

Über den Stellenwert der Refluxerkrankung bei Globus pharyngeus

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von MUDr. Jiří Podzimek
geboren am 05.09.1987 in Prag**

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Peter Jecker, Bad Salzungen
2. Prof. Dr. med. Sven Koscielny, Jena
3. Prof. Dr. med. Jens Büntzel, Nordhausen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.08.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
1 Einleitung	9
1.1 Historische Betrachtung	9
1.2 Aktueller ätiologischer Hintergrund.....	10
1.2.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)	10
1.2.2 Laryngopharyngealer Reflux.....	11
1.2.2.1 Refluxzusammensetzung.....	13
1.2.2.1.1 Pepsin.....	14
1.2.2.1.2 Gallensäure	14
1.2.2.2 Unterschiede LPR versus GERD	14
1.2.3 Heterotope Magenschleimhaut im Ösophagus (HTM).....	16
1.2.4 Schilddrüsenerkrankungen	16
1.2.5 Ruhetonus des oberen Ösophagussphinkters und Ösophagusdysmotilität.....	17
1.2.6 Psychische und psychosomatische Aspekte	18
1.2.7 Maligne Prozesse	18
1.2.8 Allergische Erkrankungen	19
1.2.9 Viszerale Hypersensitivität.....	19
1.2.10 Seltene Ursachen	20
1.3 Diagnostik	20
1.3.1 Klinische Untersuchung	20
1.3.2 Breischluckuntersuchung	20
1.3.3 Starre Endoskopie des Hypopharynx und des Ösophagus.....	21
1.3.4 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie.....	21
1.3.5 Flexible transnasale Ösophagogastroskopie (TNE).....	22
1.3.5.1 Endoskopische Befunde bei TNE	23
1.3.5.1.1 Befunde typisch für einen LPR	23
1.3.5.1.2 Befunde typisch für einen GERD	25

1.3.6	Reflux-Symptom-Index-Fragebogen (RSI).....	28
1.3.7	Glasgow- Edinburgh-Throat Scale-Fragebogen (GETS).....	29
1.3.8	Multikanal-intraluminale Impedanz-pH-Metrie (MII/pH-Metrie).....	29
1.3.9	Hochauflösende Manometrie (HRM)	30
1.4	Therapie des Globus	30
1.4.1	Antirefluxtherapie.....	30
1.4.1.1	Diätische und Lebensstilmaßnahmen.....	30
1.4.1.2	Protonpumpenhemmer (PPI)	31
1.4.1.3	Alginat.....	32
1.4.2	Therapie der gastrointestinalen Dysmotilität.....	32
1.4.3	Sprach- und Stimmtherapie, Relaxationstechnik	32
1.4.4	Kognitive Verhaltenstherapie.....	33
1.4.5	Kausale Therapie.....	33
1.4.6	Weitere medikamentöse Behandlungsarten	33
2	Zielsetzung.....	34
3	Material und Methoden.....	35
3.1	Patientenauswahl und Patientengut	35
3.2	Klinische Untersuchung.....	36
3.3	Ultraschalluntersuchung	36
3.4	24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie.....	38
3.4.1	Untersuchungsprotokoll der 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie	39
3.4.2	Kalibrierung des Gerätes	39
3.4.3	Untersuchungsablauf.....	40
3.4.4	Parameter der pH-Metrie	42
3.4.5	Übertragung und Bearbeitung der Daten.....	44
3.5	Flexible transnasale Ösophagogastroskopie (TNE).....	46
3.5.1	Patientenaufklärung.....	46
3.5.2	Untersuchungsablauf.....	46
3.5.3	Nachbearbeitung der Videodokumentation.....	47
3.6	Therapie mit PPI für 3 Monate	47

3.7 Fragebogen	47
3.7.1 RSI.....	47
3.7.2 GETS.....	48
3.8 Statistische Methoden	49
4 Ergebnisse	50
4.1 Refluxbeteiligung	51
4.1.1 Patienten mit Hinweis für einen Reflux in der pH-Metrie.....	51
4.1.1.1 Patienten mit einem nachgewiesenen LPR in der pH-Metrie.....	51
4.1.1.2 Patienten mit einem nachgewiesenen GERD in der pH-Metrie	51
4.1.2 Patienten ohne Hinweis für einen Reflux in der pH-Metrie	52
4.1.3 Flexible transnasale Ösophagogastroskopie (TNE).....	52
4.1.4 Reflux-Symptom-Index (RSI).....	53
4.1.5 Glasgow- Edinburgh-Throat Scale-Fragebogen (GETS)	54
4.1.5.1 GETS und Reflux.....	55
4.1.6 Dreimonatige Behandlung mit Pantoprazol	56
4.2 Selektive Betrachtung der Patienten mit Hiatushernie.....	57
4.3 Diagnostisch-therapeutischer Ablauf für die Diagnostik von Patienten mit einer Globussymptomatik.....	60
5 Diskussion	61
5.1 Die ambulante 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie.....	64
5.2 Die 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie bei Patienten mit einem Globus.....	64
5.3 Die transnasale Ösophagogastroskopie (TNE) stellt eine sinnvolle diagnostische Ergänzung bei Patienten mit einem Globus dar.....	69
5.4 Der Reflux-Symptom-Index (RSI) ist mit Vorsicht bei Patienten, die unter einem Globus leiden, anzuwenden.....	73
5.5 Der GETS Fragebogen (Glasgow- Edinburgh-Throat Scale).....	74
5.6 Beurteilung der Globus bei Refluxpatienten nach einer drei-monatigen Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI)	75
Schlussfolgerung	79

Literatur- und Quellenverzeichnis.....	81
Anhang	95
Tabellenverzeichnis	95
Abbildungsverzeichnis	97
Einverständniserklärung mit Bilddokumentation	98
Danksagung	100
Ehrenwörtliche Erklärung.....	101

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BI	Baseline Impedance
EPT	Ösophageale Drucktopographie (Esophageal Pressure Topography)
ERD	Erosive Refluxkrankheit (erosive reflux disease)
et al.	et alia
GERD	Gastroösophageale Krankheit (gastroesophageal reflux disease)
GETS	Glasgow- Edinburgh-Throat Scale
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HRM	Hochauflösende Manometrie
HTM	Heterotope Magenschleimhaut
IEM	Ineffektive Ösophagusmotilität
IR	Infrarot
ISFET	Ionensensitive Feldeffekttransistoren
KI	Konfidenzintervall
LPR	Laryngopharyngealer Reflux
MII/pH-Metrie	Multikanal-intraluminale Impedanz-pH-Metrie
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
n	Anzahl
NERD	Nicht-erosive Refluxkrankheit (non-erosive reflux disease)
NSD	Nächtlicher Säuredurchbruch
OÖS	Oberer Ösophagussphinkter
p	p-Wert/Signifikanzwert
PPI	Protonpumpenhemmer (proton pump inhibitor)
RAHS	Rebound Acid Hypersecretion
RAI	Refluxflächenindex (Reflux Area Index)
RSI	Reflux-Symptom-Index
SE	Standardfehler (Standard Error)
Tab.	Tabelle
TNE	Flexible transnasale Ösophagogastroskopie
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter

Zusammenfassung

Der Globus pharyngeus bildet ein häufiges Symptom mit erheblichem Leidensdruck bei den betroffenen Patienten. So klagten ca. 4% aller ambulanten Patienten in den HNO-Praxen über ein Kloßgefühl, oft werden die Patienten mit diesem Symptom auch in den Notfallambulanzen der Kliniken vorstellig (Rasmussen et al. 2018).

Da eine multifaktorielle Genese angenommen wird und es kein standardisiertes Untersuchungs- und Therapieprotokoll gibt, werden die Patienten mit einem Globus nach einer ambulanten Untersuchung oft mit negativem Befund nach Hause geschickt. So kann eine ursprünglich unerkannte organische Ursache, die womöglich auch von alleine abklingen würde, zur Somatisierung führen und der Patient gerät in einen Teufelskreis. Aktuell zählt der Globus pharyngeus zu den häufigsten somatoformen Störungen (Kortequee et al. 2013).

Die meist diskutierten Ursachen stellen eine Refluxerkrankung (GERD, LPR), Ösophaguserkrankungen (Tonus- und Motilitätsstörung), eine viszerale Hypersensitivität oder Erkrankungen der Schilddrüse dar.

Beim LPR fehlen häufig die typischen Beschwerden wie bei einem GERD (Sodbrennen, saures Aufstoßen). Anhand einer standardmäßig durchgeführten laryngoskopischen Untersuchung kann eine sichere Diagnose der Refluxerkrankung nicht gestellt werden.

In der vorliegenden Studie wurde die Beteiligung einer Refluxerkrankung bei Patienten mit unklarem Globus untersucht. Dabei handelte es sich um Patienten mit einem unauffälligen klinischen Befund. Gleichzeitig wurde bei diesen Patienten der diagnostische Stellenwert einer flexiblen transnasalen Ösophagogastroskopie zur Entstehung einer Refluxerkrankung untersucht, als auch endoskopisch erfassbare prognostische Faktoren für eine Therapie. Bei Patienten mit einem in der 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie nachgewiesenen Reflux wurde eine Therapie mit Protonenpumpenhemmer eingeleitet, mit einer Beurteilung der Therapiewirksamkeit durch die Nutzung validierter Fragebögen. Neben dem RSI, als bekanntem Screening-Mittel für den LPR, wurde für die Bewertung der Patienten mit einem Globus ein GETS-Fragebogen herangezogen. Da es eine deutsche Version des GETS-Fragebogens nicht gab, wurde zunächst der GETS ins Deutsche übersetzt und seine Reliabilität und Validität im deutschsprachigen Raum untersucht.

Letztlich wurde anhand der Ergebnisse ein diagnostisch-therapeutisches Schema für derartige Globuspatienten entwickelt.

In die Studie wurden 47 Patienten mit einem seit über 3 Monate andauernden Globusgefühl eingeschlossen. Nach Ausschluss einer organischen Ursache, beispielsweise einer Struma nodosa oder einer medianen Halszyste, wurden bei 30 Patienten eine 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie und eine flexible transnasale Ösophagogastroskopie durchgeführt. Bei Patienten, bei denen ein Reflux diagnostiziert wurde, wurde eine dreimonatige Therapie mit Pantoprazol 20mg (2 x täglich) vorgenommen, wie durch andere Autoren vorgeschlagen (Park W et al. 2005, Ford 2005, Lee und Kim 2012). Unter den Patienten litten 24/30 \triangleq 80% unter einem Reflux. Dieser Wert liegt höher als die Angaben in der Literatur (Chevalier et al. 2003, Oridate et al. 2008a, Park et al. 2006, Sung et al. 2015, Tokashiki et al. 2010). Davon litten 19/24 \triangleq 80% der Refluxpatienten gleichzeitig an einem GERD und einem LPR und 21/24 \triangleq 88% der Refluxpatienten hatten einen nachgewiesenen LPR in der pH-Metrie.

Die größere Zahl an positiven Patienten könnte beispielsweise daran liegen, dass hier nur Patienten mit unklarem Globus, das heißt ohne organische Ursache, eingeschlossen wurden.

In der TNE konnte bei 12/30 (\triangleq 40%) der Patienten ein pathologischer Befund gefunden werden. Es handelte sich um eine Hiatushernie (10/30 \triangleq 40%), eine Refluxösophagitis 4/30 (\triangleq 13,3%) und ein Patient zeigte einen Barrett-Ösophagus (3,3%), was den Literaturangaben entspricht (Postma et al. 2005, Sanyaolu et al. 2016). Bei Betrachtung der reflux-positiven Patienten mit einer endoskopisch diagnostizierten Hiatushernie ergab sich kein Unterschied in Bezug auf die Therapieergebnisse nach PPI im Vergleich zu reflux-positiven Patienten ohne Hiatushernie.

Der GETS-Fragebogen zeigte sich nach der Übersetzung ins Deutsche als valides Instrument mit guter Reliabilität (Cronbach's Koeffizient Alpha 0,88) für die Differenzialdiagnose und für das Monitoring des Globus pharyngeus.

Nach der dreimonatigen Therapie mit Pantoprazol konnte bei allen Patienten eine signifikante Besserung der Symptomatik bishin zum vollständigen Abklingen der Kloßsymptomatik dokumentiert werden. Für ein fehlendes Konzept wurde basierend auf den Resultaten ein diagnostisch-therapeutischer Ablauf vorgeschlagen.

Trotz multifaktorieller Genese von Globus pharyngeus wurde in vielen Fällen eine Refluxbeteiligung bei Patienten mit unklarem Globus festgestellt. Bei allen Patienten konnte nach Therapie mit Protonpumpenhemmer eine statistisch signifikante Linderung bishin das vollständige Abklingen der Beschwerdesymptomatik erzielt werden. Der Einsatz der TNE in der Primärdiagnostik der Refluxerkrankung erwies sich bei derartigen Patienten als nicht notwendig. Der Nutzen dieser Methode ist bei Klärung der Refluxursache sowie der refluxbezogenen Komplikationen, bei einer Therapieresistenz oder beim Ausschluss einer malignen Erkrankung als sinnvoll zu betrachten.

1 Einleitung

Als Globus pharyngeus bezeichnet man ein chronisches oder intermittierendes Auftreten eines Kloß- oder Fremdkörpergefühls im Hals, unabhängig von der Nahrungsaufnahme bei sonst unbehindertem Schluckakt. Allgemein ist das Kloßgefühl während der Nahrungsaufnahme vorübergehend weniger ausgeprägt. Per definitionem ist die Dauer der Beschwerdesymptomatik auf 12 Wochen innerhalb eines Jahres festgelegt, wobei die 12 Wochen nicht aufeinander folgend sein müssen. Der Begriff ist eine Symptombeschreibung, jedoch keine Diagnose. Es handelt sich dabei um ein relativ häufiges Leiden und es stellt damit ca. 4% aller Beschwerden in den HNO-Praxen dar und es wird angegeben, dass bis zu 46% der gesunden Bevölkerung einen Globus pharyngeus verspürt, mit höchster Inzidenz im mittleren Alter (Drossman et al. 1993, Rasmussen et al. 2018). Frauen und Männer sind dabei gleichmäßig betroffen, eine höhere Prävalenz bei Frauen wird in manchen Studien durch das häufigere Aufsuchen eines Arztes erläutert (Batch 1988). Für die gemeinsame sensible Versorgung des Halsbereiches ist das Symptom jedoch nicht immer auf den Ursprungsort der Beschwerden zurückzuführen. Für die Diagnose eines Globus pharyngeus muss nach der Rom-III-Klassifikation funktioneller Erkrankungen der gastroösophageale Reflux, die Achalasie oder andere Ösophagusmotilitätsstörungen mit einer strukturellen Grundlage, beispielsweise Sklerodermie der Speiseröhre, ausgeschlossen werden (Galmiche et al. 2006). Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird das Symptom Globus pharyngeus anhand der klinischen Symptomatik gestellt und als unklarer Globus benannt. Im Rahmen der hno-ärztlichen klinischen und sonographischen Untersuchung des Halses wurden lokale Ursachen ausgeschlossen.

1.1 Historische Betrachtung

Die Geschichte zieht sich in die weite Vergangenheit, als erster hat der Hippokrates auf den Globus vor 2500 Jahren hingewiesen. Da es um ein Fremdkörpergefühl ging, hat er dieses Krankheitsbild als Globus (aus dem Lateinischen "Kugel") benannt (Harar et al. 2004). Das Globusgefühl wurde früher für ein Leiden des weiblichen Geschlechtes gehalten, weil eine Überzeugung vorherrschte, der Sitz der Sinnesverwirrung wäre in der Gebärmutter. Der Begriff "Globus hystericus" entstand aufgrund der Tatsache, dass das Globusgefühl häufig in Verbindung mit der Menopause und psychischen Störungen auftrat. Malcomson hat jedoch festgestellt, dass die meisten Globuspatienten keine Prädisposition zur Entwicklung einer psychischen Störung aufweisen und er hat sich mit dem Terminus Globus pharyngeus durchgesetzt (Malcomson 1968).

Im Jahre 1968 stellt Malcomson die oft kontrovers diskutierte These eines Zusammenhangs mit dem gastroesophagealen Reflux auf. In seiner Studie litten fast 60% der Patienten unter einem GERD, was er durch eine Breischluckuntersuchung mit einem bariumhaltigen Kontrastmittel bewiesen hat (Malcomson 1968). Ab dem Jahr 1980 wurden auch die Erkrankungen der Schilddrüse diskutiert (Cashman und Donnelly 2010).

1.2 Aktueller ätiologischer Hintergrund

Es gibt eine ganze Reihe von Theorien, die mehr oder weniger die Grundlagen dieses Krankheitsbildes ans Licht bringen, allerdings keine mit allgemeiner Gültigkeit. Heute ist bekannt, dass die Patienten mit der sensiblen Überempfindlichkeit im Hals keine psychische Belastung im Vergleich zu der restlichen Population besitzen. Deshalb gilt der Begriff Globus hystericus, der früher oft Anwendung fand, als obsolet. Am häufigsten werden die Patienten mit einem Kloßgefühl im Hals beim HNO-Arzt oder beim Gastroenterologen vorstellig. Eine psychiatrische Konsultation kommt selten vor, obwohl die Globussymptomatik zu den häufigsten somatoformen Störungen zuzuordnen ist. Aktuelle Studien schließen sich dem Konsensus an, dass der Globus pharyngeus ein multifaktoriell bedingtes Symptom ist (Schuster und Betz 2016, Karahatay et al. 2015, Sung et al. 2015). Zu den heute anerkannten Ursachen zählen: der GERD **1.2.1**, der LPR **1.2.2**, die Existenz heterotoper Magenschleimhaut im Ösophagus **1.2.3**, Schilddrüsenerkrankungen **1.2.4**, ein gestörter Ruhetonus des oberen Ösophagussphinkters und die Ösophagusdysmotilität **1.2.5**, psychische und psychosomatische Aspekte **1.2.6**, maligne Prozesse **1.2.7**, allergische Erkrankungen **1.2.8**, eine viszerale Hypersensitivität **1.2.9** und andere seltene Ursachen **1.2.10**.

1.2.1 Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Malcomson war der erste, der den Globus pharyngeus mit einem GERD in Verbindung gebracht hat (Malcomson 1968). Unter einem gastroösophagealen Reflux versteht man den Rückfluss des Mageninhaltes in die Speiseröhre. Der Begriff gastroösophageale Refluxkrankheit fasst alle Symptome oder histopathologischen Veränderungen zusammen, die durch einen solchen gastroösophagealen Reflux entstehen. Man unterscheidet hierbei zwischen verschiedenen Formen des GERD. In etwa 60% der Fälle liegt eine nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD, non-erosive reflux disease) vor, das heißt, die Patienten empfinden gehäuft Refluxbeschwerden mit Beeinträchtigung der Lebensqualität, ohne dass endoskopisch Schleimhautdefekte des gastroösophagealen Übergangs diagnostiziert werden können (Bardhan et al. 2006).

Die restlichen 40% entfallen auf die erosive Refluxkrankheit (ERD, erosive reflux disease), bei der Epitheldefekte der Ösophagusschleimhaut erkennbar sind. Epidemiologisch gesehen leiden nahezu 40% der westlichen Bevölkerung gelegentlich unter den zwei Hauptsymptomen, Sodbrennen und saures Aufstoßen (Dent et al. 2005).

Beim Gesunden tritt der Reflux als physiologisches Ereignis meist prandial und postprandial infolge des gesteigerten intraabdominellen Druckes auf. Physiologische Refluxe sind dabei nur von kurzer Dauer und werden meist innerhalb von 2-3 Minuten mittels Säureclearance korrigiert. Ursächlich ist meist eine transiente Erschlaffung des UÖS. Während der Nüchternphasen und in der zweiten Nachthälfte werden in der Regel kaum saure Refluxe aufgezeichnet (Alzubaidi und Gabbard 2015).

Sicherlich ist der GERD nicht die entscheidende Ursache und eine kausative Rolle bei Globuspatienten ist weiterhin strittig, aber andererseits weisen die GERD Patienten ein erhöhtes Risiko auf, ein Kloßgefühl zu entwickeln. Dieses beschrieb Dore et al., wo 38,7% der GERD Patienten über Globus pharyngeus berichteten, insbesondere Patienten mit nonerosivem GERD (Dore et al. 2007). In den älteren Studien wurde die GERD-Beteiligung auf 23-68% bei den Globuspatienten geschätzt (Oridate et al. 2008a). Cherry et al. haben diesbezüglich gezeigt, dass 10 von 12 Probanden ein Globusgefühl empfanden, sobald verdünnte Salzsäure im distalen Ösophagus verabreicht wurde (Cherry et al. 1970). In einer anderen Studie hatten 72% der Globuspatienten einen pathologischen Reflux während einer 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie. Eine Besserung der Beschwerdesymptomatik wurde nach 8-wöchiger Therapie mit einem Protonpumpenhemmer erreicht (Smit et al. 2000). Als pathophysiologischer Mechanismus wurde ein durch vasovagalen Reflex bedingter hypertoner oberer Ösophagunssphinkter in Erwägung gezogen (Tokashiki et al. 2010). Demgegenüber gibt es auch Studien, wo kein Zusammenhang zwischen GERD und Globuspatienten nachgewiesen werden konnte (Chen et al. 2007, Corso et al. 1998, Wilson et al. 1987).

1.2.2 Laryngopharyngealer Reflux (LPR)

Der LPR ist definiert als Symptomenkomplex, verursacht durch den Rückfluss des Mageninhalts in den oberen Aerodigestivtrakt, das heißt, über den OÖS hinaus. Die genaue Prävalenz des LPR ist schwer zu beurteilen. Connor et al. beobachteten Symptome und klinische Zeichen des LPR bei 26% der amerikanischen Population (Connor et al. 2007). Trotz intensiver Forschung in den letzten 10 Jahren gelang es nicht vollständig, die Grundlagen und die Beteiligung des LPR an verschiedenen

Erkrankungen aufzuklären. Erkrankungen, wo zumindest eine Teilursache durch einen LPR vermutet wird, sind in Tabelle 1 aufgeführt (Salihefendic et al. 2017). Dabei kann ein geringer LPR auch als physiologisch angesehen werden.

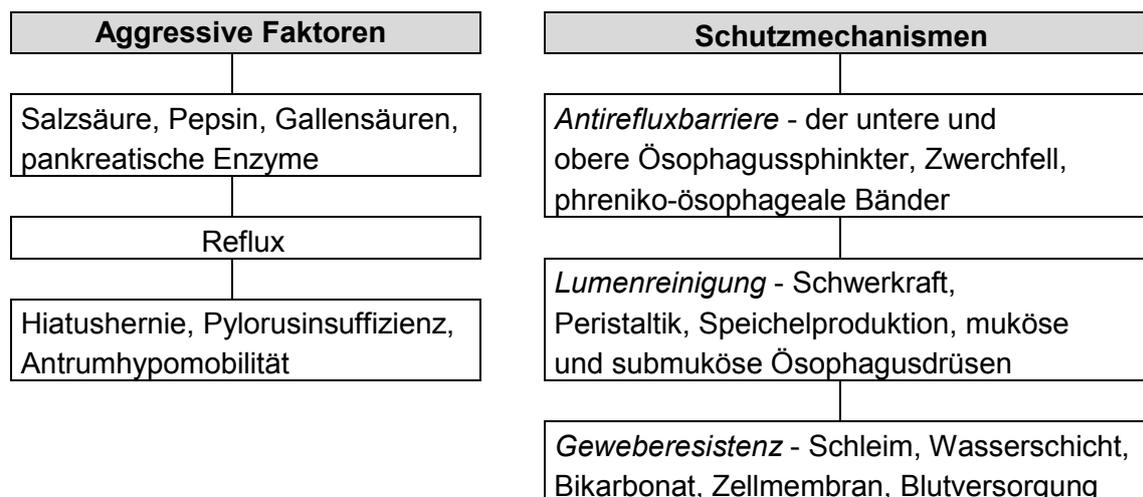
Die Entwicklung der klinischen Symptomatik setzt dabei eine Überwindung der natürlichen Schutzmechanismen, die der Körper dem Reflux entgegenhält, voraus (Tab. 2). Das Auftreten von Symptomen des LPR ist von zahlreichen Faktoren abhängig, wie:

- Einwirkzeit des Refluxats
- Aggressivität des Refluxats (abhängig von Art und pH-Wert)
- Empfindlichkeit der benetzten Schleimhäute (Zelenik 2011)
- Clearance-Faktoren (Tab. 2)

Tab. 1: Erkrankungen, bei denen ein Zusammenhang mit einem LPR vermutet wird

Larynx	
Chronische Laryngitis	Aryfixation
Heiserkeit	Laryngospasmen
Granulome	Leukoplakien
Ulzerationen	Karzinome
Stenosen	Laryngomalazie
Stimmlippenknötchen	Dysphonie
Pharynx	
Globusgefühl	Dysphagie
Pharyngitis	Postnasal drip
Zenker´scher Divertikel	Chronischer Husten
Mund	
Geschmacksstörungen	Fötor ex ore
Zahnschmelzverlust	Zugenbrennen
Hypersalivation	Schleimhautläsionen
Ohr	
Otalgien	Otitis media
Nase / Nasennebenhöhlen	
Vasomotorische Rhinitis	Chronische Rhinosinusitis
Lunge	
Asthma	Bronchitis
Lungenfibrose	Bronchiektasien
Schlafapnoe	Chronischer Husten
COPD	Subglottische Stenosen
Pneumonie	Atelektasen

Tab. 2: Faktoren in der Pathogenese von GERD und LPR



Neben dem Reflux flüssigen Mageninhalts ist auch ein gasförmiger Reflux bekannt. Die Magensäure tritt hierbei als Mischung aus Gas und Flüssigkeit (Aerosol) aus der Speiseröhre aus. Die Schadstoffkonzentration (vor allem Pepsin) ist in so einer Refluxart im Vergleich mit flüssigem Magensaftreflux deutlich niedriger, dafür kann sich das Aerosol einfacher ausbreiten und somit auch ferne Regionen erreichen. Deshalb kann auch der subglottische Bereich beschädigt sein, ohne dass die Stimmbänder betroffen sind. Mit diesem Konzept wird die Existenz von Pepsin und Gallensäuren im Mittelohr (Tasker et al. 2002), in den Nasennebenhöhlen oder in den Proben bei bronchoalveolärer Lavage erklärt (Ward et al. 2005).

1.2.2.1 Zusammensetzung des Refluxats

Salzsäure, Gallensäuren oder Pepsin werden in großer Menge im Magen und Duodenum ausgeschüttet. Aufgrund physiologischer Barrieren führen sie normalerweise nicht zu einer Schädigung der Schleimhaut. Eine derartige Schleimhautschädigung tritt erst dann auf, wenn die genannten Stoffe in Regionen gelangen, wo solche Schutzmechanismen nicht existieren oder wenn der Kontakt mit der Schleimhaut zu lang ist. Besonders schädlich wirkt ein toxischer Synergismus, wo im Refluxat alle oben genannten Bestandteile enthalten sind. Auf seinem Weg im Ösophagus wird die Azidität des Refluxats teilweise durch die Schutzmechanismen (Schleim, Bikarbonat, Speichel) abgeschwächt. Dadurch zeigen sich nur manche Refluxate im Kehlkopf tatsächlich mit einem pH-Wert <4 . Ein nicht zu unterschätzender Teil der Refluxate ist dann mild sauer (pH-Wert 4,1-6,9), neutral oder sogar basisch (Johnston et al. 2009).

1.2.2.1.1 Pepsin

Pepsin wird heutzutage eine wichtige pathogenetische Rolle bei Refluxereignissen in extraösophagealer Lokalisation zuerkannt. Pepsin ist ein proteolytisches Hauptenzym des gastrointestinalen Trakts, welches von den Hauptzellen der Magenschleimhaut in seiner inaktiven Form (Pepsinogen) sezerniert wird. Zur Aktivierung des Pepsinogens kommt es im sauren Milieu. Die maximale Aktivität wird bei einem pH-Wert von 2 erreicht und bei einem pH-Wert von 6,5 wird es inaktiviert. Pepsin bleibt aber stabil bis zu pH 8 und im Falle eines Abfalls unter pH 6,5 kann es wieder reaktiviert werden. Beispielsweise bleibt Pepsin bei pH 7 und einer Temperatur von 37C° für einen Zeitraum von 24 Stunden stabil und nach einem pH-Abfall unter pH 3 gewinnt es wiederum 79% seiner ursprünglichen Aktivität (Johnston et al. 2007). Daraus ergibt es sich, dass Pepsin einen Teil seiner Aktivität im mild-sauren als auch mild-basischen Milieu behält.

1.2.2.1.2 Gallensäuren

Die Salze der Gallensäuren können in den Zellen bei niedriger Konzentration die mitochondriale Funktion beeinträchtigen, bei höherer Konzentration wirken sie sogar zytotoxisch. Die Taurocholsäure beispielsweise verursachte in einer Studie an Ratten eine Schädigung der laryngealen Schleimhaut bei einem pH-Wert von 1,5, während die Chenodesoxycholsäure bei einem pH-Wert von 7,4 schädlich wirkte. Solche Werte deuten auf mögliche Schleimhautschaden bei sauren auch nicht sauren pH-Werten (Sasaki et al. 2005).

1.2.2.2 Unterschiede LPR versus GERD

Laryngopharyngealer und gastroösophagealer Reflux können unabhängig voneinander auftreten und unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht (Refluxtyp, Symptome, klinisches Bild, Ergebnisse der Untersuchungsmethoden und Antwort auf die Behandlung), was in Tabelle 3 zusammengefasst ist. Dabei ist vor allem darauf hinzuweisen, dass nur ein Teil der Patienten (10-15%) mit einem LPR unter dem Symptom "Sodbrennen", das für den GERD so typisch ist, leidet (Koufman et al. 2002). Der Grund hierfür dürfte sein, dass die Schleimhaut der oberen Atemwege viel anfälliger (ca. 100x) für eine Schädigung durch die Refluxatbestandteile ist, verglichen mit der Ösophagusschleimhaut, die wirksame physiologische Schutzmechanismen besitzt. Einerseits kann dieser Unterschied durch den histologischen Aufbau der Schleimhaut (Plattenepithel im Ösophagus und prismatisches Flimmerepithel im Larynx) erklärt werden, andererseits unterscheiden sich auch molekularbiologische Eigenschaften der

Zellen dieser Regionen voneinander (verschiedenartige Menge und Verteilung von Carboanhydrase), in Abwesenheit von bestimmten Schutzmechanismen (Peristaltik, Schwerkraft). Während 50 Refluxereignisse pro 24 Stunden im unteren Ösophagus noch für physiologisch gehalten werden, kann eine kurzfristige Säureexposition für die Larynxschleimhaut bereits schädlich sein. Deshalb müssen Patienten mit typischen, reflux-assoziierten Schleimveränderung im Kehlkopf, zum Beispiel Laryngitis posterior oder Granulome, nicht zwangsläufig unter der typischen GERD-Symptomatik (Sodbrennen, saures Aufstoßen) leiden. Dies erklärt auch, weshalb bei diesen Patienten oft eine Ösophagogastroskopie unauffällig ausfällt (Johnston et al. 2007, Sataloff et al. 2006).

Tab. 3: Diverse Unterschiede zwischen GERD und LPR (Koufman 2002)

	GERD	LPR
Pathophysiologie		
Bedeutung der Azidität	(++++)	(+)
Bedeutung von Pepsin	(+)	(+++)
Hohe Refluxzahl	(++++)	(+)
Geringe Refluxzahl	(+)	(+++)
Symptome		
Sodbrennen	(++++)	(+)
Globus, Räusperzwang, Husten, Verschleimung	(+)	(++++)
Pathogenese		
Störung des oberen Ösophagussphinkters	(+)	(+++)
Störung des unteren Ösophagussphinkters	(++++)	(+)
Motilitätsstörung im Ösophagus	(+++)	(+)
Gestörte Clearance des Ösophagus	(++++)	(+)
Untersuchungsmethoden		
Ösophagitis bei Endoskopie	(++)	(+)
Abnormale Ösophagus-pH-Metrie	(++++)	(+)
Abnormale pharyngeale pH-Metrie	(+)	(+++)
Refluxart		
Reflux im Liegen	(+++)	(+)
Reflux in aufrechter Haltung	(+)	(+++)
Refluxzeit		
Tag	(+)	(+++)
Nacht	(+++)	(+)
Ansprechen auf Behandlung		
Diät- und Lebensstilmaßnahmen	(++)	(+)
Protonenpumpenhemmer 1 x tgl.	(+++)	(+)
Protonenpumpenhemmer 2 x tgl.	(++++)	(+++)

1.2.3 Heterotope Magenschleimhaut im Ösophagus (HTM)

Das Globusgefühl kann durch heterotope Magenschleimhaut im proximalen Ösophagus ausgelöst werden. Bei der Sekretion von Säure und Pepsin aus dieser Schleimhaut wird die klinische Symptomatik des GERD oder auch eines Globus pharyngeus hervorgerufen. Bei einer Ösophagogastroskopie findet man die heterotope Magenschleimhaut bei 0,1-10% der Patienten mit Globusgefühl (Zelenik et al. 2010). Falls die Magenschleimhaut im oberen Ösophagussphinkter liegt, kann sie bei der Endoskopie leicht übersehen werden, wenn danach nicht konsequent gesucht wird. Dies kann teilweise die Erklärung für die oben genannte große Spanne an positiven Befunden sein. (Oridate et al. 2008b). Ein kausaler Zusammenhang mit dem LPR ist jedoch weiterhin unklar.

Nach Remacle sind für den Globus vor allem Herde im Hypopharynx oder im Kilian-Sphinkter ursächlich, unabhängig von der Größe (Remacle 2008). Als wichtigstes Risiko ist die Entartung und Transformation in ein Adenokarzinom. Bei allen Patienten mit HTM sollte eine Antirefluxtherapie und jährlich endoskopische Kontrolle mit Probenentnahme erfolgen. Warum nur bei einigen Patienten mit HTM tatsächlich auch eine extraösophageale Symptomatik entsteht, versuchten Alagozlu et al. aufzuklären (Alagozlu et al. 2010). Die Patienten mit histologisch gesicherter HTM wurden auf Kolonisation von *Helicobacter pylori* getestet. Dieser Keim verursacht eine chronische Entzündung in der Magenschleimhaut und kann ebenfalls Beschwerden durch veränderte gastrische Wahrnehmung hervorrufen, was auch unter dem Begriff "nicht-ulzeröse Dyspepsie" bekannt ist. In der Studie zeigten sich alle HTM-positive Patienten mit Globus pharyngeus *Helicobacter pylori* positiv (Alagozlu et al. 2010). Studien, die einen Effekt der Eradikation beweisen würden, stehen allerdings noch aus. Bei therapieresistenten Patienten wurden vielversprechende Ergebnisse mithilfe einer Koagulation mit Argonplasma beschrieben. Eine Studie von Klare und Mitarbeitern ergab eine Erfolgsrate von 74% bei der Behandlung von Globuspatienten mit der Argonplasma, ein Wiederauftreten der Beschwerden war mit einer Rest- oder Rezidiv-HTM verbunden (Klare et al. 2013). Im Falle der therapieresistenten Patienten gegen Protonpumpenhemmer scheint auch der produzierte Schleim eine wichtige Rolle in der Globuspathogenese zu spielen (Bajbouj et al. 2009).

1.2.4 Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse können ebenfalls ein Globusgefühl verursachen. Typischerweise tritt der Globus dann zusammen mit einem Räusperzwang auf.

Marschall et al. berichteten über häufiges Vorkommen von nicht tastbaren aber sonographisch erfassbaren Schilddrüsenknoten bei Globuspatienten gegenüber der Kontrollgruppe (Marschall et al. 1996). Burns und Timon zeigten in einer Studie mit 200 Patienten, die unter einer Schilddrüsenvergrößerung litten, dass 30% auch unter einem Globus pharyngeus litten. Nach Thyreoidektomie wurden 80% der Patienten von ihrem Globus befreit. Die restlichen 20% gaben eine Besserung der Symptome an (Burns und Timon 2007). Das diagnostische Verfahren der Wahl zur Erkennung derartigen Schilddrüsenknoten ist die Schilddrüsenultraschalluntersuchung. Sie gestattet neben der Dignitätsbeurteilung derartigen Knoten vor allem auch Beurteilung der Lage zur Trachea, was als wichtig für den Globus diskutiert wird. Als ursächlich für die Globussymptomatik sind nach Nam et al. Knoten >3 cm, die vor der Trachea liegen, anzusehen (Nam et al. 2015). Einem Globusgefühl ohne Knotenbildung kann auch eine chronische Thyreoiditis zugrundeliegen. Karahatay et al. beschrieben ein 3,7-fach erhöhtes Risiko für Entwicklung eines Globus pharyngeus bei Patienten mit chronischer Thyreoiditis (Karahatay et al. 2015).

1.2.5 Ruhetonus des oberen Ösophagusphinkters und Ösophagusdysmotilität

Nicht geklärt ist bis heute der Zusammenhang zwischen dem erhöhten Ruhetonus des OÖS, der Ösophagusmotilität und dem Reflux. Kwiatek und Mitarbeiter haben mithilfe der hochauflösenden Manometrie festgestellt, dass bei Globuspatienten die atemabhängigen Schwankungen des OÖS-Tonus deutlich über den Normwerten lagen (Kwiatek et al. 2009). Eine Applikation von Botulinumtoxin bei Globuspatienten mit erhöhtem Ruhetonus des OÖS in den Bereich des Musculus Cricopharyngeus erzielte erhebliche Symptomlinderung und Senkung des OÖS-Tonus (Halum et al. 2005). Im Gegensatz zu oben genannten Studien konnten Sun et al. keine signifikanten Unterschiede in OÖS-Tonus bei Globuspatienten nachweisen (Sun et al. 2002). Die Prävalenz der motorischen Ösophagusstörungen, beispielsweise eine ineffektive Ösophagusmotilität (IEM), Achalasie, diffuser Ösophaguspasmus oder ein hypertoner unterer Ösophagusphinkter liegt bei 6-67% (Färkkilä et al. 1994, Knight et al. 2000). Tsutsui et al. haben sich mit der hochauflösenden Manometrie auf therapieresistente Globuspatienten konzentriert. Zunächst wurden 214 Patienten sowohl mit GERD als auch mit Globus in die Studie eingeschlossen. Es stellte sich heraus, dass die PPI-therapieresistenten Patienten statistisch signifikant häufiger unter einer Ösophagusdysmotilität litten. Die IEM war dabei in 66,4% der Fälle erfasst (Tsutsui et al. 2012).

1.2.6 Psychische und psychosomatische Aspekte

Moser et al. fanden bei 30 untersuchten Patienten mit einem Globus keinen signifikanten Zusammenhang von Ängstlichkeit, Depression, Hypochondrie, "Hysterie" und der Exazerbation und Aufrechterhaltung der Globussymptomatik. In ihrer Untersuchung fanden sich bei den Globuspatienten im Vergleich zu einer HNO-Kontrollgruppe kein gehäuftes Vorkommen einer Depression oder Ängstlichkeit. Bei 4 von 26 Patienten wurde eine mäßige (n=3) oder schwere (n=1) Depression festgestellt, 8 Patienten hatten eine milde depressive Störung und 14 Patienten keine Zeichen von Depression (Moser et al. 1991). Persönlichkeitsmerkmale, Stress und psychiatrische Erkrankungen wie Depression und Angst sind möglicherweise relevant für die Bereitschaft, die Globussymptomatik als störend zu empfinden und ärztliche Hilfe aufzusuchen. Sie sind aber nicht die Ursache der Störung an sich und für deren Verlauf verantwortlich (Moser et al. 1998). Es wird angenommen, dass am Anfang eines Globus eine diskrete Veränderung im Hals vorliegt, die nicht erkannt wird. Diese Irritationszone wird allerdings erst dann zum Auslöser einer Globussymptomatik, wenn die Irritation wahrgenommen wird und nicht plausibel durch alltägliche Erfahrungen zu erklären ist. Leider führt manchmal der Versuch, die vermeintliche Störquelle zu eliminieren, zu einer zusätzlichen Irritation der Schleimhäute, die durch das häufige Schlucken trocken werden und die sich durch Husten, Räuspern und Schlucken immer wieder in den Vordergrund des Bewusstseins spielen und damit die Aufmerksamkeit des Patienten auf den Hals fokussieren. Eine Aufregung und Stress können zudem via sympathischer Aktivierung zu einer Trockenheit der Halsschleimhäute führen (Langewitz et al. 2003).

1.2.7 Maligne Prozesse

Einer der wichtigsten Gründe für eine sorgfältige Diagnostik bei Globuspatienten ist der Ausschluss eines bösartigen Tumors im Hypopharynx oder im oberen Ösophagus. Das Globusgefühl kann die erste klinische Manifestation solch eines Tumors darstellen. Im Falle hochsuspekter Symptome, wie zum Beispiel Gewichtsverlust, Dysphagie oder Halsschmerzen mit Lateralisation, sollte unverzüglich eine endoskopische Untersuchung durchgeführt werden (Lee BE und Kim 2012, Karkos und Wilson 2008, Khalil 2008). Burns und O'Neill berichten über einen Patienten mit postkrikoidalem Karzinom, dessen einzige Beschwerde ein Globus war (Burns und O'Neill 2008). Tsikoudas et al. haben retrospektiv eine Gruppe von 23 Globuspatienten bewertet, in der 9% der Patienten mit einem Malignom des Hypopharynx den Globus als einziges Symptom angegeben hatten (Tsikoudas et al. 2007). Statistisch gesehen ist der Globus

als ein einziges Malignitätssymptom äußerst selten. Harar et al. fanden in ihrer Studie bei 699 Patienten mit einem Globus nur bei 5 Patienten ein bösartiger Tumor im Kopf- und Halsbereich. Bei keinem Patienten war der Globus das alleinige Symptom. Die Autoren empfehlen deshalb keine routinemäßige Durchführung einer endoskopischen Untersuchung bei Globuspatienten ohne suspektes Begleitsymptome (Harar et al. 2004).

1.2.8 Allergische Erkrankungen

Des Weiteren wird das Auftreten einer Globussymptomatik mit einer Allergie diskutiert. So konnten Jaruchinda et al. zeigen, dass fast 78% ihrer Globuspatienten (n=54) eine allergische Disposition gegen verschiedene Inhalationsallergene aufwiesen und dass sich bei einer gezielten antiallergischen Therapie bei 65% der Patienten die Symptomatik besserte (Jaruchinda et al. 2009).

1.2.9 Viszerale Hypersensitivität

Der Begriff der viszeralen Hypersensitivität ist aus der Gastroenterologie bekannt, wo es beispielsweise als nicht-kardialer Thoraxschmerz auftritt oder im Rahmen von Dyspepsien oder beim Reizdarm. Ähnlich existieren derartige Hypothesen beim Globus als Folge einer viszeralen Hypersensitivität der Ösophagusschleimhaut. Die Sensitivität im Ösophagus wird sowohl durch den Nervus vagus als auch durch spinale sympathische viszerosensitive Nervenbahnen gewährleistet. In der Schleimhaut, in der Muskelschicht sowie im Plexus myentericus wurden vom Nervus vagus innervierte Mechanorezeptoren entdeckt (Chen et al. 2009). Als typische Eigenschaften dieser Mechanorezeptoren sind eine langsame Adaptation, eine niedrige Reizschwelle für Dehnungsreize sowie für Stimuli, wie zum Beispiel peristaltische Wellen und Nahrungsboli, zu nennen. Darüber hinaus sind sie auch multimodal, das heißt, sie reagieren nicht nur auf mechanische Stimuli sondern auch auf Säure, Serotonin, Bradykinin und Prostaglandine. Eine Voraussetzung für eine solche These ist bis jetzt die multifaktorielle Genese des Globus pharyngeus (Chen et al. 2009). Die viszerale Ösophaguswahrnehmung wurde mithilfe eines aufblasbaren Ballons und elektrischer Stimulation bei 9 Globuspatienten und 11 gesunden Probanden bewertet. Das Volumen, bei dem die Globuspatienten die erste Wahrnehmung, beziehungsweise den ersten Schmerz empfunden haben, betrug 2-6 ml, respektive 5-12 ml. Dabei klagten 7 von 9 Patienten über Schmerzen im Jugulumbereich. Die gesunde Kontrollgruppe erreichte 3-14 ml, bzw. 8-20 ml und kein Patient empfand übertragene Schmerzen im Jugulum. In Bezug auf elektrische Stimulation ergaben sich vergleichbare sensorische Pegel in beiden Gruppen (Chen et al. 2009). Die Ergebnisse der Studie deuten darauf

hin, dass die Globuspatienten eine viszerale Hypersensitivität bei mechanischer Erregung sowie eine unterschiedliche Schmerzprojektion und Schmerzcharakter besitzen.

1.2.10 Seltene Ursachen

Als anatomische Besonderheiten für die Entstehung eines Globus sind eine Zungengrundhyperplasie (Mamede et al. 2008), eine Retroversion der Epiglottis (Agada et al. 2007), ein Processus styloideus elongatus (Eagle Syndrom) (Beder et al. 2006), eine Subluxation der Cartilago corniculata im Kehlkopf (Ulug und Ulubil 2003) oder Osteophyten der Halswirbelkörper (Kirveskari und Puhakka 1985) zu nennen. Als nervale Ursachen eines Globus sind eine übermäßige Spannung im Larynx (Wareing et al. 1997) und ein Tetaniesyndrom (Zelenik et al. 2010) aufzulisten. Zu den weiteren seltenen Auslösern eines Globus sind auch eine Mundtrockenheit (Baek et al. 2010) und eine Hyperviskosität des nasopharyngealen Sekrets (Shiomi et al. 2002) zuzuordnen.

1.3 Diagnostik

Wegen der multifaktoriellen Ätiologie des Globus pharyngeus gibt es heutzutage keine allgemeingültige Untersuchungsstrategie. Die Diagnostik basiert zunächst auf einer gründlichen Anamnese mit einer Symptombeschreibung. Dabei sollten Symptome wie häufiges Nachschlucken, trockenes Schlucken, Refluxzeichen wie Sodbrennen oder saures Aufstoßen, belastende Lebensereignisse, Panikattacken oder Angststörungen, die im Zusammenhang mit nächtlichem Sodbrennen vorkommen, abgefragt werden. Erhöhte Aufmerksamkeit sollte man Symptomen wie Gewichtsverlust oder schwerwiegender Dysphagie widmen. Nach der Anamnese erfolgt eine komplette Untersuchung des HNO-Fachgebietes, da zunächst eine organische Ursache festgestellt beziehungsweise ausgeschlossen werden muss.

1.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung der Nase, des Naserachens, des Pharynx sowie des Larynx und Hypopharynx wird wahlweise mit starren oder flexiblen Endoskopen durchgeführt. Dabei werden verschiedene Veränderungen der Schleimhaut in der Literatur als reflux-assoziiert beschrieben (Kapitel **1.3.5.1.1**). Auf derartige Veränderungen sollte das besondere Augenmerk des Untersuchers liegen.

1.3.2 Breischluckuntersuchung

Der Hauptgrund zur Durchführung einer Breischluckuntersuchung war früher der

Ausschluss maligner Erkrankungen. Benigne Veränderungen (Hiatushernie, Osteophyten der Halswirbel oder Ösophagusspasmen) kann diese Methode ebenfalls aufdecken. Jedoch ist die diagnostische Sensitivität des bariumhaltigen Kontrastmittels für kleine maligne Tumore sehr gering. Im Falle eines Hypopharynxkarzinoms kann diese Untersuchung bis zu 50% falsch negativ ausfallen. Alaani et al. untersuchten 1145 Globuspatienten mithilfe einer Breischluckuntersuchung in den Jahren 1999 bis 2004. 12 Patienten von 1145 wurden als "verdächtig" bewertet und weiter zur Pharyngoesophagoskopie mit einer Biopsie eingewiesen. Bei allen Befunden ergab sich kein Anhalt für Malignität (Alaani et al. 2007). Heutzutage steht die Breischluckuntersuchung im Schatten der Endoskopie.

1.3.3 Starre Endoskopie des Hypopharynx und des Ösophagus

Die Indikation zur starren Hypopharyngoösophagoskopie besteht vor allem zum Ausschluss eines Malignoms im Hypopharynx und im oberen Ösophagus, auch wenn nach Remacle die Malignomprävalenz bei Globuspatienten sehr gering ist (Remacle 2008). Die starre Endoskopie erlaubt eine gute Beurteilung des Recessus piriformis, der postkrikoidalen Region und des Kilian-Sphinkters. Takwoingi et al. berichten in einer retrospektiven Studie an 250 Globuspatienten. Dabei ergab sich bei 217 Patienten (86,8%) kein pathologischer Befund, in 4,8% zeigte sich ein Ösophagusspasmus, in 4,4% Refluxzeichen, in 1,2% eine Retentionszyste und in 0,8% eine Pharyngitis (Takwoingi et al. 2006). Als Risiko kann es bei 1% der Untersuchungen zu einer Perforation kommen (Ritchie et al. 1992), sodass die Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine routinemäßige Durchführung dieser Untersuchung spricht. Demzufolge sollte eine starre Endoskopie nicht routinemäßig in die Globusdiagnostik eingebunden werden und fand auch in den gegenwärtigen Studien keine Anwendung.

1.3.4 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie

Die 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie (im Weiteren nur pH-Metrie genannt) stellt einen Goldstandard in der Diagnostik der gastroösophagealen und laryngopharyngealen sauren Refluxen (Postma 2000) dar. Seitdem die Ösophagus-pH-Metrie von Johnson und DeMeester eingeführt wurde und portable Geräte zur Aufzeichnung und Computersoftware zur Erleichterung der Auswertung entwickelt wurden, findet diese Technik weite Verbreitung (Johnson und DeMeester 1986). Bei der pH-Metrie verwendet man einen Katheter mit zwei Antimon-, Glas- oder ISFET- (ionensensitive Feldeffekttransistoren) Elektroden (Wenzl et al. 2012). Diese Untersuchungsmethode wird von >90% der Patienten gut toleriert und erreicht eine Sensitivität >80% und eine

Spezifität von annähernd 100% (Belafsky 2006). Die Methodik der Durchführung zum Nachweis eines LPR wurde standardisiert und unterscheidet sich von der alleinigen Ösophagus-pH-Metrie (Postma et al. 2002b). Dabei wird die untere ösophageale Elektrode ca. 5 cm oberhalb des UÖS platziert. Sie ist geeignet zur Messung des Säuremillieus im Ösophagus, also folglich zum Nachweis eines GERD.

Da die pH-Werte im Ösophagus keine Auskunft über die Säurebelastung im Hypopharynx und Larynx geben (Postma et al. 2002b), wird bei der 2-Kanal-pH-Metrie zusätzlich eine zweite Elektrode oberhalb des OÖS platziert. Diese misst letztendlich den pH-Wert extraösophageal und ist somit geeignet, einen LPR nachzuweisen (Smit et al. 1998).

Ein Nachteil dieser Methode ist, dass alkalische Refluxes sowie ein Gasreflux nicht erkannt werden. Da diese Arten der Refluxes aber sehr selten sind und die Technik der pH-Metrie allgemein anerkannt und schnell sowie kostengünstig durchzuführen ist, wurde sie in dieser Arbeit bei Untersuchung der Globuspatienten eingesetzt.

1.3.5 Flexible transnasale Ösophagogastroskopie (TNE)

Die TNE mit Einsatz ultradünner Endoskope ist heutzutage in der Diagnostik von Globus und Dysphagie allgemein anerkannt und wurde erstmalig von Shaker beschrieben (Shaker 1949). Seitdem kommt sie immer häufiger zur Anwendung (Bush und Postma 2013, Postma et al. 2005). Zur Minimierung des nasalen Traumas wurden ultradünne Endoskope entwickelt, mit einem Durchmesser <5 mm, auf deren Spitze sich ein Photochip befindet. Der Patient wird in sitzender Position ohne Sedierung untersucht (Jecker 2012). Nach topischer Lokalanästhesie der Nasenhaupthöhlen und des Pharynx kann der Ösophagus und sogar der Magen flexibel endoskopisch untersucht werden. Eine Sedierung ist nicht notwendig. Während der Untersuchung ist eine Luftinsufflation und Gewinnung von Gewebeproben durch einen dünnen Arbeitskanal möglich (Aviv 2006). Postma et al. beschrieben mit dieser Technik eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft wie bei der konventionellen Panendoskopie oder der konventionellen Ösophagogastroduodenoskopie (Postma et al. 2002a). Die TNE wird allgemein sehr gut toleriert bei minimaler Komplikationsrate und erheblichen Kostenersparnissen (Orban et al 2009). Die am häufigsten beschriebene Komplikation ist die Epistaxis, welche in der Regel spontan sistiert (Price et al 2005, Peery et al. 2012). Belafsky et al. berichteten, dass bei 4% der Patienten wegen einer nasalen Obstruktion oder einer vasovagalen Synkope die TNE nicht durchgeführt werden kann

(Belafsky et al. 2001). Die Untersuchungszeit selbst liegt <20 Minuten (Bennett et al. 2008). In der Studie von Abou-Nader et al. war die TNE bei 56% der Globuspatienten unauffällig (Abou-Nader et al. 2014). Bezogen auf die Refluxdiagnostik konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die Resultate der TNE mit den der konventionellen flexiblen Endoskopie vergleichbar waren (Postma et al. 2005, Saeian et al. 2002, Jobe et al. 2006). Obwohl die Vorteile der TNE gegenüber der konventionellen Endoskopie in vielen Studien berichtet wurden, gibt es deutliche geographische Unterschiede in ihrer Anwendung. Am weitesten verbreitet ist die TNE in Amerika und in Japan, wo ca. die Hälfte der Endoskopien transnasal vorgenommen wird (Aviv 2006). In Europa hingegen wird sie selten angewendet.

Da die TNE, wie oben beschrieben, eine einfache, schnell durchzuführende Methode mit hoher diagnostischer Aussagekraft ist, welche eine sehr geringe Komplikationsrate aufweist, wurde sie in dieser Arbeit zur diagnostischen Abklärung bei Globuspatienten angewendet.

1.3.5.1 Endoskopische Befunde bei TNE

In der Literatur wurden verschiedene Veränderungen des Pharynx, des Larynx und des Ösophagus beschrieben.

1.3.5.1.1 Befunde typisch für einen LPR

Kopfsteinpflaster (Cobblestone) Relief:

Zeichen einer chronischen Irritation im Pharynx können sich als Cobblestone Relief bemerkbar machen (Abb. 1). Der LPR zählt zu den häufigsten Ursachen, weitere mögliche Auslöser sind Atemwegsinfekte, saisonale Allergien, trockene Luft oder die Einnahme bestimmter Medikamente, beispielsweise orale Kontrazeptiva (La Mantia und Andaloro 2017).

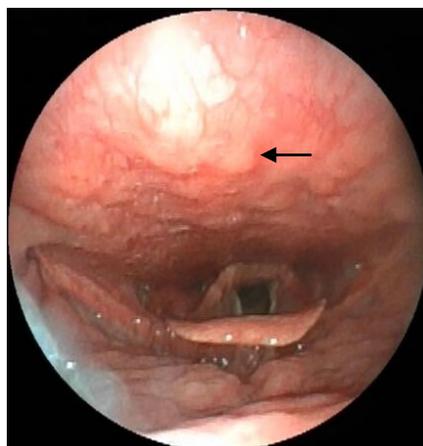


Abb. 1: Kopfsteinpflaster-Relief der hinteren Pharynxwand (Pfeil)

Laryngitis posterior:

Diese Veränderung ist am häufigsten durch Reflux bedingt. Zu den weiteren möglichen Ursachen zählen Alkohol- und Nikotinabusus sowie virale und bakterielle Infekte oder Allergien. Unter dem Begriff "Laryngitis posterior" versteht man ein Ödem der hinteren Kommissur mit Erythem und Ödem im Arybereich sowie der Stimmbänder (Abb. 2). Über den Zusammenhang zwischen Laryngitis posterior und GERD oder LPR gibt es unterschiedliche Daten. So konnten Hicks et al. zeigen, dass unter 105 gesunden Probanden 86% waren, bei denen einer der oben genannten Befunde vorhanden war (Hicks et al. 2002), andere Autoren, zum Beispiel Silva et al., zeigten Daten, dass eine Laryngitis posterior typisch für einen Reflux ist (Silva et al. 2015).

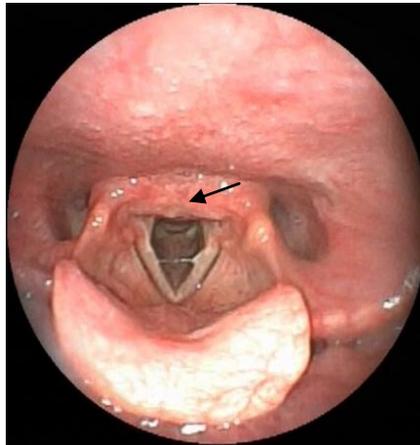


Abb. 2: Hyperplasie der hinteren Kommissur mit interarytenoidalem Ödem (Pfeil)

Heterotope Magenschleimhaut (HTM):

Dabei handelt es sich um lachsfarbene Anteile der Magenschleimhaut, die vor allem unterhalb des oberen Ösophagussphinkters vorkommen und sich longitudinal ausdehnen (Abb. 3). Die HTM wird für eine angeborene Anomalie gehalten mit einer geschätzten Prävalenz bis zu 10%. Jedoch wird sie bei sphinkternaher Lokalisation oft übersehen (Behrens und Yen 2011).

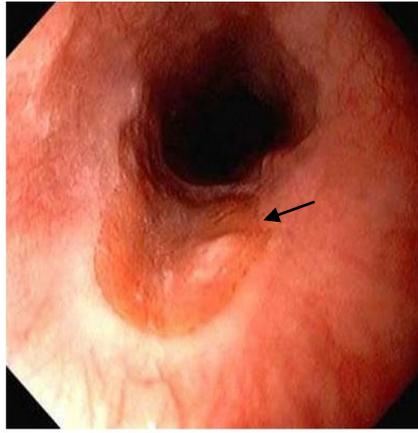


Abb. 3: Heterotope Magenschleimhaut im Ösophagus (Pfeil) (Behrens und Yen 2011)

1.3.5.1.2 Befunde typisch für einen GERD

Refluxösophagitis:

Dabei handelt es sich um eine refluxbezogene Entzündung der unteren Speiseröhre in Form von Schleimhautläsionen (Erosion, Ulkus) (Abb. 4). Derartige Veränderungen sind bei weniger als 50% der GERD-Patienten vorhanden. Eine GERD-Unterform, gekennzeichnet durch die Refluxösophagitis, wird als erosive Refluxkrankheit (ERD) genannt, im Vergleich zur nicht-erosiven Refluxkrankheit (NERD), wo ein regelrechter endoskopischer Befund zu erfassen ist. Eine der häufig angewandten endoskopischen Klassifikationen für Refluxösophagitis stellt die Los-Angeles-Klassifikation dar (Lundell et al. 1999) (Tab. 4).

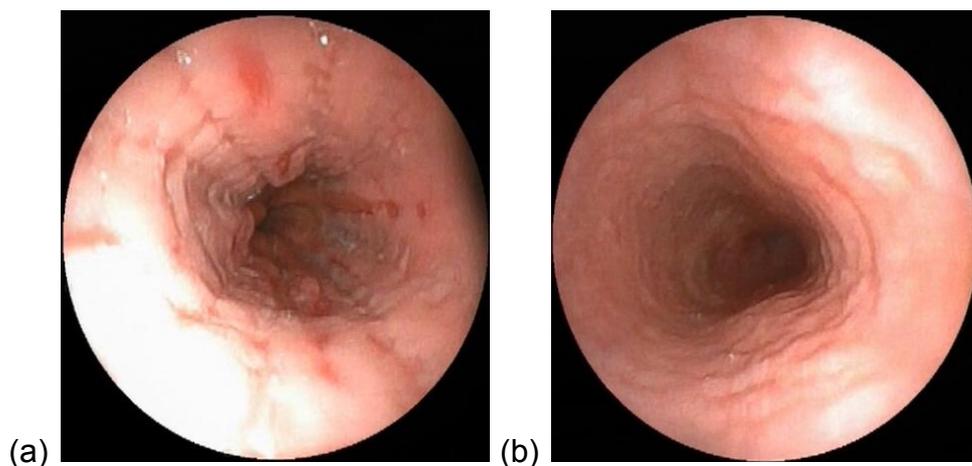


Abb. 4: Erosive Ösophagitis (a), normaler Ösophagusbefund (b)

Tab. 4: Die Los-Angeles-Klassifikation der erosiven Ösophagitis

Grad	Befundmerkmale
A	Eine oder mehrere Erosionen <5 mm
B	Mindestens eine Erosion >5 mm, nicht zwei Mucosafalten überschreitend
C	Erosionen, die sich über mehrere Mucosafalten erstrecken, aber maximal 75% der Zirkumferenz betreffen
D	Zirkuläre Defekte vorhanden

Barrett-Ösophagus:

Etwa 5-10% der Patienten mit einer Refluxösophagitis entwickeln eine Schleimhautmetaplasie (Rex et al. 2003). Dabei kommt es zu einer Umwandlung eines Plattenepithels in ein einschichtiges prismatisches Epithel. Für die endgültige Diagnose ist letztendlich eine histologische Untersuchung notwendig mit Nachweis einer intestinalen Metaplasie. Es wird ein Short-Barrett-Ösophagus (Epithelveränderung <3 cm) und ein Long-Barrett-Ösophagus (Epithelveränderung >3 cm) unterschieden (Abb. 5). Patienten mit Barrett-Ösophagus neigen zu Ulzerationen und narbigen Strikturen. Der Barrett-Ösophagus gilt als eine Präkanzerose, bei der es durch Epitheldysplasie zur Entwicklung eines invasiven Adenokarzinoms kommen kann (Dewan et al. 2018).

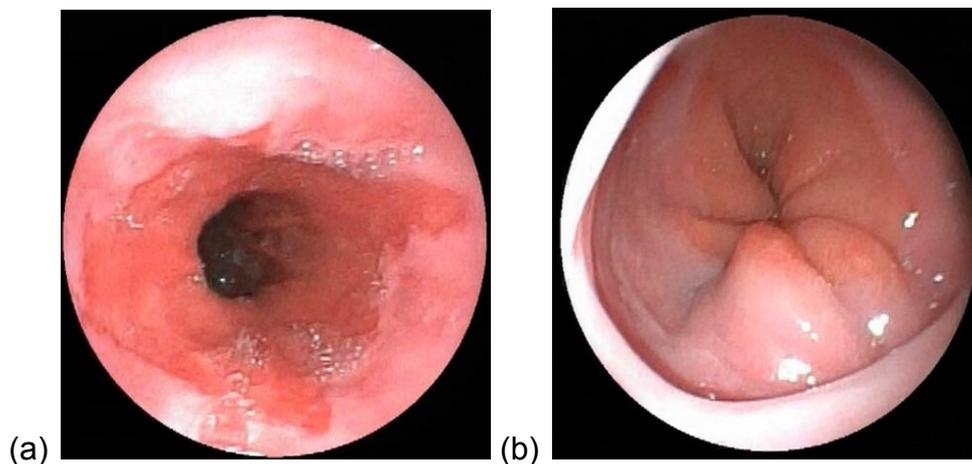


Abb. 5: Short-Barrett-Segmente (a), regelrechte Z-Linie (b)

Hiatushernie:

Hierbei kommt es zur Verlagerung von Magenanteilen in den Thorax. Es sind grundsätzlich verschiedene Typen von Hiatushernie zu unterscheiden. Bei einer axialen Hiatushernie (80-90%) wird die Kardie des Magens in das hintere Mediastinum gedrückt

und bildet damit eine Verlängerung der unteren Speiseröhre und zugleich einen Herniensack (Abb. 6). Bei der paraösophagealer Hiatushernie verlagern sich die Magenanteile neben dem Ösophagus in den Thorax, mit Risiko eines Volvulus. Dieser Typ beeinflusst die Lage des gastroösophagealen Übergangs nicht und spielt demzufolge bei Refuxerkrankungen eine untergeordnete Rolle.

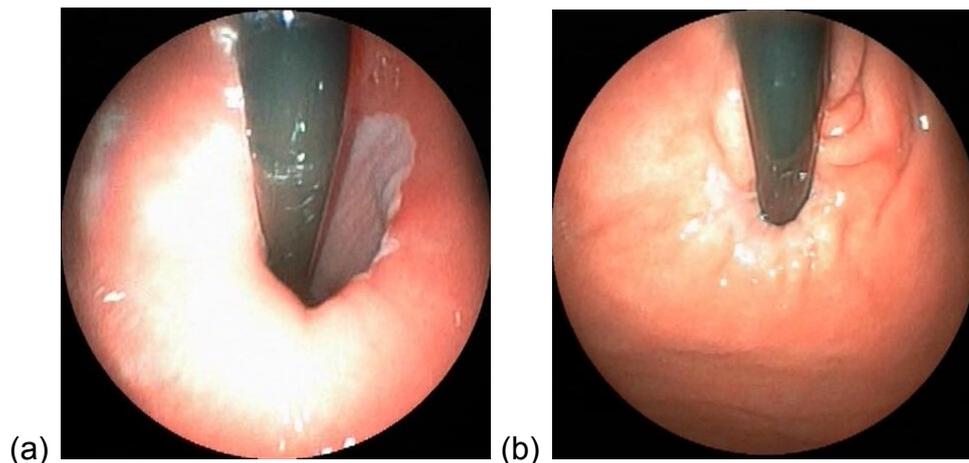


Abb. 6: Axiale Hiatushernie bei retroflektiertem Endoskop Hill-Grad IV (a), physiologischer Magenverschluss Hill-Grad I (b) (Tab. 5)

Tab. 5: Die Hill-Klassifikation der gastroösophagealen Klappe (Hill et al. 1996)

Hill-Grad	Endoskopisches Bild der gastroösophagealen Klappe
Grad I	Eine prominente Schleimhautfalte mit fester Umschlingung des Endoskops
Grad II	Eine prominente Schleimhautfalte mit fester Umschlingung des Endoskops mit transientscher Schließ- und Öffnungsphasen
Grad III	Nicht prominente Schleimhautfalte ohne Feste Umschlingung des Endoskops
Grad IV	Schleimhautfalte nicht erkennbar, Mageneingang ist weit geöffnet und Vorhandensein von Plattenepithel des Ösophagus

Gasreflux:

Ein Gasreflux ist ein indirekter Hinweis für eine Refluxerkrankung. Im Vergleich zu der konventionellen Gastroösophagoskopie, die im Liegen durchgeführt wird, kann man durch die aufrechte Patientenhaltung bei der TNE auch einen Gasreflux beurteilen. Dabei zeigen sich unterschiedlich große Aerosoltröpfchen, die im Ösophagus aufsteigen (Abb. 7).



Abb. 7: Gasreflux (Pfeil)

Schaumreflux:

Als weiterer indirekter Hinweis auf einen insuffizienten gastroösophagealen Übergang ist der Schaumreflux aufzuzählen. Hierbei kommt ein Schaum im Bereich der Z-Linie dem Endoskop entgegen (Abb. 8).



Abb. 8: Schaumreflux (Pfeil)

1.3.6 Reflux-Symptom-Index-Fragebogen (RSI)

Weil der LPR nach wie vor als Hauptursache der Globussymptomatik diskutiert wird, kommt der RSI-Fragebogen auch zur Beurteilung des Reflux bei Globuspatienten zum Einsatz. Der RSI wurde von Belafsky und Mitarbeitern für die subjektive Symptombewertung bei LPR-Patienten entwickelt (Belafsky et al. 2002). Der RSI gliedert sich in 9 refluxbedingte Symptombereiche, die jeweils auf der Skala von 0-5 Punkten bewertet werden. Die Maximalpunktzahl beträgt somit 45 Punkte. Mit dem Summenwert kann man einschätzen, ob der LPR bei den Beschwerden im Vordergrund steht. Nach den Autoren (Belafsky et al. 2002) ist bei Patienten mit einem RSI ≥ 13 die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, unter einem LPR zu leiden. Diese Methode ist schnell,

einfach und unkompliziert in ihrer Anwendung und ebenfalls geeignet um ein Therapiemonitoring durchzuführen. Es handelt sich aber um eine subjektive Bewertung und deshalb sollte der RSI als Screening-Instrument zur Orientierung herangezogen werden und nicht als diagnostisches Mittel benutzt werden.

1.3.7 Glasgow-Edinburgh-Throat Scale-Fragebogen (GETS)

Der GETS-Fragebogen ist ein klinisch genutzter Fragebogen zur Bewertung der Ausprägung einiger Erkrankungen mit Manifestation im Halsbereich sowie für das Monitoring während einer Therapie. Er wurde ursprünglich zur Beurteilung des Beschwerdeverlaufs bei Globuspatienten geschaffen. Des Weiteren wollten die Erstbeschreiber des GETS die Koinzidenz zwischen den Halssymptomen und somatischer Ängstlichkeit infolge dieser Symptome feststellen (Deary et al. 1995). Der Fragebogen besteht aus 12 Fragen, wobei jede Frage auf einer Skala von 0-7 Punkten bewertet wird. Die Fragen 1-10 beziehen sich auf die Halssymptomatik, weiter als GETS1 angegeben, wohingegen sich die Fragen 11-12 (GETS2) mit der psychischen Reaktion der Patienten auseinandersetzen. Der GETS-Fragebogen ist durch eine gute Reliabilität mit einem Cronbach's Koeffizient Alpha von 0,83 gekennzeichnet. Aus der Studie von Deary und Mitarbeitern geht hervor, dass 3 Symptome bei Globuspatienten häufiger und laut Punktebewertung auch intensiver auftreten. Es handelt sich um das Symptom "Fremdkörper im Hals", "Engegefühl im Hals" und "Schluckzwang, obwohl nichts gegessen wird". Weiterhin stellte es sich heraus, dass einige der beurteilten Symptome miteinander korrelieren und somit charakteristische Einheiten typisch für Globus, Dysphagie oder Pharynxirritation / Pharyngitis bilden (Deary et al. 1995). Der GETS-Fragebogen ermöglicht dem Arzt einen Score abzuleiten, der die Beschwerdesymptomatik im Halsbereich gut widerspiegelt. Darüber hinaus informieren die Fragen 11 und 12 auch über die somatische Belastung des Patienten. Somit ist der GETS-Fragebogen ein validiertes Tool, welches in der Diagnostik bei Globuspatienten eingesetzt werden kann. Der GETS erlaubt damit eine schnelle quantitative Einschätzung der Halsbeschwerden, besonders charakteristisch für den Globus pharyngeus, deshalb wurde der GETS-Fragebogen in dieser Arbeit herangezogen.

1.3.8 Multikanal-intraluminale Impedanz-pH-Metrie (MII/pH-Metrie)

Diese Methode könnte bald der Goldstandard in der Diagnostik bei Patienten mit persistierendem Globusgefühl trotz PPI-Therapie sein (Galmiche 2006). Durch die Kombination der pH-Metrie mit der Impedanzmessung kann eine Quantifizierung und

Qualifizierung der Refluxe erfolgen. Mit der Impedanzmessung kann man alle Typen von Bolusbewegungen unabhängig von Flussrichtung, Konsistenz und pH-Wert im Ösophagus bestimmen. Die Aufzeichnung erfolgt üblicherweise über 24 Stunden (Waller 2009, Mainie et al. 2006).

1.3.9 Hochauflösende Manometrie (HRM)

Zunehmend wird die hochauflösende Manometrie ("High Resolution Manometrie", HRM) als Standardverfahren zur Abklärung von Speiseröhrenbeweglichkeitsstörungen (Achalasie, Nussknackerösophagus, ineffektive Ösophagusmotilität) verwendet. Das Verfahren wird auch als Drucktopographie der Speiseröhre ("esophageal pressure topography", EPT) bezeichnet, weil jedem Druck ein Farbwert zugeordnet wird. Es lassen sich damit Druckveränderungen in Ruhe oder beim Schlucken am oberen oder unteren Ösophagussphinkter und im Ösophagus objektiv darstellen. Zur Messung wird ein Katheter mit mindestens 20 Drucksensoren durch die Nase über den Pharynx und in den Ösophagus eingelegt (Knigge et al. 2014). Es wurden der residuale und basale Druck am OÖS als prädiktiver Faktor für den Globus vorgeschlagen, da sich diese Parameter im Gegenteil zu gesunden Patienten bei Patienten mit Dysphagie signifikant erhöht zeigten (Peng et al. 2015, Tang et al. 2017).

1.4 Therapie des Globus

Die Art der Behandlung eines Globussyndroms hängt maßgeblich von den erhobenen Befunden ab, die den Beschwerden zugrunde liegen. Wegen eines Mangels an kontrollierten Studien, die sich mit der Therapie des Globus pharyngeus befassen, steht derzeit kein einheitliches Konzept einer evidenzbasierter Therapie zur Verfügung. Eine Literaturrecherche zeigt, dass es keine allgemeingültige Behandlungsstrategie gibt. Trotzdem haben sich die Antirefluxtherapie, Sprach- und Stimmtherapie, Therapie mit Antidepressiva sowie eine Verhaltenstherapie etabliert.

1.4.1 Antirefluxtherapie

1.4.1.1 Diätische und Lebensstilmaßnahmen

Diätische und Lebensstilmaßnahmen (Tab. 6) können die Menge und Häufigkeit der Refluxereignisse beeinflussen. Empfohlene diätische Modifikationen beinhalten eine Reduktion der Einnahme von: Schokolade, Koffein, Rotwein, fetten Speisen, Zitrusfrüchten, süßen Getränken. Die Einnahme von Mahlzeiten kurz vor dem Schlafengehen sollte ebenfalls vermieden werden. Des Weiteren sollten die Patienten regelmäßig Sport treiben, Rauchen und Alkohol meiden, mit ca. 10-15 cm

angehobenem Kopfteil und auf der linken Seite schlafen, keine enge Kleidung um die Taille herum tragen und gegebenenfalls ihr Körpergewicht reduzieren.

Tab. 6: Lebensstil- und Diätmaßnahmen

Schokolade und Kaffee meiden
Fette Speisen meiden
Öfter kleinere Portionen essen
Nicht vor dem Schlafen oder nachts essen
Gewichtsreduktion
Kein Alkohol
Nicht rauchen
Keine enge Bekleidung tragen
Übermäßige körperliche Anstrengung meiden
Stressreduktion

1.4.1.2 Protonpumpenhemmer (PPI)

Seitdem der GERD und LPR als eine der Hauptursachen des Globus pharyngeus angesehen werden, favorisieren zahlreiche Autoren die Antirefluxtherapie nach Ausschluss einer organischen Ursache (Chevalier et al. 2003, Park et al. 2006, Koufman 1991, Koufman et al. 1996, Tokashiki et al. 2010). Die aktuellen Daten zeigen aber, dass das therapeutische Ansprechen bei Globuspatienten sehr variabel ausfallen kann (Vaezi et al. 2003, Katz und Castell 2000) und dass für eine klinische Besserung ein längerer Therapiezeitraum nötig ist als beim GERD mit Sodbrennen (Oridate et al. 2008b). Deshalb erscheint es bei Patienten mit LPR und Globusgefühl sinnvoll, eine PPI-Therapie über längere Zeiträume durchzuführen (Remacle 2008). Entgegen der oft beobachteten Praxis sollte die Therapie mit PPI (2 x täglich) für mindestens 3 Monate erfolgen. Die PPI müssen 30-60 Minuten vor der Mahlzeit eingenommen werden, sodass ein hoher Serumspiegel bei Nahrungseinnahme besteht und somit die Stimulation der Protonpumpe gebremst wird (Celik und Ercan 2006, Remacle und Lawson 2006). Letztendlich ist zu berücksichtigen, dass PPI auch Nebenwirkungen besitzen, wie in Tabelle 7 gezeigt. So wurde gezeigt, dass PPI die Wirksamkeit der dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS beim akuten Koronarsyndrom abschwächen (Hu et al. 2018). Weiterhin kann die Gabe von PPI gesunden Menschen paradoxerweise Refluxbeschwerden auslösen. So haben Reimer et al. demonstriert, dass gesunde Probanden Reflux-ähnliche Beschwerden entwickelten, nachdem sie eine 8-wöchige PPI-Therapie unterbrachen (Reimer et al. 2009). Dieses unterstützt die Hypothese, dass es zu einem Rebound-Phänomen mit Hypersekretion der Magensäure

(RAHS-Rebound Acid Hypersecretion) kommen kann. Insofern kann vor allem eine Anwendung über längere Zeiträume zu Nebenerscheinungen führen, weshalb eine gründliche Diagnostik und Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie erfolgen muss. Auch dies ist ein Argument, gegen einen längerfristigen diagnostisch-therapeutischen Versuch einen PPI beim Globus einzunehmen. Eine gezielte Diagnostik statt Medikamente spart die Kosten und verbessert die Therapieerfolge (Brehmer 2017).

Tab. 7: Nebenwirkungen der Protonpumpenhemmer (Nehra et al. 2018)

Magen - Darm - Beschwerden	Infektionsgefahr
Nahrungsmittelallergien	Verschlechterung der Leberwerte
Vitamin - B12 - Mangel	Erhöhtes Knochenbruchrisiko
Mineralstoffmangel	Chronische Nierenerkrankung

1.4.1 Alginat

Alginat sind aus Braunalgen gewonnene Polysaccharide, die in Kontakt mit der Magensäure ein zähflüssiges Gel bilden, welches auf dem Speisebrei schwimmt und damit eine physikalische Schutzbarriere zwischen Magen und Ösophagus darstellt. Des Weiteren binden Alginat Pepsin und Gallensäure aus dem Magensaft, womit die positive Wirkung bei LPR-Patienten erklärt wird (Strugala et al. 2009a).

1.4.2 Therapie der gastrointestinalen Dysmotilität

Aktuelle Studien diskutieren die Unterstützung der Magenentleerung und der ösophagealen Clearance durch Ergänzung der PPI-Therapie mit einem Prokinetikum. So zeigt beispielsweise eine Studie von Nakano und Mitarbeitern, dass Rikkunshito, ein pflanzliches Präparat aus Japan, ein Globusgefühl bei PPI-resistenten Patienten durch Stimulation der Magenentleerung lindern kann (Nakano et al. 2016).

1.4.3 Sprach- und Stimmtherapie, Relaxationstechnik

Globuspatienten wurden erfolgreich mit Sprach- und Stimmtherapie behandelt, um die Spannung und Unbehaglichkeit im Kehlkopfbereich zu reduzieren (Wareing et al. 1997). Khalil und Mitarbeiter konnten mithilfe des GETS-Fragebogens zeigen, dass es nach dreimonatiger Stimm- beziehungsweise Sprachtherapie zu einer signifikanten Besserung der Globussymptomatik kommt (Khalil et al. 2003).

1.4.4 Kognitive Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie wurde bei Globuspatienten ohne erkennbare organische Ursache eingesetzt, weil der Globus das vierthäufigste Symptom der somatoformen Störungen nach Erbrechen, Aphonie und Gliederschmerzen ist (Othmer und DeSouza 1985). Als Ergänzung beschreiben Kiebles et al. eine Relaxationstherapie, verbunden mit Hypnose (Kiebles et al. 2010). Aufgrund der Therapieergebnisse, ohne Einfluss auf die eigentliche Ätiologie, schließen die Autoren darauf, dass der Globus pharyngeus zentral bedingt sein könnte.

1.4.5 Kausale Therapie

Im Falle eines Schilddrüsenknotens, der sonographisch die Trachea komprimiert, kann eine Thyreoidektomie die Globusbeschwerden reduzieren, auch wenn mit einer endgültigen Besserung erst Wochen nach der Operation zu rechnen ist (Maung et al. 2005). Bei einer Epiglottisretroversion besteht in der partiellen Epiglotektomie eine kausale Behandlungsmöglichkeit (Agada et al. 2007). Aus einer Zungengrundreduktion mit radiofrequenz-induzierter Thermoablation können manche Globuspatienten mit Zungengrundhypertrophie profitieren (Mamede et al. 2004). Falls eine heterotope Magenschleimhaut im oberen Ösophagus entdeckt wird, kann eine Ablation mit Argon-Plasma erfolgen, wodurch eine Erfolg versprechende Rückbildung der Globusgefühle erzielt werden kann (Meining et al. 2006, Bajbouj et al. 2009). Bei einer Therapieresistenz der Globuspatienten mit einem nachgewiesenen Reflux kann eine laparoskopische Fundoplikatio durchgeführt werden (Rakita et al 2006).

1.4.6 Weitere medikamentöse Behandlungsarten

Beim Vorliegen einer Depression oder anderer psychischen Erkrankungen können die Globuspatienten als Begleittherapie mit Antidepressiva behandelt werden (Chen et al. 2009, Cybulska 1997, Brown et al. 1986). Des Weiteren gibt es in der Literatur Angaben zu Therapieversuchen mit Gabapentin, als Medikament für die Modulation der peripheren Neuropathie (Kirch et al. 2013, Chen et al. 2009)

2 Zielsetzung

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen für die vorliegende Arbeit:

1. Wie hoch ist die Frequenz des Auftretens eines GERD und eines LPR in der 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie bei Patienten mit unklarem Globussymptom (nach dem Ausschluss verschiedener Ursachen wie anatomische Besonderheiten des oberen Aerodigestivtrakts und Knotenbildung der Schilddrüse)?
2. Welchen Stellenwert besitzt die TNE in der Abklärung bei Patienten mit unklarem Globussymptom?
3. Ist der GETS nach dessen Übersetzung ins Deutsche ein valides Instrumentarium für den Einsatz bei Globuspatienten im deutschsprachigen Raum?
4. Stellt die TNE ein zuverlässiges diagnostisches Instrumentarium dar, um einen Reflux zu diagnostizieren?
5. Führt eine gezielte Säureblockade mit einem PPI über einen dreimonatigen Zeitraum zu einer Besserung der Globussymptomatik in Bezug auf die subjektive Einschätzung durch die Patienten (RSI, GETS)?
6. Kann ein diagnostisch-therapeutisches Schema anhand der Ergebnisse entwickelt werden für Patienten mit einem Globus?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl und Patientengut

Für die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die in die Ambulanz der HNO-Klinik Bad Salzungen in Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2017 wegen einer unklaren Globussymptomatik überwiesen wurden. Dabei wurden folgende Ausschlusskriterien beachtet:

1. Alter < 18 Jahre
2. Eine bestehende Schwangerschaft
3. Einnahme von Protonpumpenhemmern oder von Histaminrezeptorantagonisten innerhalb der letzten 6 Monate
4. Dauer der Globussymptomatik < 3 Monate

Insgesamt wurden in die Studie 47 Patienten eingeschlossen, die sich wegen eines Globusgefühls ambulant vorgestellt haben.

Von den 47 Patienten hatten 9/47 eine ausgeprägte Struma nodosa, bei einer Patientin wurde mediane Halszyste diagnostiziert. Sechs der 47 Patienten haben sich nicht an den Studienablauf gehalten und eine Patientin hat die pH-Metrie vorzeitig abgebrochen.

Somit konnten 30 Patienten für die weitere Datenanalyse verwendet werden. Unter den Patienten waren 16 Frauen und 14 Männer. Das Durchschnittsalter der Patienten war $49,7 \pm 2,8$ Jahre. Das Durchschnittsalter für weibliche Patienten lag bei $52,5 \pm 2,3$ Jahre und für männliche Patienten bei $46,5 \pm 5,3$ Jahre (Abb. 9).

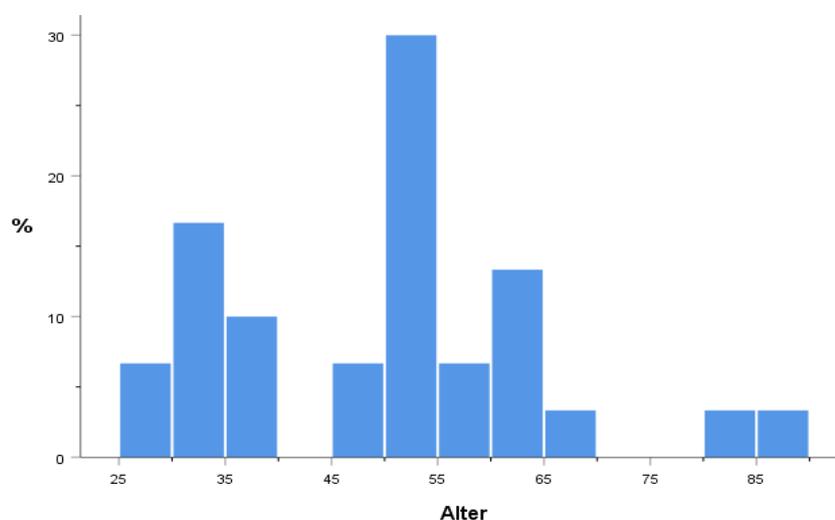


Abb. 9: Altersverteilung der Patienten

3.2 Klinische Untersuchung

Nach der Anamnese erfolgte die Untersuchung der Mundhöhle, der Nasenhaupthöhle, des Nasenrachens und des Hypopharynx sowie des Kehlkopfes zum Ausschluss einer Raumforderung als mögliche Ursache der angegebenen Globussymptomatik. Die Nase und der Nasenrachen wurden flexibel-endoskopisch mit einem Rhinopharyngoskop (Fa. Storz, Tuttlingen, Deutschland) untersucht. Die Untersuchung des Zungengrundes, der Vallekelregion, des Kehlkopfes sowie des Hypopharynx erfolgte mit der 90°-Lupenlaryngoskopie (Fa. Storz, Tuttlingen, Deutschland). Dabei wurde neben dem Ausschluss einer pathologischen Raumforderung und eines Fremdkörpers besondere Beachtung auf die Schleimhautbeschaffenheit der hinteren Kommissur des Kehlkopfes gelegt, um das Vorhandensein einer Laryngitis posterior zu dokumentieren. Außerdem wurde speziell die Beschaffenheit der Schleimhaut der Pharynxhinterwand bewertet und insbesondere das Vorhandensein eines sogenannten "Pflastersteinreliefs" dokumentiert. Die detaillierte Befunderhebung wurde anschließend in den Befundbogen eingetragen (Abb. 10).

3.3 Ultraschalluntersuchung

Im Anschluss an die klinische Untersuchung erfolgte die sonographische Untersuchung der Schilddrüse und der Halsweichteile zum Ausschluss der Schilddrüsenknoten, Lymphknotenvergrößerung oder zystischen Raumforderungen, die ebenfalls zu einem Globus führen können. Am Ultraschallgerät mit einem Linearschallkopf 7,5 MHz (Fa. Hitachi, Wiesbaden, Deutschland) wurde die Untersuchung, standardmäßig mit THI (Tissue Harmonic Imaging) zur Erhöhung der Kontrastauflösung sowie mit CI (Compound Imaging) zur Reduktion der Artefakte, durchgeführt. Die Dokumentation erfolgte in zwei aufeinander senkrechten Ebenen im Falle eines pathologischen Befundes.

Nach Auswertung des Befundbogens direkt nach der klinischen und sonographischen Untersuchung wurden die Patienten, bei denen eine organische Ursache als wahrscheinlich für die Globussymptomatik angesehen wurde (zum Beispiel Struma), ausgeschlossen und nur solche Patienten mit einem **unklarem** Globus wurden zur weiteren Diagnostik (2-Kanal-pH-Metrie und transnasale Ösophagogastroskopie) ausgewählt.

Untersuchungsblatt für Globuspatienten			
Name, Vorname:	Datum:		
Geburtsdatum:			
Untersucher:			
Flexible Epipharyngolaryngoskopie			
Kopfsteinpflasterrelief:	NEIN*	JA*	
Zungengrundhyperplasie:	NEIN*	JA*	
Epiglottisretroversion:	NEIN*	JA*	
Laryngitis posterior:	NEIN*	JA*	
Reflux Symptom Index: (RSI)	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/>		
Glasgow Edinburgh Throat Scale: (GETS)	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/>		
SD-Sonographie	unauffällig*	paratracheal*	
	Knoten < 3 cm*	zentral*	
	Knoten > 3 cm*	lateral*	
2-Kanal-pH-Metrie	GERD→	DeMeester:	
	LPR→	Refluxzahl:	
		Fraktionszeit:	
		RAI:	
Transnasale Ösophagoskopie	Ösophagitis:	NEIN*	JA*
	Hiatushernie:	NEIN*	JA*
	Het. Magen-SH:	NEIN*	JA*
	Gas:	NEIN*	JA*
	Schäum:	NEIN*	JA*
*zutreffendes ankreuzen			

Abb. 10: Befundbogen

Dem Befundbogen wurden der bei der Voruntersuchung von Patienten ausgefüllte RSI-Fragebogen und GETS(1,2)-Fragebögen beigefügt. Im Falle einer dreimonatigen Therapie mit Protonpumpeninhibitor wurde ein RSI- und GETS-Fragebogen nach

Beenden der Therapie beigelegt und die Re-RSI- und Re-GETS-Scores (1,2) in den zweiten Teil des Befundbogens nachgetragen (Abb. 11) (siehe Kapitel 1.3.6, 1.3.7).

PPI 3 Monate lang: (Pantoprazol 2 x 20mg)	NEIN*	JA* →	Re-RSI:
			Re-GETS:
*zutreffendes ankreuzen			

Abb. 11: Befundbogen nach dreimonatiger Behandlung

3.4 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie

Die Messung der Säurebelastung des Ösophagus und des Kehlkopfes erfolgte mit dem System Polygram 98 (Fa. Medtronic, Meerbusch, Deutschland), das zur Aufnahme, Speicherung und Analyse der pH-Daten diente. Das System besteht aus folgenden Komponenten:

- Digitrapper pH Aufzeichner (Abb. 12)
- Polygram 98 Bestimmungssoftware
- IR dongle oder IrDA port
- pH Elektrode (Antimon)
- Puffurlösungen pH 1 und 7
- pH Kalibrierständer und weiteres Zubehör

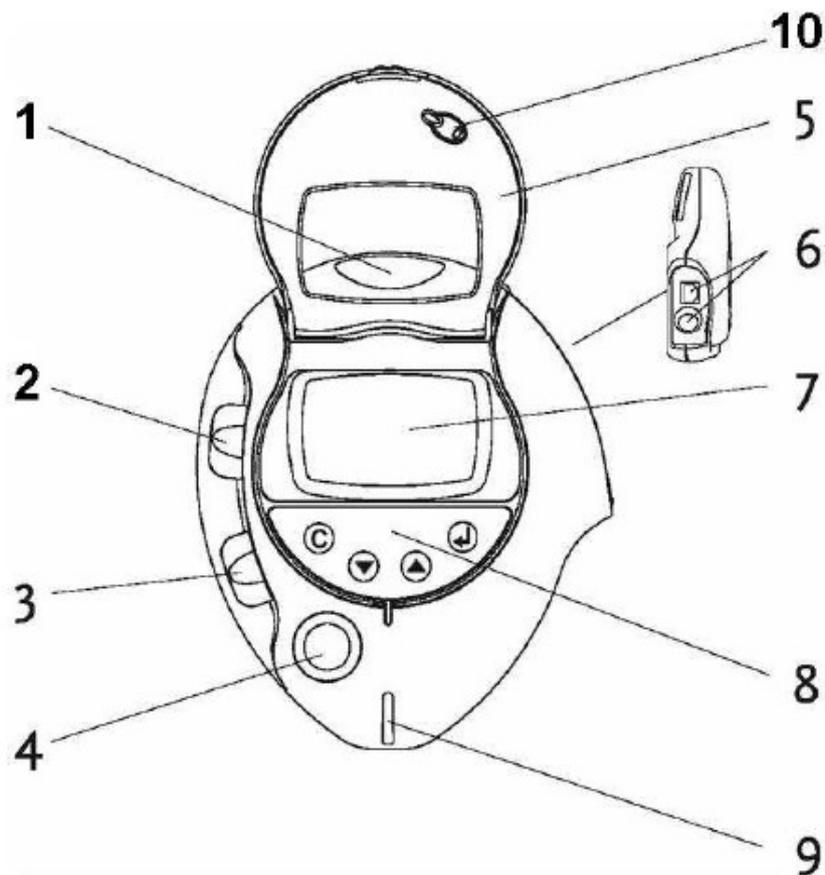


Abb. 12: Schematische Darstellung des Digitrappers

(1-Infrarot-Port, 2-Periodenschalter für Körperposition, 3-Periodenschalter für Essenperiode, 4-Ereignistasten, 5-Abdeckung (offen), 6-Katheterbuchsen, 7-Anzeige, 8-Steuertasten, 9-Lichtanzeige für die Batterie, 10-Uhrtaste)

3.4.1 Untersuchungsprotokoll der 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie

Vor Beginn der Messung wurde am Gerät das entsprechende Untersuchungsprotokoll zur 2-Kanal-pH-Metrie ausgewählt. Das Protokoll definiert, was im Verlauf der Untersuchung erfasst wird und wie die Daten analysiert werden. Als Refluxschwelle wurde der pH-Wert 4 gewählt. Als zeitlicher Abstand nach den Mahlzeiten wird die postprandiale Zeit definiert, in der Refluxereignisse nicht in die Auswertung einfließen. Dazu wurde die postprandiale Zeit von 5 Minuten gewählt.

3.4.2 Kalibrierung des Gerätes

Die Kalibrierung nach Standardvorgaben wurde unmittelbar vor dem Beginn der Untersuchung durchgeführt. Zunächst wurde das Gerät mit dem Messkatheter verbunden. Anschliessend wurde die Kalibrierung, gemäß den Vorgaben am Digitrapper durchgeführt. In einem dazu vorgesehen Ständer wird der Katheter in eine Pufferlösung mit pH-Wert 7,01 eingetaucht, sodass sich beide Messelektroden unter

dem Flüssigkeitsspiegel befinden (Abb.13). Nachdem die Kalibrierung in dieser Pufferlösung vollständig war, erfolgte der gleiche Vorgang in der Pufferlösung mit dem pH-Wert 1,07.

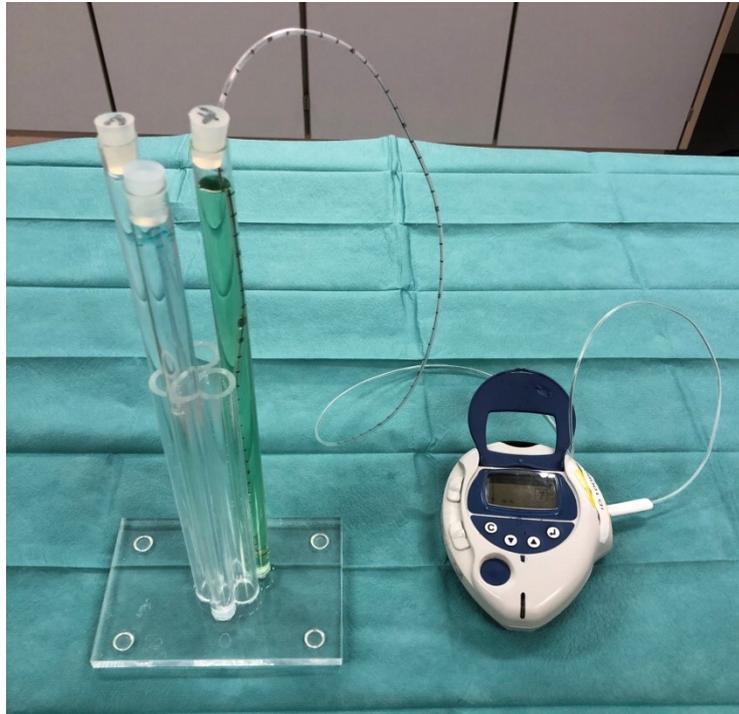


Abb. 13: Kalibrierung des Gerätes

3.4.3 Untersuchungsablauf

Die Anlage des Messkatheters erfolgte am sitzenden Patienten. Zunächst erfolgte eine endonasale Abschwellung durch Applikation von Xylometazolin-Nasenspray (Otriven 0,1%) und anschließend die Lokalanästhesie der Nasenschleimhaut mit Lidocain-Spray (Xylocain 10%). Die ersten 10 cm des Katheters wurden mit einem Gleitmittel (Xykocain-Gel 2%) benetzt, um die Passage durch die Nase zu erleichtern. Der Messkatheter wurde auf dem Nasenboden parallel zu Septum vorgeschoben, bis die Messkatheterspitze durch die Mundhöhle im Rachen zu sehen war. Durch Vorbeugen des Kopfes kann der Messkatheter leichter über den Nasenrachen in den Oropharynx vorgeschoben werden. Nach dem die Messkatheterspitze durch den geöffneten Mund gesehen wurde, wurde der Patient aufgefordert, einen Schluck Wasser in den Mund zu nehmen. Während der Patient dieses Wasser schluckte, wurde der Messkatheter über den Recessus piriformis in den Ösophagus vorgeschoben.

Die Lage des Messkatheters wurde unter flexibler endoskopischer Sicht kontrolliert, sodass sich die Hypopharynxelektrode postkrikoidal befand, also proximal des oberen

Ösophagussphinkters. Für eine sichere Identifizierung befand sich auf der Hypopharynxlektrode eine Markierung (Abb. 14).

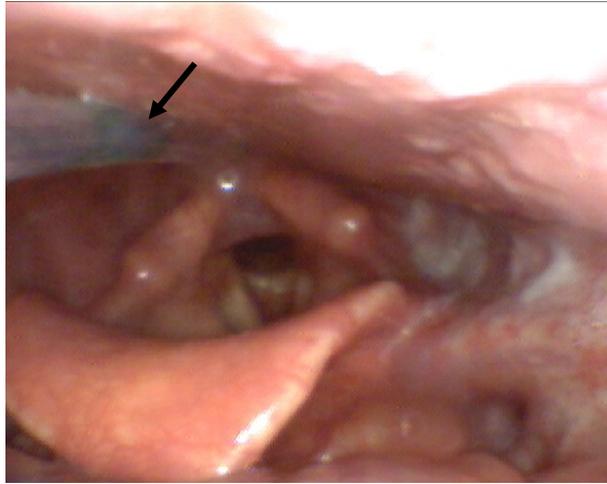


Abb. 14: Markierung der Hypopharynxlektrode (Pfeil) vor dem Platzieren hinter Larynx
Der Abstand zwischen Hypopharynx- und Ösophaguselektrode betrug 15 cm. Darauf wurde der Messkatheter am Austritt aus der Nase und am Hals mit Pflaster fixiert (Abb. 15).



Abb. 15: Patient mit angebrachtem pH-System (Einverständniserklärung siehe Anhang)

Bevor mit der Anleitung der Patienten zum Umgang mit dem Gerät (Digitrapper) begonnen wurde, hatten sie Zeit, sich an das neuartige Gefühl zu gewöhnen. Die Patienten wurden anschließend instruiert, während der Aufzeichnung definierte Tasten auf dem Gerät zu betätigen und sich außer Sport an Tagesablauf und Essgewohnheiten zu halten. Für die Nahrungsaufnahme und den Wechsel der Körperposition in die horizontale Position musste ein Kippschalter bedient werden, auf dem Bildschirm zeigte sich ein passendes Symbol und die Tastenbetätigung wurde durch einen Signalton

bestätigt. Zusätzlich wurden alle Mahlzeit- und Liegeperioden für eine spätere Überprüfung in einem persönlichen Auswertungsprotokoll vermerkt (Abb. 16).

Beim Auftreten jeglicher Beschwerden während der ambulanten Messung, die für den Patienten die Weiterführung der Untersuchung unmöglich machte, konnte der Messkatheter jederzeit durch den Patienten entfernt werden.

Protokoll

24 h pH-Metrie

Datum: _____

Untersucher: _____

Name: _____

Vorname: _____

Bitte tragen Sie alle Mahlzeiten, Liegezeiten und Besonderheiten (Sodbrennen, Husten, Luftnot,) in die entsprechenden Felder des Protokolls ein.

Bei Problemen, wie Herausrutschen der Elektrode, Lösen der Referenzelektrode o.ä. rufen Sie bitte den diensthabenden HNO-Arzt an Tel: 03695644380

Mahlzeiten	Beginn	Ende	Liegezeiten	Beginn	Ende

Beschwerden: Sodbrennen (S), Husten (H), Luftnot (L), Räuspern (R)

Zeitpunkt	Beschwerde (S/H/L/R)	Bemerkung	Zeitpunkt	Beschwerde (S/H/L/R)	Bemerkung

Abb. 16: Patientenprotokoll 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie

3.4.4 Parameter der pH-Metrie

Ein pH-Schwellenwert für ein Refluxereignis wurde gemäß der internationalen Literatur auf ≤ 4 festgelegt (Postma et al. 2002b, Jecker et al. 2008, Vandenplas et al. 1989, Vincent et al. 2000). Für die Bewertung des LPR wurden die folgenden drei Parameter bestimmt (Postma et al. 2002b, Jecker et al. 2008, Vandenplas et al. 1989, Vincent et al. 2000): (Abb. 17)

Refluxzahl: Dies ist die Gesamtanzahl der Refluxereignisse unabhängig von der Stärke des pH-Abfalls und der Länge der Ereignisse während 24 Stunden (Abb. 17). Für eine Schweregradbestimmung ist dieser Parameter jedoch nicht geeignet, da die variablen Längen und Stärken der Refluxereignisse nicht berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie wurde eine Refluxzahl von $\leq 4/24$ Stunden als physiologisches Referenzmaß definiert (Jecker et al. 2008).

Fraktionszeit: Das ist der Anteil der Zeit in 24 Stunden, bei dem das pH-Millieu an der Hypopharynxelektrode ≤ 4 ist, unabhängig von der Stärke des Abfalls (Abb. 17). Als physiologisches Referenzmaß wurde eine Fraktionszeit von $\leq 0,2\%$ definiert (Jecker et al. 2008).

Refluxflächenindex (RAI): Der RAI wurde erstmal beschrieben von Vandenplas et al., damals noch als Parameter für die Messung des gastroösophagealen Reflux bei Kindern (Vandenplas et al. 1989). Vincent et al. berichteten über die Bestimmung des RAI in der Diagnostik des LPR (Vincent et al. 2000). Im Vergleich zu den beiden oben genannten Parametern besitzt der RAI den Vorteil einer quantitativen sowie qualitativen Beurteilung des LPR, denn er ist abhängig von der Zahl wie von der Länge der Refluxereignisse sowie von deren Stärke, also dem Grad des pH-Wert-Abfalls (Abb. 17). Deshalb wird der RAI heute für den aussagekräftigsten Parameter zur der Beurteilung des LPR angesehen. Als Normbereich sind Werte bis 6,8 (dimensionslose Zahl) zu bezeichnen (Jecker et al. 2008).

Die Diagnose des GERD wurde anhand des DeMeester-Scores gestellt.

Dieser Score stellt ein Gesamtmaß für die Säureexposition des unteren Ösophagus bei pH-Werten < 4 dar. Der DeMeester Score berechnet sich zunächst für 6 definierte Parameter separat für die Gesamt-, Aufrecht- und Liegezeit, basierend auf den pH-Werten unter 4, unter Einbeziehung von Normwerten. Zu den Parametern zählen: die Anzahl der Säurerefluxe in 24 Stunden, die Anzahl der langen Säurerefluxe ($> 5\text{min}/24\text{h}$), die längste Refluxperiode (min), der Zeitabschnitt mit pH-Werten unter 4 (% Gesamtzeit, % Aufrechtzeit, % Liegezeit). Der zusammengesetzte DeMeester Score ist eine Kombination aus den sechs individuellen Komponenten-Scores (Johnson und DeMeester 1986). Die Werte über 14,72 wurden als pathologisch angesehen (Johnson und DeMeester 1986).

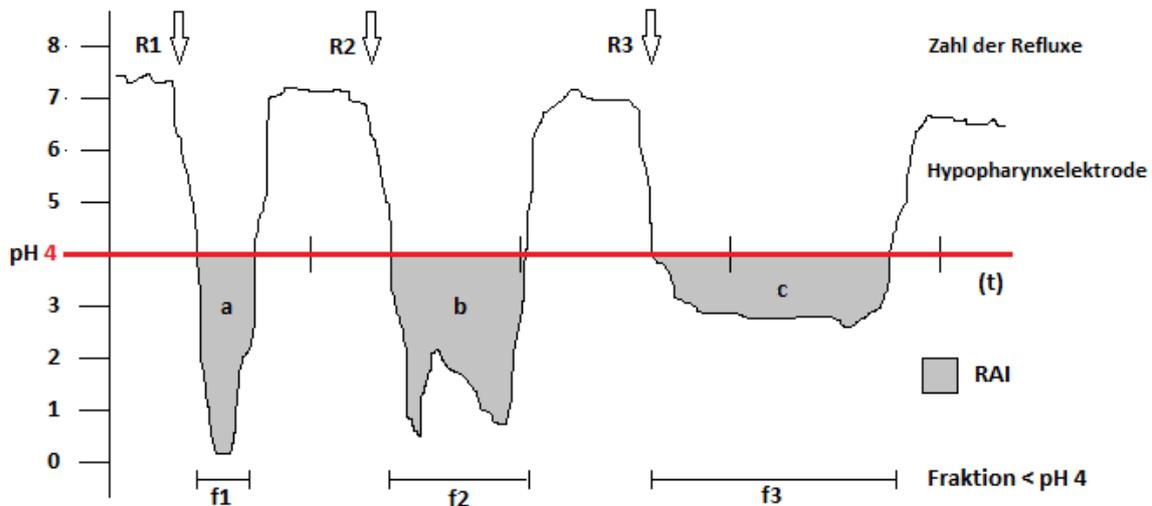


Abb. 17: Refluxanzahl (R1, R2, R3), Fraktionszeit ($f_1+f_2+f_3$ /Aufzeichnungszeit), Refluxflächenindex ($a+b+c$) bezogen auf Aufzeichnungszeit

3.4.5 Übertragung und Bearbeitung der Daten

Nach 24-stündiger Aufzeichnung gaben die Patienten das Gerät in der Klinik ab und es konnte mit der Datenerhebung begonnen werden. Vor der eigentlichen Übertragung wurde auf dem Computer das Programm Polygram 98 gestartet. Im Polygram 98 wird ein Protokoll gewählt, sodass der Kathetertyp und die Anzahl der Kanäle übereinstimmen. Weiter wurden in einer Maske "Untersuchungsdetails" die Patientendaten eingetragen. Anschließend wurden die Daten über einen Infrarotport auf den Computer zur Auswertung übertragen. Für die fehlerfreie Datenauswertung muss sichergestellt werden, dass die vom Patienten in das Gerät eingegebene Ereignisse (Nahrungsaufnahme, Liegezeiten) korrekt waren. Die angezeigten Ereignisse und Zeiten wurden mit den vom Patienten in das Auswertungsprotokoll eingetragenen Angaben verglichen. Hatte der Patient vergessen, das Gerät bei einem Ereignis zu betätigen oder fehlerhaft bedient, wurde der Fehler am Computer nach den Angaben auf den Auswertungsprotokoll korrigiert.

Anschließend wurden die beiden Kurven miteinander verglichen, um Artefakte auszuschließen. Fand sich ein Reflux nur an der Hypopharynxelektrode, ohne dass ein gleichzeitiger Reflux an der Ösophaguselektrode nachzuweisen war, so wurde ein derartiges Ereignis von der Auswertung ausgeschlossen (Abb. 18,19). Die Zeiträume der Nahrungsaufnahme sowie ein 5 minütiger postprandialer Zeitraum wurden bei der späteren Berechnung ebenfalls ausgeschlossen (siehe **3.4.1**).

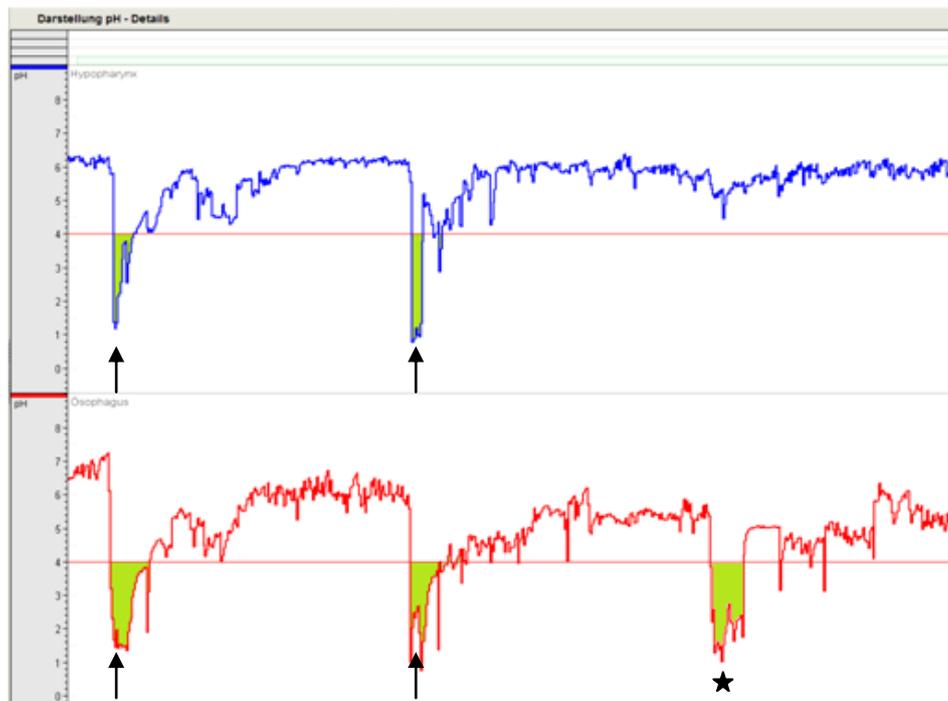


Abb. 18: Beispiele für die Aufzeichnung von LPR und GERD: Darstellung eines LPR mit gleichzeitig auftretendem Refluxereignis an der Ösophaguselektrode (Pfeile), alleiniges ösophageales Refluxereignis ohne LPR (Sternchen)

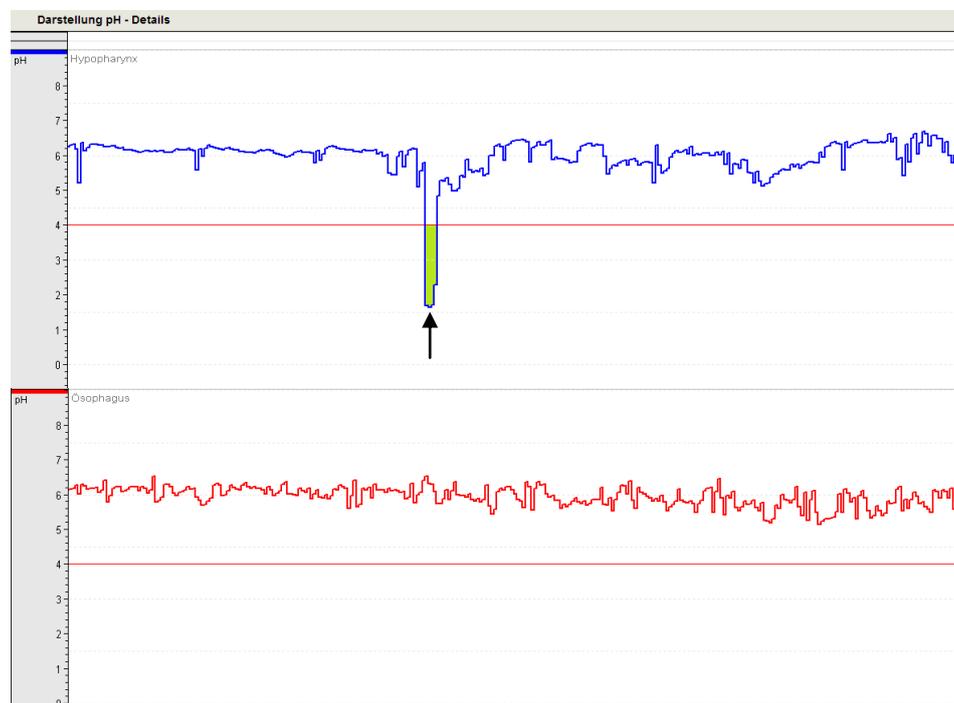


Abb. 19: Beispiele für die Aufzeichnung von LPR und GERD: Artefakt - Refluxereignis wird nur an der Hypopharynxelektrode gemessen (Pfeil)

3.5 Flexible transnasale Ösophagogastroskopie (TNE)

3.5.1 Patientenaufklärung

Vor der Untersuchung wurden die Patienten mit einem standardisierten PERIMED-Bogen zur flexiblen Ösophagogastroskopie aufgeklärt. Die Endoskopie fand grundsätzlich nach der pH-Metrie statt.

3.5.2 Untersuchungsablauf

Zunächst erfolgte am sitzenden Patienten eine endonasale Abschwellung durch Applikation von Xylometazolin-Nasenspray (Otriven 0,1%) und anschließend die Lokalanästhesie der Nasenschleimhäute und des Rachens mit Lidocain-Spray (Xylocain 10%). Zwischendurch wurde das Endoskop (EG-530NP; Fujinon Inc., Saitama, Japan) mit dem Endoskopturm verbunden (System-2500 Processor; Fujinon Inc., Saitama, Japan) und die Patientenidentifikation eingegeben. Zur Aufzeichnung der Untersuchung wurde am Computer das Programm MAGIX Video deluxe 17 gestartet und ein Patientenordner für die Bild- und Videodokumentation angelegt.

Um die Reibung und Schmerzen in der Nasenhaupthöhle zu verringern, wurde das Endoskop mit einem Gleitmittel (Xykocain-Gel 2%) bestrichen. Das Endoskop wurde auf dem Nasenboden parallel zu Septum in den Nasenrachen und weiterhin bis zum Kehlkopf vorgeschoben, dabei wurde die Schleimhaut im Rachen und im Kehlkopf beurteilt. Das Endoskop wurde im Kehlkopfbereich in den Recessus piriformis positioniert. In dem Moment wurde der Patient aufgefordert über einen Strohhalm Wasser zu trinken. Beim Schluckakt kam es zur Relaxation des Musculus Cricopharyngeus und das Endoskop konnte widerstandslos über den oberen Ösophagussphinkter in den Ösophagus vorgeschoben werden. Anschließend wurde das Endoskop zum unteren Ösophagussphinkter und zur Z-Linie vorgeschoben und die Schleimhäute und das Vorhandensein des gasförmigen- und Schaumreflux beurteilt. Nach Passage des Endoskops in den Magen wurde das Hohlorgan durch die Luftinsufflation aufgebläht. Der Mageninhalt wurde weitgehend abgesaugt, damit die ganze Magenschleimhaut zu beurteilen war. Anschliessend erfolgte die Inversion des Endoskops zu Beurteilung des Mageneingangs beziehungsweise seines Verschlusses. Für eine genaue Beurteilbarkeit der Ösophagusschleimhaut in der gesamten Zirkumferenz wurde der Ösophagus durch Luftinsufflation beim Zurückziehen des Endoskops entfaltet (Abb. 20). Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Bereich des oberen Ösophagussphinters gewidmet, wo aufgrund des Entweichens der insufflierten

Luft pathologische Befunde besonders leicht übersehen werden können. Dann wurde das Endoskop entfernt und die Aufnahme auf dem Computer gestoppt.

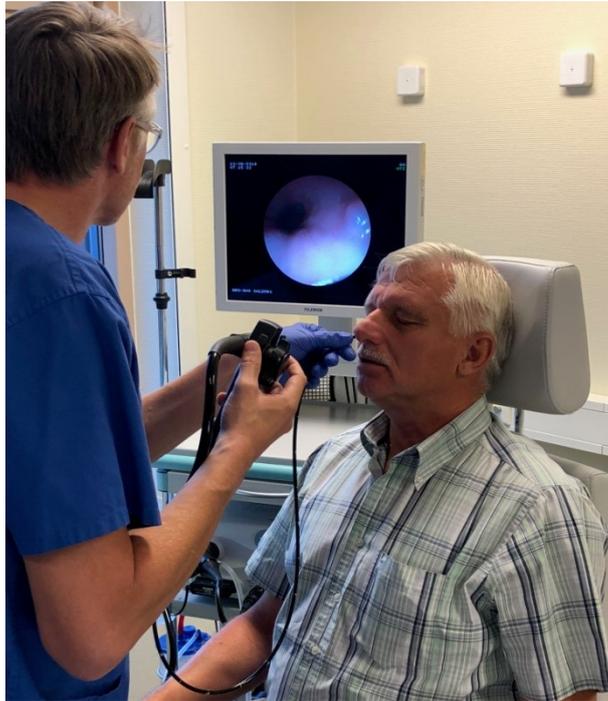


Abb. 20: Patient bei TNE-Untersuchung mit Endoskop im Ösophagus
(Einverständniserklärung siehe Anhang)

3.5.3 Nachbearbeitung der Videodokumentation

Im Programm MAGIX Video deluxe 17 wurde die Aufzeichnung auf die im Kapitel 1.3.5.1 erwähnten Befunde im Detail analysiert und von definierten Regionen und pathologischen Befunden Fotos angefertigt.

3.6 Therapie mit PPI für 3 Monate

Die Patienten, bei denen eine Refluxerkrankung (GERD, LPR oder beides) durch die pH-Metrie nachgewiesen wurde, wurden mit Pantozol 2 x 20mg für 3 Monate behandelt (Park W et al. 2005, Lee und Kim 2012) und nach Beendigung der Therapie wurden die Patienten mit den Fragebögen (RSI, GETS) erneut befragt, um den Symptomverlauf zu dokumentieren.

3.7 Fragebogen

3.7.1 RSI

Der von Belafsky und Mitarbeitern entwickelte Fragebogen dient der Beurteilung eines LPR auf der Basis der subjektiven Symptombewertung (Abb. 21). In dem Fragebogen werden 9 verschiedene refluxbedingte Symptome in der von den Patienten

eingeschätzten Stärke (0= keine Probleme, 5= starke Probleme) mit einer Maximalpunktzahl von 45 Punkten bewertet. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst ausgefüllt. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Summenwertes. Gemäß den Angaben von Belafsky und Mitarbeitern wurde das Ergebnis interpretiert. Ein Summenwert ≥ 13 Punkte wurde als Hinweis für das Vorhandensein eines LPR angesehen (Belafsky et al. 2002).



Wie oft und wie stark traten bei Ihnen die genannten Beschwerden im letzten Monat auf (bitte ankreuzen)?	0= keine Probleme 5= starke Probleme					
	0	1	2	3	4	5
Heiserkeit oder andere Stimmprobleme						
Räusperzwang						
Schleimbildung im Hals, Rachen oder im Nasenrachenraum						
Probleme Essen, Flüssigkeiten oder Tabletten zu schlucken						
Husten nach dem Essen oder im Liegen						
Atmungsprobleme oder Gefühl von Erstickungsepisoden						
Reizhusten						
Globusgefühl, Gefühl der Kloßbildung im Hals						
Sodbrennen, Brustschmerz, Gefühl aufsteigender Säure						
	Summe:					

Abb. 21: RSI-Fragebogen

3.7.2 GETS

Entwickelt wurde der GETS-Fragebogen in Edinburgh von Deary et al. (Deary et al. 1995). Er findet seinen Einsatz vor allem in Großbritannien und Amerika. Vor kurzer Zeit wurde eine japanische Version etabliert (Takahashi et al. 2018). Im Vergleich zu RSI ist der GETS-Fragebogen für Globuspatienten validiert. Zum Zwecke der vorliegenden Arbeit wurde der GETS-Fragebogen ins Deutsche übersetzt (Tab. 8).

Tab. 8: GETS-Fragebogen (Glasgow-Edinburgh-Throat-Scale)

GETS1 Symptome:	0= kein Problem				7= starkes Problem			
Q1 Fremdkörpergefühl im Hals	0	1	2	3	4	5	6	7
Q2 Halsschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7
Q3 Reizgefühl im Hals	0	1	2	3	4	5	6	7
Q4 Schwierigkeiten bei Herunterschlucken	0	1	2	3	4	5	6	7
Q5 Engegefühl im Hals	0	1	2	3	4	5	6	7
Q6 Schwellung im Hals	0	1	2	3	4	5	6	7
Q7 Übermäßige Verschleimung	0	1	2	3	4	5	6	7
Q8 Mehrfaches "Nachschlucken" nötig	0	1	2	3	4	5	6	7
Q9 Schluckzwang (obwohl nichts gegessen wird)	0	1	2	3	4	5	6	7
Q10 Bei Schlucken bleibt etwas vom Essen hängen	0	1	2	3	4	5	6	7
GETS2 Syntome:	gar nicht				immer			
QI Wie oft denken Sie an die Kloß-Symptomatik?	0	1	2	3	4	5	6	7
	überhaupt nicht belastend				sehr belastend			
QII Wie würden Sie die persönliche Belastung durch die Symptomatik einschätzen?	0	1	2	3	4	5	6	7

3.8 Statistische Methoden

Die statistische Datenanalyse erfolgte mithilfe eines SPSS-Programms für Windows (Version 25). Falls im Text nicht anders definiert, wurde der p-Wert $<0,05$ als signifikant betrachtet. Der Test der unabhängigen Stichproben wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und für die abhängigen Stichproben mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test. Bei Berechnung der Reliabilität wurde der Cronbachs-Alpha bestimmt.

4 Ergebnisse

Von den 47 Patienten, die sich ursprünglich in der Ambulanz vorstellten, wurden 30 Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins einer Refluxerkrankungen weiter untersucht (siehe 3.1) (Tab. 9).

Tab. 9: Auflistung der Befunde bei 30 Patienten mit Globus pharyngeus (o.B.: ohne Befund, ↑: pathologisch erhöhter Wert, Ösophagitis= Refluxösophagitis)

Patienten n=	LPR			GERD	TNE			RSI
	Refluxzahl	Fraktionszeit	RAI	DeMeester	Hernie	Ösophagitis	Gasreflux	
1	↑	↑	↑	↑	↑	o.B.	↑	↑
2	↑	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	↑
3	↑	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	↑
4	↑	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	↑
5	↑	↑	↑	↑	o.B.	↑	o.B.	↑
6	↑	↑	↑	↑	o.B.	↑	o.B.	↑
7	↑	↑	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.
8	↑	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	↑
9	↑	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.
10	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
11	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
12	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
13	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
14	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
15	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
16	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
17	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
18	↑	o.B.	o.B.	↑	↑	↑	o.B.	↑
19	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	↑
20	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	↑
21	↑	↑	↑	↑	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
22	o.B.	o.B.	o.B.	↑	↑	o.B.	o.B.	↑
23	o.B.	o.B.	o.B.	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
24	o.B.	o.B.	o.B.	↑	o.B.	o.B.	o.B.	↑
25	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	↑	o.B.	o.B.	o.B.
26	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	↑
27	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	↑
28	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	↑
29	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
30	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.

4.1 Refluxbeteiligung

Unter diesen 30 Patienten konnte in der pH-Metrie bei 24 Patienten ein Reflux nachgewiesen werden. Bei 19 Patienten wurde dabei sowohl ein LPR als auch ein GERD nachgewiesen. Bei 3 Patienten konnte alleine ein GERD gemessen werden, bei normalen Werten an der Hypopharynxelektrode. Bei 2 Patienten konnte ein LPR festgestellt werden ohne pathologische Werte an der Ösophaguselektrode.

4.1.1 Patienten mit Hinweis für einen Reflux in der pH-Metrie

4.1.1.1 Patienten mit einem nachgewiesenen LPR in der pH-Metrie

Bei 21/30 Patienten war mindestens einer der Werte, die einen LPR kennzeichnen können (Refluxzahl, Fraktionszeit, Refluxflächenindex), erhöht. Somit bestand bei diesen 21/30 Patienten ein Hinweis für das Vorliegen eines LPR.

Bei detaillierter Betrachtung zeigte sich, dass bei allen diesen Patienten die Zahl der Refluxes erhöht war. Bei 20 Patienten waren neben der Zahl der Refluxes auch die Fraktionszeit und der Refluxflächenindex erhöht. Dabei schwankten bei diesen 21 Patienten mit einem Hinweis für einen LPR die Werte stark.

Die Refluxzahl betrug $48,6 \pm 7,6/24h$, die Fraktionszeit $1,6 \pm 0,4\%$ und der Refluxflächenindex $77,8 \pm 28,2$ ($\bar{x} \pm SE$) (Abb. 22).

4.1.1.2 Patienten mit einem nachgewiesenen GERD in der pH-Metrie

Insgesamt zeigte sich bei 22/30 Patienten ein erhöhter DeMeester-Score ($>14,72$). Der Vergleich zeigte, dass sich unter den 21 Patienten mit mindestens einem positiven Parameter für den LPR (Refluxzahl, Fraktionszeit, Refluxflächenindex) ebenfalls 19 Patienten mit einem erhöhten DeMeester-Score fanden. Das entspricht fast 90%. Bei 2 Patienten, die einen Hinweis für einen LPR hatten, war der DeMeester-Score nicht erhöht und es bestand somit kein Hinweis für das Vorliegen eines GERD.

Im Mittel betrug der DeMeester-Score bei den Patienten, bei denen ein LPR gemessen wurde, $112,8 \pm 22,9$ (Abb. 22).

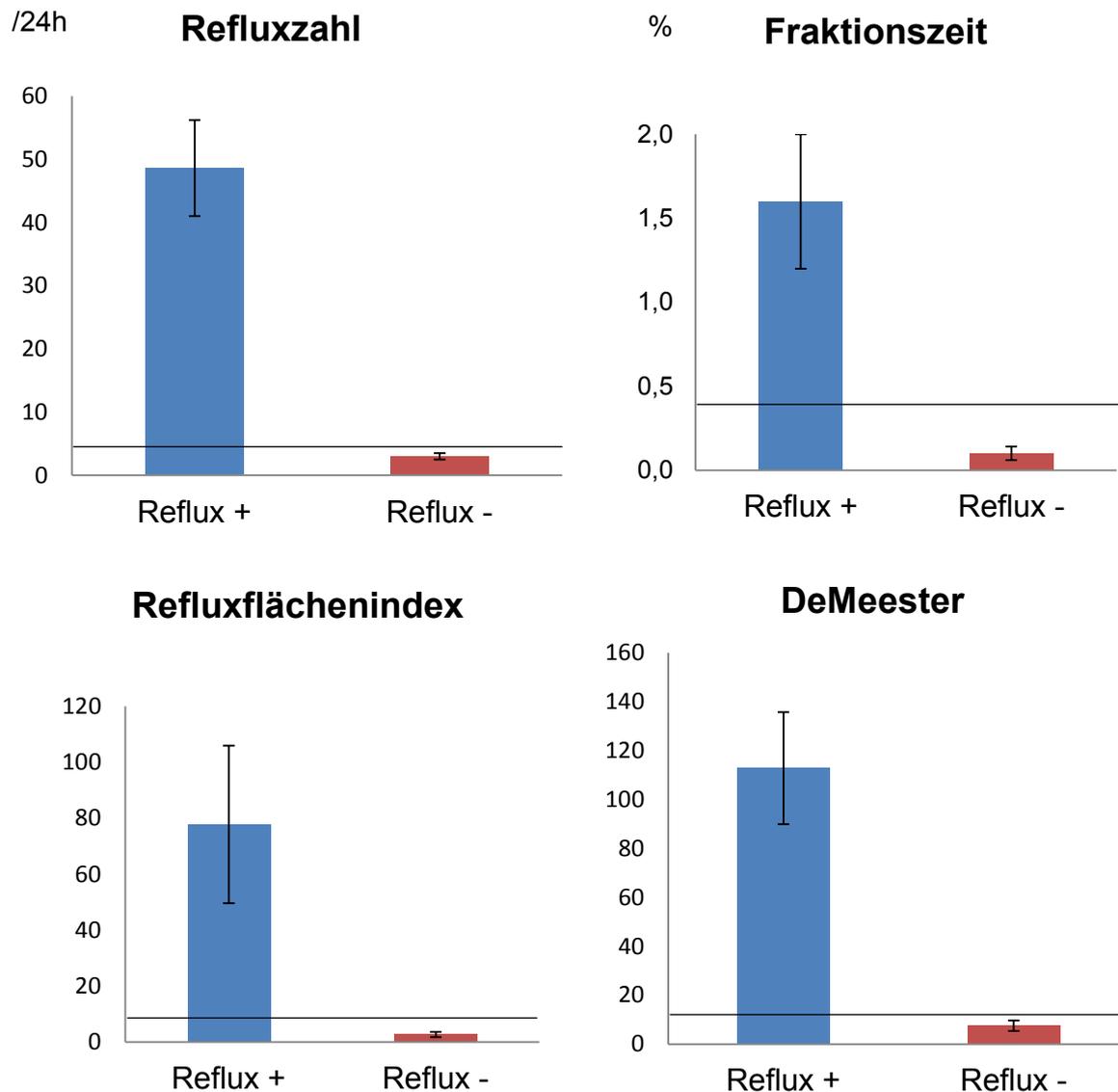


Abb. 22: Vergleich der Refluxparameter bei reflux-positiven (+) und reflux-negativen (-) Patienten in der pH-Metrie ($\bar{x} \pm SE$), Normbereich mit Linie markiert

4.1.2 Patienten ohne Hinweis für einen Reflux in der pH-Metrie

Bei 6/30 Patienten waren alle drei Parameter für den LPR (Refluxzahl, Fraktionszeit, Refluxflächenindex) unauffällig. Bei diesen 6 Patienten betrug die Refluxzahl im Mittel $3,0 \pm 0,5/24h$, die Fraktionszeit $0,1 \pm 0,04\%$ und der Refluxflächenindex $2,7 \pm 0,9$. Bei diesen 6 Patienten fand sich zudem auch ein DeMeester-Score von $7,5 \pm 2,1$, der somit deutlich unter dem von DeMeester angegebenen Normwert von 14,72, liegt (Abb. 22).

4.1.3 Flexible transnasale Ösophagogastroskopie (TNE)

Bei allen 30 Patienten konnte die TNE problemlos durchgeführt werden. Es waren keine Komplikationen, wie beispielsweise eine Epistaxis, zu sehen. Betrachtet man die

Befunde der TNE bei den 24 Patienten mit Auffälligkeiten in der pH-Metrie (erhöhte Refluxzahl, Fraktionszeit, Refluxflächenindex oder/und DeMeester-Score), dann zeigt sich, dass bei diesen 24 Patienten nur in 11 Fällen Auffälligkeiten der TNE gesehen werden konnten. Das entspricht einem Anteil von <50%.

Bei 9 dieser 24 Patienten konnte endoskopisch eine Hiatushernie gesehen werden, bei den restlichen 15 Patienten hingegen nicht (siehe Kapitel **1.3.5.1.2**).

Eine Refluxösophagitis wurde nur bei 4/24 gesehen (ca. 17%). Bei einem dieser 4 Patienten fand sich eine Barrett-Metaplasie (siehe Kapitel **1.3.5.1.2**).

Bei lediglich einem der 24 Patienten konnte ein gasförmiger Reflux gesehen werden (siehe Kapitel **1.3.5.1.2**). Dieser Patient hatte ebenfalls eine Hiatushernie und es zeigten sich auch erhöhte Refluxwerte, sowohl was den LPR betrifft, als auch den GERD. Bei keinem der 24 Patienten konnte heterotope Magenschleimhaut im Ösophagus gesehen werden. Bei der transnasalen Ösophagogastroskopie konnte nur bei einem Patienten, bei dem kein Reflux festgestellt wurde, eine Hiatushernie gesehen werden. Zudem wurde weder eine Refluxösophagitis noch Gasreflux bei diesen 6 Patienten gesehen.

4.1.4 Reflux-Symptom-Index (RSI)

Unter den 24 Patienten, bei denen ein Reflux in der pH-Metrie gemessen wurde (erhöhte Refluxzahl, Fraktionszeit, Refluxflächenindex oder/und DeMeester-Score), gaben 21 Patienten einen erhöhten RSI (≥ 13) an. Er betrug im Mittel $20,3 \pm 1,4$. Unter diesen 21 Patienten fanden sich 18 Patienten ($\approx 75\%$) mit einem Hinweis für einen LPR in der pH-Metrie. Der RSI betrug bei diesen $23,3 \pm 1,1$.

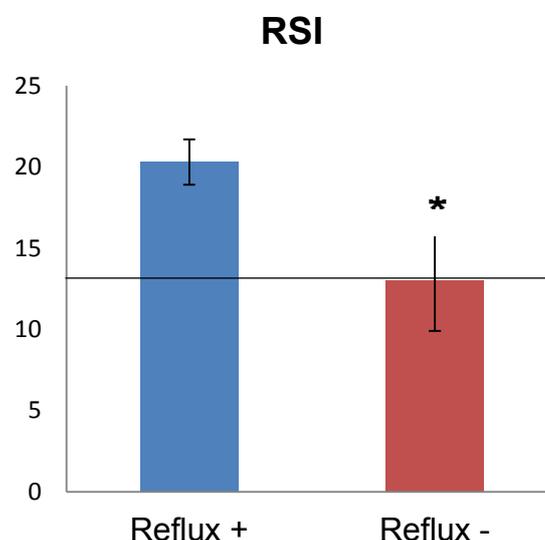


Abb. 23: Der RSI bei reflux-positiven (+) und reflux-negativen (-) Patienten in der pH-Metrie ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,05$), Normbereich mit Linie markiert

Unter den 6 Patienten, bei denen kein Reflux in der pH-Metrie gemessen wurde, fanden sich noch 3 Patienten mit einem erhöhtem RSI (≥ 13) ($\cong 50\%$). Der RSI der reflux-negativen Patienten betrug im Mittel $13 \pm 3,1$. Bei Betrachtung des RSI bei Patienten mit und ohne Reflux konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) nachgewiesen werden (Abb. 23).

4.1.5 Glasgow-Edinburgh-Throat Scale-Fragebogen (GETS)

Der GETS-Fragebogen wies eine starke Reliabilität (Cronbach's Koeffizient Alpha 0,88) auf. Als Vergleichswerte wurden bei jedem Symptom folgende Werte berechnet: Mittelwerte mit Standardfehler, obere und untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Mittelwertes, Minimum und Maximum (Tab. 10). Die 3 Symptome, die von den Patienten mit den höchsten Scores im GETS1-Fragebogen beurteilt wurden, waren die in Q1, Q3 und Q9 abgefragt. Dies waren "Fremdkörpergefühl im Hals" (Q1), "Reizgefühl im Hals" (Q3) und "Schluckzwang, obwohl nichts gegessen wird" (Q9). Dabei ergaben sich für Q1 ein Wert von $3,9 \pm 0,3$ (95% Konfidenzintervall (KI): 3,2-4,5; Min: 0; Max: 7), für das Symptom Q3 ein Wert von $2,8 \pm 0,4$ (95% KI: 2,1-3,5; Min: 0; Max: 6) und für das Symptom Q9 ein Wert von $3,8 \pm 0,4$ (95% KI: 3,0-4,6; Min: 0; Max: 7). Somit entsprach das Ergebniss des von uns ins Deutsche übersetzten GETS-Fragebogens dem Ergebniss, welches in der Literatur in den anderen Sprachen beschrieben wird (Deary et al. 1995, Takahashi et al. 2018).

Tab. 10: Übersichtstabelle mit einer Analyse der einzelnen Fragen des GETS1 und des GETS2 bei 30 Globuspatienten (zur Bedeutung der Fragen Q1-Q10, QI, QII siehe Kapitel 3.7.2), (die 3 am stärksten bewerteten Symptome wurden markiert)

	Fragen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler	95% KI des Mittelwertes	
						Untere Grenze	Obere Grenze
GETS1	Q1	0	7	3,867	0,313	3,226	4,508
	Q2	0	5	1,867	0,302	1,249	2,485
	Q3	0	6	2,833	0,346	2,126	3,541
	Q4	0	6	1,867	0,351	1,148	2,585
	Q5	0	6	2,500	0,361	1,761	3,239
	Q6	0	6	1,900	0,305	1,277	2,523
	Q7	0	6	2,600	0,364	1,856	3,344
	Q8	0	5	2,633	0,344	1,930	3,337
	Q9	0	7	3,800	0,370	3,044	4,556
	Q10	0	6	1,833	0,307	1,205	2,462
GETS ₂	QI	0	7	3,833	0,292	3,236	4,430
	QII	1	7	4,100	0,268	3,551	4,649

4.1.5.1 GETS und Reflux

Bei den 24 Patienten betrug der GETS1 im $26,4 \pm 2,5$ und der GETS2 $7,8 \pm 0,6$.

Bei den 6 Patienten ohne Hinweis für einen Reflux in der pH-Metrie betrug der GETS1 im Mittelwert $20,3 \pm 5,0$ und der GETS2 $8,0 \pm 1,1$. Bei Betrachtung der Unterschiede bei Patienten mit und ohne Reflux konnte bei dem GETS1 und GETS2 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb. 24).

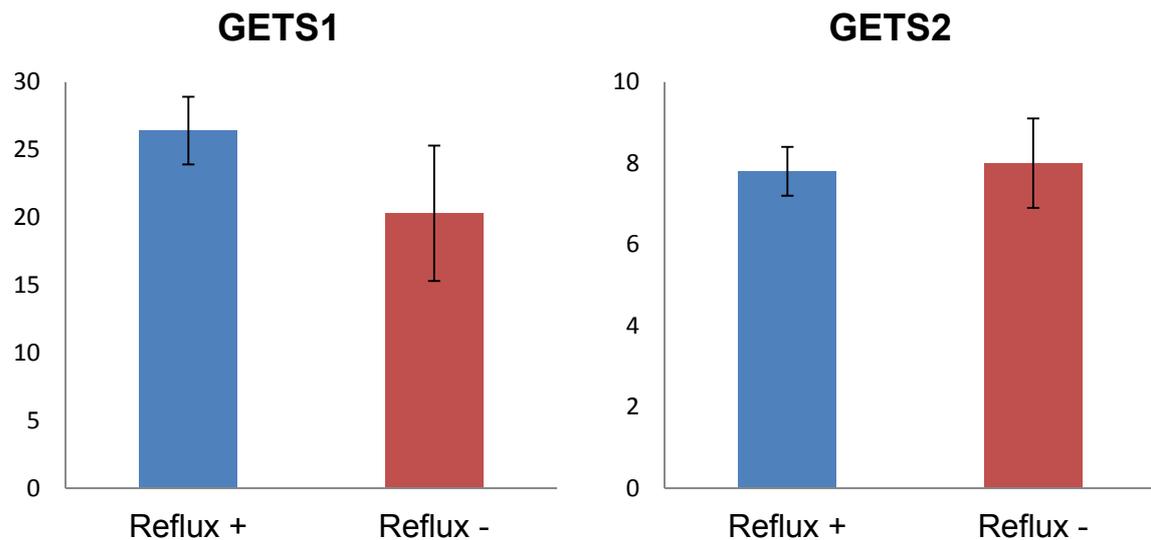


Abb. 24: Der GETS1 und GETS2 bei reflux-positiven (+) und reflux-negativen (-) Patienten in der pH-Metrie ($\bar{x} \pm SE$)

4.1.6 Dreimonatige Behandlung mit Pantoprazol

Nach der dreimonatigen Therapie mit Pantoprazol (2 x 20mg) gaben alle Patienten einen niedrigeren RSI an, wobei dieser dann bei 15/24 Patienten unauffällig war (<13) im Vergleich mit 3/24 Patienten vor der Behandlung. Somit betrug der RSI nach der Therapie im Mittel $9,4 \pm 1,4$. Alle Patienten gaben einen verbesserten GETS1 und 23/24 einen gebesserten GETS2. Bei einem Patienten blieb die GETS2 nach der Behandlung unverändert. Somit betrug der GETS1 nach der Therapie im Mittel $12,4 \pm 2$ und GETS2 $3,7 \pm 0,5$. Bei Betrachtung der Unterschiede bei Patienten vor und nach der Therapie konnte beim RSI, GETS1 und auch GETS2 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p < 0,001$) (Abb. 25, 26).

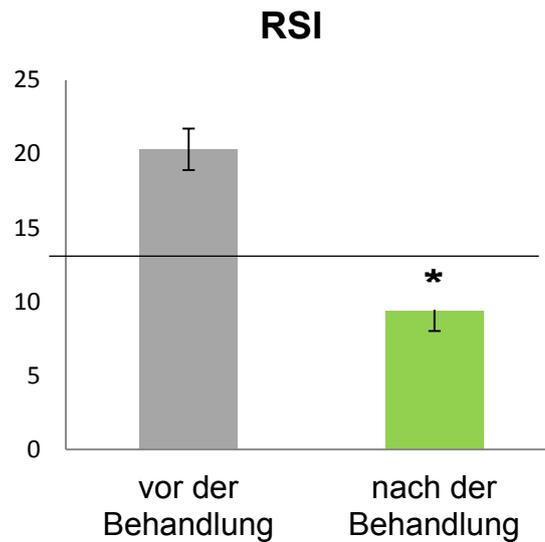


Abb. 25: Der RSI bei reflux-positiven Patienten vor und nach Behandlung mit PPI ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,001$), Normbereich mit Linie markiert

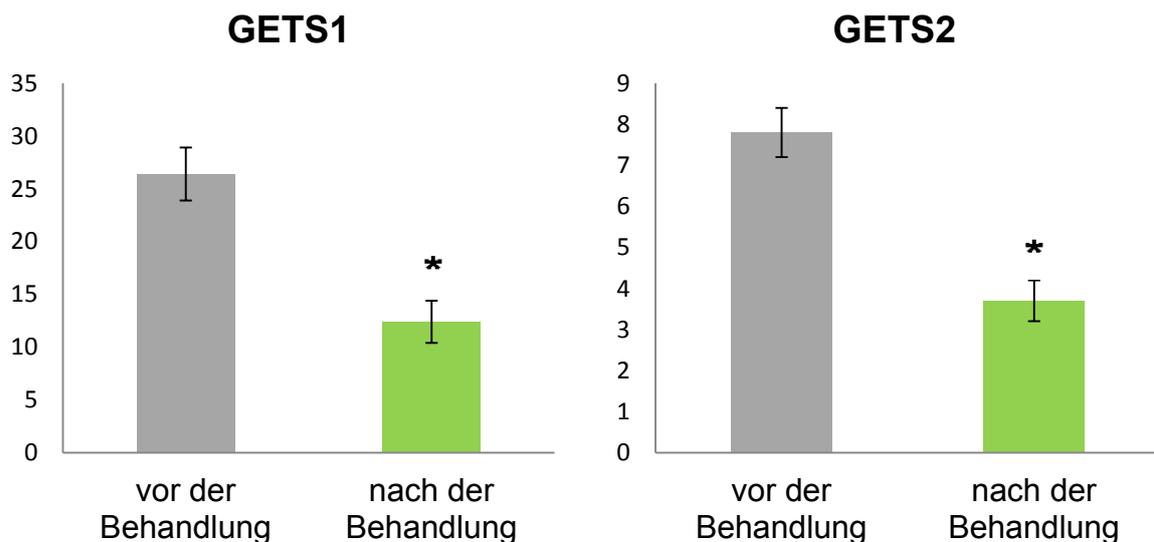


Abb. 26: Der GETS1 und GETS2 bei reflux-positiven Patienten vor und nach Behandlung mit PPI ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,001$)

4.2 Selektive Betrachtung der Patienten mit Hiatushernie

Die Hiatushernie stellt einen häufig vermuteten und klinisch gesehenen Befund bei Patienten mit einer Refluxerkrankung dar. Unter den 30 Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit endoskopisch mittels TNE untersucht wurden, stellte die Hiatushernie den am häufigsten gefundenen pathologischen Befund dar (10/30 Patienten).

Aus diesen Gründen wurden die Daten dieser Patienten hinsichtlich Reflux- und Globussymptomatik noch gesondert betrachtet.

Bei Patienten mit diagnostizierter Hiatushernie in der TNE betragen die Refluxzahl $49,7 \pm 15,5/24h$ und die Fraktionszeit $1,28 \pm 0,5\%$. Im Vergleich mit Patienten ohne Hernie zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Der Refluxflächenindex betrug in der Patientengruppe mit Hiatushernie $81,6 \pm 52,4$ und in der Gruppe der Patienten ohne Hiatushernie $42,0 \pm 17,1$. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,05$). Bei dem DeMeester-Score war der Unterschied markant, jedoch aufgrund seiner starken Streuung ohne statistische Signifikanz ($135,3 \pm 33,1$ und $61,4 \pm 19,6$) (Abb. 27).

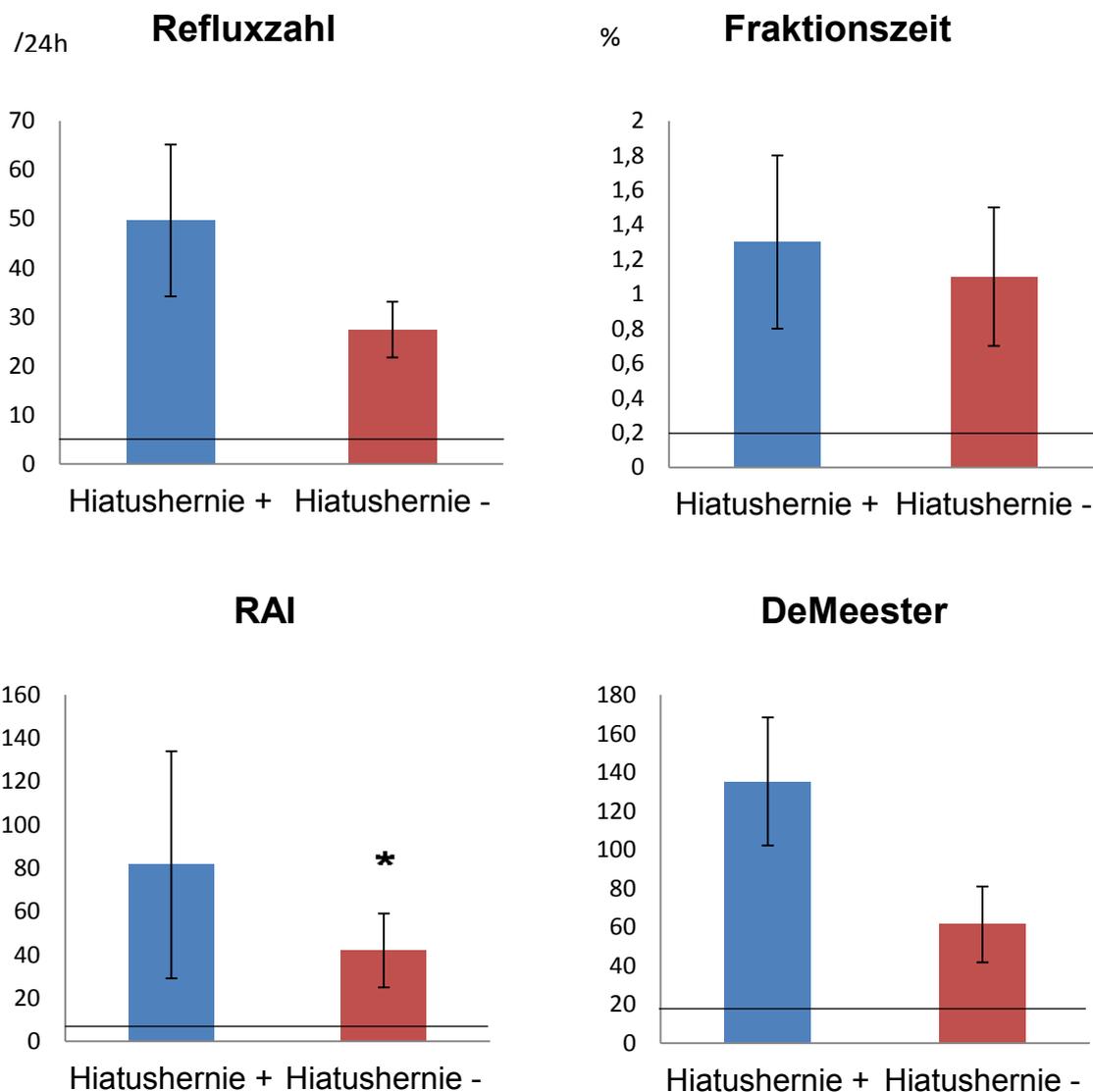


Abb. 27: Refluxparameter bei hiatushernie-positiven (+) und hiatushernie-negativen (-) Patienten in der TNE ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,05$), Normbereich mit Linie markiert

Bei Patienten mit einer Hiatushernie ergaben sich der RSI von $17,2 \pm 2,7$, der GETS1 von $24,0 \pm 5,1$ und der GETS2 von $7,0 \pm 1,1$. Im Vergleich mit Patienten ohne Hiatushernie konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb. 28).

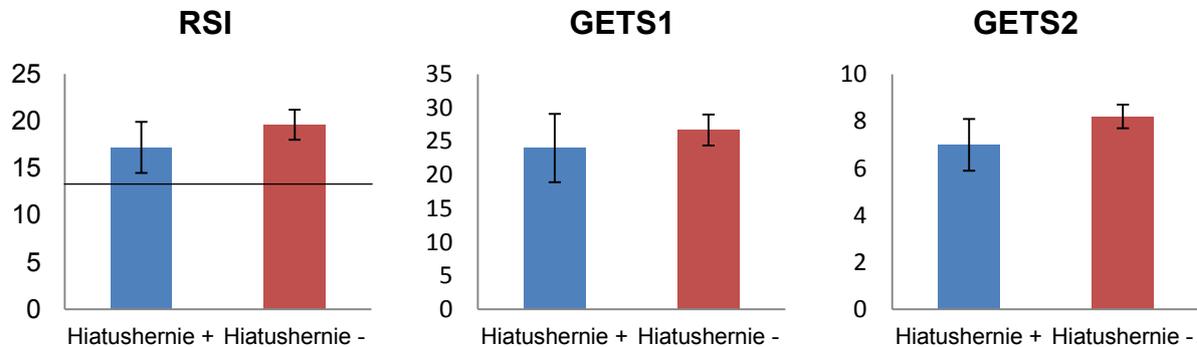


Abb. 28: Der RSI, GETS1 und GETS2 bei hiatushernie-positiven (+) und hiatushernie-negativen (-) Patienten in der TNE ($\bar{x} \pm SE$), Normbereich mit Linie markiert

Bei Betrachtung der Refluxpatienten mit (9/24) und ohne Hiatushernie (15/24) im Bezug auf das Ansprechen auf die PPI-Therapie, definiert als Maß der Verbesserung in den Fragebögen (RSI, GETS1, GETS2) nach der dreimonatigen PPI-Therapie, konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb. 29).

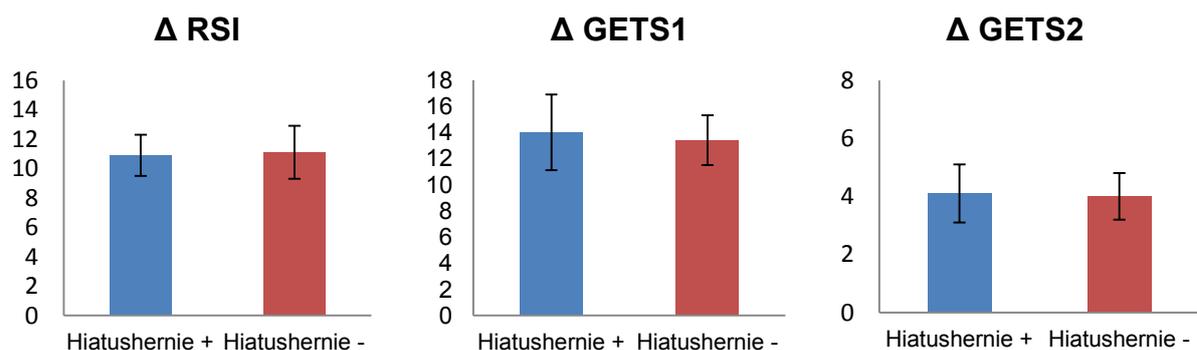


Abb. 29: Das Ansprechen auf die PPI-Therapie bei hiatushernie-positiven (+) und hiatushernie-negativen (-) Patienten in der TNE ($\Delta = \text{Score vor-Score nach Behandlung}$) ($\bar{x} \pm SE$)

4.3 Diagnostisch-therapeutischer Ablauf für die Diagnostik von Patienten mit einer Globussymptomatik

Aus den hier zuvor geschilderten Befunden wird für die zukünftige Abklärung und Behandlung von Patienten mit einer Globussymptomatik das folgende Vorgehen empfohlen, welches in dem Flussdiagramm skizziert ist (Abb. 30).

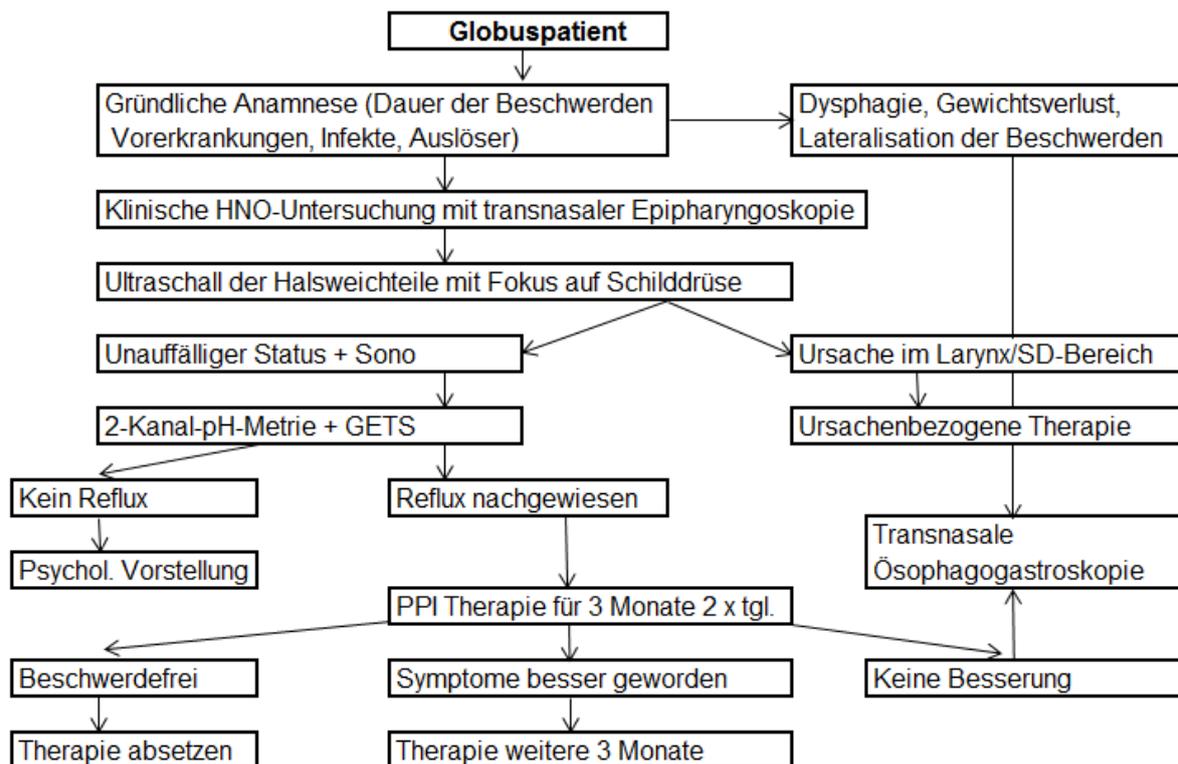


Abb. 30: Diagnostisch-therapeutischer Ablauf für Globuspatienten

5 Diskussion

Der Globus pharyngeus stellt ein Beschwerdebild dar, das tagtäglich viele HNO-Ärzte in ihren Praxen beschäftigt. Vorwiegend handelt es sich bei den genannten Patienten um Frauen. In der Literatur wird dies durch eine höhere Bereitschaft der Frauen zum Arztbesuch erklärt (Batch 1988). In der vorliegenden Studie waren Frauen und Männer allerdings nahezu gleichmäßig vertreten (16♀, 14♂). Da es sich bei den hier untersuchten Patienten um solche handelt, die vom niedergelassenen HNO-Arzt in unsere Ambulanz überwiesen wurden, handelt es sich um ein vorselektiertes Patientengut, was die gleichmäßige Geschlechterverteilung erklären kann.

Neben dem benannten Globusgefühl werden von Betroffenen auch oft ein trockenes Gefühl im Hals, ein Reiz- und Engegefühl im Hals sowie Halsschmerzen und eine übermäßige Verschleimung angegeben. Da nicht alle Patienten mit einem Globusgefühl den Arzt besuchen, wird die tatsächliche Prävalenz in der Bevölkerung auf bis zu 78% geschätzt (Ali und Wilson 2007). Trotz dieser hohen Prävalenz ist die Ätiologie bis heute nicht eindeutig geklärt, jedoch ist eine multifaktorielle Genese allgemein anerkannt.

Es werden verschiedenen Ursachen für das Zustandekommen eines Globus pharyngeus in der Literatur diskutiert. Dabei werden sowohl organische, als auch psychische Erkrankungen genannt, wie beispielsweise Angstzustände, stresserregende Lebensereignisse bis hin zu somatischen Störungen.

Die Tatsache, dass ein großes Spektrum von psychischen Dysregulationen oder von manifesten psychischen Erkrankungen die Globussymptomatik prägen kann, macht die korrekte Diagnostik des Globus extrem aufwändig und erfordert nicht selten eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Psychiatern und Somatikern.

Auf der anderen Seite, wie bereits oben angesprochen, gibt es einige organische Besonderheiten des Halses und des oberen Aerodigestivtraktes, die einen Globus verursachen können oder zumindest einen Kofaktor für das Zustandekommen des Globusgefühls darstellen können. Hinzu kommt, dass die Halsregion, insbesondere auch der Pharynx eine sehr sensible Region darstellen, die u.a. mit entsprechenden Schutzreflexen ausgebildet ist. Vor allem sei in diesem Zusammenhang der Würgereflex genannt, der bei manchen Patienten derart stark ausgeprägt ist, dass diese allein bei dem Gedanken an eine Untersuchung des Pharynx anfangen, zu würgen.

Weitere organische Veränderungen, die typischerweise mit einem Globusgefühl einhergehen können, sind anatomische Veränderungen im Pharynxbereich, wie beispielsweise eine Hyperplasie von Teilen des Waldeyer'schen Rachenringes in Form einer Tonsillen- oder einer ausgeprägte Zungengrundhyperplasie (Mamede et al. 2008). Hier kann sich der Globus über Jahre hinweg parallel zur Volumenzunahme des lymphatischen Gewebes, entwickeln.

Zudem können in diesem Bereich auch pathologische Veränderungen auftreten, die mit dem Symptom Globus einhergehen. Solche Veränderungen sind beispielsweise Zysten im Bereich der Epiglottis oder der Vallekelregion. Zuletzt müssen in diesem Zusammenhang aber auch maligne Prozesse des Pharynx, des Larynx sowie des oberen Ösophagus genannt werden. Diese können logischerweise auch zu einem Globus führen und naturgemäß gilt es, solche Erkrankungen frühzeitig zu entdecken. Größere Studien haben allerdings zeigen können, dass der Globus als primäres Symptom einer bösartigen Tumorerkrankung sehr selten vorkommt (Harar et al. 2004), weshalb die Angst vieler Patienten (und auch der Behandler), in dem Zusammenhang mit dem Globus ein Malignom zu übersehen, eher als gering einzustufen ist. Insgesamt muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten gründlich klinisch-endoskopisch untersucht wurden und dass das Vorliegen derartiger Veränderungen im Bereich des Pharynx und des Larynx, die in Zusammenhang mit einer Globussymptomatik stehen können, ausgeschlossen wurden. Letztendlich können auch Erkrankungen des äußeren Halses zu einem entsprechenden Druckgefühl führen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass auch Schilddrüsenknoten eine entsprechende Globussymptomatik hervorrufen können (Marschall et al. 1996, Burns und Timon 2007). Des Weiteren müssen andere Raumforderungen der Halsweichteile in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, wie beispielsweise Halszysten. Derartige Veränderungen der Halsweichteile sind mit großer Sensitivität im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile zu erkennen (Ravikanth et al. 2018). Durch konsequente Durchführung der Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile konnten in der vorliegenden Arbeit im Vorfeld 9 Patienten mit einem pathologischen Befund der Schilddrüse von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden. Da die Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile in geübter Hand schnell und mit hoher Sensitivität sowie Spezifität durchführbar ist und weil die Prävalenz von beispielsweise Schilddrüsenknoten oder

einer Struma nodosa in manchen Regionen Deutschlands bis zu 33% beträgt (Reiners et al. 2004), sollte die Sonographie standardmäßig im Rahmen einer Globusabklärung durchgeführt werden.

Letztendlich gibt es aber auch Erkrankungen, wie beispielsweise die Refluxerkrankung, die unter Umständen nur mit diskreten Schleimhautveränderungen im Pharynx- wie im Larynxbereich einhergehen kann, zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. Die Diagnose eines extraösophagealen oder eines laryngopharyngealen Reflux (LPR) kann auf mehrfache Art und Weise erfolgen. Neben anamnestischen Auffälligkeiten kommen Röntgenuntersuchungen, Funktionsuntersuchungen, Säuremessungen oder auch endoskopische Verfahren zum Einsatz (Alaani et al. 2007, Galmiche 2006, Postma et al. 2002b, Postma et al. 2005).

Berücksichtigt man, dass der Globus zahlreiche, wie oben beispielhaft aufgeführte Ursachen haben kann, dann wird dem Betrachter ganz schnell klar, dass an der Diagnostik und Therapie der Globussymptomatik verschiedenste medizinische Fachrichtungen beteiligt sind. Dies sind neben Hausärzten, Internisten und Gastroenterologen vor allem auch Hals-Nasen-Ohrenärzte, Radiologen sowie Psychologen und Psychosomatiker.

Ein Problem stellt der fehlende Konsens unter den behandelnden Ärzten beim diagnostischen und therapeutischen Vorgehen dar. So wurde beispielsweise in Großbritannien zu dieser Thematik eine Umfrage unter den HNO-Ärzten durchgeführt. Von den Befragten gaben 14% der Ärzte an, Globuspatienten lediglich Medikamente wie Antacida oder PPI zu verschreiben, ohne sie überhaupt zu untersuchen. Der Rest der Befragten leitete verschiedene Untersuchungen in die Wege, wobei mit 61% am häufigsten eine starre Endoskopie durchgeführt wurde, gefolgt von einer Breischluckuntersuchung und der Kombination von beiden (Khalil 2008).

Aus der Literatur ist bekannt, dass der Reflux von Magensäure eine häufige Ursache der Globussymptomatik darstellt. Deshalb wurde in der hier vorgestellten Arbeit nach Ausschluss von Veränderungen des Pharynx und des Larynx sowie der äußeren Halsweichteile untersucht, ob Patienten, die an einem Globus leiden, auch vermehrt von einem Reflux betroffen sind und ob eine adäquate Therapie mit einem PPI zur Besserung der Globusbeschwerden führt. Die beiden oben genannten Untersuchungen, nämlich die starre Endoskopie und die Breischluckuntersuchung, stellen dabei nach heutiger Kenntnis sicherlich nicht die Untersuchungstechniken erster Wahl zur

Refluxdiagnostik dar (Badillo und Francis 2014). Die Refluxdiagnostik wurde deshalb in der hier beschriebenen Arbeit mit zwei etablierten Methoden durchgeführt, zum einen mit der 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie und zum anderen mit der transnasalen Ösophagogastroskopie (TNE). In der 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie wurden die Zahl der Refluxereignisse, die Fraktionszeit sowie der Refluxflächenindex im Hypoharynxbereich bestimmt und der DeMeester Score im Ösophagus. In der TNE wurde nach pathologischen Schleimhautveränderungen des Ösophagus gesucht, nach aufsteigenden Gasen und Flüssigkeiten sowie nach einer Zwerchfellhernie.

Im Falle eines nachgewiesenen Reflux wurden die Patienten, wie in der Literatur beschrieben, mit einem Protonenpumpenhemmer für den Zeitraum von drei Monaten behandelt. Um die Beschwerden des Patienten sowie den Therapieerfolg zu messen, wurden der von Belafsky und Mitarbeitern 2002 beschriebene Reflux-Symptom-Index (RSI) sowie der Glasgow-Edinburgh-Throat Scale-Fragebogen (GETS1 und GETS2) (Deary et al. 1995) vor und nach Behandlung bestimmt.

5.1 Die ambulante 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie

Für die Refluxdiagnostik wurde in der vorliegenden Studie ein ambulantes System der 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie (Polygram98[®]) verwendet. Das System wurde von den Patienten sehr gut toleriert, die Compliance dieser Methode betrug 98%. Die pH-Metrie stellt nach wie vor einen Goldstandard in der Diagnostik der sauren Refluxereignisse, wie sie beim GERD und beim LPR gefunden werden, dar (Postma 2000). Eine fehlerfreie Aufzeichnung an der Hypopharynxelektrode wurde durch die endoskopisch kontrollierte korrekte Lage des Sensors hinter dem Larynx proximal des oberen Ösophagussphinkters gewährleistet. In dieser Position konnte eine Austrocknung der Elektrode mit Aufzeichnung sog. Pseudorefluxereignisse verhindert werden (Merati et al. 2005). Dennoch wurden die Ergebnisse aller Patienten nach der Untersuchung detailliert betrachtet, sodass jedem Refluxereignis im Hypopharynx zeitlich ein Refluxereignis an der tiefer gelegenen Ösophaguselektrode zugeordnet werden konnte. So konnten ebenfalls Artefakte ausgeschlossen werden.

5.2 Die 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie bei Patienten mit einem Globus

Bei dem System Polygram 98[®] befindet sich die Hypopharynxelektrode 15 cm oberhalb der Ösophaguselektrode. Das System erlaubt somit die Messung des pH-Wertes im Ösophagus sowie hinter dem Kehlkopf. Entgegen anderer pH-Metrie-Systeme wird dieses unter endoskopischer Sicht platziert. Die Ösophaguselektrode liegt dabei nicht

direkt kranial des unteren Ösophagussphinkters, sondern etwas weiter oben. Die obere Elektrode liegt gerade eben im Bereich des oberen Ösophagussphinkters, denn sie muss ständig feucht gehalten werden. Somit befindet sie sich aus technischen Gründen nicht exakt im Kehlkopf- oder Hypopharynxbereich, wie dies oftmals suggeriert wird, wenn in diesem Zusammenhang von einem LPR gesprochen wird. Dennoch belegen frühere Arbeiten mit diesem System, dass sich die Säurebelastung des Hypopharynx und somit des Kehlkopfes mit dieser Technik sehr gut abschätzen lässt (Smit et al. 1998, Postma et al. 2002b, Jecker et al. 2008, Vandenplas et al. 1989, Vincent et al. 2000).

Im Ösophagus wird mit dem System der DeMeester-Index bestimmt. Er geht zurück auf die Beobachtungen von Johnson und DeMeester aus dem Jahre 1986 und stellt einen sehr guten, vergleichbaren Parameter zur Einschätzung der Säurebelastung des Ösophagus dar (Johnson und DeMeester 1986).

An der oberen Elektrode wurden die Zahl der Refluxes, deren Dauer in Form der sogenannten Fraktionszeit und der Refluxflächenindex (RAI), der neben der Refluxzahl und deren Dauer auch das Ausmaß des pH-Abfalls berücksichtigt, gemessen. Alle drei Parameter können zur Beurteilung des Reflux in diesem Bereich herangezogen werden, wobei der RAI vermutlich die beste Möglichkeit zur Refluxbeurteilung darstellt (Vincent et al. 2000). Es existieren aber für alle drei Werte Vergleichsdaten aus einem Normalkollektiv (Jecker et al. 2008).

In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv lag bei 24/30 Patienten mindestens ein erhöhter Wert vor, der einen Reflux kennzeichnet (LPR oder GERD). Das entspricht 80% der Patienten.

Bei insgesamt 21 Patienten fanden sich erhöhte Säurebelastungswerte allein an der Hypopharynxelektrode. Somit wird davon ausgegangen, dass infolge der pH-Metrie 70% der Globuspatienten nachweislich an einem laryngopharyngealen Reflux litten. Dabei waren mit einer Ausnahme alle drei Parameter (Zahl der Refluxes, Fraktionszeit und RAI) erhöht. Dies relativiert die Aussage früherer Arbeiten, in denen dem RAI zur Charakterisierung eines laryngopharyngealen Reflux eine wesentlich höhere Bedeutung zugeschrieben wird als den beiden anderen genannten Parametern (Zelenik et al. 2013). Insgesamt deutet aber der hohe Anteil der Patienten mit nachgewiesenem LPR

darauf hin, dass der Kontakt der Magensäure mit der Hypopharynxschleimhaut sehr wohl eine Rolle bei der Entstehung eines Globus spielen kann.

Im Vergleich zu anderen Autoren konnte in der vorliegenden Arbeit mit 70% ein relativ hoher Anteil an Globuspatienten mit einem LPR gefunden werden. Im Gegensatz dazu gibt es Berichte anderer Autoren, wo sich kein Reflux bei Globuspatienten in der pH-Metrie gezeigt hat (Chen et al. 2007, Corso et al. 1998, Wilson et al. 1987). Ansonsten variieren die Angaben in der Literatur über das Vorliegen eines Reflux bei Globuspatienten stark (Chevalier et al. 2003, Oridate et al. 2008a, Park et al. 2006, Sung et al. 2015, Tokashiki et al. 2010), was oft an der unterschiedlichen Patientenselektion oder der Interpretation der Erkrankungen liegt. So konnte beispielsweise Zelenik nur bei 24% der Globuspatienten (n=46) einen LPR nachweisen, allerdings unter Einschluss aller Patienten mit einem Globusgefühl in die Studie (Zelenik et al. 2010).

In anderen Publikationen wurde wiederum nicht konsequent zwischen GERD und LPR unterschieden. So wurde der LPR für eine atypische Manifestation des GERD gehalten (Cho et al. 2005, Manabe et al. 2014, Tang et al. 2017, Sung et al. 2015). Dass in der vorliegenden Arbeit sogar bei zwei Patienten ein LPR gesehen wurde, ohne Hinweise für einen GERD, kann als Indiz gesehen werden, dass von unterschiedlichen Erkrankungen ausgegangen werden muss.

Letztendlich wird der hohe Anteil von 70% für einen nachgewiesenen LPR unter den Globuspatienten vor allem darauf zurückgeführt, dass in der vorliegenden Arbeit Patienten mit anderen Besonderheiten, insbesondere mit pathologischen Befunden der Halsweichteile und der Schilddrüse, im Vorfeld von der pH-Metrie ausgeschlossen wurden.

Des Weiteren fanden sich unter den 24 Patienten mit einem nachgewiesenen Reflux insgesamt 22 Patienten, bei denen der DeMeester-Score als Hinweis für einen GERD, erhöht war. Dies unterstützt grundsätzlich die Aussagen einiger Autoren über den hohen Stellenwert des GERD beim Auftreten eines Globus (Dore et al. 2007, Tokashiki et al. 2010, Oridate et al. 2008a).

In diesem Zusammenhang muss aber auch die Beobachtung in der gegenwärtigen Arbeit erwähnt werden, dass bei zwei Patienten, bei denen ein LPR in der pH-Metrie gemessen wurde, kein GERD vorlag. Dabei handelt es sich nicht um irgendwelche

Meßartefakte, denn wie zuvor in Material und Methoden dargestellt, wurden die Aufzeichnungen sämtlicher Patienten genau analysiert, sodass jedem LPR-Ereignis ein entsprechendes GERD-Ereignis zugeordnet werden konnte. Die beobachtete Diskrepanz ist eher darauf zurückzuführen, dass sich die Säurebelastungsschwelle für einen GERD im Ösophagus letztendlich von der entsprechenden Schwelle, die für den Hypopharynx bestimmt wurde, unterscheidet (Jecker et al. 2008). Das ist u. a. auf die unterschiedliche Epithelbeschaffenheit dieser beiden Regionen zurückzuführen. Auch wenn es sich hierbei nur um zwei Patienten handelt, was möglicherweise dem relativ kleinen Patientengut in dieser Arbeit geschuldet ist, muss man für die tägliche Praxis mitnehmen, dass das fehlende Vorliegen einer GERD-Symptomatik in der Anamnese nicht automatisch dazu führen darf, einen Reflux als Ursache für den Globus auszuschließen.

Bei 3 Patienten mit einem Globus konnte allerdings alleine ein GERD festgestellt werden ohne Anzeichen für einen LPR in der pH-Metrie. Möglicherweise wird das Globusgefühl durch einen reflektorisch erhöhten Tonus am oberen Ösophagussphinkter infolge einer Säureexposition im distalen Ösophagus hervorgerufen. So ein Mechanismus wurde von Tokashiki et al. beschrieben (Tokashiki et al. 2010).

Alles in allem muss in diesem Zusammenhang aber auch darauf hingewiesen werden, dass nicht die Säure allein, welche hier im Rahmen der pH-Metrie gemessen wird, sondern auch andere Faktoren eine Schädigung des Hypopharynxepithels hervorrufen können. Deshalb muss die Globussymptomatik nicht zwangsläufig von der Magensäure selbst ausgehen. Eine Schädigung der Hypopharynxschleimhaut kann auch durch Pepsin oder durch Gallensäure, welche Bestandteil des Refluxats sind, erfolgen. Durch Pepsin wird die Zellenpermeabilität erhöht und die Proteolyse eingeleitet. Des Weiteren verursacht Pepsin durch Endozytose auch eine mitochondriale Dysfunktion (Johnston et al. 2009). Insofern ist Pepsin selbst neben der Magensäure, als ein sehr epithelschädigendes Enzym anzusehen. Eine Möglichkeit, Pepsin im Speichel zu bestimmen, bietet dabei der Peptest[®]. Er basiert auf einer Reaktion monoklonaler Antikörper gegen Pepsin (Isoenzym 3B) und es können bis zu 16 ng Pepsin in 1 ml Speichel innerhalb von maximal 20 Minuten mit einer Sensitivität und einer Spezifität von >85% gemessen werden (Strugala et al. 2009b). Inwiefern dieser Test eine sinnvolle Ergänzung zur pH-Metrie darstellt, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Therapeutisch wurden jedenfalls erste Versuche mit Pepstatin[®] (potenter

spezifischer Pepsin-Inhibitor) im Tierexperiment durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Pepsinaktivität dosisabhängig reduziert werden kann (Takeuchi und Nagahama 2014).

Welche Rolle Gallensäuren bei Globuspatienten spielen, muss ebenfalls in zukünftigen Studien untersucht werden. Zumindest wurden höhere Konzentrationen der Gallensäuren im Refluxat bei Patienten mit einer erosiver Ösophagitis, Strikturen und Barrett-Ösophagus gefunden (McQuaid et al. 2011).

Letztendlich schliesst ein negativer Befund in der pH-Metrie einen pathologischen LPR nicht mit Sicherheit aus (Sensitivität ca. 80%), denn diese Technik ist für den Nachweis von alkalischen Refluxereignissen nicht geeignet. Alternativ sollte bei einem derartigen Verdacht eine Impedanzmessung des Ösophagus erfolgen (Ye et al. 2017). Die Rolle dieser alkalischen Refluxen in der Pathogenese des Globus pharyngeus ist allerdings heutzutage aufgrund der fehlenden evidenzbasierten Datenlage schwer zu interpretieren. Patcharatrakul et al. verglichen das Vorhandensein der nicht-sauren Refluxen bei NERD-Patienten mit und ohne Globus pharyngeus mithilfe einer Impedanz-pH-Metrie. Dabei konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden (Patcharatrakul et al. 2011), sodass der nicht-saure Reflux eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Demgegenüber bewerteten Anandasabapathy und Jaffin nicht-saure Refluxen mittels Impedanz-pH-Metrie bei Patienten mit persistierendem Globus pharyngeus trotz einer PPI-Therapie. Dabei sahen sie einen relativ hohen Anteil an Patienten mit einem nicht-sauren Reflux (64,7%), wobei dieser nur bei ungefähr der Hälfte der Patienten überhaupt den proximalen Sensor in der Nähe des oberen Ösophagussphinkters erreichte. (Anandasabapathy und Jaffin 2006).

Eine zukünftige Rolle in der Diagnostik der Refluxerkrankung sowie zur Abklärung eines Globus pharyngeus könnten auch Biomarker spielen. Hierzu zählt die sog. "baseline impedance" (BI) als sensitiver Marker für subtile Schleimhautveränderungen. Die BI reflektiert eine intrinsische elektrische Leitfähigkeit der Ösophaguswand. Dabei bildet die Säure, mit ihrem schädigenden Potential für die Ösophagusschleimhaut, einen wichtigen Bestandteil des Refluxats der die BI-Veränderungen auslöst (Zhong et al. 2013). Farre beobachtete bei Ratten sowie an gesunden Probanden einen Abfall der BI um ca. ein Drittel, nachdem der Ösophagus einer Säure ausgesetzt wurde (Farre et al. 2010). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Kessing beim Vergleich von Patienten, die unter einem GERD litten mit gesunden Probanden (Kessing et al. 2011). Lee wies an

Patienten, die unter einem LPR litten, eine negative Korrelation zwischen BI und Fraktionszeit im distalen Ösophagus nach, jedoch nicht im proximalen Ösophagus (Lee HJ et al. 2014). Chun konnte bei Patienten mit saurem Reflux eine signifikant niedrigere BI nachgewiesen als bei Patienten mit nicht-sauren Refluxereignissen sowie bei Patienten ohne nachgewiesenen Reflux (Chun et al. 2015). Bislang gibt es allerdings keine einheitliche Meinung, ab welchem Schwellenwert die BI als reduziert zu betrachten ist und in welcher Höhe der Sensor zu platzieren ist. Deshalb sind hier weitere Studien nötig und aktuell ist die BI lediglich als ergänzendes diagnostisches Verfahren zur Standarddiagnostik (pH-Metrie, Impedanz-pH-Metrie) anzusehen.

5.3 Die transnasale Ösophagogastroskopie (TNE) stellt eine sinnvolle diagnostische Ergänzung bei Patienten mit einem Globus dar

Laut Bush und Postma (2013) stellen Globus pharyngeus und Dysphagie die Hauptindikationen zur Durchführung einer TNE dar. Die Untersuchung wird mit sehr dünnen flexiblen Instrumenten durchgeführt. Im Gegensatz zur konventionellen flexiblen Gastroösophagoskopie kann die TNE am aufrecht sitzenden Patienten durchgeführt werden, was im Hinblick auf den extraösophagealen Reflux als physiologisch zu betrachten ist im Gegensatz zur konventionellen Ösophagogastroskopie am liegenden Patienten (Sanyaolu et al. 2016). Außerdem ist eine kurzzeitige Sedierung der Patienten, beispielsweise mit Dormicum® oder Propofol® im Gegensatz zu der konventionellen flexiblen Diagnostik nicht notwendig, was die physiologische Untersuchungssituation ebenfalls unterstützt. Die starre Endoskopie hingegen kann bei den heute erhältlichen flexiblen, dünnen Endoskopen, welche bei der TNE benutzt werden, im Rahmen der Abklärung eines Reflux oder einer nicht-Fremdkörperbedingten Endoskopie nicht wirklich als konkurrierendes Verfahren angesehen werden. Denn zur Durchführung der starren Endoskopie des Ösophagus ist zwangsläufig eine Narkose notwendig, was bei der flexiblen Diagnostik überflüssig ist. Außerdem kann der Ösophagus mit der starren Technik nur schwer bis zu seinem unteren Sphinkter untersucht werden.

Der hohe Stellenwert der TNE kann nach den Erfahrungen aus dieser Arbeit nur bestätigt werden. Denn die Untersuchung konnte bei allen 30 Patienten, die in die Arbeit eingeschlossen wurden, problemlos durchgeführt werden. Das entspricht einer Compliance von 100%. In keinem Fall kam es zu Komplikationen und alle Patienten konnten direkt im Anschluss an die Untersuchung die Ambulanz der Hals-Nasen-

Ohrenklinik verlassen. Im Vergleich zu unseren Daten beschreiben Polat und Mitarbeiter eine Komplikationsrate von 2%, wobei es sich um Blutungen aus den Nasenschleimhäuten handelte (Polat et al. 2016). Dabei ist zu sagen, dass ihr Patientenkollektiv mit 314 Patienten, die sich einer TNE unterzogen, fast 10-mal so groß war, wie das in dieser Arbeit beschriebene Kollektiv. Auf der anderen Seite fand bei den in der gegenwärtigen Studie beschriebenen Patienten immer eine Anschwellung der Nasenschleimhäute vor der Untersuchung statt, was die Blutungsgefahr sicherlich reduziert.

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse nach Durchführung einer TNE variieren stark. So beschreiben Price und Mitarbeiter nur bei 10,7% der Globuspatienten auffällige Befunde. Bei den hier untersuchten Patienten konnten Auffälligkeiten bei 12/30 Patienten in der TNE gesehen werden, was 40% der Patienten entspricht. Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch Postma et al. (50%; Postma et al. 2005) und Andrus sowie Belafski (43,3%; Andrus et al. 2005, 43,7%; Belafsky et al. 2001).

Dabei fand sich unter den hier beschriebenen Patienten am häufigsten eine Hiatushernie, nämlich insgesamt bei 1/3 der untersuchten Patienten. Dieser Wert liegt unterhalb dem Wert von Lorenz, der 1993 bei 49% seiner Patienten mit einem Globusgefühl eine Hiatushernie beschrieb (Lorenz et al, 1993). Möglicherweise ist die Differenz darauf zurückzuführen, dass Lorenz ein gastroenterologisches Patientenkollektiv untersuchte, was somit als ein vorselektiertes Kollektiv betrachtet werden kann.

Dabei ist die Rolle der Hiatushernie bei Globuspatienten bis heute nicht vollständig geklärt. Die axiale Hiatushernie beeinträchtigt den gastroösophagealen Übergang in vielerlei Hinsicht. Einerseits wird eine Inkompetenz dieses Verschlussmechanismus durch veränderte anatomische Verhältnisse angenommen. So kommt es bei der Hiatushernie zu einer räumlichen Trennung des intrinsischen unteren Ösophagussphinkters und der extrinsischen Zwerchfellschenkel, welche für einen funktionierenden Verschlussmechanismus von großer Bedeutung sind. Des Weiteren verlagert sich der ursprünglich intraabdominal gelegene UÖS nach proximal in den Thorax, was sich störend auf den Klappenmechanismus bei einem erhöhten intraabdominellen Druck auswirkt. Und letztlich trägt auch die Abflachung des His-Winkels zu einem ähnlichen Effekt bei (Fein et al. 1999).

Auf der anderen Seite kann es auch zu einer gestörten transienten Relaxation des unteren Ösophagussphinkters kommen (TLESRs- transient lower esophageal sphincter relaxations). So konnte gezeigt werden, dass proportional der Größe einer Hiatushernie diese Art der Relaxationen häufiger auftreten (Kahrilas et al. 2000).

Weiterhin kann eine Hernie zu einer gestörten ösophagealen Clearance führen. Nachdem das Refluxat durch eine sekundäre peristaltische Welle aus dem Ösophagus eliminiert wird, kommt es im Herniensack zu einer Refluxatretention und anschließend kann sich der saure Inhalt des Herniensacks wieder in den Ösophagus entleeren. Dies hat in Kombination mit der Lockerung des phrenikoösophagealen Ligaments und der daraus resultierenden größeren Refluxatmenge eine erhöhte Säureexposition im distalen Ösophagus zur Folge (Hyun und Bak 2011).

Letztendlich haben aber Daten aus früheren Zeiten, wie beispielsweise oben zitiert (Lorenz et al. 1993) aber vielerorts ein Bewusstsein hervorgerufen, dass eine Globussymptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Zwerchfellhernie verbunden ist. Folglich werden Globuspatienten auch heute noch oftmals zur flexiblen Gastroösophagoskopie an den Gastroenterologen verwiesen. Die Daten der vorliegenden Arbeit deuten aber daraufhin, dass eine Hernie seltener vorliegt, als dies früher beschrieben wurde. Ganz im Gegenteil muss man bei der Mehrheit der Globuspatienten sogar davon ausgehen, dass keine Zwerchfellhernie vorliegt.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit die Daten aus der pH-Metrie mit den Ergebnissen der TNE unter spezieller Berücksichtigung des Vorliegens einer Zwerchfellhernie verglichen. Dabei zeigte sich lediglich ein signifikant höherer RAI bei den Patienten mit einer Hernie im Vergleich zu den Patienten, wo keine Hernie in der TNE gesehen werden konnte. Die Ergebnisse der Refluxanzahl sowie der Fraktionszeit unterschieden sich nicht und letztendlich konnte auch kein signifikanter Unterschied des den GERD charakterisierenden DeMeester Index zwischen diesen beiden Gruppen ausgemacht werden. Insofern muss man schlussfolgern, dass bei den hier untersuchten Patienten, die an einem Globus pharyngeus litten, die TNE keine neuen Aspekte erbrachte, was die Diagnose des Reflux betraf. Nach den hier gewonnenen Ergebnissen spielte der Befund einer Zwerchfellhernie für die Diagnose einer Refluxerkrankung eher eine untergeordnete Rolle.

Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass diese Beobachtung aus der gegenwärtigen Untersuchung nur für saure Refluxereignisse getroffen werden kann.

Neben diesen sauren Refluxen ist mögliche Schädigung des Hypopharynx auch durch nicht saure Refluxen bekannt (Pandolfino 2007). Diese Art der Refluxerkrankung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, weshalb dazu keine Aussagen getroffen werden kann.

Nichts desto trotz ist die TNE selbst ein oft praktizierter Bestandteil im Rahmen der Abklärung von Globuspatienten, da natürlich andere Veränderungen gesehen werden können, insbesondere solche, die als Folge eines Reflux auftreten und die u.U. behandlungswürdig sind (Crews et al. 2017). So fand sich in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit eine Refluxösophagitis bei 10% der Patienten, die an einem Globus litten. Ein Barrett-Ösophagus fand sich lediglich bei einem der 30 untersuchten Patienten. Bei beiden Befunden handelt es sich um typische Befunde, die im Rahmen einer Refluxerkrankung auftreten können (Gyawali et al. 2018). Ähnliche Ergebnisse werden in der Literatur zitiert. So beschreiben Sanyaolu und Mitarbeiter ebenfalls bei 10% ihrer 60 Globuspatienten das Vorliegen einer Refluxösophagitis. (Sanyaolu et al. 2016). Postma und Mitarbeiter beschreiben bei 17% der Patienten eine Refluxösophagitis und bei 5% der Patienten das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus (Postma et al. 2005). Die im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (und zur zitierten Arbeit von Sanyaolu) etwas höheren Angaben von Postma können darin begründet sein, dass dieser eben nicht nur Patienten mit einem Globus in seine Untersuchungen eingeschlossen hat, sondern auch andere Patienten, wie solche, die unter einer Dysphagie litten.

Die alleinige Tatsache jedoch, dass in der vorliegenden Arbeit bei über 10% der Patienten mit einer Globussymptomatik behandlungsbedürftige Befunde im Ösophagus gesehen werden konnten, muss als Indiz dafür gewertet werden, dass die TNE eine sinnvolle Untersuchung bei derartigen Patienten darstellt. Dies unterstützen ebenfalls die hier präsentierten Ergebnisse, dass die TNE in der Regel komplikationslos durchzuführen ist. Zudem kann diese Untersuchung gerade von Hals-Nasen-Ohrenärzten, die in der Regel mit der flexiblen Laryngo-Pharyngoskopie vertraut sind, leicht erlernt werden und problemlos durchgeführt werden.

Die oft angeführte These, dass eine Endoskopie bei Globuspatienten durchzuführen sei, um ein Malignom sicher auszuschließen, muss allerdings eher kritisch gesehen werden. Zu diesem Thema existieren zahlreiche Studien (Polat et al. 2016, Sanyaolu et al. 2016, Postma et al. 2005, Harar et al. 2004, Rowley et al. 1995, Alaani et al. 2007),

in denen gezeigt werden konnte, dass ein Malignom nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit einem Globus vorliegt und wo der Globus das Erstsymptom eines Malignoms darstellt (Burns und O'Neill 2008, Tsikoudas et al. 2007). Entsprechend konnte bei den hier untersuchten Patienten in keinem Fall ein Malignom gefunden werden.

5.4 Der Reflux-Symptom-Index (RSI) ist mit Vorsicht bei Patienten, die unter einem Globus leiden, anzuwenden

Vielerorts sind die Möglichkeiten zur ausführlichen Diagnostik eines Reflux, wie beispielsweise die pH-Metrie oder die TNE nicht vorhanden. Um dennoch die Möglichkeit eines LPR einzuschätzen, wurde von Belafsky und Mitarbeitern der Reflux-Symptom-Index (RSI) beschrieben (Belafsky et al. 2002). Dabei handelt es sich um einen Punktescore, in den verschiedene klinische Symptome, wie beispielsweise Räusperzwang oder Schleimbildung im Hals eingehen. Klinische Befunde, wie beispielsweise Schleimhautveränderungen im Kehlkopfbereich werden hingegen nicht berücksichtigt. Den Autoren zufolge handelt es sich beim RSI um einen leicht anzuwendenden Score, der zudem hoch reproduzierbar ist. Außerdem konnten sie zeigen, wie sich der RSI „normalisiert“, wenn Patienten mit erhöhtem Score adäquat behandelt wurden. Deshalb wird er heute vielerorts angewendet, um die Möglichkeit eines vorhandenen Reflux einzuschätzen.

Bei Benutzung des RSI ist aber zu berücksichtigen, dass dieser ursprünglich an Patienten erhoben wurde, die unter Stimmproblemen litten. Nicht bekannt ist hingegen, ob der Wert überhaupt anwendbar ist bei Patienten, bei denen andere Symptome als Stimmprobleme im Vordergrund stehen. Vor allem kommt bei dem hier untersuchten Patientengut mit einer Globussymptomatik, welche wie oben beschrieben durchaus auch psychisch überlagert sein kann, zunächst einmal die Frage auf, wie aussagekräftig der RSI ist. So konnten in einer früheren Studie Park und Mitarbeiter zeigen, dass sich der mittlere RSI-Wert bei Patienten, die unter einem Globus mit nachgewiesenem Reflux in der pH-Metrie leiden nicht von solchen Patienten mit einem Globus unterscheiden, bei denen kein Reflux gemessen werden konnte (Park et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit ergab sich bei 21 der 24 Patienten, die nachweislich in der pH-Metrie unter einem Reflux litten, ein erhöhter RSI (≥ 13). Betrachtet man nur die Patienten, bei denen in der 24-Stunde-2-Kanal- pH-Metrie ein LPR gemessen wurde

($n=21$, $RSI=23,3\pm 1,1$), dann fanden sich unter diesen 18 mit einem $RSI>13$ und nur drei Patienten mit einem $RSI<13$. Das entspricht einer Trefferquote zur Erkennung eines LPR allein durch die Bestimmung des RSI von 85% bei den Patienten, die an einem Globus leiden. In sofern scheint der RSI zunächst einmal ganz gut die Refluxsituation widerzuspiegeln.

Betrachtet man die Gruppe der Patienten in dieser Arbeit, bei denen in der pH Metrie kein Reflux nachgewiesen werden konnte, so beträgt der RSI hier im Mittel $13,0\pm 3,1$. Er liegt somit nahe an der Schwelle, die von Belafsky mit 13 Punkten angegeben wurde und war signifikant kleiner als bei den Patienten mit Reflux. Das steht im Gegensatz zu den Daten von Park et al. (2009). Dennoch muss man diesen Wert relativieren, denn wenn man sich die einzelnen Ergebnisse der hiesigen Arbeit anschaut (siehe Tab. 9), dann erkennt man, dass sich unter den neun Patienten, bei denen in der pH Metrie kein Hinweis für einen LPR vorlag, immerhin sechs Patienten befanden, von denen ein $RSI\geq 13$ angegeben wurde.

Insofern muss man zu dem Schluss kommen, dass der Reflux-Symptom-Index zwar sicherlich ein nützliches diagnostisches Screening-Mittel bei Patienten mit LPR darstellt. Angesichts der multifaktoriellen Genese und Komplexität der Beschwerden sowie der möglichen psychischen Beteiligung ist der RSI in der primären Diagnostik der Globusursache nicht sicher anzuwenden. Da Kloßgefühl explizit ein Teil der Befragung ist, kommt es häufig zu einer höheren Punktzahl und der Schwellenwert ≥ 13 Punkte, der als Hinweis für einen LPR dient, wird schnell überschritten.

Inwieweit der RSI bei Globuspatienten für die Bewertung des Krankheitsverlaufs oder eines Therapieverlaufs herangezogen werden kann, wird später in dieser Arbeit diskutiert (siehe Kapitel 5.6).

5.5 Der GETS Fragebogen (Glasgow- Edinburgh-Throat Scale)

Der GETS-Fragebogen (Deary et al. 1995) erwies sich in der vorliegenden Arbeit als zuverlässiges Mittel für eine Schweregradbestimmung und vor allem für das Monitoring der Behandlung von Globuspatienten. Dabei ist hier nochmal darauf hinzuweisen, dass es sich bei diesem Fragebogen um einen solchen handelt, der speziell für Patienten entwickelt wurde, die unter einer Globussymptomatik im Hals leiden (Deary et al. 1995).

Im Vergleich zum weiter oben beschriebenen RSI besitzt der GETS keinen Schwellenwert. In der vorliegenden Arbeit wurde der GETS-Fragebogen erstmals in die

deutsche Sprache übersetzt und in Deutschland bei Globuspatienten angewandt. Bei der Auswertung der Fragebögen ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Bewertung durch Globuspatienten mit einem nachgewiesenen Reflux und solchen, die nicht unter einem Reflux in der pH-Metrie litten. Dies Ergebnis spricht für den korrekten Einsatz des Fragebogens bei Globuspatienten, unabhängig vom Reflux und den anderen auslösenden Ursachen. Außerdem ermöglicht der GETS-Fragebogen eine Einsicht in die psychische Belastung der Globuspatienten. Dies ist von großer Bedeutung, weil der Globus pharyngeus zu den häufigsten somatoformen Störungen gehört (Kortequee et al. 2013).

Die Validität des Fragebogens wurde durch die Konsistenz der Ergebnisse mit den Daten von Autoren (Deary et al. 1995, Takahashi et al. 2018) nachgewiesen. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass der GETS in der hier genutzten Art im deutschsprachigen Raum gut verwendet werden kann. Bei Globuspatienten treten typischerweise drei Symptome häufiger und laut Punktebewertung intensiver auf als bei solchen Patienten, die nicht unter einem Globus leiden. Dabei handelt es sich um die Symptome (1) Fremdkörper im Hals, (2) Engegefühl im Hals und (3) Schluckzwang, obwohl nichts gegessen wird. In der vorliegenden Arbeit wurde dabei das Symptom "Engegefühl im Hals" durch "Reizgefühl im Hals" ersetzt, analog zu Takahashi, der den GETS-Fragebogen kürzlich ins Japanische übersetzt und bei Globuspatienten angewandt hat (Takahashi et al. 2018). Dies könnte daran liegen, dass die Patienten bei solchen zwei durchaus ähnlichen Symptombeschreibungen nach Übersetzung des Fragebogens eher zu "Reizgefühl im Hals" tendieren. Ob diese These als korrekt anzusehen ist, ist eine Übersetzung des GETS-Fragebogens in weitere Welt Sprachen abzuwarten.

Dank der guten Reliabilität (Cronbach´s Koeffizient Alpha 0,88) kann man davon ausgehen, dass der GETS-Fragebogen auch in der deutschen Sprache eine geeignete Skala zur Beurteilung der Belastung durch einen Globus pharyngeus darstellt. Durch diesen Fragebogen können Patienten mit einem Globus einerseits gut identifiziert werden. Auf der anderen Seite stellt der GETS-Fragebogen auch ein nützliches Instrument dar, um den Therapieverlauf von Patienten mit einem Globusgefühl beurteilen zu können.

5.6 Beurteilung der Globus bei Refluxpatienten nach einer drei-monatigen Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI)

Aus der klinischen Erfahrung heraus gibt es große Unterschiede in der Behandlung von Globuspatienten, bei denen ursächlich von einem Reflux ausgegangen wird. Häufig werden den Patienten lediglich Verhaltensmaßnahmen, wie Änderung der Essens- und Schlafgewohnheiten empfohlen. Bei der medikamentösen Therapie kommen neben Atacida vor allem PPI's zum Einsatz. In der Regel werden diese aber nur für einen kurzen Zeitraum eingesetzt, beispielsweise für 10 Tage.

Dabei wird der Sinn des Einsatzes der PPI in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert (Quadeer et al. 2006, Gatta et al. 2007). Dies kann allerdings daran liegen, dass die empirische Therapie in den oben genannten Studien anhand der klinischen Symptomatik stattfand, was bedeutet, dass vor dem Beginn einer Therapie weder eine Refluxerkrankung nachgewiesen wurde, noch dass andere Ursachen des Globus eruiert wurden (Liu et al. 2016).

Vor einem Einsatz der PPI ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen besitzen (siehe Kapitel 1.4.1.2). Deshalb sollte meiner Ansicht nach die PPI-Behandlung immer erst dann beginnen, wenn entsprechende Indizien für das Vorliegen einer Refluxerkrankung bei Patienten gefunden werden. Auch der Ansicht anderer Autoren, die bei Beobachtung typischer Refluxzeichen in der Laryngoskopie bereits eine Indikation zu einer PPI-Therapie favorisieren, kann nicht ohne Weiteres zugestimmt werden (Reichel et al. 2008, Lam et al. 2010). Denn derartige Schleimhautveränderungen müssen nicht zwangsläufig refluxassoziiert sein, sondern sie können auch beim gesunden Menschen vorkommen. So berichten Herbella und Mitarbeiter, dass sowohl Symptome als auch laryngoskopische Befunde einen niedrigen positiven prädiktiven Wert für die Refluxerkrankung haben (Herbella et al. 2016).

Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit nur die Patienten mit einem PPI behandelt, bei denen auch nachweislich in der pH-Metrie ein Reflux diagnostiziert wurde. Die Behandlung erfolgte wie zuvor von verschiedenen Autoren beschrieben mit einer PPI-Dosis von 2-mal täglich 20mg und über einen Zeitraum von drei Monaten (Park W et al. 2005, Ford 2005, Lee und Kim 2012). Dabei wurde mit dem Präparat Pantoprazol[®] behandelt, wobei anzumerken ist, dass die verschiedenen PPI's in der Standarddosierung eine sehr ähnliche pharmakologische und klinische Wirkung aufweisen, inklusive der neueren Präparate Rabeprazol[®] und Esomeprazol[®].

Allen Patienten wurde vor Beginn der medikamentösen Therapie der Sinn dieser Behandlung erklärt. Das ist auch notwendig, denn aus der Literatur ist bekannt, dass die Compliance über einen längeren Zeitraum suboptimal ist. (Dickman et al. 2011). Manche Patienten nehmen die verschriebene Medikamente einfach nicht ein, andere halten sich nicht daran, diese ca. 30 Minuten vor der Mahlzeit zu sich zu nehmen, was letztendlich die Wirkung reduziert (Gunaratnam et al. 2006).

Bei dem hier beschriebenen Patientenkollektiv haben alle Patienten bei der Kontrolluntersuchung angegeben, ihre Medikation regelmäßig eingenommen zu haben. Nach drei Monaten fand sich unter den Patienten kein "Non Responder". Bei allen Patienten in dieser Arbeit, bei denen anfangs ein Reflux nachgewiesen wurde, zeigte sich eine signifikante Besserung der Globussymptomatik. Es kam sowohl zu einem signifikanten Abfall des RSI als auch zu einem signifikant verminderten GETS1 und GETS 2 am Ende der Behandlung. Durch die Bewertung im GETS-Fragebogen konnte zudem nicht nur die Besserung der Beschwerdesymptomatik (GETS1) dokumentiert werden, sondern auch eine signifikante Abnahme der somatischen Belastung infolge des Globus (GETS2). Diesem Gesichtspunkt ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen, da der Globus bekanntermaßen vielerorts als somatische Belastung gesehen wird.

Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass Globuspatienten mit einem gleichzeitig bestehenden GERD und einem LPR am besten von der PPI-Therapie profitieren (Lien et al. 2013, Masaany et al. 2011). Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen dieser Studie, wo von den 24 Patienten mit nachgewiesenem Reflux ebenfalls 19 Patienten an einem GERD und einem LPR litten.

Insofern muss nach den Resultaten der vorliegenden Arbeit davon ausgegangen werden, dass der refluxassoziierte Globus durch eine konsequente PPI-Therapie reduziert werden kann. Dabei wurde in dieser Arbeit, wie zuvor beschrieben, die Behandlung über einen dreimonatigen Zeitraum konsequent durchgeführt. Inwiefern kürzere Zeiträume zur adäquaten Behandlung ausreichen oder ein entsprechender Placeboeffekt vorhanden ist, kann naturgemäß mit dem hier beschriebenen Patientenkollektiv nicht beurteilt werden.

Manabe und Mitarbeiter konnten aber zeigen, dass in ihrem Kollektiv die Response auf die PPI-Therapie bei Globuspatienten für einen 4-wöchigen Zeitraum nur 44,4% bei einer 2-maligen Gabe von 20mg/Tag betrug. Dies unterstützt zunächst das in dieser Arbeit praktizierte Vorgehen mit längeren, nämlich einer dreimonatigen Behandlung.

Allerdings fanden sie bei 47,9% der Patienten, die keine Besserung nach PPI-Therapie verspürten, eine Ösophagusdysmotilität (Manabe et al. 2014). Insofern sollte u.U. an dieses Phänomen gedacht werden, welches sich durch eine Impedanz-pH-Metrie nachweisen bzw. ausschließen lässt (Ding et al. 2017).

Eine Therapieresistenz, die in unserem Kollektiv nicht gesehen wurde, könnte u.U. auf einen nächtlichen Säuredurchbruch (NSD) zurückgeführt werden. Dieses Phänomen ist klinisch sicherlich bei der Behandlung zu berücksichtigen. Dabei sinkt der pH-Wert im Magen für mindestens eine Stunde auf den Wert <4 unter laufender PPI-Therapie, wobei der zugrunde liegende Pathomechanismus hierfür noch nicht vollständig geklärt ist. In Einzelfällen hat es sich aber bewährt, zusätzlich zur Therapie mit einem PPI abends einen H₂-Blocker zu verabreichen (Sato 2006, Peghini et al. 1998). Inwieweit die Maßnahme tatsächlich wirksam ist, muss sich erst in weiteren Studien erweisen, da H₂-Blocker mit einer Tachyphylaxie verbunden sind, die ca. schon nach 2 Wochen einsetzt (Fackler et al. 2002, Ours et al. 2003).

Schlussfolgerung

Beim Globus pharyngeus handelt es sich um eine komplexe und multifaktoriell bedingte Symptomatik mit einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung. Die Refluxerkrankung, insbesondere in Form des LPR, ist eine der am häufigsten diskutierten Ursachen der Globussymptomatik.

Bevor betroffene Patienten unter dem Verdacht auf einen LPR speziell untersucht oder sogar therapiert werden, sollten zunächst pathologische Veränderungen des Pharynx und des Larynx mittels starrer oder flexibler Endoskopie sowie Erkrankungen der Halsweichteile und der Schilddrüse durch eine Ultraschalluntersuchung ausgeschlossen werden.

Nach Ausschluss derartiger Veränderungen stellt die 24h Zweikanal pH-Metrie ein Verfahren dar, welches von den betroffenen Patienten gut toleriert wird. Durch Einsatz dieses Verfahrens konnte in der vorliegenden Arbeit bei 80% der Patienten ein Reflux (GERD oder LPR) und bei 70% der Patienten ein LPR nachgewiesen werden.

Die TNE wurde ebenfalls von allen Patienten in dieser Arbeit problemlos toleriert. Komplikationen wurden im Rahmen der Untersuchungen nicht beobachtet. Bei 1/3 der untersuchten Patienten konnte eine Hiatushernie gesehen werden, was möglicherweise einen indirekten Hinweis für den Reflux darstellt. Bei 13% der Patienten konnten behandlungswürdige Befunde in Form einer Ösophagitis oder eines Barrett-Ösophagus gesehen werden. Den Ergebnissen zufolge besitzt die TNE am ehesten ihre Berechtigung in der Suche nach einer Ursache des Reflux oder hinsichtlich der Abklärung seiner möglicher Folgen. Ein Grund für ihren Einsatz in der Primärdiagnostik des Globus kann nicht gesehen werden.

Der GETS-Fragebogen erwies sich nach der Übersetzung in die deutsche Sprache als valides Instrumentarium mit guter Reliabilität (Cronbach´s Koeffizient Alpha 0,88) für die Differenzialdiagnose und für das Monitoring des Globus pharyngeus.

Zusätzlich zur Abklärung mittels pH-Metrie stellen RSI und GETS-Fragebögen sinnvolle Ergänzungen zur Einschätzung, inwiefern ein LPR vorliegt, dar. Ihr besonderer Stellenwert scheint sich aber aus der Verlaufsbeurteilung zu ergeben, wo durch diese Instrumente einfach und ohne invasive Diagnostik ein Therapieverlauf dokumentiert werden kann. Dabei führte in der hier beschriebenen Arbeit eine Langzeittherapie mit einem PPI über einen dreimonatigen Zeitraum zu einer Verbesserung bei allen behandelten Patienten.

Anhand der Studienergebnisse konnte ein diagnostisch-therapeutisches Schema für Patienten mit einem Globus entwickelt werden.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abou-Nader L, Wilson JA, Paleri V. 2014. Transnasal oesophagoscopy: diagnostic and management outcomes in a prospective cohort of 257 consecutive cases and practice implications. *Clin Otolaryngol*, 39(2):108-13.
- Agada FO, Coatesworth AP, Grace AR. 2007. Retroverted epiglottitis presenting as a variant of globus pharyngeus. *J Laryngol Otol*, 121(4):390–2.
- Alaani A, Vengala S, Johnston MN. 2007. The role of barium swallow in the management of the globus pharyngeus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(9):1095-7.
- Alagozlu H, Simsek Z, Unal S, Cindoruk M, Dumlu S, Dursun A. 2010. Is there an association between *Helicobacter pylori* in the inlet patch and globus sensation? *World J Gastroenterol*, 16(1):42-7.
- Ali KH, Wilson JA. 2007. What is the severity of globus sensation in individuals who have never sought health care for it? *J Laryngol Otol*, 121(9):865-8.
- Alzubaidi M, Gabbard S. 2015. GERD: Diagnosing and treating the burn. *Cleve Clin J Med*, 82(10):685-92.
- Anandasabapathy S, Jaffin BW. 2006. Multichannel intraluminal impedance in the evaluation of patients with persistent globus on proton pump inhibitor therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 115(8):563-70.
- Andrus JG, Dolan RW, Anderson TD. 2005. Transnasal esophagoscopy: a high-yield diagnostic tool. *Laryngoscope*, 115(6):993-6.
- Aviv JE. 2006. Transnasal esophagoscopy: state of the art. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 135(4):616–619.
- Badillo R, Francis D. 2014. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 5(3):105-12.
- Baek CH, Chung MK, Choi JY, So YK, Son YI, Jeong HS. 2010. Role of salivary function in patients with globus pharyngeus. *Head Neck*, 32(2):244-52.
- Bajbouj M, Becker V, Eckel F, Miehlike S, Pech O, Prinz C, Schmid RM, Meining A. 2009. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology*, 137(2): 440–4.
- Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. 2006. Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution. *Dig Liver Dis*, 38(3):163-8
- Batch AJ. 1988. Globus pharyngeus (Part I). *J Laryngol Otol*, 102:152-158.
- Beder E, Ozgursoy OB, Karatayli Ozgursoy S, Anadolu Y. 2006. Three-dimensional computed tomography and surgical treatment for Eagle's syndrome. *Ear Nose Throat J*, 85:443–445.
- Behrens C, Yen PP. 2011. Esophageal inlet patch. *Radiol Res Pract*, 2011:460890.

- Belafsky PC. 2006. Empiric PRO: Treatment with PPIs Is Not Appropriate Without Testing. *Am J Gastroenterol*, 101(1):6-8.
- Belafsky PC, Postma GN, Daniel E, Koufman JA. 2001. Transnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 125(6):588–9.
- Bennett AMD, Sharma A, Price T, Montgomery PQ. 2008. The management of foreign bodies in the pharynx and oesophagus using transnasal flexible laryngo-oesophagoscopy (TNFLO) *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 90(1):13–16.
- Brehmer D. 2017. Laryngopharyngeal Reflux: What Do We Know? *Ann Clin Case Rep*, 2: 1345.
- Brown SR, Schwartz JM, Summergrad P, Jenike MA. 1986. Globus hystericus syndrome responsive to antidepressants. *Am J Psychiatry*, 143(7): 917–8.
- Burns P, O'Neill JP. 2008. The diagnosis and management of globus: a perspective from Ireland. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 16(6):503-6.
- Burns P, Timon C. 2007. Thyroid pathology and the globus symptom: are they related? A two year prospective trial. *J Laryngol Otol*, 121(3):242-5.
- Bush CM, Postma GN. 2013. Transnasal esophagoscopy. *Otolaryngol Clin North Am*, 46(1):41–52.
- Cashman EC, Donnelly MJ. 2010. The natural history of globus pharyngeus. *Int J Otolaryngol*, 2010:159630.
- Celik M, Ercan I. 2006. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 14(3): 150–5.
- Chen CL, Szczesniak MM, Cook IJ. 2009. Evidence for oesophageal visceral hypersensitivity and aberrant symptom referral in patients with globus. *Neurogastroenterol Motil*, 21(11): 1142–e96.
- Chen CL, Tsai CC, Chou AS, Chiou JH. 2007. Utility of ambulatory pH monitoring and videofluoroscopy for the evaluation of patients with globus pharyngeus. *Dysphagia*, 22(1):16-9.
- Cherry J, Siegel CI, Margulies SI. 1970. Donner M Pharyngeal localization of symptoms of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 79(5):912-4.
- Chevalier JM, Brossard E, Monnier P. 2003. Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 260:273–276.
- Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, Han SW, Choi KY, Chung IS. 2005. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol*, 100(4):747-53.

- Chun YJ, Choi MG, Kim HH, Cho YK, Ku A. 2015. Is the Impedance Baseline Helpful in the Evaluation of Globus Patients? *J Neurogastroenterol Motil*, 21(3):390-7.
- Connor NP, Palazzi-Churas KL, Cohen SB, Levenson GE, Bless DM. 2007. Symptoms of extraesophageal reflux in a community-dwelling sample. *J Voice*, 21(2):189-202.
- Corso MJ, Pursnani KG, Mohiuddin MA, Gideon RM, Castell JA, Katzka DA, Katz PO, Castell DO. 1998. Globus sensation is associated with hypertensive upper esophageal sphincter but not with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci*, 43(7):1513-7.
- Crews NR, Gorospe EC, Johnson ML, Wong Kee Song LM, Katzka DA, Iyer PG. 2017. Comparative quality assessment of esophageal examination with transnasal and sedated endoscopy. *Endosc Int Open*, 5(5): E340–E344.
- Cybulska EM. 1997. Globus hystericus – a somatic symptom of depression? The role of electroconvulsive therapy and antidepressants. *Psychosom Med*, 59(1): 67–9.
- Deary IJ, Wilson JA, Harris MB, MacDougall G. 1995. Globus pharyngis: development of a symptom assessment scale. *J Psychosom Res*, 39(2):203–13.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. 2005. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 54(5):710-7.
- Dewan KR, Patowary BS, Bhattarai S, Shrestha G. 2018. Barrett's Esophagus in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Nepal Health Res Counc*, 16(2):144-148
- Dickman R, Boaz M, Aizic S, Beniashvili Z, Fass R, Niv Y. 2011. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil*, 17(4):387-94.
- Ding H, Duan Z, Yang D, Zhang Z, Wang L, Sun X, Yao Y, Lin X, Yang H, Wang S, Chen JDZ. 2017. High-resolution manometry in patients with and without globus pharyngeus and/or symptoms of laryngopharyngeal reflux. *BMC Gastroenterol*, 17(1):109.
- Dore MP, Pedroni A, Pes GM, Maragkoudakis E, Tadeu V, Pirina P, Realdi G, Delitala G, Malaty HM. 2007. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*, 52(2):463-8.
- Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E. 1993. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*, 38(9):1569-80.

- Ezzat WF, Fawaz SA, Fathey H, El Demerdash A. 2011. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 40(4): 350–6.
- Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. 2002. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, 122:625–632.
- Färkkilä MA, Ertama L, Katila H, Kuusi K, Paavolainen M, Varis K. 1994. Globus pharyngis, commonly associated with esophageal motility disorders. *Am J Gastroenterol*, 89(4):503-8.
- Farré R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R, Mertens V, Pauwels A, Tack J, Sifrim D. 2010. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut*, 59(2):164-9.
- Fein M, Ritter MP, DeMeester TR, Oberg S, Peters JH, Hagen JA, Bremner CG. 1999. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*, 3(4):405-10.
- Ford CN. 2005. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*, 28;294(12):1534-40.
- Galmiche JP. 2006. Impedance-pH monitoring in proton pump inhibitor resistant patients: ready for clinical application? *Gut*, 55(10):1379-81.
- Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, Smout AJ. 2006. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*, 130(5):1459-65.
- Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. 2007. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 25(4):385-92.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. 2006. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 23(10):1473-7.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. 2018. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 67(7):1351-1362.
- Halum SL, Butler SG, Koufman JA, Postma GN. 2005. Treatment of globus by upper esophageal sphincter injection with botulinum A toxin. *Ear Nose Throat J*, 84(2):74.
- Harar RP, Kumar S, Saeed MA, Gatland DJ. 2004. Management of globus pharyngeus: review of 699 cases. *J Laryngol Otol*, 118(7):522-7.
- Herbella FA, Andolfi C, Vigneswaran Y, Patti MG, Pinna BR. 2016. Importance of esophageal manometry and pH monitoring for the evaluation of otorhinolaryngologic (ENT) manifestations of GERD. A multicenter study. *J Gastrointest Surg*, (10):1673-8.

- Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. 2002. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice*, 16(4):564-79.
- Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, Pope CE 2nd. 1996. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc*, 44(5):541-7.
- Hu W, Tong J, Kuang X, Chen W, Liu Z. 2018. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(3):e9638.
- Hyun JJ, Bak YT. 2011. Clinical significance of hiatal hernia. *Gut Liver*, 5(3):267-77.
- Jaruchinda P, Saengsapawiriya A, Chakkaphak S, Somngeon S, Petsrikun K. 2009. The study of allergic skin test in patients with globus pharyngeus: a preliminary report. *J Med Assoc Thai*, 92(4):531-6.
- Jecker P, Schuon R, Morales C, Wohlfeil M, Rassouli S, Mann WJ. 2008. Determination of normal values of extraesophageal reflux in 24-h two channel pH testing. *HNO*, 56(10):1040-5
- Jecker P. 2012. The possibilities of reflux disease diagnosis by the ear, nose and throat specialist. *HNO*, 60(3):186-92.
- Jobe BA, Hunter JG, Chang EY. 2006. Office-based unsedated smallcaliber endoscopy is equivalent to conventional sedated endoscopy in screening and surveillance for Barrett's esophagus: a randomized and blinded comparison. *Am J Gastroenterol* 101(12):2693-703.
- Johnson LF, DeMeester TR. 1986 Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol*, 8(1):52-8.
- Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH. 2009. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 118(9):677-85.
- Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. 2007. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope*, 117(6):1036-9.
- Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. 2000. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology*, 118(4):688-95.
- Karahatay S, Ayan A, Aydin U, Ince S, Emer O, Alagoz E. 2015. The increased risk of globus pharyngeus in patients with chronic thyroiditis: a case control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(24):4722-7.

- Karkos PD, Wilson JA. 2008. The diagnosis and management of globus pharyngeus: our perspective from the United Kingdom. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 16(6):521-4.
- Katz PO, Castell DO. 2000. Medical therapy of supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*, 108(4a): 170–7.
- Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJ, Loots CM, Smout AJ. 2011. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol*, 106(12):2093-7.
- Khalil HS. 2008. The diagnosis and management of globus: a perspective from the United Kingdom. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 16(6):516-20.
- Khalil HS, Bridger MW, Hilton-Pierce M, Vincent J. 2003. The use of speech therapy in the treatment of globus pharyngeus patients. A randomised controlled trial. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 124:187–190.
- Kiebles JL, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Keefer L. 2010. Do patients with globus sensation respond to hypnotically assisted relaxation therapy? A case series report. *Dis Esophagus*, 23(7): 545–53.
- Kirch S, Gegg R, Johns MM, Rubin AD. 2013. Globus pharyngeus: effectiveness of treatment with proton pump inhibitors and gabapentin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 122(8): 492–5.
- Kirveskari P, Puhakka H. 1985. Effect of occlusal adjustment on globus symptom. *J Prosthet Dent*, 54:832–835.
- Klare P, Meining A, von Delius S, Wolf P, Konukiewitz B, Schmid RM, Bajbouj M. 2013. Argon plasma coagulation of gastric inlet patches for the treatment of globus sensation: it is an effective therapy in the long term. *Digestion*, 88(3):165-71.
- Knigge MA, Thibeault S, McCulloch TM. 2014. Implementation of high-resolution manometry in the clinical practice of speech language pathology. *Dysphagia*, 29(1):2-16.
- Knight RE, Wells JR, Parrish RS. 2000. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*, 110(9):1462-6.
- Kortequee S, Karkos PD, Atkinson H, Sethi N, Sylvester DC, Harar RS, Sood S, Issing WJ. 2013. Management of Globus Pharyngeus. *Int J Otolaryngol*, 2013: 946780.
- 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 injury. *Laryngoscope*, 101:1–78.

- Koufman JA. 2002. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J*, 81(9 Suppl 2):7-9.
- 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. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 127(1):32-35.
- Koufman JA, Sataloff RT, Toohill R. 1996. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice*, 10:215–216.
- Kroenke K. 2007. Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*, 69(9): 881–8.
- Kwiatk MA, Mirza F, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. 2009 Hyperdynamic upper esophageal sphincter pressure: a manometric observation in patients reporting globus sensation. *Am J Gastroenterol*, 104(2):289-98.
- Lam PK, Ng ML, Cheung TK, Wong BY, Tan VP, Fong DY, Wei WI, Wong BC. 2010. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(9):770-6.
- La Mantia I, Andaloro C. 2017. Cobblestone Appearance of the Nasopharyngeal Mucosa. *Eurasian J Med*, 49(3):220-221.
- Langewitz W, Degen L, Schächinger H. 2003. Funktionelle Störungen - somatoforme Störungen. In: Adler RH, Herrmann JM, Köhle K, Langewitz W, Schonecke OW, von Uexküll T, Wesiack W, Hrsg. Uexküll. *Psychosomatische Medizin - Modelle ärztlichen Denkens und Handelns*. 6. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 749-95.
- Lee BE, Kim GH. 2012. Globus pharyngeus: a review of its etiology, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*, 18(20):2462-71.
- Lee HJ, Jeong WJ, Shin CM. 2014. Relevance of laryngoscopy, pH-impedance monitoring and esophageal hypomotility in patients with suspected laryngopharyngeal reflux symptoms. *Neurogastroenterol Mot*, 26:11–82
- Lien HC, Wang CC, Liang WM, Sung FC, Hsu JY, Yeh HZ, Chong K, Chang CS. 2013. Composite pH predicts esomeprazole response in laryngopharyngeal reflux without typical reflux syndrome. *Laryngoscope*, 123(6):1483-9.
- Liu C, Wang H, Liu K. 2016. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res*, 49(7):e5149.
- Lorenz R, Jorysz G, Clasen M. 1993. The globus syndrome: value of flexible endoscopy of the upper gastrointestinal tract. *J Laryngol Otol*, 107(6):535-7.
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. 1999. Endoscopic assessment

of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*, 45:172–180.

Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. 2006. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 55:1398–402.

Malcomson KG. 1968. Globus hystericus vel pharyngis (a reconnaissance of proximal vagal modalities). *J Laryngol Otol*, 82(3):219-30.

Mamede RC, De Mello-Filho FV, Dantas RO. 2004. Severe hypertrophy of the base of the tongue in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 131(4):378-82.

Manabe N, Tsutsui H, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. 2014. Pathophysiology and treatment of patients with globus sensation from the viewpoint of esophageal motility dysfunction. *J Smooth Muscle Res*, 50: 66–77.

Marshall JN, McGann G, Cook JA, Taub N. 1996. A prospective controlled study of high-resolution thyroid ultrasound in patients with globus pharyngeus. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 21(3):228-31.

Masaany M, Marina MB, Sharifa Ezat WP, Sani A. 2011. Empirical treatment with pantoprazole as a diagnostic tool for symptomatic adult laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol*, 125(5):502-8.

Maung KH, Hayworth D, Nix PA, Atkin SL, England RJ. 2005. Thyroidectomy does not cause globus pattern symptoms. *J Laryngol Otol*, 119(12): 973–5.

McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. 2011. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*, 34(2):146-65.

Meining A, Bajbouj M, Preeg M, Reichenberger J, Kassem AM, Huber W, Brockmeyer SJ, Hannig C, Höfler H, Prinz C, Schmid RM. 2006. Argon plasma ablation of gastric inlet patches in the cervical esophagus may alleviate globus sensation: a pilot trial. *Endoscopy*, 38(6): 566–70.

Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. 2005. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 114: 177-182.

Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. 1998. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*, 42(6):814-22.

Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. 1995. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 109(1):40-52.

- Moser G, Vacariu-Granser GV, Schneider C, Abatzi TA, Pokieser P, Stacher-Janotta G, Gaupmann G, Weber U, Wenzel T, Roden M. 1991. High incidence of esophageal motor disorders in consecutive patients with globus sensation. *Gastroenterology*, 101(6):1512-21.
- Moser G, Wenzel-Abatzi TA, Stelzeneder M, Wenzel T, Weber U, Wiesnagrotzki S, Schneider C, Schima W, Stacher-Janotta G, Vacariu-Granser GV, Pokieser P, Bergmann H, Stacher G. 1998. Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients. *Arch Intern Med*, 158(12):1365-73.
- Nakano S, Iwasaki H, Kondo E, Miyazaki K, Shizuku H, Kamimura S, Fukuda J, Kanamura R, Takeda N. 2016. Efficacy of proton pump inhibitor in combination with rikkunshito in patients complaining of globus pharyngeus. *J Med Invest*, 63(3-4):227-9.
- Nam IC, Choi H, Kim ES, Mo EY, Park YH, Sun DI. 2015. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272(5):1181-8.
- Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. 2018. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*, 93(2):240-246.
- Nwokediuko SC. 2012. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *ISRN Gastroenterol*, 2012:391631.
- Orban NT, Ogawa T, Atun R, Corbridge R. 2009. Transnasal oesphagoscopy: cost implications for a change in practice: how we do it. *Clin Otolaryngol*, 34(4):380-5.
- Oridate N, Nishizawa N, Fukuda S. 2008a. The diagnosis and management of globus: a perspective from Japan. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 16(6):498-502.
- Oridate N, Takeda H, Asaka M, Nishizawa N, Mesuda Y, Mori M, Furuta Y, Fukuda S. 2008b. Acid-suppression therapy offers varied laryngopharyngeal and esophageal symptom relief in laryngopharyngeal reflux patients. *Dig Dis Sci*, 53(8): 2033–8.
- Othmer E, DeSouza C. 1985. A screening test for somatization disorder (hysteria). *Am J Psychiatry*, 142(10): 1146–9.
- Ours TM, Fackler WK, Richter JE, Vaezi MF. 2003. Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*, 98:545–550.
- Pandolfino JE. 2007. Hiatal hernia and the treatment of Acid-related disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 3(2):92-4.
- Park KH, Choi SM, Kwon SU, Yoon SW, Kim SU. 2006. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 134:81–85.
- Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. 2005. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-

pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope*, 115(7):1230-8.

Patcharatrakul T, Kriengkirakul C, Gonlachanvit S. 2001. Role of Non-Acid Refluxes on Globus Sensation in Typical and Atypical Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease (NERD) Patients Evaluated by 24 HR Esophageal Impedance pH Monitoring. *Gastroenterology*, 140(5):627-628.

Peery AF, Hoppo T, Garman KS, Dellon ES, Daugherty N, Bream S, Sanz AF, Davison J, Spacek M, Connors D, Faulx AL, Chak A, Luketich JD, Shaheen NJ, Jobe BA. 2012. Feasibility, safety, acceptability, and yield of office-based, screening transnasal esophagoscopy (with video). *Gastrointest Endosc*, 75(5):945-953.e2.

Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. 1998. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*, 93:763-767.

Peng L, Patel A, Kushnir V, Gyawali CP. 2015. Assessment of upper esophageal sphincter function on high-resolution manometry: identification of predictors of globus symptoms. *J Clin Gastroenterol*, 49(2):95-100.

Polat B, Karahatay S, Birkent H, Gerek M. 2016. The Practicability of Transnasal Esophagoscopy and the Evaluation of Patient's Perception: A Prospective Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 9(4):366-369.

Postma GN. 2000. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 184:10-4.

Postma GN, Bach KK, Belafsky PC, Koufman JA. 2002a. The role of transnasal esophagoscopy in head and neck oncology. *Laryngoscope*, 112(12):2242-2243.

Postma GN, Cohen JT, Belafsky PC, Halum SL, Gupta SK, Bach KK, Koufman JA. 2005. Transnasal esophagoscopy: revisited (over 700 consecutive cases) *Laryngoscope*, 115(2):321-3.

Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. 2002b. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose and Throat Journal*, 81(9 SUPPL. 2):14-26.

Price T, Sharma A, Snelling J, Bennett AM, Qayyum A, Bradnam T, Montgomery P. 2005. How we do it: The role of trans-nasal flexible laryngo-oesophagoscopy (TNFLO) in ENT: one year's experience in a head and neck orientated practice in the UK. *Clin Otolaryngol*, 30(6):551-6.

Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. 2006. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 101(11):2646-54.

- Rakita S, Villadolid D, Thomas A, Bloomston M, Albrink M, Goldin S, Rosemurgy A. 2006. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg*, 72(3):207-12.
- Rasmussen ER, Schnack DT, Ravn AT. 2018. A prospective cohort study of 122 adult patients presenting to an otolaryngologist's office with globus pharyngeus. *Clin Otolaryngol*, 43(3):854-860.
- Ravikanth R, Pinto DS, Fernandes RA. 2018. Imaging features of branchial cleft cyst. *J Curr Res Sci Med*, 4:71-2.
- Reichel O, Dressel H, Wiederänders K, Issing WJ. 2008. Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 139(3):414-20.
- 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):80-7.
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. 2004. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*, 14(11):926-32.
- Remacle M. 2008. The diagnosis and management of globus: a perspective from Belgium. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 16(6): 511–5.
- Remacle M, Lawson G. 2006. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 14(3): 143–9.
- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cummings MD, Wong RK, Vasudeva RS, Dunne D, Rahmani EY, Helper DJ. 2003. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*, 125(6):1670-7.
- Richter JE, Barish CF, Castell DO. 1986. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology*, 91(4):845-52.
- Ritchie AJ, McManus K, McGuigan J, Stevenson HM, Gibbons JR. 1992. The role of rigid oesophagoscopy in oesophageal carcinoma. *Postgrad Med J*, 68(805):892-5.
- Rowley H, O'Dwyer TP, Jones AS, Timon CI. 1995. The natural history of globus pharyngeus. *Laryngoscope*, 105(10):1118-21.
- Sabirin J, Abd Rahman M, Rajan P. 2013. Changing trends in oesophageal endoscopy: a systematic review of transnasal oesophagoscopy. *ISRN Otolaryngol*, 2013:586973.
- Saeian K, Staff DM, Vasilopoulos S. 2002. Unsedated transnasal endoscopy accurately detects Barrett's metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc*, 56(4):472-8.

- Salihefendic N, Zildzic M, Cabric E. 2017. Laryngopharyngeal Reflux Disease – LPRD. *Med Arch*, 71(3): 215–218.
- Sanyaolu LN, Jemah A, Stew B, Ingrams DR. 2016. The role of transnasal oesophagoscopy in the management of globus pharyngeus and non-progressive dysphagia. *Ann R Coll Surg Engl*, 98(1):49-52.
- Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, Chow J, Eisen RN. 2005. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 114(3):192-7.
- Sataloff RT, Castell DO, Katz PO, Sataloff DM, Editors. 2006. Reflux laryngitis and related disorders. 3rd edition. San Diego: Plural Publishing, 171.
- Sato K. 2006. Laryngopharyngeal reflux disease with nocturnal gastric acid breakthrough while on proton pump inhibitor therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 263(12):1121-6.
- Schuster M, Betz C. 2016. Globus sensation: etiology and diagnostics. *MMW Fortschr Med*, 158(18):74-80.
- Shaker R. 1994. Unsedated trans-nasal pharyngoesophagogastroduodenoscopy (T-EGD): technique. *Gastrointest Endosc*, 40(3):346–8.
- Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. 2007. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 66(1):27-34.
- Shiomi Y, Shiomi Y, Oda N, Hosoda S. 2002. Hyperviscoelasticity of epipharyngeal mucus may induce globus pharyngis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 111(12 Pt 1):1116-9.
- Silva CE, Niedermeier BT, Portinho F. 2015. Reflux Laryngitis: Correlation between the Symptoms Findings and Indirect Laryngoscopy. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 19(3):234-7.
- Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ, Sereika R. 2008. Predictors of response to short-term proton pump inhibitor treatment in laryngopharyngeal reflux patients. *J Laryngol Otol*, 122:1206–1212.
- Smit CF, Leeuwen van JA, Mathus-Vliegen LM, Devriese PP, Semin A, Tan J, Schouwenburg PF. 2000. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126(7):827-30.
- Smit CF, Tan J, Devriese PP, Mathus-Vliegen LM, Brandsen M, Schouwenburg PF. 1998. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope*, 108(2):299-302.
- Strugala V, Avis J, Jolliffe IG, Johnstone LM, Dettmar PW. 2009a. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids - key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol*, 61(8):1021-8.

- Strugala V, Dettmar PW, Morice AH. 2009b. Detection of pepsin in sputum and exhaled breath condensate: could it be a useful marker for reflux-related respiratory disease? *Gastroenterology*, 136:1895.
- Sun J, Xu B, Yuan YZ, Xu JY. 2002. Study on the function of pharynx upper esophageal sphincter in globus hystericus. *World J Gastroenterol*, 8(5):952-5.
- Sung HJ, Chung WC, Roh JW, Choi S, Kang YG, Hong SL, Cho KW. 2015. Prediction of the response to proton pump inhibitor treatment using wireless ambulatory pH monitoring in patients with globus sense. *Korean J Gastroenterol*, 65(2):85-9.
- Takahashi N, Mori K, Baba H, Sasaki T, Ohno M, Ikarashi F, Aizawa N, Sato K, Tsuchiya A, Hanazawa H, Tomita M, Kubota Y, Morita Y, Takahashi K, Horii A. 2018. Reliability and validity of the Japanese version of the Glasgow Edinburgh Throat Scale (GETS-J): Use for a symptom scale of globus sensation. *Auris Nasus Larynx*, 45(5):1041-1046.
- Takeuchi K, Nagahama K. 2014. Animal Model of Acid-Reflux Esophagitis: Pathogenic Roles of Acid/Pepsin, Prostaglandins, and Amino Acids. *Biomed Res Int*, 2014: 532594.
- Takwoingi YM, Kale US, Morgan DW. 2006. Rigid endoscopy in globus pharyngeus: how valuable is it? *J Laryngol Otol*, 120(1):42-6.
- Tang Y, Huang J, Zhu Y, Qian A, Xu B, Yao W. 2017. Comparison of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease with and without globus sensation. *Rev Esp Enferm Dig*, 109(12):850-855.
- Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. 2002. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet*, 359(9305):493.
- Tokashiki R, Funato N, Suzuki M. 2010. Globus sensation and increased upper esophageal sphincter pressure with distal esophageal acid perfusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267(5):737-41.
- Tsikoudas A, Ghuman N, Riad MA. 2007. Globus sensation as early presentation of hypopharyngeal cancer. *Clin Otolaryngol*, 32(6):452-6.
- Tsutsui H, Manabe N, Uno M, Imamura H, Kamada T, Kusunoki H, Shiotani A, Hata J, Harada T, Haruma K. 2012. Esophageal motor dysfunction plays a key role in GERD with globus sensation--analysis of factors promoting resistance to PPI therapy. *Scand J Gastroenterol*, 47(8-9):893-9.
- Ulug T, Ulubil SA. 2003. An unusual cause of foreign-body sensation in the throat: corniculate cartilage subluxation. *Am J Otolaryngol*, 24(2):118-20.
- Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. 2003. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 1(5): 333-44.

- Vandenplas Y, Franckx-Goossens A, Pipeleers-Marichal M, Derde MP, Sacré-Smits L. 1989. Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 9(1):34-9.
- Vincent DA Jr, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. 2000. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice*, 14(2):247-54.
- Waller K. 2009. Kombinierte pH-Metrie/Impedanzmessung bei Patienten mit refraktärer Refluxkrankheit [Dissertation]. München: Fachbereich Medizin der Technischen Universität.
- Ward C, Forrest IA, Brownlee IA, Johnson GE, Murphy DM, Pearson JP, Dark JH, Corris PA. 2005. Pepsin like activity in bronchoalveolar lavage fluid is suggestive of gastric aspiration in lung allografts. *Thorax*, 60(10):872-4.
- Wareing M, Elias A, Mitchell D. 1997. Management of globus sensation by the speech therapist. *Logoped Phoniatr Vocol*, 22:39-42.
- Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y. 2012. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55(2):230-4.
- Wilson JA, Heading RC, Maran AG, Pryde A, Piris J, Allan PL. 1987. Globus sensation is not due to gastro-oesophageal reflux. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 12(4):271-5.
- Ye BX, Jiang LQ, Lin L, Wang Y, Wang M. 2017. Reflux episodes and esophageal impedance levels in patients with typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)*, 96(37):e7978.
- Zelenik K. 2011. Gastroezofageální reflux v etiopatogenezi onemocnění ORL orgánu [Dissertation]. Olomouc: Lekarska fakulta Univerzity Palackeho.
- Zelenik K, Kominek P, Starek I, Machytka E, Schwarz P. 2010. Diagnostika a léčba globus faryngeus. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 64(1):27-33.
- Zelenik K, Matousek P, Tedla M, Syrovatka J, Kominek P. 2013. Extraesophageal Reflux: What ist the Best Parameter for pH-Monitoring Data Analysis fromt the Perspective of Patient Response to Proton Pump Inhibitors.
- Zelenik K, Matousek P, Urban O, Schwarz P, Starek I, Komnek P. (2010). Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: simultaneous pH <4.0 and pH <5.0 analysis. *Laryngoscope*, 120(11):2160-4.
- Zhong C, Duan L, Wang K. 2013. Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol*, 48:601-610.

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Erkrankungen, bei denen ein Zusammenhang mit einem LPR vermutet wird	12
Tab. 2: Faktoren in der Pathogenese von GERD und LPR.....	13
Tab. 3: Diverse Unterschiede zwischen GERD und LPR (Koufman 2002).....	15
Tab. 4: Die Los-Angeles-Klassifikation der erosiven Ösophagitis	26
Tab. 5: Die Hill-Klassifikation der gastroösophagealen Klappe (Hill et al. 1996)	27
Tab. 6: Lebensstil- und Diätmaßnahmen	31
Tab. 7: Nebenwirkungen der Protonpumpenhemmer (Nehra et al. 2018).....	32
Tab. 8: GETS-Fragebogen (Glasgow-Edinburgh-Throat-Scale)	49
Tab. 9: Auflistung der Befunde bei 30 Globuspatienten (o.B.: ohne Befund, ↑: pathologisch erhöhter Wert, Ösophagitis= Refluxösophagitis).....	50
Tab. 10: Übersichtstabelle mit einer Analyse der einzelnen Fragen des GETS1 und des GETS2 bei 30 Globuspatienten (zur Bedeutung der Fragen Q1-Q10, QI, QII siehe Kapitel 3.7.2.), (die 3 am stärksten bewerteten Symptome wurden markiert).....	55

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kopfsteinpflaster-Relief der hinteren Pharynxwand (Pfeil).....	23
Abb. 2: Hyperplasie der hinteren Kommissur mit interarytenoidalem Ödem (Pfeil)	24
Abb. 3: Heterotope Magenschleimhaut im Ösophagus (Pfeil) (Behrens und Yen 2011)	25
Abb. 4: Erosive Ösophagitis (a), normaler Ösophagusbefund (b)	25
Abb. 5: Short-Barett-Segmente (a), regelrechte Z-Linie (b)	26
Abb. 6: Axiale Hiatushernie bei retroflektiertem Endoskop Hill-Grad IV (a), physiologischer Magenverschluss Hill-Grad I (b).....	27
Abb. 7: Gasreflux (Pfeil)	28
Abb. 8: Schaumreflux (Pfeil).....	28
Abb. 9: Altersverteilung der Patienten	35
Abb. 10: Befundbogen.....	37
Abb. 11: Befundbogen nach dreimonatiger Behandlung.....	38
Abb. 12: Schematische Darstellung des Digitrappers	39
Abb. 13: Kalibrierung des Gerätes.....	40
Abb. 14 Markierung der Hypopharynxelektrode (Pfeil) vor dem Platzieren hinter Larynx.....	41
Abb. 15: Patient mit angebrachtem pH-System (Einverständniserklärung siehe Anhang)	41
Abb. 16: Patientenprotokoll 24-Stunden-2-Kanal-pH-Metrie	42
Abb. 17: Refluxanzahl (R1, R2, R3), Fraktionszeit (f1+f2+f3/Aufzeichnungszeit), Refluxflächenindex (a+b+c) bezogen auf Aufzeichnungszeit	44
Abb. 18: Beispiele für die Aufzeichnung von LPR und GERD: Darstellung eines LPR mit gleichzeitig auftretendem Refluxereignis an der Ösophaguselektrode (Pfeile), alleiniges ösophageales Refluxereignis ohne LPR (Sternchen).....	45
Abb. 19: Beispiele für die Aufzeichnung von LPR und GERD: Artefakt - Refluxereignis wird nur an der Hypopharynxelektrode gemessen (Pfeil)	45
Abb. 20: Patient bei TNE-Untersuchung mit Endoskop im Ösophagus (Einverständniserklärung siehe Anhang)	47
Abb. 21: RSI-Fragebogen.....	48
Abb. 22: Vergleich der Refluxparameter bei reflux-positiven (+) und reflux-negativen (-) Patienten in der pH-Metrie ($\bar{x} \pm SE$), Normbereich mit Linie markiert	52
Abb. 23: Der RSI bei reflux-positiven (+) und reflux-negativen (-) Patienten in der pH-Metrie ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,05$), Normbereich mit Linie markiert	53

Abb. 24: Der GETS1 und GETS2 bei reflux-positiven (+) und reflux-negativen (-) Patienten in der pH-Metrie ($\bar{x} \pm SE$)	56
Abb. 25: Der RSI bei reflux-positiven Patienten vor und nach Behandlung mit PPI ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,001$), Normbereich mit Linie markiert.....	57
Abb. 26: Der GETS1 und GETS2 bei reflux-positiven Patienten vor und nach Behandlung mit PPI ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,001$).....	57
Abb. 27: Refluxparameter bei hiatushernie-positiven (+) und hiatushernie-negativen (-) Patienten in der TNE ($\bar{x} \pm SE$, * $p < 0,05$), Normbereich mit Linie markiert.....	58
Abb. 28: Der RSI, GETS1 und GETS2 bei hiatushernie-positiven (+) und hiatushernie-negativen (-) Patienten in der TNE ($\bar{x} \pm SE$), Normbereich mit Linie markiert.....	59
Abb. 29: Das Ansprechen auf die PPI-Therapie bei hiatushernie-positiven (+) und hiatushernie-negativen (-) Patienten in der TNE ($\Delta = \text{Score vor-Score nach Behandlung}$) ($\bar{x} \pm SE$) ...	59
Abb. 30: Diagnostisch-therapeutischer Ablauf für Patienten mit Globussymptomatik	60

Einverständniserklärung mit Bilddokumentation

Zielinski, Siegbert
 .. 4.26.03.56

Klinikum  Bad Salzungen

Einverständniserklärung (hier: Bildnis)

Ich wurde über den aktuellen Verwendungszweck informiert und stimme der Veröffentlichung der/des Bildnis(se) zu.

Ich bin ferner damit

einverstanden,

nicht einverstanden,

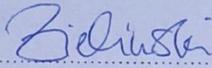
dass ich meine Rechte an die Klinikum Bad Salzungen GmbH abtrete, und dass diese Aufzeichnungen gespeichert, im Archiv aufbewahrt sowie für weitere Zwecke verwendet werden dürfen.

Die Einhaltung allgemeiner sowie bereichsspezifischer Rechtsnormierungen wird gewährleistet und durch den betrieblich Beauftragten für Datenschutz/-sicherheit überwacht; §§ 34 und 35 BDSG bleiben davon unberührt.

#NO-Klinik Aufwachzimmer
 Wo erstellt?
 (Abteilungsbezeichnung)

~~MUDr. Siegfried~~
 Dr. Jochims
 Aufgenommen durch wen?
 (Name, Vorname)

Bad Salzungen, den 06.12.2017


 Name, Vorname der aufgenommenen Person

Zutreffendes bitte ankreuzen

Formblatt: FB266 (DA-SI-DAS-009)	Revision 000	Seite 1 von 1
----------------------------------	--------------	---------------

Harich, Alexander
* 10.11.56

Klinikum  Bad Salzungen

Einverständniserklärung (hier: Bildnis)

Ich wurde über den aktuellen Verwendungszweck informiert und stimme der Veröffentlichung der/des Bildnisse(s) zu.

Ich bin ferner damit

- einverstanden,
 nicht einverstanden,

dass ich meine Rechte an die Klinikum Bad Salzungen GmbH abtrete, und dass diese Aufzeichnungen gespeichert, im Archiv aufbewahrt sowie für weitere Zwecke verwendet werden dürfen.

Die Einhaltung allgemeiner sowie bereichsspezifischer Rechtsnormierungen wird gewährleistet und durch den betrieblich Beauftragten für Datenschutz/-sicherheit überwacht; §§ 34 und 35 BDSG bleiben davon unberührt.

HNO / CA-Sprechstunde)

Wo erstellt?
(Abteilungsbezeichnung)

Dr. PODZIMBEK Jiri

Aufgenommen durch wen?
(Name, Vorname)

Bad Salzungen, den 13.09.2019


Name, Vorname der
aufgenommenen Person

Zutreffendes bitte ankreuzen

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Sven Koscielny MHBA, leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena bedanken, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir stets zur Seite stand. Vielen Dank für die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskripts.

Ein besonderer Dank gilt meiner wunderbaren Frau Kateřina und meiner Tochter Ella, die während der Erarbeitung dieser Dissertation zur Welt kam. Ich danke Euch für das unendliche und vorbehaltlose Verständnis und die Unterstützung. Mir ist bewusst, dass ich mich sehr glücklich schätzen darf, eine Familie wie Euch zu haben. Ich hoffe, Euch auch mindestens einen Bruchteil dessen zurückgeben zu können, was Ihr für mich getan habt.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. S. Koscielny MHBA

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bad Salzungen, 19.06.2019

MUDr. Jiří Podzimek

