

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Christiane Bruns

**Software Improvement for evaluation of laryngopharyngeal pH testing (Restech)- a  
comparison between DataView 3 and 4**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von Elena Schulte aus Köln

promoviert am 10. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. F. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. H. F. Fuchs

2. Gutachter: Professor Dr. med. U. Töx

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. Hans F. Fuchs

Dr. Dolores Thea Müller

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Messergebnisse, aus denen diese Arbeit hervorgeht, wurden im Labor für gastrointestinale Funktionsdiagnostik der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Köln ermittelt. Die Auswertung dieser Messergebnisse führte ich selbstständig durch.

Weitere Daten nutzte ich ohne die Hilfe anderer aus den Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Köln und wertete diese ebenfalls selbstständig aus.

Außerdem habe ich zur Erstellung des veröffentlichten Papers und dessen Begutachtung beigetragen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den .....24.01.2023..... (Unterschrift).....

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop at the bottom and a smaller, more complex loop at the top.

## Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich im Rahmen meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Frau Dr. Dolores Müller und Herrn Prof. Dr. Hans Fuchs für die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung meiner gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich meiner Familie für ihre Unterstützung und Zusprüche während meines gesamten Studiums einen großen Dank aussprechen. Dieser gilt insbesondere meiner Großmutter Magdalene Schulte (†).

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Epidemiologie der GERD .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Ätiologie und Pathophysiologie .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Diagnostik der GERD .....</b>	<b>10</b>
1.3.1 Ösophageale konventionelle pH- Metrie/ Impedanzmessung (diagnostischer Goldstandard) .....	11
1.3.2 Laryngopharyngeale pH- Metrie (Restech) .....	12
1.3.3 Software- Update von DataView 3 zu DataView 4 .....	14
<b>1.7. Therapie der GERD .....</b>	<b>17</b>
1.7.1 Allgemeinmaßnahmen .....	17
1.7.2 Medikamentöse Therapie .....	18
1.7.3 Chirurgische Therapie .....	19
<b>1.11 Fragestellung .....</b>	<b>21</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>21</b>
<b>3. PUBLIKATION.....</b>	<b>26</b>
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>31</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>35</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>36</b>
<b>8. ANHANG .....</b>	<b>39</b>
8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	39
<b>9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>40</b>
<b>10. VORABVERÖFFENTLICHUNG .....</b>	<b>40</b>

## 1. Einleitung

Eine der zentralen benignen Erkrankungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes ist die gastroösophageale Refluxerkrankung, im Folgenden abgekürzt als GERD (gastroesophageal reflux disease). Unter dem Begriff GERD werden die erosive Refluxösophagitis verschiedener Schweregrade (erosive reflux disease, ERD), die nicht erosive Refluxkrankheit (non erosive reflux disease, NERD), der hypersensitive Ösophagus, extraösophageale Manifestationen, funktionelle Refluxbeschwerden sowie der Barrett Ösophagus zusammengefasst. [1] Der Unterschied zwischen der ERD und der NERD besteht im Nachweis (ERD) bzw. dem Fehlen (NERD) von Schleimhautläsionen in der endoskopischen Untersuchung. Die aktuelle Definition der GERD, auf welcher die Leitlinien- Empfehlungen und internationale Arbeiten basieren, ist die Montreal Klassifikation. Hier ist die GERD definiert als „ein Leiden, das entsteht, wenn der Rückfluss von Mageninhalt belastigende Symptome und/ oder Komplikationen verursacht“ [2]. Für die spätere Betrachtung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten und Herausforderungen ist es sinnvoll, zunächst zwischen typischen (ösophagealen) und atypischen oder auch extraösophageal genannten Refluxbeschwerden zu unterscheiden. Wenn von der klassischen Refluxerkrankung gesprochen wird, ist die klinische Präsentation der ösophagealen Symptomatik gemeint. Diese zeigt sich durch Aufstoßen, saurer und nicht saurer Qualität, Regurgitation und einem brennenden Gefühl im Rachen sowie retrosternal. Eine Verschlechterung der Symptome erfahren die Betroffenen oft nahrungsmittelabhängig, wie z.B. durch den Verzehr von Tomaten, sowie durch Stress und eine liegende Körperposition. Zudem kann dieses Patientenkollektiv extraösophageale Manifestationen, für welche jedoch keine einheitlichen Definitionen vorliegen, aufweisen. Diese können sich in Form von Asthmasymptomen, Heiserkeit, Husten, häufigem Räuspern und Stimmveränderung zeigen, wobei das klinische Bild als sogenannter laryngopharyngealer oder auch stiller Reflux (LPR) betitelt wird. LPR ist als gastroösophagealer Reflux zu verstehen, der durch Beeinträchtigung von

Larynx und Pharynx vor allem respiratorisch assoziierte Symptome hervorruft. [3, 4] Eindeutig geklärt ist der Pathomechanismus jedoch nicht, was die Behandlung dieser Patientengruppe deutlich erschwert und eine interdisziplinäre Diagnostik und Therapie erfordert. [1] Der Rückfluss von Mageninhalt bis in den Larynx kann ein breites Spektrum an Symptomen hervorrufen, was für die betroffenen Patienten oft einen langen Weg bis zur richtigen Diagnose und für den Behandler eine große klinische Herausforderung bedeutet.

## 1.1 Epidemiologie der GERD

Den im Folgenden dargestellten Daten zur Prävalenz der GERD liegt als Definition der Erkrankung das Vorliegen von refluxassoziierten Symptomen wie Sodbrennen oder Regurgitation mindestens einmal wöchentlich, entweder durch einen Fragebogen oder ärztliche Diagnostik erhoben, zugrunde. Hinsichtlich der deutlichen Prävalenz-Differenzen ist eine geographische Unterteilung sinnvoll. Die höchste Prävalenz erreicht Nordamerika mit Prävalenzen von 18,1 bis zu 27,8%. Der mittlere Osten liegt bei 8,7-33,1%. Europa zeigt Prävalenzen von 8,8 bis zu 25,9%, Südamerika 23% und Australien 11,6%. Am niedrigsten sind die Zahlen in Ostasien mit 2,5-7,8%. Unabhängig von der betrachteten Region konnte eine familiäre Häufung gezeigt werden. Zwei Studien legten außerdem dar, dass das weibliche Geschlecht häufiger von GERD betroffen ist als das männliche. [5] [6] Umgekehrt sieht die Verteilung beim Barrett Ösophagus aus. [7] Bezüglich des Faktors Alter konnte keine steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden. Da aber hierbei zu berücksichtigen ist, dass mit steigendem Alter der Patienten die Unspezifität der Symptomatik deutlich zunimmt, ist hier zumindest die Frage aufzuwerfen, wie die Dunkelziffer der GERD in älteren Patientenkollektiven aussieht. Hieraus könnte eine in der Realität vorhandene positive Korrelation zwischen steigendem Lebensalter und Prävalenz der GERD resultieren. [8] Insgesamt betrachtet sind die meisten GERD- Patienten zwischen 60 und 70 Jahre alt. [9]

Die GERD-Inzidenz hat eine steigende Tendenz und liegt bei ca. 5%. [5] Eine deutlich geringere Inzidenz weist mit ca. 1% dagegen der laryngopharyngeale Reflux auf. [10] Zusammengenommen lässt sich die Kombination aus hoher Prävalenz und

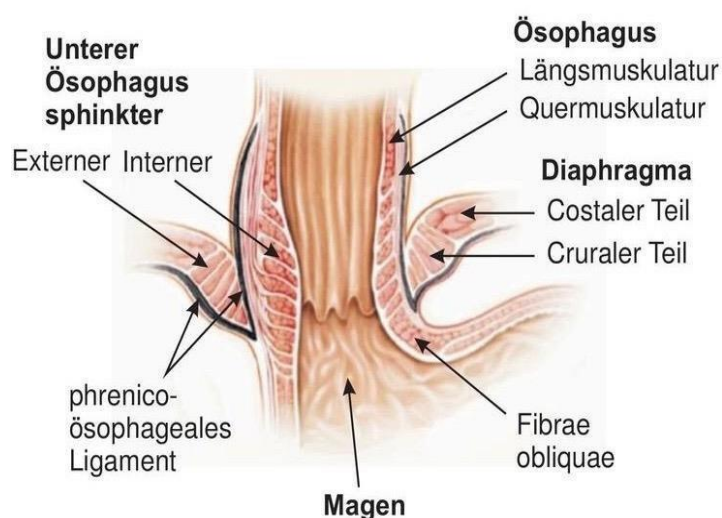


verhältnismäßig niedriger Inzidenz am ehesten durch den starken Einfluss der Chronizität erklären. In retrospektiven Studien gaben zwischen 34 und 41% der Betroffenen an, bereits länger als 10 Jahre unter GERD- Symptomen zu leiden. [11]

## 1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Betrachtung der Pathophysiologie der GERD lässt keinen monokausalen Erklärungsansatz zu, sondern stellt sich als multifaktorielles Geschehen dar. Hierzu zählen Pathologien der physiologischen Antireflux- Barrieren, welche unter anderem aus einer anatomischen Kombination aus Druckgradient zwischen Abdomen und Thorax mit erhöhtem Muskeltonus im gastroösophagealen Übergang bestehen. Dabei kann es zu mechanischen Defekten des unteren Ösophagussphinkters, einem erniedrigtem Ruhedruck dieses Sphinkters und Hiatushernien, sowie Magenentleerungsstörungen und einer fehlerhafte Clearance des Ösophagus kommen. [12] Anatomisch gesehen beruht die natürliche Antireflux- Barriere vor allem auf der Funktion des unteren Ösophagussphinkters mit dessen muskulären Mechanismen. Die Kombination aus zirkulär und longitudinal verlaufenden Muskelschichten bietet im physiologischen Zustand einen suffizienten Schutz gegen den Reflux von Mageninhalt. Im Bereich des Hiatus findet sich eine 2-4 cm umfassende Verdickung der zirkulären Muskelschicht, welche den unteren Ösophagussphinkter darstellt. Unterstützend kommt hinzu, dass der intraabdominelle Druck höher ist als der intrathorakale, sodass hier zusätzlich eine Kompression des unteren Sphinkters geschieht. Die Einmündung des Ösophagus in den Magen im Winkel von ca. 60-65 Grad (His- Winkel) und die Aufhängung durch das Ligamentum phrenicooesophageale tragen dazu bei, dass beim Gesunden ein Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters von 10-30 mmHg entsteht, welcher nötig ist, um das Zurücklaufen von Mageninhalt zuverlässig zu verhindern. [13] Im Rahmen einer Hiatushernie treten Anteile des Magens durch den erweiterten Hiatus oesophageus in den Thorax über. Hierdurch kann der untere Ösophagussphinkter seine Barrierefunktion nicht mehr wahrnehmen. Eine solche Hernie findet sich bei 80-90% der chirurgischen GERD- Patienten, womit ihr eine große Relevanz zukommt. Als kausal für die GERD gelten außerdem die Insuffizienz des Ligamentum phrenicooesophageale, welche zum Abstumpfen des His- Winkels führt und

Verkürzungen des Sphinkters, sowie Änderungen des Druckgradienten zwischen Thorax und Abdomen und Motilitätsstörungen des Ösophagus. Zu nennen ist zudem der duodeno- gastroösophageale Reflux, welcher allein oder zusammen mit saurem Reflux auftreten kann. Hier fließt Dünndarminhalt bis in den Ösophagus zurück, wobei das Refluat dabei nicht durch einen pH- Wert definiert ist und zudem auch Gallensäuren und Trypsin enthält, welche die Schleimhaut des Ösophagus schädigen können. [1] Weitere die Symptome der GERD erschwerende Faktoren können Schwangerschaft, Stress, Adipositas, Medikamente und Ernährungsgewohnheiten darstellen. [12] Wie bereits zuvor erwähnt ist die Pathophysiologie des LPR noch nicht ausreichend erfasst worden. Im Wesentlichen gibt es derzeit drei Hypothesen bezüglich der Entstehung von extraösophagealem Reflux. Anzunehmen ist, dass Mageninhalt den oberen Ösophagussphinkter überschreitet und so bis in den Oropharynx gelangt, wodurch, eventuell durch zusätzliche Mikroaspirationen, die respiratorischen Symptome ausgelöst werden. [14] Ein zweiter Erklärungsansatz geht von einer anhaltenden Reizung der Schleimhaut im distalen Ösophagus durch den Mageninhalt aus, welche zur Aktivierung afferenter Fasern des Nervus vagus führen. Diese bewirken im Folgenden eine Bronchokonstriktion und Hustenreiz. [15] Hypothese drei beschreibt eine Säureproduktion im Larynxepithel als ursächlich. Dieser These zugrunde liegend ist das Vorhandensein von Protonenpumpen im Larynx. [16] [17]



**Abbildung 1: Gastroösophagealer Übergang** [18] Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.

### 1.3 Diagnostik der GERD

Zu Beginn der Diagnostik sollte eine umfassende Anamnese unter Berücksichtigung der Unterteilung in ösophageale und extraösophageale Refluxsymptomatik erfolgen. [1] Zusätzlich können standardisierte Fragebögen wie der GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) oder der spezifischere GERD- HRQL (Gastroesophageal Reflux Disease- Health Related Quality- of- Life) angewendet werden, um die Auswirkungen der Beschwerden auf die Lebensqualität der Patienten zu erfassen. [19] [20] Stellt sich ein Patient mit ösophagealen Symptomen vor und es liegt kein Malignomverdacht durch Symptome wie Dysphagie oder eine B- Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) vor, die hinweisend auf ein Ösophaguskarzinom sein können, so kann auf eine weitere funktionelle Diagnostik verzichtet werden. Um die Frage nach Malignität zu klären, ungeklärte Beschwerden zu untersuchen oder auf Patientenwunsch hin, kann dennoch eine weiterführende Diagnostik erforderlich sein. Die Primärdiagnostik beinhaltet die Ösophagogastroduodenoskopie und die pH- Metrie/ Impedanzmessung. Um eine ausreichende diagnostische Aussagekraft zu gewährleisten, sollte der Patient PPI- Präparate eine Woche vor der Untersuchung sowie Antazida einen Tag davor absetzen. [12] Die Endoskopie dient der Visualisierung der durch die GERD hervorgerufenen Schleimhautläsionen wie Ulzerationen und Metaplasien und der Detektion einer Refluxösophagitis. Diese wird makroskopisch mithilfe der Los Angeles Klassifikation in vier Schweregrade eingeteilt. [21] Die pH- Metrie sollte, wenn verfügbar, in Kombination mit einer Impedanzmessung, als kombinierte 24 h- pH- Metrie- MII durchgeführt werden. Durch diesen diagnostischen Goldstandard wird die gemeinsame Messung der Säureexposition im Ösophagus und Bolusbewegungen ermöglicht. Darüber hinaus stellt die pH- Metrie eine Korrelation zwischen Refluxepisoden und subjektiven Beschwerden des Patienten her, welche den Rückschluss auf einen kausalen Zusammenhang erlaubt.

Präsentiert sich ein Patient mit Verdacht auf extraösophageale Manifestationen, muss das diagnostische Vorgehen den individuellen Symptomen angepasst werden und erfordert in der Regel eine interdisziplinäre Betrachtung. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Methoden bei ösophagealer Symptomatik, können hier eine manometrische Untersuchung, Laryngoskopie, pulmologische und phoniatische

Diagnostik, sowie die Restech Dx- pH- Metrie zum Einsatz kommen. Außerdem stehen radiologische Methoden wie ein Breischluck oder in Einzelfällen CT oder MRT zur Verfügung.

Abzugrenzen von der Primärdiagnostik ist das präoperative Setting, in dem geklärt werden soll, ob eine Antireflux- Operation indiziert ist bzw. ob der Patient für diese Therapieoption geeignet ist. Hierzu werden ergänzend Breischluck und Manometrie durchgeführt, um mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen, sowie um die Motilität des Ösophagus beurteilen zu können und ein geeignetes Operationsverfahren wählen zu können. [12]

### 1.3.1 Ösophageale konventionelle pH- Metrie/ Impedanzmessung (diagnostischer Goldstandard)

Die größte Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik einer GERD besitzt die pH- Metrie/ Impedanzmessung über einen Zeitraum von 24 Stunden. [22]

Eine Woche vor der geplanten Messung sollte der Patient Protonenpumpeninhibitoren absetzen. [12]

Nachdem der Patient dies befolgt hat, steht am Beginn der Untersuchung die Bestimmung der geeigneten Lage der Messsonde. Hierfür wird mithilfe einer Manometrie die Höhe des gastroösophagealen Übergangs bestimmt, um die transnasal eingeführte Sonde 5cm oberhalb des unteren Ösophagussphinkters zu platzieren. Die Kombination der pH Messung mit einer Impedanzmessung bringt den Vorteil auch bei fortbestehender PPI- Einnahme aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten und gleichzeitig den oralen Transport, durch die Messung von Widerstandsänderungen bei der Passage von Flüssigkeit und Gas im Ösophagus, zu beurteilen. Die Methode eignet sich zudem bei Patienten mit vorwiegend extraösophagealen Beschwerden. In der Auswertung der pH- Metrie unterscheidet man zwischen sauren, schwach sauren und nicht sauren Ereignissen. Um einen pathologischen Reflux zu erfassen, betrachtet man die Gesamtzeit mit  $\text{pH} < 4$ , die Anzahl der Refluxepisoden mit  $\text{pH} < 4$  sowie die längste Episode. Außerdem werden die Messwerte in gesamt, aufrechte und liegende Position differenziert, sodass ein pH- Wert  $< 4$  in einer Zeit von  $> 4,5\%$  bzw.  $8,4\%$  und  $3,5\%$  als pathologisch gilt. Zusammenfassend wird der sogenannte DeMeester Score

berechnet, welcher bei einem Wert von  $>14,72$  als pathologisch zu werten ist.

Zusätzlich können die erfassten Refluxepisoden mit den Aufzeichnungen des Patienten abgeglichen werden. Dieser dokumentiert am Tag der Messung seine Symptome mit Angabe der jeweiligen Uhrzeit, sodass eine direkte Symptomkorrelation möglich ist.

[22] Besteht der Verdacht auf einen LPR kann die Messsonde oberhalb des oberen Ösophagusphinkters platziert werden. Diese Methodik ist jedoch nicht als Standard etabliert, da durch ein Austrocknen der Sonde sowie das Anhaften von Schleim und Nahrungsresten Artefakte entstehen können. [23] [24]

### 1.3.2 Laryngopharyngeale pH- Metrie (Restech)

Seit 2007 kommt in der Diagnostik des laryngopharyngealen Reflux das „Restech pH measurement system, Respiratory Technology Corp., Houston, TX, USA“, im Folgenden Restech genannt, zum Einsatz. Dieses Messsystem besteht aus einer über Funk verbundenen Kombination aus Sonde, Sendeeinheit und Empfangsgerät. Die Sonde, welche mithilfe einer Hydratationslösung kalibriert wird, kommt, im Gegensatz zur konventionellen pH- Metrie, nach transnasaler Einführung oberhalb des oberen Ösophagusphinkters an der hinteren Rachenwand 5-10 mm unter der Uvula zu liegen. Am Ende der Messsonde befindet sich eine Leuchtiodide, die durch ihr Blinken die korrekte Platzierung erleichtert. Während der Untersuchung wird zweimal pro Sekunde der pH- Wert aufgezeichnet. Neuartig im Vergleich zu vorher entwickelten Systemen ist die Tränenform der Restech- Sonde. Diese verhindert gleichermaßen ein Austrocknen und Anhaftung von Nahrungsresten oder Schleim auf der Elektrode. Für eine valide Messtechnik ist kein dauerhafter Kontakt der Sonde zur Schleimhaut des Rachens nötig. [24]

Erfasst werden sowohl pH- Wertänderungen in flüssiger als auch in gasförmiger Phase.

[4] In Analogie zur konventionellen pH- Metrie wird durch Grenzwerte bestimmt, welche pH- Werte als pathologisch anzusehen sind. Dies ist abweichend zur Auswertung der ösophagealen pH- Metrie bei Messergebnissen von  $\text{pH} < 5,5$  in aufrechter Lage und  $\text{pH} < 5$  in liegender Position der Fall. [24] Das Korrelat des DeMeester Scores ist in der Restech- Untersuchung der sogenannte RYAN- Score. Die Normwerte, denen die Berechnung dieses RYAN Scores zugrunde liegen wurde in einer

Studie an asymptomatischen Probanden erhoben. Nach der Festlegung der geeigneten pH- Grenzwerte 5,5 und 5,0 anhand des 95. Perzentils berechnete man den RYAN Score mit den folgenden Parametern: die prozentuale Zeit mit  $\text{pH} < 5,5$  bzw. 5,0, die Anzahl an Episoden sowie die längste Episode in Minuten. Die Auswertung der Messergebnisse der Probanden ergab einen normwertigen RYAN Score von  $< 9,41$  aufrecht und  $< 6,8$  in liegender Körperposition. [24] In einer vorangegangenen Publikation unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass es keine zwingende Korrelation zwischen den Messergebnissen der konventionellen pH- Metrie und der Restech- Diagnostik geben muss, da unterschiedliche Refluxszenarien für den gastroösophagealen und laryngopharyngealen Reflux existieren. Die Restech pH- Metrie könnte daher eher als Zusatz zur Untersuchung von extraösophagealen Symptomen zu verstehen sein und zudem eine Entscheidungshilfe bei der Frage nach einer Indikation für eine Antireflux- Operation darstellen. Insbesondere bei Patienten, welche subjektive Symptome, aber eine nur grenzwertig pathologische konventionelle pH- Metrie aufweisen kann ein pathologischer Restech- Befund ein Hinweis auf einen möglichen Nutzen durch eine Antireflux- Operation sein. Worrell et al. konnten zeigen, dass Restech einen signifikanten Vorteil bei der Vorhersage welche Patienten mit extraösophagealen Manifestationen von einer OP profitieren werden, im Vergleich zu einer klassischen proximal durchgeführten pH- Metrie, hat. Inwieweit sich mittels Restech jedoch das operative Outcome sicher vorhersagen lässt, muss noch in weiteren Studien untersucht werden. [25] [26]



Abbildung 2: Restech Gerät und Platzierung der Restech Sonde [25]

### 1.3.3 Software- Update von DataView 3 zu DataView 4

Im Jahr 2016 wurde die Software zur Auswertung der Restech- Messungen, DataView genannt, von Version 3 zu 4 weiterentwickelt. Im Wesentlichen sind drei Änderungen zu erklären.

Die erste Neuerung besteht in einer geänderten Definition einer Episode der einzelnen Refluxereignisse. Damit ein neues Event gezählt wird, müssen nun folgende Bedingungen erfüllt sein: Der pH- Wert überschreitet den pH- Grenzwert von 5,5 bzw. 5,0 um mindestens 0,1 und unterschreitet diesen für mindestens 10 Sekunden nicht wieder. Dies soll dazu dienen Patienten mit multiplen, aber kurzen Episoden besser von solchen mit weniger, aber dafür länger andauernden pH- Grenzwertunterschreitungen zu differenzieren.

Die zweite Änderung betrifft Symptome, die während der Messung per Knopfdruck vom Patienten angegeben werden. Während der Messung kann dieser über einen Knopfdruck aufzeichnen, wann er ein bestimmtes Symptom wie Sodbrennen wahrnimmt. In der neuen Software wird nun in einem Zeitraum von 5 Minuten ein Symptom der gleichen Art nur einmal gezählt, um Fehler durch z.B. versehentliche Knopfdrücke zu verringern.

Die dritte Änderung stellt ein neuer Korrekturfaktor dar, welcher nach 24 Stunden der Messung angewendet wird, um pH- Wertschwankungen auszugleichen. Die absolute pH- Wertschwankung über die nächsten 24 Stunden wird mit +0,34 pH angegeben, weshalb von jedem gemessenen Wert 0,000002 pH fortlaufend subtrahiert werden: Messpunkt 1 -0,000002, Messpunkt 2 -0,000004 usw.

Die Messgrößen des wie oben ermittelten RYAN Scores, bzw. deren Differenzierung, welche die Software dem klinischen Anwender zeigt, haben sich jedoch verändert. Der Bericht in DataView 3 gab die prozentuale Zeit unterhalb des jeweiligen pH- Grenzwerts, die Anzahl an Episoden sowie die längste Episode und den RYAN Score an, wobei alle genannten Parameter in aufrecht und liegend gemessene Werte differenziert wurden. Bei Nutzung der neuen Software- Version stellt sich dem Anwender nun eine veränderte Datenzusammensetzung dar. Hier werden die absolute Zeit aller Events, die prozentuale Zeit der pH- Grenzwertunterschreitung, sowie diese Größen für die aufrechte und liegende Position ausgegeben. Zusätzlich gibt DataView 4

die längste Episode, die Anzahl an Events >5 Minuten und die Summe aller Ereignisse an, wobei hier keine Differenzierung bezogen auf die Körperposition vorgenommen wird. Alle genannten Parameter werden für die pH- Grenzen <6,5, <6,0, <5,5 und <5,0 dargestellt. Zusammengefasst werden die Daten auch hier mittels des RYAN Score aufrecht und liegend.

Aus den Veränderungen resultiert, dass eine komplett physiologische Messung in DataView 3 einen RYAN Score von 2,12 aufrecht und 2,17 liegend ergab, während dies nun in der aktuellen Software jeweils 0 entspricht. Insgesamt sollen die Neuerungen zur Präzision und besseren Spezifität und Sensitivität und damit Steigerung der Qualität der Aussagekraft beitragen. Hierzu trägt zusätzlich der neue Perzentilen-Graph bei. Die Auswertung jedes Patienten liefert nun auch die Einordnung dessen Messwerte in die statistische Verteilung, wobei die Untersuchung in Relation zum 95. und 75. Perzentil gesetzt wird. Dabei werden ebenfalls die pH- Grenzwerte <6,5 und <6,0 berücksichtigt, da vorangegangene Studien zeigten, dass für die LPR- Diagnostik auch pH- Werte von >4 berücksichtigt werden sollten. [27] [28] [29] Die neuen pH- Abstufungen lassen zudem eine Einteilung in milden, moderaten und schweren Reflux zu. Diese richtet sich nach der prozentualen Zeit, in der der jeweilige Grenzwert unterschritten wird. Hieraus resultiert der schwere Reflux in einem pathologischen RYAN Score.

Anzumerken ist außerdem, dass DataView 4 eine verbesserte optische Darstellung aufweist, welche zu mehr Übersichtlichkeit und so vereinfachterer Beurteilung führt.



Die folgenden Abbildungen illustrieren die (optischen) Unterschiede, die sich dem klinischen Anwender zeigen.



Abbildung 3: pathologische Restech- Messung mit DataView 3 [30]



Abbildung 4: pathologische Restech- Messung des gleichen Patienten mit DataView 4 [30]

## 1.7. Therapie der GERD

### 1.7.1 Allgemeinmaßnahmen

Als erster Ansatzpunkt, ein Grundpfeiler in der Behandlung nahezu aller Erkrankungen, sollen konservative Maßnahmen betrachtet werden. Bezüglich der Ernährung wird empfohlen sehr große Mahlzeiten zu meiden und sich drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme nicht in eine liegende Position zu begeben. Der Konsum bestimmter Speisen, die den Reflux verstärken können, wie z.B. Kaffee, Tomaten oder Alkohol, sollte weitgehend gemieden oder zumindest reduziert werden. [31] Außerdem können das Schlafen mit erhöhtem Kopfteil, der Verzicht auf

Nikotinkonsum, sowie eine Gewichtsreduktion bei Adipositas, die Symptomatik verbessern. [32] [33] Insgesamt muss jedoch betont werden, dass solche Diät- und Lebensstiländerungsmaßnahmen lediglich bei einigen Patienten einen ausreichenden Effekt zeigen und somit oft nicht als alleiniger Therapieansatz ausreichend sind. [12]

### 1.7.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der GERD hat die vorrangigen Ziele die Symptome der Patienten ausreichend zu kontrollieren und deren Lebensqualität zu verbessern, da diese nachweislich durch die Erkrankung negativ beeinträchtigt wird. [34]

Legt die ausführliche Anamnese die Diagnose einer Refluxerkrankung nahe und sind keine Alarmsymptome vorhanden, ist das leitliniengerechte Vorgehen die vierwöchige empirische Therapie mit einem PPI. [12]

Bei Betrachtung der verschiedenen Medikamentenklassen, welche im Rahmen der GERD- Therapie eingesetzt werden können, sind die Antazida als Standard zu nennen. Diese haben im Allgemeinen eine größere Effektivität bei typischen ösophagealen als bei extraösophagealen Beschwerden. [35] Protonenpumpeninhibitoren zeigen dabei einen deutlicheren Einfluss als H<sub>2</sub>- Rezeptor- Antagonisten auf die Heilung von Mukosadefekten und Symptomverbesserung. [21] Letztgenannte sind möglicherweise geeigneter für den Einsatz bei weniger stark ausgeprägten GERD- Erkrankungen mittels mehrerer Einzeldosen. [36] Limitiert wird der Nutzen der H<sub>2</sub>- Rezeptor- Antagonisten jedoch durch eine mögliche Toleranzentwicklung des Körpers dem Wirkstoff gegenüber. Hierdurch wird die Zeit dieser Medikation, sowohl als Mono- als auch in Kombinationstherapie, begrenzt. [37] Protonenpumpeninhibitoren wirken über die Inhibierung der H<sup>+</sup>- K<sup>+</sup>- Adenosintriphosphat- Pumpe in den Parietalzellen. [38]

Zwischen einzelnen PPI- Präparaten wie z.B. Omeprazol oder Pantoprazol bestehen keine Unterschiede bezüglich des Wirkprinzips, jedoch wird empfohlen, bei Erreichen der Maximaldosis eines PPI ohne ausreichenden Therapieerfolg, das Präparat zu wechseln. [39] Idealerweise sollten die PPIs 30 bis 60 Minuten vor einer Mahlzeit (Frühstück, Abendessen) eingenommen werden, um die bestmögliche Absorption zu erreichen. Die Dosierung erfolgt hierbei nach dem Prinzip einer Step- Down- Therapie, bei der mit einer hohen Dosis begonnen wird, welche zur raschen Heilung eventuell

vorhandener refluxbedingter Schleimhautläsionen und Symptomverbesserung führen soll. Darauffolgend sollte die Hälfte der anfänglichen Dosis zur Erhaltung eingenommen werden. Bei häufigen Rezidiven kann eine Langzeit- Prophylaxe nötig sein. Des Weiteren können die Medikamente auch bedarfsweise eingesetzt werden.

[2] Eine zweimalige Gabe pro Tag wird vor allem bei Patienten mit vorwiegend extraösophagealen Symptomen und jenen, bei denen eine einmalige Einnahme am Tag keine Besserung gebracht hat, empfohlen. [40] [41]

Der Einsatz von Prokinetika in der GERD- Therapie stellt keinen Standard dar und sollte lediglich im Einzelfall diskutiert werden. Motilitätsstörungen können eine Komponente einer GERD darstellen, womit Prokinetika wie z.B. Metoclopramid Linderung bringen können, aber deren nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil bedacht werden sollte. [42]

### 1.7.3 Chirurgische Therapie

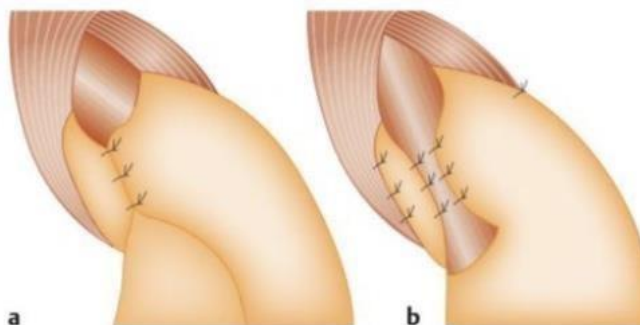
Vor Durchführung einer chirurgischen Antireflux- Intervention sollte die Indikation ausreichend geprüft werden. Im Vordergrund stehen hierbei eine Reduktion der Lebensqualität und andauernde Symptome trotz adäquater PPI- Medikation. Hieraus ergibt sich zudem, dass vor der Diskussion einer möglichen operativen Versorgung, zunächst ein konservativer/medikamentöser Therapieversuch unternommen werden sollte, um eine folgende chirurgische Intervention zu rechtfertigen. [21] Ist dieser erfolgt und es zeigt sich eine Therapieresistenz sollten außerdem noch folgende Parameter betrachtet werden, um zu entscheiden, ob eine Antireflux- Operation indiziert ist: die Diagnose einer Hiatushernie, ösophageale Ausprägung der Symptomatik, bereits seit Jahren bestehende Reflux, manometrischer Nachweis einer inkompetenten Refluxbarriere sowie eine pathologische Säureexposition, nachgewiesen durch eine pH- Metrie. [1]

Die Standardmethode in der Chirurgie der GERD- Therapie stellt die Fundoplikatio dar. Grundidee ist die Wiederherstellung der natürlichen Antireflux- Barriere. Die ursprünglich von Nissen entwickelte Fundoplikatio, bei der mithilfe des Fundus eine Manschette um den abdominalen Teil des Ösophagus geschaffen wird, stellt heute den Goldstandard dar, um die Refluxbarriere wiederherzustellen. [43] [44]

Unterscheiden lassen sich grundsätzlich zwei Varianten einer Fundoplikatio. Im Verfahren nach Nissen wird eine 360 Grad Manschette erzeugt, wobei diese im Rahmen einer Operation nach Toupet 270 Grad umfasst. Welche Technik im Einzelfall angewendet wird, wird meist von der Manometrie und patientenindividuellen Faktoren abhängig gemacht, um postoperativ eine ausreichende Motilität für den Schluckakt gewährleisten zu können. Die besten Ergebnisse hat in der Literatur die Fundoplikatio nach Nissen vorzuweisen. Hierdurch lassen sich sowohl die pathologische Säureexposition als auch refluxbedingte Schleimhautläsionen und Symptome verbessern. Darüber hinaus steigt durch diesen Eingriff nachweislich die Lebensqualität der Patienten. [45, 46]

Medikamentöse und chirurgische Therapie zeigen ähnliche Erfolge und gleiche 5 Jahres- Remissionsraten für einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. [44]

Der laryngopharyngeale Reflux wird analog zur ösophagealen GERD therapiert. Auch hier kommen zunächst Allgemeinmaßnahmen und medikamentöse Behandlung zum Einsatz. Zeigen diese keinen ausreichenden Erfolg, kann auch bei LPR- Patienten eine Antireflux- Chirurgie sinnvoll sein, vorausgesetzt es findet eine kritische Selektion dieser Patienten statt. So konnte in einem Kollektiv mit pH- metrisch nachweisbar pathologischer Säureexposition und manometrisch nicht hypomotilem Ösophagus eine Besserung der extraösophagealen Symptome postoperativ nachgewiesen werden. [47] [48] Eine andere Studie zeigte außerdem, dass 90% der Patienten mit pathologischer Restech- Messung, die eine Antireflux- Operation erhielten, davon profitierten. [26]



*Abbildung 5 (a): 360 Grad Nissen Fundoplikatio [49]*

*Abbildung 6 (b): 270 Grad Toupet Fundoplikatio [49]*

## 1.11 Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie haben wir die Veränderungen, die das neue Softwareupdate der Restech pH-Metrie mit sich bringt, in einem großen Patientenkollektiv mit Verdacht auf GERD und extraösophagealen Refluxbeschwerden untersucht.

Ziel dieser Studie soll sein, die Unterschiede der beiden Softwareversionen zu analysieren und aufzuzeigen und die neue Softwareversion DataView 4 in einem klinischen Setting zu validieren.

Des Weiteren soll diese Studie zeigen, welche Auswirkungen das neue Softwareupdate auf die Messergebnisse der Restech pH-Metrie hat und die Frage beantworten ob Messungen, die mit der alten Software ausgewertet wurden mit Messungen, die mit der neuen Software ausgewertet wurden, vergleichbar sind. Hier soll insbesondere gezeigt werden, ob und welche Konsequenzen sich für den klinischen Alltag ergeben.

Zusätzlich sollen die Auswirkungen der neuen Software auf die bereits publizierten Studien über die Restech pH-Metrie untersucht werden.

## 2. Material und Methoden

### Patientenauswahl

Die Universitätsklinik zu Köln ist nationales Exzellenzzentrum für die Chirurgie des oberen Gastrointestinaltrakts. Alle Patienten, die sich mit GERD Symptomen vorstellten, wurden in einer Spezialambulanz für gastrointestinale Funktionsdiagnostik untersucht. Wir schlossen alle Patienten in unsere retrospektive Studie ein, die sich zwischen Dezember 2013 und Oktober 2019 mit Verdacht auf eine gastroösophageale Refluxerkrankung und zusätzlichem Vorliegen von extraösophagealen Symptomen vorstellten. Bei diesen führten wir jeweils unter anderem eine laryngopharyngeale pH-Metrie mittels Restech Dx- pH- System durch. Die Studie wurde zuvor durch die zuständige Ethikkommission genehmigt. Einschlusskriterien waren Alter über 18 Jahren und eine komplette gastrointestinale Funktionsdiagnostik, bestehend aus hochauflösender Manometrie, Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes,

Breischluck und gleichzeitige pH- Metrie/ Impedanzmessung und 24 Stunden Restech pH- Metrie. Dieses diagnostische Vorgehen entspricht den Empfehlungen der aktuellen EAES (European Association of Endoscopic Surgery) Leitlinie für die Gastroösophageale Refluxkrankheit. [12] Zusätzlich zur Anamnese nutzten wir standardisierte Fragebögen (GIQLI, HRQL). [19] [20]

### Ösophageale pH- Metrie/ Impedanzmessung

Es wurden zeitgleich eine ösophageale und laryngopharyngeale pH- Metrie durchgeführt. Die ösophageale 24 Stunden pH- Metrie erfolgte in Kombination mit einer Impedanzmessung. Sie wurde mit einem portablen Rekorder (Digitrapper Mark III, Promedia GmbH, Deutschland), welcher mit einem Doppelsensor- Katheter verbunden ist, vorgenommen. [22] Hierbei sollten die Patienten tagsüber in einer aufrechten Position verbleiben, sodass Messungen im Liegen ausschließlich in der Nacht erfolgten. Ergänzend sollte die Nahrungsaufnahme auf 3 Mahlzeiten pro Tag beschränkt und dazwischenliegende Flüssigkeitszufuhr vermieden werden. Wie oben beschrieben, wurden die Patienten angewiesen, PPI- Präparate 7 Tage vor der geplanten Untersuchung abzusetzen. Während der Messung füllten sie ein Tagebuch über Mahlzeiten, genaue Zeitangaben bezüglich der Position aufrecht/ liegend und während der Messung wahrgenommene Symptome aus. Die Grenzwerte für die distale pH- Metrie wurden von Jamieson et al. übernommen [22]: Refluxepisodes sind dabei definiert als Zeiten, in denen der ösophageale pH- Wert unter 4 fiel. Die Auswertung der Messergebnisse erfolgte sowohl gesamt betrachtet als auch differenziert in aufrechte und liegende Position. Als pathologisch galt dabei, wenn die prozentuale Zeit, in der der pH-Wert unter 4 fiel, einen Anteil von 4,5%, 8,4% bzw. 3,5% überschritt. Zudem wurde ein DeMeester Score >14,72 zur Definition einer abnormen ösophagealen Säureexposition genutzt. [50]

## Laryngopharyngeale pH- Metrie (Restech)

Die Restech Dx- pH- Metrie wurde mithilfe eines standardisierten Untersuchungsprotokolls vorgenommen. [24] Die oben beschriebenen Grenzwerte für diese laryngopharyngeale pH- Metrie wurden von Ayazi et al. übernommen. [24] Der von der gleichen Forschungsgruppe entwickelte RYAN Score ist pathologisch bei Werten von  $>9,41$  aufrecht und  $>6,8$  liegend. Ereignisse, die während der Nahrungsaufnahme aufgezeichnet wurden, schlossen wir nachträglich von der Auswertung aus. Als positive Restech Untersuchungen zählten wir die Ergebnisse der Patienten, die einen pathologischen RYAN Score aufrecht und/oder liegend aufwiesen.

## Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes

Außerdem erfolgte bei allen Patienten eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes, um eventuell vorhandene mit der GERD assoziierte Komplikationen, wie eine Ösophagitis oder Metaplasien, zu diagnostizieren. Dabei wurde für die Gastroskopie das EVIS EXTRA II GIF-H180 Endoskop (Olympus Europa GmbH, Hamburg, Deutschland) genutzt. Ösophagitiden, soweit vorhanden, wurden mittels der Los Angeles Klassifikation charakterisiert. Biopsien erfolgten, wenn makroskopisch auffällige Läsionen vorlagen. Die Diagnose eines Barrett- Ösophagus wurde durch eine histopathologische Untersuchung gestellt.

## Breischluck

Der Breischluck wurde nach einem standardisierten Protokoll sowohl in aufrechter als auch in liegender Position durchgeführt. Für das Valsalva Manöver nutzten wir entweder ein wasserlösliches Kontrastmittel (Gastrografin ®, Bayer Schering AG, Deutschland) oder eine Barium- Lösung (Micropaque ®, Guerbet GmbH, Sulzbach,



Deutschland). Eine Hiatushernie lag definitionsgemäß vor, wenn der gastroösophageale Übergang >1cm oberhalb des Diaphragmas in aufrechter Position lokalisiert wurde.

## Ösophageale Manometrie

Zusätzlich erhielten alle Patienten eine hochauflösende Manometrie (ManoScan 360, Sierra Scientific Instruments, Mountain View, CA, USA; Promedia GmbH, Deutschland). [51] Ein Katheter mit 36 zirkumferentiell angeordneten Drucksensoren mit jeweils einem Abstand von 1cm wurde hierbei transnasal so weit eingeführt, bis der obere und untere Ösophagusphinkter sowie der gastroösophageale Übergang sichtbar waren. Nach einer kurzen Adaptionszeit begann die Ruhemessung, um die Eigenschaften der ruhenden Sphinktere zu erfassen. Darauf folgten in 30 Sekunden- Intervallen 10 Schlucke von jeweils 10ml Wasser in liegender Position. Zur Auswertung nutzen wir die Software MANOVUEW 3.0 (Sierra Scientific Instruments, Mountain View, CA, USA; Promedia GmbH, Deutschland). Die Anpassung der proximalen und distalen ösophagealen Begrenzung erfolgte manuell, um präzise Ergebnisse zu erhalten. Zur Einschätzung der Ösophagusmotilität nutzen wir die von Kahrilas et al. vorgestellten Kriterien. [52] Der Prozentsatz der peristaltischen Kontraktionen wurde mit einem DCI- (Distales Kontraktils Integral) Grenzwert von 100mmHg\*cm\*s für fehlerhafte Peristaltik und 450mmHg\*cm\*s für schwache Peristaltik bewertet. Per definitionem lag eine normwertige Ösophagusmotilität vor, wenn mindestens 60% der Schluckakte von peristaltischen Kontraktionen gefolgt wurden, wobei eine mittlere Kontraktionsamplitude des distalen Ösophagus >40mmHg als physiologisch galt.

## Software – Auswertung

Die, durch die wie oben beschrieben durchgeführten Restech- Untersuchungen, ermittelten Rohdaten der Patienten wertete ich jeweils sowohl mittels der Software-Version DataView 3 als auch DataView 4 aus. Die aus den bereits erläuterten Updates

hervorgehenden Ergebnisse der beiden Softwares wurden tabellarisch festgehalten. Im Rahmen der Auswertung der Rohdaten erfolgte die Übertragung der Tagebucheinträge zu den Symptomen, aufrechter oder liegender Körperposition und den eingenommenen Mahlzeiten manuell, um eine möglichst präzise Auswertung für beide Software- Versionen zu gewährleisten.

#### Datensammlung und statistische Analyse

Die erhobenen demographischen Daten umfassten das Alter, Geschlecht, BMI, Untersuchungsergebnisse der gastrointestinalen Funktionsdiagnostik (ösophageale pH-Metrie, Restech pH-Metrie, Manometrie, Endoskopie, Breischluck), Symptome und ob die Patienten chirurgisch therapiert wurden. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte und Spannweite angegeben. Kategorische Variablen werden in Form von Zahlen und Prozenträngen dargestellt. Für alle bivariaten Analysen wurden gepaarte T-Tests (kontinuierliche Variablen) genutzt. Alle Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  und wurden mit GraphPad (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) ausgewertet.

### 3. Publikation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 27.05.2020 im World Journal of Gastrointestinal Surgery online- <https://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v12.i5.236> veröffentlicht. Die Publikation mit dem Titel

„Software Improvement for evaluation of laryngopharyngeal pH testing (Restech)- a comparison between DataView 3 and 4“

ist unter folgendem Link verfügbar: <https://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v12/i5/236.htm>. Ich bin Co- Autorin dieses Beitrags.

**World Journal of Gastrointestinal Surgery**

Submit a Manuscript: <https://www.wjgnet.com> World J Gastrointest Surg 2020 May 27; 12(5): 236-246  
DOI: 10.4240/wjgs.v12.i5.236 ISSN 1948-9366 (online)

**ORIGINAL ARTICLE**

**Retrospective Study**

**Software improvement for evaluation of laryngopharyngeal pH testing (Restech) – a comparison between DataView 3 and 4**

Dolores Thea Müller, Elena Schulte, Benjamin Babic, Laura Knepper, Claudia Fuchs, Wolfgang Schröder, Christiane J Bruns, Jessica M Leers, Hans Friedrich Fuchs

**ORCID number:** Dolores Thea Müller (0000-0002-1833-2664); Elena Schulte (0000-0003-3052-0907); Benjamin Babic (0000-0003-0113-6862); Laura Knepper (0000-0003-3501-5109); Claudia Fuchs (0000-0002-2206-0851); Wolfgang Schröder (0000-0002-8700-0693); Christiane J Bruns (0000-0001-6590-8181); Jessica M Leers (0000-0002-3982-693X); Hans Friedrich Fuchs (0000-0003-4764-8050).

**Author contributions:** Fuchs HF and Müller DT designed and performed the research and wrote the paper; Fuchs HF, Müller DT and Schulte E contributed to data management; Fuchs HF, Babic B, Müller DT, Leers JM, Schröder W and Bruns CJ contributed to statistical analysis and interpretation of data; Fuchs HF, Babic B, Müller DT, Knepper L, Schulte E, Fuchs C, Schröder W, Bruns CJ and Leers JM revision of the manuscript for important intellectual content.

**Institutional review board statement:** This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Cologne.

**Informed consent statement:** Signed informed consent forms were deemed unnecessary by our institutional review board due to the retrospective study design. The study conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki in 1995.

**Abstract**

**BACKGROUND**  
When gastroesophageal reflux contents reach above the upper esophageal sphincter, patients may, in addition to typical reflux symptoms, present with atypical, extraesophageal symptoms related to laryngopharyngeal reflux (LPR). Surgical treatment of LPR has shown to lead to 70% symptom improvement, however no gold standard for the diagnosis of LPR exists. In 2007, the Restech Dx-pH was released as a valid method to measure acid exposure above the upper esophageal sphincter. Recently, a new software update was introduced for analysis of measured pH data and calculation of composite scores. The effect of the changes applied to the new software version have not yet been analyzed.

**AIM**  
To compare results generated by DataView 3 to the most recently released DataView 4.

**METHODS**  
All patients with gastroesophageal reflux disease symptoms were seen in a specialized surgical outpatient clinic for gastrointestinal function testing. Retrospective chart review was performed of all patients presenting with suspected gastroesophageal reflux disease and extraesophageal reflux symptoms, who underwent laryngopharyngeal pH monitoring using the Restech Dx-pH system (Respiratory Technology Corp., Houston, TX, United States) and simultaneous esophageal pH monitoring. DataView 3 and DataView 4 were used to evaluate Restech studies obtained. Diary entries such as mealtimes, supine and upright periods, and symptoms were entered manually to ensure accuracy and precise conversion of data between both software versions. Paired *t* test was performed for statistical analysis of results.

**RESULTS**

WJGS | <https://www.wjgnet.com> 236 May 27, 2020 | Volume 12 | Issue 5 |

Abbildung 7: Publikation im World Journal of Gastrointestinal Surgery [30]

## 4. Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 174 Patienten (63,8% weiblich) die Einschlusskriterien. Alle stellten sich sowohl mit extraösophagealen Symptomen wie chronischem Husten, Heiserkeit und/ oder Halsschmerzen als auch mit ösophagealen GERD-Beschwerden wie Dysphagie, Sodbrennen und Regurgitation vor. Der mittlere BMI lag mit einer Spannweite von 18,1- 46,8 bei 25,3 kg/m<sup>2</sup> und das mittlere Alter (22 - 85 Jahre) bei 51 Jahren. 44 Patienten erhielten eine laparoskopische Antireflux- Operation, wobei in 16 Fällen die Restech- Messung postoperativ und bei 28 Patienten präoperativ stattfand. Zum Zweck des Vergleichs der Software- Versionen wurden die Patienten nicht bezüglich ihrer chirurgischen Anamnese separat analysiert.

Vergleich zwischen DataView 3 und DataView 4

Tabelle 1 zeigt einen Vergleich von Werten der gleichen Untersuchungen, ausgewertet durch beide Softwares. Die Parameter, welche von beide Versionen ausgegeben werden, waren der RYAN Score aufrecht und liegend, sowie die prozentuale Zeit unterhalb des pH- Grenzwertes aufrecht und liegend.

	DAT VIEW 3		DATAVIEW 4		P WERT
	MITTEL	SPANNE	MITTEL	SPANNE	
<b>RYAN score aufrecht</b>	48.77	2.12 - 630.6	22.17	0 - 287	p = 0.0001
<b>% Zeit unterhalb Grenzwert aufrecht (pH &lt; 5.5)</b>	1.21	0 - 19.24	1.32	0 - 25.4	p = 0.3301

<b>RYAN score liegend</b>	5.29	2.17	-	1.42	0 - 28.86	p = 0.0001
		175.64				
<b>% Zeit unterhalb Grenzwert liegend (pH &lt;5)</b>	1.17	0 - 57.41		1.42	0 - 61.7	p = 0.0069

Tabelle 1: Vergleich von DataView 3 und 4 Werten (n= 174) [30]

Im nächsten Schritt wurden die Patienten betrachtet, die eine initial pathologische Restech- Messung in DataView 3, definiert als RYAN Score >9,41 aufrecht und/ oder >6,8 liegend, aufwiesen. Tabelle 2 zeigt wie pathologische Werte sich durch Nutzung der neuen Software DataView 4 veränderten.

	DATA VIEW 3		DATAVIEW 4		P WERT	
	MITTEL	SPANNE	MITTEL	SPANNE		
<b>RYAN score aufrecht</b>	114.11	10.29	-	51.51	0 - 287	p = 0.0001
		630.6				
<b>% Zeit unterhalb Grenzwert aufrecht (pH &lt; 5.5)</b>	2.92	0.11 - 19.24		2.94	0 - 2.54	p = 0.9181
<b>RYAN score liegend</b>	29.25	6.96	-	9.92	0 -	p = 0.0304
		175.64			28.86	
<b>% Zeit unterhalb Grenzwert (pH &lt; 5)</b>	10.03	0.1 - 57.41		12.16	0 - 61.7	p = 0.0069

*Tabelle 2: Vergleich von Restech- pH- Metrien von Patienten mit einer pathologischen Messung in DataView 3 und deren entsprechenden Werten in DataView 4 (n= 72 aufrecht und n=19 liegend) [30]*

Der physiologisch Wert einer Restech- Messung, welcher keine pathologische Säureexposition anzeigt, veränderte sich von 2,12 aufrecht und 2,17 liegend zu jeweils 0 in DataView 4. Bezogen auf die Messung in aufrechter Körperposition wiesen 80 Patienten einen Abfall des RYAN Scores mit einem Mittel von 58,9 [Spannweite (-513,51)- (-0,18)] auf, was einem mittleren Abfall um 51,1% entspricht. 18 Patienten zeigten einen Anstieg des RYAN Score aufrecht mit einem Mittelwert von 13,66 [Spannweite 0,02- 175,45]. Der mittlere Anstieg beträgt 191,35%.

In liegender Position fiel der RYAN Score bei 25 Patienten ab. Dieser Abfall betrug im Mittel -15,13 [Spannweite (-153,44) – (-0,01)] und entspricht damit einer mittleren Reduktion um 44,5%. Bei 4 Patienten zeigte sich keine Veränderung und 5 Patienten wiesen einen Anstieg des RYAN Score in DataView 4 mit einem Mittel von 0,46 [Spannweite 0,01- 0,77] und damit einem mittleren Zuwachs um 11,07% auf.

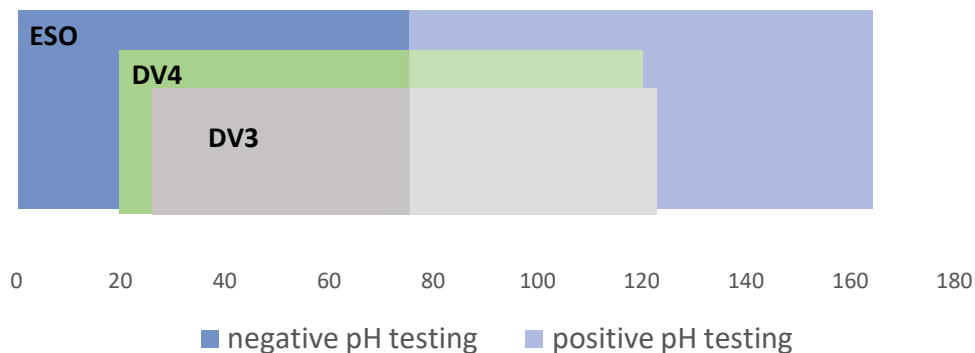
Bei 17 Patienten (9,77%) änderte sich der RYAN Score aufrecht und/ oder liegend von einem pathologischen Wert zu einem physiologischen Ergebnis oder umgekehrt. Unter denen, dessen abnorme laryngopharyngeale Säureexposition in DataView 3 zu einem normwertigen RYAN Score in DataView 4 (n=15) wurde, zeigte sich bei 7 Patienten eine verbesserte Korrelation mit der ösophagealen pH- Metrie, die in diesen Fällen einen normalen DeMeester Score ergab. Umgekehrt war der RYAN Score in DataView 4 bei einem Patienten pathologisch, bei dem ebenso ein abnormer DeMeester Score vorlag, wobei DataView 3 einen Normbefund ergeben hatte.

Aus der Gruppe jener 10 Patienten, die keine laryngopharyngeale Säureexposition in DataView 3 zeigten, konnte bei 7 in DataView 4 eine milde/ mittlere Exposition und in 3 Fällen eine schwere Form festgestellt werden. Die Korrelation mit einer pathologischen konventionellen pH- Metrie wurde in allen 10 Fällen verbessert. Zwei Patienten dieser Kohorte wurden chirurgisch therapiert und zeigten postoperativ keine Persistenz ihrer extraösophagealen Symptome.

Drei Patienten, welche als Hauptsymptom chronischen Husten angaben und in DataView 3 keine laryngopharyngeale Säureexposition aufwiesen, zeigten in DataView 4 pathologische Messwerte. Die ösophageale pH- Metrie, die bei 2 dieser Patienten vorlag, ergab in diesen Fällen eine abnorme ösophageale Säureexposition und damit eine verbesserte Korrelation der beiden pH- Metrien. Der dritte Patient zeigte in der Endoskopie eine Refluxösophagitis LA Grad A, welche eine pathologische Säureexposition ebenso nahelegt wie dessen auffällige Restech- Messung.

#### Korrelation zur konventionellen pH- Metrie

Die Korrelation zwischen ösophagealer und laryngopharyngealer pH- Metrie konnte bei 164 Patienten untersucht werden. 47 Patienten zeigten eine pathologische ösophageale Säureexposition, definiert durch einen positiven DeMeester Score, und eine abnorme laryngopharyngeale Säureexposition in DataView 3, definiert durch einen positiven RYAN Score aufrecht und/ oder liegend. Das Gleiche traf in DataView 4 bei 44 Patienten zu. In 49 Fällen lagen bei Vergleich mit den DataView 3- Werten physiologische Ergebnisse in beiden pH- Metrien vor, während dies bei Betrachtung der DataView 4- Messungen bei 55 Patienten zutraf. Abbildung 7 zeigt korrelierende und nicht- korrelierende Testergebnisse, erhoben mit beiden Software- Versionen. Insgesamt wiesen 58,53% (n=96) bzw. 60,37% (n=99) eine Korrelation von ösophagealer und laryngopharyngealer pH- Metrie auf, was zu keiner signifikanten Veränderung durch das Software- Update führt.



*Abbildung 8: Korrespondierende Testergebnisse von ösophagealer pH- Metrie und Restech- Messungen, ausgewertet mit DataView 3 und 4 [30]*

## 5. Diskussion

Der zum DeMeester- Score analoge RYAN Score für die Auswertung der laryngopharyngealen pH- Wertmessung mittels Restech- Untersuchung wurde erstmals von Ayazi et al. im Jahr 2009 beschrieben. Zur Differenzierung physiologischer und pathologischer Werten nutze man die Messungen von 55 gesunden Probanden. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen im Liegen und Stehen aufgezeichneten Werten, was zur Entscheidung führte, einen RYAN Score aufrecht und einen RYAN Score liegend zu nutzen. Die berücksichtigten Parameter hierfür sind die prozentuale Zeit unterhalb des Grenzwerts ( $\text{pH} < 5,5$  aufrecht und  $\text{pH} < 5$  im Liegen), die Anzahl der Episoden sowie die längste Episode jeweils aufrecht und liegend. [24] Die neue Software- Version DataView 4 zeigte bei Betrachtung eines großen Patientenkollektivs nicht zu vernachlässigende Unterschiede in der Auswertung der Restech- Daten im Vergleich zu den mittels DataView 3 ermittelten Werten. Hierbei



sollte jedoch auch bedacht werden, dass eine physiologische Messung in DataView 3 einen RYAN Score von 2,12 aufrecht und 2,17 liegend ergab, während dies in DataView 4 jeweils 0 entspricht. Dies könnte ein entscheidender Grund für die voneinander abweichenden Ergebnisse sein.

Um hierdurch bedingte Differenzen vernachlässigen zu können, betrachteten wir in unserer Studie die positiven RYAN Scores separat. In 56,3% der Patienten unterschied sich der Score in aufrechter Position beim Vergleich der Ergebnisse aus beiden Software- Versionen, wobei es sich in 81,6% der Fälle um ein Absinken des Scores handelte. Im Schnitt sanken die Werte um 51,1%. Analoge Tendenzen konnten für den RYAN Score liegend gezeigt werden. Die anderen oben genannten Parameter wie die prozentuale Zeit unterhalb des Grenzwerts zeigten keine signifikanten Änderungen, wobei hier anzumerken ist, dass diese Parameter in DataView 4 nicht mehr in aufrecht und liegend gemessene Werte differenziert werden, was eine präzise Analyse dieser stark einschränkt und letztlich nicht eindeutig zulässt.

In einem vorherigen Projekt beschäftigte sich unsere Arbeitsgruppe mit der Fragestellung inwieweit die in einer konventionellen pH- Metrie ermittelten Messungen mit denen einer Restech- Untersuchung (DataView 3) korrelieren. Eine zwingende Übereinstimmung konnte hier nicht gezeigt werden. [25] Vielmehr führte dieses Ergebnis uns zu der Schlussfolgerung, dass es verschiedene Refluxszenarien gibt, die es voneinander zu differenzieren gilt. Hierfür eignet sich die Unterteilung in 4 Subgruppen, welche sich aus der beschriebenen Studie ableiten. 39% der Patienten zeigten eine pathologische konventionelle pH- Metrie und eine physiologische Restech- Messung. Dieses Kollektiv stellt Gruppe A dar. Gruppe B besteht mit 23% der Getesteten aus solchen Patienten mit normaler ösophagealer pH- Metrie, aber abnormem RYAN Score. In den Gruppen C und D befinden sich die Patienten, bei denen beide Untersuchungen miteinander korrelieren. In Fällen mit fragwürdig pathologischer konventioneller pH- Metrie kann die laryngopharyngeale Messung helfen die Entscheidung für oder gegen eine laparoskopische Antireflux- Operation zu treffen. Insgesamt jedoch hat sich mit dem Update auf DataView 4 die Korrelation zwischen ösophagealer pH- Metrie und Restech- Messung nicht geändert. Zu nennen ist aber eine Gruppe von 10 Patienten, dessen physiologische RYAN Scores in DataView3 zu pathologischen Werten mittels DataView 4- Auswertung wurden. In

diesem Kollektiv zeigte sich eine verbesserte Korrelation mit der konventionellen pH-Metrie.

Im Rahmen einer anderen Studie, in der die Korrelation von Laryngoskopie- Befunden mit denen von laryngopharyngealen pH- Metrien untersucht wurde, konnte keine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Mit einer Patientenzahl von 33 zeichnete sich eine Tendenz zur statistischen Signifikanz ab. [53] Eine früher durchgeführte Studie zeigte für die Restech pH- Metrie eine Sensitivität von 69% und Spezifität von 100% für das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie bei Vorliegen eines LPR. Dies spricht für die Restech Untersuchung als wertvolle Diagnostik bei Patienten mit extraösophagealen Refluxsymptomen. [54] Durch die neue Software-Version DataView 4 ist nun wie zuvor beschrieben eine Einteilung in milden, moderaten und schweren Reflux möglich. Hiervon äußert sich nur der schwere Reflux in Form eines positiven RYAN Scores. Die Effekte dieser Einteilung auf die Korrelation mit klinischen Befunden müssen noch weiter untersucht werden.

Bisher konnten viele Studien keine wegweisenden Ergebnisse zu der Fragestellung, welche Patienten mit extraösophagealer Symptomatik von einer Antireflux- Operation profitieren würden, publizieren. Dies liegt unter anderem an der nicht ausreichenden Spezifität der präoperativen Diagnostik bezüglich dieses Patientenkollektivs. [55] Den Stellenwert der Restech pH- Metrie in diesem speziellen präoperativen Setting unterstreicht der Nachweis eines positiv prädikativen Werts von 80% für ein erfolgreiches Outcome einer chirurgischen Therapie bei Patienten mit vorwiegend extraösophagealen Beschwerden. [26] In dieser Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass die Symptomverbesserung in diesem Kollektiv bei jenen Patienten nachgewiesen werden konnte, die präoperativ eine pathologische Restech pH- Metrie aufwiesen. Inwieweit sich der positiv prädikative Wert der Restech Untersuchung durch das Software- Update verändert, muss noch geprüft werden, wobei jedoch festgehalten werden kann, dass die Restech pH- Metrie sich zu einer unverzichtbaren Methodik in der Diagnostik von besonders komplexen Refluxpatienten entwickelt hat.

Die Verbesserungen dieses Updates betreffen zudem Störfaktoren, die im Messvorgang selbst liegen. Multiple Knopfdrücke durch den Patienten während der Beschwerdedokumentation führten in der Vergangenheit zu Beeinträchtigungen der Symptomkorrelation mit den Messwerten. Da mittels DataView 4 nur ein Symptom in

einem Zeitraum von 5 Minuten gezählt wird- unabhängig von der Anzahl der Knopfdrücke- führt dies zu einer exakteren Symptomkorrelation. Ein korrekter wissenschaftlicher Vergleich dieser ist jedoch nicht möglich, da die Symptomkorrelation in der DataView 3- Software kein Bestandteil des Auswertungsberichts war. Zudem trägt die Einführung eines zeitlich definierten Grenzwerts in der Definition einer Refluxepisode zu einer höheren Spezifität bei, insbesondere bei Patienten mit multiplen Ereignissen innerhalb kurzer Zeitintervalle. Limitiert wird unsere Studie durch die fehlende Möglichkeit alle Parameter, welche vom Update betroffen bzw. verändert werden, zu untersuchen, da die Berichte, welche dem klinischen Anwender ausgegeben werden in DataView 3 nicht die gleichen Parameter beinhalten wie die von DataView 4 dargestellten Berichte. Außerdem fand keine separate Auswertung von prä- und postoperativen Messungen statt, was zu einer größeren Heterogenität der Patientengruppen führt.

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, welche sich mit den Unterschieden der Software- Versionen, anhand einer großen Patientenkohorte und eines standardisierten Protokolls, beschäftigt. Zusammengefasst zeigt die Studie unserer Arbeitsgruppe, dass Messergebnisse, welche mit DataView 3 erfasst wurden, nicht mit DataView 4- Werten verglichen werden können bzw. die Interpretation dieser nicht zu übernehmen ist. Dieser Punkt dürfte vor allem für klinische Studien interessant sein, die mit der DataView 3- Version durchgeführt wurden, wenn es darum geht deren Ergebnisse auf den Umgang mit der aktuellen Software zu übertragen. Zusätzliche Untersuchungen müssen nun prüfen, welchen Einfluss das Update auf bereits veröffentlichte Publikationen über die Auswertung der Restech-pH- Metrie hat. Unsere Daten legen jedoch nahe, dass die neue Software eine Verbesserung darstellt, was besonders den Umgang mit möglichen Störfaktoren betrifft. So könnte DataView 4 den Stellenwert der Restech Untersuchung in der Diagnostik eines LPR weiter erhöhen.

## 6. Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) zählt zu den häufigsten benignen Krankheiten im oberen Gastrointestinaltrakt. GERD- Patienten stellen sich zum einen mit ösophagealen (typischen) Symptomen wie Sodbrennen vor, zeigen zum anderen aber häufig auch extraösophageale (atypische) Beschwerden wie Husten und Heiserkeit. Das vorwiegend durch extraösophageale Symptomatik geprägte Krankheitsbild bezeichnet man als laryngopharyngealen Reflux (LPR). Dieser stellt sich als ein Prozess dar, der von multiplen Faktoren beeinflusst werden kann. Seine Pathophysiologie ist nicht eindeutig geklärt, was die Untersuchung von extraösophagealen Symptomen zu einer großen klinischen Herausforderung macht. Der diagnostische Goldstandard der GERD, die konventionelle pH- Metrie, ist nicht geeignet um einen möglichen LPR ausreichend zu erfassen und bewerten zu können. Hier kommt die seit 2007 verfügbare Restech pH- Metrie zum Einsatz, welche mithilfe ihrer tränenförmigen Sonde im Oropharynx sowohl gasförmige als auch flüssige Säureexposition misst.

In unsere Studie schlossen wir 174 Patienten ein, welche extraösophageale Symptome wie Husten und GERD- typische Beschwerden aufwiesen. Diese erhielten im Rahmen unseres standardisierten Untersuchungsprotokolls zusätzlich zur Restech pH- Metrie (jeweils mit DataView 3 und DataView 4 ausgewertet) eine konventionelle pH- Metrie, ÖGD, High Resolution Manometrie und einen Breischluck. Anhand der Messergebnisse wurden die Veränderungen, welche aus dem Update zu DataView 4 resultieren, analysiert. Der Vergleich der beiden Software- Versionen zeigte hierbei, dass die Ergebnisse dieser nicht übertragbar sind, wobei DataView 4 gesamt betrachtet eine Verbesserung darstellt, welche sich unter anderem in der Korrelation zur konventionellen pH- Metrie abzeichnete. Das Software- Update unterstreicht damit die große Bedeutung, die der Restech pH- Metrie in der Diagnostik des laryngopharyngealen Reflux zukommt.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Koop, H., et al., [*S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013*]. *Z Gastroenterol*, 2014. **52**(11): p. 1299-346.
2. Vakil, N., et al., [*The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper*]. *Z Gastroenterol*, 2007. **45**(11): p. 1125-40.
3. Vakil, N., et al., *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(8): p. 1900-20; quiz 1943.
4. Ayazi, S., et al., *Proximal esophageal pH monitoring: improved definition of normal values and determination of a composite pH score*. *J Am Coll Surg*, 2010. **210**(3): p. 345-50.
5. El-Serag, H.B., et al., *Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review*. *Gut*, 2014. **63**(6): p. 871-80.
6. Nilsson, M., et al., *Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex*. *Scand J Gastroenterol*, 2004. **39**(11): p. 1040-5.
7. Kendall, B.J., et al., *Sex Differences in the Risk of Barrett Esophagus Associated With the Metabolic Effects of Obesity*. *J Clin Gastroenterol*, 2019.
8. Becher, A. and J. Dent, *Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. **33**(4): p. 442-54.
9. Ruigomez, A., et al., *Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. **20**(7): p. 751-60.
10. Toohill, R.J. and J.C. Kuhn, *Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders*. *Am J Med*, 1997. **103**(5a): p. 100s-106s.
11. Armstrong, D., *Systematic review: persistence and severity in gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **28**(7): p. 841-53.
12. Fuchs, K.H., et al., *EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease*. *Surgical endoscopy*, 2014. **28**(6): p. 1753-1773.
13. Pandolfino, J.E. and A.J. Gawron, *Achalasia: a systematic review*. *Jama*, 2015. **313**(18): p. 1841-52.
14. Schreiber, S., D. Garten, and H. Sudhoff, *Pathophysiological mechanisms of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009. **266**(1): p. 17-24.
15. Chung, K.F., L. McGarvey, and S.B. Mazzone, *Chronic cough as a neuropathic disorder*. *Lancet Respir Med*, 2013. **1**(5): p. 414-22.
16. Altman, K.W., et al., *Western blot confirmation of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011. **145**(5): p. 783-8.
17. Becker, V., et al., *First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with*

- suspected laryngopharyngeal reflux*. J Gastrointest Surg, 2012. **16**(6): p. 1096-101.
18. Mittal, R.K. and D.H. Balaban, *The esophagogastric junction*. N Engl J Med, 1997. **336**(13): p. 924-32.
  19. Velanovich, V., *Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease*. J Gastrointest Surg, 1998. **2**(2): p. 141-5.
  20. Eypasch, E., et al., *Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument*. Br J Surg, 1995. **82**(2): p. 216-22.
  21. Fuchs, K.H., et al., *EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease*. Surg Endosc, 2014. **28**(6): p. 1753-73.
  22. Jamieson, J.R., et al., *Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility*. Am J Gastroenterol, 1992. **87**(9): p. 1102-11.
  23. Issing, W.J., et al., *Dual-probe 24-hour ambulatory pH monitoring for diagnosis of laryngopharyngeal reflux*. J Laryngol Otol, 2004. **118**(11): p. 845-8.
  24. Ayazi, S., et al., *A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(8): p. 1422-9.
  25. Fuchs, H.F., et al., *Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring-correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease*. Dis Esophagus, 2018. **31**(10).
  26. Worrell, S.G., et al., *Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery*. Surg Endosc, 2013. **27**(11): p. 4113-8.
  27. Postma, G.N., *Role of Reflux*. The Larynx. Baltimore, 2003: p. 499-511.
  28. Dobhan, R. and D.O. Castell, *Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring*. Am J Gastroenterol, 1993. **88**(1): p. 25-9.
  29. Sasaki, C.T. and R.J. Toohill, *24-hour ambulatory pH monitoring for patients with suspected extraesophageal complications of gastroesophageal reflux: indications and interpretations*. Vol. 184. 2000: Annals Publishing Company.
  30. Müller, D.T., et al., *Software improvement for evaluation of laryngopharyngeal pH testing (Restech)—a comparison between DataView 3 and 4*. World Journal of Gastrointestinal Surgery, 2020. **12**(5): p. 236-246.
  31. Kahrilas, P.J., et al., *American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1383-1391, 1391.e1-5.
  32. Harvey, R.F., et al., *Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis*. Lancet, 1987. **2**(8569): p. 1200-3.
  33. El-Serag, H., *Role of obesity in GORD-related disorders*. Gut, 2008. **57**(3): p. 281-4.
  34. DeVault, K.R. and D.O. Castell, *Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(1): p. 190-200.

35. Savarino, E., et al., *Alginate controls heartburn in patients with erosive and nonerosive reflux disease*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(32): p. 4371-8.
36. DeVault, K.R. and D.O. Castell, *Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology*. Arch Intern Med, 1995. **155**(20): p. 2165-73.
37. Qvigstad, G., et al., *Treatment with proton pump inhibitors induces tolerance to histamine-2 receptor antagonists in Helicobacter pylori-negative patients*. Scand J Gastroenterol, 1998. **33**(12): p. 1244-8.
38. Vigneri, S., et al., *A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis*. N Engl J Med, 1995. **333**(17): p. 1106-10.
39. Savarino, V., F. Di Mario, and C. Scarpignato, *Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety*. Pharmacol Res, 2009. **59**(3): p. 135-53.
40. Hatlebakk, J.G., et al., *Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(10): p. 1267-72.
41. Katzka, D.A., et al., *Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy*. Am J Gastroenterol, 1996. **91**(10): p. 2110-3.
42. Brogden, R.N., et al., *Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic*. Drugs, 1982. **24**(5): p. 360-400.
43. Nissen, R., *[A simple operation for control of reflux esophagitis]*. Schweiz Med Wochenschr, 1956. **86**(Suppl 20): p. 590-2.
44. Galmiche, J.P., et al., *Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial*. Jama, 2011. **305**(19): p. 1969-77.
45. Fuchs, H.F., et al., *Effect of laparoscopic antireflux surgery on esophageal motility*. Dig Surg, 2014. **31**(4-5): p. 354-8.
46. Kamolz, T., F. Granderath, and R. Pointner, *Laparoscopic antireflux surgery: disease-related quality of life assessment before and after surgery in GERD patients with and without Barrett's esophagus*. Surg Endosc, 2003. **17**(6): p. 880-5.
47. Koch, O.O., et al., *Effectiveness of laparoscopic total and partial fundoplication on extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a randomized study*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2012. **22**(5): p. 387-91.
48. Fein, M., et al., *Ten-year outcome of laparoscopic antireflux surgery*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(11): p. 1893-9.
49. Bittinger, M., B. Geißler, and H. Messmann, *3.4 Gastroösophageale Refluxkrankheit und Barrett-Ösophagus*. Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1.000 Befunden, 2011: p. 160.
50. Neto, R.M.L., et al., *Does DeMeester score still define GERD? Dis Esophagus*, 2019. **32**(5).
51. Gyawali, C.P. and A. Patel, *Esophageal motor function: technical aspects of manometry*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2014. **24**(4): p. 527-43.

52. Kahrilas, P.J., et al., *The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0*. Neurogastroenterol Motil, 2015. **27**(2): p. 160-74.
53. Agrawal, N., et al., *Relationship between extralaryngeal endoscopic findings, proton pump inhibitor (PPI) response, and pH measures in suspected laryngopharyngeal reflux*. Dis Esophagus, 2019. **32**(4).
54. Vailati, C., et al., *Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy?* J Voice, 2013. **27**(1): p. 84-9.
55. Swoger, J., et al., *Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(4): p. 433-41.

## 8. Anhang

### 8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- |              |  |
|--------------|--|
| Abbildung 1: | Gastroösophagealer Übergang [18]   |
| Abbildung 2: | Restech Gerät und Platzierung der Restech Sonde [25]   |
| Abbildung 3: | pathologische Restech Messung mit DataView 3 [30]  |
| Abbildung 4: | pathologische Restech Messung des gleichen Patienten mit DataView 4 [30]   |
| Abbildung 5: | 360 Grad Fundoplikatio nach Nissen [49]  |
| Abbildung 6: | 270 Grad Fundoplikatio nach Toupet [49]  |
| Tabelle 1:   | Vergleich von DataView 3 und 4 Werten (n=174) [30]   |
| Tabelle 2:   | Vergleich von Restech- pH- Metrien von Patienten mit einer pathologischen Messung in DataView 3 und deren entsprechenden Werten in DataView 4 (n= 72 aufrecht und n=19 liegend) [30] |
| Abbildung 7: | Publikation im World Journal of Gastrointestinal Surgery [30]  |
| Abbildung 8: | Korrespondierende Testergebnisse von ösophagealer pH-Metrie, ausgewertet mit DataView 3 und 4 [30]   |



## 9. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
DCI	distal contractile integral
ERD	Erosive Reflux Disease
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
GIQLI	Gastrointestinal Quality of Life Index
HRQL	Health related Quality of Life Index
LPR	Laryngopharyngealer Reflux
NERD	Nonerosive Reflux Disease
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPI	Protonenpumpeninhibitor

## 10. Vorabveröffentlichung

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 27.05.2020 im World Journal of Gastrointestinal Surgery online- <https://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v12.i5.236> vorabveröffentlicht.

Die Publikation ist erhältlich unter <https://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v12/i5/236.htm>.