

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hör-, Stimm- und Sprachheilkunde

Priv.-Doz. Dr. med. Christina Pflug
Klinikdirektorin

**Vergleich der oropharyngealen 24h-pH-Metrie mit den klinischen Symptomen
und den subjektiven Reflux-assoziierten Beschwerden bei Patienten mit Ver-
dacht auf einen laryngopharyngealen Reflux (LPR)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Zeynep Tuğçe Gallucci
aus Hamburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.07.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Rösch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Christina Pflug

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit.....	3
2. Einleitung.....	4
2.1 Geschichtlicher Überblick	4
2.2 Anatomie	6
2.3 Pathophysiologie	9
2.4 LPR-assoziierte Symptome und Erkrankungen	11
2.5 Diagnostik.....	13
2.5.1 Spezifische Fragebögen	13
2.5.2 Laryngoskopie.....	13
2.5.3 Probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	14
2.5.4 24h-pH-Metrie	14
2.5.4.1 2-Kanal- und Impedanz-24h-pH-Metrie (pH/MII)	14
2.5.4.2 Oropharyngeale 24h-pH-Metrie	15
2.6 Therapie	17
2.6.1 Diätetische Maßnahmen	17
2.6.2 Medikamentöse Maßnahmen.....	17
2.6.3 Chirurgische Maßnahmen.....	18
3. Material und Methoden	20
3.1 Patienten	20
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.3 Studienablauf.....	20
3.4 Reflux Symptom Index (RSI)	20
3.5 Transnasal flexible Videolaryngoskopie	21
3.5.1 Ablauf.....	21
3.5.2 Reflux Finding Score.....	22
3.6 Oropharyngeale 24h-pH-Metrie mit dem Dx-pH-Measurement System	23
3.6.1 Sonde.....	23
3.6.2 Transmitter.....	24
3.6.3 Rekorder	24
3.6.4 Ablauf.....	25
3.7 Statistik.....	27
3.7.1 Signifikanz-Tests.....	27

3.7.2 Korrelation.....	27
4. Ergebnisse.....	28
4.1 Studienpopulation.....	28
4.2 Ergebnisse der angewandten Testverfahren.....	30
4.3 Reflux Symptom Index (RSI).....	31
4.3.1 Gegenüberstellung der Symptome (RSI) und der 24h-pH-Metrie- Ergebnisse.....	31
4.4 Reflux Finding Score (RFS).....	33
4.4.1 Gegenüberstellung der laryngoskopischen Befunde (RFS) und der 24h- pH-Metrie-Ergebnisse.....	33
4.5 Zusammenhang zwischen dem Reflux Finding Score (RFS) und dem Reflux Symptom Index (RSI).....	35
5. Diskussion.....	36
5.1 Charakteristika der Patienten mit LPR.....	37
5.1.1 Geschlecht.....	37
5.1.2 Alter.....	38
5.2 Prävalenz des LPR.....	39
5.3 Das Phänomen des Reflux in aufrechter Position.....	41
5.4 Bewertungsskalen.....	42
5.4.1 Unspezifische Symptome und Befunde des LPR.....	44
5.4.2 Subjektive Symptom- und Befundscores.....	44
5.4.3 Probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren.....	45
5.5 Pathogenese des LPR.....	47
5.6 Fazit.....	51
6. Zusammenfassung.....	52
6. Abstract.....	53
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Abkürzungsverzeichnis.....	69
9. Abbildungsverzeichnis.....	70
10. Tabellenverzeichnis.....	71
11. Danksagung.....	72
12. Lebenslauf.....	73
13. Eidesstattliche Versicherung.....	74

1. Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

Die Refluxkrankheit lag über viele Jahrzehnte im Zuständigkeitsbereich des Gastroenterologen. Jedoch wurde in den letzten Jahren erkannt, dass der Reflux von Mageninhalt nicht nur den Ösophagus, sondern auch extraösophageale Strukturen wie den Larynx, die Trachea und die Atemwege pathologisch verändern kann. Somit gewinnt neben der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) eine weitere Reflux-assoziierte Erkrankung an Bedeutung, nämlich der laryngopharyngeale Reflux (LPR).

Etwa 10% der Patienten stellen sich in der Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Praxis mit LPR-assoziierten Beschwerden vor (Koufman 1991). Weitere Untersuchungen zeigen, dass bei 50% der Patienten mit Erkrankungen des Kehlkopfes oder der Stimme und sogar bei 88% der Patienten mit neoplastischen Veränderungen die Beschwerden LPR-assoziiert sind (Koufman et al. 2000). Fundierte Kenntnisse des Behandlers hinsichtlich der Diagnostik und Therapie des LPR sind daher unerlässlich.

Allerdings stellt die diagnostische Sicherung des überwiegend gasförmigen LPR eine Herausforderung dar, da es bis heute kein standardisiertes, diagnostisches Verfahren gibt. Die zur Verfügung stehenden Messinstrumente sind meist subjektiv, schwach reproduzierbar und nicht validiert (Brehmer 2017, Patel et al. 2016, Nienstedt et al. 2018). Dies ist von therapeutischer Relevanz, da die probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren unter diagnostischer Intention aufgrund des unvorhersehbaren Therapieansprechens und Nebenwirkungspotenzials abzulehnen ist (Nienstedt et al. 2018).

Es stellt sich die Frage, wie Patienten mit Verdacht auf LPR diagnostisch und somit auch therapeutisch angemessen betreut werden können. Zur Verfügung steht seit kurzem die oropharyngeale 24h-pH-Metrie, welche erstmals eine einfache und sichere Bestimmung oropharyngealer Refluxereignisse ermöglicht (Ayazi et al. 2009).

Ziel dieser Studie war es, der Frage nachzugehen, bei wie vielen Patienten mit klinischem Verdacht auf LPR auch die oropharyngeale 24h-pH-Metrie auffällig ist. Es sollten die Zusammenhänge zwischen (a) den subjektiven, refluxbedingten Beschwerden und den klinischen Befunden von Patienten sowie (b) diesen und den Ergebnissen der oropharyngealen 24h-pH-Metrie untersucht werden.

Die erhobenen Daten sollten dazu beitragen, den hohen Stellenwert der objektiven Diagnostik mittels 24h-pH-Metrie zu bekräftigen. Idealerweise liegt bei Patienten mit klinisch auffälligen Symptomen und/oder Befunden tatsächlich ein pH-metrisch gesicherter LPR als Ursache vor.

2. Einleitung

2.1 Geschichtlicher Überblick

Wilder Tileston berichtete bereits im Jahre 1906 über Reflux-assoziierte Ulzerationen im Ösophagus und wies somit erstmalig einen Zusammenhang zwischen dem Rückfluss von Mageninhalt und der Schleimhautveränderungen im Ösophagus nach (Tileston 1906). Die davon betroffenen Patienten geben Symptome wie Sodbrennen, insbesondere nach dem Essen und im Liegen, brennende retrosternale Schmerzen sowie saures Aufstoßen an (Jungheim u. Ptok 2011). Auffällig ist, dass dabei fast jeder dritte Patient unter extraösophagealen Symptomen wie Heiserkeit, Dysphonie oder chronischem Reizhusten leidet (Malfertheiner u. Schreiber 2008). Die extraösophagealen Manifestationen der Refluxkrankheit rücken daher zunehmend in den Fokus von wissenschaftlichen Untersuchungen.

Cherry und Margulies (1968) stellten erstmalig einen direkten Zusammenhang zwischen Reflux und der laryngealen Manifestationen fest und berichteten über drei Patienten mit Kontaktgranulomen im Larynx, bei denen zugleich mit Hilfe des Bariumbreischlucks GERD nachgewiesen werden konnte. Die laryngealen Symptome klangen erst nach intensiver Behandlung der peptischen Ösophagitis ab, ebenso wie die bei der indirekten Laryngoskopie festgestellten Ulzerationen. Cherry schrieb, dass der ösopharyngeale Reflux laryngopharyngeale Symptome verursachen kann (Cherry u. Margulies 1968). Der mögliche Zusammenhang zwischen Reflux und Kontaktulzerationen des Kehlkopfes „verlieh der Bewertung der Larynxpathologie eine neue Dimension“ (Cherry u. Margulies 1968).

Malcomson setzte sich mit dem Symptom „Globus hystericus“ auseinander (Malcomson 1968). Es wurde angenommen, dass das Globusgefühl mit psychischen Störungen assoziiert war (Malcomson 1968). Daher wurde die Bezeichnung „Globus hystericus“ verwendet. Malcomson wies nach, dass die meisten Globuspatienten nicht an einer psychischen Störung litten, denn bei 60% seiner Patienten wurde durch eine Breischluckuntersuchung GERD diagnostiziert (Malcomson 1968). Da das Gefühl eines Kloßes im Hals ein echtes Symptom ist, führte Malcomson den Begriff „Globus pharyngeus“ ein, der bis heute verwendet wird (Malcomson 1968).

In dieser Zeit wurden Techniken zur Messung der Speiseröhrensäure entwickelt, jedoch war eine Langzeitüberwachung bis 1974 nicht möglich. 1974 haben Johnston und DeMeester die pH-Metrie zu einer kontinuierlichen ambulanten Datenerfassung über 24 Stunden weiterentwickelt und die ersten Normwerte von asymptomatischen Kontrollpersonen veröffentlicht (Johnston u. DeMeester 1974). Hierbei stell-

ten sie den positionsabhängigen Unterschied im Refluxverhalten zwischen stehenden und liegenden Untersuchten fest und nannten eine Gruppe Tag- und eine andere Gruppe Nachtrefluxer (Johnston u. DeMeester 1974).

Die Bestrebungen, den Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux und laryngealen bzw. respiratorischen Symptomen klarer zu identifizieren, erbrachten zunehmend Hinweise darauf, dass GERD und laryngeale Manifestationen unterschiedliche pathologische Prozesse sind. 1994 stellten Kamel et al. bei 16 Fällen von posteriorer Laryngitis eine Besserung unter Omeprazol fest, während die Symptome nach Absetzen der Therapie zurückkehrten. Dies legte nahe, dass eine Refluxkrankheit die Ursache war. Interessanterweise hatten nur drei Patienten bei Eintritt in die Studie eine Ösophagitis (Kamel et al. 1994). Eine prospektive Studie aus dem Jahr 1997 untersuchte 222 Kinder mit einer 2-Kanal-24h-pH-Metrie und stellte fest, dass 46% der Kinder trotz normaler Werte der Ösophagussonde auffällige Werte im Pharynx aufwiesen (Little et al. 1997).

Um die extraösophagealen Manifestationen von Reflux-assoziierten gastroenterologischen Krankheitsbildern abzugrenzen, ist der laryngopharyngeale Reflux (LPR) der Begriff, der von der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery empfohlen wurde (Koufman et al. 2002, Rees u. Belafsky 2008). Trotzdem wurde LPR im Laufe der Jahre mittels verschiedener Begriffe beschrieben. Begriffe wie Reflux-Laryngitis, stiller Reflux, laryngealer Reflux, gastro-pharyngealer Reflux, pharyngo-ösophagealer Reflux, supra-ösophagealer Reflux, extra-ösophagealer Reflux und atypischer Reflux werden noch heute in der Literatur verwendet (Rees u. Belafsky 2008). Angesichts der vielfältigen Nomenklatur wird deutlich, dass die Akzeptanz des LPR als eine eigene Entität schwerfällt.

2.2 Anatomie

Die Kenntnis der Anatomie des Larynx ist für das Verständnis des LPR bedeutsam. Der Oberrand des Larynx befindet sich in Höhe des 5. Halswirbels und geht in Höhe des 6.-7. Halswirbels in die Trachea über (Abbildung 1) (Schünke et al. 2018). Die physiologische Bedeutung des Larynx beruht auf seiner Leistung als Stimmbildner sowie als Pförtner der oberen Luftwege und des Ösophaguseingangs (Kösling u. Bootz 2010).



Abbildung 1: Lage des Larynx im Hals (Schünke et al. 2018) (Bild aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt)

Das Skelett des Larynx wird aus dem Schildknorpel (*Cartilago thyroidea*), dem Ringknorpel (*Cartilago cricoidea*), dem Kehldeckel (*Cartilago epiglottica*) und den paarig angelegten Aryknorpeln (*Cartilagine arytenoideae*) gebildet (Albrecht 2018, Boenninghaus u. Lenarz 2012). Schild-, Ring- und der Großteil der Aryknorpel sind aus hyalinem Knorpel geformt. Die Epiglottis und die *Processus vocales* der Aryknorpel bestehen dagegen aus elastischem Knorpel (Albrecht 2018, Boenninghaus u. Lenarz 2012, Reiß 2021). Diese Knorpel sind untereinander sowie mit Trachea und Zungenbein durch elastische Bänder verbunden und ermöglichen so das Verschieben des Larynx beim Schluckakt (Schünke et al. 2018).

Der Innenraum des Larynx wird durch zwei Schleimhautfalten (*Plicae vestibulares* und *Plicae vocales*) in drei Etagen aufgeteilt (Reiß 2021). Der supraglottische Raum reicht vom Larynxeingang bis zu den *Plicae vestibulares* (Reiß 2021). Der transglottische Raum oder die Glottis befindet sich in der Mitte des Larynx und wird nach kranial durch die *Plicae vestibulares* und nach kaudal durch die *Plicae vocales* abgegrenzt (Reiß 2021). Der transglottische Raum besitzt auf jeder Seite eine Ausstülpung, die als *Sinus Morgagni* bezeichnet wird (Reiß 2021). Der subglottische

Raum reicht vom subglottischen Abhang bis zum Ringknorpel und geht am Unter-
rand des Ringknorpels in die Trachea über (Abbildung 2) (Reiß 2021).



Abbildung 2: Klinische Einteilung der Kehlkopfetagen (Schünke et al. 2018) (Bild aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt)

Bei der Muskulatur unterscheidet man in erster Linie zwischen äußeren und inneren Kehlkopfmuskeln (Tabelle 1). Der einzige äußere Kehlkopfmuskel (M. cricothyroideus) reicht vom vorderen Rand des Ringknorpels zum vorderen unteren Rand des Schildknorpels und ist ein Stimmlippenspanner (Boenninghaus u. Lenarz 2012). Die inneren Kehlkopfmuskeln bewirken einen Glottisschluss, eine Glottisöffnung sowie eine Stimmlippenspannung (Abbildung 3) (Boenninghaus u. Lenarz 2012).

Die inneren Kehlkopfmuskeln werden durch den Nervus laryngeus inferior, dem Endast des N. laryngeus recurrens, innerviert. Der M. cricothyroideus hingegen wird von dem Ramus externus des N. laryngeus superior innerviert (Tabelle 1) (Boenninghaus u. Lenarz 2012).

Die arterielle Versorgung des Larynx erfolgt durch die Äste der Arteria carotis externa und der A. subclavia. Die A. laryngea superior entspringt meistens aus der A. thyroidea superior, dem ersten Abgang der A. carotis externa (Albrecht 2018, Boenninghaus u. Lenarz 2012). Zusammen mit den venösen Begleitgefäßen und dem N. laryngeus superior gelangt die Arterie in den Larynx durch die Membrana thyrohyoidea (Albrecht 2018, Boenninghaus u. Lenarz 2012). Die A. laryngea inferior geht aus der A. thyroidea inferior hervor, die beidseits aus dem Truncus thyrocervicalis aus der A. subclavia entspringt (Albrecht 2018, Boenninghaus u. Lenarz 2012).

Tabelle 1: Funktion und Innervation der Kehlkopfmuskeln (Boenninghaus u. Lenarz 2012, Schünke et al. 2018)

Muskel	Funktion	Innervation
M. cricothyroideus	- Stimmlippenspannung	N. laryngeus superior
M. cricoarytaenoideus posterior	- Glottisöffnung	N. laryngeus recurrens
M. cricoarytaenoideus lateralis	- Glottisöffnung - Glottisverschluss - Einleitung der Phonation	N. laryngeus recurrens
Mm. arytaenoidei transversus und obliquus	- Glottisverschluss	N. laryngeus recurrens
M. thyroarytaenoideus lateralis	- Glottisverschluss	N. laryngeus recurrens
M. vocalis	- Stimmlippenspannung - Verengung der Stimmritze - Feinregulierung des Tones	N. laryngeus recurrens

M.: Musculus, Mm.: Musculi, N.: Nervus



Abbildung 3: Topografie der inneren Kehlkopfmuskeln (Strutz et al. 2009) (Bild aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt)

2.3 Pathophysiologie

Ein Reflux von Mageninhalt ist an sich ein physiologisches Phänomen. Es können bis zu 50 Refluxepisoden pro Tag für den Ösophagus als physiologisch angesehen werden (Postma et al. 2001, Reiter et al. 2018). Allerdings reichen drei laryngeale Refluxereignisse pro Woche aus, um eine schwere Kehlkopfentzündung hervorzurufen (Koufman et al. 2002, Ptok u. Ptok 2012). Es ist bekannt, dass die Larynxschleimhaut empfindlicher auf Refluat reagiert als die Ösophaguskosa. So liegt bei bis zu 60% der Patienten mit einem gesicherten GERD gleichzeitig ein LPR vor (Martinucci et al. 2013). Liegt hingegen ein gesicherter LPR vor, so ließ sich nur bei weniger als 40% der Patienten auch ein GERD nachweisen (de Bortoli 2012, Reiter et al. 2018). Dies zeigt, dass sich ein LPR aufgrund der anfälligeren laryngealen Schleimhaut auch ohne GERD manifestieren kann.

Die Manifestation des LPR soll im Wesentlichen ein Effekt des direkten Kontaktes der Larynxschleimhaut mit dem Refluat sein (Koufman et al. 2002). Hierfür muss der Reflux des Mageninhalts zunächst den Ösophagus passieren, um auf die extraösophagealen Strukturen zu wirken.

Um dem Rückfluss von Magensäure entgegenwirken zu können, stehen dem Körper Schutzmechanismen zur Verfügung. Die Antireflux-Barrieren umfassen den unteren Ösophagussphinkter, die Ösophagusperistaltik und den oberen Ösophagussphinkter (Lipan et al. 2006).

- 1) Der untere Ösophagussphinkter: Der untere Ösophagussphinkter schützt das Plattenepithel des Ösophagus vor dem Reflux des Mageninhalts. Gleichzeitig gewährleistet er durch eine schluckreflektorische Relaxation eine ungestörte Passage des Bolus (Lipan et al. 2006). Liegt eine Dysfunktion des unteren Ösophagussphinkters vor, erfolgt der Rückfluss des Mageninhalts in den Ösophagus und möglicherweise in die extraösophagealen Strukturen. Gelegentlich ist eine rückläufige Strömung wünschenswert und physiologisch, beispielsweise um ein dringendes Ausstoßen von gasförmigen Partikeln oder von Schadstoffen zu ermöglichen. Es gibt zahlreiche Theorien wie der Reflux die gastroösophageale Verbindung durchbricht. Erstens können vorübergehende Depressionen des unteren Ösophagussphinkters auftreten (Lipan et al. 2006, Wood 2013). Allerdings wurde bisher in keiner Studie nachgewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen der vorübergehenden Relaxation des Schließmuskels und dem LPR besteht. Zweitens wurde eine Hypotonie des Ösophagussphinkters diskutiert. Grossi et al. (2001) wiesen nach, dass die Hypotonie des unteren Ösophagussphinkters häufiger einen proximalen Reflux zu verursacht. Andererseits gibt es Studien, die bei der

Messung des basalen Drucks des unteren Ösophagussphinkters keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe gefunden haben und die Hypothese, dass die Hypotonie des unteren Ösophagussphinkters einen ursächlichen Faktor bei LPR darstellt, widerlegen (Lipan et al. 2006, Ylitalo et al. 2001, Wood 2013).

- 2) Die Ösophagusperistaltik: Die normale motorische Funktion des Ösophagus ermöglicht es, dass Boli durch eine starke peristaltische Bewegung von post-crioidal in den Magen geschoben werden. Während die primären Wellen durch den normalen Schluckvorgang hervorgerufen werden, werden die sekundären Wellen durch lokale Reize innerhalb des Ösophagus ausgelöst (Block et al. 2005). Die ösophageale Clearance ist das Maß für die Fähigkeit des Ösophagus, zurückgeflossenen Mageninhalt erneut in den Magen zu befördern. Die ösophageale Clearance soll bei Patienten mit LPR besser bzw. schneller als bei Patienten mit GERD, die in der Regel eine Dysmotilität der Speiseröhre aufweisen, sein (Postma et al. 2001).
- 3) Der obere Ösophagussphinkter: Auf dem Weg zum Larynx muss das Refluat auch den oberen Ösophagussphinkter passieren (Ptok u. Ptok 2012). Der obere Ösophagussphinkter verhindert den Rückfluss von Nahrung in die Atemwege und den der Atemluft in den Verdauungstrakt. Der obere Ösophagussphinkter verengt sich tonisch und entspannt sich, um das Schlucken von Boli zu ermöglichen. Studien, in denen der Druck des oberen Ösophagussphinkters gemessen wurde, ergaben ähnliche Durchschnittswerte von LPR-Patienten und gesunden Kontrollpersonen (Shaker et al. 1995, Ulualp et al. 1998, Wood 2013). Während der durchschnittliche Druck selbst nicht signifikant unterschiedlich war, war jedoch die Dauer des tonischen Drucks in der Kontrollgruppe im Vergleich zu einer Gruppe mit refluxbedingten Symptomen fast doppelt so hoch (Lipan et al. 2006, Wood 2013). So könnte eine verkürzte Dauer des Drucks dem Reflux eine größere Chance geben, in den Pharynx und Larynx zu gelangen (Wood 2013).

2.4 LPR-assoziierte Symptome und Erkrankungen

Retrosternale Schmerzen, Sodbrennen und Aufstoßen sind anamnestisch leicht erfassbare Hinweise auf das Vorliegen einer GERD. Jedoch haben 40% der Patienten, bei denen ein Verdacht auf LPR besteht, nicht die klassischen Symptome einer GERD (Koufman 1991).

Während GERD oftmals in der Nacht auftritt, tritt LPR meistens tagsüber, in aufrechter Körperposition und mit einer geringeren Frequenz als GERD auf (Ptok u. Ptok 2012). Weiterhin treten GERD-assoziierte Symptome eher kurzzeitig und anfallsartig auf (Ptok u. Ptok 2012). Dagegen sind die meisten LPR-assoziierten Beschwerden über ein Refluxereignis hinaus andauernde, kontinuierliche Beschwerden. Beispielsweise werden das Globusgefühl oder die Dysphonie oftmals als in der Intensität schwankend, jedoch als ständig vorhanden beschrieben (Ptok u. Ptok 2012).

Die LPR-assoziierten Symptome und klinischen Befunde umfassen die Mundhöhle, den Pharynx, Larynx, Sinus maxillaris sowie das Mittelohr (Tabelle 2). Eine internationale Umfrage unter den Mitgliedern der American Bronchoesophagological Association ergab, dass die häufigsten LPR-Symptome Räuspern (98 %), anhaltender Husten (97%), Globusgefühl (95%) und Heiserkeit (95%) waren (Ford 2005).

Die klinischen Zeichen des LPR sind vielfältig. Bei einer Untersuchung des Larynx wurden insbesondere Ödeme und Erytheme im Bereich der posterioren Larynxabschnitte entdeckt (Campagnolo 2013). Ebenfalls häufig beschriebene Befunde als Folge eines LPR sind Granulome, Kontaktulzerationen und infraglottisches Ödem (Pseudosulcus), wobei letzteres bei bis zu 90% der LPR-Patienten beobachtet wurde (Ford 2005).

Ferner besteht ein Zusammenhang zwischen dem Larynxkarzinom und LPR. Das Larynxkarzinom ist zusammen mit dem Hypopharynxkarzinom bei einem Anteil von etwa 40% das häufigste Malignom im Kopf-Hals-Bereich (Schwarzer 2013). 95% der Larynxkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (Schwarzer 2013). Hauptrisikofaktoren für das Auftreten eines Larynxkarzinoms sind der Alkohol- und Tabakkonsum. Weitere exogene Noxen sind bei beruflicher Exposition Karzinogene wie Asbest, Chromate, Benzol, Nickel aromatische Kohlenwasserstoffe und ionisierende Strahlen (Boenninghaus u. Lenarz 2012, Schwarzer 2013). Als endogene Noxe wird der LPR erst seit wenigen Jahren zu möglichen Risikofaktoren des Larynxkarzinoms beschrieben (Thurnher et al. 2011, Schwarzer 2013).

Tabelle 2: Das klinische Bild des LPR (Belafsky et al. 2001, Farrokhi u. Vaezi 2007, Schwarzer 2013)

	Orale Manifestationen	HNO-Manifestationen	Pulmonale Manifestationen
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Brennende Sensationen der Mundschleimhaut - Halitosis - Hypersensibilität (Zähne und Zunge) - Unspezifischer Juckreiz 	<ul style="list-style-type: none"> - Apnoe - Atembeschwerden - Dysphonie - Fremdkörpergefühl - Heiserkeit - Husten nach Essen oder Liegen - Laryngospasmus - Räusperzwang - Reizhusten - Schluckprobleme - Verschleimung 	<ul style="list-style-type: none"> - Atemnot - Haemoptysis - Schleimiger Husten - Pseudokrupp
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> - Halitosis - Schmerzhaftes Ulzerationen - Zahnerosionen 	<ul style="list-style-type: none"> - Diffuses Larynx-ödem - Endolaryngeale Auflagerung von zähem Schleim - Granulome - Hyperämie und Hyperplasie des posterioren Larynxabschnittes („Cobblestone“) - Kontaktulzerationen - Obliteration des Sinus Morgagni - Otitis media - Polypen des Larynx - Reinke-Ödem - Stimmlippenödem- und -hyperämie - Subglottische Stenose - Sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Asthma bronchiale - Bronchitis - Bronchiektasie - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) - Lungenfibrose - Pneumonie
Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> - Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle 	<ul style="list-style-type: none"> - Pharynxkarzinom - Larynxkarzinom 	

2.5 Diagnostik

Für den Nachweis eines LPR wurden zahlreiche diagnostische Methoden entwickelt, allerdings liegt innerhalb der Diagnostik kein Goldstandard vor. Die für die Diagnostik des LPR zur Verfügung stehenden Möglichkeiten umfassen unter anderem spezifische Fragebögen, die Laryngoskopie, die probatorische Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sowie die 24h-pH-Metrie.

2.5.1 Spezifische Fragebögen

Zur Quantifizierung der Symptome ist es hilfreich, einen Index zu erheben. Hierfür wurden standardisierte Fragebögen entwickelt. Der von Belafsky et al. eingeführte Reflux Symptom Index (RSI) findet eine weite Verbreitung in der klinischen Praxis und wurde 2002 in englischer Sprache validiert (Belafsky et al. 2002). Dieser enthält neun Fragen zu refluxassoziierten Symptomen, deren Bewertung vom Patienten mit Hilfe eines 5-Punkte-Schemas erfolgt.

2.5.2 Laryngoskopie

Durch die Laryngoskopie werden charakteristische Alterationen im Rachen- und Kehlkopfbereich erkannt und dadurch Hinweise für den Verdacht auf LPR erhalten (Bajbouj 2012). Man unterscheidet die direkte und indirekte Laryngoskopie. Bei der direkten Laryngoskopie werden die Strukturen des Larynx mit starren Röhren oder Rinnenspateln vom Untersucher direkt eingesehen (Lennarz u. Boenninghaus 2012). Die Untersuchung erfolgt im Regelfall mittels der Mikrolaryngoskopie (MLS) (Lennarz u. Boenninghaus 2012). Bei der indirekten Laryngoskopie werden die Strukturen des Larynx mit Hilfe von Videolaryngoskopen eingesehen (Pirlich et al. 2012). Die Methode beinhaltet eine Digitalkamera oder ein optisches System an der Spitze des Laryngoskopiespatels (Pirlich et al. 2012).

Zur Quantifizierung der endoskopischen Befunde ist es hilfreich, unterstützend einen Index zu erheben. Der Reflux Finding Score (RFS) wurde 2001 von Belafsky et al. in englischer Sprache validiert und findet bis heute als Diagnoseparameter für LPR eine weite Verbreitung in der klinischen Praxis. Mit dem RFS kann der Schweregrad der laryngealen Veränderungen ermittelt werden. Dieser setzt sich aus acht laryngoskopischen Befunden zusammen, die anhand einer Punkteskala bewertet werden (Belafsky et al. 2001).

2.5.3 Probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Der empirische Therapieversuch mit Protonenpumpeninhibitoren wird seit langem von vielen als die optimale Vorgehensweise bei Patienten mit Verdacht auf LPR angesehen, insbesondere aufgrund des geringen Aufwands und der einfachen Verfügbarkeit der Mittel (Jungheim u. Ptok 2011).

Es wird weithin angenommen, dass die oberen Atemwege empfindlicher auf Reflux reagieren als die Speiseröhre. Daher sollen höhere Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren für die Kontrolle von LPR-assoziierten Symptomen notwendig sein (Ford 2005, Koufman 2002, Park et al. 2005). Bei abnormen RSI- und RFS-Werten empfahl Ford eine empirische Behandlung mit einer zweimal täglichen Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (40 mg) für 3-6 Monate (Ford 2005).

Noch während der medikamentösen Behandlung wird evaluiert, ob es zu einer Symptomlinderung kommt. Das Abklingen der Symptome gilt als diagnostische Bestätigung der LPR (Ford 2005). Falls jedoch nach den ersten 3 Monaten keine Verbesserung zu beobachten ist, sollte eine 24h-pH-Metrie erfolgen (Ford 2005).

2.5.4 24h-pH-Metrie

Eine apparative Möglichkeit zum Nachweis eines LPR ist die Messung des Säuregrades über 24 Stunden. Hierfür stehen insbesondere die 2-Kanal-24h-pH-Metrie mit Impedanzmessung und die oropharyngeale 24h-pH-Metrie zur Verfügung.

Zu den Indikationen der 24h-pH-Metrie zählen (Kroegel u. Costabel 2014):

- Verdacht auf eine Refluxkrankheit (GERD, LPR)
- Vor geplanter chirurgischer Intervention
- Persistierende Beschwerden nach chirurgischer Intervention
- Fehlendes Ansprechen auf säuresuppressive Therapie

2.5.4.1 2-Kanal- und Impedanz-24h-pH-Metrie (pH/MII)

Bei diesem Sonden-basierten Messverfahren wird der Säurereflux in der Regel über eine Zweikanalmessung erfasst. Hierbei werden der kaudale Sensor etwa 5 cm proximal des unteren Ösophagussphinkters und der kraniale Sensor etwa 15 cm darüber im proximalen Ösophagus platziert. Die Sensoren verbleiben in der Regel dort für 24 Stunden (Ayazi et al. 2009, Jecker et al. 2008).

Mit einer Kombination der pH-Metrie mit Impedanzmessung kann bestimmt werden, ob es sich bei den refluierenden Inhalten um saure, schwach saure oder nicht

saure Valenzen handelt (Bajbouj 2012). Zudem erlaubt dieses Verfahren eine Differenzierung der Refluxhöhe: proximaler und distaler Reflux (Bajbouj 2012).

Durch die Möglichkeit der Erfassung sämtlicher Refluxepisoden, insbesondere auch der symptomatischen nichtsauren, ist die Kombination aus pH-Metrie und Impedanzmessung (pH/MII) der alleinigen 2-Kanal-24h-pH-Metrie überlegen (Bajbouj 2012). Daher werden Impedanz- und pH-Messung meist kombiniert durchgeführt (Kraft et al. 2015).

Die 2-Kanal-24h-pH-Metrie und Impedanzmessung (pH/MII) wird von vielen Autoren als Goldstandard angesehen (Jecker et al. 2003, Wiener et al. 2009). Angesichts des Messobjekts ist die 2-Kanal-24h-pH-Metrie jedoch störanfällig (Ayazi et al. 2009). Liegt die Sonde nicht optimal, ist keine korrekte pH-Messung möglich. Es finden sich in der Literatur jedoch kaum konkrete Hinweise, wie die kraniale Sonde am besten zu lokalisieren ist. Das hat zur Folge, dass es immer wieder zu einer Fehlplatzierung kommt. Vaezi et al. (2006), die insgesamt 145 Patienten untersuchten, mussten 47 Probanden wegen Fehlern bei der Sondenplatzierung aus der Stichprobe eliminieren (32,4%).

Als weiteres Problem der 2-Kanal-24h-pH-Metrie verweist die Literatur darauf, dass Patienten die gelegte Sonde möglicherweise nicht tolerieren. Häufig nehmen die Patienten das Einschlucken der Messsonde in den Ösophagus als unangenehm wahr (Jungheim u. Ptok 2011). Zeigt sich diese Intoleranz gegenüber der Sonde bereits sehr früh, ist es angesichts der kurzen Messdauer in der Regel nicht möglich, die bereits gewonnenen Daten zu verwenden (Jungheim u. Ptok 2011). Koufman (1991) hat zwischen 1985 und 1988 an insgesamt 225 Patienten solche Untersuchungen durchgeführt. 12% von ihnen (n=28) tolerierten die für die 2-Kanal-24h-pH-Metrie eingeführte Sonde nicht, sodass sie ausgeschlossen werden mussten. Andere Studien haben über Schlafstörungen und Dysphagie bei Verwendung ähnlicher Sonden berichtet (Fass et al. 1999). Der Patient kann so während des Testzeitraums seinen Lebensgewohnheiten nicht nachgehen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse möglicherweise verfälscht.

2.5.4.2 Oropharyngeale 24h-pH-Metrie

Diese Nachteile scheinen bei der oropharyngealen 24h-pH-Metrie, eine der neuesten Entwicklungen der Firma Restech (Restech DX-pH-Sonde, Respiratory Technology Corporation, Houston, TX, USA), nicht vorzuliegen.

Als Schlüsselbauteil des Restech-Dx-Systems kann die neuentwickelte Antimonelektrode gelten. Da die Restech-Sonde insgesamt nur etwa einen Millimeter dick

ist, liegen Mess- und Referenzelektroden eng zusammen (Kraft et al. 2015). Dadurch ist die Empfindlichkeit auch bei Refluaten, die im schwach sauren Bereich liegen, hoch, was gerade in Bezug auf die oberen Luftwege relevant ist. Zudem erlaubt das Verfahren den Nachweis gasförmiger Refluate (Ayazi et al. 2009).

Die Aufzeichnung des pH-Werts erfolgt über einen Datenlogger, der für bis zu 48 Stunden mit einer Frequenz von 2 Hertz (zweimal pro Sekunde) den Wert protokolliert und drahtlos an einen Datenrekorder übermittelt. Dabei erlaubt es dem Hydrationsmonitor, jeden Messvorgang einzeln zu überwachen und zu verhindern, dass Daten berücksichtigt werden, die auf eine ausgetrocknete Sonde und damit einen Pseudoreflux zurückzuführen sind (Wiener et al. 2009).

Die blinkende Sondenspitze erleichtert es, die Sonde richtig zu platzieren. Diese Verbesserung des Restech-Dx-Systems minimiert die Zahl der Falschmessungen deutlich. Die exakte Positionierung des Katheters in der Speiseröhre ist bei der klassischen 2-Kanal-24h-pH-Metrie mit viel Zeitaufwand verbunden, wobei den Patienten das Einführen der Sonde unangenehm sein kann. Die Restech-Dx-Sonde lässt sich im Vergleich dazu einfach applizieren und die Patienten tolerieren sie gut (Jungheim u. Ptok 2011).

Zu den Vorteilen des neuen Messsystems gehört außerdem der Umstand, dass die Messung des pH-Werts möglichst nah am eigentlich interessierenden Ort erfolgt, während andere Messsonden im Ösophagus eingebracht werden. Diese Nähe erleichtert es, einen Zusammenhang zwischen Refluxereignissen im Oropharynx und Symptomen zu erkennen, die mithilfe des Rekorders aufgezeichnet werden.

Ryan-Score

Da die Schleimhaut im Oropharynx sensibler auf Säure reagiert als die Schleimhaut im Ösophagus, werden bei der Diagnostik des LPR andere pH-Grenzwerte benötigt. Somit ist der DeMeester-Score, der bei der Diagnostik des GERD Anwendung findet, nicht für die Diagnostik des laryngopharyngealen Reflux verwendbar. Mit dem Ryan-Score wird der Schweregrad des LPR abgeschätzt. Der Grenzwert in aufrechter Lage beträgt $<5,5$ und der Grenzwert in der liegenden Position ist $<5,0$ (Ayazi et al. 2009). Der Ryan-Score berechnet sich aus der Anzahl der Reflux-Episoden, der Dauer der längsten Reflux-Episode und der Prozentzahl der gesamten Zeit unter den festgelegten Grenzwerten (Ayazi et al. 2009). Ein Ryan-Score, der größer als 9,41 in aufrechter Lage und/oder größer als 6,80 liegend ist, verweist auf einen LPR (Ayazi et al. 2009).

2.6 Therapie

2.6.1 Diätetische Maßnahmen

Ein schwach ausgeprägter LPR kann bereits durch das Ändern der Lebensweise und durch diätetische Maßnahmen therapiert werden (Belafsky u. Vaezi 2006, Koufman et al. 2002).

Es sollte die Aufnahme triggernder Nahrungsmittel wie Alkohol, Nikotin, gesüßte Getränke, Rotwein, Koffein, Zitrusfrüchte, Schokolade und tierische Fette vermieden werden (Koufman 2011). Weiterhin sollte auf späte Abendmahlzeiten verzichtet werden (Katz 2000, Steward et al. 2004). Eine Gewichtsreduktion bei Adipositas und das Schlafen mit erhöhtem Oberkörper kann den erwünschten Therapieeffekt unterstützen (Martinucci et al. 2013).

Koufman et al. (2011) führten eine Studie bei Patienten mit LPR durch, welche für 2 bis 4 Wochen einer strengen Diät unterzogen wurden. Beim Follow-up verbesserten sich die Symptome und die endoskopischen Larynxbefunde signifikant. Steward et al. (2004) zeigten, dass diätetische Maßnahmen zu einem signifikanten Rückgang der Symptome führten, die sogar durch eine zusätzliche Gabe von Protonenpumpeninhibitoren nicht mehr signifikant verbessert wurden (Reiter 2018, Steward et al. 2004).

2.6.2 Medikamentöse Maßnahmen

Wenn eine alleinige Änderung der Lebensweise nicht ausreichen sollte, bieten sich zur Behandlung des LPR medikamentöse Maßnahmen an.

Eine hochdosierte, zwei Mal tägliche Gabe von Protonenpumpeninhibitoren gilt derzeit, trotz kontroverser Studienlage, als beste medikamentöse Therapie bei LPR-Patienten. Weit über 90% aller behandelnden HNO-Ärzte verordnen Protonenpumpeninhibitoren bei refluxbedingten Erkrankungen (Humayun et al. 2007). Eine Metaanalyse zeigte, dass eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren eine signifikante Symptomlinderung bei LPR-Patienten bewirken konnte (Wei 2016).

Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Dexlansoprazol werden im sauren Milieu der Parietalzelle protoniert und dadurch in aktive Hemmstoffe der H^+/K^+ -ATPase, der Schlüsselstelle der gastralen Säureproduktion, umgewandelt (von Schrenck u. Fuchs 2000). Durch die direkte und irreversible Hemmung der H^+/K^+ -ATPase stehen zur Bildung von Salzsäure (HCl) weniger Protonen zur Verfügung (von Schrenck u. Fuchs 2000).

Protonenpumpeninhibitoren sind in einer sauren Umgebung bzw. bei möglichst vielen aktiven H⁺/K⁺-ATPasen am wirksamsten und sollten daher für maximale Ergebnisse 1 Stunde vor dem Frühstück eingenommen werden (Schubert u. Peura 2008). Innerhalb von etwa 18 Stunden nach der irreversiblen Hemmung werden neue H⁺/K⁺-ATPasen produziert und in die Zellmembran eingebettet (Leite et al. 1996), was eine erneute Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren erforderlich macht.

LPR erfordert eine längere Therapie als GERD. Die klinische Evidenz deutet darauf hin, dass eine pharmakologische Intervention eine mindestens dreimonatige Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren umfassen sollte, die zweimal täglich verabreicht werden (Campagnolo et al. 2013). Obwohl die meisten Patienten innerhalb von drei Monaten eine Verbesserung der Symptome zeigen, dauert es im Allgemeinen sechs Monate, bis die Symptome und die Larynxbefunde vollständig abklingen (Campagnolo et al. 2013).

2.6.3 Chirurgische Maßnahmen

Wenn eine Langzeitmedikation mit Protonenpumpeninhibitoren nicht mehr toleriert wird, stellt die chirurgische Intervention eine weitere Behandlungsmöglichkeit des LPR dar.

Die Nissen Fundoplikatio ist die etablierteste Methode bei einer Refluxkrankheit. Studien haben gezeigt, dass diese Methode auch bei LPR eine wirksame Therapiemaßnahme darstellt (Carroll et al. 2016, van der Westhuizen et al. 2011). Bei der Nissen Fundoplikatio wird der Fundus des Magens in Form einer Manschette um den unteren Teil des Ösophagus gewickelt. Dadurch wird die Ventilfunktion des unteren Ösophagusphinkters unterstützt und Reflux verhindert. Diese Methode wird vorwiegend minimalinvasiv, also laparoskopisch, durchgeführt (Bajbouj 2012).

Im Gegensatz zur vorhersagbaren Verbesserung bei der Behandlung von GERD ist die Wirksamkeit der chirurgischen Intervention bei LPR-Patienten nicht abschließend geklärt. Folglich bleibt der Grad der Verbesserung nach einer Fundoplikatio für diese Patientengruppe ungewiss. Verschiedene Studien zeigen eine Verbesserung der Symptome bei 63%-85% der Patienten (Faruqi et al. 2012, Hoppo et al. 2013, Lugaresi et al. 2014). Die möglichen Gründe für diese deutlichen Unterschiede reichen von der angewandten chirurgischen Technik bis hin zu den Kriterien bei der Patientenauswahl.

So scheinen LPR-Patienten mit typischen GERD-Symptomen mit höherer Wahrscheinlichkeit von einer chirurgischen Intervention zu profitieren (Francis et al. 2011,

Lugaresi et al. 2014,). Insbesondere wurde bei Patienten mit präoperativem Sodbrennen und einem pH-Wert <4 über 12% eines 24-Stunden-Zeitraums eine 90%ige Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Verbesserung festgestellt (Francis et al. 2011).

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Die hier zugrundeliegende Studie umfasst 262 Patienten, die im Zeitraum zwischen November 2014 und März 2018 in der Klinik und Poliklinik für Hör-, Stimm- und Sprachheilkunde (Phoniatrie und Pädaudiologie) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zur oropharyngealen 24h-pH-Metrie vorstellig wurden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten, die mindestens ein LPR-assoziiertes Symptom angaben, in die Studie eingeschlossen. Eine Altersbeschränkung bestand nicht. Akute Infekte, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Rauchen, starke Stimmbeanspruchung, überhöhter und dauerhafter Alkoholkonsum und die Einnahme von heißen Getränken und Speisen als Hauptursache für die Beschwerden wurden weitestgehend ausgeschlossen. Patienten, die innerhalb der letzten zwei Wochen Protonenpumpeninhibitoren eingenommen hatten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

3.3 Studienablauf

Alle Patienten füllten in der Regel selbstständig den Reflux Symptom Index (RSI)-Fragebogen aus. Im Anschluss daran erfolgten eine klassische Anamneseerhebung und eine phoniatisch klinische Untersuchung mittels flexibler Laryngoskopie durch Fachärzte für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Phoniatrie, die mehr als 10 Jahre Berufserfahrung hatten. Hierbei wurde der Reflux Finding Score (RFS) erhoben. Zur objektiven Messung des LPR wurde die oropharyngeale 24h-pH-Metrie mittels "Dx-pH Measurement System" der Firma ResTech (San Diego/USA) durchgeführt. Bei nachgewiesenem LPR schlossen sich Therapieempfehlungen und ggf. eine Ernährungsberatung an.

3.4 Reflux Symptom Index (RSI)

Der Reflux Symptom Index (RSI) beinhaltet neun Fragen zu refluxbedingten Beschwerden. Zu den abgefragten Symptomen gehören Heiserkeit oder Stimmprobleme, Räusperzwang, übermäßige Schleimbildung, Probleme beim Schlucken von Nahrung, Husten nach dem Essen oder beim Hinlegen, Atemprobleme oder Erstickenanfänge, belastigender Hustenreiz, Globus- oder Fremdkörpergefühl, Sodbrennen, retrosternaler Schmerz, Völlegefühl und Brechreiz (Tabelle 3). Die beste-

henden Beschwerden werden vom Patienten auf einer Skala von 0 (= keine Probleme) bis 5 (= massive Probleme) bewertet. Bei einem RSI-Wert von über 13 gilt ein LPR als sehr wahrscheinlich (Belafsky et al. 2002).

Tabelle 3: Reflux Symptom Index (RSI) nach Belafsky et al. (2002)

Wie sehr waren Sie in den letzten Monaten durch folgende Beschwerden beeinträchtigt?	Probleme					
<i>Bitte geben Sie anhand der Punkteskala eine Einschätzung.</i>	<i>0= Keine 5= Massive</i>					
1. Heiserkeit oder Stimmprobleme	0	1	2	3	4	5
2. Räusperzwang	0	1	2	3	4	5
3. Übermäßiger Schleim oder "postnasal-drip"	0	1	2	3	4	5
4. Probleme beim Schlucken von Nahrung bzw. von Tabletten	0	1	2	3	4	5
5. Husten nach dem Essen oder beim Hinlegen	0	1	2	3	4	5
6. Atemprobleme oder Erstickungsanfälle	0	1	2	3	4	5
7. Belästigender Hustenreiz	0	1	2	3	4	5
8. Globus- oder Fremdkörpergefühl	0	1	2	3	4	5
9. Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, Völlegefühl, Brechreiz	0	1	2	3	4	5

3.5 Transnasal flexible Videolaryngoskopie

Die flexible Laryngoskopie umfasst eine videogestützte Analyse und Dokumentation der Strukturen des Velopharynx, Oropharynx, Pharynx, Larynx und des krikopharyngealen Segments in Anatomie und Funktion. Hierbei wird ein dünnes, flexibles Endoskop durch die Nase eingeführt. Als Rhino-Laryngo-Videoskop wurde das ENF-V3 vom Hersteller Olympus verwendet. Die Patienten wurden mit dem System CV-170 (LED-Lichtquelle) untersucht.

3.5.1 Ablauf

Vor der Untersuchung wurde in das Nasenloch, in welches das Endoskop eingeführt wird, Naphazolin (Privin ®) zur Schleimhautabschwellung und das Lokalanästhetikum Lidocain (4%) gesprüht. Anschließend wurde die Endoskopspitze mittels einer Tropfpipette Ultrastop (Sigmapharm Arzneimittel GmbH) befeuchtet. Das Ultrastop überzieht die behandelten Oberflächen mit einer speziellen Beschichtung. Durch den dünnen und transparenten Film, das oberflächenaktive Substanzen in einer alkoholisch-wässrigen Matrix enthält, werden Tröpfchenbildung und damit das Beschlagen der Oberfläche verhindert und so für bessere Sichtverhältnisse gesorgt. Anschließend wurden Pharynxwände, Valleculae, Hypopharynx und Larynx auf

morphologische Veränderungen, Infektzeichen, Speise- und Speichelreste untersucht und die Hauptbefunde dokumentiert.

3.5.2 Reflux Finding Score

Der Reflux Finding Score (RFS) setzt sich aus acht klinischen Befunden zusammen, die von Belafsky et al. am häufigsten bei Patienten mit LPR beobachtet wurden. Zu diesen zählen: Subglottisches Ödem, Obliteration der Sinus morgagni, Schleimhauterythem/Hyperämie, Stimmlippenödem, diffuses Larynxödem, Laryngitis posterior, Granulationsgewebe und zäher endolaryngealer Schleim (Tabelle 4). Die laryngealen Auffälligkeiten werden vom Untersucher anhand einer Punkteskala bewertet. Der Punktwert reicht von 0 (= keine pathologischen Veränderungen in der Laryngoskopie) bis zu einem Maximum von 26 (= gravierende pathologische Veränderungen in der Laryngoskopie) (Belafsky et al. 2001). Bei einem RFS-Wert von über 7 gilt ein LPR als sehr wahrscheinlich (Belafsky et al. 2001).

Tabelle 4: Reflux Finding Score (RFS) nach Belafsky et al. (2001)

Laryngoskopische Befunde	Punktwert
subglottisches Ödem	2= teilweise 4= komplett
Verschluss der Ventrikel	2= teilweise 4= komplett
Erythem / Hyperämie	2= nur im Bereich der Aryhöcker 4= diffus
Stimmlippenödem	1= gering 2= mäßig 3= ausgeprägt 4= polypoid
diffuses Ödem der Larynxschleimhaut	1= gering 2= mäßig 3= ausgeprägt 4= obstruierend
Laryngitis posterior	1= gering 2= mäßig 3= ausgeprägt 4= obstruierend
Kehlkopfgranulom	0= nicht vorhanden 2= vorhanden
zäher Schleim endolaryngeal	0= nicht vorhanden 2= vorhanden

3.6 Oropharyngeale 24h-pH-Metrie mit dem Dx-pH-Measurement System

In der vorliegenden Untersuchung wurde das „Dx-pH-Measurement System“ der Firma Restech (Respiratory Technology Corporation, 10804 Willow Ct., Suite B, San Diego, CA 92127) verwendet. Des Weiteren kam eine tropfenförmige Restech-Sonde (Respiratory Technology Corporation, San Diego, CA, USA) zum Einsatz. Das Dx-pH-Measurement-System umfasst neben der Sonde auch einen Transmitter und einen Rekorder (Abbildung 4).

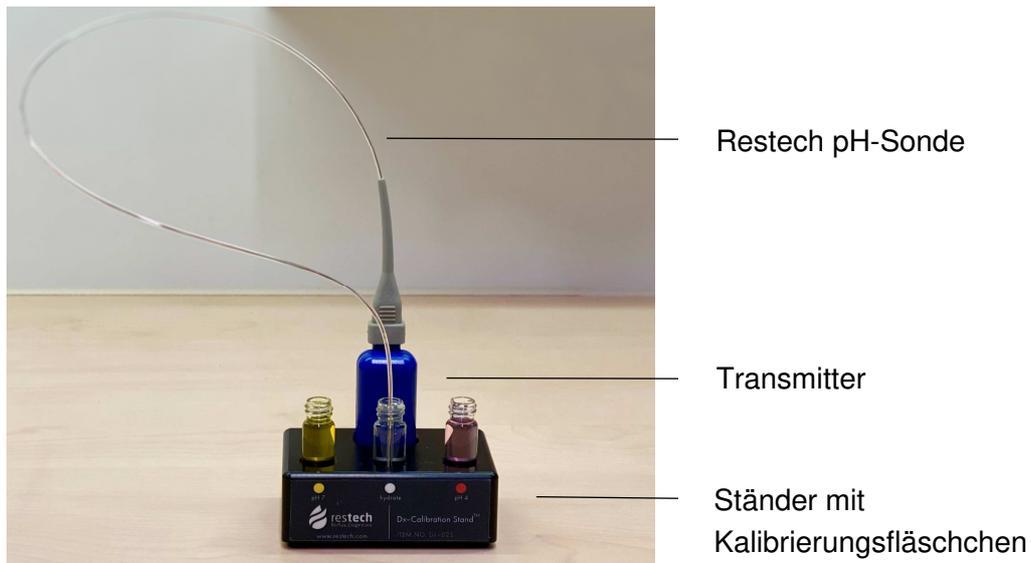


Abbildung 4: Dx-pH-Measurement-System

3.6.1 Sonde

Der Katheter verfügt über eine Tropfenspitze und an der Spitze der tropfenförmigen Sonde ist eine LED-Leuchte angebracht, um die Sonde genauer im Oropharynx platzieren zu können (Abbildung 5). Befindet sich die Sonde am richtigen Platz, blinkt sie rot. Es ist wichtig, die pH-Sonde entsprechend der Anleitung vor jedem Einsatz mittels speziellen pH-Lösungen zu kalibrieren. Zunächst muss die Sonde für mindestens 10 Minuten in destilliertes Wasser getaucht werden. Dann folgen pH 7- und pH 4-Lösungen, wobei dazwischen jeweils eine Spülung mit Wasser erforderlich ist, damit die Sonde fehlerfrei kalibriert (Abbildung 4). Auf dem Display wird angezeigt, wann ein Eintauchen in welche Lösung erforderlich ist und wann die Kalibrierung erfolgreich war.



Abbildung 5: Restech pH-Sonde (Neuwirth Medical Products Großwallstadt)

3.6.2 Transmitter

Die Verbindung der Sonde mit dem Transmitter erfolgt über einen Mini-USB-Anschluss (Abbildung 6). Dabei ist zu beachten, dass das Gerät nicht wasserdicht ist, worüber jeder Patient zu Studienbeginn informiert werden sollte. Für die Energieversorgung sorgt eine 3V-Batterie. Sie reicht aus, um die intraoral gemessenen pH-Werte per Funk an den Rekorder zu senden.



Abbildung 6: Transmitter (Neuwirth Medical Products Großwallstadt)

3.6.3 Rekorder

Beim Rekorder handelt es sich um ein leicht zu handhabendes, tragbares Gerät, dessen Funktion es ist, die pH-Messdaten zu empfangen (Abbildung 7). Bevor die Studie beginnt, müssen am Rekorder verschiedene Einstellungen vorgenommen

werden (z.B. Datum, Zeit, Kalibrierung der Messsonde). Nach der Übermittlung werden die Daten der pH-Messung im Oropharynx auf einer integrierten Speicherkarte abgelegt. Im Gerät befinden sich zwei Batterien. Sie sollten vor jeder neuen Untersuchung ausgetauscht werden, um mögliche Datenverluste auszuschließen. Die Knöpfe am Rekorder ermöglichen es dem Patienten, besondere Ereignisse, wie z.B. Husten, zu dokumentieren. Darüber hinaus ist es wichtig, dass der Patient eine spezielle Taste drückt, wenn er isst, sich hinlegt oder aufsteht. Auf diese Weise besteht die Möglichkeit, bei der Analyse der aufgezeichneten Refluxereignisse die Auswirkungen der Nahrungsaufnahme und Position des Patienten zu berücksichtigen. Dies erfordert jedoch die Mitwirkung des Patienten. Im Rahmen der vorliegenden Studie umfasste die Auswertung die folgenden besonderen Ereignisse:

- Essen: Die Patienten hatten die Anweisung, jeweils kurz vor der Essenseinnahme und erneut nach der Mahlzeit auf einen speziellen Knopf zu drücken.
- Liegen/Aufstehen: Sowohl beim Hinlegen als auch beim Aufstehen sollte der Patient eine entsprechende Taste drücken.
- Symptome: In diesem Fall war ein Knopfdruck ausreichend. Außerdem konnten je nach Erfordernis die Tasten „esc“, „Pfeil nach oben“ und „Pfeil nach unten“ für bestimmte Ereignisse programmiert werden.



Abbildung 7: Restech pH-Rekorder

3.6.4 Ablauf

In einem Vorgespräch wurden die Patienten über das angewandte Verfahren sowie Nutzen und Risiken der pH-Metrie informiert. Im ersten Schritt der Durchführung wurde ein Nasenloch ausgewählt, das sich für das Platzieren der pH-Sonde eignete. Im nächsten Schritt wurde die Sonde über den unteren Nasengang behutsam bis

zum Oropharynx geschoben, bis das Blinken der LED sichtbar war. Die Sonde wurde immer so positioniert, dass die Spitze 5 bis 10 mm unterhalb der Uvula lag. Als Orientierungshilfe für die Platzierung der Sonde diente die LED-Leuchte (Abbildung 8).

Nach der erfolgreichen Platzierung der Sonde konnte das Kabel der Sonde über die Wange hinter das Ohr geführt werden. Anschließend wurde die Sonde mit dem mitgelieferten transparenten Pflaster auf der Wange und mit einem Leukoplast-Streifen hinter dem Ohr des Patienten fixiert. Zur Befestigung des Transmitters am Kragen des Patienten dient eine Schutzhülle und der Datenrekorder lässt sich in einem kleinen Etui am Gürtel des Patienten fixieren. Schließlich wurden die Patienten in die Handhabung des Rekorders eingewiesen. Damit war die Bitte verbunden, im Zeitraum der Aufnahme auf das Duschen zu verzichten und in einem Tagebuch alle Mahlzeiten sowie die Körperposition (aufrecht oder liegend) zu dokumentieren.

Nach Ablauf der vorgegebenen Untersuchungszeit (24 Stunden) schaltete sich der Rekorder automatisch aus. Bei den Patienten wurde das Pflaster entfernt und die Sonde behutsam aus der Nase genommen. Nach der Trennung von Sonde und Transmitter wurde die Speicherkarte aus dem Rekorder entnommen und die Daten über ein Lesegerät auf einen Computer überspielt. Die gewonnenen Daten wurden dann mit dem Programm „Data View“ analysiert und der Ryan-Score wurde ermittelt. Ein Ryan-Score, der größer als 9,41 in aufrechter Lage und/oder größer als 6,80 liegend ist, verweist auf einen LPR.



Abbildung 8: Blinkende Sondenspitze in Höhe der Uvula (Neuwirth Medical Products Großwallstadt)

3.7 Statistik

Die vorliegende Studie enthält quantitative Daten, die aus Mittelwerten und ihren Standardabweichungen bestehen, sowie qualitative Daten, bei denen es sich um Häufigkeiten (absolut und in Prozent) handelt. Die Daten wurden mit Microsoft Excel (2017) erfasst und sämtliche statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 19.

3.7.1 Signifikanz-Tests

Es kamen verschiedene statistische Testungen zum Einsatz. In der vorliegenden Studie wurden unverbundene Stichproben ausgewertet. Für nominal- und ordinal-skalierte Daten wurden die Häufigkeiten verglichen und mit dem Pearson-Chi²-Test auf einen signifikanten Zusammenhang von Einfluss- und Zielgröße getestet. Für unverbundene und normalverteilte Daten wurde der t-Test durchgeführt. Wenn ordinal-skalierte, nicht normalverteilte Daten zweier unverbundener Stichproben auf Unterschiede getestet werden sollten, wurde der U-Test nach Mann und Whitney verwendet. Wenn der p-Wert kleiner als 0.05 ist, gilt das Ergebnis als statistisch signifikant. Ein p-Wert von größer als 0.05 bedeutet, dass kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden kann.

3.7.2 Korrelation

Es wurde die lineare Regression angewendet. Der Korrelationskoeffizient zeigt die Stärke eines Zusammenhangs (Tabelle 5). In der vorliegenden Studie wurde nicht der Korrelationskoeffizient r , sondern das Bestimmtheitsmaß r^2 angegeben. Je näher das Bestimmtheitsmaß r^2 an 1 liegt, desto stärker ist der lineare Zusammenhang.

Tabelle 5: Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Evans (1996)

0,00 – 0,19	Sehr schwach
0,20 – 0,39	Schwach
0,40 – 0,59	Mäßig
0,60 – 0,79	Stark
0,80 – 1,00	Sehr stark

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Von zunächst 262 Patienten mussten 55 Patienten ausgeschlossen werden. 45 Patienten wurden aufgrund der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren innerhalb der letzten zwei Wochen von der Studie ausgeschlossen.

Bei fünf Patienten war die pH-Metrie-Messung nicht vollständig (durch technische Defekte, durch das Nichtbeachten der Instruktion oder durch das Verrutschen der Sonde) und sie konnten daher nicht in die Auswertung einbezogen werden. Bei weiteren fünf Patienten gab es keine oder unvollständige Angaben zum RSI oder RFS. Insgesamt konnten 207 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Die Altersspanne der 207 Patienten lag zwischen 11 und 85 Jahren mit einem mittleren Alter von 52,6 +/- 16,3 Jahren (Tabelle 6). Der Anteil des männlichen Geschlechts betrug 38% (n=78), der weibliche Anteil lag bei 62% (n=129) (Tabelle 6). 147 von 207 (71%) Patienten hatten einen Normwert überschreitenden RSI-Wert angegeben (RSI >13). Bei 87 (42%) Patienten wurde ein kritischer RFS-Wert (RFS >7) ermittelt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Basisdaten der untersuchten Personen und Ergebnisse der angewandten Testverfahren

Patienten, n	207
Alter (Jahre)	
<i>Minimum</i>	11
<i>Maximum</i>	85
<i>Mittelwert +/- SD</i>	52,6 +/- 16,3
Geschlecht, n (%)	
<i>Männlich</i>	78 (37,7)
<i>Weiblich</i>	129 (62,3)
RSI, n (%)	
>13	147 (71)
≤13	60 (29)
RFS, n (%)	
>7	87 (42)
≤7	120 (58)

Geschlecht

Es konnte bei der Verteilung von auffälligen und unauffälligen RSI-Werten beim Geschlecht ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Frauen waren signifikant häufiger von kritischen RSI-Werten (RSI >13) betroffen (Tabelle 7). Ebenso hatten Frauen einen signifikant höheren RSI-Wert als Männer. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der RFS-Werte nachgewiesen. Es ließ sich bei der Verteilung von auffälligen und unauffälligen RFS-Werten beim Geschlecht kein signifikanter Unterschied finden. Genauso unterschied sich der Mittelwert des RFS nicht signifikant für Frauen und Männer (Tabelle 7). Zudem bestanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Untersuchungsergebnisse von der oropharyngealen 24h-pH-Metrie (Tabelle 8).

Tabelle 7: Geschlechtsspezifischer Vergleich des RSI und RFS

	Männlich	Weiblich	p-Wert
RSI, n (%)			0.01^a
>13	47 (22,7)	100 (48,3)	
≤13	31 (15)	29 (14)	
<i>Mittelwert +/- SD</i>	17,4 +/- 9,2	20,2 +/- 8,6	0.03^b
RFS, n (%)			0.77 ^a
>7	34 (16,4)	53 (25,6)	
≤7	44 (21,3)	76 (36,7)	
<i>Mittelwert +/- SD</i>	7,4 +/- 4,1	6,8 +/- 3,7	0.26 ^b

Signifikanztests: ^a Chi²-Test, ^b t-Test. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

4.2 Ergebnisse der angewandten Testverfahren

Im Folgenden werden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Es wird davon ausgegangen, dass ein pathologischer Dx-pH-Befund (Ryan-Score >9,4 aufrecht, >6,8 liegend) auf einen LPR hinweist, während ein unauffälliger Ryan-Score einen LPR ausschließt. 88 von 207 Patienten hatten einen LPR. Hierbei wiesen 86 Patienten einen Reflux ausschließlich in aufrechter Position auf. 16 Patienten zeigten auch im Liegen einen auffälligen Ryan-Score, davon zwei Patienten ausschließlich in liegender Position. Der Chi²-Test ergab, dass Reflux-Episoden in der aufrechten Lage signifikant häufiger auftraten als im Liegen. Ebenso war der Unterschied in der Altersverteilung für „LPR“ und „Kein LPR“ signifikant (Tabelle 8).

Es wurden keine signifikant höheren RSI-Scores von Patienten in der LPR-Gruppe im Vergleich zu Patienten ohne LPR berichtet. Auch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit LPR und ohne LPR hinsichtlich der RFS-Scores nachgewiesen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Basisdaten der untersuchten Personen und Ergebnisse der angewandten Testverfahren im Vergleich zwischen Ryan-positiven und Ryan-negativen Patientengruppen

	LPR	Kein LPR	p-Wert
Patienten, n (%)	88 (42,5)	119 (57,5)	
Alter (Jahre) <i>Mittelwert +/- SD</i>	55,6 +/- 14,4	50,4 +/- 17,3	0.01^a
Geschlecht, n (%) <i>Männlich</i>	37 (17,9)	41 (19,8)	0.31 ^b
<i>Weiblich</i>	51 (24,6)	78 (37,7)	0.31 ^b
RSI, n (%) <i>>13</i>	63 (30,4)	84 (40,6)	0.50 ^a
<i>≤13</i>	25 (12,1)	35 (16,9)	
<i>Mittelwert +/- SD</i>	18,8 +/- 9,1	19,4 +/- 8,8	
RFS, n (%) <i>>7</i>	34 (16,4)	53 (25,6)	0.69 ^a
<i>≤7</i>	54 (26,1)	66 (31,9)	
<i>Mittelwert +/- SD</i>	7,0 +/- 4,0	7,1 +/- 3,8	
Ryan-Score, n (%) <i>Aufrecht (>9,4)</i>	86 (97,7)		<0.01^b
<i>Liegend (>6,8)</i>	16 (18,2)		

Signifikanztests: ^a Mann-Whitney-U-Test, ^b Chi²-Test. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

4.3 Reflux Symptom Index (RSI)

Das häufigste LPR-assoziierte Symptom der Studiengruppe war ein übermäßiger Schleim oder "postnasal-drip" (86,5%, n=179). Bei 85,9% kamen Räusperzwang (n=177) und bei 79,6 % (n=164) belästigender Hustenreiz vor. 79,2% (n=164) der untersuchten Patienten klagten über Globus- oder Fremdkörpergefühl und 73,9% (n=153) über Heiserkeit oder Stimmprobleme. 74,4% (n=154) gaben Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, Völlegefühl und/oder Brechreiz an. Von Husten nach dem Essen oder beim Hinlegen berichteten 66,2% (n=137) der Patienten. 50% (n=103) der Patienten litten unter Atemproblemen oder Erstickungsanfällen. 45,9% (n=95) gaben Probleme beim Schlucken von Nahrung bzw. von Tabletten an (Abbildung 9).

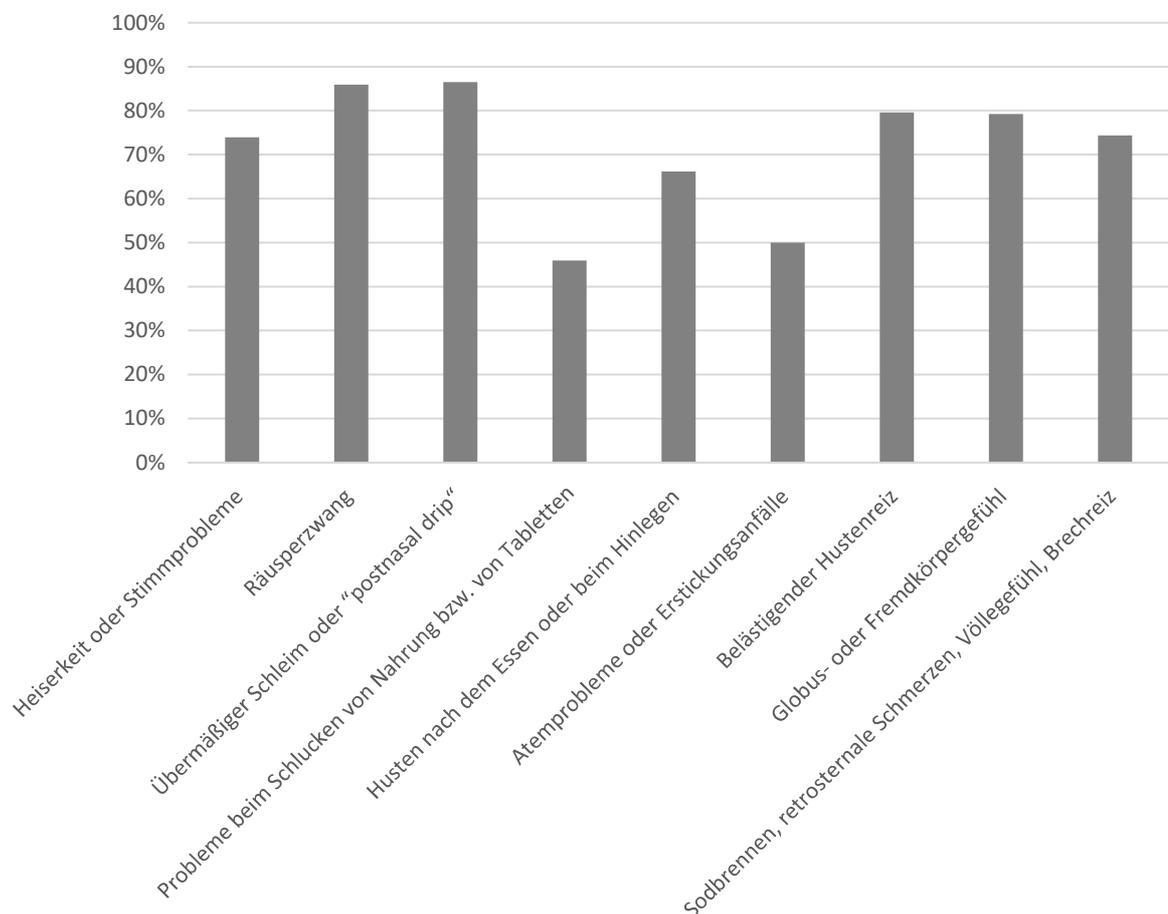


Abbildung 9: Häufigkeiten der Symptome (in %)

4.3.1 Gegenüberstellung der Symptome (RSI) und der 24h-pH-Metrie-Ergebnisse

Die Verteilung der klinischen Präsentation zwischen der „LPR“- und der „Kein LPR“-Gruppe ist in Tabelle 8 dargestellt. Die Häufigkeit aller aufgeführten klinischen Präsentationen zeigt sich in der „Kein LPR“-Gruppe höher. Es gab keine Präsentation,

die mit einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen verbunden war (Tabelle 9). Es wurden die Mittelwerte der einzelnen Symptome ermittelt (Tabelle 10). Der Mittelwert des belästigenden Hustenreizes liegt bei den LPR-Patienten signifikant höher als bei Patienten ohne LPR. Außer dem Hustenreiz ließ sich beim Vergleich der Patienten mit LPR und ohne LPR kein signifikanter Unterschied finden (Tabelle 10).

Tabelle 9: Vergleich der absoluten Häufigkeiten von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der klinischen Präsentation (RSI)

	LPR	Kein LPR	p-Wert
<i>Heiserkeit oder Stimmprobleme</i>	65	88	1.00
<i>Räusperzwang</i>	74	103	0.84
<i>Übermäßiger Schleim oder "postnasal-drip"</i>	72	107	0.1
<i>Probleme beim Schlucken von Nahrung bzw. von Tabletten</i>	42	53	0.67
<i>Husten nach dem Essen oder beim Hinlegen</i>	62	75	0.3
<i>Atemprobleme oder Erstickungsanfälle</i>	40	63	0.4
<i>Belästigender Hustenreiz</i>	73	91	0.22
<i>Globus- oder Fremdkörpergefühl</i>	66	98	0.23
<i>Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, Völlegefühl, Brechreiz</i>	65	89	1.00

Absolute Häufigkeiten. Signifikanztest: Chi²-Test.

Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der klinischen Präsentation (RSI)

	LPR	Kein LPR	p-Wert
<i>Heiserkeit oder Stimmprobleme</i>	2,2 +/- 1,7	2,4 +/- 1,8	0.37
<i>Räusperzwang</i>	2,8 +/- 1,8	2,9 +/- 1,7	0.54
<i>Übermäßiger Schleim oder "postnasal-drip"</i>	2,6 +/- 1,7	3,1 +/- 1,6	0.07
<i>Probleme beim Schlucken von Nahrung bzw. von Tabletten</i>	1,2 +/- 1,6	1,1 +/- 1,6	0.75
<i>Husten nach dem Essen oder beim Hinlegen</i>	1,9 +/- 1,7	1,8 +/- 1,8	0.66
<i>Atemprobleme oder Erstickungsanfälle</i>	1,2 +/- 1,6	1,3 +/- 1,6	0.37
<i>Belästigender Hustenreiz</i>	2,7 +/- 1,8	2,0 +/- 1,7	<0.01
<i>Globus- oder Fremdkörpergefühl</i>	2,4 +/- 1,9	2,6 +/- 1,8	0.39
<i>Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, Völlegefühl, Brechreiz</i>	2,0 +/- 1,7	2,1 +/- 1,8	0.72

Mittelwerte mit Standardabweichung. Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, ex. Signifikanz 2-seitig. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

4.4 Reflux Finding Score (RFS)

Bei 92,3% (n=191) der Patienten zeigte sich eine Laryngitis posterior. Bei 84,1% (n=174) zeigten sich Erytheme und bei 52,7% (n=109) ein diffuses Ödem der Larynxschleimhaut. 89 (43%) von 207 Patienten wiesen zähen Schleim im Larynx auf. Das Stimmlippenödem konnte bei 50% (n=103) und das subglottische Ödem bei 39,6% der Patienten (n=82) laryngoskopisch nachgewiesen werden. Bei 27,1% (n=56) der Patienten konnte ein Verschluss der Ventrikel dokumentiert werden. 6,8% (n=14) der Patienten hatten Kehlkopfgranulome (Abbildung 10).

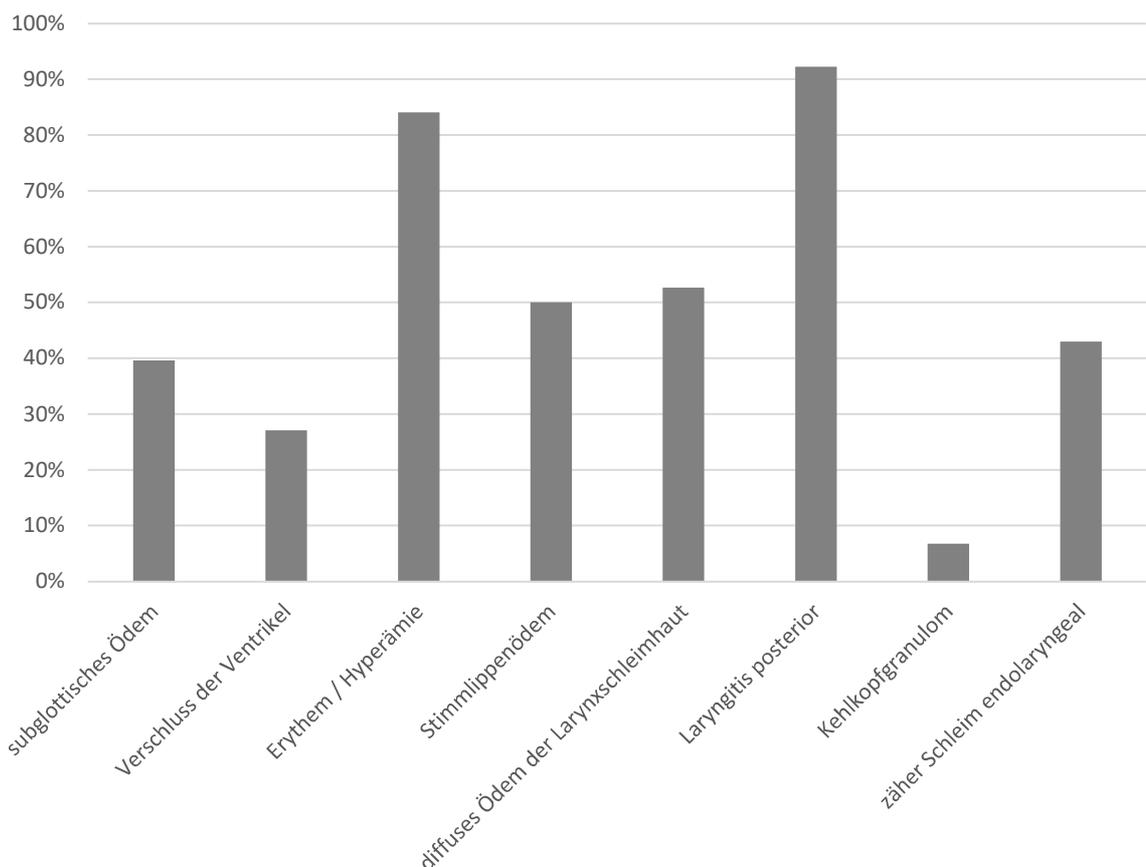


Abbildung 10: Häufigkeiten der laryngoskopischen Befunde (in %)

4.4.1 Gegenüberstellung der laryngoskopischen Befunde (RFS) und der 24h-pH-Metrie-Ergebnisse

Die Verteilung der laryngoskopischen Befunde in Bezug auf die Gruppen „LPR“- und „Kein LPR“-Gruppe ist in Tabelle 10 dargestellt. Die Häufigkeit sämtlicher aufgeführten Befunde zeigt sich in der „Kein LPR“-Gruppe höher. Bis auf das subglottische Ödem gab es keine laryngoskopische Auffälligkeit, die mit einem signifikan-

ten Unterschied zwischen den beiden Gruppen verbunden war (Tabelle 11). Es wurden die Mittelwerte der einzelnen RFS-Befunde ermittelt. Der Mittelwert des subglottischen Ödems liegt bei den Patienten ohne LPR signifikant höher als bei Patienten mit LPR (Tabelle 12).

Tabelle 11: Vergleich der absoluten Häufigkeiten von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der laryngoskopischen Befunde (RFS)

	LPR	Kein LPR	p-Wert
<i>Subglottisches Ödem</i>	26	56	0.01
<i>Verschluss der Ventrikel</i>	27	29	0.34
<i>Erythem / Hyperämie</i>	70	104	0.18
<i>Stimmlippenödem (n=206)</i>	47	56	0.48
<i>diffuses Ödem der Larynxschleimhaut</i>	47	62	0.89
<i>Laryngitis posterior</i>	84	107	0.19
<i>Kehlkopfgranulom</i>	6	8	1.00
<i>zäher Schleim endolaryngeal</i>	34	55	0.32

Absolute Häufigkeiten. Signifikanztest: Chi²-Test. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der laryngoskopischen Befunde (RFS)

	LPR	Kein LPR	p-Wert
<i>Subglottisches Ödem</i>	0,6 +/- 0,9	0,9 +/- 1,0	0.01
<i>Verschluss der Ventrikel</i>	0,7 +/- 1,0	0,5 +/- 0,9	0.28
<i>Erythem / Hyperämie</i>	2,0 +/- 1,3	2,1 +/- 1,2	0.54
<i>Stimmlippenödem</i>	0,8 +/- 0,8	0,6 +/- 0,7	0.24
<i>diffuses Ödem der Larynxschleimhaut</i>	0,7 +/- 0,8	0,7 +/- 0,8	0.55
<i>Laryngitis posterior</i>	1,7 +/- 0,7	1,5 +/- 0,7	0.17
<i>Kehlkopfgranulom</i>	0,1 +/- 0,5	0,1 +/- 0,5	1.00
<i>zäher Schleim endolaryngeal</i>	0,8 +/- 1,0	0,9 +/- 1,0	0.32

Mittelwerte mit Standardabweichung. Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, ex. Signifikanz 2-seitig. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

4.5 Zusammenhang zwischen dem Reflux Finding Score (RFS) und dem Reflux Symptom Index (RSI)

Es wurde anhand einer Regressionsanalyse die Korrelation zwischen dem RFS und dem RSI untersucht. Zwischen den beiden Parametern besteht eine sehr schwache Korrelation (Abbildung 11).

Der Zusammenhang zwischen dem RSI und dem RFS wurde statistisch weiter untersucht (Tabelle 12). Von insgesamt 207 Patienten wiesen 64 bei beiden Tests den Normwert überschreitende Scores auf (RSI >13, RFS >7). 23 Patienten hatten zwar einen RFS >7, erzielten aber einen unauffälligen RSI-Score. Bei 83 Patienten wurde ein RSI >13 und ein normaler RFS ermittelt. Bei 37 Patienten waren sowohl der RSI als auch der RFS unauffällig (RSI ≤13, RFS ≤7). Die beiden Tests für LPR zeigten nach dem Chi²-Test keine signifikante Assoziation zueinander (Tabelle 13).

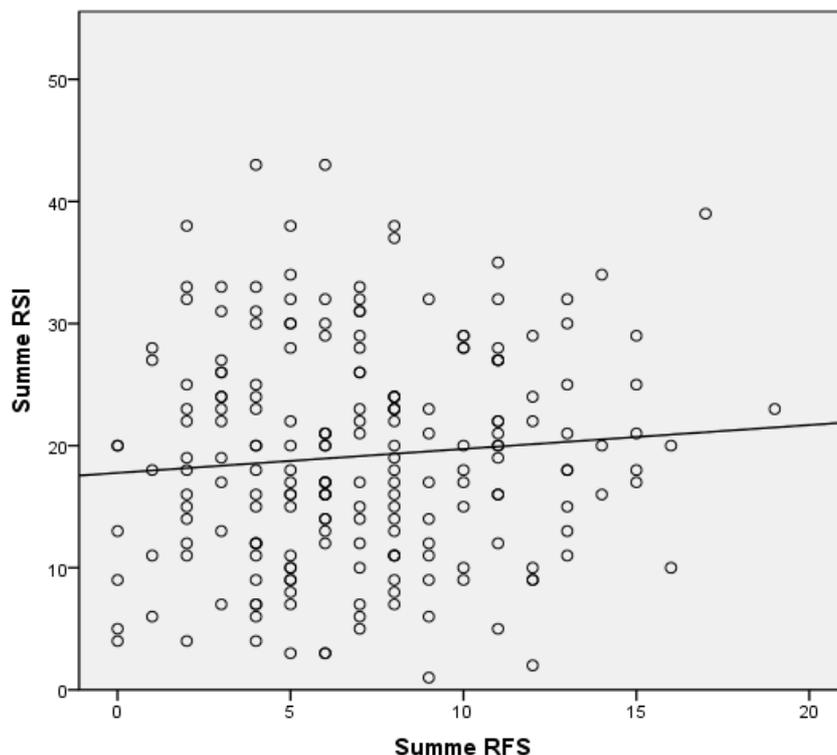


Abbildung 11: Korrelation zwischen dem RFS und dem RSI ($R^2=0.007$)

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen dem RFS und dem RSI

	RFS >7	RFS ≤7	p-Wert
RSI >13	64	83	0.54
RSI ≤13	23	37	

Absolute Häufigkeiten. Signifikanztest: Chi²-Test.

5. Diskussion

Anders als die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist der laryngopharyngeale Reflux (LPR) nicht mit pathognomonischen Symptomen verbunden, was den Nachweis von LPR deutlich schwieriger macht. Angesichts der mangelnden Spezifität aller diagnostischen Tests in dieser Patientengruppe wird häufig auf eine empirische Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren zurückgegriffen, um festzustellen, ob ein LPR die Ursache für die chronischen Symptome der Patienten ist. Eine Umfrage der American Bronchoesophagological Association hat gezeigt, dass eine zweimal tägliche Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren als Erstlinientherapie für LPR zur Anwendung kommt (Gooi et al. 2015).

Allerdings ist der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren bei bloßem Verdacht auf ein Refluxgeschehen kritisch zu hinterfragen (Friedman et al. 2012).

Vielmehr sollte ein LPR durch eine pH-Metrie objektiviert werden (Kraft et al. 2015). Mit der oropharyngealen 24h-pH-Metrie ist ein präzises Messergebnis zu erwarten, da sie eine sowohl flüssige als auch aerolisierte Säuremessung in direkter Larynxnähe ermöglicht.

Ziel der dargestellten Studie war es, der Frage nachzugehen, bei wie vielen Patienten mit klinischem Verdacht auf LPR auch die oropharyngeale 24h-pH-Metrie auffällig ist. Es sollen die Zusammenhänge zwischen (a) den subjektiven, Reflux-assoziierten Beschwerden und den klinischen Befunden von Patienten sowie (b) diesen und den Ergebnissen der oropharyngealen 24h-pH-Metrie untersucht werden.

Bei der Untersuchung einer der größten bisher berichteten Patientenserien (n=207) wurde bei fast der Hälfte (43%) ein erhöhter Ryan-Score in aufrechter Position nachgewiesen. Es wurde davon ausgegangen, dass sowohl der Reflux Symptom Index (RSI) als auch der Reflux Finding Score (RFS) mit dem Ryan-Score korrelieren. Jedoch erwies sich die Ryan-Positivität als unabhängig von den erhöhten RSI- sowie RFS-Werten. Zwischen dem RSI und dem RFS zueinander konnte ebenfalls keine Korrelation ermittelt werden.

5.1 Charakteristika der Patienten mit LPR

5.1.1 Geschlecht

Geschlechtsspezifische Betrachtungsweisen gewinnen in der Wissenschaft und Medizin immer mehr an Bedeutung. Die Gendermedizin geht davon aus, dass das Geschlecht einen entscheidenden Faktor bei der Pathogenese, dem Risikofaktor, dem Krankheitsverlauf und der Prognose vieler Krankheiten darstellt (Kim et al. 2016). Das Verständnis von geschlechtsspezifischen Unterschieden des LPR könnte somit zu besseren Präventions- und Behandlungsprotokollen für Frauen und Männer führen.

Die Anzahl der veröffentlichten Studien, die geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Bereich des LPR untersuchen, ist begrenzt. Eine Studie zeigte, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei extraösophagealen Symptomen zwischen Frauen und Männern gibt (Jaspersen et al. 2003). Extraösophageale Symptome traten bei Frauen signifikant häufiger auf als bei Männern (Jaspersen et al. 2003).

Auch unsere Studie hat gezeigt, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei extraösophagealen Symptomen zwischen Frauen und Männern gibt. Es wurde festgestellt, dass Frauen nicht nur signifikant höhere RSI-Werte aufwiesen, sondern auch signifikant häufiger von kritischen RSI-Werten (RSI >13) betroffen waren.

Dies ist wahrscheinlich auf unterschiedliche Schmerzempfindlichkeiten zwischen Männern und Frauen zurückzuführen. Denn es bestanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der RFS-Werte und Untersuchungsergebnisse von der oropharyngealen 24h-pH-Metrie.

Kim et al. (2016) deuteten an, dass die Schmerz- und Toleranzschwelle von Frauen niedriger ist. Dies bewies auch eine experimentelle Studie mit einer intraösophagealen Ballondistension, die signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse von asymptomatischen Frauen und Männern zeigte (Nguyen et al. 1995). Die höhere Schmerzempfindlichkeit bei Frauen könnte sowohl eine diagnostische als auch eine therapeutische Bedeutung haben. Beispielsweise soll die Häufigkeit von GERD-Komplikationen (Adenokarzinom des Ösophagus, Barrett-Ösophagus) bei Frauen niedriger sein als bei Männern (Lin et al. 2004), da sich Frauen mit Refluxsymptomen häufiger und früher in ärztliche Behandlung begeben. So erfolgen endoskopische und pH-metrische Untersuchungen und/oder chirurgische Interventionen früher als bei Männern (Kim et al. 2016).

Weitere aussagekräftige Studien sind erforderlich, um die Mechanismen aufzuklären, die für solche geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit verantwortlich sind.

5.1.2 Alter

Weiterhin wurde das Alter berücksichtigt. Das Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs lag bei 52,6 Jahren. Bei einer Untersuchung von Amin et al. (2001), die retrospektiv die durch die 2-Kanal-24h-pH-Metrie kontrollierte Effektivität von Protonenpumpeninhibitoren analysierte, wurde ein Durchschnittsalter von 49 Jahren ermittelt (n=167). Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie von Vaezi et al. (2006) mit 145 Patienten mit vermutetem LPR ermittelte ein Durchschnittsalter von rund 51 Jahren. Belafsky et al. (2001, 2002) evaluierten die Zuverlässigkeit und Validität von RSI bzw. RFS mit Probandenkohorten, die ein Durchschnittsalter von 50 bzw. 57 Jahren aufwiesen. Das für die vorliegende Studie betrachtete Patientenkollektiv liegt mit einem Durchschnittsalter von etwa 53 Jahren also in dem Bereich, der sich auch in der Literatur für LPR-Patienten findet.

Interessanterweise ergab sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Altersunterschied für „LPR“ und „Kein LPR“. Die Patientengruppe mit LPR war signifikant älter als die Gruppe ohne LPR.

Eine weitere prospektive Studie kam ebenso zu dem Ergebnis, dass der Schweregrad des LPR bei älteren Patienten signifikant höher ist als bei jüngeren (Lee et al. 2013). Allerdings erfolgte der Vergleich der Altersgruppen nur anhand subjektiver Bewertungsskalen. Friedman et al. unterteilte seine Patienten ebenfalls in Ryan-positiv („LPR“) und Ryan-negativ („Kein LPR“) und fand im Gegensatz zu unserer Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters in den beiden Gruppen (Friedman et al. 2012).

Der Einfluss des Alters bei LPR ist bis heute nicht endgültig geklärt. Mehrere Studien haben darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit von GERD-Komplikationen (Ösophagitis, Barrett-Ösophagus, Strikturen) bei älteren Patienten höher ist (Collen et al. 2015, El-Serag u. Sonnenberg 1997, Lee et al. 2013). Möglicherweise verlieren natürliche Schutzfunktionen mit zunehmendem Alter ihre Wirkung wie der Tonus des unteren und oberen Ösophagussphinkters oder die Ösophagusperistaltik bei der Säureclearance (Chait 2010). Eine Studie mit 90-jährigen asymptomatischen Probanden zeigte eine gestörte Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (Götze 2011, Soergel et al. 1964). Während der kurzen Sphinkterrelaxationen kann das Refluxvolumen zunehmen und proximale Ösophagusabschnitte sowie den La-

ryngopharynx erreichen. Eine unzureichende Säureclearance, die ebenfalls nachgewiesen wurde, ist ein weiterer Faktor, der die Entwicklung einer Refluxerkrankung fördern kann (Soergel et al. 1964). Diese strukturelle Veränderung kann zu einer verlängerten Kontaktzeit der Ösophagusschleimhaut mit dem Mageninhalt führen und somit zur Entwicklung mukosaler Komplikationen beitragen. Neuere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse und wiesen zudem Störungen im Bereich des oberen Ösophagussphinkters nach (Götze 2011, Fulp et al. 1990, Hollis u. Castell 1978). Der obere Ösophagussphinkter kann somit dem Larynx keinen ausreichenden Schutz gegen aufsteigenden Mageninhalt bieten.

5.2 Prävalenz des LPR

In unserer Studie zeigen die Ergebnisse der oropharyngealen 24h-pH-Metrie eine hohe Prävalenz des LPR. So konnte bei knapp der Hälfte (43%) unserer Patienten ein LPR objektiviert werden. Der Prävalenzwert deckt sich etwa mit den Studien von Friedman et al. (2012), Vailati et al. (2013) und Fuchs et al. (2018), die mit derselben Methode eine Prävalenz von 43%, 41% und 48% erhoben.

Hier kann die Frage gestellt werden, ob das Dx-pH-System eventuell zu empfindlich ist und daher eine hohe Anzahl von falsch-positiven Patienten erfasst. Beispielsweise konnten Becker et al. (2012) mit der herkömmlichen pH-Metrie nur bei 9 von 30 (30%) Patienten ein LPR identifizieren. Dagegen wurde mit der oropharyngealen 24h-pH-Metrie bei 19 (60%) Patienten im gleichen Zeitraum ein pathologisches Milieu nachgewiesen.

Es wurde jedoch nachgewiesen, dass es einen Gradienten mit steigendem pH-Wert vom Ösophagus zum Oropharynx gibt, wobei letzterer in der Regel schwach sauer ist und selten einen pH-Wert <4 aufweist (Wiener et al. 2009). Dies könnte ein Grund dafür sein, warum viele Patienten mit Verdacht auf LPR durch das diagnostische Raster einer 2-Kanal-24h-pH-Metrie fallen, in der ein pH-Grenzwert von 4 verwendet wird (Wiener et al. 2009). Folglich ist zur Diagnose eines LPR eine pH-Schwelle von mehr als 4 erforderlich (Ayazi et al. 2009). Und daher wird die oropharyngeale 24h-pH-Metrie im Vergleich zur 2-Kanal-24h-pH-Metrie in der Literatur als sensitiveres Verfahren für die Detektion des LPR beschrieben (Nienstedt et al. 2018, Wiener et al. 2009, Yuksel et al. 2013).

Die Tatsache, dass die 2-Kanal-24h-pH-Metrie weniger LPR-Patienten erfasst und nicht mit den Reflux-Episoden im Oropharynx korreliert, wirft Fragen über die weit hin angenommene Pathogenese des LPR auf. Denn die Studie von Becker et al. (2012) widerlegt die Theorie, dass der Reflux zunächst den Ösophagus passieren

muss, um auf die extraösophagealen Strukturen zu wirken und unterstützt gleichzeitig die Theorie der Schädigung der laryngealen Schleimhaut durch ortsständig produzierte Säure aus Protonenpumpen.

Die Studiengruppe Altman et al. (2003) hat bereits das Vorhandensein von H⁺/K⁺-ATPase-Pumpen in der menschlichen Larynxschleimhaut und den submandibulären Speicheldrüsen nachgewiesen. In einer anderen Studie hingegen konnten laryngeale H⁺/K⁺-ATPasen bei LPR-Patienten nur sporadisch (in einem von 20 Fällen) nachgewiesen werden (Becker et al. 2015), was die klinische Relevanz laryngealer Säureproduktion durch H⁺/K⁺-ATPase-Protonenpumpen in Frage stellt. Allerdings können aufgrund von endoskopischen Entnahmefehlern bei Zufallsbiopsien submuköse Drüsen mit H⁺/K⁺-ATPase-Protonenpumpen leicht übersehen werden, was zuvor beim Barrett-Ösophagus beschrieben wurde (Gatenby et al. 2008).

PH-Abfälle im Larynx und Oropharynx durch laryngeale ATPasen werden nicht mit der 2-Kanal-24h-pH-Metrie erfasst. Das erklärt wiederum die höheren Prävalenzwerte in der oropharyngealen 24h-pH-Metrie, die in dieser Studie und anderen Studien mit ähnlichem Aufbau erhoben wurden.

Allerdings wurden die Normwerte der oropharyngealen 24h-pH-Metrie anhand von asymptomatischen Probanden und bisher nur von vier Arbeitsgruppen ermittelt (Ayazi et al. 2009, Chheda et al. 2009, Feng et al. 2014, Sun et al. 2009). Eine Überprüfung der oropharyngealen Sonde an einem größeren Patientenkollektiv mit LPR-assoziiertes Symptomatik fehlt bis heute (Jungheim u. Ptok 2011).

Somit bleibt die wahre Prävalenz des LPR unklar und wird sehr kontrovers diskutiert. Einige Ärzte vermuten Über- oder sogar Fehldiagnosen bei zahlreichen Patienten. Die Rate falsch-positiver Ergebnisse soll 7 bis 17% betragen (Barry u. Vaezi 2010). Auch sollen symptomlose Probanden einen pH-metrisch gesicherten pharyngealen Reflux aufweisen (Shaker et al. 1995). Ein Problem der kranialen Sonde der 2-Kanal-24h-pH-Metrie sind Trocknungsartefakte, die zu Veränderungen in der pH-Basislinie führen und Pseudorefluxereignisse herbeiführen können (Ayazi et al. 2009, Jungheim u. Ptok 2011). Dies würde die hohe Rate von falsch-positiven Ergebnissen erklären. Bei der oropharyngeale Sonde hingegen reicht die Atemluft aus, um die Funktion der Sonde aufrecht zu erhalten (Ayazi et al. 2009, Jungheim u. Ptok 2011). Somit sind Pseudorefluxereignisse und daraus resultierende Über- bzw Fehldiagnosen in unserer Studie unwahrscheinlich.

Aus phoniatischer und HNO-ärztlicher Perspektive ist es wahrscheinlicher, dass LPR deutlich unterdiagnostiziert ist, da sich zahlreiche Symptome und Pathologien

nur so erklären lassen. Trotz des Fehlens eines diagnostischen Goldstandards können adäquate Antireflux-Therapien hier häufig Linderung herbeiführen (Wei 2016).

5.3 Das Phänomen des Reflux in aufrechter Position

In der dargestellten Studie konnten die pathologischen Refluxereignisse fast ausschließlich in aufrechter Position, d. h. in der Regel am Tage und nicht – wie im Falle von GERD – in der Nacht nachgewiesen werden. Dies entspricht der allgemeinen Hypothese, dass Refluxereignisse bei Patienten mit LPR fast ausschließlich in aufrechter Position auftreten (Mesallam et al. 2013).

Eine Erklärung zu diesem Phänomen lieferten Postma et al. (2001). Die ösophageale Säureclearance, welche einen wichtigen Schutz gegen die Entwicklung einer Refluxösophagitis darstellt, soll bei Patienten mit LPR signifikant besser (schneller) sein als bei Patienten mit GERD. Patienten mit LPR scheinen einen überwiegend aufrechten (tagsüber) Reflux und eine gute Ösophagusmotorik zu haben. Dagegen sollen GERD-Patienten, die in der Regel einen liegenden, nächtlichen Reflux haben, eine schlechtere Ösophagusmotorik aufweisen. Diese Unterschiede liefern einen Erklärungsansatz für die Frage, warum LPR-Patienten in der Regel keine klassischen GERD-Symptome, wie z.B. Sodbrennen, oder endoskopische Zeichen einer Refluxösophagitis zeigen (Postma et al. 2001, Jungheim u. Ptok 2011).

Eine weitere Begründung kam von Hoppo et al. (2012). Sie berichteten in ihrer Studie, dass LPR-Patienten in Rückenlage einen intakten unteren Ösophagussphinkter haben und dieser als Anti-Reflux-Barriere fungiert. In der aufrechten Position jedoch werden durch den erhöhten intraabdominellen Druck die Dehnungsrezeptoren im Magen aktiviert, die eine Relaxation des unteren Ösophagussphinkters auslösen. Daraus resultiert eine Strömung der intragastrischen Luft nach proximal. Dies spricht dafür, dass es sich bei dem hier gemessenen proximalen Refluxereignissen hauptsächlich um aerolisierte Säure handelt, die durch die alleinige 2-Kanal-24h-pH-Metrie nicht erfasst wird (Patel et al. 2016), wohingegen die oropharyngeale 24h-pH-Metrie den Nachweis gasförmiger Refluatate erlaubt.

5.4 Bewertungsskalen

Reflux Symptom Index (RSI)

In unserer Untersuchung erzielte die Mehrheit der Probanden (71%) im RSI-Fragebogen eine pathologisch hohe Punktzahl. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Patienten hauptsächlich wegen ihrer Beschwerden vorstellig waren; insofern ist es nicht überraschend, dass die Patienten insgesamt erhöhte Werte aufwiesen.

Die am häufigsten genannten Symptome waren Schleimbildung, Räusperzwang, Reizhusten und Globus pharyngis. Diese decken sich mit den in der Literatur beschriebenen häufigen Symptomen des LPR. Eine internationale Umfrage unter Mitgliedern der American Bronchoesophagological Association ergab, dass zu den häufigsten LPR-Symptomen Räuspern (98%), anhaltender Husten (97%), Globus pharyngeus (95%) und Heiserkeit (95%) gehören (Book et al. 2002).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung konnten einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen LPR und dem Schweregrad des Reizhustens nachweisen. Unsere Patienten mit pH-metrisch gesichertem LPR leiden signifikant schwerer an chronischem Hustenreiz als Patienten ohne LPR. Hier wird die These vom chronischen Husten als Manifestation des LPR gestützt.

Das Spektrum der möglichen Ursachen des Hustens ist breit gefächert. Auf der Grundlage epidemiologischer Daten aus Kohortenstudien wurde geschätzt, dass chronischer unspezifischer Husten in 21-41% der Fälle mit GERD assoziiert ist (Morice 2002). Bislang haben sich die meisten Studien nur auf saure Refluxepisoden ($\text{pH} < 4$) im Ösophagus konzentriert. Interessanterweise klagten in einer Studie mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten mit vermutetem Refluxhusten über Symptome, die mit LPR zusammenhängen (Everett u. Morice 2007). Studien, die die Impedanzmessung verwendeten, wiesen darauf hin, dass ein schwach saurer Reflux bei einem pH-Wert > 4 ebenfalls Husten auslösen kann. Patterson et al. (2009) zeichneten mit der pharyngealen Impedanzmessung 142 schwach saure Refluxepisoden auf, dagegen wurden in derselben Studie mit konventionellen 24h-pH-Metrie nur 2 saure Refluxepisoden erfasst. Des Weiteren wurden von Patterson et al. (2009) gezeigt, dass die schwach sauren Refluxepisoden, die den Pharynx erreichen, mit Symptomen verbunden waren. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der pharyngeale Reflux ein wichtiger Parameter für die Entstehung von Hustensymptomen ist. Der schwach saure Reflux ist mindestens so wichtig wie der saure Reflux. Somit erweist sich die oropharyngeale 24h-pH-Metrie, die eine hohe Empfindlichkeit gegenüber schwach-sauren Refluaten aufweist, als ein sensitives Verfahren zur Erfassung der Patienten mit chronischem Husten.

Reflux Finding Score (RFS)

Laryngoskopisch führend gemäß RFS ist in der vorliegenden Arbeit die Laryngitis posterior (92,3%) und das Schleimhauterythem (84,1%). Laryngitis posterior gilt als ein häufiges Zeichen des LPR (Ford 2005). Die Studienergebnisse von Ulualp et al. (1999) zeigen, dass die Prävalenz von Refluxereignissen und die pharyngeale Säureexpositionszeit bei Patienten mit Laryngitis posterior entweder isoliert oder in Kombination mit anderen pathologischen Befunden signifikant höher sind als bei Patienten mit isolierten HNO-Erkrankungen ohne Vorliegen einer Laryngitis posterior sowie bei gesunden Kontrollpersonen. Diese Ergebnisse führten dazu, dass die Laryngitis posterior von HNO-Ärzten und Phoniatern als ein wichtiges Anzeichen für Reflux-induzierte Störungen des Aerodigestivtrakts interpretiert wird (Ulualp et al. 1999). Und auch Erytheme des Kehlkopfes zählen zu den häufigsten Befunden eines LPR. Dies wurde in einer Umfrage mit ca. 2.000 Gastroenterologen und HNO-Ärzten bestätigt (Ahmed et al. 2006).

Bei der Auswertung unserer Ergebnisse wurde intuitiv ein gewisses Maß an Übereinstimmung zwischen den Diagnoseinstrumenten erwartet. Denn Belafsky et al. (2001) fanden beim RFS heraus, dass in einer Serie von 40 LPR-Patienten, die pH-metrisch überwacht wurden, ein Score von über 7 mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit einen LPR in der pH-Metrie zur Folge hat. Auch kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der RSI-Fragebogen eine hohe Reproduzierbarkeit und Validität für die Diagnose von Reflux aufweist, wenn ein RSI-Score >13 als abnormal definiert wird. So war der mittlere RSI-Wert bei LPR-Patienten signifikant höher als bei den gesunden Kontrollenprobanden ($p < 0,001$) (Belafsky et al. 2002). Darüber hinaus beschreibt die Stellungnahme der American Academy of Otolaryngology, dass die Diagnose des LPR auf der Grundlage der Symptome und der Kehlkopfbefunde gestellt werden kann und die pH-Metrie erst dann eingesetzt werden kann, wenn die Diagnose des LPR fraglich ist (Gooi et al. 2015).

Allerdings bestand in unserer Arbeit keine Korrelation zwischen dem RSI und RFS. Dies bestätigen auch die Ergebnisse einiger früherer Studien (Chen et al. 2018, Gugatschka et al. 2008, Musser et al. 2011). Auch stehen in der dargestellten Studie die Messergebnisse der oropharyngealen 24h-pH-Metrie nicht im Zusammenhang mit den subjektiven Symptomen und den Untersucher-abhängigen endoskopischen Befunden.

5.4.1 Unspezifische Symptome und Befunde des LPR

Zu begründen sind die aufgezeigten Diskrepanzen durch die mangelnde Spezifität der otorhinolaryngealen Symptome und Befunde, die nicht sofort auf das Vorliegen von LPR schließen.

LPR-Symptome können in Verbindung mit anderen Erkrankungen des Larynx oder sogar bei laryngektomierten Patienten gefunden werden (Sittel 2003). Außerdem berücksichtigt der RSI keine weiteren LPR-Symptome wie Halsschmerzen, Odynophagie, Völlegefühl/Druck im Ohr und Mundgeruch (Avincsal et al. 2016, Lechien et al. 2019).

Hervorzuheben ist, dass das subglottische Ödem in der vorliegenden Studie signifikant häufiger und mit einem signifikant höheren Schweregrad in der Patientengruppe ohne pH-metrisch nachgewiesenem LPR angegeben wurde. Weiterhin wurden Erytheme und posteriore Laryngitis bei Patienten mit unauffälliger pH-Metrie häufiger dokumentiert, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Man kann daraus schlussfolgern, dass nicht bei allen Patienten mit laryngealen Auffälligkeiten, die mit LPR in Zusammenhang gebracht werden, eine Refluxkrankheit zugrunde liegt.

Eine prospektive Studie ergab, dass 80 bis 90% der gesunden Kontrollen ein oder mehrere Anzeichen einer Reizung der Larynxmukosa bei der Laryngoskopie aufwiesen (Milstein et al. 2005). Darüberhinaus berichteten Randhawa et al. (2009) über das Vorhandensein von LPR-assoziierten endoskopischen Befunden in Zusammenhang mit anderen Ätiologien, wie Sinusitis, Stimmmissbrauch und Rauchen (Randhawa et al. 2009). Zudem deuteten Randhawa et al. (2009) darauf hin, dass die durch eine Allergie ausgelöste Laryngitis fälschlicherweise als LPR diagnostiziert wird, da die Zahl der Patienten mit chronischer Laryngitis mit positivem Hautpricktest mehr als dreimal so hoch war als die Zahl der Patienten mit positiven Ergebnissen im Reflux Symptom Index und Reflux Finding Score.

5.4.2 Subjektive Symptom- und Befundscores

Ferner kann der schwache Zusammenhang der Diagnosetools durch die Subjektivität der Symptom- und Befund-Scores, die von der Einschätzung des Patienten und von der Beurteilung des Untersuchers abhängen, erklärt werden.

Die Datenerhebung in Form eines Patienten-Fragebogens ist kritisch zu hinterfragen, da zahlreiche Fehlerquellen vorliegen können. Beispielsweise fehlen Fragen zur Dauer und Häufigkeit der angegebenen Symptome, was die Sensitivität des RSI

mindert. Ferner sind Angaben zur Schwere der Symptome, wie „massive Beschwerden“ oder „keine Beschwerden“, abhängig vom Bildungsstand und von der Einstellung des Patienten gegenüber Krankheit, Gesundheit und Selbstwahrnehmung. Laut Oyer et al. (2009) geben Patienten mit Angstzuständen und Depressionen im Vergleich zum Normalkollektiv viel höhere RSI-Werte an. Dieses Instrument könnte somit Patienten überidentifizieren, was zu einem fälschlich erhöhten Score führen kann. Da die Bewertung der Symptome ausschließlich vom subjektiven Empfinden des Patienten abhängt, ist der RSI nicht aussagekräftig genug.

Ebenso unterliegen die klinischen Befunde ausschließlich der subjektiven Bewertung durch den behandelnden Mediziner. In der vorliegenden Studie waren sehr erfahrene Behandler an der RFS-Erhebung beteiligt. Es wurde von Belafsky et al. (2001) eine zufriedenstellende Konkordanz des RFS bei unterschiedlichen Untersuchern gezeigt. Allerdings deuten die Ergebnisse von Branski et al. (2002) darauf hin, dass verschiedene HNO-Ärzte in ihrer Bewertung der laryngoskopischen Befunde, die mit LPR assoziiert sein könnten, signifikant variieren. Diese Subjektivität bringt eine deutliche Variabilität in der genauen laryngoskopischen Diagnose hinsichtlich LPR mit sich.

5.4.3 Probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren

Die hohe Variabilität der subjektiven Symptom- und Befund-Scores legt den Schluss nahe, dass Fragenindizes und/oder endoskopische Verfahren allein wenig aussagekräftig sind, um damit eine probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren zu rechtfertigen.

Darüber hinaus fehlen aussagekräftige Studien, welche die Effizienz einer säure-suppressiven Therapie bei LPR beweisen. Zu bedenken ist, dass viele Studien keine signifikanten Vorteile gegenüber Placebos aufzeigen konnten. Noordzij et al. (2001) untersuchte die Wirkung von Omeprazol in einer placebokontrollierten und randomisierten Doppelblindstudie. Die refluxbedingten Symptome verbesserten sich in der Gruppe mit Omeprazoltherapie, aber nicht in der Gruppe mit Placebotherapie. Jedoch änderten sich die endoskopischen Befunde weder in der einen noch in der anderen Gruppe signifikant.

In der Studie von Friedman et al. (2013) wurde der Therapieerfolg einer zweimal täglichen Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren mittels oropharyngealer 24h-pH-Metrie überprüft. Hierfür wurden 56 symptomatische Patienten herangezogen. Die Ryan-Scores normalisierten sich nach der Behandlung nur bei 26 Patienten (46,4%).

Angesichts der schlechten Datenlage zur Wirksamkeit der Säuresuppression bei der Behandlung von LPR hat die American Gastroenterological Association ausdrücklich von der empirischen Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren bei Verdacht auf LPR abgeraten, es sei denn, es bestehen begleitende Symptome einer GERD (Kahrilas et al. 2008).

Weiterhin wurden über unerwünschte Nebenwirkungen bei einer Langzeit-, aber auch Kurzzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren berichtet (Mössner 2016). Unter anderem kann es insbesondere bei älteren Patienten zu einer durch Hypochlorhydrie ausgelösten Kalziummalabsorption kommen, was zu einem sekundären Hyperparathyroidismus führen kann (Jungheim u. Ptok 2011). Dies hat einen vermehrten Knochenabbau mit Osteoporose und Knochenfrakturen zur Folge (Chapman et al. 2011). Die Nebenwirkungen gelten nicht für die kurzzeitige Anwendung von Standarddosierungen, können aber bei höheren Dosen (2-fache Standarddosis und mehr) über längere Zeiträume von mehreren Monaten bis zu einigen Jahren in Erscheinung treten (Jungheim u. Ptok 2011). Außerdem kann die Wirkung von Clopidogrel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren vermindert sein (Ho et al. 2009). Zudem können chronische Nierenerkrankungen, akute Nierenerkrankungen, Hypomagnesiämie, Clostridium difficile Infektionen wie auch Pneumonien durch erhöhte bakterielle Kolonisation im Magen auftreten (Schoenfeld u. Grady 2016). Laut Gomm et al. (2016) kann eine langfristige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren zu Demenzerkrankungen führen. Zu beachten ist ebenfalls, dass nach dem Absetzen der säurehemmenden Medikamente die Säureproduktion zunächst stärker ist als zuvor. Durch den sogenannten Rebound-Effekt kann es zu einer Verschlimmerung der Symptome des LPR kommen (Reimer et al. 2009).

Ferner sollten auch ökonomische Aspekte berücksichtigt werden. Die mit LPR verbundenen Kosten sollen bis zu 5,6-mal höher als die von GERD sein und machen Reflux insgesamt zu einer der teuersten medizinischen Erkrankungen. Mehr als die Hälfte dieser Kosten sind allein auf Medikamente zurückzuführen (Francis et al. 2013). Dies ist nicht überraschend, da noch heute auf eine empirische Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren nach symptombasierter Diagnose zurückgegriffen wird. Hätten in der vorliegenden Studie alle Patienten mit erhöhten RSI-Werten zuerst eine empirische Therapie erhalten, so hätten 71% der Patienten Protonenpumpeninhibitoren für mehrere Monate einnehmen müssen. Allerdings konnte mit Hilfe der oropharyngealen 24h-pH-Metrie bei 40,6% der Patienten mit kritischen RSI-Werten ein schwerer LPR ausgeschlossen werden. So wäre eine medikamentöse Behandlung bei diesen Patienten wahrscheinlich unnötig gewesen.

5.5 Pathogenese des LPR

Jedoch werden bei der oropharyngealen 24h-pH-Metrie Patienten mit nur leichtem Reflux oder einer schädigenden Pepsineinwirkung nicht berücksichtigt. Es wird diskutiert, dass Verdauungsenzyme bei höheren als den vom Ryan-Score erfassten pH-Werten eine laryngopharyngeale Schleimhautschädigung verursachen und so bereits früher klinische Auffälligkeiten auftreten können. Dies wäre ein weiterer Grund für den schwachen Zusammenhang zwischen den Symptomen, den klinischen Anzeichen und der oropharyngealen 24h-pH-Metrie.

Lange wurde nur die Salzsäure (HCl) als Ursache der Beschwerden angesehen. Erst in den letzten Jahren haben sich in der Forschung neue Erkenntnisse zur Entstehung des LPR ergeben. Es wurde festgestellt, dass vor allem die Kombination aus Salzsäure und Pepsin eine laryngeale Gewebeirritation hervorruft (Jungheim u. Ptok 2011).

Pepsin ist das wichtigste proteolytische Enzym im Magen. Seine inaktive Vorstufe ist das von den Hauptzellen der Magenschleimhaut sezernierte Pepsinogen. Das Vorhandensein von Salzsäure (HCl) im Magenlumen schafft die saure Umgebung, die es dem Pepsinogen ermöglicht, sich zu entfalten und sich autokatalytisch zu spalten, wodurch das aktive Protein, also das Pepsin, entsteht (Bardhan et al. 2011). In einer Studie von Johnston et al. (2004) konnten bei 8 von 9 LPR-Patienten in Gewebeproben vom Kehlkopf Pepsin nachgewiesen werden. In Proben von gesunden Probanden wurde hingegen kein Pepsin nachgewiesen.

Pepsin ist maximal aktiv bei einem pH-Wert von 2, hat aber eine Aktivität bis zu einem pH-Wert von 6,5. Ab einem pH-Wert von 6,5 ist es inaktiv und bleibt bis zu einem pH-Wert von 8 stabil. Kommt es zu einem erneuten Abfall des pH-Werts durch Refluxepisoden oder Wasserstoffionen, die aus anderen Quellen, wie z.B. Nahrung, entnommen werden können, wird das zuvor inaktive Enzym reaktiviert (Johnston et al. 2007).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Pepsin über rezeptorvermittelte Endozytose in das Epithel von Hypopharynx und Larynx eindringen kann (Johnston et al. 2006). Inaktives Pepsin könnte möglicherweise von laryngealen Epithelzellen aufgenommen und in intrazellulären Kompartimenten bei niedrigen pH-Werten aktiviert werden und so zu intrazellulären Schäden führen. Die Einwirkung von Pepsin auf Hypopharynxzellen bei einem pH-Wert von 7 induziert nachweislich die Expression mehrerer proinflammatorischer Zytokine und Rezeptoren (Johnston et al. 2009).

Außerdem wurde gezeigt, dass die Exposition des Kehlkopfepithels mit Pepsin die schützenden Proteine wie die Carboanhydrase Typ III abbaut (Johnston et al. 2009).

Das Metalloenzym Carboanhydrase Typ III hat eine wichtige Schutzfunktion im Epithel des Larynx. In den Zellen der Ösophagus- und der Larynxschleimhaut wandelt das Carboanhydrase Typ III Kohlenstoffdioxid in Bikarbonat-Ionen um. Die Bikarbonat-Ionen können anschließend an Wasserstoff-Ionen binden. So werden schädigende, saure Verdauungssäfte neutralisiert und der pH-Wert angehoben (Johnston et al. 2004).

Während im Ösophagus die Konzentration von Carboanhydrase Typ III hoch ist, konnte dieses Enzym im Larynx bei der Anwesenheit des Pepsins nur in der hinteren Kommissur nachgewiesen werden (Johnston et al. 2003). Das Fehlen der protektiven Wirkung der Carboanhydrase Typ III in anderen Bereichen des Larynx, wie z.B. an den Stimmlippen, führt zu einer erhöhten Anfälligkeit dieser Region gegenüber Reflux.

Bei der oropharyngealen 24h-pH-Metrie wird ein separater Score für die aufrechte Position und die Rückenlage berechnet, wobei ein Schwellenwert von pH <5,5 für die aufrechte Position und pH <5 für die Rückenlage verwendet wird. Ein Ryan-Score von >9,4 in aufrechter Position und >6,8 in Rückenlage zeigt eine abnorme Säurebelastung an. Derartig erhöhte Werte treten bei Patienten mit schwerer Säureexposition auf. Patienten mit nur leichtem Reflux oder einer schädigenden Pepsineinwirkung haben hingegen normale Ryan-Scores. Reaktiviertes Pepsin kann daher auch bei einer normalen Dx-pH-Untersuchung eine Rolle spielen.

Während neuere Forschungen beschreiben, dass vor allem die Kombination von Pepsin und Säure eine laryngeale Schädigung verursacht, haben nur wenige Studien die Rolle des nicht-sauren duodenogastroösophagealen Refluxes (DGER) berücksichtigt. Es konnte nachgewiesen werden, dass auch Gallensäuren, die in den Hepatozyten der Leber gebildet werden, Veränderungen an der Larynxschleimhaut hervorrufen können (Sasaki et al. 2005). In einer Untersuchung wurden die Kehlkopfschleimhäute von Ratten mit Taurocholsäure und Chenodeoxycholsäure bei einem Bereich von pH 1,5 bis 7,4 in Kontakt gebracht. Taurocholsäure verletzte die Kehlkopfschleimhaut bei einem pH-Wert von 1,5 (Sasaki et al. 2005). Interessanterweise verursachte Chenodeoxycholsäure auch bei einem pH-Wert von 7,4 eine starke Entzündung im Larynx (Sasaki et al. 2005). Gallensäuren können also Veränderungen an der Larynxschleimhaut hervorrufen, sowohl in saurem als auch in nicht-saurem Milieu. Konjugierte Gallensäuren schädigen die Schleimhaut bei nied-

rigem pH-Wert (1,2 bis 1,5), während die unkonjugierte Gallensäure Chenodeoxycholsäure bei einem pH-Wert von 7 oder höher aktiv ist (Sasaki et al. 2005). Es bleibt jedoch zu klären, ob derselbe Mechanismus im menschlichen Kehlkopf auftritt.

Refluat sind möglicherweise nicht der einzige ursächliche Faktor für Symptome die denen des LPR ähneln. So können die extraösophagealen Symptome verschiedene Ursachen haben.

Hervorzuheben ist die Stimulation eines komplexen Systems von Reflexen, die zu extraösophagealen Manifestationen führen kann. Die Innervation von Speiseröhre und Kehlkopf erfolgt über die Äste des Nervus vagus. Im Ösophagus enthält der Nervus vagus exzitatorische Neuronen, die eine Kontraktion verursachen (Lee et al. 2016). Werden diese stimuliert, kann über Chemorezeptoren und Nozizeptoren ein reflexiver Rückkopplungsmechanismus in das Hustenzentrum in der Medulla ausgelöst werden (Francis u. Vaezi 2015). Anschließend werden efferente Nerven aktiviert und reflexiver Husten hervorgerufen. Derartiger Husten verursacht eine Stimmlippenreizung, die zu weiteren Symptomen wie Heiserkeit, Globusgefühl und Befunden wie Ödem und Erythem führt, die in der Laryngoskopie sichtbar sind (Altman et al. 2015). Bei diesem Mechanismus ist ein proximaler Rückfluss von Magensaft oder sauren Aerosolen nicht notwendig, um Schädigungen hervorzurufen (Yamasaki u. Fass 2017). Somit ist hier der Befund in der oropharyngealen 24h-pH-Metrie häufig unauffällig.

Ferner kann das Vorliegen einer ektopen Magenschleimhaut zu LPR-Symptomen führen. Bei dieser Entität handelt es sich um einzelne kleine oder größere Magenschleimhautinseln, die sich unmittelbar unterhalb des oberen Ösophagusphinkters finden. Deshalb wird die angeborene Anomalie endoskopisch leicht übersehen und somit auch unterschätzt. Dabei wird eine Prävalenz von bis zu 11% angegeben (Karagöz u. Karaman 2019, von Rahden et al. 2004). Betroffene können LPR-assoziierte Symptome wie Dysphagie, Halsbrennen, Globusgefühl, ständiges Räuspern, Heiserkeit und Husten aufweisen (Georges et al. 2011). Chong et al. (2010) wiesen mit Hilfe der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie bei 26 ihrer 462 Patienten ektoper Magenschleimhaut im Ösophagus nach. Davon gaben 73% der Betroffenen Symptome eines LPR an, während nur 26% der Patientengruppe ohne ektoper Magenschleimhaut über LPR-Symptome berichteten. Eine andere Studie zeigte, dass LPR-Symptome bei Patienten mit ektoper Magenschleimhaut nach einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren abklingen (Yamada et al. 2017). Dies legt nahe, dass ektoper Magenschleimhautinseln durch Säuresekretion die Symptome eines LPR verursachen können (Schumpelick et al. 2006). Allerdings sollen Magenschleimhautinseln nicht immer säuresezernierende Parietalzellen

enthalten. Oft sind es Misch-Metaplasien aus intestinaler und gastraler Mukosa, Kardia-, Korpus-, Antrum- und präpylorischer Schleimhaut (Schneider u. Friese 2020). Protonenpumpeninhibitoren wären bei allein mukosproduzierender Schleimhaut nicht wirksam (Schneider u. Friese 2020). Trotz des möglichen Fehlens von Parietalzellen in der ektopen Magenschleimhaut sollte man differentialdiagnostisch an solch eine Pathologie denken, da eine Mukosproduktion alleine auch ein Globusgefühl, welches ebenfalls zu den LPR-assoziierten Symptomen gehört, verursachen kann (Meining u. Bajbouj 2016, Schneider u. Friese 2020). Die Rolle der ektopen Magenschleimhaut bei der Entwicklung extraösophagealer Refluxsymptome sollte Gegenstand von zukünftigen Forschungsprojekten sein, da insbesondere eine Prävalenz von bis zu 11% angegeben wird.

5.6 Fazit

Die hohe Nachfrage nach pH-Metrie Terminen in der Tagesklinik zeigt, dass Patienten und niedergelassene Ärzte ein starkes Interesse an der Abklärung eines LPR haben. Dies sollte Anlass dazu geben, entsprechende diagnostische Verfahren im klinischen Alltag zu implementieren.

Bei der Auswertung unserer Ergebnisse wurde ein gewisses Maß an Übereinstimmung zwischen den Angaben der Patienten (RSI) und den laryngoskopischen Befunden (RFS) sowie diesen und den Ergebnissen der oropharyngealen 24h-pH-Metrie erwartet. Jedoch konnte keine Korrelation zwischen den Diagnoseinstrumenten identifiziert werden. Zudem finden bei der oropharyngealen 24h-pH-Metrie Patienten mit nur leichtem Reflux oder einer schädigenden Pepsineinwirkung keine Beachtung. Des Weiteren wurde die oropharyngeale 24h-pH-Metrie bislang in wenigen Studien eingesetzt.

Somit bleibt die diagnostische Wertigkeit der oropharyngealen 24h-pH-Metrie ungewiss. Trotzdem sollte bei dem Verdacht auf LPR eine multimodale Diagnostik erfolgen. So sollte zusätzlich zur Anamnese, zu den Fragenindizes und zur Endoskopie auch eine oropharyngeale 24h-pH-Metrie durchgeführt werden – insbesondere für die Patienten, die wegen ihrer oropharyngolaryngealen Symptome mehrere Ärzte aus verschiedenen Fachrichtungen aufgesucht haben. Denn mit der oropharyngealen 24h-pH-Metrie konnte auf einfache Weise bei 43% unserer Patienten ein LPR diagnostiziert werden. Die Methode kann somit zur Diagnostik des LPR beitragen. Dagegen ist die probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren nicht zur Diagnostik geeignet.

Zur Klärung der offenen Fragen sollte insbesondere der Pathomechanismus des LPR weiter erforscht werden. Die Entstehung der laryngopharyngealen Symptome ist noch immer unklar und erschwert somit die Entwicklung eines diagnostischen Goldstandards. Weiterhin sollten weitere, breit angelegte Studien nach validen diagnostischen Verfahren für den LPR forschen. Hierzu sollte die oropharyngeale 24h-pH-Metrie an größeren Patientenkollektiven weiter untersucht und validiert werden. Interessant wäre es, das Ansprechen der Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren durch den wiederholten Einsatz der oropharyngealen 24h-pH-Metrie zu überprüfen.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Diagnostik des LPR stellt sich für den Untersucher schwierig dar, da es bis heute kein standardisiertes, diagnostisches Verfahren gibt. Die zur Verfügung stehenden Messinstrumente sind meist subjektiv, schwach reproduzierbar und nicht validiert. Mit der oropharyngealen 24h-pH-Metrie steht eine technische Untersuchung zur Verfügung, die erstmals eine aussagekräftige Bestimmung der sowohl flüssigen als auch aerosolisierten Säure in Larynxnähe ermöglicht. Ziel unserer Studie war es, die Zusammenhänge zwischen (a) den subjektiven, refluxassoziierten Beschwerden und den klinischen Befunden von Patienten sowie (b) diesen und den Ergebnissen der oropharyngealen 24h-pH-Metrie zu untersuchen.

Material und Methoden: Die Studie umfasst 207 Patienten (mittleres Alter $52,6 \pm 16,3$, m 37,7%, w 62,3%), die im Zeitraum zwischen November 2014 und März 2018 zur oropharyngealen 24h-pH-Metrie vorstellig wurden. Alle Patienten füllten den Reflux Symptom Index (RSI)-Fragebogen aus. Im Anschluss daran wurde mittels flexibler Laryngoskopie der Reflux Finding Score (RFS) erhoben. Zur objektiven Messung des LPR wurde die oropharyngeale 24h-pH-Metrie durchgeführt. Ein Ryan-Score, der größer als 9,41 in aufrechter Lage und/oder größer als 6,80 liegend ist, verweist auf einen LPR.

Ergebnisse: Bei knapp der Hälfte (43%) unserer Patienten wurde ein LPR objektiviert. Hierbei wiesen 86 (97,7%) Patienten einen Reflux ausschließlich in aufrechter Position auf. Die häufigsten LPR-assoziierten Symptome der Studiengruppe waren übermäßige Schleimbildung, Räusperzwang, belästigender Hustenreiz und Globus pharyngis. Die häufigsten Larynxbefunde waren die Laryngitis posterior und das Schleimhauterythem. Eine Korrelation von RSI und Ryan-Score bestand nicht. Der Ryan-Score war bei 42,9% der insgesamt 147 Patienten mit einem RSI >13 erhöht. Ebenso war der Zusammenhang zum RFS schwach. So wiesen 39% der 87 Patienten mit einem RFS >7 einen erhöhten Ryan-Score auf. Auch zeigten der RSI und RFS keine signifikante Assoziation zueinander.

Schlussfolgerung: Die hohe Prävalenz des LPR in der oropharyngealen 24h-pH-Metrie zeigt, dass die oropharyngeale 24h-pH-Metrie ein wertvolles diagnostisches Verfahren darstellt, um die Säureexposition objektiv zu erfassen. Die pathologischen Refluxereignisse konnten fast ausschließlich in aufrechter Position nachgewiesen werden. Dies entspricht der allgemeinen Hypothese, dass Refluxereignisse bei Patienten mit LPR hauptsächlich gasförmig sind. Zu begründen ist der schwache Zusammenhang zwischen dem Ryan-Score, dem RSI und RFS durch die mangelnde Spezifität der subjektiven Symptome und Befunde. Ferner werden bei der oropharyngealen 24h-pH-Metrie Patienten mit nur leichtem Reflux oder einer schädigenden Wirkung von Verdauungsenzymen nicht berücksichtigt. Trotz offener Fragen ist bei dem Verdacht auf LPR eine multimodale Diagnostik zu empfehlen, das neben der Anamnese, dem Einsatz von Fragenindizes und endoskopischer Verfahren auch eine oropharyngeale 24h-pH-Metrie beinhaltet.

6. Abstract

Background: Diagnostic confirmation of predominantly gaseous LPR is challenging, as there is no standardized diagnostic procedure available to date. The available measuring instruments are mostly subjective, weakly reproducible and not validated. With oropharyngeal 24h-pH-monitoring a technical examination is available, which for the first time allows a reliable determination of both liquid and aerosolized acidity near the larynx. The aim of our study was to investigate the relationships between (a) subjective reflux-associated complaints and clinical findings and (b) these and the results of oropharyngeal 24h-pH-monitoring.

Material and Methods: The study included 207 patients (mean age 52.6 ± 16.3 , m 37.7%, f 62.3%) who came for oropharyngeal 24h-pH-monitoring between November 2014 and March 2018. All patients completed the Reflux Symptom Index (RSI) questionnaire. Subsequently, flexible laryngoscopy was used to collect the Reflux Finding Score (RFS). For objective measurement of LPR, oropharyngeal 24h-pH-monitoring was performed. A Ryan score greater than 9.41 in the upright position and/or greater than 6.80 supine indicates LPR.

Results: LPR was detected in almost half (43%) of our patients, 86 (97.7%) of which had reflux exclusively in the upright position. The most common LPR-associated symptoms in the study group were post-nasal drip, throat clearing, coughing, and globus sensation. Most common laryngoscopic findings according to RFS were posterior laryngitis and mucosal erythema. There was no correlation between RSI and Ryan score. The Ryan score was positive in 42.9% of the total 147 patients with RSI >13. Similarly, the correlation with RFS was weak. Thus, 39% of the 87 patients with an RFS >7 had a positive Ryan score. Also, the RSI and RFS showed no significant correlation with each other.

Conclusion: The increased prevalence of LPR in our study indicates that oropharyngeal 24h-pH-monitoring is a valuable diagnostic method to objectively assess acid exposure. Pathologic reflux events were detected almost exclusively in the upright position. This is consistent with the general hypothesis that reflux events in patients with LPR occur almost exclusively in the upright position and are mainly gaseous. No correlation could be identified between the objective measurement results of oropharyngeal 24h-pH-monitoring, subjective symptoms (RSI) and endoscopic findings (RFS). The discrepancies can be explained by the lack of specificity of the subjective symptoms and findings. Furthermore, oropharyngeal 24h-pH-monitoring does not include patients with only mild reflux or a damaging effect of digestive enzymes. Nevertheless, when LPR is suspected, a multimodal diagnostic approach is recommended, including history taking, the use of symptom questionnaires and endoscopic procedures, as well as oropharyngeal 24-h pH-monitoring.

7. Literaturverzeichnis

- Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, Vaezi MF (2006) Chronic Laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *The American Journal of Gastroenterology*. 101(3):470–478.
- Akbayir N, Sökmen M, Batur Calis A, Bölükbas C, Erdem L, Alkim C, Sakiz D, Mungan Z (2009) Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus: could this play a role in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in a subgroup of patients with posterior laryngitis? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 40:1149–1156.
- zitiert nach Albrecht P (2018) Präparation humaner Kehlköpfe zur Klärung der Lagebeziehung zwischen M. cricoarytaenoideus lateralis und M. thyroarytaenoideus sowie der am Aryknorpel inserierenden Taschenfaltemuskeln. Medizinische Dissertation. Medizinische Fakultät der Universität Hamburg, Hamburg, S.3-4.
- Altman KW, Kenneth Haines 3rd G, Hammer ND, Radosevich JA (2003) The H⁺/K⁺-ATPase (proton) pump is expressed in human laryngeal submucosal glands. *The Laryngoscope*. 113(11):1927–1930.
- Altman KW, Noordzij P, Rosen CA, Cohen S, Sulica L (2015) Neurogenic cough. *The Laryngoscope*. 125:1675–1681.
- Amin MR, Postma GN, Johnson P, Digges N, Koufman JA (2001) Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 125(4):374–378.
- Avincsal MO, Altundag A, Ulusoy S, Dinc ME, Dalgic A, Topak, M (2016) Halitosis associated volatile sulphur compound levels in patients with laryngopharyngeal reflux. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 273(6):1515–1520.
- Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, Tang AL, Zehetner J, Leers JM, Oezcelik A, Abate E, Banki F, DeMeester SR, DeMeester TR (2009) A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 13(8):1422–1429.

- Bajbouj M (2012) Diagnostik und Therapie atypischer Refluxsymptome bei fehlendem PPI-Ansprechen. *HNO*. 60(3):193–199.
- Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW (2011) Reflux Revisited: Advancing the Role of Pepsin. *International Journal of Otolaryngology*. DOI: 10.1155/2012/646901.
- Barry DW, Vaezi MF (2010) Laryngopharyngeal Reflux: more questions than answers. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 77(5):327–334.
- Becker V, Drabner R, Graf S, Schlag C, Nennstiel S, Buchberger AM, Schmid RM, Saur D, Bajbouj, M. (2015) New aspects in the pathomechanism and diagnosis of the laryngopharyngeal reflux-clinical impact of laryngeal proton pumps and pharyngeal pH metry in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*. 21(3):982.
- Becker V, Graf S, Schlag C, Schuster T, Feussner H, Schmid RM, Bajbouj M (2012) First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/Impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 16(6):1096–1101.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA (2001) The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *The Laryngoscope*. 111(8):1313–1317.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA (2002) Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Journal of Voice*. 16(2):274–277.
- Belafsky PC, Vaezi MF (2006) Treatment of chronic throat symptoms with PPIs should be preceded by pH monitoring. *The American Journal of Gastroenterology*. 101(1):6–11.
- Block B, Schachschal G, Schmidt HH (2005) *Der Gastroskopie-Trainer: Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Ösophago-, Gastro- und Duodenoskopie*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 35.
- Boenninghaus H, Lenarz T (2012) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, 14. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 271-285.
- Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL (2002) Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *The Laryngoscope*. 112(8):1399–1406.

- Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J (2002) The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *The Laryngoscope*. 112(6):1019–1024.
- Brehmer D (2017) Laryngopharyngeal reflux: what do we know? *Annals of Clinical Case Reports*. 2:1345.
- Campagnolo A, Priston J, Thoen R, Medeiros T, Assunção A (2013) Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment and latest research. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 18(02):184–191.
- Carroll TL, Nahikian K, Asban A., Wiener D (2016) Nissen fundoplication for laryngopharyngeal reflux after patient selection using dual pH, full column impedance testing. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 125(9):722–728.
- Chait MM (2010) Gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2(12):388.
- Chapman DB, Rees CJ, Lippert D, Sataloff RT, Wright SC (2011) Adverse effects of long-term proton pump inhibitor use: a review for the otolaryngologist. *Journal of Voice*. 25(2):236–240.
- Chen M, Hou C, Chen T, Lin Z, Wang X, Zeng Y (2018) Reflux symptom index and reflux finding score in 91 asymptomatic volunteers. *Acta Oto-Laryngologica*. 138(7):659–663.
- Cherry J, Margulies SI (1968) Contact ulcer of the larynx. *The Laryngoscope*. 78(11):1937–1940.
- Chheda NN, Seybt MW, Schade RR, Postma GN (2009) Normal values for pharyngeal pH monitoring. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 118(3):166.
- Chong VH, Jaliyal A (2010) Heterotopic gastric mucosal patch of the esophagus is associated with higher prevalence of laryngopharyngeal reflux symptoms. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 267:1793–1799.

- Collen M, Abdulian J, Chen Y (1995) Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy. *The American Journal of Gastroenterology*. 90(7):1053.
- Costa HO, Neto OM, Eckley CA (2005) Is there a relationship between the pH and volume of saliva and esophageal pH-metry results? *Dysphagia*. 20(3):175–181.
- El-Serag H, Sonnenberg, A (1997) Associations between different forms of gastroesophageal reflux disease. *Gut: The Journal of the British Society of Gastroenterology: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 41(5):594.
- Evans, JD (1996) Straightforward statistics for the behavioral sciences. *Journal of the American Statistical Association*. 91(436):1750.
- Everett CF, Morice AH (2007) Clinical history in gastroesophageal cough. *Respiratory Medicine*. 101(2):345.
- Farrokhi F, Vaezi MF (2007) Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Oral Diseases*. 13(4):349–359.
- Faruqi S, Sedman P, Jackson W, Molyneux I, Morice AH (2012) Fundoplication in chronic intractable cough. *Cough*. 8(1):3.
- Fass R, Hell R, Sampliner RE, Pulliam G, Graver E, Hartz V, Johnson C, Jaffe P (1999) Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Digestive Diseases and Sciences*. 44(11):2263–2269.
- Feng G, Wang J, Zhang L, Liu Y (2014) A study to draw a normative database of laryngopharynx pH profile in chinese. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 20(3):347-351.
- Ford, CN (2005) Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 294(12):1534.
- Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Hagaman D, Holzman MD, Vaezi MF (2011) Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *The Laryngoscope*. 121(9):1902–1909.

- Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, Choksi Y, Jiramongkolchai P, Ogbeide E, Tran C, Goutte M, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF (2013) High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *American Journal of Gastroenterology*. 108(6):905–11.
- Francis DO, Vaezi MF (2015) Should the reflex be reflux? Throat symptoms and alternative explanations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 13:1560–1566.
- Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Kelley K, Taylor R, Darling R, Taylor D, Fisher M, Maley A (2012) The value of routine pH monitoring in the diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 146(6):952–958.
- Friedman M, Pott TR, Waxman J (2013) Does PPI therapy normalize pH in laryngopharyngeal reflux patients? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 149(2S):P84.
- Fuchs HF, Müller DT, Berth F, Maus MK, Fuchs C, Dübbbers M, Schroeder W, Bruns CJ, Leers JM (2018) Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring—correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the Esophagus*. 31(10):1–8.
- Fulp SR, Dalton CB, Castell JA, Castell DR (1990) Aging-related alterations in human upper esophageal sphincter function. *American Journal of Gastroenterology*. 85:1569–72.
- Gatenby P, Ramus J, Caygill C, Shepherd N, Watson A (2008) Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 43(5):524.
- Georges A, Coopman S, Rebeuh J, Molitor G, Rebouissoux L, Dabadie A, Kalach N, Lachaux A, Michaud L (2011) Inlet patch: clinical presentation and outcome in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 52(4):419–423
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B (2016) Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. *JAMA Neurology*. 73(4):410.

- zitiert nach Goetze, O (2011) Altersprozess Ösophagus – Dysphagie. Zürich [Online im Internet.] URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dgpp2011/11dgpp85.shtml> [Stand: 27.12.2021, 16:15].
- Gooi Z, Ishman SL, Bock JM, Blumin JH, Akst LM. (2015) Changing patterns in reflux care. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 124(12):940–946.
- Grevers G, Iro H, Probst R, Brauer T, Eysholdt, U (2008). Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Groen JN, Smout AJ (2003) Supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 15(12):1339–1350.
- Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L (2001) Transient lower oesophageal sphincter relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux to the proximal oesophagus. *Neurogastroenterology and Motility*. 13(5):503–509.
- Gugatschka M, Schoekler B, Kiesler K, Friedrich G (2008). Korrelieren die klinischen Symptome und laryngoskopischen Befunde des laryngopharyngealen Refluxes miteinander? *Laryngo-Rhino-Otologie*. 87(12):867–869.
- Ho PM (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of Clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 301(9):937.
- Hollis JB, Castell DO (1974) Esophageal function in elderly man. A new look at “presbyesophagus”. *Ann Intern Med*. 80:371–4.
- Hoppo T, Komatsu Y, Nieponice A, Schrenker J, Jobe BA (2012) Toward an improved understanding of isolated upright reflux: positional effects on the lower esophageal sphincter in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *World Journal of Surgery*. 36(7):1623–1631.
- Humayun F, Hoff PT, Robinson EA, Gunaratnam NT (2007) Dosing of proton pump inhibitors is suboptimal among otolaryngologists treating reflux-induced upper-respiratory disease. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 137(6):936–941.

- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Vieth M, Willich SN, Lindner D, Stolte M, Malfertheiner P (2003) Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 17(12):1515–1520.
- Jecker P, Schuon R, Mann WJ (2003) Zur Notwendigkeit der zweikanaligen 24-h-pH-Metrie in der Diagnostik des laryngopharyngealen Reflux. *HNO*. 51(9):704–709.
- Jecker P, Schuon R, Morales C, Wohlfeil M, Rassouli S, Mann WJ (2008) Normalwertbestimmt des extraösophagealen Reflux (EER) in der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie. *HNO*. 56:1040–1045
- Johnston LF, DeMeester TR (1974) Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. The quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterology*. 62:325–332.
- Johnston N, Bulmer D, Ross PE, Axford SE, Gill GA, Pearson JP, Pignatelli M, Axford SE, Dettmar PW, Koufman JA (2003) Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: Further Studies. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, 112(6):481–491.
- Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J (2004) Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *The Laryngoscope*. 114(12):2129–2134.
- Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, Postma GN, Belafsky PC, Birchall M, Koufman JA (2006) Effect on Pepsin on Laryngeal Stress Protein (Sep70, Sep53, Hsp70) response: Role in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 115:47–58.
- Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA (2007) Activity/Stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *The Laryngoscope*. 117(6):1036–1039.
- Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH (2009) Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 118(9):677–685.
- Jungheim M, Ptok M (2011) Oropharyngeale pH-Metrie. *HNO*. 59(9):893–899.

- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF (2008) American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 135(4):1383–1391.
- Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ (1994) Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *The American Journal of Medicine*. 96(4):321–326.
- Karagöz H, Karaman A (2019) The prevalence of heterotopic gastric mucosa of the proximal esophagus and the relationship between clinical and endoscopic findings. *Journal of Contemporary Medicine*. 9(4):338-342.
- Karkos PD, Wilson JA (2006) Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *The Laryngoscope*. 116(1):144–148.
- Katz PO, Castell DO (2000) Medical therapy of supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Medicine*. 108(4):170–177.
- Kim YS, Kim N, Kim GH (2016) Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 22(4):575–588.
- Koufman JA (1991) The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal. *The Laryngoscope*. 101:1–78.
- Koufman JA (2002) Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose and Throat Journal*. 81(9 Suppl 2):7–9.
- Koufman JA (2011) Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 120(5):281–287.
- Koufman JA, Amin MR, Panetti M (2000) Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 123(4):385–388.

- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY (2002) Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the american academy of otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 127(1):32–35.
- Koufman JA, Johnston N (2012) Potential benefits of pH 8.8 alkaline drinking water as an adjunct in the treatment of reflux disease. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 121(7):431–434.
- Koufman JA, Wiener GJ, Wu WC, Castell DO (1988) Reflux laryngitis and its sequelae: the diagnostic role of ambulatory 24-hour pH monitoring. *Journal of Voice*. 2(1):78–89.
- Kösling S, Bootz F (2010) *Bildgebung HNO-Heilkunde*, 1.Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S.403-406.
- Kraft M, Frischknecht J, Michael J, Fostiropoulos K, Burri E, Brosi P, Köberle R, Rosenberg R, Tschopp K (2015) Oropharyngeale 24h-pH-Metrie bei laryngopharyngealem Reflux. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*. 15(2930):684–687.
- Kroegel C, Costabel U (2014) *Klinische Pneumologie – Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, S.159.
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, Calvo-Henriquez C, Crevier-Buchman L, Finck C, Eung Y, Saussez S, Vaezi M (2019) Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Otolaryngology-, Head and Neck Surgery*. 160(5):762.
- Lee YC, Lee JS, Kim SW, Kwon KH, Eun YG (2013) Influence of age on treatment with proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 139(12):1291.
- Lee S, Oh CJ, Seong JW (2016) Sympathetic Nerve Entrapment Point Injection as an Antireflux Procedure for Refractory Laryngopharyngeal Reflux. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 13(11-12):32.
- Leite LP, Johnston BT, Just RJ, Castell DO (1996) Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol*. 91(8):1527–1531.

- Lin M, Gerson LB, Lascar R, Triadafilopoulos G (2004) Features of gastroesophageal reflux disease in women. *American Journal of Gastroenterology*. 99:1442–1447.
- Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT (2006) Anatomy of reflux: a growing health problem affecting structures of the head and neck. *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist*. 289B(6):261–270.
- Little LP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, McGuirt Jr WF (1997) Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 169:1–16.
- Lugaresi M, Aramini B, Daddi N, Baldi F, Mattioli S (2014) Effectiveness of antireflux surgery for the cure of chronic cough associated with gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Surgery*. 39(1):208–215.
- Malcomson KG (1968) Globus hystericus vel pharyngis. *The Journal of Laryngology and Otology*. 82(3):219–230.
- Malfertheiner MV, Schreiber J (2008) Extraösophageale Manifestationen der Refluxerkrankung an den Atmungsorganen. *Der Gastroenterologe*. 3(4):309–315.
- Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Nacci A, Romeo SO, Bellini M, Savarino V, Fattori B, Marchi, S (2013) Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 4(6):287–301.
- Meining A, Bajbouj M (2016) Gastric inlet patches in the cervical esophagus: what they are, what they cause, and how they can be treated. *Gastrointestinal Endoscopy*. 84(6):1027–1029.
- Mesallam TA, Malki KH, Farahat M, Bukhari M, Alharethy S (2013) Voice problems among laryngopharyngeal reflux patients diagnosed with oropharyngeal pH monitoring. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. 65(6):280–287.
- Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF (2005) Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *The Laryngoscope*. 115(12):2256–2261.

- Morice AH (2002) Epidemiology of cough. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 15(3):253.
- Mössner J (2016) Indikation, Nutzen und Risiken von Protonenpumpeninhibitoren. *Deutsches Ärzteblatt International* .113:477–83.
- Nguyen P, Lee SD, Castell DO (1995) Evidence of gender differences in esophageal pain threshold. *The American Journal of Gastroenterology*. 90(6):901–905.
- Nienstedt J, Gallucci Z, Pflug C (2018) Laryngopharyngealer Reflux: Korrelieren Klinik und oropharyngeale 24h-pH-Metrie? Hamburg [Online im Internet.] URL: <https://www.egms.de/static/de/meetings/dgpp2018/18dgpp11.shtml>. [Stand: 27.12.2021, 14:15].
- Noordzij JP, Khidr A, Evans B, Meek RB, Desper E, Mittal RK, Reibel JF, Levine PA (2001) Evaluation of Omeprazole in the Treatment of Reflux Laryngitis. *The Laryngoscope*. 111:2147–2151.
- Oyer SL, Anderson LC, Halum SL (2009) Influence of anxiety and depression on the predictive value of the reflux symptom index. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 118(10):687–692.
- Patel DA, Harb AH, Vaezi MF (2016) Oropharyngeal reflux monitoring and atypical gastroesophageal reflux disease. *Current Gastroenterology Reports*. 18(3):8–9.
- Patterson N, Mainie I, Rafferty G, McGarvey L, Heaney L, Tutuian R, Castell D, Johnston BT (2009). Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(5):414.
- Pirlich N, Piepho T, Gervais H, Noppens RR (2012) Indirekte Laryngoskopie/Videolaryngoskopie. Springer-Verlag. 107:521–530.
- Postma GN, Belafsky PC, Tomek MS, Koufman JA (2001) Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 110(12):1114–1116.

- Ptok M, Ptok A (2012) Laryngopharyngealer Reflux und Kehlkopfassoziierte Beschwerden. HNO. 60(3):200–205.
- Ptok M, Jungheim M (2010) Wenn der Kehlkopf zu verbrennen droht. Hannover [Online im Internet.] URL: https://www.mh-hannover.de/fileadmin/organisation/ressort_krankenversorgung/downloads/innovationsgipfel/ig11/Reflux_und_pH_Metrie_Ptok.pdf [Stand: 08.05.2021, 15:00].
- Randhawa P, Mansuri S, Rubin J (2009) Is dysphonia due to allergic laryngitis being misdiagnosed as laryngopharyngeal reflux? Logopedics Phoniatrics Vocology. 35(1):1–5.
- Rees CJ, Belafsky PC (2008) Laryngopharyngeal reflux: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. International Journal of Speech-Language Pathology. 10(4):245–253.
- Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P (2009) Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology. 137(1):80–87.e1.
- Reiß M (2010) Facharztwissen HNO-Heilkunde, 2.Aufl., Springer-Verlag, Berlin, S. 724-729.
- Reiter R, Heyduck A, Seufferlein T, Hoffmann T, Pickhard A (2018) Laryngopharyngealer reflux. Laryngo-Rhino-Otologie. 97(04):238–245.
- Sasaki CT, Marotta J, Chow J, Hundal J, Eisen RN (2005) Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 114(3):192–197.
- Schneider T, Friese M (2020) Die Magenschleimhaut-Heterotopie des zervikalen Ösophagus (»cervical inlet patch«) – aus der Sicht des Kinder- und Jugend-Gastroenterologen. Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co KG. 94:276–296.
- Schoenfeld AJ, Grady D (2016) Adverse effects associated with proton pump inhibitors. JAMA Internal Medicine. 176(2):172.
- Schubert ML, Peura DA (2008) Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology. 134(7):1842–1860.

- Schumpelick V, Siewert JR, Rothmund M (2006) Praxis der Viszeralchirurgie, 2.Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S.261-262.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2018) Prometheus LernAtlas – Kopf, Hals und Neuroanatomie, 5. Aufl., Thieme, Stuttgart, S.212-214.
- zitiert nach Schwarzer F (2013) Genexpressionsanalysen der Matrix-Metalloproteinasen 9, 12 und 13 in refluxexponierten Miniorgankulturen. Medizinische Dissertation. Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle-Wittenberg, S.2-4.
- Strutz J, Mann W, Schüssler J, Bonkowsky V (2009) Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, S.104-108-108.
- Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL (1995) Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. Gastroenterology. 109(5):1575–1582.
- Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ (1999) Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. Gut. 44(1):47–54.
- Sittel C (2003) Laryngopharyngealer reflux. HNO. 51(9):690–693.
- Soergel KH, Zboralske FF, Amberg JR (1964) Presbyesophagus. The Journal of Clinical Investigation. 43:1472.
- Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, Patil MS, Schwartzbauer HR, Long JD, Welge JA (2004) Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 131(4):342–350.
- Thurnher D, Grasl M, Erovic BM, Lercher P (2011) HNO-Heilkunde: Ein symptomorientiertes Lehrbuch, 1. Aufl., Springer-Verlag, Wien, S. 98, 362.
- Tileston W (1906) Peptic ulcer of the oesophagus. The American Journal of the Medical Sciences. 132(2):240–265.
- Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R (1998) Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. The Laryngoscope. 108(9):1354–1357.

- Uluap SO, Toohill RJ, Shaker R (1999) Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 121(6):725–730.
- Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, Hwang C, Sostek MB, Shaker R (2006) Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *The Laryngoscope*. 116(2):254–260.
- Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S, Bussi M, Testoni PA, Passaretti S (2013) Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy? *Journal of Voice*. 27(1):84–89.
- Van Der Westhuizen L, Von SJ, Wilkerson BJ, Johnson BL, Jones Y, Cobb WS, Smith DE (2011) Impact of Nissen fundoplication on laryngopharyngeal reflux symptoms. *The American Surgeon*. 77(7):878–882.
- Von Rahden BHA, Stein HJ, Becker K, Liebermann-Meffert D, Siewert JR (2004) Heterotopic gastric mucosa of the esophagus. References review and proposal of a clinicopathologic classification. *American Journal of Gastroenterology*. 99:543–551.
- Von Schrenck T, Fuchs KH (2000) Gastroösophageale Refluxkrankheit und Barrett-Ösophagus – Aktueller Stand der Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*. 97(40):A2620–2625.
- Wei C (2016) A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 273(11):3795–3801.
- Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C, Fisk L, Vaezi, M (2009) Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *Journal of Voice*. 23(4):498–504.
- zitiert nach Wood JM (2013) An investigation of biomarkers in laryngopharyngeal Reflux. *Medizinische Dissertation*. Flinders University of South Australia, South Australia, S.38-41.
- Ylitalo R, Lindestad P, Ramel S (2001) Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. *The Laryngoscope*. 111(10):1735–1741.

Yamasaki T, Fass R (2017) Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 23:495–503.

Yuksel ES, Slaughter JC, Mukhtar N, Ochieng M, Sun G, Goutte M, Muddana S, Galeyn Garrett C, Vaezi MF (2013) An oropharyngeal pH monitoring device to evaluate patients with chronic laryngitis. *Neurogastroenterology and Motility*. 25(5):e315–e323.

8. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
GER	Gastroösophagealer Reflux
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HNO	Hals-Nasen-Ohren
LPR	Laryngopharyngealer Reflux
M.	Musculus
N.	Nervus
n	Fallzahl
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RFS	Reflux Finding Score
RSI	Reflux Symptom Index
SD	Standardabweichung

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage des Larynx im Hals (Schünke et al. 2018).....	6
Abbildung 2: Klinische Einteilung der Kehlkopfetagen (Schünke et al. 2018)	7
Abbildung 3: Topografie der inneren Kehlkopfmuskeln (Strutz et al. 2009)	8
Abbildung 4: Dx-pH-Measurement-System.....	23
Abbildung 5: Restech pH-Sonde (Neuwirth Medical Products Großwallstadt)	24
Abbildung 6: Transmitter (Neuwirth Medical Products Großwallstadt)	24
Abbildung 7: Restech pH-Rekorder.....	25
Abbildung 8: Blinkende Sondenspitze in Höhe der Uvula (Neuwirth Medical Products Großwallstadt).....	26
Abbildung 9: Häufigkeiten der Symptome (in %).....	31
Abbildung 10: Häufigkeiten der laryngoskopischen Befunde (in %)	33
Abbildung 11: Korrelation zwischen dem RFS und dem RSI ($R^2=0.007$)	35

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Funktion und Innervation der Kehlkopfmuskeln (Boenninghaus u. Lenarz 2012, Schünke et al. 2018)	8
Tabelle 2: Das klinische Bild des LPR (Belafsky et al. 2001, Farrokhi u. Vaezi 2007, Schwarzer 2013)	12
Tabelle 3: Reflux Symptom Index (RSI) nach Belafsky et al. (2002)	21
Tabelle 4: Reflux Finding Score (RFS) nach Belafsky et al. (2001).....	22
Tabelle 5: Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Evans (1996).....	27
Tabelle 6: Basisdaten der untersuchten Personen und Ergebnisse der angewandten Testverfahren	28
Tabelle 7: Geschlechtsspezifischer Vergleich des RSI und RFS	29
Tabelle 8: Basisdaten der untersuchten Personen und Ergebnisse der angewandten Testverfahren im Vergleich zwischen Ryan-positiven und Ryan-negativen Patientengruppen	30
Tabelle 9: Vergleich der absoluten Häufigkeiten von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der klinischen Präsentation (RSI)	32
Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der klinischen Präsentation (RSI)	32
Tabelle 11: Vergleich der absoluten Häufigkeiten von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der laryngoskopischen Befunde (RFS).....	34
Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte von Ryan-positiven und Ryan-negativen Gruppen hinsichtlich der laryngoskopischen Befunde (RFS)	34
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen dem RFS und dem RSI	35

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich PD Dr. med. Christina Pflug und PD Dr. med. Julie Nienstedt für die Überlassung des Themas und die Betreuung danken. Die freundliche und zuverlässige Zusammenarbeit hat mir das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht und wertvolle Einblicke gewährt. Zudem möchte ich mich bei PD Dr. med. Julie Nienstedt für das kritische Lesen dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Dipl.-Ing. Frank Müller für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Mir ist bewusst, dass seine Unterstützung absolut nicht selbstverständlich war.

Ein großes Dankeschön an meine Eltern für deren Unterstützung während des Studiums und der Dissertation sowie meinen Mann, der mit seiner Liebe und Geduld der wichtigste Rückhalt für mich war. Ohne seine Unterstützung wäre mir das Beenden dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Diese Arbeit widme ich meiner geliebten Tochter Miray Eliz.

12. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: