

24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität* und der Arbeitsgruppe für gastrointestinale Funktionsstörungen und Funktionsdiagnostik der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

C. Pehl¹
J. Keller²
R. Merio³
G. Stacher⁴

Esophageal 24 Hour-ph Metry

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Arbeitsgruppe für gastrointestinale Funktionsstörungen und Funktionsdiagnostik der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie zur 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie wieder. Dargestellt werden die Indikationen für die Untersuchung, ihre praktische Durchführung, die Analyse und Bewertung der gewonnenen Daten sowie die den Empfehlungen zugrunde liegende wissenschaftliche Literatur.

Schlüsselwörter

pH-Metrie · Indikationen · praktische Durchführung · Auswertung

Abstract

This article presents the recommendations for 24-hour oesophageal pH-metry of the German Society of Neurogastroenterology and Motility and the Study Group for Gastrointestinal Functional Disorders and Function Diagnostics of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. Indications for the examination, the procedures to be followed, the analysis of the obtained data and the conclusions to be drawn are delineated. The literature on which the recommendations are based is reviewed.

Key words

pH metry · indications · practical aspects · interpretation

* Ehemals Arbeitskreis für Neurogastroenterologie und Motilität der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

affiliation

- ¹ Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und gastroenterologische Onkologie, München
² Israelitisches Krankenhaus, gastroenterologisches Funktionslabor, Hamburg
³ Krankenhaus Lainz, 1. Medizinische Abteilung, Wien
⁴ Psychophysiologisches Laboratorium an der Universitätsklinik für Chirurgie, Wien

correspondence

PD Dr. Christian Pehl · Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen · Engelschalkinger Straße 77 · 81925 München

manuscript received: 28.12.2002 · manuscript accepted: 6.1.2003

bibliography

Z Gastroenterol 2003; 41: 545–556 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Einleitung

Spencer [1] berichtete 1969 erstmals darüber, wie mit einer im Ösophaguslumen platzierten Glaselektrode über längere Zeiträume hin gastroösophageale Refluxe registriert werden können. Johnson und DeMeester [2, 3] führten die 24-Stunden-pH-Metrie in der Klinik ein und quantifizierten erstmals gastroösophageale Refluxe gesunder Personen („physiologischer Reflux“) und von Patienten mit Refluxkrankheit. In den letzten Jahrzehnten trug die Entwicklung tragbarer Datenspeichergeräte und computerisierter Analyseprogramme zur raschen Verbreitung der 24-Stunden-pH-Metrie bei.

Die vorliegenden Empfehlungen für Indikationen, Durchführung und Interpretation der 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie beim Erwachsenen stützen sich auf die dazu erfolgten Publikationen und auch auf die Erfahrungen der Autoren.

Indikationen

Indikationen, die auch von anderen Fachgesellschaften [4, 5] empfohlen werden:

- vor geplanter Fundoplicatio/Anti-Reflux-Operation,
- trotz Anti-Reflux-Therapie fortdauernde Beschwerden.

Erläuterung

Vor einer Fundoplicatio/Anti-Reflux-Operation an Patienten mit

Tab. 1 Störungen und Erkrankungen im pharyngoösophagealen sowie im bronchopulmonalen Bereich, für deren Entstehung gastroösophageale Refluxe eine Rolle spielen können [17, 31–34, 47–53, 163–171]

Laryngitis posterior	Asthma bronchiale
Stimmbandgranulome und -ulzera	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Heiserkeit	Trachealstenose
Dysphonie	Tracheomalazie
Globusgefühl	Bronchiektasen
chronische Pharyngitis	rezidivierende Bronchopneumonien
Sinusitis	Lungenfibrose
Halsschmerzen mit und ohne Schleimbildung subglottische Stenose	
Laryngospasmus	
chronischer Husten	
Larynxkarzinom	

gastroösophagealer Refluxkrankheit ist zur Dokumentation einer pathologischen Säureexposition des Ösophagus in allen Fällen eine 24-Stunden-pH-Metrie zu fordern [4, 5].

Bei Patienten mit persistierenden Beschwerden unter Therapie mit Protonen-Pumpen-Hemmern (PPI) und nach Fundoplicatio/Anti-Reflux-Operation kann pH-metrisch bei 30 bis 65% der Fälle

eine unzureichende Verringerung der Säureexposition des Ösophagus nachgewiesen werden [6–9].

Indikationen, die Ergebnisse mehrerer Studien nahe legen:

Patienten mit endoskopisch unauffälliger Speiseröhre und

- Symptomen einer Refluxkrankheit,
- nicht kardial bedingten Thoraxschmerzen,
- laryngopharyngealen Symptomen, deren Genese refluxbedingt sein könnte (Tab. 1),
- chronischem Husten,
- epigastrischen Schmerzen und anderen dyspeptischen Beschwerden (nicht ulzeröse Dyspepsie),
- lingual gelegenen Zahnerosionen.

Erläuterung

Die 24-Stunden-pH-Metrie ermöglicht mit hinreichender Sensitivität und Spezifität die Diagnose einer (nicht erosiven) Refluxkrankheit [5, 10, 11]. Bei Patienten mit endoskopisch unauffälliger Ösophagusschleimhaut und im physiologischen Bereich liegenden Refluxmengen kann eine Beziehung zwischen Refluxepisoden und Beschwerden erkannt werden. Die Symptome solcher Patienten wurden einer Hypersensitivität des Ösophagus [12, 13] oder einer „Irritabilität“ des Ösophagus [14] zugeschrieben.

Bei Patienten mit retrosternalen Schmerzen, bei denen sich weder koronarangiographisch noch endoskopisch irgendwelche Auffälligkeiten fanden, zeigen sich in 23 bis 71% der Fälle in der 24-Stunden-pH-Metrie ein pathologisches Refluxausmaß und/oder eine Korrelation zwischen Beschwerden und Refluxepisoden [15–25]. Persistierenden thorakalen Schmerzen optimal antiischämisch behandelter Patienten mit koronarer Herzerkrankung liegt in 67 bis 85% der Fälle eine pathologische gastroösophageale Refluxaktivität zugrunde [22, 26, 27]: Gastroösophageale Refluxe können die kardiale Ischämieschwelle herabsetzen [28] und Koronardilatatoren, wie etwa organische Nitrate, den Ruhedruck im unteren Ösophagussphinkter vermindern [29]. Refluxbedingte Thoraxschmerzen sprechen gut auf eine säuresuppressive Therapie an [16, 18, 22, 27, 30].

Bei 4 bis 10% der Patienten einer otolaryngologischen Praxis fanden sich Veränderungen, und zwar vor allem solche im Larynx [31] (Tab. 1), denen möglicherweise bis in den Rachenraum gelangende Refluxes zugrunde liegen [17, 31, 32]. Eine Antirefluxtherapie führt bei 50 bis 100% solcher Patienten zumindest zu einer Verminderung der Symptome [17, 31, 33, 34].

Bei 6 bis 56% der Patienten mit chronischem Husten fand sich eine Refluxkrankheit [17, 35–39]. Es wird angenommen, dass Refluxes den Husten in solchen Fällen über vagal vermittelte Reflexe auslösen. Husten kann neue Refluxes auslösen und so kann ein Circulus vitiosus entstehen [38]. Durch eine Behandlung der Refluxkrankheit kann der chronische Husten in 35 bis 100% der Fälle zum Abklingen gebracht werden [17, 35–38].

Mittels 24-Stunden-pH-Metrie wurde bei 20 bis 54% der Patienten, die als an einer nicht ulzerösen Dyspepsie leidend klassifiziert worden waren, eine Refluxkrankheit festgestellt [40–43].

Bei 25 bis 83% von endoskopisch unauffälligen Patienten mit linguall gelegenen Zahnerosionen fand sich eine Refluxkrankheit als zugrunde liegende Störung [44–46].

Indikationen, bei denen die Ergebnisse einer pH-Metrie für das weitere therapeutische Vorgehen von Bedeutung sein könnten:

- Asthma bronchiale
- Barrett-Ösophagus

Erläuterung

Bei einem hohen Prozentsatz ösophagoskopisch unauffälliger Patienten mit Asthma bronchiale fand sich eine Refluxkrankheit (Kinder 47 bis 64%, Erwachsene 33 bis 90%; [32, 47–53]. Dies legt nahe, dass bei vielen Patienten die beiden Erkrankungen nicht zufällig nebeneinander bestehen, sondern miteinander verbunden sind. Durch eine medikamentöse [48] bzw. operative [47] Behandlung der Refluxkrankheit konnten die Asthma-Beschwerden bei 69 bzw. 79% und der Broncholytikaverbrauch konnte bei 62 bzw. 88% der Patienten vermindert werden, obwohl eine Verbesserung der Lungenfunktion bei nur 26 bzw. 27% der Fälle festzustellen war.

Bei Patienten mit Barrett-Ösophagus finden sich häufig massive Refluxes, die nicht nur sauer sind, sondern vermehrt auch aus dem Duodenum in den Magen refluiertes galliges Material enthalten [54, 55]. Solche Patienten werden durch eine die Säuresekretion hemmende Therapie und die resultierende Verminderung der Refluxaktivität nicht selten beschwerdefrei, obwohl ihre Ösophagusschleimhaut immer noch der Einwirkung abnormer Säuremengen ausgesetzt ist [56–61]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Barrett-Mukosa weniger säureempfindlich ist als eine nichtmetaplastische Schleimhaut. Um die vermehrte Zellproliferation der Barrett-Schleimhaut und die Entwicklung einer Dysplasie zu hemmen, scheint eine pH-metrisch kontrollierte (medikamentöse oder chirurgische) vollständige Verhinderung saurer gastroösophagealer Refluxes erforderlich zu sein [59, 61–65]. Ob damit allerdings die Gefahr einer malignen Entartung reduziert werden kann, ist ungewiss.

Praktische Durchführung

**Allgemeines, Personal- und Zeitbedarf
Empfehlungen**

Voraussetzungen für die Durchführung einer pH-Metrie sind neben einer adäquaten Vorbereitung des Patienten (s. u.) eine gezielte Anamneseerhebung, die Aufklärung des Patienten über die Untersuchung sowie die Vorbereitung und Eichung des Messsystems. Das Legen einer pH-Metrie-sonde sollte in der Regel durch ärztliches Personal bzw. unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Der Zeitaufwand für eine Messung einschließlich Entfernen der Sonde, Sondendesinfektion, Auswertung der Messergebnisse, Befundung und Befundbesprechung beträgt 50 bis 70 min. Hiervon entfallen ca. 15 bis 30 min auf ärztliche Tätigkeiten im engeren Sinne.

Erläuterungen

Vor der Untersuchung ist eine gezielte Anamneseerhebung (Beschwerden, provozierende Faktoren, bisherige Erkrankungen und Untersuchungen, Medikamenteneinnahme) angezeigt. Zudem muss der Patient über den Untersuchungsablauf informiert (Vorgehen beim Legen der Sonde, Verhalten während der Messung, Bedienung der Symboltasten am Aufnahmegerät bzw. Führen eines Tagebuchs) und sein Einverständnis eingeholt werden. Dies erfolgt üblicherweise nicht schriftlich.

Die Vorbereitung des Messsystems (Batteriewechsel, Dateneingabe, Kalibrieren) muss vor dem Legen der Sonde erfolgen und benötigt je nach Typ zwischen ca. 5 und 10 min. Insgesamt ist, bis die Sonde korrekt positioniert ist, ein Zeitaufwand von etwa 20 bis 30 min erforderlich. Diese Zeit kann im Einzelfall deutlich überschritten werden, wenn der Patient wenig kooperationsfähig ist, Komplikationen auftreten oder die Lage der Sonde röntgenologisch kontrolliert werden muss.

Das transnasale Legen einer pH-Metrie-sonde erfordert die Kenntnis der anatomischen Verhältnisse in Nasen-Rachen-Raum, Speiseröhre und Magen, der Pathophysiologie der Refluxkrankheit und auch möglicher Komplikationen beim Einführen der Messsonde. Als Komplikationen können auftreten:

- Reizungen, Verletzungen und Schmerzen im Nasen-Rachen-Raum, Nasenbluten,
- Brechreiz, Erbrechen (Aspirationsgefahr!), vor allem bei nicht nüchternen Patienten,
- Herzrhythmusstörungen, Synkope, Blutdruckabfall,
- allergische Reaktionen, vor allem bei Verwendung von Lokalanästhetika.

Weil die Messsonde irrtümlich in die Trachea eingeführt werden kann, sollte das Legen der Sonde durch ärztliches Personal, jedenfalls aber unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Die Gefahr einer relevanten Verletzung des Ösophagus oder des Magens ist aufgrund der Flexibilität der pH-Sonden sehr gering. Ösophagusdivertikel oder -stenosen und größere Hiatushernien können die korrekte Sondenpositionierung erheblich erschweren oder unmöglich machen.

Für die Entfernung der Sonde aus dem Ösophagus und deren sorgfältige Desinfektion entsprechend den Angaben der Hersteller und den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut [66, 67], für das Speichern und Auswerten der Messdaten, für eine kurze Besprechung und Kontrolle der Tagebuchaufzeichnungen sowie für die Befunderstellung werden nochmals 30 bis 40 min benötigt, so dass der gesamte Zeitbedarf 50 bis 70 min beträgt.

**Vorbereitung des Patienten
Empfehlungen**

Der Patient sollte nüchtern zur Messung kommen, d. h. nach 20 Uhr des Vortages nichts mehr gegessen und, mit Ausnahme von Wasser, auch nichts mehr getrunken haben. Säurehemmende und motilitätswirksame Pharmaka sollten rechtzeitig abgesetzt worden sein (mindestens 5 Tage vorher: Protonenpumpenhemmer und langwirksame Kalzium-Kanalblocker, mindestens 2 Tage vorher: Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten, anticholiner-

ge Substanzen wie Pirenzepin, kurzwirksame Kalzium-Kanalblocker, organische Nitrate, Benzodiazepine, Opiate und Prokinetika, sofern es sich nicht um eine notwendige Dauermedikation handelt (z.B. langwirksame Kalzium-Kanalblocker, die wegen einer kardiovaskulären Erkrankung eingenommen werden) oder die Untersuchung zur Kontrolle des Erfolges der Therapie mit solchen Pharmaka geplant ist.

Technische Voraussetzungen

Empfehlungen

Zur 24-Stunden-pH-Metrie sind eine Sonde mit Messaufnehmer(n), d.h. mit einer Glas- oder Antimonelektrode, ein tragbares Gerät zur Datenspeicherung sowie adäquate Soft- und Hardware zur computergestützten Auswertung der Daten erforderlich.

Erläuterungen

Datenspeicher: Geräte zur Datenspeicherung sind leicht, handlich und am Gürtel bzw. mit Hilfe eines Schultergürtels zu tragen. Die Datenspeicherung erfolgt in kurzen Intervallen (ca. 5 Sekunden, bei manchen Geräten z.B. zwischen 0,25 s und 30 s verstellbar). Sehr kurze Refluxepisoden, die allerdings auch keinen wesentlichen Einfluss auf die Säurebelastung der Ösophagusschleimhaut haben, werden so z.T. nicht registriert [68–70]. Ereignisse wie Beschwerden, Mahlzeiten, Medikamenteneinnahme und Änderung der Körperposition können vom Patienten während der Untersuchung durch Drücken entsprechender Symboltasten eingegeben und so bei der Auswertung berücksichtigt werden. Allerdings sind viele Patienten mit der Bedienung der Symboltasten überfordert und kommen besser mit dem Führen eines einfachen Tagebuchs (s. u.) zurecht.

Messsonden: Es stehen Sonden mit zwei Arten von Messaufnehmern zur Verfügung:

1. Sonden mit Glaselektroden und externer oder interner Referenzelektrode,
2. Sonden mit monokristallinem Antimonaufnehmer mit externer oder mit eingebauter Referenzelektrode. Für spezielle Fragestellungen (simultane Messung im oralen Ösophagus, im Pharynx oder im Magen) sind Sonden mit bis zu 4 pH-Elektroden erhältlich.

Die externe Referenzelektrode wird üblicherweise nach Applikation von Elektrodengel auf der Haut in Höhe des unteren Brustbeins festgeklebt. Löst sich die Referenzelektrode während der Untersuchung, ist die weitere Aufzeichnung nicht zu verwerten. Deshalb ist das gute Fixieren mit breitem Pflaster empfehlenswert.

Glaselektroden (zumeist mit interner Referenzelektrode) bieten im Vergleich zu Messsonden mit monokristallinem Antimonaufnehmer eine höhere Sensitivität und Messstabilität, ein rasches Ansprechen [71, 72] sowie eine längere Haltbarkeit (40 bis 60 Einsätze bei optimaler Pflege; siehe Informationen der jeweiligen Hersteller), sind aber relativ steif und dick (Durchmesser ca. 3 mm) sowie teuer in der Anschaffung. Sonden mit Antimonelektroden sind dünner (Durchmesser ca. 1,5 mm) und flexibler und somit für den Patienten nach korrekter Platzierung komfortabler. Die höhere Flexibilität hat allerdings beim Legen der Sonde ein leichteres Umschlagen zur Folge. Die Messgenauigkeit der

Antimonelektroden ist befriedigend [73, 74]; ihre Einsatzfähigkeit ist auf ca. 10 Untersuchungen beschränkt, von denen allgemein nur 5 vom Hersteller garantiert werden. Dies gilt vor allem bei simultaner Messung des pH-Wertes im Magen, da die Magensäureexposition die Korrosion der Elektroden beschleunigt. Deshalb sind die anteiligen Sondenkosten bei Messungen mit Antimonelektroden höher als bei Glaselektroden. Erhältlich sind auch langlebige (laut Hersteller mehr als 100 Messungen), aber teurere Antimonelektroden sowie Antimonelektroden zum Einmalgebrauch (s. u.).

Nach der Entfernung aus dem Ösophagus sind die Sonden sorgfältig zu reinigen (Reinigungsmittel nach Angaben der Hersteller) und anschließend zu desinfizieren (Desinfektionsmittel nach Angaben der Hersteller), wobei auf die jeweils erforderlichen Einwirkzeiten geachtet werden muss (siehe auch: Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention; [66, 67]). Hygienisch unbedenklich und aus diesem Grunde zu empfehlen sind Messsonden mit Antimonelektroden zum Einmalgebrauch.

Tagebuch: Trotz zumeist übersichtlicher Symbole auf den Tasten des vom Patienten zu tragenden und zu bedienenden Speichergerätes kommt ein beträchtlicher Teil der Patienten nicht mit der Eingabe relevanter Ereignisse zurecht. Deshalb empfiehlt es sich, die Patienten zu instruieren, (zusätzlich) ein vorgefertigtes Tagebuchblatt auszufüllen und in diesem die Zeitpunkte von Beschwerden, Mahlzeiten, Art des Gegessenen und Getrunkenen, Medikamenteneinnahmen, Liegephasen etc. einzutragen.

Positionierung der Messelektrode

Empfehlung

Platzierung des Messaufnehmers 5 cm oberhalb des Oberrandes des unteren Ösophagussphinkters. Dies erfordert die Durchführung einer Ösophagusmanometrie vor jeder 24-Stunden-pH-Metrie.

Falls eine Ösophagusmanometrie nicht möglich ist, kann die pH-Elektrode unter Ausnutzung der in Magen und Ösophagus unterschiedlichen pH-Werte positioniert werden. Dabei wird der Aufnehmer 5 cm oral der Stelle des beim Zurückziehen der Sonde aus dem Magen in den Ösophagus auftretenden abrupten Anstiegs des pH-Wertes („pH-Sprung“) positioniert.

Erläuterung

Eine standardisierte Positionierung der Messelektrode für die 24-Stunden-pH-Metrie ist wichtig, weil Zahl und Dauer der Refluxes mit zunehmender Entfernung des Messaufnehmers vom oralen Rand des gastroösophagealen Sphinkters abnehmen [75–80]. Die Arbeitsgruppe von DeMeester empfahl 1974 bzw. 1976 [2, 3] den Messaufnehmer 5 cm oberhalb des Oberrandes des unteren Ösophagussphinkters zu platzieren, eine Empfehlung, der heute fast allgemein nachgekommen wird.

Die korrekte Positionierung des Messaufnehmers in Relation zum unteren Ösophagussphinkter verlangt die Durchführung einer Ösophagusmanometrie vor jeder 24-Stunden-pH-Metrie [5, 68, 81, 82]. Da die Manometrie ein teures (hohe Anschaffungskosten) und zeitaufwändiges Verfahren darstellt und sich eine Positionierung anhand endoskopisch oder radiologisch

gewonnener Informationen als nicht ausreichend genau erwies [83], wurde nach alternativen Verfahren zur korrekten Positionierung der Messaufnehmer gesucht. Eine korrekte Positionierung ist mit einer pH-Messsonde mit zusätzlichem Druckaufnehmer zum Lokalisieren des gastroösophagealen Sphinkters („LES-Locator“) möglich [81, 82, 84]. Derartige Sonden sind jedoch relativ teuer und nicht bei allen Herstellern von pH-Metriegegeräten erhältlich.

Eine ausreichend genaue Positionierung der Messelektrode kann unter Ausnutzung der in Magen und Ösophagus unterschiedlichen pH-Werte erfolgen [83, 85–89]. Dabei wird die pH-Elektrode 5 cm oral der Stelle des beim Zurückziehen der Sonde aus dem Magen in den Ösophagus auftretenden abrupten Anstiegs des pH-Wertes („pH-Sprung“) positioniert. Die Bestimmung des pH-Sprungs muss am liegenden Patienten erfolgen, um das Ansteigen des pH beim Durchziehen des Messaufnehmers durch einen luftgefüllten Fundus nicht als ein Eintreffen des Messaufnehmers im Ösophagus zu missdeuten [83]. Um sicher zu gehen, dass die Bestimmung nicht während einer Refluxepisode erfolgte, sollte sie dreimal hintereinander vorgenommen werden (maximal „erlaubte“ Differenz: 2 cm; [87]). Vier von fünf Studien, die die manometrische Sondenplatzierung mit der mittels pH-Sprung verglichen, fanden die „pH-Sprung“-Methode sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Refluxkrankheit als ausreichend genau [83, 86–89]. Allerdings wird mit der „pH-Sprung“-Methode der Messaufnehmer 1 bis 2 cm tiefer als bei der manometrischen Platzierung positioniert, weil die Stelle des pH-Sprungs mehr der Stelle des höchsten Ruhedrucks im Ösophagussphinkter als der des oberen Sphinkterrandes entspricht [83, 86–89]. Da diese tiefere Position des Messaufnehmers zu einer gering größeren Zahl registrierter Refluxereignisse führt [87], sollten bei Verwendung der „pH-Sprung“-Methode die für diese Methode angegebenen Normalwerte verwendet werden [42, 83].

Empfehlung für Messungen mit zwei oder mehr Messaufnehmern

Bei Messungen im Ösophagus: Positionierung der Messaufnehmer 5 und 10 cm [75, 78, 80], 5 und 15 cm [76] oder 5 und 20 cm [90] oral des Oberrandes des gastroösophagealen Sphinkters.

Bei Messungen in Ösophagus und Pharynx: Positionierung der Messelektroden 2 cm oral sowie 13 cm aboral der Mitte der manometrisch festgestellten Hochdruckzone im pharyngoösophagealen Sphinkter bei Verwendung einer Sonde mit vorgegebenem Abstand der Elektroden [91] bzw. 2 cm oral des Oberrandes des pharyngoösophagealen sowie 5 (und ggf. 15 cm) oral des Oberrandes des gastroösophagealen Sphinkters bei Verwendung mehrerer Sonden [92].

Erläuterung

Synchrone pH-Messungen in proximalem Ösophagus und Pharynx können bei Patienten mit pharyngolaryngealen und bronchopulmonalen Störungen, bei denen der Verdacht einer kausalen Beziehung zwischen diesen Störungen und gastroösophagealen Refluxen besteht, sinnvoll sein [34, 91, 92].

Diät und Aktivitäten während der Untersuchung

Empfehlungen

Da die pH-Metrie einen für die Aktivitäten und die Ernährungsweise typischen Tagesablauf abbilden soll, sollten die Patienten aufgefordert werden, sich wie gewohnt zu verhalten und auch das Gewohnte zu essen und zu trinken [93, 94].

Erläuterungen

Bei vielen Patienten lassen sich anamnestisch Verhaltensweisen eruieren, die Sodbrennen auslösen [95, 96]. Hierzu gehören die Aufnahme bestimmter Speisen und Getränke, ggf. auch Rauchen oder bestimmte körperliche Aktivitäten [5, 97–99]. Diese sollte der Patient während der pH-Metrie nicht meiden, sondern das tun und lassen, was er gewohnt ist zu tun oder zu lassen. Bei Patienten mit Refluxösophagitis erhöht flaches Liegen die Refluxhäufigkeit [100]. Die Aufforderung an die Patienten, möglichst flach zu schlafen, soll verhindern, dass eine bestehende Refluxneigung durch eine halbaufrechte Position beim Schlafen verdeckt wird.

Ambulante pH-Metrie versus pH-Metrie während Krankenhausaufenthalt

Empfehlungen

24-Stunden-pH-Metrien können ambulant oder während eines Krankenhausaufenthaltes durchgeführt werden.

Erläuterungen

Aus den oben genannten Gründen wurde gefordert, pH-Metrien prinzipiell unter ambulanten Bedingungen und in der gewohnten Umgebung des Patienten durchzuführen [94]. Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen ambulant und während eines Krankenhausaufenthaltes durchgeführter pH-Metrien an Patienten und Gesunden ergab allerdings bis auf eine höhere Zahl an Refluxepisoden bei Gesunden unter ambulanten Bedingungen keine signifikanten Unterschiede. Die klinische Aussagekraft der Untersuchung wurde hierdurch nicht beeinflusst, so dass ambulant und während eines Krankenhausaufenthaltes durchgeführte pH-Metrien im Wesentlichen gleichwertig scheinen [101].

24-Stunden-pH-Metrie versus verkürzte pH-Metrie

Empfehlungen

Eine pH-Metrie sollte sich über mindestens 16 Stunden erstrecken und in jedem Fall eine größere Mahlzeit mit in aufrechter Körperposition zugebrachter postprandialer Phase sowie eine mehrstündige, i. d. R. nächtliche Liegendphase umfassen.

Erläuterungen

Um den mit der Untersuchung verbundenen Aufwand zu verringern und ihre Akzeptanz zu erhöhen, wurde untersucht, ob sich die Dauer der 24-Stunden-pH-Metrie ohne Verlust an Aussagekraft verkürzen ließe [102–107]. In einer Studie wurden die im Verlauf einer mindestens 20-stündigen pH-Metrie erhobenen Daten den im Zeitraum zwischen 16.00 Uhr und 8.00 Uhr morgens erhobenen gegenübergestellt. Dieser letztere Zeitraum schloss eine größere Mahlzeit mit in aufrechter Körperposition zugebrachter postprandialer Phase und die nächtliche Liegephase ein. Unter diesen Bedingungen betrug Sensitivität und Spezifität der 16-stündigen Untersuchung, Patienten mit in der 24-Stunden-pH-Metrie normaler Refluxaktivität von solchen

mit abnormer Refluxaktivität zu unterscheiden, 86 bzw. 95% [104].

Fehlerquellen

Die folgenden Fehlerquellen sind bei der Durchführung und Auswertung einer pH-Metrie zu berücksichtigen:

- ungenaue Kalibrierung,
- falsche Elektrodenpositionierung,
- Defekte an Elektrode oder Messgerät,
- leere Batterie,
- Verfälschung der Messwerte durch Anlagerung von Mukus oder Nahrung an die Messelektrode oder durch Einspießen der Elektrodenspitze in die Schleimhaut [98],
- Lösen einer externen Referenzelektrode.

Bei Verwendung der pH-Sprung-Methode zur Positionierung des Messaufnehmers kann durch dreimalige Bestimmung des pH-Sprungs im Liegen verhindert werden, dass der Aufnehmer zu tief, nämlich in der Fundusluftblase, oder zu hoch, nämlich während eines länger dauernden und weit in den Ösophagus hinaufreichenden Refluxes, positioniert wird. Ist kein saurer pH zu messen und kann deshalb kein pH-Sprung festgestellt werden, so kann dies nicht nur an einer (medikamentenbewirkten) Anazidität, sondern auch an einem Umschlagen der Sonde im Ösophagus oder Magenfundus oder deren Positionierung in den Luftwegen liegen.

Bei Patienten mit Achalasie ist nicht selten ein lang anhaltendes Absinken des intraösophagealen pH-Wertes zu beobachten. Dies ist auf eine intraösophageale Vergärung von Nahrung oder die Aufnahme saurer Nahrung und deren Verbleiben im Ösophagus zurückzuführen.

Auswertung

Die Auswertung ist darauf gerichtet, die Häufigkeit und zeitliche Ausdehnung der Refluxepisoden in aufrechter und liegender Körperposition sowie ihre Beziehung zur Nahrungsaufnahme festzustellen. Dies erfolgt mittels Computer-Software, doch sollte die aufgezeichnete pH-Kurve, und zwar nicht in zeitlich komprimierter Form, immer auch visuell beurteilt werden. Auf diese Weise können technische Fehler, wie z. B. ein Defektwerden der Sonde (langsame Drift oder anhaltendes Oszillieren der pH-Kurve) oder das Lösen der externen Referenzelektrode (angezeigter pH-Wert um 0 oder > 10, Oszillieren der pH-Kurve) erkannt werden. Darüber hinaus sollte stets auch untersucht werden, ob zwischen registrierten Refluxen und während der Messung aufgetretenen Symptomen eine Beziehung besteht.

Auswertung der Messergebnisse

Empfehlung

Als Maße für die Refluxaktivität sollten, getrennt für gesamte Messzeit, aufrechte Körperposition und liegende Körperposition, der prozentuelle Anteil der Zeit mit pH < 4, die Gesamtzahl der Refluxepisoden, die Zahl der Refluxepisoden mit einer Dauer > 5 min und die längste Refluxepisode bestimmt werden. Für die Klassifizierung der Refluxaktivität als pathologisch ist ein über der Norm liegender Wert für den in aufrechter oder in

liegender Position verbrachten Anteil der Messzeit ausreichend [2, 46].

Erläuterung

Mit der Auswertesoftware aller Hersteller können die Gesamtzahl der Refluxepisoden (Episoden mit pH < 4), die Zahl der Refluxepisoden mit einer Dauer > 5 min, die Dauer der längsten Refluxepisode, die Gesamtzeit mit pH < 4 und der prozentuelle Anteil der Zeit mit pH < 4 an der Messzeit festgestellt werden. Diese Parameter werden dabei für den gesamten Messzeitraum sowie für die in aufrechter und in liegender Körperposition verbrachte Zeit berechnet.

Der **prozentuelle Anteil der Zeit mit pH < 4** ist das Maß mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer Refluxkrankheit [11, 108]. Für die Wertung der Messergebnisse als pathologisch ist ein über der Norm liegender Anteil der Zeit mit pH < 4 in der in aufrechter oder liegender Position verbrachten Periode ausreichend [2, 46]. Möglicherweise erhöht eine Auswertung der 24-Stunden-Daten ohne die Perioden der Mahlzeiteinnahme oder die Verwendung der Fläche unter den Kurvenanteilen mit pH < 4 als globales Maß die Sensitivität und Spezifität der Methode zur Erkennung einer pathologischen Refluxaktivität [99, 109 – 112].

Der **DeMeester-Score** [113] wird aus den Werten für die prozentuellen Anteile der Zeit mit pH < 4 für die gesamte Messdauer, aufrechte und liegende Position, die Zahl der > 5 min dauernden Refluxen, die Dauer der längsten Refluxepisode und die Gesamtzahl der Refluxepisoden errechnet. Der Score ist aber nicht aussagekräftiger als der prozentuale Anteil der Zeit mit pH < 4 [101].

Das Maß „**Gesamtzahl der Refluxepisoden**“ ist in seiner Aussagekraft eingeschränkt, und zwar durch die bei verschiedenen Arbeitsgruppen und Herstellern unterschiedlich definierte Mindestdauer einer Refluxepisode und auch dadurch, ob Schwankungen um pH 4 in einem bestimmten Zeitraum als eine oder mehrere Episoden gewertet werden [11, 68, 114 – 117]. Die Zahl der Refluxepisoden mit einer Dauer > 5 min sowie die Dauer der längsten Refluxepisode sollen einen Hinweis auf die Intaktheit bzw. Störung des Rücktransportes des Refluates in den Magen geben [118, 119].

Die von verschiedenen Arbeitsgruppen angegebenen **Normalwerte** für die 24-Stunden-pH-Metrie (Übersicht siehe [5, 10]) differieren, was durch unterschiedliche Untersuchungsbedingungen, aber auch durch die Art der Präsentation der als Obergrenze des Normalen geltenden Werte (Mittelwert + 2 Standardabweichungen, 95. Perzentile, ROC-Analyse) bedingt ist. In Tab. 2 sind Normalwerte angegeben, die auf in drei großen Laboratorien an insgesamt 110 gesunden Personen erhobenen Daten basieren [74]. Obwohl die physiologische Refluxmenge bei Männern signifikant größer ist als bei Frauen [74], werden derzeit (noch) keine geschlechtsspezifischen Normalwertbereiche verwendet. Da die Refluxmenge im Alter nur geringfügig zuzunehmen scheint [74], werden bei Erwachsenen keine altersspezifischen Normwerte verwendet, wohl aber bei Kindern und Jugendlichen [120, 121]. Bei Verwendung der „pH-Sprung“-Me-

Tab. 2 Normalwerttabelle (95. Perzentile) für die 24-Stunden-pH-Metrie (in Anlehnung an [74])

Zeitanteil mit pH < 4 insgesamt	≤ 5,8%
Zeitanteil mit pH < 4 Position aufrecht	≤ 8,2%
Zeitanteil mit pH < 4 Position liegend	≤ 3,5%
Gesamtzahl der Refluxepisoden	≤ 46
Zahl der Refluxepisoden > 5 min	≤ 4
längste Refluxepisode	≤ 19 min

thode zur Sondenplatzierung sollten für diese angegebene Normalwerte verwendet werden [42, 108].

Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse der 24-Stunden-pH-Metrie ist aufgrund der physiologischen Schwankungen von Tag zu Tag relativ gering (Reproduzierbarkeit: prozentualer Anteil der Zeit mit pH < 4 > Zahl der Refluxepisoden) [101, 115, 117, 122 – 126]. Zudem können selbst synchron durchgeführte Messungen mit an identischer Position platzierten Elektroden zweier Sonden unterschiedliche Ergebnisse liefern, für die Schleimablagerungen an der Elektrode oder deren Einspießen in die Schleimhaut verantwortlich sein können [127 – 129]. Zur Unterscheidung einer pathologischen von einer nichtpathologischen Refluxaktivität ist die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse jedoch ausreichend hoch (60–100%, im Median bei 85%) [101, 115, 117, 122 – 126, 129, 130].

Auswertung von Messungen mit mehr als einem Aufnehmer:

Das Vorgehen bei der Auswertung entspricht dem bei Messungen mit nur einem Aufnehmer. Normalwerte für Reflux in den oberen Ösophagus [131] und in den Pharynx [90] wurden von zwei Arbeitsgruppen angegeben.

Erkennung einer Beziehung zwischen Refluxepisoden und Symptomen

Empfehlung

Jede Messkurve muss, und zwar nicht in zeitlich komprimierter Form, auf eine zeitliche Beziehung zwischen Refluxepisoden und aufgetretenen Beschwerden hin untersucht werden. Ein Symptom sollte dann als refluxbedingt angesehen werden, wenn es im Zeitraum von bis zu 2 min nach dem Auftreten einer Refluxepisode angegeben wurde und wenn mindestens 50% gleichartiger Symptome zeitlich ebenfalls mit Refluxen verbunden sind.

Erläuterung

Beim Auswerten jeder pH-Metrie ist es wichtig herauszufinden, ob zwischen Refluxepisoden und während der Messung aufgetretenen Symptomen eine zeitliche Beziehung besteht („Symptom-Reflux-Korrelation“). Dies ist umso bedeutsamer, da es Patienten gibt, die zwar eine im Normbereich liegende Refluxmenge aufweisen, auf Refluxereignisse aber mit Beschwerden reagieren („hypersensitiver“ oder „säuresensitiver“ Ösophagus“; [132, 133].

Bei den meisten Patienten führen nur wenige Refluxepisoden zu Symptomen [134]. Ob es zu Beschwerden kommt, kann von einer Reihe von Faktoren abhängen: flächenmäßiges [134, 135] und

zeitliches [134–136] Ausmaß des Kontaktes der Ösophagus-schleimhaut mit dem Refluat, Azidität des Refluats [134], Sensibilisierung durch vorangegangene Refluxen [134], individuelle Säureempfindlichkeit [13, 137], Alter [138] sowie psychologische Faktoren [139, 140]. Bei Patienten mit nichtkardialen Brustschmerzen ist es wichtig herauszufinden, ob Schmerzen mit Refluxepisoden, abnormen Ösophaguskontraktionen oder mit dem Verzehr bestimmter Speisen und Getränke verbunden sind. Patienten, bei denen einige Schmerzepisoden mit Refluxen, andere aber mit einer abnormen Ösophagusmotilität ohne gleichzeitige Refluxen in Verbindung stehen, wurden als an einem „irritablen Ösophagus“ leidend klassifiziert [14]. Patienten mit nichtpathologischer Refluxaktivität, aber häufiger Verbindung von Symptomen mit Refluxen können nicht nur auf Refluxen, sondern auch auf intraösophageale Ballondistension empfindlicher („hypersensitiv“) reagieren als beschwerdefreie [141]. Eine erhöhte Empfindlichkeit für Refluxen oder intraösophageale Säureinstillation ist jedoch keineswegs immer mit einer erhöhten Empfindlichkeit für intraösophageale Distensionsreize verbunden [142].

Die Länge des Zeitraums nach dem Auftreten einer Refluxepisode, innerhalb dessen es sinnvoll ist, das Auftreten von Symptomen (hier Brustschmerzen) als refluxbedingt anzusehen, wurde mit 2 min [143–146] bis 5 min [147] angegeben. Ein Zeitraum von 2 min vor dem Symptom scheint das optimale **Zeitfenster** darzustellen; bei einem kürzeren Zeitraum ist mit einer Unterschätzung, bei einem längeren mit einer Überschätzung der Refluxbedingtheit des Symptoms zu rechnen [145].

Zur Quantifizierung der Verbindung von Refluxepisoden und Symptomen wurden verschiedene Verfahren angegeben:

Symptom-Index (SI): Der SI gibt die Zahl refluxkorrelierter Symptome im Verhältnis zur Gesamtzahl der aufgetretenen Symptome in Prozent an [116, 148, 149]. Ein hoher („positiver“) SI weist darauf hin, dass Symptome mit großer Wahrscheinlichkeit refluxbedingt sind. Die Meinungen darüber, wann ein SI als „positiv“ angesehen werden kann, gehen auseinander und reichen von $\geq 25\%$ [150] über $\geq 50\%$ [132, 133, 151, 152] bis zu $\geq 75\%$ [149, 153]. Eine 100%ige Assoziation von Symptomen und Refluxepisoden ist nicht zu erwarten, da bei säuresensitiven Personen Nahrungs- und Genussmittel auch ohne Auslösung eines gastroösophagealen Refluxes brennende retrosternale Schmerzen („Sodbrennen“) auslösen können [154–156]. Ferner können solche Symptome auch durch nicht saure (Volumen-)Refluxen bewirkt werden [157]. Singh u. Mitarb. [148] berichteten, dass für das Symptom Sodbrennen ein SI $\geq 50\%$ mit hoher Sensitivität und guter Spezifität die Refluxgenese aufzeige. Für nichtkardial bedingte Thoraxschmerzen konnte kein optimaler Wert des SI-Index ermittelt werden, der zwischen einem negativem (d.h. fehlende Symptom-Reflux-Korrelation) und positivem SI-Index (d.h. vorhandene Symptom-Reflux-Korrelation) mit gleichzeitig ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität trennt (Spezifität > Sensitivität für SI $\geq 50\%$; Sensitivität > Spezifität für SI $\geq 25\%$) [148].

Da bei Vorliegen nur eines Symptoms während einer 24-stündigen Messperiode bei der Berechnung des SI nur die Alternativen 0% und 100% möglich sind, sollte der SI bei Patienten mit geringer

Symptomhäufigkeit nicht verwendet werden. Da bei der Berechnung des Symptom-Index die Gesamtzahl der Refluxe nicht berücksichtigt wird, besteht beim Vorliegen vieler Refluxe (ebenso wie beim Vorliegen vieler Symptome während der Messung) die Möglichkeit eines zufälligen Zusammentreffens eines Symptoms mit einem Reflux und damit eines „falsch positiven“ SI.

Symptom-Sensitivitäts-Index (SSI; [153]): Der SSI gibt den Prozentsatz der symptomassoziierten Refluxepisoden bezogen auf die Gesamtzahl der Refluxepisoden an und somit die Reflux- bzw. Säuresensitivität eines Patienten bzw. seiner Ösophagusschleimhaut. Ein SSI > 10% wird als positiv angesehen [153].

Symptom-(Reflux-)Assoziations-Wahrscheinlichkeit (Symptom Association Probability, SAP; [158]): Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen Symptomen und Refluxen wird bei diesem Verfahren die 24-Stunden-Messperiode in 2-min-Perioden zerlegt und es wird eine Kontingenztafel erstellt mit den 4 Feldern: Zahl der 2-min-Perioden mit Refluxen und Symptomen, Zahl der 2-min-Perioden mit Refluxen, aber keinen Symptomen, Zahl der 2-min-Perioden mit Symptomen, aber keinen Refluxen, Zahl der 2-min-Perioden ohne Symptome und ohne Refluxen. Mit Fisher's-Exact-Test wird dann die Wahrscheinlichkeit geprüft, ob der beobachtete Zusammenhang zwischen Refluxen und Symptomen zufällig ist. Ist die SAP größer als 95%, so ist die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen zeitlichen Zusammentreffens von Refluxepisoden und Symptomen kleiner als 5%.

Zwischen SAP und sowohl SI als auch SSI fanden sich signifikante Korrelationen, obschon die Werte für diese Maße inkongruent sein können (differentes Ergebnis SAP und SI bei 11% bzw. SAP und SSI bei 15%; [158]). Gegenüber dem SAP-Score falsch positive oder falsch negative SIs fanden sich insbesondere bei Patienten mit während des Messzeitraumes nur einem oder sehr vielen Symptomen.

Symptom-Reflux-Beziehung berechnet mit komplexen statistischen Verfahren: Ob zwischen Symptomen und Refluxen eine (nicht zufällige) Beziehung besteht, wurde auch mit komplexeren Verfahren [132, 144, 159, 160] untersucht. Vorteile gegenüber den oben genannten Verfahren konnten bisher nicht nachgewiesen werden [13, 14, 132, 158].

Globale Wertung

Aufgrund der Auswertung der Messergebnisse und der Beurteilung der zeitlichen Beziehung zwischen Symptomen und Refluxereignissen ergeben sich folgende globale Bewertungsmöglichkeiten einer 24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus:

Endoskopisch negative bzw. nicht erosive Refluxkrankheit (NERD)

Die quantitative Auswertung zeigt eine pathologische Refluxmenge und belegt damit das Vorliegen einer (endoskopisch negativen bzw. nicht erosiven) Refluxkrankheit. Die Beurteilung der zeitlichen Beziehung zwischen Refluxen und Beschwerden des Patienten ergibt, ob die Refluxaktivität die Beschwerden des Patienten verursacht oder eine Komorbidität vorliegt.

Nichtpathologische Refluxmenge, Symptome stehen in Verbindung mit den Refluxepisoden: „Hyper-(säure-)sensitiver Ösophagus“

Patienten mit einem „hypersensitiven“ (säureüberempfindlichen) Ösophagus [133, 161] bzw. mit „symptomatischen physiologischen Refluxen“ [162], d. h. mit normaler ösophagealer Säureexposition, aber klarer Beziehung zwischen Symptomen und Refluxepisoden, sprechen in den meisten Fällen auf eine medikamentöse [133] oder chirurgische [162] Therapie an.

Nichtpathologische Refluxmenge, Symptome stehen in keiner Verbindung mit den Refluxepisoden

Diese Befundkonstellation schließt gastroösophagealen Reflux als Ursache der Beschwerden des Patienten aus und zwar selbst bei Vorliegen von typischen Refluxbeschwerden wie Sodbrennen.

Nichtpathologische Refluxmenge, Aussage zur Symptom-Reflux-Korrelation nicht möglich

Bei Patienten ohne Auftreten ihrer (atypischen) Beschwerden während der 24-Stunden-pH-Metrie ist eine Aussage über die Refluxausgelöstheit ihrer Beschwerden nicht möglich. Bei Patienten mit häufig auftretenden Beschwerden (zumindest mehrmals pro Woche) und/oder Refluxmengen an der oberen Normgrenze ist eine Wiederholung der 24-Stunden-pH-Metrie zu erwägen.

Literatur

- Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; 56: 9–12
- DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ et al. Patterns of gastro-oesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459–470
- Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325–332
- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1434–1442
- Kahrilas PJ, Quigley EMM. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996; 110: 1981–1996
- Demedts I, Tack J, Sifrim D et al. Gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitors: acid, bile reflux and both? *Gastroenterology* 1999; 116: A326
- Fass R, Mackel C, Sampliner RE. 24-hour pH monitoring in symptomatic patients without erosive esophagitis who did not respond to antireflux treatment. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 97–99
- Katzka DA, Paoletti V, Leite L et al. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2110–2113
- Lord RVN, Kaminski A, Öberg S et al. Absence of gastroesophageal reflux disease in a majority of patients taking acid suppression medications after Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 3–10
- Scarpignato C, Galmiche JP (Hrsg). *Functional investigation in esophageal disease*. Basel: Karger 1994
- Tytgat GNJ, Bennett JR, Dent J et al. Oesophageal pH monitoring – normal and abnormal. *Gastroenterology International* 1989; 2: 141–149
- Achem SR. Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 893–904

- ¹³ Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C et al. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995; 37: 457–464
- ¹⁴ Janssens JP, Vantrappen G. Irritable esophagus. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 5A): 27–32
- ¹⁵ Davies HA. Anginal pain of esophageal origin: clinical presentation, prevalence and prognosis. *Am J Med* 1992; 92(Suppl. 5A): 5S–10S
- ¹⁶ DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G et al. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982; 196: 488–498
- ¹⁷ Fennerty MB. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 861–873
- ¹⁸ Katz PO, Castell DO. Approach to the patient with unexplained chest pain. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): 4–8
- ¹⁹ Lam HGT, Dekker W, Kann G et al. Acute noncardiac chest pain in a coronary care unit. Evaluation by 24-hour pressure and pH recording of the esophagus. *Gastroenterology* 1992; 102: 453–460
- ²⁰ Lux G, Orth KH, Boskurt T. Nicht-kardialer Thoraxschmerz – eine Erkrankung der Speiseröhre? *Dtsch Med Wschr* 1995; 120: 1748–1755
- ²¹ Richter JE. Overview of diagnostic testing for chest pain of unknown origin. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 5A): 41–45
- ²² Singh S, Richter JE, Hewson EG et al. The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 824–830
- ²³ Smout AJPM, Lam HGTH, Breumelhof R. Ambulatory esophageal monitoring in noncardiac chest pain. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 5A): 74–83
- ²⁴ Stein HJ, DeMeester TR. Therapy of noncardiac chest pain: is there a role for surgery? *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 5A): 122–128
- ²⁵ Ward BW, Wu WC, Richter JE et al. Long-term follow-up of symptomatic status of patients with noncardiac chest pain: is diagnosis of esophageal etiology helpful? *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 215–218
- ²⁶ Garcia-Pulido J, Patel PH, Hunter WC et al. Esophageal contribution to chest pain in patients with coronary artery disease. *Chest* 1990; 98: 806–810
- ²⁷ Midell AI, Evander A, DeMeester TR et al. A study of the interrelationship between esophageal disease and coronary artery disease as the cause of chest pain. In: Siewert JR, Hölscher AH (Hrsg). *Diseases of the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1987; 1092–1102
- ²⁸ Davies HA, Page Z, Rush EM et al. Oesophageal stimulation lowers exertional angina threshold. *Lancet* 1985; 1: 1011–1014
- ²⁹ Achem SR, Kolts BE. Current medical therapy for esophageal motility disorders. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl.5A): 98–105
- ³⁰ Achem SR, Kolts BE, MacMath T et al. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2138–2145
- ³¹ Ormseth EJ, Wong RKH. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2812–2817
- ³² El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755–760
- ³³ Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated reflux. *AmMed* 2000; 108 (Suppl. 4A): 112–119
- ³⁴ Wong RKH, Hanson DG, Waring PJ et al. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): S15–S22
- ³⁵ Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997; 103 (Suppl. 5A): 91–96
- ³⁶ Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; 108 (Suppl. 4A): 126–130
- ³⁷ Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): S9–14
- ³⁸ Irwin RS, Zawacki JK. Accurately diagnosing and successfully treating chronic cough due to gastroesophageal reflux disease can be difficult. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3095–3098
- ³⁹ Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131–3138
- ⁴⁰ Farup PG, Hovde O, Breder O. Are frequent short gastro-oesophageal reflux episodes the cause of symptoms in patients with non-ulcer dyspepsia responding to treatment with ranitidine? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 829–832
- ⁴¹ Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA et al. What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1993; 38: 147–154
- ⁴² Pehl C, Wendl B, Greiner I et al. Abnormal oesophageal pH-monitoring in patients with functional thoracic and abdominal disorders. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 367–372
- ⁴³ Small PK, Loudon MA, Waldron B et al. Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. *Gut* 1995; 36: 189–192
- ⁴⁴ Lazarchik DA, Filler SJ. Dental erosion: predominant oral lesion in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): S33–38
- ⁴⁵ Lazarchik DA, Filler SJ. Effects of gastroesophageal reflux on the oral cavity. *Am J Med* 1997; 103 (Suppl. 5A): 107–113
- ⁴⁶ Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B et al. Dental erosion and acid reflux disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 809–815
- ⁴⁷ Field SK, Gelfand GAJ, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999; 116: 766–774
- ⁴⁸ Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? *Chest* 1998; 114: 275–283
- ⁴⁹ Field SK, Underwood M, Brant R et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109: 316–322
- ⁵⁰ Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1999; 115: 848–886
- ⁵¹ Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): S23–32
- ⁵² Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma: the two are directly related. *Am J Med* 2000; 108 (Suppl. 4A): 153–158
- ⁵³ Sontag SJ. Gastroesophageal reflux and asthma. *Am J Med* 1997; 103 (Suppl. 5A): 84–90S
- ⁵⁴ Champion G, Richter JE, Vaezi MF et al. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747–754
- ⁵⁵ Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192–1199
- ⁵⁶ Johnson DA, Winters C, Spurling TJ et al. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 23–27
- ⁵⁷ Katzka DA, Castell DO. Successful elimination of reflux symptoms does not ensure adequate control of acid reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 989–991
- ⁵⁸ Ortiz A, de Martinez Haro LF, Parrilla P et al. 24-h pH monitoring is necessary to assess acid reflux suppression in patients with Barrett's esophagus undergoing treatment with proton pump inhibitors. *Br J Surg* 1999; 86: 1472–1474
- ⁵⁹ Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999; 117: 327–335
- ⁶⁰ Ouatu-Lascar R, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 711–716
- ⁶¹ Peters FTM, Ganesh S, Kuipers EJ et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment: a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45: 489–494
- ⁶² Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus: an ex vivo proliferation and differentiation model. *J Clin Invest* 1996; 98: 2120–2128
- ⁶³ Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ et al. Effect of elimination of acid reflux on epithelial cell proliferative activity of Barrett esophagus. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1238–1244
- ⁶⁴ Srinivasan R, Katz PO, Ramkrishnan A et al. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 519–524
- ⁶⁵ Umansky M, Yasui W, Hallak A et al. Proton pump inhibitors reduce cell cycle abnormalities in Barrett's esophagus. *Oncogene* 2001; 29: 7987–7991
- ⁶⁶ Anforderung an die Hygiene bei der Aufbereitung flexibler Endoskope und endoskopischen Zusatzinstrumentariums. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention

- beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2002; 45: 395–411
- 67 Anforderung an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zu den „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2001; 44: 1115–1126
- 68 Emde C, Garner A, Blum AL. Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations. *Gut* 1987; 28: 1177–1188
- 69 Galmiche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. In: Scarpignato C, Galmiche JP (Hrsg). *Functional investigation in esophageal disease*. Basel: Karger 1994; 71–108
- 70 Mattox HE, Richter JE. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1990; 89: 345–356
- 71 McLauchlan G, Buchanan NM, Crean GP et al. An endoscopic procedure for accurate localisation of intraluminal pH electrodes. *Endoscopy* 1987; 19: 124–126
- 72 Vandeplass Y, Helven R, Goyvaerts H. Comparative study of glass and antimony electrodes for continuous oesophageal pH monitoring. *Gut* 1991; 32: 708–712
- 73 Ask P, Edwall G, Johansson KE. Accuracy and choice of procedures in 24-hour oesophageal pH monitoring with monocrystalline antimony electrodes. *Med Biol Eng Comput* 1986; 24: 602–608
- 74 Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR et al. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 849–856
- 75 Anggiansah A, Sumboonnanonda K, Wang J et al. Significantly reduced acid detection at 10 centimeters compared to 5 centimeters above the lower esophageal sphincter in patients with acid reflux. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 842–846
- 76 Johansson KE, Tibbling L. Evaluation of the 24-hour pH test at two different levels of the esophagus. In: DeMeester TR, Skinner DB (Hrsg). *Esophageal disorders: pathophysiology and therapy*. New York: Raven Press 1985; 579–582
- 77 Lehman G, Rogers D, Cravens E et al. Prolonged pH probe testing less than 5 cm above the lower esophageal sphincter (LES): Establishing normal control values. *Gastroenterology* 1990; 98: A77
- 78 de Ruiz Leon A, Sevilla-Mantilla C, de la Perez Serna J et al. Simultaneous two-level esophageal 24-hour pH monitoring in patients with mild and severe esophagitis. Does probe position influence results of esophageal monitoring? *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1423–1427
- 79 Shaker R, Dodds WJ, Helm JF et al. Regional esophageal distribution and clearance of refluxed gastric acid. *Gastroenterology* 1991; 101: 355–359
- 80 Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Simultaneous two level oesophageal pH monitoring in healthy controls and patients with oesophagitis: comparison between two positions. *Gut* 1994; 35: 304–308
- 81 DeVault KR, Castell DO. A simplified technique for accurate placement of ambulatory pH probes. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 380–381
- 82 Singh S, Price JE, Richter JE. The LES locator: accurate placement of an electrode for 24-hour pH measurement with a combined solid state pressure transducer. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 967–970
- 83 Klausner AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Esophageal 24-h pH monitoring: is prior manometry necessary for correct positioning of the electrode? *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1463–1467
- 84 Klingler PJ, Hinder RA, Wetscher GJ et al. Accurate placement of the esophageal pH electrode for 24-hour pH monitoring using a combined pH/manometry probe. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 906–909
- 85 Marples MI, Mughal M, Bancewicz J. Can an esophageal pH electrode be accurately positioned without manometry? In: Siewert JR, Hoelcher AH (Hrsg). *Diseases of the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1987; 789–791
- 86 Mattox HE, Richter JE, Sinclair JW et al. Gastroesophageal pH step-up inaccurately locates proximal border of lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1185–1191
- 87 Pehl C, Boccali I, Wendl B et al. Results of dual probe pH-metry with probe positioning either by manometry or pH step-up in healthy volunteers and patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1999; 45 (Suppl. V): A46
- 88 Rokkas TH, Anggiansah A, Dorrington L et al. Accurate positioning of the pH-probe in the oesophagus without manometry. *Ital J Gastroenterol* 1987; 19: 176–178
- 89 Walther B, DeMeester TR. Placement of the esophageal pH electrode for 24-hour esophageal pH monitoring. In: DeMeester TR, Skinner DB (Hrsg). *Esophageal disorders: Pathophysiology and therapy*. New York: Raven Press 1985; 539–541
- 90 DA Vincent Jr, Garrett JD, Radionoff SL et al. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice* 2000; 14: 247–254
- 91 Williams RBH, Ali GN, Wallace KL et al. Esophagopharyngeal acid regurgitation: dual pH monitoring criteria for its detection and insights into mechanisms. *Gastroenterology* 1999; 117: 1051–1061
- 92 Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 725–730
- 93 Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1077–1089
- 94 Hendrix TR. pH monitoring: is it the gold standard for the detection of gastroesophageal reflux disease? *Dysphagia* 1993; 8: 122–124
- 95 Clark CS, Kraus BB, Sinclair J et al. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA* 1989; 261: 3599–3601
- 96 Shawdon A. Gastro-oesophageal reflux and exercise. Important pathology to consider in the athletic population. *Sports Med* 1995; 20: 109–116
- 97 Richter JE. Ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Med* 1997; 103 (Suppl. 5A): 130–134
- 98 Savarino V, Mela GS, Zentilin P et al. Esophageal pH monitoring: factors influencing the definition of normality. *Minerva Chir* 1991; 46: 103–109
- 99 Wo JM, Castell DO. Exclusion of meal periods from ambulatory 24-hour pH monitoring may improve diagnosis of esophageal acid reflux. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1601–1607
- 100 Shay SS, Conwell DL, Mehindru V et al. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 54–60
- 101 Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: Normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1102–1111
- 102 Bianchi Porro G, Pace F. Comparison of three methods of intraesophageal pH recordings in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 743–750
- 103 Dhiman RK, Saraswat VA, Mishra A et al. Inclusion of supine period in short-duration pH monitoring is essential in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 764–772
- 104 Dobhan R, Castell DO. Prolonged intraesophageal pH monitoring with 16-hr overnight recording. Comparison with '24-hr' analysis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 857–864
- 105 Fink SM, McCallum RW. The role of prolonged esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *JAMA* 1984; 252: 1160–1164
- 106 Grande L, Pujol A, Ros E et al. Intraesophageal pH monitoring after breakfast + lunch in gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 373–376
- 107 Jorgensen F, Elsborg L, Hesse B. The diagnostic value of computerized short-term oesophageal pH-monitoring in suspected gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 363–368
- 108 Schindlbeck NE, Ippisch H, Klausner AG et al. Which pH threshold is best in esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1138–1141
- 109 Dinelli M, Passaretti S, Di Francia I et al. Area under pH 4: a more sensitive parameter for the quantitative analysis of esophageal acid exposure in adults. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3139–3144
- 110 Ter RB, Johnston BT, Castell DO. Exclusion of meal period improves the clinical reliability of esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 314–316
- 111 Tovar JA, Izquierdo MA, Eizaguirre I. The area under pH curve: a single-figure parameter representative of esophageal acid exposure. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 163–167

- ¹¹² Vandenplas Y, Franckx-Gossens A, Pipeleers-Marichal M et al. Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 34–39
- ¹¹³ Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 (Suppl. 1): 52–58
- ¹¹⁴ Schindlbeck NE, Heinrich C, König A et al. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 85–90
- ¹¹⁵ Vandenplas Y, Helven R, Goyvaerts H et al. Reproducibility of continuous 24 hour oesophageal pH monitoring in infants and children. *Gut* 1990; 31: 374–377
- ¹¹⁶ Ward BW, Wu WC, Richter JE et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. technology searching for a clinical application. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 (Suppl. 1): 59–67
- ¹¹⁷ Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1127–1133
- ¹¹⁸ Parilla P, de Martinez Haro LF, Ortiz A et al. Can pH recordings suggest defective esophageal peristalsis in patients with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 929–932
- ¹¹⁹ Stanciu C, Bennett JR. Oesophageal acid clearing: one factor in the production of reflux oesophagitis. *Gut* 1974; 15: 852–857
- ¹²⁰ Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 947–969
- ¹²¹ Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R et al. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 834–840
- ¹²² Boesby S. Continuous oesophageal pH recording and acid-clearing test. A study of reproducibility. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 245–247
- ¹²³ Bontempo I, Corazziari E, Tosoni M et al. Reproducibility of esophageal pH-metric measurements. *Gastroenterology* 1985; 88: A1331
- ¹²⁴ Hampton FJ, MacFayden UM, Simpson H. Reproducibility of 24 hour oesophageal pH studies in infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1249–1254
- ¹²⁵ Herrera JL, Simpson III JK, Maydonovitch CL et al. Comparison of stationary vs ambulatory 24-hour pH monitoring recording systems. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 385–388
- ¹²⁶ Johnsson F, Joelsson B. Reproducibility of ambulatory oesophageal pH monitoring. *Gut* 1988; 29: 886–889
- ¹²⁷ Hampton FJ, MacFayden UM, Mayberry JF. Variations in results of simultaneous ambulatory esophageal pH monitoring. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 506–512
- ¹²⁸ Murphy DW, Faust KB, Chiantella VM et al. Assessment of accuracy of intraesophageal pH probe in a dog model. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1079–1084
- ¹²⁹ Murphy DW, Yuan Y, Castell DO. Does the intraesophageal pH probe accurately detect acid reflux? Simultaneous recording with two pH probes in humans. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 649–656
- ¹³⁰ Patti MG, Diener U, Tamburini A et al. Role of esophageal function tests in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 597–602
- ¹³¹ Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 25–29
- ¹³² Johnston BT, Collins JSA, McFarland RJ et al. Are esophageal symptoms reflux-related? A study of different scoring systems in a cohort of patients with heartburn. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 497–502
- ¹³³ Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT et al. Double-blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux – the 'sensitive oesophagus'. *Gut* 1997; 40: 587–590
- ¹³⁴ Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A et al. Acid gastroesophageal reflux and symptom occurrence. Analysis of some factors influencing their association. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1890–1893
- ¹³⁵ Weusten BLAM, Akkermans LMA, vanBerge-Henegouwen GP et al. Symptom perception in gastroesophageal reflux disease is dependent on spatiotemporal reflux characteristics. *Gastroenterology* 1995; 108: 1739–1744
- ¹³⁶ Smith JL, Opekun AR, Larkai E et al. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 683–689
- ¹³⁷ Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL et al. Esophageal hyper-sensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 628–631
- ¹³⁸ Fass R, Pulliam G, Johnson C et al. Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to acid in older and young patients with gastro-oesophageal reflux. *Age Aging* 2000; 29: 125–130
- ¹³⁹ Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 11–19
- ¹⁴⁰ Johnston BT, Lewis SA, Love AHG. Psychological factors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36: 481–482
- ¹⁴¹ Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995; 37: 7–12
- ¹⁴² Fass R, Naliboff B, Higa L et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 1363–1373
- ¹⁴³ Breumelhof R, Nadorp JHSM, Akkermans LMA et al. Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990; 99: 1257–1264
- ¹⁴⁴ Ghillebert G, Janssens J, Vantrappen G et al. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH and pressure recordings v provocation tests in the diagnosis of chest pain of oesophageal origin. *Gut* 1990; 31: 738–744
- ¹⁴⁵ Lam HGT, Breumelhof R, Roelofs JMM et al. What is the optimal time window in symptom analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data? *Dig Dis Sci* 1994; 39: 402–409
- ¹⁴⁶ Peters L, Maas L, Petty D et al. Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988; 94: 878–886
- ¹⁴⁷ Soffer EE, Scalabrini P, Wingate DL. Spontaneous noncardiac chest pain: value of ambulatory esophageal pH and motility monitoring. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1651–1655
- ¹⁴⁸ Singh S, Richter JE, Bradley LA et al. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1402–1408
- ¹⁴⁹ Wiener GJ, Richter JE, Copper JB et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 358–361
- ¹⁵⁰ Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB et al. Acid perfusion test: does it have a role in the assessment of noncardiac chest pain? *Gut* 1989; 30: 305–310
- ¹⁵¹ Howard PJ, Maher L, Pryde A et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux, abnormal oesophageal acid exposure, and mucosal acid sensitivity are three separate, though related, aspects of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1991; 32: 128–132
- ¹⁵² Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K et al. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 714–718
- ¹⁵³ Breumelhof R, Smout AJPM. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 160–164
- ¹⁵⁴ Lloyd DA, Borda IT. Food-induced heartburn: Effect of osmolality. *Gastroenterology* 1981; 80: 740–741
- ¹⁵⁵ Price SF, Smithson KW, Castell DO. Food sensitivity in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 240–243
- ¹⁵⁶ Yeoh KG, Ho KY, Guan R et al. How does chili cause upper gastrointestinal symptoms? A correlation study with esophageal mucosal sensitivity and esophageal motility. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 87–90
- ¹⁵⁷ Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599–1606
- ¹⁵⁸ Weusten BLAM, Roelofs JMM, Akkermans LMA et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; 107: 1741–1745
- ¹⁵⁹ Armstrong D, Emde C, Inauen W et al. Diagnostic assessment of gastroesophageal reflux disease: what is possible vs what is practical. *Hepatogastroenterology* 1992; 39 (Suppl. 1): 3–13
- ¹⁶⁰ Emde C, Armstrong D, Blum AL. Chest pain due to gastroesophageal reflux: presentation of a mathematical procedure to assess its significance. *J Gastrointest Motil* 1990; 2: 140

- ¹⁶¹ Sacher-Huvelin S, Gournay J, Amouretti M et al. Oesophage acido-sensible: histoire naturelle et retentissement sur la qualité de vie. Comparaison avec le reflux gastro-oesophagien. [Acid-sensitive esophagus: natural history and effect on the quality of life. Comparison with gastroesophageal reflux]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 911–916
- ¹⁶² Bell R, Hanna P, Brubaker S. Laparoscopic fundoplication for symptomatic but physiologic gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 462–467
- ¹⁶³ Biacabe B, Gleich LL, Laccourreye O et al. Silent gastroesophageal reflux disease in patients with pharyngolaryngeal cancer: further results. *Head Neck* 1998; 20: 510–514
- ¹⁶⁴ Freije JE, Beatty TW, Campbell BH et al. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 1996; 17: 386–390
- ¹⁶⁵ Hogan WJ. Spectrum of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1997; 103 (Suppl. 5A): 77–83
- ¹⁶⁶ Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med* 2000; 108 (Suppl. 4A): 99–103
- ¹⁶⁷ McNally PR, Maydonovitch CL, Prosek RA. Hoarseness and gastroesophageal reflux: what is the relationship? *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1900–1904
- ¹⁶⁸ Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99: 370–373
- ¹⁶⁹ Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804–1808
- ¹⁷⁰ Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *AM J Med* 1997; 103 (Suppl. 5A): 100–106
- ¹⁷¹ Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 1195–1199