

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus

**Effektivität einer PPI-Therapie
mit Esomeprazol (40 mg, 1x täglich)
bei laryngopharyngealem Reflux (LPR)**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jeannette Keller
Wolfenbüttel
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hjalmar Hagedorn

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Wolfgang Gebhard

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Oliver Reichel

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen
Prüfung:** 08.12.2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Einführung.....	1
1.2.	Grundlagen.....	2
1.2.1.	Die Larynxanatomie.....	2
1.2.2.	Ätiologie des LPR.....	5
1.2.2.1.	Physiologische Grundlagen.....	5
1.2.3.	Schutzmechanismen.....	7
1.2.4.	Klinische Symptome des LPR.....	9
1.2.5.	Diagnostik des LPR.....	9
1.2.6.	Therapie des LPR.....	14
1.2.7.	Vorgehen bei Verdacht auf LPR.....	17
1.3.	Fragestellung.....	19
2.	Methodik und Patientenauswahl.....	22
2.1.	Methodik.....	22
2.1.1.	Zweikanalige 24-h-pH-Metrie.....	22
2.1.1.1.	Diggitrapper.....	22
2.1.1.2.	Polygram 98.....	25
2.1.1.3.	Die zweikanalige Sonde.....	26
2.1.1.3.1.	Platzierung der Sonde.....	28
2.1.2.	Definition des Reflux Area Index (RAI).....	28
2.2.	Esomeprazol (Nexium®).....	30
2.2.1.	Wirkstoff.....	30
2.2.2.	Wirkmechanismus.....	31
2.2.3.	Metabolismus.....	32
2.2.4.	Wichtige Informationen über Esomeprazol (40 mg Nexium®).....	32
	Indikationen.....	32
	Kontraindikationen.....	33
	Nebenwirkungen.....	33

	Wechselwirkungen.....	33
2.3.	Patientenauswahl.....	33
2.3.1.	Patientenaufklärung.....	34
2.3.2.	Alter und Geschlecht der Patienten.....	34
2.3.3.	Hauptsymptome.....	35
2.3.4.	Laryngoskopische Hauptbefunde.....	35
3.	Ergebnisse.....	37
3.1.	Durchführung.....	37
3.2.	Statistische Auswertung.....	38
3.3.	Resultate.....	38
4.	Diskussion.....	41
4.1.	Methodik und Patientenauswahl.....	41
4.1.1.	Diagnostika.....	41
4.1.1.1.	Die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie als diagnostisches Tool.....	41
4.1.1.1.1.	Reflux Area Index (RAI)	43
4.1.1.2.	Laryngoskopie.....	45
4.1.1.3.	Probatorische PPI-Gabe – sinnvoll oder riskant?.....	47
4.1.2.	Kriterien der Patientenauswahl.....	48
4.2.	Ergebnisse.....	49
4.2.1.	Geeignete Therapie.....	49
4.2.1.1.	Dosierung von PPIs.....	49
4.2.1.2.	Veränderung laryngealer Befunde.....	52
4.2.1.3.	Veränderung von Lebensgewohnheiten (lifestyle modifications)...	54
4.2.1.4.	Placeboeffekt.....	54
4.2.1.5.	Non-Responder.....	55

5.	Zusammenfassung.....	58
6.	Anhang.....	60
7.	Abkürzungen.....	62
8.	Abbildungsverzeichnis.....	63
9.	Tabellenverzeichnis.....	66
10.	Literaturverzeichnis.....	67

1. Einleitung

1.1. Einführung

Das moderne Leben der heutigen Zeit ist häufig gekennzeichnet durch lange Arbeitstage ohne adäquate Mittags- und Ruhepausen, hohe Belastungen im Beruf und eine unausgewogene Ernährung. Eine Folge dieser Lebensumstände ist, dass Beschwerden wie Sodbrennen oder saures Aufstoßen bei einem Großteil der Bevölkerung mittlerweile zum Alltag gehören. Vielen Menschen ist dabei nicht bewusst, dass solche Symptome Ausdruck einer zunehmend verbreiteten Erkrankung sind, welche durch den Rückfluss von saurem Mageninhalt in die Speiseröhre verursacht und als Refluxerkrankung bezeichnet wird. Eine Form der Refluxerkrankung ist die sogenannte gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD). Mögliche Ursachen einer GERD sind fettiges Essen, wenig Bewegung und Übergewicht – typische Erscheinungen der heutigen Zeit. So konnte bei weiblichen Probandinnen sogar ein direkter Zusammenhang von Gewichtszunahme und dem Auftreten von GERD nachgewiesen werden [26]. Insbesondere in den letzten Jahrzehnten ist in den westlichen Industriestaaten ein deutlicher Anstieg von GERD feststellbar. Allein in amerikanischen Krankenhäusern ist die Behandlungsrate des gastroösophagealen Refluxes zwischen 1990 - 1993 und zwischen 1998 - 2001 von 1,7% auf 4,7% angewachsen [3]. Ein ähnlicher Trend konnte in Nord- und Mitteleuropa verzeichnet werden. Hier leiden mittlerweile rund 18 – 40% der Bevölkerung an den typischen Refluxbeschwerden wie Sodbrennen oder Regurgitation [17]. Es ist davon auszugehen, dass sich diese negative Entwicklung in den nächsten Jahren zunehmend fortsetzt, da die Ursachen wie schlechte Ernährung, mangelnde Bewegung und hauptsächlich sitzende Tätigkeiten im Beruf meist von den Betroffenen nicht geändert werden können. Diese Faktoren begünstigen wiederum das Entstehen von GERD. Zusätzlich zu GERD gewinnt jedoch noch eine weitere refluxbedingte Erkrankung zunehmend an Bedeutung. Da der Rückfluss des sauren Magensaftes oft nicht auf die Speiseröhre allein begrenzt bleibt, sondern auch den Kehlkopf, die Trachea, die Mundhöhle und sogar das Mittelohr erreichen kann, sind refluxbedingte Veränderungen im Bereich des Larynx, der oberen Atemwege und sogar an den Zähnen häufig ursächlich für unspezifische Beschwerden im Kopf-Hals-Bereich [25]. Diese refluxbedingte Erkrankung wird als laryngopharyngeale Refluxkrankheit (LPR) bezeichnet. Obwohl fast allen Hals-Nasen-Ohren(HNO)-Ärzten, Internisten und

Allgemein- bzw. Hausärzten das Krankheitsbild GERD gut bekannt ist, sind nur wenige Ärzte ausreichend über die Klinik, Diagnostik und Therapie von LPR unterrichtet [31]. Schätzungen zufolge können mittlerweile etwa 10 % aller Beschwerden, die zu einem Besuch eines HNO-Facharztes führen, auf LPR zurückgeführt werden [27]. Allerdings stellte Karkos et al. in einer Studie fest, dass die Behandlung von LPR durch die HNO-Ärzte meist nicht gemäß den internationalen Empfehlungen erfolgt. So verwenden nur wenige HNO-Ärzte geeignete Fragebögen, welche die Diagnosestellung von LPR stark erleichtern [31]. Zudem werden Medikamente zur Therapie des LPR häufig zu kurz, in einer zu geringen Dosis oder zu einem falschen Zeitpunkt (z.B. nach den Mahlzeiten anstatt davor) verabreicht. Doch gerade eine schnelle und vor allem richtige Diagnostik sowie eine adäquate Therapie erzielt in der Regel rasch eine Regeneration eventuell bestehender Schleimhautschädigungen des Larynx und kann somit zum Abklingen des Beschwerdebildes führen. Eventuelle chronische Folgeerkrankungen, wie eine chronische refluxbedingte Laryngitis, Asthma bronchiale und chronischer Reizhusten, können so meist verhindert werden. In den folgenden Abschnitten soll auf die klinischen Symptome, die Diagnostik und die Therapie von LPR näher eingegangen werden.

1.2. Grundlagen

1.2.1. Die Larynxanatomie

Der Kehlkopf bzw. Larynx besteht aus einem Kehlkopfskelett. Dieses Kehlkopfskelett wird aus mehreren Knorpeln (*Cartilago thyroidea*, *Cartilago cricoidea*, *Cartilagine arytenoideae*, *Cartilagine corniculatae*) gebildet (*Abbildung 1*), die über Gelenke und Muskeln verschieblich miteinander verbunden sind. Durch diese Struktur ergibt sich eine komplexe Larynxanatomie (*Abbildung 2 und Abbildung 3*). Im Binnenraum wird der Larynx durch zwei Schleimhautfalten in drei Hohlräume aufgeteilt. Diese Schleimhautfalten sind zum einen die *Plicae vestibulares* (Taschenbänder) und zum anderen die *Plicae vocales* (Stimmbänder). Der kraniale Hohlraum wird *Vestibulum laryngis* genannt und bildet den Kehlkopfeingang. Er ist nach kranial durch die *Epiglottis* und nach kaudal durch die *Plicae vestibulares* begrenzt. Im Übergang zum medialen Hohlraum, *Glottis*, befindet sich posterior, am Berührungspunkt der beiden *Cartilagine arytenoides*, die *Inzisura interarytenoidea*. Die Glottis liegt im mittleren

Teil des Larynx und wird nach kranial durch die Plicae vestibulares und nach kaudal durch die Plicae vocales abgeschlossen. Sie besitzt auf jeder Seite eine tiefe Einziehung, den *Sinus Morgagni*. Die posteriore Einziehung der Glottis unterhalb der Cartilagine arytenoides wird als *hintere Kommissur* bezeichnet. An die Glottis schließt sich nach kaudal die Cavitas infraglottica an, die in die Trachea übergeht [56].

Der Binnenraum des Larynx ist mit mehrreihigem respiratorischem Flimmerepithel ausgekleidet. Lediglich an der Epiglottis und an den Plicae vocales unterscheidet sich das Epithel. Die linguale Seite der Epiglottis ist von mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel bedeckt. Die Plicae vocales besitzen aufgrund der mechanischen Beanspruchung ein mehrschichtiges, teils verhorntes Plattenepithel [56].

Das Epithel des Larynx ist empfindlich hinsichtlich mechanischer und chemischer Beanspruchungen, was die Entstehung von Schleimhautläsionen, z.B. durch sauren Reflux, an dieser sensiblen anatomischen Struktur begünstigt.

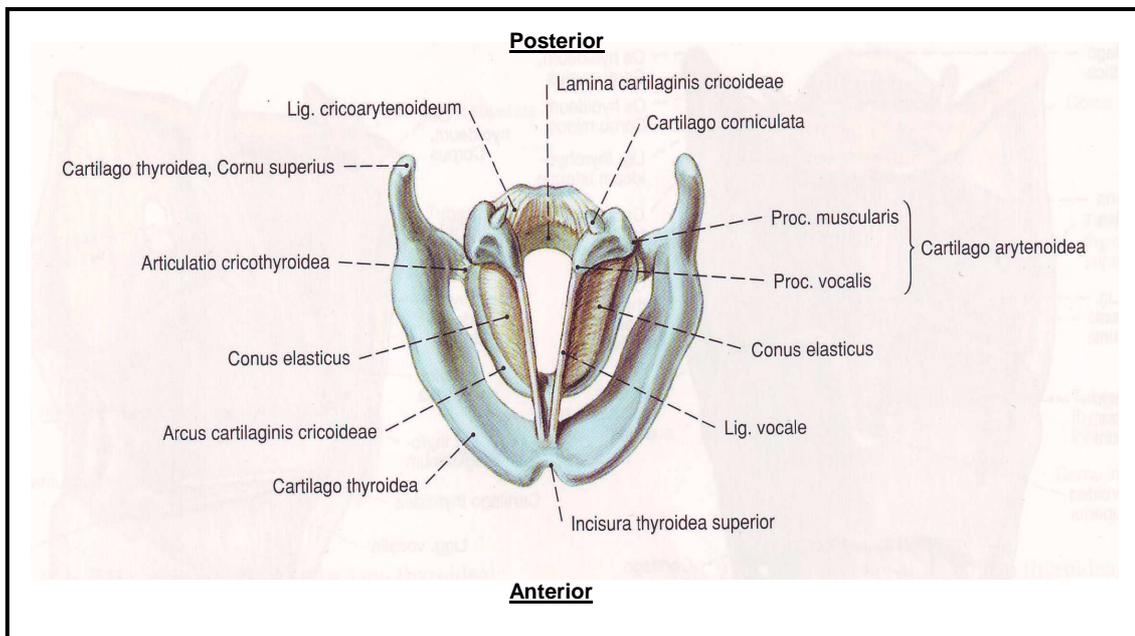


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Larynxskeletts (von kranial) [50]

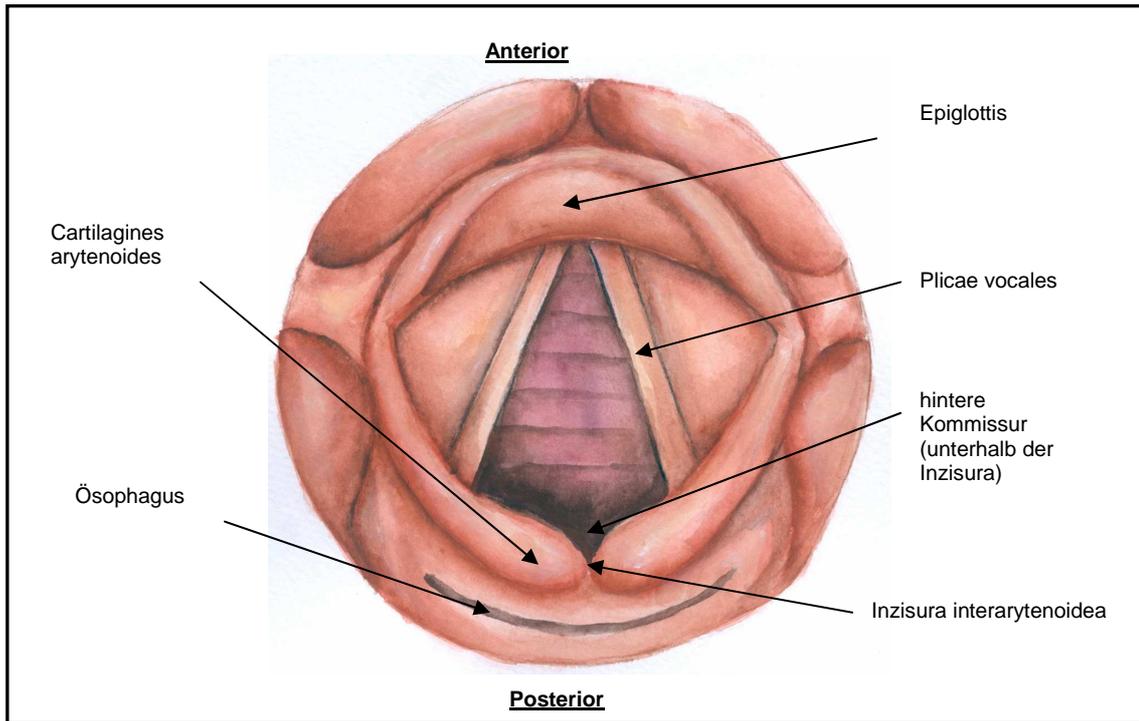


Abbildung 2: Schematische Zeichnung des Larynx (Aufsicht von kranial) [72]

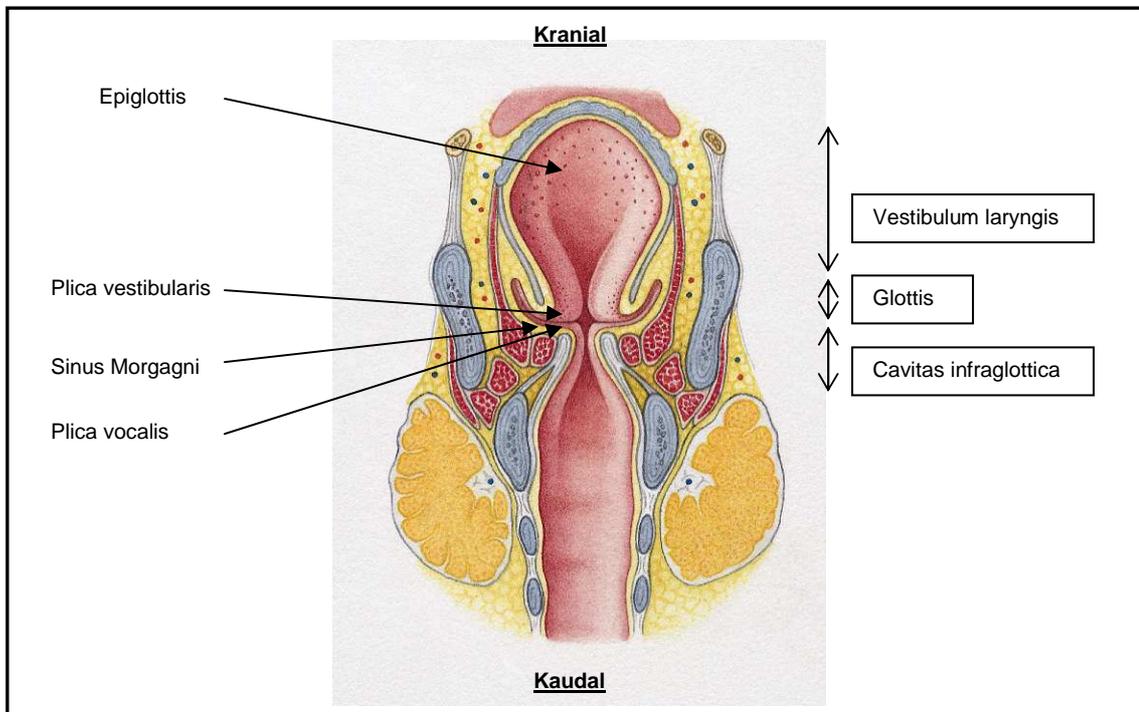


Abbildung 3: Frontalschnitt durch den Larynx [75]

1.2.2. Ätiologie des LPR

Die Ursache für LPR ist derzeit nicht eindeutig geklärt. In der aktuellen Literatur werden jedoch zwei Theorien diskutiert, die meist kombiniert auftreten sollen:

1. Durch die Dysfunktion des oberen Ösophagussphinkters kann der Mageninhalt beim Rückfluss direkt mit der Larynxschleimhaut in Kontakt kommen und diese schädigen [25, 35].
2. Der Rückfluss des Mageninhalts in den Ösophagus löst über sensible Rezeptoren in der Ösophagusschleimhaut einen vagalen Reflex aus, der chronischen Räusperzwang und/oder Husten verursacht. Diese andauernde mechanische Reizung ruft laryngeale Veränderungen und Beschwerden im Bereich des oberen Respirationstraktes hervor [25].

Weshalb der Rückfluss vom Mageninhalt zu Veränderungen an der Larynxschleimhaut führen kann wird deutlich, wenn die Zusammensetzung des Refluxats genauer betrachtet wird.

1.2.2.1. Physiologische Grundlagen

Die Hauptkomponenten des Magensaftes sind Salzsäure (HCl) [1, 2] und Pepsin [1, 2]. Die Salzsäure wird in den Parietalzellen (Exocrinocyti parietales) des Magencorpus und des Magenfundus produziert. Pepsinogen entsteht in den Magenhauptzellen (Exocrinocyti principales) des Fundus. Durch Kontakt mit dem sauren Magenmilieu wird Pepsinogen zu Pepsin aktiviert (*Abbildung 4*) [74]. Die Inaktivierung von Pepsin erfolgt physiologischer Weise im alkalischen Milieu des Duodenums.

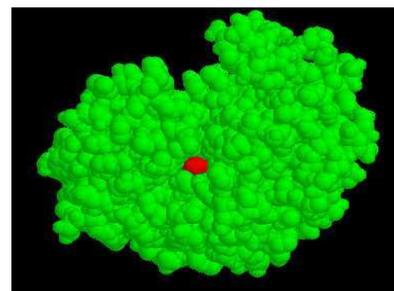
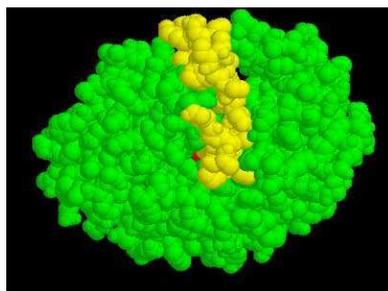


Abbildung 4: a) Pepsinogen [74]

b) Pepsin [74]

Der pH-Wert des Magensaftes liegt nüchtern bei etwa 1-2. Seine Hauptaufgabe ist die hydrolytische Spaltung von Peptiden. Kommt der stark saure Magensaft mit der Schleimhaut des oberen Respirationstraktes in Kontakt, können Veränderungen entstehen, die histologisch als Zellquellungen oder Zellnekrosen imponieren [63].

Nicht nur die gastrischen Komponenten des Magensaftes können Schäden an der Larynxschleimhaut verursachen. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei zu geringen Konzentrationen von Pepsin, welches Trypsin inaktiviert, Trypsin unabhängig vom pH-Wert histologische Veränderungen an der Schleimhaut des Larynx verursachen kann [10]. Die Vorstufe des Trypsins (Trypsinogen) (*Abbildung 5*) [24] wird im Pankreas gebildet. Durch Abspaltung eines Propeptids im Dünndarm entsteht Trypsin. Das pH-Optimum von Trypsin liegt bei 7,5 bis 8,5 [49].

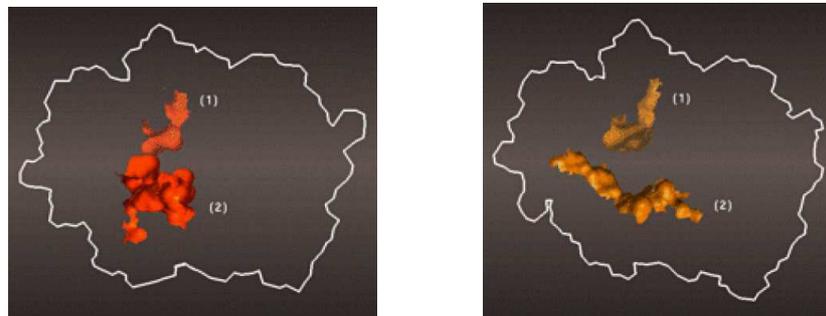


Abbildung 5: a) Trypsinogen [24]

b) Trypsin [24]

Zudem konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden, dass auch Gallensäuren Veränderungen an der Larynxschleimhaut hervorrufen können, wenn sie im Sinne eines galligen Refluxes den Kehlkopf erreichen [41]. Gallensäuren werden von Leberzellen aus Cholesterin synthetisiert. Es werden primäre (Cholsäure) (*Abbildung 6*) [74] und sekundäre (Desoxycholsäure, Lithocholsäure) Gallensäuren unterschieden. Desweiteren muss die konjugierte (Verknüpfung mit Glycin oder Taurin) von der unkonjugierten Gallensäure abgegrenzt werden. Die Gallensäuren haben die Aufgabe, Fette zu emulgieren und mittels Verschiebung des pH-Optimums Verdauungsenzyme zu aktivieren.

Unter physiologischen Bedingungen stehen dem Körper Mechanismen zur Verfügung, um die Larynxschleimhaut vor Schädigungen durch die oben genannten Substanzen zu schützen.

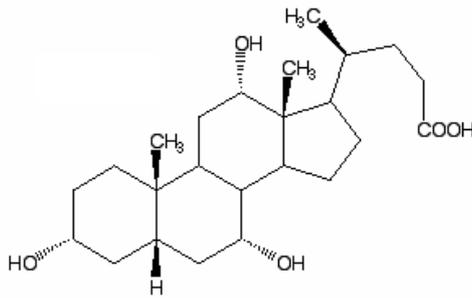


Abbildung 6: Cholsäure [74]

1.2.3. Schutzmechanismen

Um die schädigenden Einflüsse von aufsteigenden Verdauungssäften in einem gewissen Maße abpuffern zu können, stehen verschiedene Schutzmechanismen zur Verfügung. Zum einen sind dies natürliche Barrieren im Bereich des Ösophagus, zum anderen sind dies jedoch auch chemisch wirkende Substanzen, die der Neutralisation von Säuren dienen.

Insgesamt gibt es drei natürliche Barrieren im Bereich des Ösophagus, die den Rückfluss von Magensäure verhindern können [18, 59]:

1. der untere Ösophagussphinkter:
Er wird auch Kardie genannt und stellt den Eingang zum Magen dar. Durch die Abwärtsbewegung des Bolus im Ösophagus wird ein Wechsel von An- und Entspannung (Peristaltik) der Muskulatur erzeugt. Durch diesen Tonus wird der distale Ösophagussphinkter kontrahiert (bei Verdauungsvorgang oder Ruhephase) bzw. dilatiert (Nahrungsaufnahme).
2. die Ösophagusperistaltik:
Säureclearance durch Leerbewegungen des Ösophagus ohne Nahrung
3. der obere Ösophagussphinkter:
Er liegt auf Höhe des Ringknorpels (Cartilago cricoidea) und wird durch die Ringmuskulatur des Ösophagus und dem unteren Schließmuskel des Pharynx (M. constrictor pharyngis inferior) gebildet [56].

Zusätzlich stehen dem Körper auch chemisch wirkende Substanzen zur Neutralisierung von potentiell schädigenden Verdauungssäften zur Verfügung. Hier wäre das Metalloenzym Carboanhydrase III (CAIII) zu nennen [71]. Dies ist ein Protein, welches die Bildung von Hydrogencarbonationen in den Zellen der Ösophagus- und Larynxschleimhaut bewirkt. Der Wirkmechanismus funktioniert wie folgt [29]:



Ins Lumen sezernierte Hydrogencarbonationen können an Wasserstoffionen binden und somit durch Anhebung des pH-Werts neutralisierend wirken. Dieser protektive Mechanismus ist jedoch nur bedingt im Larynx vorhanden. Eine Konzentration von CAIII konnte nur in der hinteren Kommissur (*siehe Abbildung 2*) nachgewiesen werden [29]. Das Fehlen der CAIII z.B. an den Stimmlippen erklärt die Anfälligkeit dieser Region gegenüber aggressiver Agenzien. Im Ösophagus hingegen ist die Konzentration von CAIII hoch [29], was die erhöhte Resistenz des Ösophagus gegenüber dem sauren Refluxat erklärt.

Die Larynxschleimhaut wird zusätzlich durch sogenannte Muzine vor Entzündungen und Noxen geschützt. Ein Beispiel hierfür ist ein Muzin, das durch das Muzingen MUC5AC kodiert ist. Ist die Expression von MUC5AC vermindert oder gehemmt, steigt die Anfälligkeit der Larynxschleimhaut gegenüber schädigenden Reizen [29]. Es wird zunehmend deutlich, dass der Schutz des Larynx ein komplexes und vor allem funktionierendes System an biochemischen Komponenten voraussetzt, das jedoch zusätzlich durch den Aufbau des Epithels der Mukosa unterstützt wird. Um eine Schädigung hervorzurufen, muss das Refluxat zunächst eine biologische Epithelbarriere überwinden: den „Tight-Junction-Komplex“. Dieser ist für die Zell-zu-Zell-Kontakte verantwortlich und besteht im Larynx aus E-Cadherin, Occludin und Zonula occludens 1 (ZO-1). Diese Substanzen stammen aus der Familie der transmembranen Glykoproteine und sind für die Zellintegrität verantwortlich. Wird dieser Komplex zerstört, ist die Permeabilität der Schleimhaut erhöht und schädigende Substanzen, wie z.B. Salzsäure, können ungehindert in tiefere Gewebeschichten eindringen [20].

Als letzte biochemische Barriere ist die Pufferkapazität des Speichels zu nennen. Mit Puffern wie dem Bicarbonatpuffer oder dem Phosphatpuffer kann für eine gewisse Zeit in Anteilen des Pharynx und des Larynx ein physiologischer pH-Wert aufrechterhalten und so Schleimhautschädigungen verhindert werden. Der von den Speicheldrüsen

sezernierte „Epidermal Growth Factor“ (EGF) ist für eine schnelle Regeneration der Larynxschleimhaut verantwortlich [16]. Studien konnten zeigen, dass die Konzentration von EGF im Speichel von Patienten mit LPR vermindert ist [16]. EGF scheint daher eine bedeutende Rolle zum Schutz der Larynxschleimhaut vor refluxbedingten Schäden zu spielen. Zeigen all diese schützenden Mechanismen keine Wirkung, können Läsionen an der Hypopharynx-, Trachea- und Larynxschleimhaut entstehen und entsprechende Symptome beim Patienten verursachen.

1.2.4. Klinische Symptome des LPR

Die otorhinolaryngealen Symptome, die bei LPR auftreten, sind unspezifisch und lassen daher nicht sofort auf das Vorliegen von LPR schließen. Zu diesen Symptomen zählen chronischer Husten, Asthma, chronische Heiserkeit, Globusgefühl, Dysphagie, chronischer Räsperzwang, Halsschmerzen, chronische Sinusitis, postnasale Sekretion und Odynophagie [6, 8, 12, 35, 67]. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei etwa 50 % der Patienten mit Stimmveränderungen [7, 70] und sogar bei ca. 78 % der Patienten mit chronischer Heiserkeit [70] ein proximaler Reflux die Ursache der Symptome darstellt. Für den behandelnden Arzt kann eine genaue Diagnosestellung mitunter schwierig sein, da die gleichen Symptome ebenfalls von viralen oder bakteriellen Infekten, starker Stimmbeanspruchung (z.B. bei Sängern), Allergien, Rauchen oder Alkoholabusus verursacht werden können [18]. Daher ist zur Diagnosestellung eines LPR eine mitunter aufwendige und anspruchsvolle Diagnostik nötig.

1.2.5. Diagnostik des LPR

Die diagnostischen Möglichkeiten zum Nachweis von LPR sind vielfältig. An die Diagnose LPR muss gedacht werden, sobald sich ein Patient beim Arzt vorstellt, bei dem auch nach konventioneller Therapie – z.B. bei Verdacht auf viralen Infekt oder Allergie – weiterhin Beschwerden wie in *Kapitel 1.2.4.* beschrieben, vorliegen [18].

Um eine schnelle, einfache und zudem nicht invasive Diagnostik durchführen zu können, entwickelten Belafsky et al. den „Reflux Symptom Index“ (RSI) (*Tabelle 1*) [7]. In einem kurzen Fragebogen bewertet der Patient auf einer Skala von 0 (= keine

Probleme) bis 5 (= massive Probleme) seine bestehenden Beschwerden. Ergibt sich für den RSI ein Wert über 13, so gilt ein LPR als sehr wahrscheinlich (95 % Konfidenzintervall).

Vorteil dieses Diagnostikums ist die schnelle und unkomplizierte Durchführbarkeit in der Praxis. Da jedoch die Bewertung der Symptome allein vom subjektiven Empfinden des Patienten abhängt, ist die Aussagekraft dieses Diagnostikums nicht immer ausreichend. Es sollte nur zur Stellung einer Verdachtsdiagnose, nicht jedoch als endgültige Diagnostik bei Verdacht auf (V. a.) LPR, herangezogen werden.

Um eine reliable Diagnose stellen zu können, sollte initial immer eine Laryngoskopie durchgeführt werden. Liegt tatsächlich eine Schädigung der Schleimhaut aufgrund von LPR vor, so können sich hierbei vielfältige klinische Befunde zeigen. Zu diesen zählen Arytaenoidödeme und -erytheme, eine Hypertrophie der hinteren Kommissur (*Abbildung 7*), Stimmlippenödeme (*Abbildung 8*) und -erytheme, zäher Schleim im Larynx, Stimmlippengranulome, Ulzerationen [6, 15, 65], Leukoplakien der Stimmlippen [65], subglottische Stenosen [6] (*Abbildung 9*) und ein Pflastersteinrelief des posterioren Larynx [48] (*Abbildung 10*).

Wie sehr waren Sie in den letzten Monaten durch folgende Beschwerden beeinträchtigt? <i>Bitte geben Sie anhand der Punkteskala eine Einschätzung.</i>	0 = Kein Problem 5 = Massive Probleme.					
1. Heiserkeit oder Stimmprobleme	0	1	2	3	4	5
2. Räusperzwang	0	1	2	3	4	5
3. Schleim im Hals oder postnasale Sekretion	0	1	2	3	4	5
4. Probleme beim Schlucken von Nahrung, Flüssigkeit oder Tabletten	0	1	2	3	4	5
5. Hustenattacken nach dem Essen oder im Liegen	0	1	2	3	4	5
6. Atemprobleme oder Hustenattacken	0	1	2	3	4	5
7. Chronischer Hustenreiz	0	1	2	3	4	5
8. Fremdkörpergefühl im Hals	0	1	2	3	4	5
9. Sodbrennen, Brustschmerzen, saures Aufstossen	0	1	2	3	4	5
	TOTAL					

Tabelle 1: Der „Reflux Symptom Index“ (RSI) nach Belafsky et al.

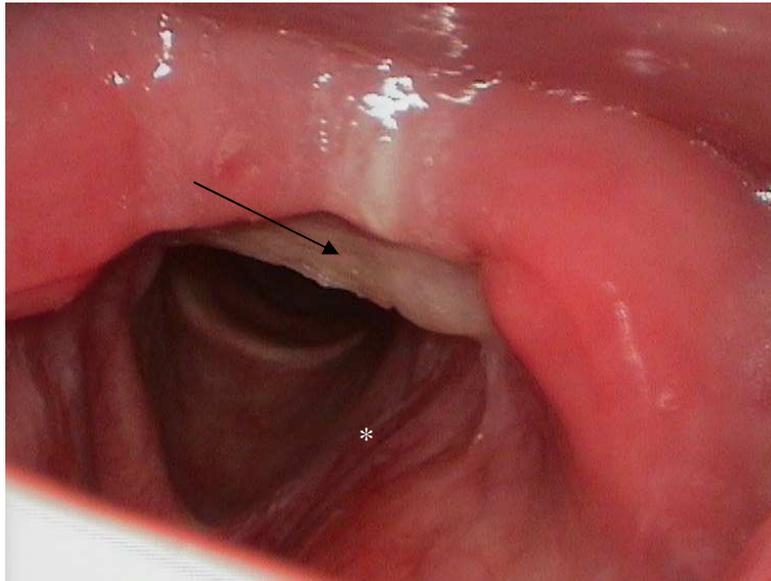


Abbildung 7: Larynx eines 48-jährigen männlichen Patienten, welcher unter einem pH-metrisch nachgewiesenen LPR leidet. Es zeigt sich eine massive Hypertrophie der posterioren Kommissur (Pfeil) – Bei dem Patienten besteht Zustand nach (Z. n.) Stimmlippenkarzinom mit Resektion der linken Stimmlippe (*)

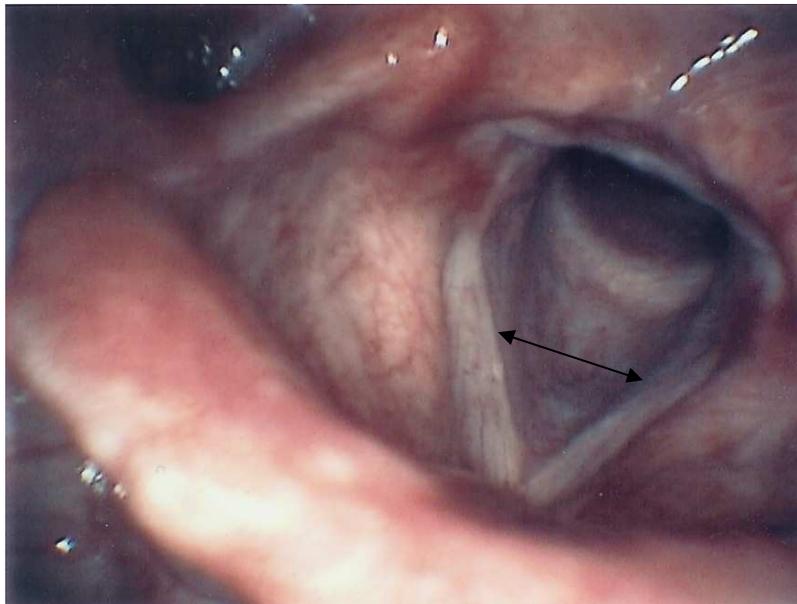


Abbildung 8: 33-jähriger LPR-Patient mit beidseitigem Stimmlippenödem (Pfeile)

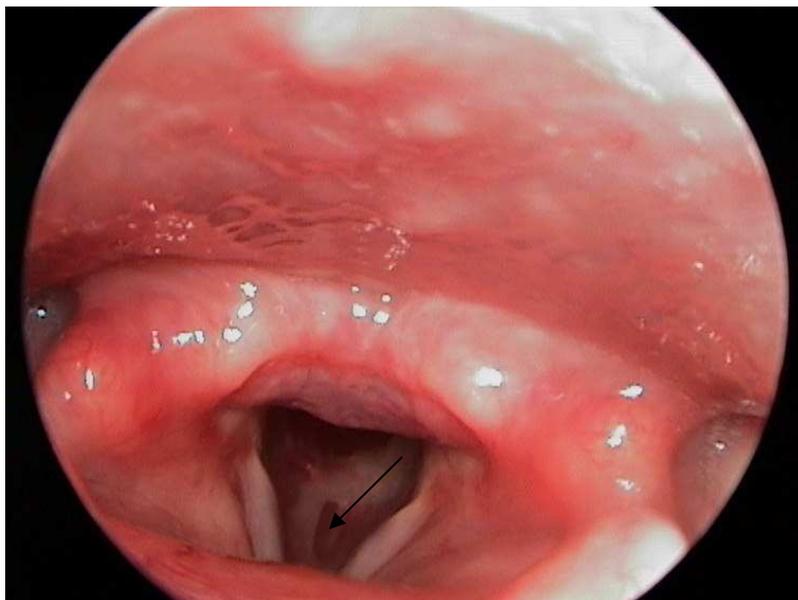


Abbildung 9: Larynx einer 38-jährigen Patientin mit subglottischer Stenose (Pfeil)

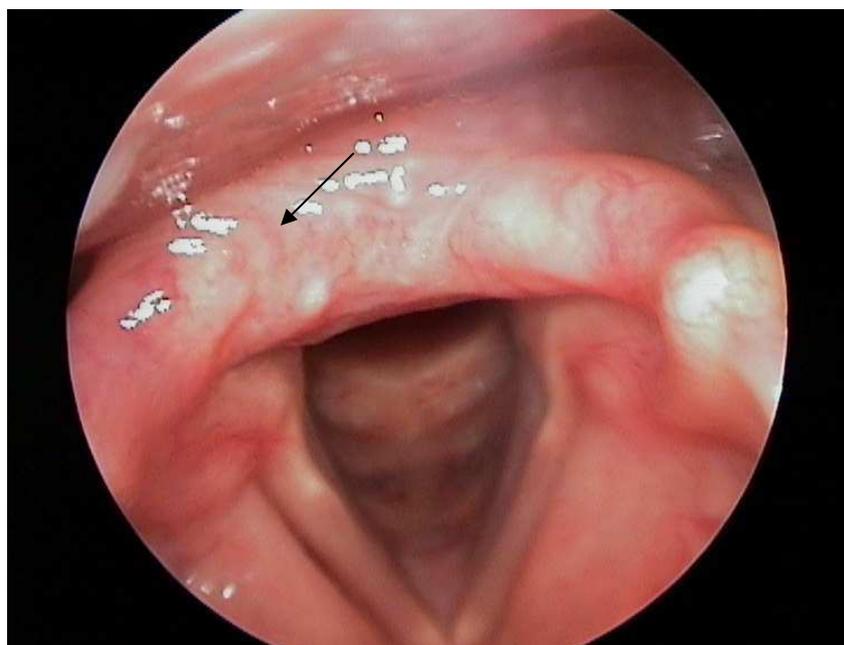


Abbildung 10: 64-jährige Patientin mit LPR und deutlich erkennbarem Pflastersteinrelief der Schleimhaut (Pfeil) im Bereich der Interarytaenoidregion („cobble stoning“)

Um Veränderungen, welche bei der Laryngoskopie erkennbar sind, dokumentieren zu können, führten Belafsky et al. 2001 einen Bewertungsindex, den „Reflux Finding Score“ (RFS), ein. Der RFS (*Tabelle 2*) [6] gibt dem behandelnden Arzt die Möglichkeit, eine objektivierbare und reproduzierbare Diagnostik durchzuführen. Mit diesem Score werden die laryngoskopischen Befunde erfasst, welche potentiell von LPR verursacht sind und noch während der Laryngoskopie vom durchführenden Arzt bewertet. Zu diesen Befunden zählen z.B. die ventrikuläre Obliteration (Verschluss des Sinus morgagni durch eine Stimmbandschwellung), erkennbare Stimmlippenödeme oder diffuse Larynxödeme, Erytheme oder Hyperämien im Larynx, Stimmlippengranulome oder zäher endolaryngealer Schleim. Auch die Hypertrophie der hinteren Kommissur wird bei der laryngoskopischen Untersuchung beurteilt. Je nach Schwere wird den Befunden ein Punktwert zugeordnet. Nach der Addition der Werte kann ein maximaler Wert von 26 erreicht werden. Laut Untersuchungen von Belafsky et al. ist bei einem $RFS > 7$ LPR sehr wahrscheinlich (95 % Konfidenzintervall) [6].

Ein großer Vorteil des RFS ist die reproduzierbare Bewertung der laryngoskopischen Befunde. Außerdem kann eine schnelle und genaue Verlaufskontrolle sowie eine Bewertung vor, während und nach einer Therapie erfolgen. Ein Nachteil ist jedoch, dass zur Bestimmung des RFS eine detaillierte Beurteilung des Larynx nötig ist, was eingehende Erfahrung des behandelnden Arztes mit der Untersuchungsmethode und das Vorhandensein eines Laryngoskops voraussetzt. Es gilt auch zu beachten, dass bei einigen Patienten, bei denen LPR-typische laryngoskopische Befunde dokumentiert wurden, bei der 24-h-pH-Metrie kein LPR nachgewiesen werden konnte [6]. Dies lässt darauf schließen, dass nicht bei allen Patienten mit typischen laryngealen Befunden eines LPR auch tatsächlich ein Reflux als Ursache ihrer Beschwerden zugrunde liegt.

Um aus der Menge von Patienten mit erhöhtem RFS und RSI diejenigen herausfiltern zu können, bei denen auch tatsächlich ein LPR als Ursache der klinischen Symptome und Befunde vorliegt, hat sich die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie als objektives Diagnostikum durchgesetzt. Sie wird von vielen Autoren auch als Goldstandard zur Diagnose des LPR angesehen [35, 53, 59]. Bei dieser Untersuchung wird dem wachen Patienten transnasal eine Messsonde mit einem proximalen und distalen Messpunkt in die Speiseröhre eingebracht. Über einen externen Datenträger werden an beiden Messpunkten über 24 Stunden die pH-Wertveränderungen aufgezeichnet. Ein entscheidender Punkt bei dieser Untersuchung ist die richtige Platzierung des oberen Messpunktes, ohne die keine brauchbaren Resultate der Messung zustande kommen. Dieser sollte kurz proximal des

oberen Ösophagusphinkters liegen. Die distale Messelektrode ist nur zur Erkennung von Artefakten wichtig. Sitzen die Sondenmesspunkte korrekt, können diverse Parameter - wie z.B. die Anzahl und Dauer der Refluxe, die Dauer des längsten Refluxes, die gesamte Zeit der pH-Metrie etc. - zur Diagnosestellung herangezogen werden. Für die Diagnostik von LPR hat sich der Reflux-Area-Index (RAI) [66] als reliabler Parameter etabliert. Er erfasst sowohl die Anzahl und Dauer der sauren Refluxe als auch den Grad des pH-Abfalls. Näheres hierzu siehe *Kapitel 2.1.2*.

Es wird ersichtlich, dass die Diagnosestellung eines LPR hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt stellt. Konnte durch die oben genannten Methoden der Verdacht auf LPR erhärtet werden, so sollte eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Ventrikuläre Obliteration	2 = teilweise 4 = komplett
Erythem/ Hyperämie	2 = nur im Bereich der Aryhöcker 4 = diffus
Stimmlippenödem	1 = gering 2 = mäßig 3 = ausgeprägt 4 = polypoid
Diffuses Larynxödem	1 = gering 2 = mäßig 3 = ausgeprägt 4 = obstruierend
Hypertrophie der hinteren Kommissur	1 = gering 2 = mäßig 3 = ausgeprägt 4 = obstruierend
Granulome/Granulationsgewebe	0 = nicht vorhanden 2 = vorhanden
Dicker endolaryngealer Schleim	0 = nicht vorhanden 2 = vorhanden

Tabelle 2: Der „Reflux Finding Score“ (RFS) nach Belafsky et al.

1.2.6. Therapie des LPR

Um schädigende Noxen auszuschalten und bereits bestehende Schleimhautläsionen zur Abheilung zu bringen, stehen verschiedene therapeutische Mittel zur Verfügung. Diese reichen von einfachen Veränderungen der Lebensgewohnheiten über eine medikamentöse Therapie bis hin zum operativen Eingriff. Die Wahl der Therapie hängt nicht zuletzt vom Schweregrad des bestehenden LPR ab. Ein schwacher LPR kann oftmals bereits durch das Ändern von gewissen Lebensgewohnheiten und das

konsequente Einhalten von Diäten therapiert werden [8, 35]. Hierzu können ein erhöhtes Liegen beim Schlafen, kein Essen und kein Trinken etwa 2 Stunden vor dem Zubettgehen [60], Gewichtsreduktion (via Diät), Nikotinkarenz sowie Vermeidung von Nahrungsmitteln, die die Säureproduktion im Magen anregen können (z.B. Cola, Kaffee, Wein oder ähnliches), beitragen. Führen diese Maßnahmen nicht zu einer Minderung der bestehenden Symptome, sollte sich eine medikamentöse Therapie anschließen. Es ist jedoch zu beachten, dass zusätzlich zu einer medikamentösen, konservativen Therapie auch eine Änderung der Lebensgewohnheiten sinnvoll scheint [4], da der Therapieeffekt durch diese Maßnahmen deutlich verstärkt werden kann. Für die medikamentöse Therapie haben sich folgende Substanzen bewährt:

- Antacida [6]
- H₂-Rezeptor-Antagonisten [6, 35]
- Protonen-Pumpen-Hemmer (PPI) [6, 35]
- prokinetische Substanzen [18]

Antacida sind schwache Basen oder Salze schwacher Säuren, die durch Pufferung der Magensäure eine vorübergehende, jedoch nicht dauerhafte Linderung von Refluxbeschwerden hervorrufen [49].

H₂-Rezeptor-Antagonisten hemmen die histaminvermittelte Magensäureproduktion (*siehe Abbildung 20 b, Seite 32*) [49]. Die Therapie hat sich jedoch als am wenigsten effektiv herausgestellt. Die Gabe von niedrig dosierten H₂-Rezeptor-Antagonisten stellt meist die erste medikamentöse Stufe der Refluxtherapie dar. Allerdings stellt sich bei vielen Patienten während einer solchen Therapie frühzeitig eine Toleranzentwicklung auf diese Substanzklasse ein [4]. Aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit und der Toleranzentwicklung werden sie daher meist nur in Kombination mit PPIs verabreicht [35].

Protonen-Pumpen-Hemmer haben sich als Goldstandard in der medikamentösen Therapie von GERD und LPR etabliert [35]. Sie hemmen die H⁺/K⁺-ATPase, die für den Transport von H⁺-Ionen ins Magenumen verantwortlich ist (*siehe Abbildung 20 a, Seite 32*), direkt und irreversibel [38]. Somit stehen zur Produktion von Salzsäure weniger H⁺-Ionen zur Verfügung.

Ebenfalls nicht dauerhaft wirksam scheinen die sogenannten prokinetischen Substanzen, obwohl diese in letzter Zeit häufiger zur Therapie des LPR diskutiert wurden [18]. Mit

ihrer Hilfe wird versucht, den Tonus des unteren Ösophagussphinkters zu erhöhen. Zusätzlich wird die Magenentleerung beschleunigt. Dies reduziert den Verbleib des sauren Mageninhalts auf ein Minimum und senkt somit die Wahrscheinlichkeit für einen Reflux in den Ösophagus [9]. Die eigentliche Magensäureproduktion wird durch die prokinetischen Substanzen jedoch nicht beeinflusst.

Sollte sich trotz aller aufgeführten Maßnahmen kein Therapieerfolg einstellen, bleibt dem behandelnden Arzt als letzte Konsequenz eine chirurgische Intervention, wobei der Erfolg der Methodik bei einer bestehenden medikamentösen Therapieresistenz fraglich ist [51]. Prinzipiell stehen zwei Operationstechniken zur Verfügung:

1. Wiederherstellung des Mageneingangs
2. Bildung eines Ventils zur Verbesserung der Sphinkterfunktion (Fundoplicatio)

Bei der Wiederherstellung des Mageneingangs wird der gastroösophageale Winkel rekonstruiert, indem der Magen an das vordere Bauchwandperitoneum fixiert wird.

Mit der zweiten Technik soll die Funktion des unteren Ösophagussphinkters verbessert werden. Hierzu wird aus der Magenfunduswand eine Falte gebildet, die um den distalen Sphinkter gelegt und an dieser Stelle fixiert wird (Fundoplicatio nach Nissen) (*Abbildung 11*) [22]. Aufgrund der unterschiedlichen Druckverhältnisse in Magen und Ösophagus entsteht eine Ventilfunktion, die den Rückfluss von Mageninhalt minimieren kann [22].

Bevor eine Therapie bei V.a. LPR eingeleitet wird, sollte die Diagnose gesichert sein, um unnötige Kosten für Medikamente einzusparen und eventuelle Nebenwirkungen (z.B. Haarausfall oder Blutbildveränderungen [8, 19, 73]) einer unnötigen Therapie zu verhindern. Hierfür haben sich an den verschiedenen Kliniken diverse Vorgehensweisen etabliert.



Abbildung 11: Fundoplicatio nach Nissen [76]

1.2.7. Vorgehen bei Verdacht auf LPR

Derzeit besteht für die Diagnostik und Therapie des LPR kein allgemein gültiges Schema. An der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität zu München hat sich folgendes Vorgehen bewährt:

Sollte sich bei der Untersuchung eines Patienten aufgrund typischer Symptome oder laryngoskopischer Befunde der Verdacht auf LPR ergeben, wird zur Sicherung der Diagnose zunächst eine 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchgeführt. Ergibt sich bei dieser Untersuchung ein RAI von $< 6,3$, so liegt wahrscheinlich kein LPR vor. Bestehen mindestens vier Wochen weiterhin die gleichen Beschwerden, wird eine erneute 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchgeführt, da eine Sensitivität der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie von 50 – 80 % für falsch-negative Messungen festgestellt werden konnte und somit falsche Messergebnisse möglich sind [52]. Wird ein RAI $> 6,3$ ermittelt, erhält der Patient über 2 Monate eine einmal tägliche (1-0-0) Dosis von 40 mg Esomeprazol (Nexium®). Bessern sich nach diesem Zeitraum die laryngoskopischen Befunde, wird die Therapie für weitere vier Monate fortgesetzt. Tritt keine Besserung ein, wird die Dosis von Esomeprazol auf zweimal täglich (1-0-1) 40 mg erhöht. Diese Therapie wird für zwei Monate durchgeführt. Nach diesen zwei Monaten wird erneut eine Laryngoskopie vorgenommen. Können verbesserte laryngeale Befunde dokumentiert werden, wird die Therapie für weitere vier Monate fortgesetzt. Zeigt sich keine Verbesserung der laryngealen Veränderungen, wird unter PPI-Therapie eine erneute 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchgeführt. Wird bei dieser Untersuchung ein RAI $< 6,3$ festgestellt, wird die begonnene Esomeprazol-Therapie für weitere vier Monate fortgesetzt. Liegt der RAI $> 6,3$ ist zu überlegen, ob eine weitere Erhöhung der PPI-Dosis indiziert ist oder ob chirurgisch im Sinne einer Fundoplicatio vorgegangen werden muss. In *Abbildung 12* ist das genaue Prozedere, wie es von der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU München bei Verdacht auf LPR vorgeschlagen wird, schematisch dargestellt [52].

Das von der HNO-Klinik der LMU München vorgeschlagene Vorgehen bei V. a. LPR unterscheidet sich von den Empfehlungen der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery [35], welche eine zweimal tägliche Dosierung von PPIs empfiehlt, und gründet auf den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, welcher die nun folgende Fragestellung zugrunde lag.

1.3. Fragestellung

An der HNO-Klinik der LMU München lag lange Zeit kein standardisiertes Vorgehen bei V. a. LPR vor. Deshalb stellte sich die Frage, wie Patienten, bei denen der Verdacht auf dieses Krankheitsbild fiel, diagnostisch und therapeutisch optimal versorgt werden könnten. Wie bereits zuvor erwähnt, stellen PPIs den Goldstandard in der medikamentösen Therapie von LPR dar [12, 35]. In der Literatur herrscht jedoch weder Einigkeit darüber, in welcher Dosierung diese verabreicht werden sollten, noch, welcher Wirkstoff am effektivsten ist und wie lang eine solche PPI-Therapie durchgeführt werden sollte. Aus diesem Grund führten Sen et al. eine Literaturrecherche durch, die einen umfassenden Überblick über den aktuellen Stand der Studien über Behandlungsmöglichkeiten von LPR verschafft. Es wird deutlich, dass aufgrund mangelnder Nachweise und Studien keine optimalen Angaben zu Dosierung und Dauer einer PPI-Therapie getroffen werden können [57]. Als Beispiel dieser kontroversen Diskussion kann zum einen die klinische Studie von Park et al. angeführt werden, in der nachgewiesen werden konnte, dass PPIs bei einer zweimal täglichen Dosierung besser wirken als bei einer oralen PPI-Therapie, die nur einmal pro Tag erfolgt [48]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Studie von DelGaudio und Waring, die wiederum nachweisen konnten, dass die einmalige Verabreichung eines PPIs (40 mg Esomeprazol, einmal täglich) bei Patienten mit LPR als eine adäquate Therapie angesehen werden kann. Sollten allerdings die Patienten nicht auf diese verminderte Dosierung ansprechen, empfehlen die Autoren ebenfalls eine zweimalige Gabe von Esomeprazol [15]. Hieraus wird deutlich, dass die exakte PPI-Dosis zur Therapie des LPR seit längerem Grundlage reger Diskussion zwischen erfahrenen HNO-Ärzten, Phoniater und Gastroenterologen ist.

Das derzeit geläufigste Therapievorgehen folgt den Empfehlungen der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS), die eine zweimal tägliche Verabreichung von PPIs über sechs Monate kombiniert mit einer Änderung von Lebensgewohnheiten empfiehlt [35]. Für die Zukunft sollte das optimale therapeutische Vorgehen bei LPR jedoch umfassender wissenschaftlich abgeklärt werden. Aus diesem Grund wurde die vorliegende Studie durchgeführt, die zum Ziel hatte, den rein messbaren Effekt einer PPI-Therapie mit Esomeprazol 40 mg (Nexium®) (1-0-0) mittels wiederholter 24-h-2-Kanal-pH-Metrie bei Patienten mit LPR objektiv nachzuweisen. Die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie stellt hierfür die reliabelste Methode dar

[35]. Dies wird auch durch eine 2002 publizierte, klinische Studie von Habermann et al. gestützt. Patienten mit chronischen Stimmveränderungen und klinischen Zeichen der posterioren Laryngitis wurden untersucht, um die Effektivität einer einmal täglichen Gabe von PPIs zu untersuchen [21]. Nach subjektiver Symptomerfassung mittels Fragebogen und Laryngoskopie schloss sich eine 24-h-2-Kanal-pH-Metrie an. Konnte LPR diagnostiziert werden, wurde eine 6-wöchige PPI-Therapie durchgeführt. Nach der Therapie erfolgte nochmals eine Patientenbefragung. Die Auswertung ergab, dass mit der gewählten PPI-Dosis eine signifikante subjektive Verbesserung der Symptome und der klinischen laryngoskopischen Befunde bei den LPR-Patienten erzielt werden konnte. Mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie wurde demnach die Diagnose LPR richtig gestellt, so dass sich eine gezielte, effektive Therapie anschließen konnte. Über das sinnvolle Vorgehen bei V.a. LPR finden sich in der Literatur zahlreiche klinische Studien. Es sind jedoch keine Untersuchungen zu recherchieren, in denen im Anschluss an eine PPI-Therapie eine erneute 24-h-2-Kanal-pH-Metrie zur Kontrolle des messbaren Therapieerfolgs durchgeführt wurde. Die Beurteilung des Therapieerfolgs wurde über Patientenfragebögen oder über laryngoskopische Untersuchungen evaluiert. Ziel dieser Untersuchung war daher die objektive Überprüfung des Therapieeffekts von Esomeprazol auf einen pH-metrisch nachgewiesenen LPR mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie. Der objektive, messbare Effektivitätsnachweis ist notwendig, da auch bei einer PPI-Therapie der sogenannte Placeboeffekt nachweisbar ist. Patienten, bei denen trotz Therapie objektiv kein messbarer Erfolg eintrat, verspürten subjektiv dennoch eine Verbesserung ihrer Symptome. Bereits Vaezi et al. konnten den Placeboeffekt für die Therapie mit PPIs nachweisen. Mit einer zweimaligen Gabe von 40 mg Esomeprazol konnte keine wirksamere Therapie von Laryngitis-Symptomen erzielt werden als mit Placebos [64]. Auch Steward et al. fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass bei Patienten mit Symptomen wie Heiserkeit, rauhem Hals, Räusperzwang und Globusgefühl durch Gabe von PPIs die gleiche Symptomverbesserung erreicht werden konnte wie durch Verabreichung von Placebos [60]. Es wird klar, dass für die Verbesserung von LPR-Symptomen die psychische Komponente durch Gabe der Medikamente – unabhängig davon, ob mit oder ohne Wirkstoff – im Sinne des Placeboeffektes eine Rolle spielt. Um auch diesen Aspekt zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Untersuchung nach der PPI-Therapie eine telefonische Befragung der behandelten Patienten durchgeführt. Es sollte festgestellt werden, ob auch bei denjenigen Patienten, bei denen mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie keine ausreichende

Säuresuppression durch die Medikation nachgewiesen werden konnte, eine subjektive Besserung eintrat. Dies könnte einerseits auf einen Placeboeffekt, hervorgerufen durch die PPI-Therapie, zurückzuführen sein, andererseits könnten auch die Veränderungen der Lebensgewohnheiten, die im Zusammenhang mit der PPI-Therapie erfolgten, zu einer Symptomverbesserung geführt haben.

Die klinische Untersuchung wurde in einem Zeitraum von März 2004 bis Januar 2006 an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität zu München durchgeführt.

Präzisiert ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wird mit einer einmaligen Gabe von 40 mg Esomeprazol (Nexium®) eine objektive Reduktion der Anzahl, Dauer und des Grades von proximalen Refluxepisodes, kontrolliert durch zweimalige 24-h-2-Kanal-pH-Metrie vor und während der Therapie, erzielt? Sind demnach die allgemeinen Empfehlungen der AAO-HNS zur Behandlung des LPR weiterhin haltbar?
2. Lässt sich bei Patienten, bei denen objektiv keine ausreichende Säuresuppression mittels PPI-Therapie erzielt werden konnte, subjektiv eine Symptomverbesserung nachweisen? Kommt es bei Patienten mit einer pH-metrisch messbaren Säuresuppression mittels PPI-Therapie auch subjektiv zu einer Besserung der Symptome?

2. Methodik und Patientenauswahl

2.1. Methodik

Patienten, welche sich mit Beschwerden, die charakteristisch für LPR sind (*siehe Kapitel 1.2.4.*), vorstellten, wurden in einem Zeitraum von März 2004 bis Januar 2006 in der Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie untersucht. Konnte bei der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie ein LPR diagnostiziert werden, so wurde eine medikamentöse Therapie mit dem PPI Esomeprazol (Nexium®) 40 mg 1-0-0 begonnen. Diese Dosierung entspricht der zugelassenen Standard-Dosis zur Therapie der Refluxösophagitis [73]. Nach durchschnittlich ca. 4 Wochen wurde eine erneute 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchgeführt, um die Effektivität der Therapie objektiv zu messen.

2.1.1. Zweikanalige 24-h-pH-Metrie

Die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie stellt, wie bereits zuvor beschrieben, nach Ansicht vieler Autoren heute den Goldstandard in der Diagnostik von LPR dar [4, 25, 28, 59].

In der vorliegenden Untersuchung wurde als pH-Responder das Gerät „Diggitrapper“ der Firma Medtronic (Medtronic XOMED, 6743 Southpoint Drive North, Jacksonville, FL 32216-0980 USA) kombiniert mit dem Programm „Polygram 98“, ebenfalls von Medtronic, verwendet. Des Weiteren kam eine kompatible 2-kanalige Sonde zum Einsatz. In der Folge sollen die technischen Geräte, welche für die Messungen verwendet wurden, genauer beschrieben werden.

2.1.1.1. Diggitrapper [42]

Der Diggitrapper ist ein pH-Responder, d.h. ein digitaler Datenempfänger, der die Messdaten, die von einer zweikanaligen Sonde übermittelt werden, speichert. Da der Patient das Speichergerät über den gesamten Zeitraum der Messung bei sich tragen muss, ist es klein und unauffällig gestaltet (*Abbildung 13* und *Abbildung 14*). Um genaue Messdaten zu erhalten, bedarf es der Compliance des Patienten, der das Gerät

bei Mahlzeiten, Schlafzeiten oder Beschwerden wie z.B. Sodbrennen, Räusperzwang etc. an definierten Schaltern, die nachfolgend beschrieben werden, umschaltet [42]:

- Infrarotport (1):* Er ermöglicht die kabellose Übermittlung der gespeicherten Daten auf den PC.
- Periodenschalter, Körperposition (2):* Mit dieser Taste stellt der Patient ein, in welcher Lage (Stehen oder Liegen) er sich momentan befindet. LPR tritt hauptsächlich im Stehen auf, GERD überwiegend im Liegen. Daher ist die Angabe der Körperposition für die Messungen von nicht unerheblicher Bedeutung.
- Periodenschalter, Essperiode (3):* Er muss umgelegt werden, wenn der Patient eine Mahlzeit zu sich nimmt. Somit werden pH-Abfälle, die durch saure Nahrung oder Getränke verursacht sind, ausgeschlossen. In diesem Fall wird von der Messsonde erst proximal und dann distal ein pH-Abfall registriert. Eine solche Falschmessung wird als Artefakt bezeichnet.
- Ereignistaste (4):* Verspürt der Patient Sodbrennen oder andere Beschwerden wie Globusgefühl oder Dysphagie, wird diese Taste betätigt. Ist das Ereignis vorüber, muss die Taste nochmals gedrückt werden.
- Steuertasten (9):* Sie ermöglichen Einstellungen verschiedener Protokolle, Starten und (vorzeitiges) Stoppen der Messung und weiterer Funktionen.

Jeder Patient erhielt vor der Platzierung der Sonde eine genaue Einweisung in die Handhabung des Geräts. Die Batterien des Diggitrappers wurden vor jeder neuen 24-h-

2-Kanal-pH-Metrie neu eingelegt, um sicherzustellen, dass die Messung nicht aufgrund niedriger Batterieladung vorzeitig stoppte. Anschließend wurden die Uhrzeit und das Messprotokoll zur Messdatenaufzeichnung eingestellt.

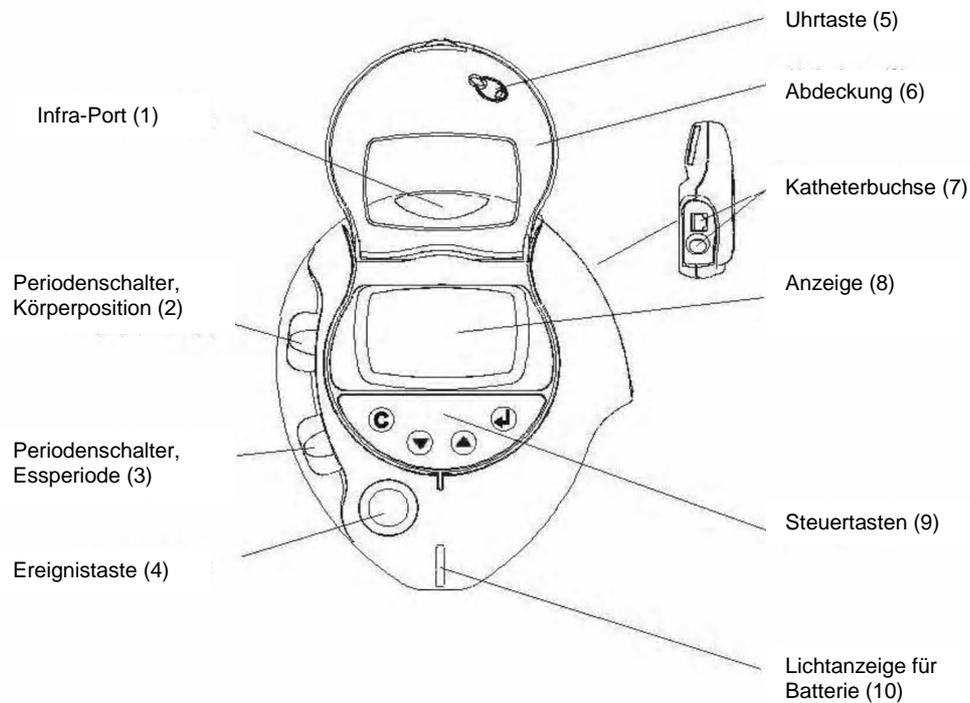


Abbildung 13: Schematische Darstellung des Diggitrappers von Medtronic



Abbildung 14: Der Diggitrapper von Medtronic

2.1.1.2. Polygram 98 [42]

Das Programm „Polygram 98“ von Medtronic ist für das Betriebssystem „Windows 2000“ von Microsoft kompatibel. Es erlaubt dem Arzt, nach der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie die zur Verfügung stehenden Daten auszuwerten. Zur Bearbeitung des Messprotokolls stehen diverse Tools zur Verfügung:

In der Menüleiste „*Untersuchungsdetails*“ finden sich alle relevanten Daten des Patienten, sowie Datum der Untersuchung und der Name des Untersuchers. Unter „*Empfang*“ können Kommentare zu den Daten vermerkt werden. Hier besteht auch die Möglichkeit, Abschnitte wie z.B. Mahlzeiten oder „*Ignore*“-Bereiche, zu löschen.

Die Menüleiste „*Darstellung*“ unterteilt sich in die zwei Submenüs „*Übersicht*“ und „*Details*“. In der „*Übersicht*“ ist eine genaue Darstellung der Untersuchung zu finden. Das Menü „*Details*“ ermöglicht dem Benutzer, Perioden, die eindeutig als Artefakt zu identifizieren sind, nachträglich zu ignorieren. Als Artefakt werden Abschnitte bezeichnet, bei denen der pH-Wert zuerst proximal und anschließend distal abfiel. Dies kann z.B. durch Konsum saurer Getränke und Speisen verursacht werden. Des Weiteren kann die Grafik in ihrer Ansicht vergrößert oder verkleinert werden. Durch einen vertikalen Cursor sind beide gemessenen Ösophagusbereiche miteinander vergleichbar. Durch den horizontalen Cursor kann der pH-Abfall zu bestimmten Zeitpunkten genauer betrachtet werden. Ein rechteckiges Auswahlfeld ermöglicht die genauere Betrachtung eines ganzen Zeitintervalls.

Das wichtigste Tool stellt das Menü „*Bericht*“ dar (*Anhang*). Hier ist die gesamte Untersuchung des Patienten gespeichert. Es werden acht Tabellen dargestellt – vier für den oberen und vier für den unteren Messpunkt. Sie enthalten alle wichtigen Messdaten.

Unter der Menüleiste „*Protokoll*“ lassen sich die Fenster „*Protokoll*“ und „*Berichtseinstellungen*“ öffnen. In dem Fenster „*Protokoll*“ kann der Benutzer relevante Ereignisse per Mausklick auswählen. Auch Analyseeinstellungen können geändert werden, z.B. können Mahlzeiten durch Anklicken ausgeschlossen und pH-Wert-Schwellen neu festgelegt werden. In dem Menü „*Berichtseinstellungen*“ sind diverse Einstellungen möglich. All diese Veränderungen werden in den Untersuchungsbericht übernommen. Es ist wichtig darauf zu achten, dass sich durch Ausschluss von Mahlzeiten und Artefakten auch die Dauer der gesamten Untersuchung ändert.

2.1.1.3. Die zweikanalige Sonde [42]

Die Sonde, das Herzstück dieses Diagnostikums, besteht aus zwei Messpunkten, die etwa 15 cm Abstand voneinander haben (*Abbildung 15*). Wie bereits zuvor beschrieben, wird in der vorliegenden Untersuchung der Platzierung des oberen Messpunktes besondere Beachtung geschenkt, da insbesondere eine reproduzierbare Messung der pH-Abfälle am oberen Ösophagusphinkter erfolgen soll. Zu diesem Zweck wird laryngoskopisch die Lage der Sonde kontrolliert. Eine schwarze Referenzlinie soll etwa 1 cm oberhalb des oberen Ösophagusphinkter liegen (*Abbildung 16* und *Abbildung 17*). Bevor die zweikanalige Sonde eingesetzt werden kann, muss sie kalibriert werden. Die Kalibrierung erfolgt zunächst in einer Pufferlösung mit pH 7 (ca. 10-20 Minuten). Das Gerät zeigt an, wann die Sonde in die nächste Pufferlösung mit pH 1 umgesetzt werden muss. Das Umsetzen der Sonde in die saure Lösung sollte kurz vor deren Platzieren geschehen. Sie kann jedoch beliebige Zeit in der neutralen Pufferlösung (pH 7) belassen werden.

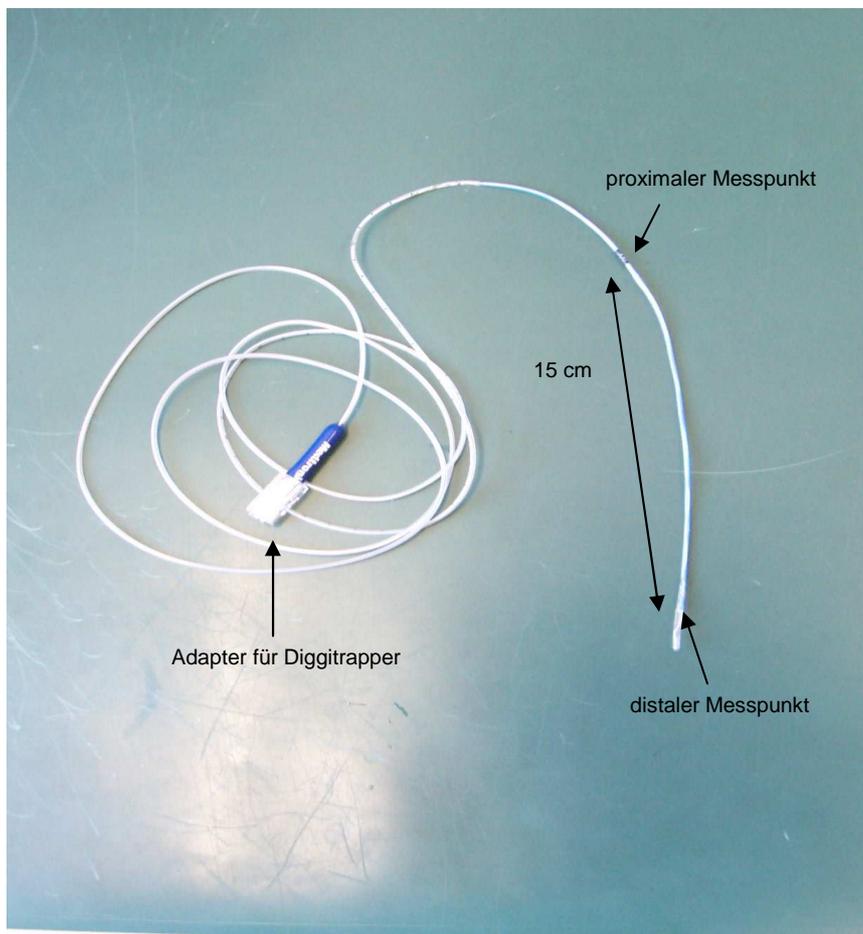


Abbildung 15: Zweikanalige Sonde des Diggitrappers (Pfeile)

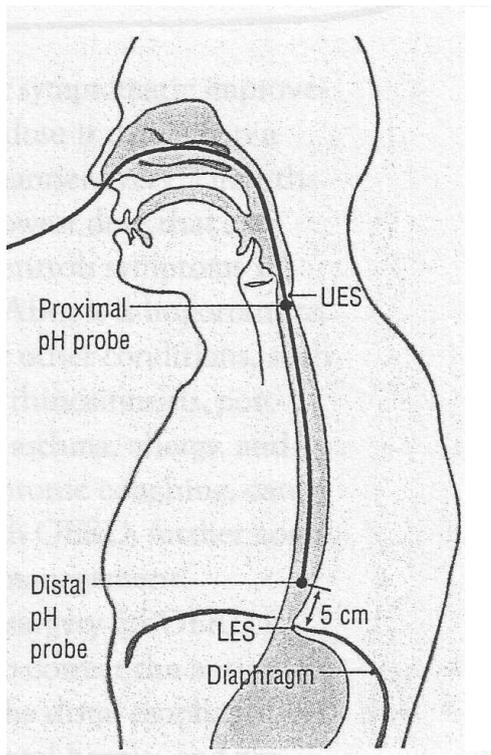


Abbildung 16: Korrekt platzierte 2-kanalige pH-Metrie-Sonde [9] (UES: oberer Ösophagussphinkter; LES: unterer Ösophagussphinkter)

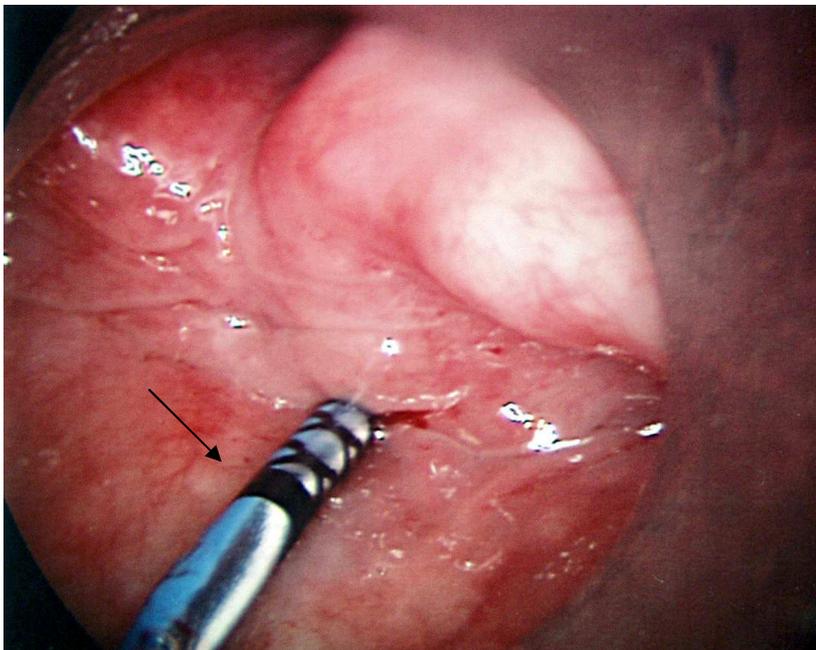


Abbildung 17: Korrekt platzierte Sonde im Hypopharynx eines Patienten. Die schwarze Referenzlinie (Pfeil) liegt etwa 1 cm über dem oberen Ösophagussphinkter. Aufgenommen über das Kleinsasser-Stützrohr bei direkter Laryngoskopie in Intubationsnarkose.

2.1.1.3.1. Platzierung der Sonde

Alle Untersuchungen (Laryngoskopie und 24-h-2-Kanal-pH-Metrie) wurden von einem erfahrenen HNO-Facharzt durchgeführt. Bei einem vorherigen Besprechungstermin wurde der Patient über die Vorgehensweise und die Risiken, die die Untersuchung mit sich bringt, aufgeklärt. Um die Gefahr des Erbrechens, der Aspiration oder Neutralisierung der Magensäure durch Nahrung zu vermeiden, durfte der Patient sechs Stunden vor der Sondenplatzierung keine flüssige oder feste Nahrung zu sich nehmen. Auch eine eventuell bestehende Antireflux-Medikation sollte ausgesetzt werden.

Bevor die Sonde gesetzt werden konnte, wurde der Würgereiz des Patienten überprüft, um die Möglichkeit einer pulmonalen Aspiration auszuschließen. Um dem Patienten die Prozedur angenehmer zu gestalten, wurde die Nasenhöhle mit Tetracainspray betäubt und auch die Sondenspitze mit Lidocaingel bedeckt. Der Patient wurde aufgefordert, gerade zu sitzen, während die Sonde über ein Nasenloch eingeführt wurde. Die gesamte Untersuchung erfolgte unter ständiger flexibler endoskopischer Kontrolle. Als die Sonde den posterioren Anteil der Nasenhöhle erreichte, wurde der Patient aufgefordert, das Kinn an die Brust zu legen, um die Sonde durch den Pharynx in den Larynx und anschließend in den Ösophagus führen zu können.

Zur sicheren Fixierung der Sonde wurde diese an der Nase des Patienten mit Tapes befestigt. Dann erfolgte eine erneute Einweisung des Patienten in die Handhabung des Messgeräts. Nachdem die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie abgeschlossen war, wurde die Sonde aus der Nase gezogen. Hierfür musste der Patient tief expirieren. Anschließend wurde die Messsonde vom Diggitrappert getrennt. Zum Auslesen der gesammelten Daten wurde das Gerät via Infrarot mit dem Computer verbunden. Über das Programm „Polygram 98“ wurden die erhaltenen Daten gesammelt und automatisch ausgewertet. Wichtigster diagnostischer Parameter war hierbei der RAI.

2.1.2. Definition des Reflux Area Index (RAI)

Der geläufigste Parameter zur Evaluierung von distalen Refluxepisoden stellte bislang der DeMeester-Score (DMS) dar. Dieser erfasst die Anzahl der Refluxes im Bereich des distalen Ösophagus, die länger als 5 Minuten gedauert haben, die gesamte Refluxzeit und die Dauer des längsten Refluxes sowie die gesamte Anzahl der Refluxepisoden. Ein

DeMeester-Score von 14,72 wird allgemein als pathologisch angesehen [78]. Da die Verhältnisse im distalen Bereich des Ösophagus jedoch nicht auf den proximalen Ösophagussphinkter übertragen werden können, führten Vandenplas et al. 1989 einen neuen Parameter ein: den „Reflux Area Index“ (RAI) [66]. Um diesen Parameter genau bestimmen zu können, wurde der Bereich unter pH 4 betrachtet, die sogenannte „Area under pH 4“. Alle Perioden, die unter pH < 4 lagen, wurden von 4 subtrahiert und mit der Dauer des Zeitabschnitts unter pH < 4 multipliziert. Mit allen Werten unter pH < 4 wurde auf diese Weise verfahren. So war es möglich, den Grad des pH-Abfalls zu bestimmen. *Abbildung 18* stellt diese „Area under pH 4“ dar.

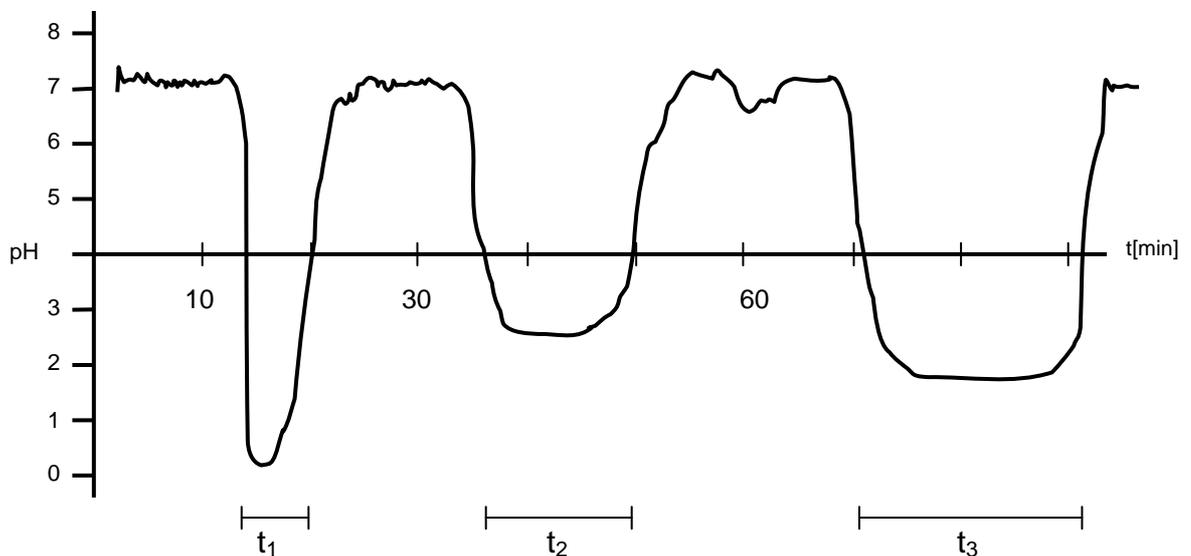


Abbildung 18: „Area under pH 4“ (t_1 - t_3)

Um den prozentualen Anteil der „Area under pH 4“ und somit den RAI zu erfassen, wird der errechnete Wert mit 100 multipliziert und durch die Dauer der gesamten Studie dividiert. Vereinfacht ergibt sich folgende Formel [66]:

$$\sum_{1 \rightarrow n} \frac{(pH4 - pHX)(\text{Zeitabschnitte})_{1 \rightarrow n(\text{min})}}{\text{Studiendauer}(\text{min})} \times 100$$

Hierbei stellt X jeden pH-Wert unter pH 4 dar. $1 \rightarrow n$ beschreibt alle Zeitabschnitte, bei denen der pH-Wert unter 4 lag.

Zum besseren Verständnis wird das Beispiel aus *Abbildung 18* exemplarisch berechnet:

- | | |
|--|---|
| - drei Abschnitte mit pH < 4: | pH ₁ = 0; pH ₂ = 3; pH ₃ = 2 |
| - Dauer der Zeitabschnitte mit pH < 4 (in Min.): | t ₁ = 6; t ₂ = 12; t ₃ = 20 |
| - gesamte Studiendauer (in Min.): | t _{ges.} = 110 |

Hieraus ergibt sich folgende Formel:

$$\frac{[(4-0)(6 \text{ min}) + (4-3)(12 \text{ min}) + (4-2)(20 \text{ min})] \times 100}{110 \text{ min}} = 69,09$$

Für diesen Fall würde sich – rein exemplarisch – demnach ein RAI von 69,09 ergeben. Dies scheint für dieses Beispiel durchaus realistisch, da die Studiendauer kurz angesetzt ist und die pH-Abfälle von langer Dauer sind. Auch der Grad der pH-Abfälle (*pH4-pHX*) ist hoch. Diese Berechnung soll jedoch nur die Vorgehensweise zur Berechnung des RAI verdeutlichen. Laut Vincent et al. [67] wird ein RAI > 6,3 als pathologisch betrachtet und gilt als sicherer Indikator für LPR. Bei Nachweis eines LPR erfolgte die Behandlung mit Esomeprazol 40 mg einmal täglich.

2.2. Esomeprazol (Nexium®)

2.2.1. Wirkstoff

Der Handelsname für Esomeprazol (PPI) (*Abbildung 19*) ist Nexium®. Als S-Isomer des Omeprazols besitzt es die Fähigkeit, die Produktion von Magensäure (HCl) durch Inhibition der H⁺/K⁺-ATPase zu hemmen.

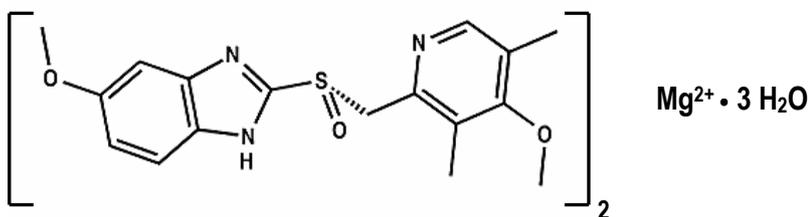


Abbildung 19: Chemische Formel von Nexium® [19]

Der Wirkstoff von Nexium® heißt:

Bis(5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]1H-benzimidazol-1-yl)Magnesium-Trihydrat

Das Magnesium wird im sauren Milieu des Magens schnell abgebaut, wodurch der Wirkstoff rasch intraluminal freigesetzt werden kann.

2.2.2. Wirkmechanismus

Die HCl-Produktion findet in den Belegzellen des Magens statt. Zum einen kann dies über die H^+/K^+ -ATPase geschehen, zum anderen histaminvermittelt. Die H^+/K^+ -ATPase ist in der Membran der Tubulovesikel der Belegzelle lokalisiert. Diese besitzen über intrazelluläre Canaliculi Verbindung zum Drüsenlumen. Bei Aktivität verschmelzen die Tubulovesikel mit der Membran. Die H^+/K^+ -ATPase sitzt in der Membran der Canaliculi. Die H^+ -Ionen werden durch die Aktivität der H^+/K^+ -ATPase im gleichen Verhältnis gegen K^+ -Ionen ausgetauscht (*Abbildung 20 a*).

Angriffspunkt von Esomeprazol ist die H^+/K^+ -ATPase. Durch die kovalente Bindung der Sulfenamidgruppe des PPIs an die Sulfhydrylgruppe des Cysteins an der α -Untergruppe der H^+/K^+ -ATPase, wird diese direkt und irreversibel gehemmt [38]. Die Inhibition durch Esomeprazol kann nur an aktiven H^+/K^+ -ATPasen geschehen. Dies erklärt die geringe Wirksamkeit, wenn das Medikament nicht, wie vorgegeben, ca. 30 Min. vor dem Essen eingenommen wird [19] und in der Nacht. Zu diesen Zeitpunkten sind nur wenige H^+/K^+ -ATPasen aktiv, da der Reiz der Nahrungsaufnahme fehlt. Innerhalb von ca. 18 Stunden nach der irreversiblen Hemmung werden vom Körper neue H^+/K^+ -ATPasen synthetisiert und in die Zellmembran integriert [38], so dass eine erneute PPI-Einnahme notwendig wird. Die histaminvermittelte Magensäureproduktion hingegen wird durch einen Reiz aus dem Gehirn initialisiert (z. B. Glukosemangel). Dieser Reiz löst die Ausschüttung von Acetylcholin (ACh) aus, was die in der Magenwand befindlichen H-Zellen zur Sekretion von Histamin anregt. Das sezernierte Histamin dockt anschließend an die H_2 -Rezeptoren der Belegzelle an und stimuliert diese zur Sekretion von HCl (*Abbildung 20 b*). An dieser Stelle setzen die H_2 -Rezeptor-Antagonisten an, die die Rezeptoren an der Belegzelle reversibel hemmen.

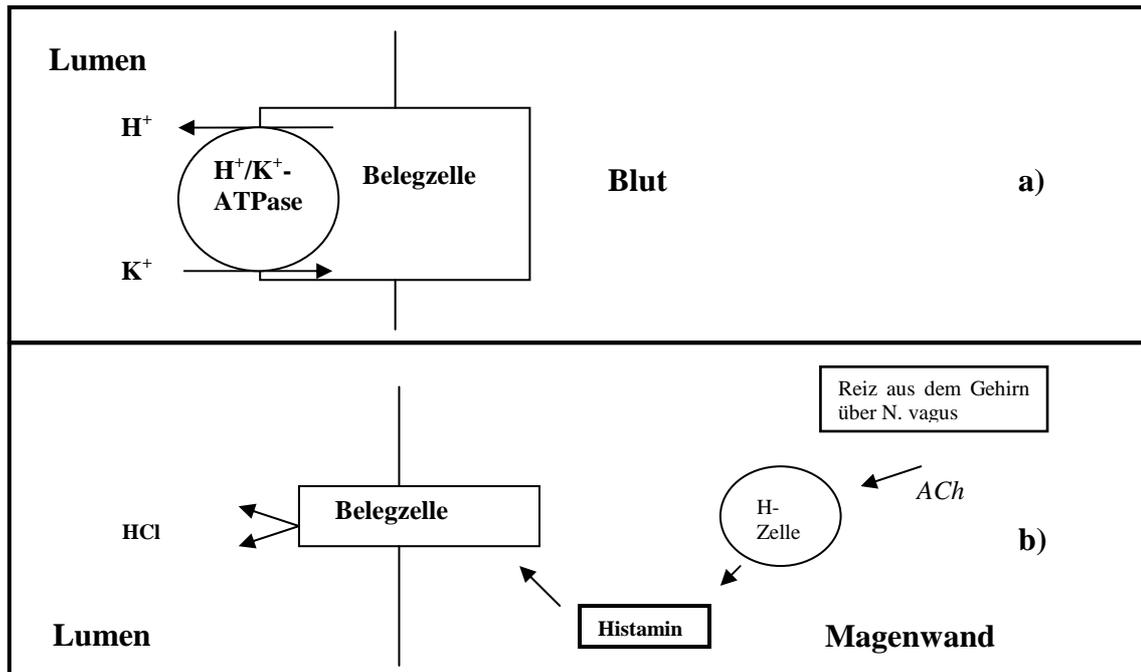


Abbildung 20: a) Austausch von H^+ und K^+ mittels H^+/K^+ -ATPase
b) Histaminvermittelte Magensäureproduktion

2.2.3. Metabolismus

Esomeprazol wird in der Leber von dem Enzymsystem Cytochrom P450 (Hauptenzyme: Isoenzym CYP2C19 und CYP3A4) metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1-1,5 Stunden.

2.2.4. Wichtige Informationen über Esomeprazol (40 mg Nexium®)

Die Angaben erfolgen gemäß der Arzneimittelinformation der Firma Astra-Zeneca (Stand 2006) [19, 73].

Indikationen:

- GERD:*
- kurzzeitige Behandlung (4-8 Wochen) bei erosiver Ösophagitis
 - bei Sodbrennen oder Regurgitation
- Magenulcus:*
- zur Risikoreduktion der Ulcuserstehung
- Helicobacter pylori – Infektion:*
- Eradikation

Kontraindikationen:

- Hypersensibilität auf sonstige Bestandteile von Nexium®
- keine Gabe von Clarithromycin (Makrolid-Antibiotikum) während der Esomeprazol-Therapie
- bei Einnahme von Atazanavir (bei HIV-Infektion)
- bei Nierenfunktionsstörungen

Nebenwirkungen [8, 19, 73]:

Folgende Nebenwirkungen sind laut Arzneimittelinformation bekannt:

- Kopfschmerzen
- Diarrhoe
- Flatulenzen
- Bauchschmerzen
- Xerostomie
- Übelkeit
- Obstipation
- allergische Reaktion
- periphere Ödeme
- anaphylaktischer Schock
- Pankreatitis
- intestinale Nephritis
- toxische, epitheliale Necrolyse
- abnorme Leberfunktion
- Anämie
- Thrombozytopenie
- Dermatitis
- Schlafstörungen

Wechselwirkungen:

- Abbau von Diazepam (Benzodiazepin) in der Leber ist verschlechtert
- Aufnahme von Ketoconazol und Itraconazol (gegen Pilzinfektion) kann vermindert sein
- Wirkung von Warafin (gerinnungshemmendes Mittel) kann beeinflusst werden

2.3. Patientenauswahl

An der Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität zu München wurden in dem Zeitraum von März 2004 bis Januar 2006, 67 Patienten mit Verdacht auf LPR untersucht. Um die korrekte Platzierung der Messsonde zu kontrollieren, erfolgte bei jedem der Patienten zusätzlich eine flexible Laryngoskopie.

Die Patienten sollten sich zweimal einer pH-Messung unterziehen, um zu evaluieren, ob unter PPI-Therapie (Esomeprazol 40 mg 1-0-0) objektiv eine Reduktion des RAI festzustellen ist. Nach der ersten Messung wollten (mangelnde Compliance bei 17 Patienten) bzw. konnten (Sondenunverträglichkeit bei einem Patienten) sich 18 Patienten nicht einer zweiten Messung unterziehen. Diese Patienten gingen nicht in die Auswertung mit ein.

Alle untersuchten Patienten, die die Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der LMU München wegen ihrer rezidivierenden oder chronischen Beschwerden aufsuchten, hatten schon etwa ein halbes Jahr Beschwerden und standen in den letzten drei Monaten nicht unter einer Antireflux-Therapie.

2.3.1. Patientenaufklärung

Die Patienten wurden über alle oben aufgeführten Wechsel- und Nebenwirkungen des verwendeten Medikaments aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur 24-h-2-Kanal-pH-Metrie sowie zur Einnahme der Medikation. Die Dosierung von Esomeprazol beträgt in der vorliegenden Untersuchung 40 mg, entsprechend der zugelassenen Standarddosis zur Behandlung der Refluxösophagitis [73]. Sie wurde einmal täglich am Morgen ca. 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit verabreicht. Hatte ein Patient Probleme, die Tablette zu schlucken, konnte diese auch in Wasser gelöst eingenommen werden. Alle Patienten wurden ferner darüber aufgeklärt, dass das Medikament Esomeprazol keine offizielle Zulassung für die Behandlung der refluxinduzierten Laryngitis besitzt und die Behandlung im Sinne eines „off-label-use“ erfolgte.

2.3.2. Alter und Geschlecht der Patienten

Die Altersspanne der 49 Patienten lag zwischen 26 und 79 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 56,0 Jahren. Somit hatte die Patientengruppe ein Durchschnittsalter, in dem typischerweise LPR auftritt [4, 64].

Der Anteil des weiblichen Geschlechts betrug 33 % (n = 16), der männliche Anteil lag bei 67 % (n = 33).

2.3.3. Hauptsymptome

22,4 % (n = 11) der Patienten klagten über Heiserkeit. Bei je 16,3 % lag eine postnasale Sekretion (n = 8) und verminderte Stimmbelastbarkeit (n = 8) vor. 12,2 % (n = 6) der untersuchten Patienten klagten über Dysphonie und 10,2 % (n=5) über Räsperzwang. Dysphagie plagte 8,2 % (n = 4) der Patienten. 6,1 % (n = 3) der Patienten litten unter chronischem Husten. Jeweils 4,1 % gaben Symptome wie Globusgefühl (n = 2) und Laryngospasmen (n = 2) an (*Abbildung 21*).

2.3.4. Laryngoskopische Hauptbefunde

Bei jedem Patienten wurde, wie bereits erwähnt, vor und während der Therapie eine Untersuchung mit der 90°-Larynxlupe zur Beurteilung der laryngealen Veränderungen durchgeführt, mit der die Hauptbefunde dokumentiert wurden. Hierbei zeigte sich bei 16,3 % (n = 8) der Patienten eine vernarbte Interarytaenoidregion (IA-Region). Oft war eine Hypertrophie der hinteren Kommissur (n = 6) und eine ödematöse IA-Region (n = 5) zu erkennen. Bei jeweils 8,2 % zeigten sich laryngoskopische Befunde wie Stimmlippen (SL) - Leukoplakien (n = 4), SL-Rötung (n = 4) und SL-Karzinome (n = 4). Auch SL-Ödeme (n = 3) und -Polypen (n = 3) konnten laryngoskopisch diagnostiziert werden. Nur jeweils 4 % der Patienten hatten Befunde wie Zungengrundschrwellung (n = 2), Pflastersteinrelief der IA-Region (n = 2), Tonsillenrötung (n = 2) und Schleim im Larynx (n = 2). Selten konnten jeweils laryngoskopische Zeichen wie Leukoplakie der vorderen Kommissur (n = 1), Taschenfaltenhyperplasie (n = 1), IA-Leukoplakie (n = 1) und SL-Schluss-Insuffizienz (n = 1) dokumentiert werden. *Abbildung 22* zeigt die klinischen Befunde im Überblick.

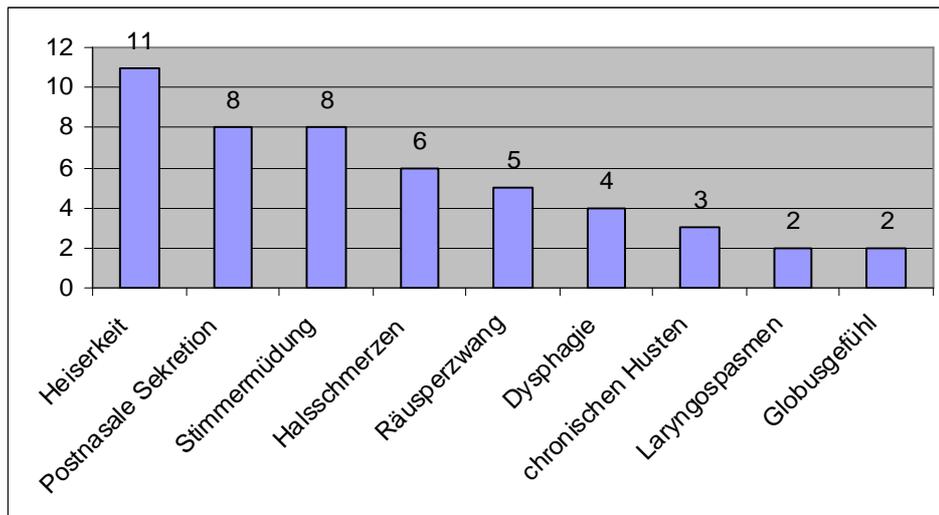


Abbildung 21: Die häufigsten Hauptsymptome bei den Patienten

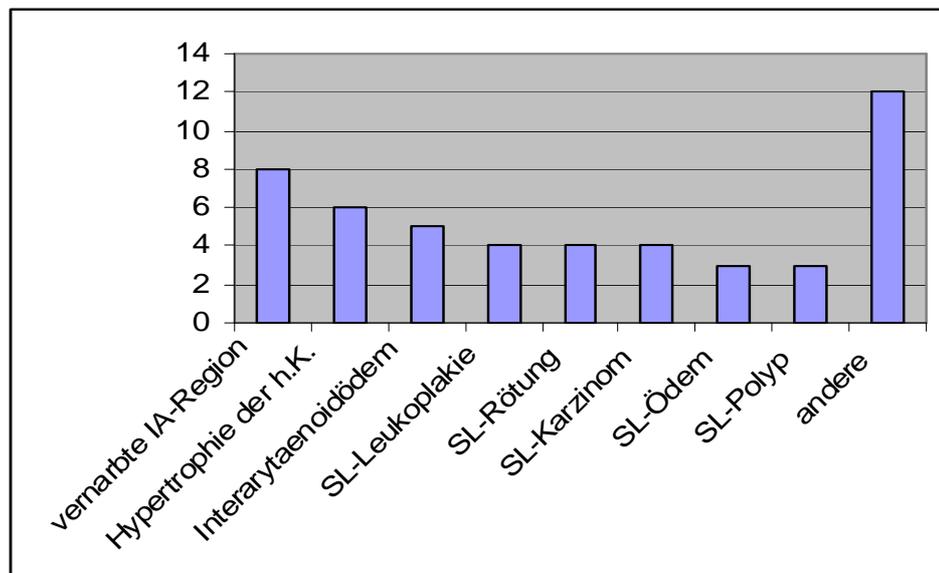


Abbildung 22: Hauptbefunde der Laryngoskopie bei 49 Patienten

3. Ergebnisse

3.1. Durchführung

Nach erfolgter 24-h-2-Kanal-pH-Metrie wurden die aufgezeichneten Daten im Programm „Polygram 98“ bearbeitet und ausgewertet. Durch den Konsum von sauren oder auch alkalischen Nahrungsmitteln kann es zu Falschmessungen kommen, die sich durch einen pH-Abfall oder -Anstieg proximal und erst anschließend distal kennzeichnen. Da diese Ergebnisse die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie verfälschen, wurde bei jedem Patienten nachträglich nach jeder Mahlzeit ein Zeitintervall von 2 Minuten aus der Analyse der pH-Messung ausgeschlossen. Zusätzlich wurden die Aufzeichnungen nochmals detailliert betrachtet und eventuelle Artefakte berücksichtigt. Ein besonderes Augenmerk galt dabei dem RAI, der als diagnostischer Parameter für LPR herangezogen wurde. Bei einem RAI $> 6,3$ lag definitionsgemäß LPR vor [67]. Wurde bei den Patienten LPR diagnostiziert, wurden diese einer PPI-Therapie mit Nexium® unterzogen. Es folgte eine PPI-Therapie mittels 40 mg Esomeprazol einmal täglich. Nach einem Zeitraum von durchschnittlich 27,9 Tagen unter PPI-Therapie wurde vom gleichen Behandler erneut eine 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchgeführt. Diese diente dem Zweck, die Wirksamkeit der angewendeten Esomeprazol-Dosis zu kontrollieren. Auf eine längerfristige Zeitspanne zwischen der ersten und zweiten 24-h-2-Kanal-pH-Metrie konnte verzichtet werden, da lediglich die messbare Säuresuppression und nicht das Abklingen der laryngealen Veränderungen oder eine subjektive Verbesserung der Symptome untersucht werden sollte. Die PPI-Wirkung tritt bereits nach der ersten Einnahme ein und ist somit schon unmittelbar nach Therapiebeginn bei den Patienten nachweisbar. War eine Reduktion des RAI feststellbar, konnte davon ausgegangen werden, dass der Patient auf die Dosierung ansprach. Der Patient wurde dann als ein sogenannter „Responder“ kategorisiert. Falls keine Veränderung oder gar eine Erhöhung des RAIs eingetreten war, erfolgte eine Einstufung als „Non-Responder“. Des Weiteren wurden die Patienten nach erfolgter Therapie telefonisch über eine subjektive Symptomverbesserung befragt.

3.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation: www.microsoft.com) und SPSS PC⁺ Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

3.3. Resultate

Von zunächst 67 Patienten mit V.a. LPR wurden 49 (73,1 %) einer PPI-Therapie unterzogen. Bei 18 dieser 67 Patienten (25,4 %) konnte keine zweite pH-Messung durchgeführt werden.

27 (55,1 %) Patienten wiesen nach der ersten Messung einen RAI > 6,3 auf. Sie wurden in einem Zeitraum von durchschnittlich 27,9 Tagen (minimal 8 und maximal 54 Tage) mit 40 mg Esomeprazol 1-0-0 therapiert. Es erfolgte dann eine erneute 24-h-2-Kanal-pH-Metrie. Nach der zweiten Messung wurde bei 48,1 % (n = 13) der Patienten ein RAI < 6,3 festgestellt. Bei zwei Patienten konnte eine deutliche Reduktion des RAI erfasst werden. Bei einer Abnahme von 96,3 % (RAI_{vorher}: 289,2; RAI_{nachher}: 10,6) und mehr als 100 % (RAI_{vorher}: 1865,1; RAI_{nachher}: 11,9) kann auch bei diesen Patienten von einer deutlichen Effektivität der Therapie ausgegangen werden (*Abbildung 23*). Aufgrund dieser Tatsache wurden 15 (55,6 %) Patienten als Responder erfasst. Objektive Responder erhielten weitere vier Monate Esomeprazol 40 mg 1-0-0, gemäß dem von der HNO-Klinik der LMU München vorgeschlagenen Schema (*siehe Abbildung 12, Seite 18*). Bei 44,4 % (n = 12) der Patienten konnte keine Reduktion des RAI auf unter 6,3 erreicht werden. Patienten, die objektiv nicht auf die gewählte Therapie ansprachen, erhielten für zwei weitere Monate eine erhöhte Dosis Esomeprazol (40 mg 1-0-1). Stellte sich auch hiernach keine Besserung ein, wurde eine erneute 24-h-2-Kanal-pH-Metrie unter PPI-Therapie gemäß dem üblichen Behandlungsschema der HNO-Klinik der LMU München (*Abbildung 12, S. 18*) durchgeführt.

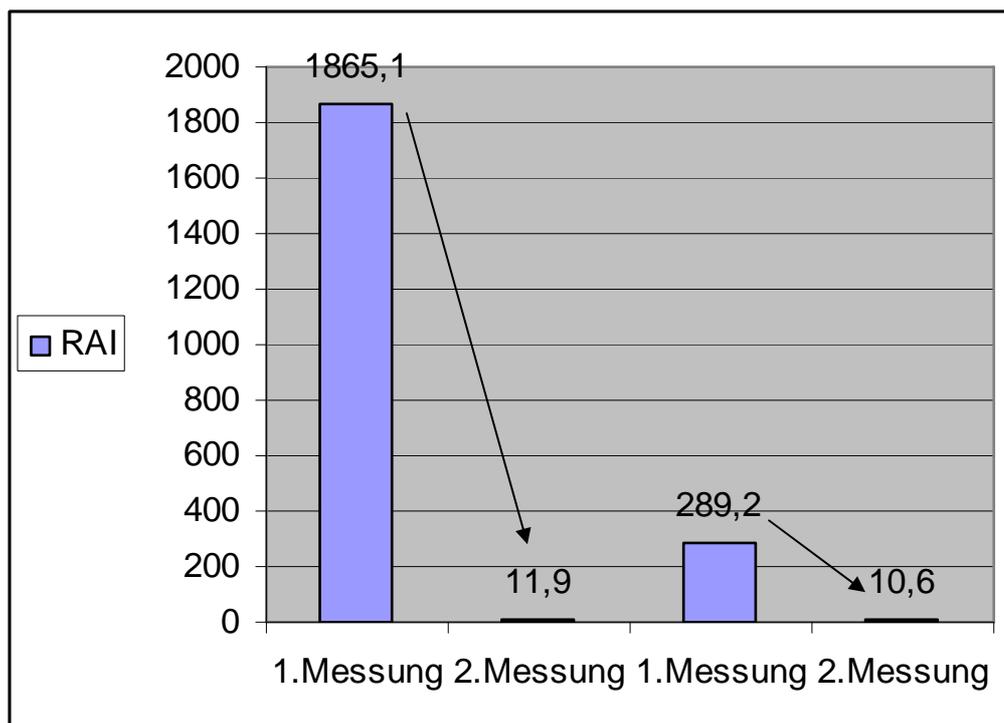


Abbildung 23: Massive Reduktion des RAI bei 2 Patienten unter Esomeprazol-Therapie. Der Normwert RAI < 6,3 wurde jedoch nicht unterschritten.

Nach den zwei pH-metrischen Untersuchungen konnten 38 (77,6 %) der 49 Patienten telefonisch kontaktiert werden. Es wurde dabei evaluiert, ob die Patienten auch subjektiv eine Verbesserung oder gegebenenfalls eine Verschlechterung ihrer Symptome unter PPI-Therapie bemerkten.

Von den 27 Patienten, die vor Beginn der Therapie einen RAI > 6,3 hatten, konnten 21 Patienten telefonisch erreicht werden. 76,2 % (n = 16) der Patienten berichteten, dass sich eine Besserung eingestellt habe. 23,8 % (n = 5) konnten keine Veränderungen wahrnehmen. Drei Patienten hatten Nebenwirkungen wie Alopezie (n = 1), Transaminasenanstieg (n = 1) und Thrombozytopenie (n = 1), die als potentielle Nebenwirkungen einer Esomeprazol-Einnahme beschrieben sind [8, 19, 73].

Unter den 21 befragten Patienten fanden sich 11 (52,4 %) Patienten, die in der Untersuchung als objektive Responder identifiziert werden konnten. 90,9 % (n = 10) dieser Patienten konnten auch subjektiv eine Besserung ihrer Symptome bemerken. Bei nur einem Patienten (9,1 %) war subjektiv keine Veränderung eingetreten.

Es waren weiterhin 10 Patienten unter den Angerufenen, die als objektive Non-Responder in den Untersuchungen erfasst waren. Von diesen 10 Non-Respondern verspürten jedoch 8 Patienten eine subjektive Symptomverbesserung. Lediglich zwei

Patienten konnten subjektiv keine Linderung ihrer Beschwerden bemerken. *Abbildung 24* zeigt die Ergebnisse der Untersuchung im Überblick.

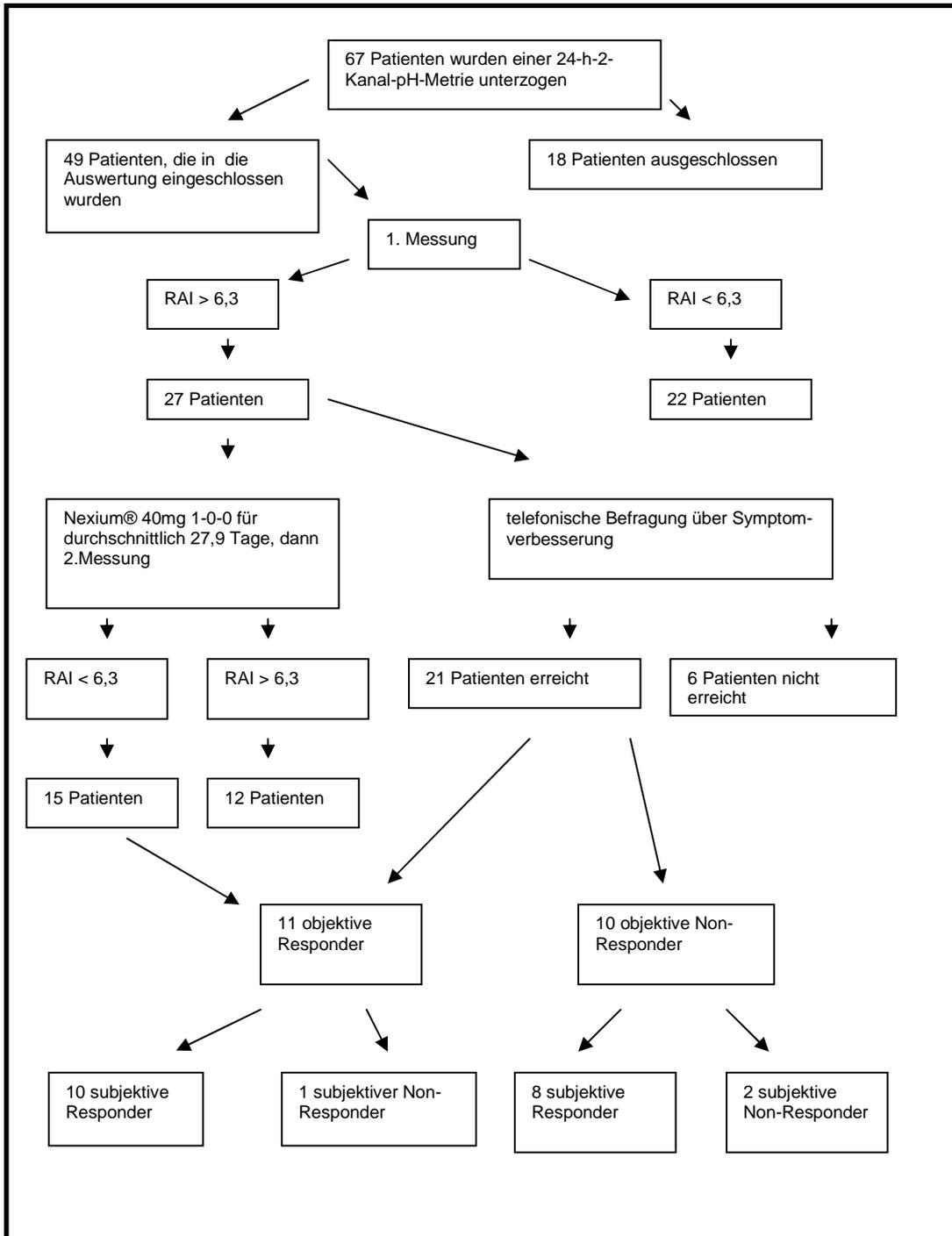


Abbildung 24: Ergebnisse der Untersuchung im Überblick

4. Diskussion

4.1. Methodik und Patientenauswahl

4.1.1. Diagnostika

Die vorliegende Untersuchung schloss Patienten ein, bei denen aufgrund unspezifischer Beschwerden im HNO-Bereich der Verdacht auf das Vorliegen eines LPR bestand. Um bei Patienten sicher die Diagnose LPR stellen zu können, standen dem Behandler verschiedene Diagnostika zur Verfügung:

1. 24-h-2-Kanal-pH-Metrie mit RAI als diagnostischem Parameter
2. Reflux Symptom Index (RSI)
3. Laryngoskopie in Kombination mit Reflux Finding Score (RFS)
4. probatorische PPI-Therapie

Da der RSI jedoch nur eine rein subjektive und deshalb nicht reproduzierbare Beurteilung der Symptome von Seiten des Patienten zulässt, soll im Folgenden nicht weiter auf dieses Diagnostikum eingegangen werden.

4.1.1.1. Die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie als diagnostisches Tool

Die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie hat vielfache klinische Indikationen [53]:

- Diagnostik von LPR und GERD
- Identifizierung von Patienten, die nach 4-12 Wochen PPI-Therapie nicht auf diese ansprechen (Therapieresistenz)
- vor einer Fundoplicatio zur Sicherung der Diagnose GERD/LPR
- nach Anti-Reflux-Operation zur Erfolgskontrolle

Ihren größten medizinischen Stellenwert besitzt die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie jedoch in der objektiven Diagnostik von LPR und GERD [4, 28, 43, 59]. Sie ist eine geeignete Methode zum Nachweis von distalen und proximalen Refluxepisoden, da sie reproduzierbare Messungen liefert, die eine objektive und aussagekräftige Diagnostik zulassen [43]. Aus diesem Grund schien es sinnvoll, dieses diagnostische Mittel als Grundlage der vorliegenden Untersuchungen und Auswertungen heranzuziehen. Auch Richter führte bei Patienten mit unspezifischen Symptomen wie Globusgefühl, rauhem

Hals, Zungenbrennen oder Atemlosigkeit eine 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durch [54], um den Verdacht auf proximalen Reflux objektiv nachzuweisen.

Neben dem großen Vorteil der Reproduzierbarkeit muss jedoch beachtet werden, dass die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie eine potentiell störanfällige Methode ist, die stark von der Erfahrung des durchführenden Arztes abhängt. Daraus resultieren einige Nachteile. Eine erste mögliche Fehlerquelle stellt die korrekte Sondenplatzierung im Larynx (oberer Messpunkt) dar. Eine optimal platzierte Sonde befindet sich in einem Bereich zwischen dem oberen Ösophagussphinkter und maximal 2cm darüber [43]. Wird sie zu kranial platziert, kann dies zum Austrocknen der Sonde führen. Es kommt zu einer Änderung der Impedanz, was von dem verwendeten pH-Responser (*hier Diggitrapper*) als ein sogenannter „Pseudoreflux“ registriert wird [43, 58]. Dies entspricht keinem realen Rückfluss von Magensäure und würde zu Falschmessungen führen. Vaezi et al. mussten in ihren Untersuchungen von insgesamt 145 Patienten aufgrund von falsch platzierten Sondenmesspunkten immerhin 47 Probanden aus ihrer Studie ausschließen [64]. Merati et al. führten eine Metaanalyse aus 16 Studien mit insgesamt 790 pH-Metrien, die extraösophageal platziert waren, durch [43]. Sie fanden heraus, dass bei etwa 20% der gesunden Patienten kurze Refluxepisoden nachzuweisen waren, wenn die Sonde 2 cm kranial des proximalen Ösophagussphinkters platziert war. Wurde diese direkt in den oberen Sphinkter eingebracht, nahm die Anzahl der Refluxen zu. Die Beobachtungen von Vaezi et al. und Merati et al. lassen darauf schließen, dass eine optimale Sondenlage für eine korrekte pH-Messung unabdingbar ist. Leider sind in der Literatur wenig konkrete Angaben über die optimale Lokalisation des proximalen Messpunktes im Larynx bzw. Hypopharynx zu finden. Aus diesem Grund hat der durchführende Arzt in den vorliegenden Untersuchungen aufgrund eigener Erfahrungswerte stets einen Abstand von 1cm zum proximalen Ösophagussphinkter gewählt (*Abbildung 17, Seite 27*). Da der Behandler ebenfalls die zweite 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchführte, war eine reproduzierbare und kontrollierbare Lage der Sonde gewährleistet. Ein weiteres in der Literatur beschriebenes Problem der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie kann die Intoleranz der Patienten gegenüber der gelegten Sonde sein. Nasal eingeführt, löst die Sonde bei vielen Patienten einen Würgereiz aus, der das Entfernen des Sondenschlauchs vor Ablauf der 24 Stunden notwendig machen kann. Tritt diese Intoleranz gegen die Sonde zu einem sehr frühen Zeitpunkt auf, sind die bis dahin gewonnenen Daten aufgrund der zu kurzen Messdauer meist unbrauchbar. In diesem Fall kann ein erneuter Versuch für eine 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchgeführt werden. Ist dies aufgrund einer erneuten Sonden-

Intoleranz jedoch nicht möglich, sollte auf andere diagnostische Mittel zurückgegriffen werden. Bei Untersuchungen, die Koufman zwischen 1985 und 1988 durchführte, akzeptierten 12 % (n=28) der insgesamt 225 untersuchten Patienten die eingeführte Sonde der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie nicht und konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden [36]. Auch in der vorliegenden Untersuchung musste bei einem Patienten aufgrund einer Sonden-Intoleranz die Messsonde vor Ablauf der 24 Stunden entfernt werden. Aufgrund der zu kurzen Messdauer konnten seine Daten nicht in die Auswertung einfließen. Bei einer Patientengruppe von 67 Patienten entspricht dies jedoch einer sehr geringen Quote von 1,5 %, was auf eine gute Tolerabilität der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie schließen lässt. Zudem erklärten sich immerhin 27 Patienten freiwillig zu einer zweiten 24-h-2-Kanal-pH-Metrie bereit, was ebenfalls eine gute Verträglichkeit dieser Untersuchungsmethode widerspiegelt.

Nachdem die Messsonde gesetzt wurde und die pH-Metrie erfolgreich durchgeführt werden konnte, ist für die Verwertbarkeit der gewonnenen Messergebnisse eine adäquate Auswertung der gewonnenen Daten, z. B. mit Hilfe des RAI, wichtig.

4.1.1.1.1. Reflux Area Index (RAI)

Um eine objektive und reproduzierbare Diagnostik mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchführen zu können, müssen nach Ablauf der Messung diverse Parameter betrachtet werden. In der Vergangenheit sind verschiedene Parameter für die Diagnostik von LPR oder GERD herangezogen worden, wie z.B. die gesamte Anzahl aller Refluxepisoden, die Dauer aller Refluxes, die Dauer des längsten Refluxes, der DeMeester-Score (DMS) und der Reflux-Area-Index (RAI). Nicht jeder Parameter ist jedoch für die Diagnose von LPR geeignet. Während der DMS hauptsächlich für die Diagnostik von GERD herangezogen wird, hat sich der RAI für die Diagnostik von LPR etabliert. Der DeMeester-Score erfasst alle Refluxepisoden, die gesamte Refluxzeit und die Dauer des längsten Refluxes. Da die korrekte Lage der Sonde jedoch ohne Manometrie im Bereich des distalen Ösophagussphinkters nicht überprüft werden kann, eignet sich der DeMeester-Score leider nicht für die Untersuchungen mit LPR, da hierfür lediglich eine endoskopische Lagekontrolle im Hypopharynx erfolgt. Der RAI wurde erstmals von Vandenplas et al. 1989 beschrieben [66]. In seinen Untersuchungen wurden 560 Kinder (mit diagnostiziertem GERD oder GERD-Symptomen) mit einem Durchschnittsalter

von 1-12 Monaten mittels 24-h-pH-Metrie examiniert. Vandenplas et al. definierten den RAI als einen Parameter, der sowohl die Anzahl und die Dauer von Refluxen mit $\text{pH} < 4$, die Gesamtdauer der pH-Messung, als auch den Grad des pH-Abfalls unter $\text{pH} < 4$ berücksichtigt. Ein $\text{RAI} > 2,0$ wurde für seine Studie als pathologisch angesehen. Die Spezifität für die Untersuchungen mit dem RAI lag bei 88 % und die Sensitivität bei 93 %, was ein aussagekräftiges Ergebnis darstellt. Die hohe Sensitivität und Spezifität lassen demnach auf einen reliablen Parameter schließen. Zu einem späteren Zeitpunkt führten Vincent et al. weitergehende Studien an erwachsenen Patienten durch, die ebenfalls den RAI als Parameter für die Diagnose von LPR mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie nutzten [67]. 30 Patienten mit einem Alter zwischen 18 und 53 Jahren wurden examiniert. Diese Patienten waren anamnestisch unauffällig, hatten sich keiner vorhergehenden Refluxtherapie unterzogen und keine Symptome, die auf LPR schließen ließen. Auch laryngoskopisch durften keine Auffälligkeiten vorliegen. Wie von Vandenplas et al. [66] vorgegeben, wurde nach erfolgter pH-Metrie der RAI für diese Studiengruppe errechnet. Es ergab sich ein $\text{RAI} > 6,3$ (95. Perzentile), der für die Diagnose LPR stand. Über die Sensitivität und die Spezifität wurden jedoch leider keine Angaben gemacht.

Da der RAI für eine schnelle, einfache und reproduzierbare Diagnostik herangezogen werden kann, wurde auch in der vorliegenden Auswertung auf diesen Parameter zurückgegriffen. In der Literatur sind lediglich die von Vandenplas et al. [66] und von Vincent et al. [67] vorgegebenen pathologischen RAI-Grenzen zu finden. Da die Studiengruppen von Vincent et al. am ehesten den LPR-typischen Altersdurchschnitt repräsentierten, wurde in der vorliegenden Studie der $\text{RAI} > 6,3$ als pathologisch angesehen und somit für die Diagnose von LPR verwendet.

Für die Diagnostik von LPR eignet sich neben objektiven Messmethoden wie der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie auch ein Verfahren, das dem Behandler eine direkte Beurteilung der vorliegenden Schleimhautläsionen ermöglicht, die Laryngoskopie.

4.1.1.2. Laryngoskopie

Die Laryngoskopie hat sich als Teil der Diagnostik von LPR etabliert. Sie wird sowohl zur initialen Befundung der laryngealen Schleimhaut als auch zur Diagnostik für LPR angewendet. Unterstützend muss jedoch zusätzlich ein Index zur Quantifizierung der Befunde erhoben werden. Hierfür hat sich z.B. der von Belafsky et al. eingeführte und bereits zuvor beschriebene RFS [6] als sinnvoll herausgestellt (*siehe Kapitel 1.2.5.*). Auch Jonaitis et al. entwickelten einen Score-Wert, den „Laryngoscopic Reflux Index“ (LRI) (*Tabelle 3*), der diese Quantifizierung der Schleimhautveränderungen möglich macht [30]. Hierfür wurden 108 Patienten mit LPR und 90 gesunde Probanden laryngoskopisch untersucht. Die klinischen Befunde wurden mit Hilfe des LRI evaluiert. Bei erkrankten Probanden lag der LRI im Mittel bei 11,48 Punkten, bei den gesunden Patienten konnte lediglich ein Index von durchschnittlich 1,64 Punkten errechnet werden. Es wird deutlich, dass Scores (z.B. LRI oder RFS) es dem behandelnden Arzt ermöglichen, die mittels Laryngoskopie sichtbaren Schleimhautbefunde nach einem festen Schema zu bewerten, um somit reproduzierbare Rückschlüsse über das Vorliegen von LPR ziehen zu können.

Region	Befund	Punkte:
1. Arytenoidregion	- Veränderungen an der Schleimhaut: - Erytheme: - Ödeme:	0= keine Veränderungen 1= matte Mukosa 2= Hypertrophie 3= Keratose, Rauigkeit 4= Granulome 0= nicht vorhanden 1= vorhanden 0= nicht vorhanden 1= vorhanden
2. Interary-Inzisur	- Veränderungen an der Schleimhaut: - Erytheme: - Ödeme:	0-4 (s.o.) 0-1 (s.o.) 0-1 (s.o.)
3. Vestibularfalte	- Veränderungen an der Schleimhaut: - Erytheme: - Ödeme:	0-4 (s.o.) 0-1 (s.o.) 0-1 (s.o.)
4. Stimmlippen	- Veränderungen an der Schleimhaut: - Erytheme: - Ödeme:	0-4 (s.o.) 0-1 (s.o.) 0-1 (s.o.)
Gesamtpunktzahl:		

Tabelle 3: Der „Laryngoscopic Reflux Index“ (LRI) nach Jonaitis [30]

Zur genauen Schleimhautbefundung wurde in der vorliegenden Untersuchung kein Index (z.B. LRI oder RFS) herangezogen. Dies kann als ein Schwachpunkt der vorliegenden Untersuchung angesehen werden. Da das zu überprüfende Kriterium

jedoch einzig der messbare RAI darstellte, wurde der Erstellung von Score-Werten bewusst keine größere Beachtung geschenkt.

Mit der Laryngoskopie als alleiniges Diagnostikum wäre ein Arzt nicht in der Lage, die exakte Diagnose LPR zu stellen oder während einer eventuellen LPR-Therapie eine genaue und detaillierte Verlaufskontrolle zu dokumentieren. Ein Schwachpunkt in der Kombination aus Laryngoskopie mit Indizes liegt in der allein subjektiven Beurteilung der klinischen Befunde von Seiten des Behandlers. Dies lässt auf die Notwendigkeit schließen, dass nur ein Behandler alle laryngoskopischen Befunde an einem Patienten erhebt, um tatsächlich reproduzierbare Ergebnisse zu erlangen. Unabhängig von den oben angeführten diagnostischen Parametern ist auch die Wahl des korrekten Laryngoskops von entscheidender Bedeutung für die Auswertung und Bewertung eventuell vorliegender Schleimhautschädigungen. Prinzipiell stehen dem Behandler das flexible Laryngoskop oder die 90°-Larynxlupe zur Verfügung. In der Literatur sind einige Angaben über die Vor- und Nachteile des jeweiligen Instruments zu finden. So konnten Milstein et al. in ihren Untersuchungen herausfinden, dass Untersuchungen mit dem flexiblen Laryngoskop eine höhere Sensitivität besitzen als mit einer Larynxlupe [45]. Das liegt wahrscheinlich an der Beweglichkeit des flexiblen Laryngoskops, da es gezielter an die betroffenen Schleimhautareale herangeführt werden kann. Im Gegensatz dazu steht jedoch die geringere Spezifität des flexiblen Laryngoskops. Ein weiterer großer Nachteil des flexiblen Laryngoskops ist dessen Aufbau aus vielen einzelnen Glasfasern, die sich als Bildpunkte darstellen und somit die Zeichnungsschärfe stark beeinflussen. Hier liegt der große Vorteil der 90°-Larynxlupe, die sich durch eine hohe Zeichnungsschärfe auszeichnet. Leider ist die 90°-Larynxlupe in der Handhabung starr [45]. Aus diesen Gründen sollte genau abgewogen werden, welchem Zweck die Laryngoskopie dienen soll und ob für die Durchführung und Befundung eine hohe Zeichnungsschärfe oder eine leichte und flexible Handhabung gewünscht wird. In den vorliegenden Untersuchungen wurde Wert auf eine hohe Zeichnungsschärfe zur genauen Beurteilung der Schleimhaut gelegt. Aus diesem Grund wurde die 90°-Larynxlupe für die Examinierung der Patienten verwendet.

Neben den bereits angeführten Diagnostika, Laryngoskopie und 24-h-2-Kanal-pH-Metrie, hat sich jedoch auch die initiale Gabe von PPIs im Sinne einer Ausschlussdiagnostik als hilfreich bei der Diagnose LPR etabliert.

4.1.1.3. Probatorische PPI-Gabe – sinnvoll oder riskant?

Bei V.a. LPR kann auch die probatorische Gabe von PPIs wie Esomeprazol, Omeprazol, Lansoprazol oder Pantoprazol diagnostisch eingesetzt werden. Obwohl dieses Diagnostikum in den vorliegenden Untersuchungen nicht herangezogen wurde, soll dennoch vollständigkeithalber an dieser Stelle diese Methode diskutiert werden. In der Literatur wird uneinheitlich beurteilt, ob eine solche Ausschlussdiagnostik mit all ihren potentiellen Nebenwirkungen als sinnvolles Diagnostikum angewendet werden sollte. DelGaudio und Waring führten eine prospektive Studie durch, die sich mit der probatorischen Gabe von Esomeprazol zur Diagnostik von LPR beschäftigte [15]. Sie verabreichten ihren Patienten 8 Wochen lang 40 mg Esomeprazol einmal täglich. Vor Beginn der Therapie wurde jedem Patienten ein Fragebogen zur Bewertung seiner Symptome ausgehändigt. Zusätzlich wurde eine Laryngoskopie durchgeführt und die klinischen Befunde mit einem Index bewertet. Die Therapie galt als erfolgreich, wenn sich > 50 % der Symptome (evaluiert durch den Fragebogen) besserten. Responder setzten für einen Monat die Therapie aus. Bei 13 von insgesamt 17 Respondern traten während dieser Therapiepause erneut Beschwerden auf. Somit konnte nun auf das Vorliegen von LPR geschlossen werden. Die Gabe von PPIs löste demnach bei den Patienten eine kurzzeitige Besserung des Beschwerdebildes aus. Die Therapie konnte direkt mit der bereits anfangs gewählten Dosis weiter fortgeführt werden. Diese Studienergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Williams et al.. Auch sie sehen nach ihren Untersuchungen eine initiale Gabe von hochdosierten PPIs zur Diagnostik von LPR als nützlich an [70]. Sie untersuchten 20 Patienten gastroscopisch, nasolaryngoskopisch sowie mittels pH-Metrie und computergestützter Stimmanalyse. Zusätzlich musste ein Fragebogen zur Häufigkeit und Stärke der Beschwerden ausgefüllt werden. Anschließend erfolgte eine PPI-Therapie mit 20 mg Omeprazol zweimal täglich für 12 Wochen. Nach 6 und 12 Wochen wurden die oben erwähnten Untersuchungen erneut durchgeführt. Es zeigte sich, dass nach 12 Wochen bei 63 % der Patienten eine Besserung der Symptome mit Omeprazol eintrat. So konnten ohne vorherige genaue Diagnose Rückschlüsse auf das Vorliegen eines LPRs gezogen werden. Demgegenüber steht die Literaturrecherche von Karkos und Wilson, die feststellten, dass die Empfehlung einer probatorischen Gabe von PPIs nur auf einer geringen Aussagekraft unkontrollierter Studien basiert [32]. Auch Sermon et al. konnten herausfinden, dass auf eine probatorische Gabe von PPIs häufig zusätzlich eine pH-

Metrie folgt [58], weil die probatorische Gabe nicht die gewünschte Aussagekraft zu haben scheint.

In der vorliegenden Untersuchung wurde, wie bereits erwähnt, auf die probatorische Gabe von PPIs verzichtet. Zum einen dürfen die hohen Kosten einer solchen Therapie nicht vernachlässigt werden. Belafsky zufolge entstehen für eine einmonatige Therapie mit 40 mg Esomeprazol zweimal täglich in den USA Kosten in Höhe von ca. 247,98 US-Dollar [8]. Dies würde für eine viermonatige Therapie Kosten in Höhe von ca. 1000 US-Dollar pro Patient verursachen. Demgegenüber stehen die Kosten, die bei einer 24-h-2-Kanal-pH-Metrie anfallen. Sie würden sich auf ca. 547 Euro bzw. 656 US-Dollar pro Patient belaufen. Dies entspricht einer Ersparnis von fast 50 %. Zusätzlich können durch die probatorische Gabe von PPIs unerwünschte Nebenwirkungen auftreten [8]. In der vorliegenden Untersuchung berichteten immerhin drei Patienten über Nebenwirkungen, die möglicherweise auf die Therapie mit Esomeprazol zurückzuführen waren. Hätten nun alle Patienten dieser Untersuchung eine probatorische PPI-Therapie erhalten, wären 45 % der Patienten für etwa 2-4 Monate unnötig mit Esomeprazol behandelt worden. Denn bei diesen Patienten konnte mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie das Vorliegen eines LPR weitgehend ausgeschlossen werden.

4.1.2. Kriterien der Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten war inhomogen bezüglich des Geschlechts (33 % weibliche und 67 % männliche Patienten) und der Symptome (22,4 % Heiserkeit, je 16,3 % postnasale Sekretion und Stimmermüdung, 12,2 % Dysphonie, 10,2 % Räusperzwang, 8,2 % Dysphagie, 6,1 % chronischer Husten, jeweils 4,1 % Globusgefühl und Laryngospasmen). Die Symptome der Patienten, die in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen wurden, deckten sich jedoch mit den Angaben der Literatur zu typischen Beschwerden von LPR [6, 8, 12, 67]. Die untersuchten Patienten litten mindestens ein halbes Jahr unter den genannten Symptomen und hatten sich zuvor schon oft in ärztliche Behandlung begeben, die jedoch zu keinem Erfolg geführt hatte. Virale Infekte, Allergien [18] und neu aufgetretene Tumore im Kopf-Hals-Bereich konnten in den Voruntersuchungen und anamnestisch ausgeschlossen werden. Da die Patienten über die Ätiologie von LPR und die Notwendigkeit einer guten Mitarbeit für den Therapieerfolg aufgeklärt wurden, konnte auch davon ausgegangen werden, dass Ursachen wie starke

Stimmbeanspruchung, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum [18] und die Einnahme zu heißer Getränke und Speisen [12] als Grund für die bestehenden Beschwerden weitgehend ausgeschlossen werden konnten. Ebenfalls wichtig für eine repräsentative Auswertung ist das Alter der Patienten des untersuchten Kollektivs, das mit einem Durchschnitt von 50,6 Jahren den Literaturangaben zum typischen Durchschnittsalter von LPR-Patienten entsprach. Da im Alter die natürlichen Schutzfunktionen – wie der Tonus des proximalen und distalen Ösophagussphinkters [18] oder die Peristaltik des Ösophagus zur Säureclearance [18] – nachlassen, muss in diesem Lebensabschnitt mit einem erhöhten Risiko für das Zurückfließen von Magensäure gerechnet werden. Amin et al. führten eine retrospektive Analyse durch, die sich mit der Effektivität von PPIs, kontrolliert durch die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie, auseinandersetzte. Das Durchschnittsalter von 167 Probanden betrug hierbei 49,33 Jahre [4]. Auch in einer von Vaezi et al. randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurden 145 Patienten mit vermutetem LPR und einem Durchschnittsalter von ca. 50 Jahren untersucht [64]. Um die Zuverlässigkeit und die Validität des RSI und RFS zu überprüfen, examinierte auch Belafsky et al. Probanden mit, welche ein Durchschnittsalter von 57 Jahren [7] bzw. 50 Jahren hatten [6]. Das untersuchte Patientenkollektiv entspricht demnach mit einem durchschnittlichen Alter von 56,0 Jahren dem in der Literatur beschriebenen Alter für Patienten mit LPR.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Geeignete Therapie

4.2.1.1. Dosierung von PPIs

Gegenwärtig ist das Angebot an verfügbaren PPI-Medikamenten sehr groß. Die Hauptwirkstoffe sind Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol und Rabeprazol. Unter diesen Substanzen hat sich Esomeprazol laut Literatur scheinbar als das derzeit wirksamste Medikament zur effektiven intragastralen Säuresuppression herauskristallisiert. Miner et al. veröffentlichen eine Studie, die nachweist, dass mit 40 mg Esomeprazol im Gegensatz zu 30 mg Lansoprazol, 20 mg Omeprazol, 40 mg Pantoprazol und 20 mg Rabeprazol, jeweils einmal täglich verabreicht, eine deutlich

bessere Kontrolle der Magensäuresekretion erzielt werden kann [46]. Hierfür wurden 34 Patienten mit nachgewiesenem GERD mit diesen fünf Substanzen behandelt. Ein Therapieabschnitt hatte eine Länge von 5 Tagen mit einer Pause von 10 Tagen bevor der nächste Wirkstoff verabreicht wurde. Nicht nur die Zeit, in der der intragastrische pH-Wert über 4 lag, war bei Esomeprazol länger als bei allen anderen Substanzen (Esomeprazol: 14 Std.; Lansoprazol: 11,5 Std.; Omeprazol: 11,8 Std.; Pantoprazol: 10,1 Std.; Rabeprazol: 12,1 Std.). Auch der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen der pH-Wert länger als 12 Stunden über 4 lag, war größer. Miehle et al. stellten der Therapie mit 40 mg Esomeprazol zweimal täglich die Behandlung mit Pantoprazol 40 mg zweimal täglich gegenüber. Von 30 Patienten konnte bei 29 Patienten mit Esomeprazol eine Säuresuppression von mehr als 16 Stunden erreicht werden. Für Pantoprazol lag die Anzahl dieser Patienten bei lediglich 17 von 30 [44]. Da Esomeprazol laut Fachliteratur die längste intragastrische Säuresuppression hervorruft, wurde es auch in der vorliegenden Untersuchung zur Behandlung von LPR eingesetzt. Die Einnahme der Dosis von 40 mg Esomeprazol erfolgte einmal täglich morgens. Ein entscheidender Faktor, der den Erfolg einer LPR-Therapie mitbestimmt, ist das Zeitintervall, in dem eine intragastrische Säuresuppression durch ein PPI erreicht wird. Dieser kann durch die richtige Dosierung und den richtigen Zeitpunkt der Einnahme des gewählten PPIs beeinflusst werden. Laut Beipackzettel von Nexium[®] wird für die Therapie von GERD eine einmal tägliche Gabe von 20-40 mg empfohlen [19]. Für die LPR-Therapie ist das verwendete Nexium[®], wie bereits zuvor erwähnt, offiziell nicht zugelassen, so dass keine Angaben zur Dosierung zu finden waren. Eine genaue Literaturrecherche lässt weiterhin erkennen, dass keine einheitliche Meinung über die richtige Dosierung von PPIs zur Therapie bei LPR vorliegt. Belafsky et al. beispielsweise sehen die zweimal tägliche Gabe bei moderaten Veränderungen der Larynxschleimhaut und bestehenden Symptomen als sinnvolle Therapie für LPR an. Diese Einschätzung basiert auf einer Studie, in welcher 40 Patienten mit nachgewiesenem LPR (mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie) untersucht wurden. Nach einer Therapiedauer von 2 Monaten mit einer zweimaligen PPI-Gabe konnten die Probanden bereits über subjektive Verbesserungen der Symptome berichten [5]. Die Regeneration der Schleimhaut hingegen verlief deutlich langsamer und konnte erst nach 6 Monaten als vollständig eingeschätzt werden. Eine zweimal tägliche Gabe wird auch von Vaezi empfohlen. Er befürwortet eine entsprechende PPI-Therapie über 4 Monate, um eine effektive intragastrische Säuresuppression und so eine Abheilung von laryngealen

Veränderungen zu ermöglichen [65]. Dies konnten ebenfalls Park et al. bestätigen, die herausfanden, dass eine Dosierung eines PPIs zweimal täglich eine Verbesserung der Symptome bzw. Befunde bei 50 % der Patienten bewirkte, während die einmalige Gabe nur 28 % Symptomverbesserung hervorrief [48]. Auch in der Untersuchung von Miehlke et al., die sich – wie oben bereits erwähnt – mit der Therapie Esomeprazol versus Pantoprazol auseinandersetzt, wird als zusätzliches Ergebnis erwähnt, dass die Standarddosis von 40 mg Esomeprazol bei zweimal täglicher Verabreichung eine konstantere Säuresektionshemmung hervorruft als die einmal tägliche Gabe [44]. All diese Studien liegen auch der derzeitigen Empfehlung der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery zugrunde. Diese empfiehlt die zweimal tägliche Verabreichung von PPIs, da bislang kein PPI auf dem Markt vorhanden sei, welches eine Säuresuppression länger als 16,8 Stunden hervorrufen kann [35]. Es bleibt jedoch die Frage offen, weshalb mit einer einmal täglich verabreichten Dosis bei GERD eine ausreichende Säuresuppression erreicht werden kann, nicht jedoch bei LPR. Der Wirkmechanismus eines PPIs und die Säuresuppression ist unabhängig davon, ob GERD oder LPR vorliegt. Somit müsste für beide Erkrankungen – LPR und GERD - derselbe Wirkungsgrad und somit die gleiche Säuresuppression erreicht werden können. Dies konnten auch DelGaudio und Waring in ihrer Studie herausfinden. Sie behandelten LPR-Patienten erfolgreich mit 40 mg Esomeprazol einmal täglich [15]. Diese Dosierung schien in diesem Fall bei LPR-Patienten eine ausreichende Säuresuppression hervorgerufen zu haben. Aus diesem Grund wurde auch in den vorliegenden Untersuchungen eine einmal tägliche Verabreichung von 40 mg Esomeprazol angewendet, was den Angaben der AAO-HNS widerspricht [35]. Die gewählte Dosierung entspricht jedoch der empfohlenen Maximaldosis des verwendeten Medikaments Nexium[®] und kann eine maximale Säuresuppression von ca. 16 Stunden hervorrufen [44]. Bei moderater Ausprägung des LPR kann dies als ausreichend angesehen werden, zumal die Refluxepisodes bei LPR v.a. tagsüber und in aufrechter Körperposition auftreten [25]. Die vorliegende Auswertung ergab, dass mit der gewählten Dosis 56 % der Patienten (n = 15) auf die Therapie adäquat ansprachen (sogenannte Responder). Das bedeutet, dass die gewählte Dosis bei über der Hälfte der LPR-Patienten eine ausreichende intragastrale Säuresuppression hervorrufen konnte und für diese Patienten als ausreichend angesehen werden kann. Es kann jedoch nicht allgemein von einer effektiven Therapiedosis gesprochen werden, da bei immerhin 44 % der Patienten (n = 12) der RAI nicht unter 6,3 fiel. Die Effektivitätskontrolle erfolgte bei

den Untersuchungen rein objektiv mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie. Diese wurde während der PPI-Therapie nach durchschnittlich 27 Tagen erneut durchgeführt. Durch Vergleich der RAI-Werte vor und während der Therapie, konnte das Ergebnis objektiv dokumentiert werden. Eine zweite pH-Metrie zum Effektivitätsnachweis einer PPI-Therapie wurde bereits 1995 von Leite et al. gefordert [37]. Auch er war der Meinung, dass nur durch eine pH-Metrie während einer PPI-Therapie ein Urteil darüber gefällt werden kann, ob die gewählte Dosis den gewünschten Effekt erzielt oder nicht. Bisher liegt keine vergleichbare Studie vor, die den Therapieeffekt von Esomeprazol mittels wiederholter 24-h-2-Kanal-pH-Metrie untersucht hat, obwohl dies ebenfalls von der AAO-HNS gefordert wird [35]. Somit ist die vorliegende Untersuchung die erste, die auch objektiv mit der 24-h-2-Kanal-pH-Metrie bei über 50 % der Patienten mit einer einmal täglichen Gabe von 40 mg Esomeprazol eine ausreichende Säuresuppression nachweisen kann.

Objektiv konnte mit der gewählten Dosis eine messbare Reduktion der Refluxepisoden erzielt werden. Maßgebend für eine erfolgreiche Therapie ist jedoch auch eine laryngoskopisch erkennbare Ausheilung vorhandener Schleimhautläsionen im Larynx und Hypopharynx.

4.2.1.2. Veränderung laryngealer Befunde

Nicht nur die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie konnte dokumentieren, dass die gewählte Therapie dieser Untersuchung den gewünschten Erfolg erbrachte. Auch laryngoskopisch war vielfach eine Besserung der Schleimhautbefunde bei den untersuchten Patienten erkennbar (*Abbildung 25 und Abbildung 26*). Diese laryngoskopische Verbesserung ist jedoch hinsichtlich der relativ kurzen Therapiedauer von durchschnittlich ca. 28 Tagen eher ungewöhnlich. DelGaudio und Waring konnten bei ihren untersuchten Patienten erst nach zwei Monaten Therapie mit Esomeprazol 1-0-1 eine sichtbare Veränderung der laryngopharyngealen Schäden feststellen und über einen Score dokumentieren [15]. Auch die Beobachtungen von Belafsky zeigen, dass die Larynxschleimhaut eine längere Zeit zur Regeneration benötigt als in der vorliegenden Untersuchung dokumentiert ist. Sie konnten bei ihren Patienten nach zwei Monaten zwar bereits subjektive Symptomverbesserungen feststellen, die laryngealen Befunde veränderten sich jedoch trotz zweimal täglicher PPI-Gabe erst nach einer Dauer von ca. 6 Monaten [5]. Es muss

jedoch beachtet werden, dass das Ausmaß der Heilung laryngopharyngealer Schäden stark von dem vorliegenden Schädigungsgrad und der individuellen Heilungstendenz des jeweiligen Patienten abhängig ist und somit keine pauschalen Angaben über die zu erwartende Dauer der Ausheilung von LPR-Schäden gemacht werden können. Außerdem muss beachtet werden, dass die Compliance des Patienten entscheidend für den Erfolg einer LPR-Therapie ist.

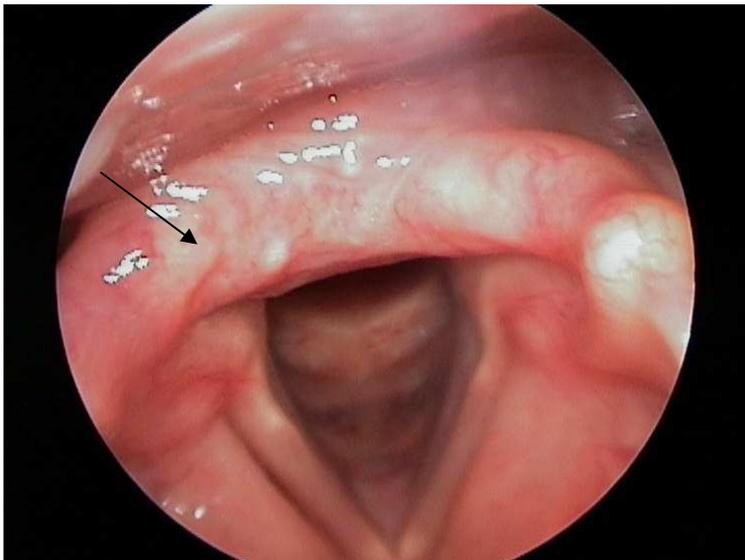


Abbildung 25: Larynx einer 64-jährigen LPR-Patientin vor PPI-Therapie mit klar erkennbaren Zeichen eines Pflastersteinreliefs auf den Aryhöckern (Pfeil).

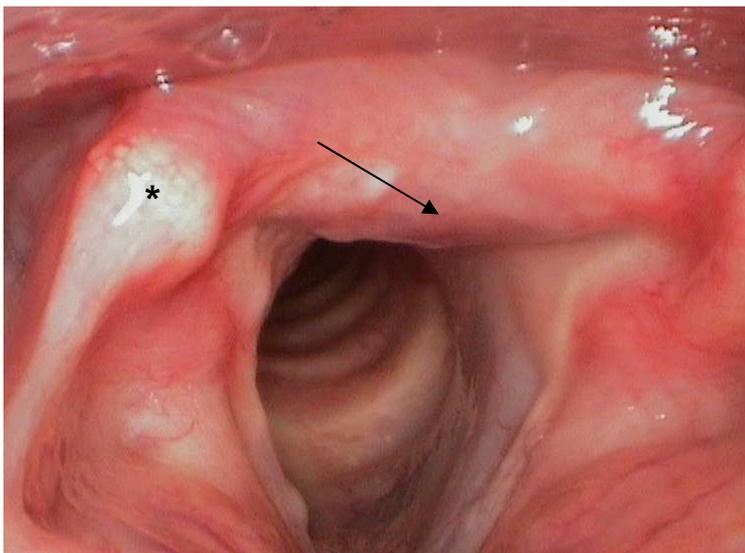


Abbildung 26: Laryngoskopisches Bild der gleichen Patientin von Abb. 25 nach 23 Tagen PPI-Therapie. Es zeigt sich eine deutliche Rückbildung des Pflastersteinreliefs (*) sowie des Stimmlippenödems. Deutlich erkennbar ist allerdings die persistierende Veränderung im Bereich der hinteren Kommissur (Pfeil).

4.2.1.3. Veränderung von Lebensgewohnheiten (lifestyle modifications)

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle Patienten angehalten, Lebensgewohnheiten wie Rauchen, übermäßigen Alkoholkonsum, fettige und schwere Kost vor dem Zubettgehen zu ändern sowie eventuell bestehendes Übergewicht zu reduzieren, um die Therapie positiv zu unterstützen. Dass dies einen Effekt bei der Therapie von LPR hat, konnten Steward et al. in einer Studie zeigen, bei der allein durch Änderung der Lebensgewohnheiten (keine Mahlzeiten 2 Stunden vor dem Schlafengehen, erhöhte Kopflege beim Schlafen) in der Studiengruppe eine Besserung der LPR-Symptome nachweisbar war [60]. In der vorliegenden Untersuchung konnten ebenfalls Patienten ausgemacht werden, die objektiv (ermittelt durch die 24-h-2-Kanal-pH-Metrie) nicht auf die Therapie ansprachen, jedoch angaben, eine Besserung ihrer Symptome bemerkt zu haben. Diese Tatsache könnte auf die oben angeführten Lebensveränderungen zurückzuführen sein. Zur Sicherung dieser These wäre jedoch eine Kontrollgruppe, die keine PPI-Therapie erhielt, sondern nur ihre Lebensgewohnheiten geändert hat, notwendig gewesen. Da dies nicht der Fall war, kann sowohl die Änderung der Lebensgewohnheiten als auch der für die LPR-Therapie nachgewiesene Placeboeffekt die Ursache der subjektiven Symptomverbesserung bei Non-Respondern sein. Die vorliegende Untersuchung erlaubt jedoch keine klare Aussage darüber.

4.2.1.4. Placeboeffekt

Der Placeboeffekt scheint für den Erfolg zahlreicher Therapiemethoden eine wichtige Rolle zu spielen. Per definitionem ist ein Placebo ein Scheinmedikament ohne Wirkstoff [49]. Stellt sich trotz Therapie mit Placebos der gleiche Therapieerfolg ein wie bei Therapie mit dem Wirkstoff, so wird vom Placeboeffekt gesprochen. Auch für die Therapie mit PPIs ist ein solcher Placeboeffekt beschrieben. Vaezi et al. z.B. berichten, dass 40 mg Esomeprazol einmal täglich im Vergleich zu Placebos keine deutliche Besserung von subjektiven LPR-Symptomen und laryngoskopischen Befunden bewirkten [64]. Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Ergebnissen aus einer randomisierten Doppelblindstudie von Steward et al. [60]. Alle in diese Studie aufgenommenen Probanden hatten typische LPR-Symptome wie einen rauhen Hals,

Heiserkeit, Räusperzwang und Globusgefühl. Die Probanden wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe wurde mit PPI (Studiengruppe) und die andere Gruppe mit Placebo (Kontrollgruppe) behandelt. Bei 50 % der Patienten der Kontrollgruppe und bei 53 % der Probanden der Studiengruppe konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt werden. Die Bewertung erfolgte über einen Fragebogen. Es war kein Unterschied zwischen Wirkstoff und dem Placebo erkennbar, womit für die Therapie von LPR ein Placeboeffekt nachgewiesen werden kann. Wie bereits erwähnt, konnte auch in der vorliegenden Untersuchung festgestellt werden, dass Patienten, die objektiv nicht auf die Therapie ansprachen, dennoch subjektiv eine Besserung der Symptome verspürten. Dieser Effekt kann entweder auf den für die LPR-Therapie beschriebenen Placeboeffekt beruhen oder auf die oben angeführten „lifestyle modifications“ zurückzuführen sein. Leider ist auch hier die Ursache aufgrund der gewählten Auswertung nicht evaluierbar. An dieser Stelle wäre eine mittels zweimal durchgeführter 24-h-2-Kanal-pH-Metrie kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie wünschenswert, die einer PPI-Therapie die Therapie mit einem Placebo gegenüberstellt. Nur so könnte eine sichere Aussage über die Effektivität der gewählten Therapieform getätigt werden. Eine derartige Studie wird zurzeit an der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität zu München durchgeführt. Fakt ist jedoch, dass trotz uneffektiver Therapie einige Non-Responder dennoch eine subjektive Erleichterung unter der durchgeführten PPI-Therapie beschrieben, obwohl objektiv kein Therapieerfolg nachweisbar war.

4.2.1.5. Non-Responder

In der vorliegenden Untersuchung berichteten mehr als 50 % der Patienten unter der gewählten Therapie über eine Besserung ihrer Symptome. Dennoch ist der Anteil der Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen mit 44 % beachtlich. Die Ergebnisse decken sich mit den Angaben, die in der Literatur über Non-Responder auf eine PPI-Therapie zu finden sind. So konnten Katzka et al. [33] und Qadeer et al. [51] unabhängig voneinander in ihren Untersuchungen eine Non-Responder-Quote von mehr als 31 % beschreiben. Bei beiden waren die Studiengruppen mit 45 [33] und 72 [51] Probanden klein und somit der Anteil an Non-Respondern verhältnismäßig hoch. Es stellt sich nun allerdings die Frage, was diese Resistenz gegen das gewählte

Medikament und somit gegen die angewendete Therapie hervorruft. Die Ursachen für dieses „Non-Responding“ können vielfältig sein [55]. Zum einen kann durch die orale Einnahme die Resorption reduziert und somit eine verminderte orale Bioverfügbarkeit des PPIs ursächlich sein [55]. Zum anderen kann durch fehlende Nahrungszufuhr die Anzahl aktiver H^+/K^+ -APTasen vermindert sein [55]. Dies erklärt eine geringere Wirksamkeit der PPIs, da diese an aktive H^+/K^+ -APTasen binden und diese hemmen. Eine weitere Ursache könnte in der Verstoffwechslung der PPIs liegen. Sie werden in der Leber metabolisiert. Ist aufgrund einer individuell verstärkten Enzymaktivität dieser Metabolismus beschleunigt, kann dies zu einer Therapieresistenz führen [55]. Als letzte Möglichkeit eines „Non-Respondings“ ist eine *Helicobacter pylori*-Gastritis in Betracht zu ziehen, die ebenfalls Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie mit PPIs haben kann [55].

Die genannten Ursachen stellen die möglichen endogenen Faktoren des Non-Respondings dar. Neben diesen endogenen Faktoren, dürfen die exogenen Ursachen nicht vergessen werden. Zum einen zählt hierzu die Compliance des Patienten, d.h. die regelmäßige Einnahme des Medikamentes, zum anderen konnte nachgewiesen werden, dass auch die Häufigkeit der Doseinnahme eine Rolle bei Resistenz spielen kann. Dies konnte die retrospektive Untersuchung von Amin et al. zeigen. Je häufiger die Dosis einer PPI-Therapie verabreicht wurde, desto geringer war der prozentuale Anteil der Non-Responder [4]. Die Studie schloss insgesamt 167 Patienten ein. Etwa 44 % der Probanden sprachen nicht auf eine PPI-Therapie an [4]. Für eine einmal tägliche PPI-Dosis ergab sich eine enorme Resistenzrate von 56 %. Bei einer zweimal täglichen Gabe von PPIs lag die Resistenzrate bei immerhin nur noch 42 % [4]. Dass in der vorliegenden Untersuchung, in welcher eine einmal tägliche Dosis (40 mg Esomeprazol 1-0-0) verabreicht wurde, der Anteil von Non-Respondern unter den Patienten mit 44 % sehr hoch war, würde sich demnach mit den Ergebnissen der Studie von Amin et al. decken. Da nach der zweiten 24-h-2-Kanal-pH-Metrie keine weitere Evaluierung durchgeführt wurde, kann zu diesem Zeitpunkt leider nicht gesagt werden, ob eine erhöhte Dosis Esomeprazol (40 mg 1-0-1), die Non-Respondern anschließend verabreicht wurde, im Nachhinein eine Verbesserung der Symptome und der laryngoskopischen Befunde hervorgerufen hat. Sollte auch eine erhöhte Dosis Esomeprazol nicht zum Therapieerfolg führen, so steht dem Behandler und dem Patienten als letztes Mittel der Wahl die in *Kapitel 1.2.6.* bereits erwähnte chirurgische Intervention zur Verfügung. Als effektivste Operationsmethode hat sich hierfür die

Fundoplicatio nach Nissen etabliert [13, 14, 23, 40, 77]. Aus der Magenwand wird eine Falte gebildet, die um den unteren Ösophagus sphinkter gelegt wird und somit durch die unterschiedlichen Druckverhältnisse im Magen und Ösophagus dessen Ventilfunktion verbessern soll [22]. In Studien hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit GERD-Symptomen nach operativer Intervention eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden eintrat [14, 47]. Auch für LPR-Patienten konnte dieser positive Effekt nach der Fundoplicatio beschrieben werden [69]. Westcott et al. untersuchten über 14 Monate 41 Patienten nach durchgeführter Fundoplicatio. Zwar dauerte es aufgrund des niedrigeren Regenerationspotentials des Larynx länger als bei GERD-Patienten bis eine Symptomverbesserung eintrat, jedoch konnte diese bei 85 % der Probanden beschrieben werden [69]. Die Untersuchungen wurden nach 14 Monaten abgeschlossen. Die Autoren sind jedoch sicher, dass bei längerer Examinierungsdauer eine höhere Erfolgsrate resultiert hätte [69]. Diese Ergebnisse sprechen für eine chirurgische Intervention nach konservativem Therapieversagen bei einem LPR. Demgegenüber stehen jedoch die Studienergebnisse von Swoger et al., die in ihrer Studiengruppe mit der Fundoplicatio keine Verbesserung der LPR-Symptome erzielen konnten [61]. Die chirurgische Intervention bedarf einer genauen Analyse hinsichtlich Nutzen und Risiken. Nicht zu vergessen sind auch die Nebenwirkungen und Komplikationen, die mit einem solchen Eingriff verbunden sind. Neben den Risiken einer allgemeinen Anästhesie können bei der Fundoplicatio während der Operation Verletzungen von vaskulären Strukturen [68] auftreten. Eine weitere intraoperative Komplikation ist die Perforation des Gastrointestinaltraktes [68] sowie die Entstehung eines Pneumothorax [68]. Alle der oben genannten Komplikationen können zum Versterben des Patienten führen [34]. Als unkompliziert kann die Hiatushernie [68] angesehen werden, die minimal-invasiv korrigiert werden kann. Der Patient muss jedoch auch über Nebenwirkungen, die nach dem Eingriff auftreten können, aufgeklärt werden. Dazu zählen Beschwerden wie eine erschwerte Nahrungsaufnahme [11, 39], Blähungen [39], Erbrechen [39], vermehrtes Aufstoßen [39], Dysphagie [11, 68], Diarrhö [11], Nahrungsmittelallergien [11] und das Dumping-Syndrom [11].

Die Ausführungen machen deutlich, dass das Krankheitsbild LPR sehr komplex im Hinblick auf Entstehung, Diagnostik und Therapie ist und weit reichende Kenntnisse des behandelnden Arztes voraussetzt.

5. Zusammenfassung

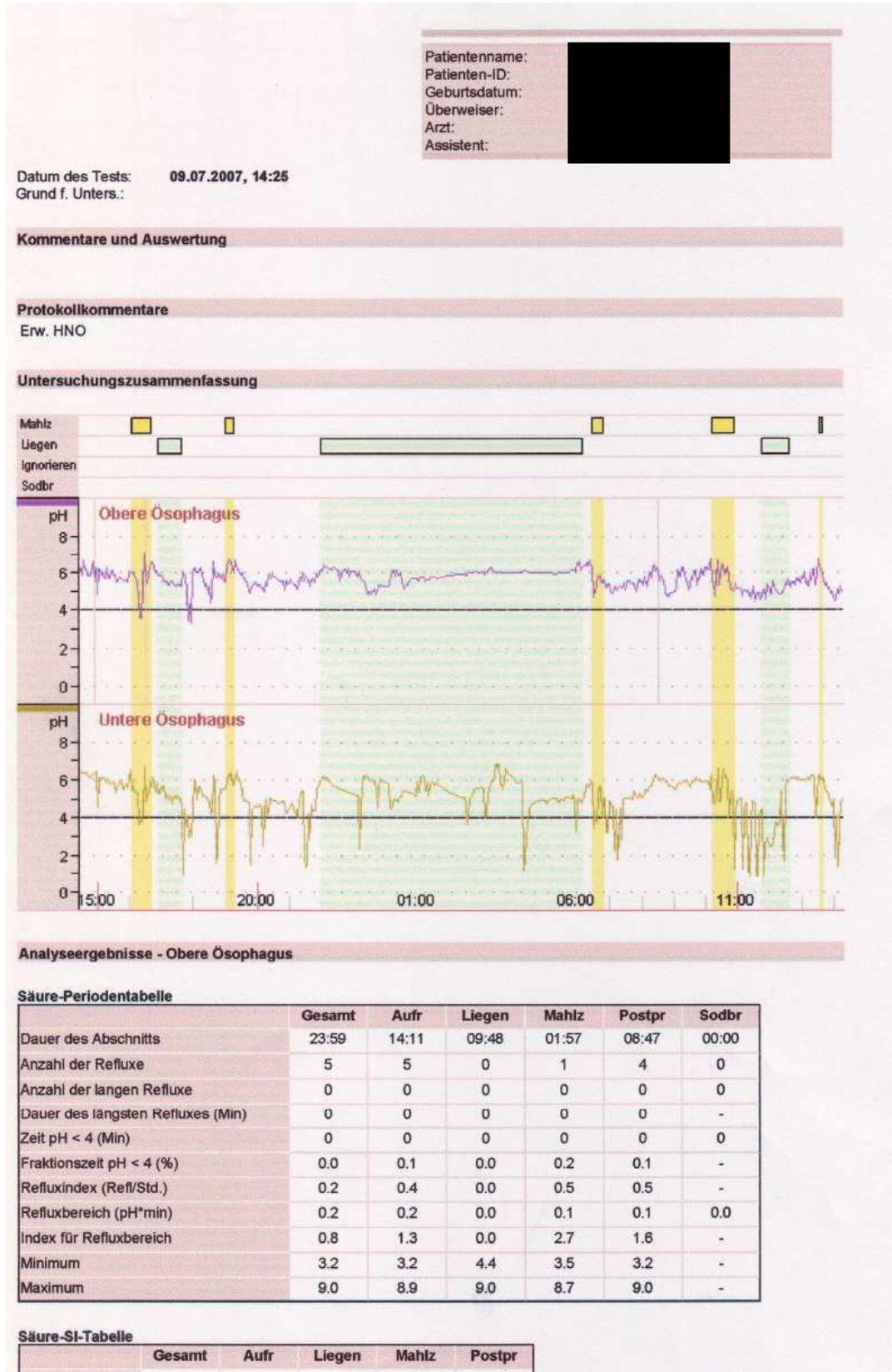
Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung ist, die Effektivität einer einmal täglichen Dosis von 40 mg Esomeprazol (Nexium[®]) bei vorliegendem laryngopharyngealem Reflux (LPR) zu überprüfen. Hierfür wurden 67 Patienten, die unter Symptomen wie Heiserkeit, postnasaler Sekretion, Stimmermüdung, Halsschmerzen, Räusperzwang, Dysphagie, chronischen Husten, Laryngospasmen oder Globusgefühl litten, laryngoskopisch untersucht. Die genannten Symptome gelten als Leitsymptome für LPR [6, 8, 12, 35, 67] und gehen meist mit laryngoskopisch darstellbaren Veränderungen der Larynxschleimhaut einher. Zeigten sich in der Laryngoskopie Befunde wie Stimmlippenödeme und -erytheme, Arytaenoidödeme und -erytheme, Schleimhauthypertrophie im Bereich der hinteren Kommissur, zäher Schleim im Larynx, Zungentonsillenhypertrophie, Stimmlippengranulome, Ulzerationen [6, 15, 65], Leukoplakien im gesamten Larynx [62], subglottische Stenosen [6] und ein Pflastersteinrelief des posterioren Pharynx [48], wurde bei den Patienten zur Sicherung der Verdachtsdiagnose eine 24-h-2-Kanal-pH-Metrie durchgeführt. Die gewählte Diagnostik gilt als Goldstandard für die Diagnosestellung bei LPR [53, 54]. Als diagnostischer Parameter wurde der „Reflux Area Index“ (RAI) gewählt. Lag ein RAI > 6,3 vor, galt die Diagnose LPR als gesichert. Alle Patienten mit diagnostiziertem LPR wurden nach ihrer Einwilligung anschließend einer Therapie mit 40 mg Esomeprazol (Nexium[®]) 1-0-0 unterzogen. Bei 55,6 % der LPR-Patienten konnte nach einer durchschnittlich 27,9-tägigen Therapie mit 40 mg Esomeprazol 1-0-0 mittels einer zweiten 24-h-2-Kanal-pH-Metrie ein RAI < 6,3 gemessen werden. Jedoch nicht nur objektiv sollte die Effektivität geprüft werden. Eine telefonische Rückfrage bei den untersuchten Patienten sollte die subjektive Erfolgsrate der gewählten Therapie ermitteln. 76,2 % der befragten Patienten gaben an, auch subjektiv eine Besserung ihrer Beschwerden zu verspüren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gewählte Therapie bei über 50% der LPR-Patienten eine ausreichende Säuresuppression hervorgerufen hat. Dies konnte objektiv mittels 24-h-2-Kanal-pH-Metrie, sowie auch subjektiv mittels telefonischer Befragung evaluiert werden. Das untersuchte Patientenkollektiv hatte eine geringe Größe, so dass es für genauere Aussagen einer Multicenter-Studie bedarf, die eine große Anzahl von Patienten in die Untersuchungen einbezieht. Die Untersuchung lässt jedoch erkennen,

dass mit der Dosierung 40 mg Esomeprazol einmal täglich eine ausreichende Säuresuppression erreicht werden kann.

6. Anhang

Ausdruck eines Berichtprotokolls des Programms „Polygram 98“



Sodbrennen	-	-	-	-	-
------------	---	---	---	---	---

DeMeester-Normalwerte

	95. Perzentil
Anzahl Refluxereignisse (Refl./24 Std.)	46.9
Anzahl lange Refluxereignisse (Refl./24 Std.)	3.5
Längster Säurereflux (min)	19.8
Fraktionszeit pH < 4 (% gesamt)	4.5
Fraktionszeit pH < 4 (% aufrecht)	8.4
Fraktionszeit pH < 4 (% Rückenlage)	3.5

DeMeester-Score (Gesamt): 0.7 DeMeester Normalwerte: < 14.72 (95. Perzentil)

Normalwerte

Keine Normalwerte spezifiziert

Analyseergebnisse - Untere Ösophagus**Säure-Periodentabelle**

	Gesamt	Aufr	Liegen	Mahlz	Postpr	Sodbr
Dauer des Abschnitts	24:00	14:11	09:48	01:57	08:47	00:00
Anzahl der Refluxe	66	47	20	10	45	0
Anzahl der langen Refluxe	3	1	2	0	1	0
Dauer des längsten Refluxes (Min)	21	5	21	0	21	-
Zeit pH < 4 (Min)	71	33	38	2	52	0
Fraktionszeit pH < 4 (%)	4.9	3.8	6.5	1.5	9.9	-
Refluxindex (Refl/Std.)	2.9	3.4	2.2	5.2	5.7	-
Refluxbereich (pH*min)	79.5	39.8	39.7	0.9	54.8	0.0
Index für Refluxbereich	331.1	280.1	405.1	45.3	622.8	-
Minimum	0.8	0.8	0.8	1.1	0.8	-
Maximum	7.4	7.2	7.4	7.2	6.8	-

Säure-SI-Tabelle

	Gesamt	Aufr	Liegen	Mahlz	Postpr
Sodbrennen	-	-	-	-	-

DeMeester-Normalwerte

	95. Perzentil
Anzahl Refluxereignisse (Refl./24 Std.)	46.9
Anzahl lange Refluxereignisse (Refl./24 Std.)	3.5
Längster Säurereflux (min)	19.8
Fraktionszeit pH < 4 (% gesamt)	4.5
Fraktionszeit pH < 4 (% aufrecht)	8.4
Fraktionszeit pH < 4 (% Rückenlage)	3.5

DeMeester-Score (Gesamt): 22.5 DeMeester Normalwerte: < 14.72 (95. Perzentil)

Normalwerte

Keine Normalwerte spezifiziert

Unterschrift: _____

7. Abkürzungen

AAO-HNS:	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
ACh:	Acetylcholin
BMI:	Body-Mass-Index
CAIII:	Carboanhydrase III
DMS:	DeMeester-Score
EGF:	Epidermal growth factor
GERD:	Gastroösophagealer Reflux
HCl:	Salzsäure
HNO:	Hals-Nasen-Ohren
IA-Region:	Interarytaenoidregion
LPR:	Laryngopharyngealer Reflux
LRI:	„Laryngoscopic reflux index“ nach Jonaitis
PPI:	Protonen-Pumpen-Inhibitoren
RAI:	Reflux Area Index
RFS:	Reflux Finding Score nach Belafsky
RSI:	Reflux Symptom Index nach Belafsky
SL:	Stimmlippen
V.a.:	Verdacht auf
Z.n.:	Zustand nach
ZO-1:	Zonula occludens 1

Seite 18:

Abbildung 12: Prozedere bei Verdacht auf LPR, wie es von der HNO-Klinik der LMU München vorgeschlagen wird [52].

Seite 24:

Abbildung 13: Schematische Darstellung des Diggitrappers von Medtronic

Abbildung 14: Der Diggitrapper von Medtronic

Seite 26:

Abbildung 15: Zweikanalige Sonde des Diggitrappers (Pfeile)

Seite 27:

Abbildung 16: Korrekt platzierte 2-kanalige pH-Metrie-Sonde [9] (UES: oberer Ösophagussphinkter; LES: unterer Ösophagussphinkter)

Abbildung 17: Korrekt platzierte Sonde im Hypopharynx eines Patienten. Die schwarze Referenzlinie (Pfeil) liegt etwa 1 cm über dem oberen Ösophagussphinkter. Aufgenommen über das Kleinsasser-Stützrohr bei direkter Laryngoskopie in Intubationsnarkose.

Seite 29:

Abbildung 18: „Area under pH 4“ (t_1 - t_3)

Seite 30:

Abbildung 19: Chemische Formel von Nexium® [19]

Seite 32:

Abbildung 20: a) Austausch von H^+ und K^+ mittels H^+/K^+ -ATPase
b) Histaminvermittelte Magensäureproduktion

Seite 36:

Abbildung 21: Die häufigsten Hauptsymptome bei den Patienten

Abbildung 22: Hauptbefunde der Laryngoskopie bei 49 Patienten

Seite 39:

Abbildung 23: Massive Reduktion des RAI bei 2 Patienten unter Esomeprazol-Therapie. Der Normwert $RAI < 6,3$ wurde jedoch nicht unterschritten.

Seite 40:

Abbildung 24: Ergebnisse der Untersuchung im Überblick

Seite 53:

Abbildung 25: Larynx einer 64-jährigen LPR-Patientin vor PPI-Therapie mit klar erkennbaren Zeichen eines Pflastersteinreliefs auf den Aryhöckern (Pfeil).

Abbildung 26: Laryngoskopisches Bild der gleichen Patientin von Abb. 25 nach 23 Tagen PPI-Therapie. Es zeigt sich eine deutliche Rückbildung des Pflastersteinreliefs (*) sowie des Stimmlippenödems. Deutlich erkennbar ist allerdings die persistierende Veränderung im Bereich der hinteren Kommissur (Pfeil).

9. Tabellenverzeichnis

Seite 10:

Tabelle 1: Der „Reflux Symptom Index“ (RSI) nach Belafsky et al.

Seite 14:

Tabelle 2: Der „Reflux Finding Score“ (RFS) nach Belafsky et al.

Seite 45:

Tabelle 3: Der „Laryngoscopic Reflux Index“ (LRI) nach Jonaitis

10. Literaturverzeichnis

- [1] Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2098-2106
- [2] Altman KW, Haines GK, Hammer ND, Radosevich JA. The H⁺/K⁺-ATPase (proton) pump is expressed in human laryngeal submucosal glands. *Laryngoscope* 2003; 113: 1927-1930
- [3] Altman KW, Stephens RM, Lyttle CS, Weiss KB. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope* 2005; 115(7): 1145-53
- [4] Amin MR, Postma GN, Johnson P, Digges N, Koufman JA. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 374-8
- [5] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111: 979-981
- [6] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-1317
- [7] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16(2): 274-277
- [8] Belafsky PC, Vaezi MF. Treatment of chronic throat symptoms with PPIs should be preceded by pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 6-11
- [9] Burton Jr LK, Murray JA, Thompson DM. Ear, nose, and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease. Complaints can be telltale signs. *Postgrad Med* 2005; 117(2): 39-45

-
- [10] Cammarota G, Galli J, Cianci R, De Corso E, Pasceri V, Palli D, Masala G, Buffon A, Gasbarrini A, Almadori G, Paludetti G, Gasbarrini G, Maurizi M. Association of laryngeal cancer with previous gastric resection. *Ann Surg* 2004; 240: 817-824
- [11] Connor F. Gastrointestinal complications of fundoplication. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7(3): 219-26
- [12] Costa HO, Neto OM, Eckley CA. Is there a relationship between the pH and volume of saliva and esophageal pH-metry results? *Dysphagia* 2005; 20: 175-181
- [13] Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D, Arnaoutakis D, Molloy D, Rosemurgy AS. Upright, supine, or bipositional reflux: Patterns of reflux do not affect outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2007; May 24
- [14] Del Genio G, Rossetti G, Bruscianno L, Russo G, Pizza F, Tolone S, Di Martino M, Sagnelli C, Allaria A, Del Genio A. The Nissen-Rossetti fundoplication: outcomes and lessons learned in 35 years experience with the same procedure. *Minerva Chir* 2007; 62(1): 1-9
- [15] DelGaudio JM, Waring JP. Empiric esomeprazole in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2003; 113: 598-601
- [16] Eckley CA, Michelsohn N, Rizzo LV, Tadakoro CE, Costa HO. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 401-6
- [17] El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut*. 1998; 43(3): 327-33
- [18] Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *Jama* 2005; 294: 1534-1540

-
- [19] Full prescription information for Nexium[®], adverse reactions; *www.nexium-us.com* 2006
- [20] Gill GA, Buda A, Moorghen M, Dettmar PW, Pignatelli M. Characterisation of adherens and tight junctional molecules in normal animal larynx; determining a suitable model for studying molecular abnormalities in human laryngopharyngeal reflux. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1265-1270
- [21] Habermann W, Kiesler K, Eherer A, Friedrich G. Short-term therapeutic trial of proton pump inhibitors in suspected extraesophageal reflux. *J Voice* 2002; 3: 425-432
- [22] Hansis M. Basiswissen Chirurgie. *Springer Verlag* 2000; 2. Auflage
- [23] Harish V, Choudhury A. Can recurrent reflux disease after fundoplication be circumvented by adding a vagotomy? *Int Surg* 2007; 92(2): 116-8
- [24] Heiden W, Brickmann J. Segmentation of protein surfaces using fuzzy logic. *J Mol Graph* 1994; 12(2): 106-15
- [25] Issing WJ, Tauber S, Folwaczny C, Reichel O. Diagnostik von refluxbedingten Beschwerden im HNO-Bereich mittels 2-Kanal-pH-Metrie. *Laryngo-Rhino-Otol* 2003; 82: 347-352
- [26] Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2340-8
- [27] Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 1-4

-
- [28] Jecker P, Schoun R, Mann WJ. Zur Notwendigkeit der zweikanaligen 24-h-pH-Metrie in der Diagnostik des laryngopharyngealen Reflux. *HNO* 2003; 51: 704-709
- [29] Johnston N, Bulmer D, Gill GA, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, Pignatelli M, Axford SE, Dettmar PW, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 481-491
- [30] Jonaitis L, Pribuisiene R, Kupcinskas L, Uloza V. Laryngeal examination is superior to endoscopy in the diagnosis of the laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 131-137
- [31] Karkos PD, Benton J, Leong SC, Karkanavatos A, Badran K, Srinivasan VR, Temple RH, Issing WJ. Trends in laryngopharyngeal reflux: a British ENT survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(5): 513-7
- [32] Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope* 2006; 116(1): 144-8
- [33] Katzka DA, Paoletti V, Leite L, Castell DO. 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): 2110-2113
- [34] Kirstensen C, Avitsland T, Emblem R, Refsum S, Bjørnland K. Satisfactory long-term results after Nissen fundoplication. *Acta Paediatr* 2007; 96(5): 702-5
- [35] Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127(1):32-5

-
- [36] Koufman JA. 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: 1-78
- [37] Leite LP, Johnston BT, Castell DO. Omeprazol for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1995; 99: 694-695
- [38] Leite LP, Johnston BT, Just RJ, Castell DO. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(8): 1527-1531
- [39] Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(5): 935-45
- [40] Makuuchi H, Shimada H, Chino O. Surgical treatment for GERD. *Nippon Rinsho* 2004; 62(8): 1517-22
- [41] Marotta J, Sasaki CT, Hundal J, Chow J, Eisen RN. Bile-induced laryngitis: is there a basis evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 192-197
- [42] Medtronic Functional Diagnostics. Polygram 98 – pH Testing System. *Gebrauchsanleitung* 2001
- [43] Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(3): 177-182
- [44] Miehke S, Madisch A, Kirsch C, Lindner F, Kuhlisch E, Laas M, Knoth H, Morgner A, Labenz J. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily – a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 963-967

-
- [45] Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005; 115: 2256-2261
- [46] Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12): 2616-20
- [47] Pappasavas PK, Keenan RJ, Yeane WW, Caushaj PF, Gagné DJ, Landreneau RJ. Effectiveness of laparoscopic fundoplication in relieving the symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) and eliminating antireflux medical therapy. *Surg Endosc* 2003; 17(8): 1200-5
- [48] Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1230-1238
- [49] Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. *Walter de Gruyter* 1998; 258. Auflage
- [50] Putz R, Pabst R. Sobotta – Atlas der Anatomie des Menschen Band 1. *Urban & Fischer Verlag* 2000; 21. Auflage
- [51] Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, Hicks DM, Ponsky J, Richter JE, Abelson TI, Vaezi MF. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2005; 115: 1947-1952
- [52] Reichel O, Keller J, Rasp G, Hagedorn H, Berghaus A. Efficacy of once-daily esomeprazole treatment in patients with laryngopharyngeal reflux evaluated by 24-hour pH-monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136(2): 205-210

-
- [53] Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326(5): 300-308
- [54] Richter JE. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 837-845
- [55] Richter JE. Medical management of patients with esophageal or supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2003; 115(3A): 179S-187S
- [56] Schiebler TH, Schmidt W. Anatomie. *Springer Verlag* 2002; 8. Auflage
- [57] Sen P, Georgalas C, Bhattacharyya AK. A systematic review of the role of proton pump inhibitors for symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol* 2006; 31: 20-24
- [58] Sermon F, Vanden Brande S, Roosens B, Mana F, Deron P, Urbain D. Is ambulatory 24-h dual-probe pH monitoring useful in suspected ENT manifestations of GERD? *Dig Liver Dis* 2004; 36: 105-110
- [59] Sittel C. Laryngopharyngealer Reflux: Paradigmenwechsel oder diagnostisches Sammelbecken? *HNO* 2003; 51: 690-693
- [60] Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, Patil MS, Schwartzbauer HR, Long JD, Welge JA. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: A randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 342-50
- [61] Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Qadeer MA, Vaezi MF. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (4): 431-2

-
- [62] Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 48-54
- [63] Tobey NA, Hosseini SS, Caymaz-Bor C, Wyatt HR, Orlando GS, Orlando RC. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(11): 3062-3070
- [64] Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, Hwang C, Sostek MB, Shaker R. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006; 116: 254-260
- [65] Vaezi MF. Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence. *Am J Med* 2003; 115(3A): 97S-104S
- [66] Vandenplas Y, Franckx-Goossens A, Pipeleers-Marichal M, Derde MP, Sacré-Smits L. Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 34-39
- [67] Vincent DA, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice* 2000; 14(2): 247-254
- [68] Watson DI, de Beaux AC. Complications of laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2001; 15(4): 344-52
- [69] Westcott CJ, Hopkins MB, Bach K, Postma GN, Belafsky PC, Koufman JA. Fundoplication for laryngopharyngeal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 22-30
- [70] Williams RBH, Szczesniak MM, Maclean JC, Brake HM, Cole IE, Cook IJ. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5): 777-785

-
- [71] Wilson JA. What is the evidence that gastroesophageal reflux is involved in the etiology of laryngeal cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 97-100
- [72] www.aic.cuhk.edu.hk/web8/Hi%20res/Larynx%201.jpg; *Internetseite der Chinese University of Hong Kong "The Department of Anaesthesia and Intensive Care"* 2007
- [73] www.astrazeneca.de; *Astra Zeneca Deutschland* 2003
- [74] www.bioc.unizh.ch/bipweb/lexikon/proteine; *Internetseite des Biochemischen Institutes der Universität Zürich* 2007
- [75] www.dkimages.com/discover/Home/Health-and-Beauty/Human-Body/Nose-and-Throat/Larynx/Larynx-2.html; *Internetseite der "dkimages.com – the image encyclopaedia".[®]* 2007
- [76] www.surgery.ch; *Internetseite der "Klinik für Chirurgie – Kantonsspital St.Gallen"* 2006
- [77] Wykypiel H, Wetscher GJ, Klingler P, Glaser K. The Nissen fundoplication: indication, technical aspects and postoperative outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(6): 495-502
- [78] Xenos ES. The role of esophageal motility and hiatal hernia in esophageal exposure to acid. *Surg Endosc* 2002 ;16(6):914-20

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hjalmar Hagedorn für die Betreuung während dieser Promotionsarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer dieser Promotionsarbeit, Herrn Dr. med. Oliver Reichel. Ohne sein außergewöhnliches Engagement, seine aufmunternden Worte und seiner intensiven Unterstützung wäre diese Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen. Er stellte mir freundlicherweise die Patientendaten und Fotos zur Verfügung und wies mich in die technischen Gerätschaften ein.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus bedanken, der mir die Möglichkeit zur Durchführung dieser Doktorarbeit in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität zu München gab.

Meinem Freund André-Alexander Lehnert und meiner ganzen Familie möchte ich für die tatkräftige Unterstützung in Form von Korrekturen, motivierenden Worten und der unendlichen Geduld danken.

Lebenslauf

Name: Jeannette Keller
Wohnort: Essen, Nordrhein-Westfalen
Geburtsdatum: 05. Februar 1981
Geburtsort: Wolfenbüttel, Niedersachsen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Berufliche Tätigkeit

seit 09/2007 Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr.Schulz, Essen
01/2007 – 08/2007 Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in der Praxisgemeinschaft Dr.Wilke (Zahnarzt) & Dr.Kukiz (Oralchirurg), Kempten
05/2006 – 12/2006 Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr.Wilke (Zahnarzt), Kempten

Hochschulstudium

02/2006 Approbation als Zahnärztin (Note: gut)
08/2005 – 01/2006 Zahnärztliche Prüfung
03/2003 Zahnärztliche Vorprüfung (Note: befriedigend)
09/2001 Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung (Note: sehr gut)
10/2000 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München