia związane z obecnością nadmiaru żółci i kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym (1), wspomniano o jej patologicznym działaniu na żołądek i przełyk, jeśli będzie ona zarzucana (refluks) z dwunastnicy do żołądka, a nawet do przełyku. Zarzucanie żółci do żołądka zwane refluksiem dwunastniczo-żołądkowym (duodenogastric reflux – DGR), zdaje się ewidentnie szkodliwe, zwłaszcza dla błony śluzowej, a z uwagi na możliwy alkaliczny charakter zarzucanej treści jest niekiedy refluksiem zasadowym. Była to jednak tylko skromna wzmianka, gdyż całe to zagadnienie jest znacznie szersze i bardziej złożone.

W przewodzie pokarmowym przepływ treści, a więc także wydzielanych do światła soków trawiennych, może być jedno- lub dwukierunkowy. W górnych odcinkach przewodu pokarmowego, tj. w przełyku, żołądka czy dwunastnicy, przepływ ten jest zwykle jednokierunkowy z pewnymi wyjątkami. Występująca w normalnych

w warunkach perystaltyka przypuszczalnie może czasem przesuwac wstecznie zawartość dwunastnicy do żołądka (skurcze antyperystaltyczne), co można nazwać fizjologicznym refluksiem dwunastniczo-żołądkowym (2). Zjawisko to może się znacznie nasilać w stanach patologicznych (3). Proces ten powoduje, że zawartość dwunastnicy, tj. przede wszystkim mieszanina żółci i soku trzustkowego, w różnych proporcjach, jest zarzucana częściej i w większej ilości do żołądka i taki stan możemy nazwać patologicznym refluksiem żołądkowo-dwunastniczym. Zarzucana do żołądka treść dwunastnicy miesza się z kolei z treścią żołądka, zwłaszcza z sokiem żołądkowym i taka mieszanina może być zarzucana nawet do końcowego odcinka przełyku. Zatem refluksowi dwunastniczo-żołądkowemu towarzyszy wówczas refluks żołądkowo-przełykowy (gastroesophageal reflux-GER albo gastro-oesophageal reflux – GOR), który może też występować samodzielnie. W przypadku występowania

obu refluksów równocześnie mamy do czynienia z refluksiem dwunastniczo-żołądkowo-przełykowym (duodenogastroesophageal reflux – DGER; 4, 5). W sytuacji gdy cofająca się treść wywołuje zmiany patologiczne manifestujące się konkretnymi objawami, mamy już do czynienia np. z chorobą refluksową żołądkowo-przełykową (gastroesophageal reflux disease, GERD lub gastroesophageal reflux disease, GORD), zwaną też chorobą refluksową przełyku (6, 7). Nazwa choroby podkreśla w sposób szczególnie występowanie zmian w przełyku, które pojawiają się najczęściej i są też zarazem najbardziej charakterystyczne. Toteż nazwy refluks żołądkowo-przełykowy lub choroba refluksowa przełyku są najbardziej rozpowszechnione. Wydaje się więc, że zarzucanie treści dwunastnicy, a zwłaszcza żółci do żołądka i przełyku w tym stanie nie występuje, jednakże nie jest to prawdą (8, 9, 10, 11).

Transport treści „to and from” w górnych odcinkach przewodu pokarmowego i procesy sekrecyjno-motoryczne z tym związane obejmują gruczoły ślinowe, przełyk wraz z przyległymi zwieraczami, żołądek, w tym tzw. pompę żołądkową, inne gruczoły wydzielające soki trawienne, jak trzustka i wątroba, odźwiernik, dwunastnicę, włączając tzw. pompę dwunastniczą, a także pęcherzyk żółciowy (4). W normalnych warunkach struktury te współpracują harmonijnie i nie dochodzi do uszkodzeń błony śluzowej. Dysfunkcja

The duodenogastric reflux: problem in man and animals

Romański K., Clinical Physiology Unit, Department of Animal Biostructure and Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Wrocław

Duodeno-gastric reflux occurs in normal conditions in man and animals during the interdigestive and digestive state, and is called "physiological reflux". However, its incidence can be markedly increased thus producing various disturbances. Similar situation is with gastroesophageal reflux. When the normal structure and function of the gastroesophageal region in abnormal the external symptoms occur and such situation is called gastroesophageal reflux disease (GERD). Disturbed motor activity is considered as the primary reason for this syndrome and then the chain reaction takes place. The development of GERD can bring to the gastritis, oesophagitis, gastric and oesophageal ulceration, carcinogenesis, Barrett's oesophagus. The refluxate can reach the upper part of the oesophagus, oral cavity and the whole respiratory system. Pathogenesis of the reflux arrival has not been entirely elucidated. Diagnosis and treatment can be difficult. There are several promising methods useful for the studies on the mechanism of the reflux development and it seems likely that more studies utilizing the combined methodology can provide more information enabling to understand further the character of this phenomenon.

Keywords: duodenogastric reflux, gastro-esophageal reflux, gastro-esophageal reflux disease, man, dog.

lub uszkodzenie ogniw tego łańcucha zaburza istniejącą fizjologiczną równowagę, co prowadzi do wystąpienia zmian czynnościowych i strukturalnych. Niekiedy trudno uznać czy mamy do czynienia z refluksiem, czy już z chorobą refluksową, gdyż granica pomiędzy nimi może być dość płynna. Do zmian czynnościowych zaliczyć można objawy zapalenia przełyku i żołądka, uczucie pieczenia w żołądku, nudności, wymioty, bóle klatki piersiowej i okolicy nadżołądkowej, odłykanie, uczucie pełności w okolicy żołądka (4, 12). Dochodzą do tego zmiany czynności motorycznej opisane poniżej.

Do zmian strukturalnych należy zaliczyć głównie zapalenie przełyku i żołądka, wrzody żołądka i przełyku, bliznowatość przełyku, występowanie tzw. przełyku Barretta, chorobę nowotworową żołądka i przełyku (4, 12, 13). Oprócz objawów czynnościowych i zmian w rejonie żołądka i przełyku należy wymienić także te, które pojawiać się mogą w innych okolicach czy narządach. Są to zaburzenia w rejonie jamy ustnej i górnego odcinka przełyku wraz ze zwieraczem, polegające na zaburzeniach połykania. Mogą one występować wskutek

rozwoju zwężenia jako następstwa zmian zapalnych albo zakaźnego zapalenia przełyku (6). Ponadto pojawia się pieczenie czy inne nieprzyjemne odczucia w tej okolicy związane głównie z odłykaniem treści oraz parodontozą czy uszkodzenia szkliwa zębowego. Jednakże pojawiać się mogą także objawy ze strony układu oddechowego, które mogą być powodowane podobnymi przyczynami. Do tych objawów należą: wyćiek z nosa, sapanie, charczenie, chrypka, kaszel, przekrwienie i objawy zastoinowe w klatce piersiowej (14,15,16). Może się też rozwijać astma, zapalenie oskrzeli i płuc. Różnorodność objawów może być jeszcze większa ze względu na obszar narażony na zmiany, a mianowicie: oprócz – jak wspomnianego – górnego odcinka przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, zwieracz gardła zwany u człowieka górnym zwieraczem przełyku, górny odcinek przełyku) także jama nosowa, zatoki nosowe, krtań, trąbka słuchowa (Eustachiusza), ucho środkowe i, oczywiście, całe drzewo oskrzelowe wraz z płucami (17, 18).

Refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy u człowieka i psa

Zasadniczo opisywane zaburzenia występują u obu wspomnianych w śródtytuł gatunków (choć nie są wykluczone także u innych), stąd można się spodziewać, że przyczyny i patogeny mogą być bardzo podobne. Opisywana dysfunkcja jest kompleksowa i może być określana w sposób pełny jako refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy (4, 5, 17, 19, 20, 21). Jednakże sam refluks może stanowić jedynie przyczynę, a zarazem także objaw szerszego zespołu zaburzeń, stąd refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy, jeśli nie występuje samodzielnie, stanowi element choroby refluksowej (21, 22). Niezależnie od podobieństw, podstawową różnicą pomiędzy postrzeganiem opisywanego zjawiska u człowieka i zwierząt wydaje się różne rozłożenie akcentów związane z epidemiologią i diagnozowaniem tego zespołu. Podczas gdy u człowieka występuje głównie wspomniany refluks żołądkowo-przełykowy i GERD (GORD; 23), u zwierząt, zwłaszcza u psa mówi się przede wszystkim o refluksie dwunastniczo-żołądkowym lub żołądkowo-dwunastniczym, co w tym wypadku jest tylko synonimem (24). Różnice w postrzeganiu tego zespołu pomiędzy człowiekiem i psem są powodowane zwłaszcza częstotliwością diagnozowanych przypadków klinicznych i związanymi z tym trudnościami w leczeniu. Nie bez znaczenia u człowieka są liczne powikłania dotyczące przełyku, jamy ustnej i układu oddechowego. Niezależnie od tego, zarówno u człowieka jak i u psa zagadnienie może być potraktowane fragmentarycznie

i wówczas jest odpowiednio opisywane i analizowane.

Refluks dwunastniczo-żołądkowy

Zarzucanie treści dwunastniczej do żołądka jest u człowieka i psa zjawiskiem fizjologicznym, jeśli występuje sporadycznie i nie jest związane z zaburzeniami czynnościowymi lub występowaniem zmian strukturalnych w tym rejonie (25, 26). O ile u człowieka zjawisko to występuje zarówno na czczo, jak też po posiłku, o tyle u zdrowych psów obserwowano go raczej w okresie międzytrawiennym, aczkolwiek też nie zawsze (27). Nie ustalono dokładnie czy nienasilone (fizjologiczne) zarzucanie treści z dwunastnicy do żołądka stanowi przyczynę występowania tam zmian i zaburzeń, jednakże od bardzo dawna wiązano u człowieka występowanie refluksu z zapaleniami żołądka przebiegającymi z alkalizacją jego treści (28). Nasilone występowanie refluksu obserwuje się także u pacjentów z wrzodami żołądka, zapaleniem przełyku i niestrawnością na tle kamicy żółciowej (29), przy czym nie zawsze wiadomo co jest przyczyną, a co skutkiem. Ponadto uważa się, że refluks dwunastniczo-żołądkowy odgrywa istotną rolę w rozwoju raka żołądka i przełyku (28), przy czym owrzodzenie żołądka może stanowić etap przejściowy, czyli poprzedzać proces karcynogenezy (30). Zwraca się także uwagę (np. u psów) na rolę opisywanego refluksu nie tylko w zapaleniach żołądka, ale także w występowaniu wymiotów (27). Inną grupą przyczyn występowania refluksu są zabiegi operacyjne, zwłaszcza na żołądku i dwunastnicy (27, 28). W wyniku pojawiania się refluksu bariera śluzówkowa żołądka jest nadwerżona lub uszkodzona pod wpływem żółci, a zwłaszcza kwasów żółciowych, enzymów soku trzustkowego oraz nieprawidłowych produktów błony śluzowej żołądka wytwarzanych na skutek jej uszkodzenia (28). Obecność kwasu solnego i pepsyny pogarsza jeszcze sytuację. Jak wiadomo, żółć może być zarzucona nawet do przełyku (16, 19, 20), co może wywoływać dalsze komplikacje.

Refluks żołądkowo-przełykowy

Jest spowodowany zarzucaniem treści żołądka nierzadko zmieszanej z treścią dwunastnicy, do przełyku. Dyskutowana jest szkodliwość szczególnie dwóch składników refluksatu: kwasu solnego i kwasów żółciowych. Nie można wykluczyć także patogennej działalności pepsyny. Występowanie tego refluksu często prowadzi do powstania choroby refluksowej przełyku (6, 23, 28, 29). Jest to problem istotny, zwłaszcza u człowieka, ale występuje także u zwierząt (31). Ponadto psy mogą

służyć jako model doświadczalny w tym zakresie (32).

Rola żółci w patogenezie refluksu i choroby refluksowej

Pośród składników treści dwunastniczej zarzucanej do żołądka i przełyku najwięcej uwagi poświęca się żółci, a w szczególności dwóm jej składnikom: kwasom żółciowym, które odpowiadają za zmiany struktury i funkcji żołądka i przełyku (11) oraz barwnikom żółciowym, które mają znaczenie diagnostyczne (9, 33). Kwasy żółciowe są substancjami o właściwościach detergentowych, które opisano już wcześniej (34). Ich cechą charakterystyczną jest możliwość uszkodzania błon komórkowych (35, 36) oraz niszczenie zakończeń nerwowych w jelicie (37). Stanowi to przyczynę istotnych uszkodzeń błony śluzowej jelita (zwłaszcza enterocytów), jeśli kwasy żółciowe znajdują się w wysokim stężeniu w pustym jelicie (38, 39). W świetle żołądka kwasy żółciowe mogą się gromadzić w komórkach błony śluzowej, co powoduje ich uszkodzenie (40). Jednakże nie wszystkie kwasy żółciowe mają zdolność jednakowego uszkodzenia błony śluzowej żołądka, co jest także zależne od śródożołądkowego pH. Wiadomo, że destrukcyjna działalność kwasów żółciowych jest szczególnie wyraźna przy pH bliskim obojętnemu (41), co dotyczy zwłaszcza ich nieskończonej formy (42). Kwasy żółciowe docierające w większej ilości do żołądka z krwią, np. w przebiegu żółtaczki mechanicznej, również uszkodzają błonę śluzową, prowadząc do powstania owrzodzeń (43, 44). Wydaje się też oczywiste, że kwasy żółciowe mogą odpowiadać lub współodpowiadać za występowanie raka żołądka, co zdaje się jednak wątpliwe przy nasilonych refluksach. Zbadano to także na eksperymentalnym modelu zwierzęcym (45). Mechanizm karcynogennego działania kwasów żółciowych w żołądku wydaje się podobny do tego w jelicie (46, 47, 48, 49), a zagadnienia te opisano pokrótce już wcześniej (50). Zarzucanie żółci do żołądka może być dość obfite, skoro żółć może z żołądka cofać się aż do przełyku, co stwierdza się niekiedy nie tylko u człowieka (51, 52), lecz także u zwierząt (53, 54). Wydaje się to powodem alkalizacji treści, ale nie ma pewności, w jakim stopniu odpowiadają za to kwasy żółciowe (55, 56, 57). Dwudziestoczerogodzinna rejestracja śródożołądkowego pH wydaje się użyteczna w diagnozowaniu refluksu dwunastniczo-żołądkowego (58). Zarzucanie kwasów żółciowych do żołądka może hamować zakażenie *Helicobacter pylori* w początkowym stadium refluksu (59). Jednakże nie ma to większego znaczenia w rozwoju choroby wrzodowej żołądka. Zarzucanie żółci do

przełyku wydaje się powodować stan zapalny i rozrost błony śluzowej, co może być związane m.in. ze wzrostem ekspresji cyklooksygenazy 2 uczestniczącej w procesie zapalenia i karcynogenezy (60, 61). Następnie pojawiają się zmiany w mikrokrążeniu (62) i zmiany o charakterze mutagennym prowadzące już bezpośrednio do rozwoju choroby nowotworowej (naczyńiakorak) oraz do rozwoju tzw. przełyku Barretta (8, 13, 22, 30, 63, 64). Na patogenną rolę kwasów żółciowych w chorobie refluksowej wskazuje częściowo skuteczny pozytywny efekt odprowadzania żółci z jelita (65, 66). Odwrotnego efektu należy spodziewać się po cholecystektomii, która powoduje wzrost napływu żółci do dwunastnicy w okresie międzyposiłkowym. Wielu autorów wskazuje właśnie na nasilenie refluksu dwunastniczo-żołądkowego w tych warunkach (67, 68) lub na wzrost zawartości żółci w żołądku po cholecystektomii (69). Jednakże nie wszyscy autorzy potwierdzają tego rodzaju obserwacje (70, 71). Pomimo tego uważa się raczej, że cholecystektomia zwiększa ryzyko powstania raka w przewodzie pokarmowym (72). Zatem, choć nie ma absolutnie przekonujących dowodów na wywołanie opisywanych zmian przez kwasy żółciowe, wskazuje na to szereg dowodów pośrednich. Niewiele jednak wiadomo na temat współdziałania kwasów żółciowych z innymi patogennymi czynnikami wywołującymi chorobę refluksową.

Rola motoryki przewodu pokarmowego w patogenezie refluksu i choroby refluksowej

Refluks jest w istocie zjawiskiem motorycznym, gdyż może przypuszczalnie zachodzić m.in. dzięki pojawianiu się migrujących skurczów antyperystaltycznych lub dzięki innym zjawiskom motorycznym. Niekiedy może się on pojawiać przy wytworzeniu się odwróconego gradientu ciśnienia w świetle przewodu pokarmowego tak, że treść dwunastnicy lub żołądka cofa się z rejonu o wyższym ciśnieniu do rejonu o ciśnieniu niższym. Kolejna możliwość to relaksacja stosownego zwieracza umożliwiająca w miarę swobodny przepływ treści. Podczas gdy pierwszy mechanizm częściej leży u podstaw powstawania refluksu dwunastniczo-żołądkowego, różnice ciśnień i rola zwieracza wydają się dominować przy powstawaniu refluksu żołądkowo-przełykowego. Należy tu wyraźnie stwierdzić, że bez odpowiedniej motoryki usposabiającej do powstania każdego refluksu nie mógłby on się pojawić choćby dlatego, że zamknięty zwieracz uniemożliwiłby zarzucanie treści wstecz. Ponadto brak odpowiedniej różnicy ciśnień zapobiegałby niezależnie cofanie się treści

żołądka czy dwunastnicy do odcinków poprzedzających.

Refluks dwunastniczo-żołądkowy

W normalnych warunkach grupy potencjałów czynnościowych, które bezpośrednio poprzedzają skurcze, są sprzężone z falami wolnymi migrującymi z żołądka do dwunastnicy przez odźwiernik wraz ze skurczami. Zatem w zasadzie nie ma sprzyjających warunków do powstawania refluksu dwunastniczo-żołądkowego (73), lecz mimo to wiadomo, że do niego dochodzi. Mogą występować trzy grupy przyczyn pojawiania się tego refluksu (12). Po pierwsze, może się zmniejszać częstotliwość skurczów perystaltycznych, po drugie – może się zmniejszać ich siła, a po trzecie – mogą występować zmiany, nieprawidłowości lub zaburzenia czynności zwieracza odźwiernika. Wykazano u człowieka i psa, że refluks dwunastniczo-żołądkowy w warunkach fizjologicznych i w okresie międzytrawienym jest najbardziej nasilony podczas fazy 2 wędrującego kompleksu motorycznego (MMC), czyli wówczas, gdy aktywność skurczowa rejonu jamy odźwiernikowej, odźwiernika i dwunastnicy jest najbardziej nieregularna (74, 75). Wyniki tych badań sugerują, że dwie główne przyczyny motoryczne mogą być odpowiedzialne za występowanie tego zjawiska. Pierwsza z nich to zmiany motoryki odźwiernika. Badania nad współzależnością pomiędzy napięciem odźwiernika i związanym z nim oporem przepływu żołądkowo-dwunastniczego nie wskazywały na istotną rolę odźwiernika w pojawianiu się refluksu żołądkowo-dwunastniczego w okresie międzytrawienym (76). Z innych badań natomiast wynikało, że zarzucanie treści dwunastniczej do żołądka mogło zachodzić w czasie skurczu dwunastnicy zanim odźwiernik zamknął się całkowicie (77). Po cholecystektomii stwierdzano częstsze rozluźnianie się odźwiernika, co stanowiło przypuszczalną przyczynę występowania nasilonego refluksu (69). Stwierdzano także, iż pojawianiu się tego zjawiska towarzyszyło zwolnienie tempa opróżniania żołądka (78). Wiadomo, że jest ono związane z funkcjonowaniem odźwiernika, a z tej i z innych przyczyn niektórzy autorzy podtrzymują opinię o znaczącej roli odźwiernika w opisywanym zakresie (8). Jednakże, biorąc pod uwagę znaną możliwość pojawiania się w dwunastnicy skurczów antyperystaltycznych, zachodzących zarówno w warunkach całkowicie prawidłowych, jak też np. w czasie zrywań wymiotnych i wymiotów (27, 79), co dokładniej opisano już wcześniej (80), niektórzy badacze sugerują, że migrujące wstecznie skurcze mogą mieć tu znaczenie (81). Byłaby to zarazem druga zasadnicza grupa przyczyn występowania refluksu

dwunastniczo-żołądkowego. Wprawdzie nie wykazano bezpośrednio wpływu kwasów żółciowych na pojawianie się skurczów antyperystaltycznych w dwunastnicy, ale może to zdarzać się za pośrednictwem układu cholinergicznego (79, 82, 83). Do innych mechanizmów regulacyjnych mogących przyczyniać się do pojawiania się aktywności motorycznej usposabiającej do pojawiania się lub nasilania opisywanego refluksu można zaliczyć obniżanie wydzielania somatostatyny w tym okresie (84) spowodowanego, być może, uszkodzeniem komórek D (obecne m.in. w żołądku komórki endokryne serii APUD, wydzielające somatostatynę), a także komórek G (obecne głównie w żołądku komórki endokryne serii APUD, wydzielające gastrynę) w żołądku (85). Natomiast liczba komórek wydzielających serotoninę (komórki enterochromafinowe) może wzrastać. Hamowanie uwalniania somatostatyny może wzmacniać wydzielanie soków trawiennych, a także ułatwiać rozpoczęcie się fazy 3 MMC z rejonu żołądkowo-dwunastniczego. Doświadczalne stosowanie aspiryny i prostaglandyny E₂ hamowało aktywność motoryczną dalszej części żołądka, co z kolei powodowało wzrost częstotliwości pojawiania się refluksu, pomimo hamowania fazy 3 MMC w żołądku i dwunastnicy (86). Wyniki te minimalizują znaczenie fazy 3 MMC w powstawaniu fizjologicznego refluksu. Jednakże w nowszych badaniach u człowieka stwierdza się wyraźnie, że refluks dwunastniczo-żołądkowy pojawia się najczęściej pod koniec fazy 3 MMC, w którym to okresie pojawiają się (w obrębie tej fazy) skurcze antyperystaltyczne cofające treść dwunastnicy do żołądka (2). Taka opinia jest także podtrzymywana obecnie (3). Stosowanie procedur chirurgicznych mających na celu wyeliminowanie nasilonego refluksu żołądkowo-dwunastniczego przynosi zmienne rezultaty (65, 87, 88, 89).

Refluks żołądkowo-przełykowy

Jak wspomniano, wydaje się, że aktywność motoryczna ma znaczenie w powstawaniu również i tego refluksu. Opisujący refluks pojawia się wtedy, gdy ciśnienie w żołądku przewyższa ciśnienie w przełyku, a równocześnie zwieracz wpustu, zwanego u człowieka dolnym zwieraczem przełyku, ulega rozluźnieniu. Sytuacja taka może występować zarówno wtedy, gdy pojawiające się skurcze antyperystaltyczne (w przypadku refluksu żołądkowo-dwunastniczego) zdarza się to zwłaszcza przy wymiotach, zrywanach wymiotnych czy nawet nudnościach, gdyż nie scharakteryzowano odpowiednio roli fazy 3 MMC w tym odcinku przewodu pokarmowego, a więc nie ma podstaw do stwierdzenia, że może ona przyczyniać

się do powstawania tego refluksu). Zmiany w opróżnianiu żołądka wydają się stanowić mniej istotną przyczynę występowania refluksu żołądkowo-przełykowego w porównaniu do refluksu dwunastniczo-żołądkowego (21). Jednakże zaburzenie motoryki zwieracza wpustu jest uważane za ważną przyczynę pojawiania się tej anomalii (7, 8, 10, 54, 90). Uważa się bowiem, iż przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku u człowieka wywoływane stymulacją żołądkowych mechanoreceptorów stanowiących początek włókien dośrodkowych nerwu błędnego są podstawową przyczyną nieszczelności ułatwiających powrót treści żołądkowej do przełyku, zwłaszcza w czasie wzrostu ciśnienia śródżołądkowego (63, 91). Motorykę przełyku może także hamować żółć zrzucana często do tego narządu w czasie występowania refluksu (92). Refluks żołądkowo-przełykowy może pojawiać się także wskutek stosowania znieczulenia ogólnego, co zauważono u psów (54, 93, 94, 95). Liczne środki znieczulające, jak też atropina, obniżają bowiem napięcie zwieracza wpustu. Jednakże istnieją dane na temat odwrotnego działania atropiny (7). Dotyczy to także metoklopramidu (54) oraz środków prokinetycznych, takich jak duże dawki cizapridu (42). Farmakologiczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku jest również bardzo tu polecane w terapii, choć nie ma jednoznacznych danych wskazujących na działanie modulujące aktywność motoryczną. Podawanie agonistów receptora GABA (B) obniża natomiast relaksacje zwieracza (42, 52, 96, 97). Natomiast stymulacja receptora GABA (A) wywiera efekt odwrotny (98). Leczenie chirurgiczne nie zawsze jest skuteczne (42, 99, 100). Nie wyklucza się innych przyczyn pojawiania się refluksu żołądkowo-dwunastniczego (10). Jedną z nich może być przepuklina rozworu przełykowego (w obrębie przepony) wpływająca na zmianę ciśnień (53, 101).

Choroba refluksowa przełyku ma miejsce wówczas, gdy występujący już refluks żołądkowo-przełykowy wywołuje konkretne objawy lub komplikacje (102). Chorobie tej poświęca się, zwłaszcza w medycynie człowieka, wiele uwagi (102, 103, 104) i dlatego występowaniu samego refluksu żołądkowo-przełykowego poświęca się obecnie więcej uwagi, aniżeli pojawianiu się refluksu dwunastniczo-żołądkowego, choć istnieją między nimi funkcjonalne i strukturalne podobieństwa i współzależności.

Możliwości i perspektywy w zakresie postępującego refluksu i choroby refluksowej

Jak wynika jasno z powyższego opisu, patogeneza omawianych tu refluksów nie jest dobrze poznana. Jedną z przyczyn stanowią

wyrywkowe z konieczności badania, które nie dostarczają pełnych danych, które by pozwoliły zrozumieć ciąg zdarzeń zachodzący przy pojawianiu się danego refluksu, a tym samym poznać mechanizm i dociec przyczyn. Równoczesne zastosowanie 3–4 metod badawczych powinno dostarczyć jeszcze cenniejszych, uzupełniających danych na ten temat. Metody te to np. pozwalające ocenić charakter aktywności motorycznej odcinków danego rejonu, i połączone z analizą przepływu treści i funkcją zwieraczy. Zwłaszcza szersze wykorzystanie ultrasonografii jako metody nieinwazyjnej (105) w połączeniu z monitorowaniem np. pH powinny przynieść postęp. Metoda Bilitec, wewnątrznarządowa impedancja czy kapsuła Bravo do monitorowania pH stanowią cenne uzupełnienie tych metod (9), zwłaszcza jeśli będą kojarzone z odpowiednią rejestracją aktywności motorycznej. Refluksy są to zjawiska często prowadzące do stanu zagrożenia życia pacjenta, jeśli o w porę nie zastosuje się odpowiedniego postępowania, które i tak nie zawsze jest w pełni skuteczne. Tym szybciej powinno być ono wdrażane, ale precyzyjna diagnostyka tych zaburzeń nie zawsze jest łatwa.

Piśmiennictwo

- Romański K.: Zaburzenia związane z obecnością nadmiaru żółci i kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym oraz następstwa cholestestatomii. *Zycie Wet.* 2006, **81**, 463-466.
- Castedal M., Bjornsson E., Gretarsdottir J., Fjalling M., Abrahamsson H.: Scintigraphic assessment of interdigestive duodenogastric reflux in humans: distinguishing between duodenal and biliary reflux material. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000, **35**, 590-598.
- Mabrut J.Y., Collard J.M., Baulieux J.: Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux. *J. Chir. (Paris)* 2006, **143**, 355-365.
- Collard J.-M.: Duodenogastric reflux. *Hepato-Gastroenterol.* 1999, **46**, 39.
- Wilmer A., Tack J., Frans E., Dits H., Vanderschueren S., Gevers A., Bobbaers H.: Duodenogastric reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999, **116**, 1293-1299.
- Thor P.: Przełyk. W: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. S. J. Konturek (red.): PZWL, Warszawa 2001, s. 89-123.
- Rai A.M., Orlando R.C.: Gastroesophageal reflux disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2000, **16**, 351-359.
- Bremner C.G., Mason R.J.: 'Bile' in the oesophagus. *Br. J. Surg.* 1993, **80**, 1374-1376.
- Hirano I.: Review article: modern technology in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease – Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006, **23**, supl. 1, 12-24.
- Pandolfo N., Nebiolo C., Borgonovo G., Mattioli F.: Gastric emptying and duodeno-gastric reflux in patients with gastro-esophageal reflux. W: G. Labò, M. Bortolotti (ed.): *Gastrointestinal Motility*. Cortina International, Verona 1983, s. 117.
- Tack J.: Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, **22**, supl. 1, 48-54.
- Christensen J.: Motility disorders of the foregut. W: J. H. Baron, F. G. Moody (edit.): *Gastroenterology 1. Foregut*. Butterworths 1981, s. 241-270.
- Richter J.E.: Importance of bile reflux in Barrett's esophagus. *Dig. Dis.* 2001, **18**, 208-216.
- Gaude G.S.: Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann. Thorac. Med.* 2009, **4**, 115-123.
- McNally P.R., Maydonovich C.L., Prosek T.Q.: Hoarseness and gastroesophageal reflux: what is the relationship. *Gastroenterology* 1990, **98**, 1717-1722.

16. Richter J.E.: Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: acid, weak acid and bile. *Am. J. Med. Sci.* 2009, **338**, 89-95.
17. Blumin J.H., Merati A.L., Toohill R.J.: Duodenogastroesophageal reflux and its effect on extraesophageal tissues: a review. *Eur. Nose Throat J.* 2008, **87**, 234-237.
18. Shaker R.: Pharyngeal motor function. W: L. R. Johnson (edit.): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier, Amsterdam 2006, s. 895-912.
19. Cuomo R., Koek G., Sifrim D., Janssens J., Tack J.: Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig. Dis. Sci.* 2000, **45**, 2463-2469.
20. Vaezi M.F., Richter J.E.: Duodenogastro-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2000, **14**, 719-729.
21. Freedman J., Gryback P., Lidqvist M., Granstrom L., Lagergren J., Hellström P.M., Jacobsson H., Näslund E.: Gastric emptying and duodeno-gastro-oesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Dig. Liver Dis.* 2002, **34**, 477-483.
22. Stein E., Katz P.O.: Reflux monitoring. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2009, **9**, E54-E62.
23. Thor P.: Choroby przełyku. W: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. S. J. Konturek (red.): PZWL, Warszawa 2006, s. 35-72.
24. Burrows C.F., Merritt A.M.: Assessment of gastrointestinal function. W: N. V. Anderson (edit.): *Veterinary Gastroenterology*. Lea & Febiger, Philadelphia 1992, s. 16-42.
25. Müller-Lissner S.A., Schattenmann G., Schenker G., Sonnenberg A., Hollinger A., Siewert J.R., Blum A.L.: Duodenogastric reflux in the fasting dog: role of pylorus and duodenal motility. *Am. J. Physiol.* 1981, **241**, G159-G162.
26. Wormsley R.G.: Aspects of duodenogastric reflux in man. *Gut* 1972, **13**, 243-250.
27. Rychlik A., Nieradka R., Kander M., Nowicki M.: Reflaks dwunastniczo-żółdkowy u psów. *Medycyna Wet.* 2003, **59**, 973-975.
28. Kawiorski W., Herman R.M., Legutko J.: Patogeneza i znaczenie reflaksu dwunastniczo-żółdkowego. *Przegl. Lek.* 2001, **58**, 38-44.
29. Rees W.D.W., Rhodes J.: Bile reflux in gastro-oesophageal disease. *Clin. Gastroenterol.* 1977, **6**, 179-200.
30. Øvrebo K.K., Aase S., Grong K., Viste A., Svanes K., Sorbye H.: Ulceration as a possible link between duodenogastric reflux and neoplasms in the stomach of rats. *J. Surg. Res.* 2002, **107**, 167-178.
31. Tanishima Y., Fujita T., Suzuki Y., Kawasaki N., Nakayoshi T., Tsuiboi K., Omura N., Kashiwagi H., Yanaga K.: Effects of half-solid nutrients on gastroesophageal reflux in beagle dogs with or without cardioplasty and intrathoracic cardiopexy. *J. Surg. Res.* 2009 (Epub ahead of print).
32. Nino G., Savchenko O., Vastola P., Pagala M., Dhadwal A.K., Vaynblat M., Marcus M., Kazachkov M.: Lipid laden macrophage indices and reflux finding score in canine gastroesophageal reflux model. *Pediatr. Pulmonol.* 2007, **42**, 1181-1186.
33. Tibbling Grahn L., Blackadder L., Franzen T., Kullman E.: Gastric bile monitoring: an in vivo and in vitro study of Bilitect reliability. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002, **37**, 1334-1337.
34. Romański K.: Fizykochemiczne właściwości kwasów żółciowych i ich znaczenie fizjologiczno-kliniczne. *Życie Wet.* 2007, **82**, 752-756.
35. Gullikson G.W., Cline W.S., Lorenzsonn V., Benz L., Olsen W.A., Bass P.: Effects of anionic surfactants on hamster small intestinal membrane structure and function: relationship to surface activity. *Gastroenterology* 1977, **73**, 501-511.
36. Schubert R., Jaroni H., Schoelmerich J., Schmidt K.H.: Studies on the mechanism of bile salt-induced liposomal membrane damage. *Digestion* 1983, **28**, 181-190.
37. Fox D.A., Epstein M.L., Bass P.: Surfactants selectively ablate enteric neurons of the rat jejunum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983, **227**, 538-544.
38. Bretagne J.F., Vidon N., L'Hirondel C., Bernier J.J.: Increased cell loss in the human jejunum induced by laxatives (ricinoleic acid, dioctyl sodium sulphosuccinate, magnesium sulphate, bile salts). *Gut* 1981, **22**, 264-269.
39. Gracey M., Papadimitriou J., Burke V., Thomas J., Bower G.: Effects on small-intestinal function and structure induced by feeding a deconjugated bile salt. *Gut* 1973, **14**, 519-528.
40. Batzri S., Harmon J.W., Schweitzer E.J., Toles R.: Bile acid accumulation in gastric mucosal cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991, **197**, 393-399.
41. Harmon J.W., Doong T., Gadacz T.R.: Bile acids are not equally damaging to the gastric mucosa. *Surgery* 1978, **84**, 79-86.
42. Tack J.: Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006, **24**, suppl. 2, 10-16.
43. Sasaki I., Konno Y., Kamiyama Y., Sato T.: Acute gastric ulceration in rats with obstructive jaundice with special reference to gastric mucosal blood flow. *Tohoku J. Exp. Med.* 1987, **151**, 351-358.
44. Urakawa T., Nagahata Y., Nakamoto M., Kumagai K., Saitho Y.: An approach to the mechanism of acute ulceration in obstructive jaundice. *Scand. J. Gastroenterol.* 1987, **22**, 634-640.
45. Djahanguiri B., Abtahi E.S., Hemmati M.: Prevention of aspirin-induced gastric ulceration by bile duct or pylorus ligation in the rat. *Gastroenterology* 1973, **65**, 630-633.
46. Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorakova K., Garewal H.: Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat. Res.* 2005, **589**, 47-65.
47. Berta L., Fronticelli Baldelli C., Fazzari A., Radice E., Bargoni A., Frairia R., Gaetani A.: Sex steroid receptors, secondary bile acids and colorectal cancer: A possible mechanism of interaction. *Panminerva Med.* 2003, **45**, 261-266.
48. Debruyne P.R., Bruyneel E.A., Li X., Zimmer A., Gespach C., Mareel M.M.: The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2001, **480-481**, 359-369.
49. Stamp D.H.: Three hypotheses linking bile to carcinogenesis in the gastrointestinal tract: certain bile salts have properties that may be used to complement chemotherapy. *Med. Hypotheses* 2002, **59**, 398-405.
50. Romański K.: Zaburzenia związane z nadmiarem żółci i kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym. Mechanizmy rakotwórczego działania kwasów żółciowych. *Życie Wet.* 2007, **82**, 123-126.
51. Bollschweiler E., Wolfgarten E., Pütz B., Gutschow C., Hölscher A.H.: Bile reflux into the stomach and the esophagus for volunteers older than 40 years. *Digestion* 2005, **71**, 65-71.
52. Netzer P., Gut A., Brundler R., Gaia C., Halter F., Inauen W.: Influence of pantoprazole on oesophageal motility, and bile and acid reflux in patients with oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001, **15**, 1375-1384.
53. Gualtieri M., Olivero D.: Reflux esophagitis in three cats associated with metaplastic columnar esophageal epithelium. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2006, **42**, 65-70.
54. Wilson D.V., Evans A.T., Mauer W.A.: Influence of metoclopramide on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2006, **67**, 26-31.
55. Just R.J., Leite L.P., Castell D.O.: Changes in overnight fasting intragastric pH show poor correlation with duodenogastric bile reflux in normal subjects. *Am. J. Gastroenterol.* 1996, **91**, 1567-1570.
56. Katz P.O.: Review article: the role of non-acid reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, **14**, 1539-1551.
57. Vaezi M.F., Richter J.E.: Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am. J. Med.* 2001, **111**, suppl. 8A, 160S-168S.
58. Pandolfo N., Bortolotti M., Borgonovo G., Mattioli F.: 24-hour intragastric pH measurement in the diagnosis of duodenogastric reflux. W: G. Labò, M. Bortolotti (edit.): *Gastrointestinal Motility*. Cortina International, Verona 1983, s. 99-103.
59. Kawai Y., Tazuma S., Inoue M.: Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter pylori* infection in subjects without gastric surgery. *Dig. Dis. Sci.* 2001, **46**, 1779-1783.
60. Koak Y., Winslet M.: Changing role of in vivo models in columnar-lined lower esophagus. *Dis. Esophagus* 2002, **15**, 271-277.
61. Zhang F., Altorki N.K., Wu Y.-C., Soslow R.A., Subbaramiah K., Dannenberg A.J.: Duodenal reflux induces cyclooxygenase-2 in the esophageal mucosa of rats: evidence for involvement of bile acids. *Gastroenterology* 2001, **121**, 1391-1399.
62. Szentpali K., Eros G., Kaszaki J., Tiszlavicz L., Lazar G., Wolfard A., Balogh A., Boros M.: Microcirculatory changes in the canine oesophageal mucosa during experimental reflux esophagitis: comparison of the effects of acid and bile. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003, **38**, 1016-1022.
63. Page A.J., Blackshaw L.A.: Roles of gastro-oesophageal afferents in the mechanisms and symptoms of reflux disease. *Hanb. Exp. Pharmacol.* 2009, No. 194, 227-257.
64. Theisen J., Peters J.H., Stein H.J.: Experimental evidence for mutagenic potential of duodenogastric juice on Barrett's esophagus. *World J. Surg.* 2003, **27**, 1018-1020.
65. Jurgens M., Drane W.E., Vogel S.B.: Dual-radionuclide simultaneous biliary and gastric scintigraphy to depict surgical treatment of bile reflux. *Radiology* 2003, **229**, 283-287.
66. Pellegrini C.A., Patti M.G., Lewin M., Way L.W.: Alkaline reflux gastritis and the effect of biliary diversion on gastric emptying of solid food. *Am. J. Surg.* 1985, **150**, 166-170.
67. Mearin F., De Ribot X., Balboa A., Antolin M., Varas M.J., Malagelada J.-R.: Duodenogastric bile reflux and gastrointestinal motility in pathogenesis of functional dyspepsia. Role of cholecystectomy. *Dig. Dis. Sci.* 1995, **40**, 1703-1709.
68. Svensson J.O., Gelin J., Svanvik J.: Gallstones, cholecystectomy, and duodenogastric reflux of bile acid. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986, **21**, 181-187.
69. Nogi K., Haruma K., Taniguchi H., Yomota E., Okajima M., Hatanaki M., Hata J., Kusunoki H., Onoda Y.: Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001, **15**, 1233-1238.
70. Hubens A., Van de Kelft E., Roland J.: The influence of cholecystectomy on the duodenogastric reflux of bile. *Hepato-gastroenterol.* 1989, **36**, 384-386.
71. Manifold D.K., Chir B., Anggiansah A., Owen W.J.: Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, **95**, 2746-2750.
72. Lagergren J., Ye W., Ekboom A.: Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001, **121**, 542-547.
73. Kelly K.A.: The duodenal pacesetter potentials and duodenal-gastric reflux. *Ital. J. Gastroenterol.* 1983, **15**, 201-205.
74. DeFilippi C., Mamani N., Gomez E.: Relationship between antro-pyloric and intestinal motility and duodenogastric reflux in fasting dogs. *Dig. Dis. Sci.* 1987, **32**, 171-176.
75. Keane F.B., DiMugno E.P., Malagelada J.-R.: Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology* 1981, **81**, 726-731.
76. Mearin F., Azpiroz F., Malagelada J.-R., Zinsmeister A.R.: Antroduodenal resistance to flow in the control of duodenogastric bile reflux during fasting. *Gastroenterology* 1987, **93**, 1026-1033.
77. Ehrlein H.-J.: Gastric and duodenal motility in relation to duodenogastric reflux in healthy dogs. *Scand. J. Gastroenterol.* 1981, **16**, suppl. 67, 23-27.
78. Kelly K.A., Steinbach J.H., Schlegel J.F., Code C.F.: Duodenal-gastric reflux and slowed gastric emptying by retrograde pacing of the duodenal pacesetter potential (PP). W: G. Vantrappen (edit.): *Proceedings of the Fifth International Symposium on Gastrointestinal Motility*. Typoff-Press, Herentals 1975, s. 140-141.
79. Sarna S.K.: Myoelectrical and contractile activities of the gastrointestinal tract. W: M. M. Schuster, M. D. Crowell, K. L. Koch (edit.): *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. B. C. Dekker, Inc., Hamilton 2002, s. 1-18.
80. Romański K.: Motoryka przewodu pokarmowego w czasie nudości i wymiotów. *Medycyna Wet.* 2006, **82**, 873-876.
81. Mearin F., Malagelada J.-R.: Role of antroduodenal resistance in fasting duodenogastric bile reflux. *Gastroenterology* 1985, **89**, 1256 (streszczenie).
82. Romański K.: Kwasy żółciowe a aktywność motoryczna jelita cienkiego. *Medycyna Wet.* 2007, **83**, 44-46.
83. Romański K.: Rola mięśnia zwieracza odźwiernika w czynności żółdka i dwunastnicy. *Życie Wet.* 2008, **83**, 478-482.
84. Thomas W.E.G., Ardill J., Buchanan K.D.: Suppression of somatostatin release by duodenogastric reflux in dogs. *Gut* 1984, **25**, 1230-1233.
85. Tzaneva M.: Effects of duodenogastric reflux on gastrin cells, somatostatin cells and serotonin cells in human antral gastric mucosa. *Pathol. Res. Pract.* 2004, **200**, 431-438.
86. Dooley C.P., Mello W.D., Valenzuela J.E.: Effects of aspirin and prostaglandin E₂ on interdigestive motility complex and duodenogastric reflux in man. *Dig. Dis. Sci.* 1985, **30**, 513-521.
87. Houghton S.G., Romero Y., Sarr M.G.: Effect of Roux-en-Y gastric bypass in obese patients with Barrett's esophagus: attempts to eliminate duodenogastric reflux. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2008, **4**, 1-5.
88. Sundbom M., Hedenström H., Gustavsson S.: Duodenogastric bile reflux after gastric bypass. A cholecintigraphic study. *Dig. Dis. Sci.* 2002, **47**, 1891-1896.
89. Stanton M.E., Bright R.M., Toal R., DeNovo R.C., McCracken M., McLauren G.: Effects of the Y-U pyloroplasty on gastric emptying and duodenogastric reflux in the dog. *Vet. Surg.* 1987, **16**, 392-397.
90. Nind G., Chen W.-H., Protheroe R., Iwakiri K., Fraser R., Young R., Chapman M., Nguyen N., Sifrim D., Rigda R., Holloway R.H.: Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 2005, **128**, 600-608.
91. Schoeman M.N., Tippet M.D., Akkermans L.M.A., Dent J.: Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995, **108**, 83-91.
92. Freedman J., Lindqvist M., Hellström P.M., Granström L., Näslund E.: Presence of bile in the esophagus is associated with less effective oesophageal motility. *Digestion* 2002, **66**, 42-48.
93. Wilson D.V., Boruta D.T., Evans A.T.: Influence of halothane, isoflurane, and sevoflurane on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2006, **67**, 1821-1825.

94. Wilson D.V., Evans A.T., Mauer W.A.: Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 2007, **34**, 15-22.
95. Anagnostou T.L., Savvas I., Kazakos G.M., Ververidis H.N., Haritopoulou M.R., Rallis T.S., Raptopoulos D.: Effect of endogenous progesterone and oestradiol-17beta on the incidence of gastro-oesophageal reflux and on the barrier pressure during general anaesthesia in the female dog. *Vet. Anaesth. Analg.* 2009, **36**, 308-318.
96. Wilson D.V., Evans A.T.: The effect of topical treatment on esophageal pH during acid reflux in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 2007, **34**, 339-343.
97. Piche T., Galmiche J.P.: Pharmacological targets in gastro-oesophageal reflux disease. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005, **97**, 333-341.
98. Beaumont H., Jönsson-Rylander A.C., Carlsson K., Pierrou S., Ahlefeldt M., Brändén L., Boeckxstaens G.E., Lehmann A.: The role of GABA(A) receptors in the control of transient lower oesophageal sphincter relaxations in the dog. *Br. J. Pharmacol.* 2008, **153**, 1195-1202.
99. de Groot N.L., Burgerhart J.S., van de Meeberg P.C., de Vries D.R., Smout A.J., Siersema P.D.: Systematic review: effect of conservative and surgical treatment for obesity on gastroesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009 (Epub ahead of print).
100. Kazachkov M., Marcus M., Vaynblat M., Nino G., Pagala M.: The effect of surgically created gastroesophageal reflux on intrapleural pressures in dogs. *Transl. Res.* 2008, **151**, 315-321.
101. Karamanolis G., Sifrim D.: Developments in pathogenesis and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007, **23**, 428-433.
102. Jones R., Galmiche J.P.: Review: what do we mean by GERD? – definition and diagnosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, **22**, suppl.1, 2-10.
103. Kahrilas P.J.: Review article: gastro-oesophageal reflux disease as a functional gastrointestinal disorder. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004, **20**, suppl. 7, 50-55.
104. Moayyedi P., Axon A.T.R.: Review article: gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, **22**, suppl. 1, 11-19.
105. Haruma K., Kusunoki H., Manabe N., Kamada T., Sato M., Ishii M., Shiotani A., Hata J.: Real-time assessment of gastroduodenal motility by ultrasonography. *Digestion* 2008, **77**, suppl. 1, 48-51.

Prof. dr hab. Krzysztof Romański, Katedra Biostruktury i Fizjologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław, e-mail: krzysztof.romanski@up.wroc.pl