

Refluxul gastroesofagian nocturn ca și cauză a laringitei cronice refractare la terapie - mecanisme și management

Martin Konermann¹, Johannes Heimbucher²

1. Marienkrankenhaus Medical Clinic, Kassel

2. Marienkrankenhaus Surgical Clinic, Kassel

Laringita cronică și răgușeala cronică au o prevalență de 3-5% și sunt afecțiuni frecvent întâlnite, cu geneză multifactorială (*Tab. 1*). Printre alți factori, refluxul gastrolaringian a fost evidențiat de multă vreme ca o cauză (41) a cărei bază este reprezentată de boala de reflux gastroesofagian (BRGE) (20, 25). Prevalența acesteia în lumea occidentală este estimată astăzi la 5 până la 20% (13, 50, 52). Aproximativ 30% dintre adulții cu BRGE prezintă laringită de natură gastrică (25). În cazul copiilor, prevalența este chiar de până la 60% (8). Apogeul incidenței bolii este atins în al 6-lea deceniu de viață.

Pacienții cu laringită cronică și răgușeală cronică manifestă simptome foarte neplăcute (*Tab. 2*) care pot afecta calitatea vieții și interacțiunea socială (1, 13, 31, 47). Importanța refluxului gastrolaringian, care de multe ori stă la baza problemelor, trece dincolo de pura boală simptomatică. Există tot mai multe dovezi că refluxul, așa cum se cunoaște deja în cazul carcinomului esofagian (32), joacă un rol semnificativ din punct de vedere etiologic și în cazul tumorilor benigne și maligne ale laringelui (1, 4, 17, 31, 47).

10 până la 30% dintre pacienți răspund nesatisfăcător sau inadecvat (6, 20, 51) la terapia standard, care constă în administrarea de inhibitori

Tab. 1 Cauzele laringitei cronice

Inflamator	- bacterian - viral
Termic	- hipertermia - hipotermia
Chimic	- acizi - baze - Enzime proteolitice
Mecanic	- vărsături frecvente (de ex.: graviditate) - presiunea intraabdominală crescută - mecanism de suciune toracică

de pompă protonică și agenți prokinetici (1, 9, 20, 42, 44, 45, 50, 53). Cauza discutată este în primul rând refluxul enzimelor proteolitice și al bilei alcaline (31, 34, 37).

S-a acordat foarte puțină atenție refluxului nocturn ca o cauză a laringitei de reflux. Cu toate acestea, din cauza particularităților motilității esofagiene și ale clearance-ului, dar și ale respirației în timpul somnului, refluxul pare să joace un rol major din punct de vedere etiologic (3, 21, 23, 35, 46). Există tot mai multe dovezi că acesta are importanță în patologia refractară la tratament. Dintre cei aproape 700 de pacienți cu laringită de reflux, 10% nu au răspuns la terapia cu inhibitori de pompă protonică, și aproape toți prezintau în timpul somnului tulburări ale mecanicii respirației asociate cu refluxul. Această constatare reprezintă interfața pentru rolul pe care și specialiștii în somn, pe lângă medicii ORL și gastroenterologii, îl joacă în diagnosticul și tratamentul afecțiunii. În cele ce urmează, vom prezenta fiziopatologia, diagnosticul și opțiunile terapeutice existente.

Baze fiziopatologice

Refluxul gastroesofagian

Refluxul gastroesofagian este o rezultantă a diferențelor stări fiziopatologice (*Tab. 3*). Sfincterul esofagian inferior este bariera dintre stomac și esofag. Incompetența sa morfologică sau funcțională este o condiție obligatorie pentru reflux, de multe ori ca rezultat al unei hernii hiatale congenitale sau dobândite. Un rol îl joacă, de asemenea, un clearance esofagian insuficient ca urmare a tulburărilor de motilitate esofagiene, sau a lipsei de salivă (12, 51). În refluxul alcalin, care este rar, dar nu mai puțin agresiv decât cel acid mai apare și incompetența sau scoaterea din funcțiune prin chirurgie a pilorului (operația Billroth II, gastrectomie). Alți factori, cum ar fi

creșterea tensiunii intra-abdominale în obezitate, comportamentul alimentar, consumul crescut de cafea sau de alcool, droguri, joacă de asemenea un rol important.

Refluxul gastrolaringian

Condiția suplimentară pentru un reflux gastrolaringian este depășirea sfincterului esofagian superior, care este o barieră mult mai puternică decât cel inferior (14). Astfel, pentru refluxul de conținut gastric în laringe sunt necesare mecanisme fiziopatologice suplimentare. Printre altele, aici se pare că intervin tulburări ale motilității esofagiene care joacă un rol și mai important decât în refluxul gastroesofagian simplu (16).

Refluxul nocturn

În timpul zilei, un oarecare reflux esofagian este fiziologic, și în prezența unui clearance intact, neproblematic (10). Somnul este, în mod normal, lipsit de reflux (10). Cu toate acestea, există o serie de pacienți care prezintă episoade de reflux severe, în special în timpul somnului. Acest lucru este facilitat de poziția orizontală a corpului și creșterea presiunii intra-abdominale în special la pacienții obezi. În plus, somnul duce la o relaxare fiziologică a sfincterului și un clearance redus fiziologic, din cauza salivăției și motilității esofagiene reduse (38).

Ca mecanism patologic suplimentar adesea se mai adaugă și efortul crescut de respirație prin obstrucția căilor aeriene superioare, cu simptome de sforărit, hipopnee sau apnee. Mecanismul de bază este un colaps al musculaturii faringiene (7), care corespunde din punct de vedere al dinamicii de curgere unui „Rezistor Starling” (49). Restricția fluxului respirator depinde de gradul de prăbușire. Depășirea acestei bariere printr-un travaliu respirator crescut produce o presiune intratoracică de inspirație scăzută, care este invers proporțională cu secțiunea transversală a gâtului (figura 1).

Tab. 2 Simptomele laringitei cronice și ale răgușelii cronice

- Senzația de globus
- Durere de gât
- Tulburări vocale
- Răgușeală
- Tulburări vocale în timpul cântatului
- Inflamația cronică a laringelui
- Neoplazii laringiene

Prin intermediul presiunii negative de la nivel toracic se creează un mecanism de aspirare care poate duce la o relaxare reflexă a sfincterului esofagian inferior și superior (27). Diafragma crește de asemenea, în același timp, presiunea intraabdominală, astfel încât între abdomen și piept poate apărea un gradient de presiune mai mare de 100 mm Hg. În plus față de alți factori favorizați menționați, și acest lucru pare să favorizeze refluxul gastroesofagian.

La pacienții cu apnee de somn se cunoaște o prevalență crescută a refluxului nocturn (19, 28), dar și la persoanele care doar sforăie el este mai frecvent și poate duce la o scădere semnificativă a calității somnului (29). Deși corelația directă între efortul respirator crescut și evenimentele de reflux nu s-a demonstrat până acum în cadrul studiilor de mici dimensiuni (39), fondul fiziopatologic este evident și pare a juca un rol important în depășirea sfincterului esofagian superior (27). Astfel, caracteristicile fiziologice ale somnului, activitatea respiratorie crescută și sforăitul în timpul refluxului gastrolaringian consecutiv joacă un rol important în patogeneza laringitei cronice de reflux.

Mecanismele patogene specifice ale refluxului în timpul somnului nu au fost încă studiate. Experiența obținută din studiul efectuat pe 700 de pacienți până în prezent ne arată că acestea ar putea fi, eventual, unele dintre motivele eșecului strategiilor de tratament convenționale pentru laringita de reflux. Din aceste constatări pot apărea noi abordări terapeutice.

Helicobacter pylori

O treime dintre pacienții nostri au prezentat un episod de infecție gastrică cu *Helicobacter pylori*, determinarea bacteriei în țesutul laringian nereușind încă. Rolul bacteriei în formarea și menținerea laringitei cronice este încă controversat (11, 24) și trebuie clarificat în studii suplimentare.

Diagnosticul

Vizita ORL

Primul contact cu medicul al pacientului cu tulburări vocale cronice și simptome de laringită are loc la secția ORL. Medicul trebuie să facă o anamneză concentrată pe simptomele de reflux, care sunt prezente la numai aproximativ 40% dintre pacienți (31), precum și pe indiciile cu privire la un travaliu respirator crescut în timpul

nopții. În cadrul unei laringoscopii obligatorii este esențială căutarea simptomelor de alterare chimică a esofagului și laringelui, care nu trebuie să scape unui specialist cu experiență (1, 22). Se va preleva de asemenea o probă histologică de la nivelul laringelui, și, eventual, de asemenea, de la nivelul epiglotei. La pacienții cu reflux, ele arată frecvent un infiltrat eozinofilic (22, 34). Suspiciunea de laringită de reflux va duce la efectuarea unei trimiteri către gastroenterolog.

Gastroenterologie

Endoscopia superioară este evident necesară, inclusiv cu prelevare de probe histologice de la nivelul stomacului și esofagului. Adesea nu există modificări nici macroscopice, nici microscopice ale mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Se poate efectua o monitorizare a pH-ului pe termen lung, care poate diferenția tipul de reflux. Tipurile sunt „tipul sfințierului esofagian inferior incompetent”, cu durată scurtă a fazelor frecvente de reflux care apar mai ales în timpul zilei, și „tipul clearance” cu reducerea pe termen lung a pH-ului în esofag, care apare, în principal, noaptea (10). Manometria esofagiană poate fi de ajutor pentru diferențierea tulburărilor de motilitate și este utilă în special pentru planificarea unui tratament chirurgical al refluxului (2, 18).

Valoarea pH-metriei în diagnosticul primar al laringitei de reflux este o problemă foarte controversată. În primul rând, refluxul gastroesofagian nu este constant, ci este rezultatul unor condiții fiziopatologice variabile (10). Pe de altă parte, pH-metrele comerciale au mari dificultăți la detectarea refluxului alcalin,

iar enzimele gastrice proteolitice, cărora, de asemenea, li se atribuie un rol etiologic important (31, 34, 37), nu sunt deloc determinante. În plus, stilul de viață, în special comportamentul de consum al pacienților, care este de multe ori foarte diferit în timpul pH-metriei față de cel al vieții lor cotidiene, modifică determinarea rezultatelor (15). Prin urmare, unii autori consideră pH-metria inutilă (5, 42), deoarece anamneza tipică și laringoscopia permit inițierea unui tratament empiric cu doze mari de inhibitori de pompă protonică (1, 36, 37, 44, 53). În cazul eșecului acestora, este atunci indicată o altă metodă de diagnosticare.

Somnologie

Această metodă avansată de diagnosticare a fost foarte puțin luată în considerare până în prezent. Ea constă în studii somnologice, fiind necesară și strict efectuată la indicații anamnestice de efort respirator nocturn sau în cazul eșecului terapiei convenționale. Poate fi efectuată în primul rând în ambulator, apoi în laboratorul de somn în conformitate cu normele societăților profesionale (ASDA, DGSM) în caz de suspiciune rezonabilă cu privire la existența unei tulburări de ventilație pe timp de noapte. Ca parte a polisomnografiei, pH-metria și manometria esofagului pot fi de ajutor pentru detectarea refluxului și a trăvării respirator crescute pe timp de noapte. Somnoscopia cu fibră de sticlă a laringelui și esofagului poate demonstra refluxul imediat, și poate pune în evidență și particule biliare, dacă este necesar. În plus, analiza chimică a lichidului laringian recoltat permite detectarea directă a acidului, pepsinei sau bilei. Dezavantajul este faptul că această metodă

Tab. 3 Cauzele refluxului gastroesofagian

Morfologie	Hernia hiatală	- congenitală - câștigată
	Obezitatea	
Funcție	sfințier esofagian incompetent	
	clearance insuficient	
	eforturi de respirație nocturne	- sfărăit - apnee obstructivă de somn
Influențe exogene	Cauze alimentare	- alimente acide, dulciuri, condimente, grăsimi, cafea, alcool, dioxid de carbon, prăjeli, bomboane de tuse
	mâncatul nocturn	
	nicotina	
	produse farmaceutice	- teofilin, antagoniștii calciului, nitrații, cafeina, anticolinergicele, adrenergicele, prostaglandinele

cauzează pacientului un anumit grad de disconfort, reducând astfel calitatea somnului acestuia (48).

La aproximativ 10% dintre pacienții noștri la care terapia convențională cu inhibitori de pompă protonică și prokinetice nu a avut succes, a fost detectat un reflux nocturn în asociere cu un efort respirator crescut prin obstrucție faringiană în aproape toate cazurile.

Terapie

Terapie medicamentoasă

Principiile generale ale tratamentului refluxului (Tab. 4) trebuie respectate. Din punct de vedere farmaceutic se vor utiliza antiacide puternice, în special inhibitori de pompă protonică în doze mari, iar în cazul oricăror indicii de afectare a motilității esofagiene și medicamente prokinetice (12, 51). După o terapie cu o durată de 4-6 săptămâni se va efectua un control laringoscopic foniatic. Dacă are succes, tratamentul va fi inițial efectuat pe o durată de mai multe luni, apoi se va reduce în timp. Indicația pentru tratamentul de lungă durată cu inhibitori de pompă protonică este încă foarte controversată, deoarece efectele secundare pe termen lung ale acestei clase de substanțe nu sunt încă definitiv cunoscute și există dovezi că utilizarea de lungă durată a inhibitorilor de pompă protonică ar putea crește incidența carcinoamelor cardiale și esofagiene (11, 32). În caz de persistență a simptomelor de reflux după întreruperea tratamentului cu antiacide, în viitor vor apărea probabil și variante de intervenție chirurgicală (2, 18, 26, 40).

Terapie travaliului respirator crescut pe timp de noapte

În caz de eșec farmacoterapeutic sau anamneză de dovezi clare asupra existenței unei tulburări de respirație în timpul somnului, se justifică încercarea unui dispozitiv de ventilație cu presiune pozitivă continuă (nCPAP). Aproape toți pacienții noștri la care, după terapia eşuată cu omeprazol, s-a observat o creștere a efortului respirator nocturn, au beneficiat în mod clar de acest tip de terapie. Indicațiile și ajustarea aparaturii nu pot însă urma criteriile existente pentru tulburările respiratorii în somn (33), deoarece acestea reflectă numai suprimarea tulburărilor respiratorii relevante și până în prezent nu acordă atenție refluxului nocturn (19, 28, 29). La pacienții noștri, presiunea

măștii CPAP a fost ajustată astfel încât toate tulburările respiratorii în timpul somnului au fost suprimate.

Rămâne încă deschisă întrebarea dacă un dispozitiv autoajustabil nCPAP (30, 49) ar aduce avantaje în comparație cu o mască cu presiune fixă. În teorie, acest lucru este valabil, pentru că refluxul poate varia foarte mult în funcție de activitatea respiratorie în timpul nopții și, prin urmare, nu este întotdeauna nevoie de o presiune crescută în mască necesară pentru suprimarea acestuia. Confortul și astfel acceptarea tratamentului sunt corelate cu presiunea măștii (30). Am tratat 10 pacienți cu un sistem autoajustabil (Somnosmart, Fa. Weinmann, Hamburg). Cu toate acestea, acceptarea terapiei și complianța au fost foarte bune la aproape toți pacienții noștri, chiar și cu o presiune fixă în mască, beneficiul subiectiv fiind astfel demonstrat în mod clar. Rezultatele controalelor obiective efectuate în colectivul nostru subliniază de asemenea valoarea acestui tratament sofisticat, ale cărui rezultate pe termen lung nu sunt însă cunoscute încă.

În ceea ce privește tratamentul sforăitului, dispozitivele anti-sforăit intraorale joacă un anumit rol (43). Nu s-a determinat încă dacă acestea sunt capabile de a suprima sforăitul asociat cu refluxul nocturn.

Terapie chirurgicală

La pacienții care nu pot face față terapiei medicamentoase sau cu ajutorul aparatului, trebuie luată în considerare posibilitatea intervenției chirurgicale. Odată cu introducerea unor metode minim invazive, fundoplicatura a câștigat mult în fiabilitate și siguranță (2, 18, 26, 40). Această metodă trebuie luată în considerare, în special la pacienții mai tineri, deoarece, după cum s-a menționat, rezultatele pe termen lung ale tratamentului cu inhibitori de pompă protonică nu sunt încă cunoscute, iar terapia nCPAP, care trebuie efectuată în general pe parcursul întregii vieți, depreciază în mod semnificativ calitatea vieții.

Concluzii și perspective de viitor

Laringita și răgușeala cronică reprezintă atât din punct de vedere simptomatic cât probabil și al prognosticului, o afecțiune medicală semnificativă cu o mare prevalență. O cauză până acum neglijată, dar esențială mai ales pentru eșururile terapeutice, pare să se regăsească în refluxul

Tab. 4 Bazele terapiei BRGE

Pierdere în greutate
Carență de alcool și nicotină
Mese mici dar frecvente
Lipsa meselor nocturne
Pozitionarea părții superioare a corpului pe un plan ridicat în timpul nopții
Evitarea produselor medicamentoase care pot duce la declanșarea refluxului

gastrolaringian nocturn, evident susținut de efortul respirator nocturn exagerat. Pentru a demonstra această teorie, am început un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, destinat clarificării relațiilor etiologice și posibilităților terapeutice. Este imperativă stabilirea unui diagnostic aprofundat ORL, gastroenterologic și somnologic, cu scopul abordării unei terapii medicamentoase, chirurgicale sau cu ajutorul unui aparat, iar datorită beneficiilor subiective ale pacienților, acesta prezintă un nivel ridicat de acceptare și complianță.

Bibliografie

- 1.) Ahuja, V., Yencha, M.W., Lassen, L.F. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 1999; 60: 873-880, 885-886
- 2.) Alexander, H.C., Hendl, R.S., Seymour, N.E., Shires, G.T. Laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg* 1997; 63: 434-440
- 3.) Berger, M.S. Throat disorders. *Prim Care* 1998; 25: 685-699
- 4.) Borkowski, G., Sommer, P., Stark, T., Sudhoff, H., Luckhaupt, H. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 370-372
- 5.) Bouchard, S., Lallier, M., Yazbeck, S., Bensoussan, A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1053-1056
- 6.) Bough, I.D., Sataloff, R.T., Castell, D.O., Hills, J.R., Gideon, R.M., Spiegel, J.R. Gastroesophageal reflux laryngitis resistant to omeprazole therapy. *J Voice* 1995; 9: 205-211
- 7.) Condos, R., Norman, R.G., Krishnasamy, I., Peduzzi, N., Goldring, R.M., Rapoport, D.M. Flow limitation as a noninvasive assessment of residual upper-airway resistance during continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 475-480
- 8.) Contencin, P., Gumpert, L., Kalach, N., Dogliotti, M.P. Chronic laryngitis in children: the role of gastroesophageal reflux. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999; 116: 2-6
- 9.) Couturier, D., Abitbol, V. Gastroesophageal reflux in the adult: initial therapeutic strategy. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 180-186
- 10.) DeMeester, T.R., Johnson, L.F., Joseph, G.J., Toscano, M.S., Hall, A.W., Skinner, D.B. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459-470
- 11.) Dent, J., Helicobacter pylori and reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (Suppl. 2): S51-S57
- 12.) Dent, J., Holloway, R.H., Tooli, J. Mechanism of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *GUT* 1988; 29: 1020-1028
- 13.) El-Serag, H.B., Sonnenberg, A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-760
- 14.) Euler, A.R. Upper respiratory tract complications of gastroesophageal reflux in adult and pediatric-age patients. *Dig Dis* 1998; 16: 111-117
- 15.) Fass, R., Hell, R., Sampliner, R.E., Pulliam, G., Graver, E., Hartz, V., Johnson, C., Jaffe, P. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2263-2269
- 16.) Fouad, Y.M., Katz, P.O., Hatlebakk, J.G., Castell, D.O. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1464-1467
- 17.) Freije, J.E., Beatty, T.W., Campbell, B.H., Woodson, B.T. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 1996; 17: 386-390
- 18.) Fuchs, K.H., Freys, S.M., Heimbucher, J., Fein, M., Thiede, A. Pathophysiologic spectrum in patients with gastroesophageal reflux disease in a surgical GI-function laboratory. *Diseases of the Esophagus* 1995; 8: 211-217
- 19.) Graf, K.I., Karaus, M., Heinemann, S., Körber, J., Dorow, P., Hampel, K.E. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 689-693
- 20.) Gumpert, L., Kalach, N., Dupont, C., Contencin, P. Hoarseness and gastroesophageal reflux in children. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 49-54
- 21.) Hanson, D.G., Kamel, P.L., Kahrilas, P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 550-555
- 22.) Iyer, V.K., Pearman, K., Raafat, F. Laryngeal mucosal histology in laryngomalacia: the evidence for gastro-oesophageal reflux laryngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49: 225-230
- 23.) Jacob, P., Kahrilas, P.J., Herzon, G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 1991; 100: 305-310
- 24.) Jaspersen, D., Weber, R., Diehl, K.L., Kind, M., Arps, H., Draf, W. Is chronic laryngitis associated with Helicobacter pylori? Results of a prospective study. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 369-372
- 25.) Jaspersen, D., Weber, R., Hammar, C.H., Draf, W. Effect of omeprazole on the course of associated esophagitis and laryngitis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 765-767
- 26.) Kauer, W.K.H., Peters, J.H., DeMeester, T.R., Heimbucher, J., Ireland, A.P., Bremner, C.G. A tailored approach to antireflux surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 141-147
- 27.) Kern, M., Bardan, E., Arndorfer, R., Hofmann, C., Ren, J., Shaker, R. Comparison of upper esophageal sphincter opening in healthy asymptomatic young and elderly volunteers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 982-989
- 28.) Kerr, P., Shoenut, J.P., Millar, T., Buckle, P., Kryger, M.H. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101: 1539-1544
- 29.) Konermann, M., Sanner, B., Kopp, H., Burmann-Urbaneck, M., Donat, A. Nocturnal gastroesophageal reflux in hypersomnic patients without sleep related breathing disorder. *Somnologie* 1998; 2: 3-7
- 30.) Konermann, M., Sanner, B., Vyleta, M., Laschewski, F., Grötz, J., Sturm, A., Zidek, W. Comparison of conventional and self-adjusting nCPAP treatment in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1998; 113: 714-718
- 31.) Koufman, J.A. 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

REVIEWS

- in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(Suppl. 53): 1-78
- 32.) Lagergren, J., Bergstrom, R., Lindgren, A., Nyren, O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831
 - 33.) Loubé, D.I., Gay, P.C., Strohl, K.P., Pack, A.I., White, D.P., Collop, N.A. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1999; 115: 863-866
 - 34.) Ludemann, J.P., Manoukian, J., Shaw, K., Bernard, C., Davis, M. Effects of simulated gastroesophageal reflux on the untraumatized rabbit larynx. *J Otolaryngol* 1998; 27: 127-131
 - 35.) Mark, J.D., Brooks, J.G. Sleep-associated airway problems in children. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 907-918
 - 36.) Metz, D.C., Childs, M.L., Ruiz, C., Weinstein, G.S. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 41-46
 - 37.) Ormseth, E.J., Wong, R.K. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2812-2817
 - 38.) Orr, W.C., Johnson, L.F., Robinson, M.G. The effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology* 1984; 86: 814-819
 - 39.) Penzel, T., Becker, H.F., Brandenburg, U., Labunski, T., Pankow, W., Peter, J.H. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999; 14: 1266-1270
 - 40.) Peters, J.H., Heimbucher, J., Kauer, W.K.H., Incarbone, R., Bremner, C.G., DeMeester, T.R. Clinical and physiologic comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 385-393
 - 41.) Pesce, G., Caligaris, F. Posterior laryngitis in the pathology of the digestive system. *Arch Ital Laringol* 1966; 74: 77-92
 - 42.) Richter, J.E. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: the case for aggressive diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 1997; 64: 37-45
 - 43.) Schönhöfer, B. Stellenwert intra- und extraoraler Hilfsmittel in der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe und des Schnarchens. In: Schulz, H. (Hrsg.) Kompendium Schlaufmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Ecomed-Verlagsgesellschaft, Landsberg, 1997; XIV - 2, 1-4
 - 44.) Shaw, G.Y., Searl, J.P. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux before and after treatment with omeprazole. *South Med J* 1997; 90: 1115-1122
 - 45.) Shaw, G.Y., Searl, J.P., Young, J.L., Miner, P.B. Subjective, laryngoscopic, and acoustic measurements of laryngeal reflux before and after treatment with omeprazole. *J Voice* 1996; 10: 410-418
 - 46.) Shoenut, J.P., Kerr, P., Micflikier, A.B., Yamashiro, Y., Kryger, M.H. The effect of nasal CPAP on nocturnal reflux in patients with aperistaltic esophagus. *Chest* 1994; 106: 738-741
 - 47.) Smullen, J.L., Lejeune, F.E. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J La State Med Soc* 1999; 151: 115-119
 - 48.) Smurra, M.V., Rodenstein, D.O. Upper airway imaging in sleep apnoea syndrome: clinical applications. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 520-523
 - 49.) Teschlert, H., Wessendorf, T.E. Automatisches CPAP. In: Schulz, H. (Hrsg.) Kompendium Schlaufmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Ecomed-Verlagsgesellschaft, Landsberg, 1997; XIV - 3.5, 1-7
 - 50.) Toohill, R.J., Kuhn, J.C. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997; 103: 1005-1065
 - 51.) Vantrappen, G.J., Janssens, J. Pathophysiology and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(Suppl. 165): 7-12
 - 52.) Wienbeck, M., Barnert, J. Epidemiology of reflux disease and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroent* 1989; 24: 7-13
 - 53.) Wo, J.M., Grist, W.J., Gussack, G., Delgaudio, J.M., Waring, J.P. Empiric trial of high-dose omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2160-2165

Stres, anxietate, tulburări de somn



Denumirea comercială a medicamentului: SEDATIF PC® comprimate. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Un comprimat conține: Aconitum napellus 6 CH 0,5 mg, Belladonna 6 CH 0,5 mg, Calendula officinalis 6 CH 0,5 mg, Chelidonium majus 6 CH 0,5 mg, Abrus precatorius 6 CH 0,5 mg, Viburnum opulus 6 CH 0,5mg. Excipienti: zahăr 225,0 mg și lactoză 72,0 mg. **Indicații terapeutice:** SEDATIF PC® este un medicament homeopat utilizat, în mod tradițional, în tratamentul stării de anxietate și de emotivitate, dar și în cazul tulburărilor de somn. **Doze și mod de administrare:** SEDATIF PC® se administrează pe cale orală. Adulți și copii: 2 comprimate de 3 ori pe zi. Comprimatul se dizolvă încet în cavitatea bucală (nu se înghite) încet până la dizolvarea completă a acestuia sau se dizolvă în puțină apă. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienti. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** La copiii sub 6 ani, datorită formei farmaceutice, există riscul de sufocare. De aceea se recomandă dizolvarea comprimatului în lichid înainte de administrare. Deoarece SEDATIF PC® conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece SEDATIF PC® conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Numărul autorizației de punere pe piață:** 7845/2006/01. **Data primei autorizații sau a reînnoorii autorizației:** Reînnuirea autorizației: Decembrie 2006. **Data revizuirii textului:** Decembrie 2006. Medicament liberat fără prescripție medicală. Pentru informații suplimentare consultați rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil la cerere. **Acest material promotional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.**

Nocturnal gastroesophageal reflux as a cause of treatment-refractory chronic laryngitis - mechanism and management

Martin Konermann¹, Johannes Heimbucher²

1. Marienkrankenhaus Medical Clinic, Kassel

2. Marienkrankenhaus Surgical Clinic, Kassel

Chronic laryngitis and chronic hoarseness have a prevalence of 3-5% and are common disorders with multi factorial genesis (Tab. 1). Among other factors, gastrolaryngeal reflux has already been pointed out early as a cause (41), being based in gastroesophageal reflux disease (GERD) (20, 25). Its prevalence is estimated in the Western world today at 5 to 20% (13, 50, 52). About 30% of adults with GERD suffer from gastric laryngitis (25), children even up to 60% (8). The peak incidence of the disease appears in the 6th decade of life.

Patients with chronic laryngitis and chronic hoarseness have a number of very unpleasant symptoms (Tab. 2), which may affect their quality of life and social interaction skills (1, 13, 31, 47). The significance of the often underlying gastrolaryngeal reflux yet is beyond a purely symptomatic disease. There is increasing evidence that the reflux also plays an etiologically significant role for benign and malignant tumors of the larynx (1, 4, 17, 31, 47), as it is already known to do for esophageal carcinoma (32).

10 to 30% of patients do not respond properly or at all (6, 20, 51) to **standard therapy**, which consists in the administration of proton pump inhibitors and prokinetic agents (1, 9, 20, 42, 44, 45, 50, 53). This is primarily discussed to be caused

Tab. 1 Causes of chronic laryngitis

Inflammatory	- bacterial - viral
Thermic	- hyperthermia - hypothermia
Chemical	- acid - base - proteolytic enzymes
Mechanical	- frequent vomiting (e.g. pregnancy) - increased intra-abdominal pressure - thoracic suction mechanism

Correspondence address:

Prof. Dr. med. Martin Konermann

Medizinische Klinik, Marienkrankenhaus

Marburger Str. 85, 34127 Kassel, Deutschland

Tel. +4956180731200, fax +4956180734200

E-mail m.konermann@marienkrankenhaus-kassel.de

by the reflux of gastric proteolytic acting enzymes and alkaline bile (31, 34, 37).

Nocturnal reflux has been scarcely considered as a cause of laryngopharyngeal reflux. However, due to the particularities of esophageal motility and clearance, but also of breathing during sleep, nocturnal reflux seems to play a major etiological role (3, 21, 23, 35, 46). There is increasing evidence that it is **of special importance for the development of therapy-refractory reflux**. In our caseload, of almost 700 patients with laryngopharyngeal reflux, 10% did not respond **at all** to proton pump inhibitor therapy, and almost all of them experienced disorders of the respiratory mechanics associated with reflux during sleep. This finding represents the interface for the role which sleep specialists, in addition to ENT physicians and gastroenterologists, also play in the diagnosis and treatment of this disease. In the following, we will display the pathophysiology, diagnosis, and known therapeutic options.

Pathophysiologic basics

Gastroesophageal reflux

The gastroesophageal reflux is the **result** of various pathophysiological conditions (Tab. 3). The barrier between the stomach and esophagus is represented by the lower esophageal sphincter.

Its morphological or functional incompetence is a prerequisite for the reflux, often as a result of congenital or acquired **hiatus** hernia. Insufficient esophageal clearance as a result of motility disorders of the esophagus, or lack of **salivary flow** (12, 51) **plays a role as well**. In alkaline reflux, which is rare, but not less aggressive than the acid one, incompetence of the pylorus or its operative treatment (Billroth II surgery, gastrectomy) is added as causal basis. Other factors, such as increased intra-abdominal pressure in obesity, eating behaviors, high coffee or alcohol consumption and drug use also play an important role.

Gastrolaryngeal reflux

The additional requirement for a gastrolaryngeal reflux is the overcoming of the upper esophageal sphincter, which is a much stronger barrier than the lower one (14). Thus, additional pathophysiological mechanisms are needed for a reflux of gastric contents into the larynx. Among other things, it seems that disorders of esophageal motility play an even larger role than in the **solely** gastroesophageal reflux (16).

Nocturnal reflux

During the day a certain amount of reflux is physiological and unproblematic, **if an intact** esophageal clearance **is given** (10). Sleep is normally free of reflux (10). However, there are a number of patients who experience severe reflux episodes especially during sleep. This is facilitated by the horizontal body position and increased intra-abdominal pressure especially in obese patients. In addition, sleep leads to physiological relaxation of the sphincter and physiologically reduced clearance due to reduced salivation and esophageal motility (38).

As an additional pathomechanism, increased

breathing work through obstruction of the upper airways often appears, the **symptoms** being snoring, hypopneas or apneas. The underlying mechanism is a collapse in the pharyngeal muscle (7), which from a **fluid** dynamics point of view **constitutes** a "Starling Resistor" (49). The restriction of the respiratory flow depends on the **scale** of the collapse. Overcoming this flow barrier by increased breathing work produces a decreased inspiratory intra-thoracic pressure, which is **inversely proportional** to the cross section of the pharynx (Figure 1).

The negative pressure in the chest creates a suction mechanism that can lead to a **reflexory** relaxation of the lower and upper esophageal sphincter (27). The deeper lying diaphragm also increases intra-abdominal pressure at the same time, **leading to a possible pressure gradient of more than 100 mm Hg between the abdomen and chest**. In addition to the other predisposing factors already mentioned, this seems to favor the gastroesophageal reflux as well.

It is known that patients with sleep apnea have an increased prevalence of nocturnal reflux (19, 28), but it is also more common in mere **snorers**. It can lead to a significant reduction in sleep quality (29). Although the direct correlation between increased work of breathing and reflux events has not yet been demonstrated in small studies (39), the pathophysiological background is obvious, and it seems that it plays a particularly important role in overcoming the upper esophageal sphincter (27). Thus, the physiological characteristics of sleep, the increased breathing work and snoring during the consecutive gastrolaryngeal reflux play an important role in the pathogenesis of chronic gastric laryngitis.

The specific pathogenetic mechanisms of reflux during sleep have so far not been studied extensively yet. But according to our experience with 700 patients, they might possibly be one of the reasons for the failure of conventional treatment strategies for laryngopharyngeal reflux. From this, new therapeutic approaches may result.

Helicobacter pylori

One third of our patients had a gastric infection with *Helicobacter pylori*, but a **detection** of

Tab. 2 Symptoms of chronic laryngitis and chronic hoarseness

- Globus sensation
- Throat pain
- Vocal distress
- Hoarseness
- Vocal distress during singing
- Chronic inflammation of the larynx
- Laryngeal neoplasia

colonisation in the laryngeal tissue did not succeed. The role of this organism in the formation and **preservation** of chronic laryngitis is still controversial (11, 24) and must be **examined** in further studies.

Diagnosis

ENT presentation

The first contact of the patient with chronic laryngitis and voice disorders is commonly with the otolaryngologist. The physician should take a history based on reflux symptoms, which only occur in about 40% of patients (31), and inquire for evidence of increased work of breathing at night. In the obligatory laryngoscopy, it is essential to look for signs of chemical alteration of the entrance to the esophagus and larynx, which should not escape the trained eye (1, 22). A histology of the larynx, and possibly also of the glottis should be performed. It often shows eosinophilic infiltration in reflux patients (22, 34). If there is a suspicion of laryngopharyngeal reflux, the matter is referred to gastroenterologists.

Gastroenterology

An upper endoscopy is self-evident, including histological samples from the stomach and esophagus. Often, there are neither macroscopic nor microscopic mucosal alterations in the upper gastrointestinal tract. Then, a long-term pH monitoring can be performed that can differentiate the reflux type. Distinction is

made between "the type of incompetent lower esophageal sphincter" with short duration of the frequent reflux phases that occur mainly during the day, and the "clearance type" with prolonged pH-lowering in the esophagus, which is mainly to be found during the night (10). An esophageal manometer measurement may be helpful for differentiating dysmotility, and is especially valuable when planning a surgical reflux therapy (2, 18).

The value of pH-meter measurement in the primary diagnosis of laryngopharyngeal reflux is very controversial. Firstly, the gastroesophageal reflux is not constant, but it is the result of variable pathophysiological conditions (10). On the other hand, most commercially available pH-meters have great difficulty with the detection of alkaline reflux, and gastric proteolytic enzymes, which also have a significant etiological role (31, 34, 37), are not covered at all. In addition, the lifestyle, especially consumer behavior of the patient is often very different during pH-metry than in their daily lives, so that the measurement does not reflect findings (15). Therefore, some authors consider pH-meter measurement primarily unnecessary (5, 42), since by medical history and laryngoscopy, an empirical high-dose proton pump inhibitor therapy can be initiated (1, 36, 37, 44, 53). In case of failure, further diagnostic means are recommended.

Sleep medicine

This advanced diagnostic method has been only scarcely taken into consideration so far.

Tab. 3 Causes of gastroesophageal reflux

Morphology	Hiatal hernia	- innate
		- acquired
Obesity		
Function	incompetent esophageal sphincter	
	dysfunctional clearance	
	nocturnal breathing efforts	- snoring - obstructive sleep apnea
Exogenous influence	Alimentary causes	- acid, sweets, spices, fat, coffee, alcohol, carbon dioxide, fried substances, cough lozenges
	eating late at night	
	nicotine	
	medicine	- theophyllin, calcium antagonists, nitrates, caffeine, anticholinergic drugs, adrenergic drugs, prostaglandins

Tab. 4 Basics of GERD therapy

Weight loss
Alcohol and nicotine abstention
Frequent, small meals
No meals at night
Nightly vertical positioning of upper body
Avoidance of medicinal products that might trigger reflux

It consists in actigraphy studies and should be strictly carried out if there is anamnestic evidence of increased **breathing work** at night, or in the case of failure of conventional therapy. It can be firstly performed on an outpatient basis, then in a sleep laboratory according to the rules of professional societies (ASDA, DGSM), and should be conducted at reasonable suspicion of existence of a nocturnal airflow obstruction. As part of polysomnography, pH-meter and manometer measurements of the esophagus might be helpful for the detection of reflux and increased work of breathing at night. A fiber glass somnoscopy (esophagolaryngoscopy during sleep) of the larynx and esophagus can immediately demonstrate the reflux, and if necessary, make bile particles visible. In addition, the chemical analysis of extracted laryngeal fluid allows the direct detection of acid, pepsin or bile. The disadvantage is that this method brings a certain discomfort to the patient, and thus reduces the quality of sleep (48), so that it often is performed in propofol-induced sleep.

In about 10% of our patients for whom conventional therapy with proton pump inhibitors and prokinetics has been unsuccessful, a nocturnal reflux was detected in association with an increased work of breathing by pharyngeal obstruction in almost all cases.

Therapy

Medical Management

The general principles of reflux treatment (Tab. 4) must be respected. Pharmaceutically, strong antacids, mainly proton pump inhibitors, are used in high doses, and, especially if there are any indications of esophageal dysmotility, prokinetic agents should be used as well (12, 51). After 4-6 weeks of therapy, laryngoscopic and phoniatric inspection must be carried out. If successful, the treatment should initially be conducted over

several months, then tentatively tapered off. The indication for long-term treatment with proton pump inhibitors is still very controversial, as long-term side effects of this class of substances are not yet conclusively known, and there is evidence that there may be an increased incidence of cardia- and esophageal carcinoma with long-running use of proton pump inhibitors (11, 32). In the case of persistence of reflux symptoms after discontinuation of antacid therapy, surgical procedures might be taken into question in the future (2, 18, 26, 40).

Therapy of increased nocturnal respiratory effort

Upon failure of medical therapy or a history of clear existing evidence of sleep-related breathing disorder, an experiment with nocturnal positive pressure ventilation (nCPAP) is promising. Almost all of our patients with omeprazole therapy failure, where an increased nocturnal respiratory effort could be detected, clearly benefited from this type of therapy. The indications and adjustment of machines cannot follow the existing criteria for sleep-related breathing disorders in this case (33), as they reflect only the suppression of relevant respiratory disorders, and do not pay attention to nocturnal reflux (19, 28, 29). In our patients, the CPAP mask pressure was adjusted so that all respiratory disorders during sleep were suppressed.

The question of whether a self-adjusting nCPAP device (30, 49) brings any advantages compared to a fixed pressure mask is still open. In theory, this is true because reflux can vary greatly depending on respiratory effort during the night, and therefore, a high mask pressure is not always required for its suppression. The comfort and therefore the acceptance of the treatment are correlated with the mask pressure (30). We have so far used a self-adjusting system (Somnosmart, Fa. Weinmann,

Hamburg) in 10 patients. However, acceptance and compliance were excellent in almost all our patients, even with a fixed mask pressure, and the subjective benefit was clearly demonstrated. The outcomes of the objective control conducted in our caseload also underscore the value of this sophisticated treatment, but the long-term results are not yet known.

In the treatment of snoring, intraoral anti-snoring devices play a certain role (43). Whether they are able to suppress snoring associated with nocturnal reflux is yet to be determined.

Surgical Therapy

In patients who cannot cope with drug or machine treatment, the possibility of surgery should be considered. With the introduction of minimally invasive methods, fundoplication has become significantly more reliable and secure (2, 18, 26, 40). This method should be considered especially in the case of younger patients, because, as mentioned, the long-term results of proton pump inhibitor treatment are not yet known, and nCPAP therapy which usually has to be performed for life, causes significant impairment of patient's quality of life.

Conclusions and future perspectives

Chronic laryngitis and hoarseness represents a significant disease, with high prevalence probably from both symptomatic and the prognostic point of view. A hitherto neglected but essential cause, especially of treatment failures, seems to lie in the nocturnal gastrolaryngeal reflux, obviously supported by increased work of breathing during night sleep. To prove this theory, we have started a prospective, multicenter, randomized study to clarify the etiologic relationships and therapeutic possibilities. A thorough ENT, gastroenterology and somnology diagnostic with the aim of a drug, machine or surgical treatment is imperative, and shows - based on the subjective benefits of patients - a high level of acceptance and compliance.

Bibliography

- 1.) Ahuja, V., Yencha, M.W., Lassen, L.F. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 1999; 60: 873-880, 885-886
- 2.) Alexander, H.C., Hendler, R.S., Seymour, N.E., Shires, G.T. Laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg* 1997; 63: 434-440
- 3.) Berger, M.S. Throat disorders. *Prim Care* 1998; 25: 685-699
- 4.) Borkowski, G., Sommer, P., Stark, T., Sudhoff, H., Luckhaupt, H. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 370-372
- 5.) Bouchard, S., Lallier, M., Yazbeck, S., Benoussan, A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1053-1056
- 6.) Bough, I.D., Sataloff, R.T., Castell, D.O., Hills, J.R., Gideon, R.M., Spiegel, J.R. Gastroesophageal reflux laryngitis resistant to omeprazole therapy. *J Voice* 1995; 9: 205-211
- 7.) Condos, R., Norman, R.G., Krishnasamy, I., Peduzzi, N., Goldring, R.M., Rapoport, D.M. Flow limitation as a noninvasive assessment of residual upper-airway resistance during continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 475-480
- 8.) Contencin, P., Gumpert, L., Kalach, N., Dogliotti, M.P. Chronic laryngitis in children: the role of gastroesophageal reflux. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999; 116: 2-6
- 9.) Couturier, D., Abitbol, V. Gastroesophageal reflux in the adult: initial therapeutic strategy. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 180-186
- 10.) DeMeester, T.R., Johnson, L.F., Joseph, G.J., Toscano, M.S., Hall, A.W., Skinner, D.B. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459-470
- 11.) Dent, J. Helicobacter pylori and reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (Suppl. 2): S51-S57
- 12.) Dent, J., Holloway, R.H., Tooili, J. Mechanism of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *GUT* 1988; 29: 1020-1028
- 13.) El-Serag, H.B., Sonnenberg, A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-760
- 14.) Euler, A.R. Upper respiratory tract complications of gastroesophageal reflux in adult and pediatric-age patients. *Dig Dis* 1998; 16:111-117
- 15.) Fass, R., Hell, R., Sampliner, R.E., Pulliam, G., Graver, E., Hartz, V., Johnson, C., Jaffe, P. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2263-2269
- 16.) Fouad, Y.M., Katz, P.O., Hatlebakk, J.G., Castell, D.O. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1464-1467
- 17.) Freije, J.E., Beatty, T.W., Campbell, B.H., Woodson, B.T. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 1996; 17: 386-390
- 18.) Fuchs, K.H., Freys, S.M., Heimbucher, J., Fein, M., Thiede, A. Pathophysiologic spectrum in patients with gastroesophageal reflux disease in a surgical GI-function laboratory. *Diseases of the Esophagus* 1995; 8: 211-217
- 19.) Graf, K.I., Karaus, M., Heinemann, S., Körber, J., Dorow, P., Hampel, K.E.

- Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 689-693
- 20.) Gumpert, L., Kalach, N., Dupont, C., Contencin, P. Hoarseness and gastroesophageal reflux in children. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 49-54
 - 21.) Hanson, D.G., Kamel, P.L., Kahrilas, P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 550-555
 - 22.) Iyer, V.K., Pearman, K., Raafat, F. Laryngeal mucosal histology in laryngomalacia: the evidence for gastro-oesophageal reflux laryngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49: 225-230
 - 23.) Jacob, P., Kahrilas, P.J., Herzon, G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 1991; 100: 305-310
 - 24.) Jaspersen, D., Weber, R., Diehl, K.L., Kind, M., Arps, H., Draf, W. Is chronic laryngitis associated with Helicobacter pylori? Results of a prospective study. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 369-372
 - 25.) Jaspersen, D., Weber, R., Hammar, C.H., Draf, W. Effect of omeprazole on the course of associated esophagitis and laryngitis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 765-767
 - 26.) Kauer, W.K.H., Peters, J.H., DeMeester, T.R., Heimbucher, J., Ireland, A.P., Bremner, C.G. A tailored approach to antireflux surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 141-147
 - 27.) Kern, M., Bardan, E., Arndorfer, R., Hofmann, C., Ren, J., Shaker, R. Comparison of upper esophageal sphincter opening in healthy asymptomatic young and elderly volunteers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 982-989
 - 28.) Kerr, P., Shoenut, J.P., Millar, T., Buckle, P., Kryger, M.H. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101: 1539-1544
 - 29.) Konermann, M., Sanner, B., Kopp, H., Burmann-Urbaneck, M., Donat, A. Nocturnal gastroesophageal reflux in hypersomnic patients without sleep related breathing disorder. *Somnologie* 1998; 2: 3-7
 - 30.) Konermann, M., Sanner, B., Vyleta, M., Laschewski, F., Grötz, J., Sturm, A., Zidek, W. Comparison of conventional and self-adjusting nCPAP treatment in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1998; 113: 714-718
 - 31.) Koufman, J.A. 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* 1991; 101(Suppl. 53): 1-78
 - 32.) Lagergren, J., Bergstrom, R., Lindgren, A., Nyren, O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831
 - 33.) Loube, D.I., Gay, P.C., Strohl, K.P., Pack, A.I., White, D.P., Collop, N.A. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1999; 115: 863-866
 - 34.) Ludemann, J.P., Manoukian, J., Shaw, K., Bernard, C., Davis, M. Effects of simulated gastroesophageal reflux on the untraumatized rabbit larynx. *J Otolaryngol* 1998; 27: 127-131
 - 35.) Mark, J.D., Brooks, J.G. Sleep-associated airway problems in children. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 907-918
 - 36.) Metz, D.C., Childs, M.L., Ruiz, C., Weinstein, G.S. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 41-46
 - 37.) Ormseth, E.J., Wong, R.K. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2812-2817
 - 38.) Orr, W.C., Johnson, L.F., Robinson, M.G. The effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology* 1984; 86: 814-819
 - 39.) Penzel, T., Becker, H.F., Brandenburg, U., Labunski, T., Pankow, W., Peter, J.H. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999; 14: 1266-1270
 - 40.) Peters, J.H., Heimbucher, J., Kauer, W.K.H., Incarbone, R., Bremner, C.G., DeMeester, T.R. Clinical and physiologic comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 385-393
 - 41.) Pesce, G., Caligaris, F. Posterior laryngitis in the pathology of the digestive system. *Arch Ital Laringol* 1966; 74: 77-92
 - 42.) Richter, J.E. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: the case for aggressive diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 1997; 64: 37-45
 - 43.) Schönhöfer, B. Stellenwert intra- und extraoraler Hilfsmittel in der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe und des Schnarchens. In: Schulz, H. (Hrsg.) Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Ecomed-Verlagsgesellschaft, Landsberg, 1997; XIV - 2, 1-4
 - 44.) Shaw, G.Y., Searl, J.P. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux before and after treatment with omeprazole. *South Med J* 1997; 90: 1115-1122
 - 45.) Shaw, G.Y., Searl, J.P., Young, J.L., Miner, P.B. Subjective, laryngoscopic, and acoustic measurements of laryngeal reflux before and after treatment with omeprazole. *J Voice* 1996; 10: 410-418
 - 46.) Shoenut, J.P., Kerr, P., Micflikier, A.B., Yamashiro, Y., Kryger, M.H. The effect of nasal CPAP on nocturnal reflux in patients with aperistaltic esophagus. *Chest* 1994; 106: 738-741
 - 47.) Smullen, J.L., Lejeune, F.E. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J La State Med Soc* 1999; 151: 115-119
 - 48.) Smurra, M.V., Rodenstein, D.O. Upper airway imaging in sleep apnoea syndrome: clinical applications. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 520-523
 - 49.) Teschler, H., Wessendorf, T.E. Automatisches CPAP. In: Schulz, H. (Hrsg.) Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Ecomed-Verlagsgesellschaft, Landsberg, 1997; XIV - 3.5, 1-7
 - 50.) Toohill, R.J., Kuhn, J.C. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997; 103: 100S-106S
 - 51.) Vantrappen, G.J., Janssens, J. Pathophysiology and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(Suppl. 165): 7-12
 - 52.) Wienbeck, M., Barnert, J., Epidemiology of reflux disease and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroent* 1989; 24: 7-13
 - 53.) Wo, J.M., Grist, W.J., Gussack, G., Delgaudio, J.M., Waring, J.P. Empiric trial of high-dose omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2160-2165