Linköping Studies in Health Science Thesis No. 98

Svalgproblem och hiatushernia

reflektioner över symptom och fynd

Anna-Britta Mjönes

Linköpings universitet
HÄLSOUNIVERSITETET

Institutionen för Klinisk och Experimentell Medicin
Avdelningen för Otorhinilaryngologi
Medicinska fakulteten, Linköpings Universitet
581 85 Linköping, Sverige

Linköping 2009

Omslagsbild: Lars-Erik Karlander

Copyright © by Anna-Britta Mjönes
ISBN 978-91-7393-620-0
ISSN 1100-6013
Tryckt i Linköping, Sverige av LiU-Tryck 2009

SAMMANFATTNING

Denna licentiatavhandling består av tre delarbeten. Dessa tre arbeten handlar om symtom som inte alltid kommer i fråga när det gäller gastroesofageal reflux.

I det första arbetet var syftet att undersöka huruvida patienter med magmunsbråck (hiatushernia) blev förbättrade med avseende på symtom som felsväljning till larynx (MSL) och till näsan (MSN), samt heshet (H), som ett resultat av hiatusherniaoperation. Nittio patienter, som undersöktes före och efter hiatusherniaoperation, fyllde i frågeformulär om H, MSL och MSN. Hos 30% av patienterna förekom MSL och lika många hade MSN. Heshet fanns hos 25% av patienterna före operation. Dessa symtom hade ett signifikant inbördes samband ($p<0.008$). Alla symtom minskade efter antirefluxkirurgi ($p<0.001$). Förbättringen var oberoende av patienternas vikt.

I det andra arbetet studerades huruvida felsväljning var en extralaryngeal orsak till heshet och om det var någon skillnad i prevalensen för felsväljning och heshet mellan patienter med hiatushernia med gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) och patienter med hiatushernia utan patologisk gastroesofageal reflux (GER). Patientmaterialet bestod av 198 patienter, som befunnits ha hiatushernia vid undersökning med esofagusmanometri och pH-refluxtest och som kontrollgrupp 262 personer ur normalbefolkningen, vilka inte visade sig ha hiatushernia vid endoskopi. Dessa grupper svarade på ett frågeformulär angående symtom på heshet, felsväljning och halsbränna. Jämförelsen mellan patientgrupp och kontrollgrupp visade H hos 35% respektive 13%, MSL hos 35% respektive 5%, MSN hos 22% respektive 1% och halsbränna hos 85% respektive 6% ($p<0.001$). Båda symtomen MSL och MSN var vanliga ($p<0.0001$). H och MSL hade inget inbördes förhållande. H och MSL var lika vanligt i gruppen med GERD som i gruppen med GER. Slutsatsen blev att det finns en predisponering för H och MSL hos patienter med hiatushernia, men orsakssambandet är oklart. Heshet verkar inte vara orsakat av GERD.

I den tredje studien var syftet att se hur vanligt det var med globuskänsla i fossa jugularis (GJ) och intermittent esofageal dysfagi (IED) hos patienter med hiatushernia och om globuskänslan kan lindras i och med hiatusherniaoperation.

I studien ingick 167 patienter med hiatushernia som inte opererades (Grupp A) och jämfördes med 61 andra patienter, med hiatushernia och GERD, som opererades med Nissen fundoplikation och krusplastik (Grupp B). Båda grupperna besvarade ett frågeformulär angående GJ och IED. I grupp A hade 66% GJ och 68% IED. I grupp B hade 49% GJ och 64% IED före operation. Vid uppföljning efter operation 16% ($p<0.05$) respektive 43% ($p<0.05$). Både GJ och IED fanns hos 11 av 39 patienter med IED före operation och hos åtta av 26 vid operationsuppföljningen. Den höga frekvensen GJ hos patienter med hiatushernia och speciellt den signifikanta minskningen av GJ efter hiatusherniaoperation tyder på att GJ är en överförd känsla från esofagus. IED och GJ är två vanliga fenomen hos patienter med hiatushernia, men verkar inte ha något inbördes samband.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning i
Publikationslista 1
Förkortningar 2
Inledning 3
Bakgrund 4
Sväljningens fysiologi 4
Reflux 4
Luftvägssymtom 6
Smärtsymtom 7
Syfte 9
I. 9
II. 9
III. 9
Patientmaterial och Metoder 10
Frågeformulär 10
Arbete I. 10
Arbete II. 10
Arbete III 11
Esofagusmanometri och 24-timmars pH-mätning 11
Endoskopisk undersökning 12
Operationsmetod 13
Statistisk bearbetning 13
I. 13
II. 13
III. 13
Etisk bedömning 13
Resultat 14
Arbete I. 14
Arbete II 16
Arbete III 17
Diskussion 19
Konklusioner 26
Summary 26
Conclusion 28
Tack 29
Referenser 30

PUBLIKATIONSLISTA

Denna licenciatavhandling baseras på följande tre originalarbeten, och kommer i texten att bli refererade med romerska siffror:

I. Mjönes AB, Ledin T, Grahn LT, Hultcrantz E. Hoarseness and misdirected swallowing before and after antireflux surgery. Acta Otolaryngol 2005 Jan;125(1):82-5.

II. Mjönes AB, Borch K, Tibbling L, Ledin T, Hultcrantz E. Hoarseness and misdirected swallowing in patients with hiatal hernia. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Dec;264(12):1437-9.

III. Tibbling L, Johansson M, Mjönes AB, Franzén T. Globus jugularis and dysphagia in patiens with hiatus hernia. Submitted, Eur Arch Otorhinolaryngol.

Tillstånd till nytryck av dessa publikationer har vänligen givits av berörda tidskrifter.

FÖRKORTNINGAR

BMI	body mass index, vikt i kg/längd i cm i kvadrat
EER	extraesofageal reflux
EPR	esofago-faryngeal reflux
GERD, GORD	gastroesofageal refluxsjukdom
GER, GOR	gastroesofageal reflux
GJ	glubus jugularis- klump i halsgropen
H	heshet
HPZ	high pressure zone - högtryckszon
IED	intermittent esofageal dysfagi
LES, LOS	nedre esofagussfinktern
LPR	larygo-faryngeal reflux
MSN	felsväljning till näsan
MSL	felsväljning till larynx
PIP	pressure inversion point - den punkt där trycket slår om från negativt till positivt värde vid inandning
PL	posterior laryngit -inflammation i bakre delarna av struphuvudet
PPI	medicin som hämmar magsyra
UES, UOS	övre esofagussfinktern
VCD	vocal cord dysfunction, stämbandsdysfunktion

INLEDNING

Foniatrer och öron-, näs- och halsläkare träffar många patienter vars symtom inte alltid ingår i gängse förklaringsmodeller. Många av dessa patienter har blivit missförstådda på olika håll inom vården.

Att symtom som heshet, globus (”klump i halsen”), harklingsbenägenhet, hosta, halssmärta, bröstsmärta och felsväljning kan orsakas av gastroesofageal reflux har tidigare inte varit väl känt.

Symtom som heshet kan, bland annat vara orsakat av akut stämbandsinfektion, olika typer av stämbandsförändringar, olämplig röstvana, etc. Globus är ett svårhanterat symtom som antagligen ofta misstolkas. Tidigare generationers läkare förklarade det ofta som hysteri. Nu vet man att det bland annat förekommer som symtom vid vissa röstproblem. Harklingsbenägenhet och hosta förekommer vid många tillstånd. Båda hosta och harkling använder vi oss av för att rensa luftvägen, för att få bort något som sitter och irriterar i halsen.

Halssmärta kan bero på en infektion och bröstsmärta förknippar vi oftast med en hjärtåkomma.

Genom åren har flera olika förklaringsmodeller använts för dessa symtom, beroende på den för stunden förhärskande praxis och enskilda läkares/klinikers erfarenhet. Det har inte varit allmänt känt att en orsak till dessa olika svalgsymtom kan vara gastroesofageal refluxsjukdom.

BAKGRUND

Sväljningens fysiologi

För att förstå vad som händer vid reflux är förståelsen av vad som sker under den normala faryngeala sväljningsfasen viktig: Efter att födan har tuggats och bearbetats i munhålan (den orala fasen), för tungan bolus (tuggan) bakåt mot svalget och själva sväljningen kan börja. När sväljningen initieras lyfts mjuka gommen (m. levator veli palatini), svalgets sidoväggar och bakväggen drar ihop sig (farynxkonstriktorerna). Detta sammantaget stänger passagen upp till näsan. Tungan förs bakåt mellan gombågarna som en vall för att förhindra att mat återvänder till munnen. Stämbanden och fickbanden adduceras, larynx lyfts framåt och uppåt. I och med denna rörelse faller struplocket ner och täcker larynxingången samt fungerar som ”rutschbana” för fast föda och farthindrande hylla för tunnflytande drycker. När larynx rör sig framåt-uppåt relaxeras m. crikofaryngeus, som normalt är kontraherad och övre esofagussfinktern öppnar sig. De peristaltiska rörelserna i esofagus startar i och med att sväljningen initieras. Tuggans transport mot magsäcken underlättas av att den längsgående esofagusmuskulaturen kontraherar sig vid initieringen av sväljningen. Denna faryngeala fas av sväljningen är inte viljestyrd. Koordinationen det vill säga hastighet och ”timing” är av stor betydelse.

Reflux

Nedre esofagussfinktern, LES, utgörs av övergången mellan esofagus och ventrikeln i passagen genom hiatuskanalen. Eftersom det är ett positivt tryck i bukhålan och ett negativt i thorax behövs flera mekanismer för att maginnehållet inte skall backa upp i esofagus. Den viktigaste faktorn som gör att bolus inte backar tillbaka, är att esofagus är sammanfallen, hopsugen, pga undertrycket. Ju större tryckgradienten är desto tätare håller sfinktern emot. Sfinktern är konstruerad som en envägsventil. Vinkeln mellan matstrupe och magsäck är

skarp vilket utgör ett skydd mot reflux. Dessutom finns två muskelslyngor i mellangärdesmuskeln, höger och vänster krus, som ytterligare förstärker sfinkterfunktionen. Gastroesofageal reflux får man om LES inte kan hålla tätt. Detta kan förekomma fysiologiskt och behöver inte innebära att individen upplever problem av det (Ruiz de León et al. 1994, Andersson et al. 2006). Barn yngre än ca sex månader har LES i thorax och följaktligen finns ingen tryckgradient mellan esofagus och ventrikeln vilket gör att eventuellt innehåll i magsäcken obehindrat kan rinna tillbaka till esofagus. Reflux kan alla få som äter en för stor måltid. Då ventrikeln fylls med mer än ca 500 ml rätas vinkeln mellan ventrikeln och esofagus ut minskar LES' förmåga att hålla stängt.

Det vanligaste symtomet på GER är halsbränna, sura uppstötningar och sväljningssvårigheter. En del patienter med patologisk reflux till esofagus utvecklar en slemhinneretning, esofagit. Esofagit kan ge upphov till striktur, förträngning. Långvarig GERD kan ge upphov till Barrets esofagus som är en metaplasi av det cylinderepitel som växt upp i den annars skivepitelklädda matstrupen. Barrets esofagus innebär en risk för att utveckla esofaguscancer. Svårighetsgraden av halsbrännan säger inget om hur stora skador som uppkommer i esofagus.

Om man nu accepterar gastroesofageal reflux som orsak även till faryngeala symtom, så kommer nästa fråga: Vad är det egentligen som orsakar symtomen? Maginnehåll som hamnat fel? Reflux till farynx/larynx dvs direkt slemhinneretning av syra eller annat refluxinnehåll? Reflux till esofagus som orsakar retning i esofagusslemhinnan vilket orsakar vagusretning vilket ger upphov till hosta, harkling, smärta? (Kjellén 1981).

Man skiljer på reflux till matstrupen GER och reflux till struphuvudet/svalget EPR (Esophago Pharyngeal Reflux) eller LPR (Laryngo Pharyngeal Reflux). EPR innebär att maginnehåll passerar hela vägen via esofagus till svalget. Detta

går att mäta med hjälp av matstrupsundersökning med pH-mätning på flera nivåer, den översta då ovan övre esofagussfinktern (Ylitalo et al. 2001).

Luftvägssymtom

Heshet med eller utan synliga stämbandsförändringar kan ha många olika orsaker, en av dem är reflux (LPR). De stämbandsförändringar som vanligtvis sätts i samband med gastroesofagal reflux är kontaktgranulom, (Öhman et al. 1983, Ylitalo och Ramel 2002), vilket innebär en godartad inflammatorisk förändring belägen i bakkanten på ett eller båda stämbanden och ”posterior laryngit” (PL) (Ylitalo och Lindestad 2000), som är en slemhinneirritation enbart i bakre delarna av larynx.

Stämbandsknutor är godartade förändringar som sitter på stämbandens fria kant, alltid på båda stämbanden, ganska långt fram och de beror oftast på en röstbelastningsskada. Det finns teorier om att stämbandsknutor skulle kunna uppkomma pga GERD (Kuhn et al. 1998). Antagandet grundar sig på att reflux ger en esofagusirritation vilken ger upphov till vagala reflexer som i sin tur orsakar hosta/harkling med stämbandsskada/knutor som resultat.

Stämbandspapillom är virusinducerade vårtor på stämbanden som också kan förvärras av samtidig förekomst av reflux (McKennan och Brodsky 2005).

VCD (Vocal Cord Dysfunction), en åkomma som främst drabbar unga kvinnor då stämbandsspringan inte vidgar sig normalt vid inandning och innebär att de plötsligt får en svår, relativt snabbt övergående andningspåverkan. Detta tillstånd skulle enligt vissa teorier kunna utlösas av LPR, alternativt esofageal reflux med vagala reflexer som ger en paradoxal stämbandskramp. (Ahrens et al. 2001).

Falsk krupp, som är en svullnad strax under stämbanden, tolkas oftast som infektiöst betingad. Andrieu-Guitrancourt et al. (1984) fann att GER kan vara en orsak till falsk krupp.

Laryngomalaci innebär att brosket i larynx eller delar av larynx är för mjukt så att andningsvägen sugs ihop vid inandning och inte hålls öppen i tillräcklig grad. Subglottisk stenos innebär att luftstrupen under stämbandsplanet är förträngd. Laryngomalaci och subglottisk stenos är båda diagnoser som förekommer hos riktigt små barn och ger andningssvårigheter. Barnets stridor ger ett ökat buktryck som eventuellt skulle kunna resultera i ökad reflux upp till svalget och luftvägen. Maginnehållet kan då orsaka inflammation i larynx vilket i sin tur kan ge upphov till stenosbildning. Frågan är vad som är hönan eller ägget när spädbarn med andningshinder får ökad reflux? Detta har diskuterats av Hadfield et al. (2003).

Globus dvs klumpkänsla i halsen som inte påverkar andning och sväljning anses idag bland annat kunna bero på fonasteni (röstfunktionsstörning utan strukturella förändringar, dvs stämbanden ser normala ut) eller hiatushernia (mellangärdesbråck) med reflux (Koufman 1991, Chevalier et al. 2003). En del forskare skiljer mellan ”globus pharyngeus”, då patienten förlägger klumpkänslan till själva struphuvudet och ”globus jugularis”, när patienten lägger klumpkänslan i halsgropen. Globus pharyngeus anses kunna bero på fonasteni och globus jugulare på hiatushernia (Chevalier et al. 2003).

Smärtsymtom

Bröstsmärta, som inte emanerar från hjärtat, kan bero på olika tillstånd i matstrupen. Reflux är troligen den vanligaste orsaken till ”noncardiac chest pain” (Areskog 1981, Tibbling 1981, Eslick 2003, Faybush 2004). Trots att redan Morgagni 1769 beskrev att hiatushernia kan ge bröstsmärtor finns det

många i gruppen av patienter med bröstsmärtor som är missförstådda (Areskog 1980).

Ont i halsen behöver inte alltid vara infektionsutlöst. Exempel finns på patienter, som fått diagnosen ”kronisk tonsillit” vilka inte blivit besvärsfria av tonsillektomi, men väl senare av syrahämmande antirefluxbehandling. Snarkpatienters halsobehag är ofta orsakade av reflux (Karkos et al.2009). Även vid andra sjukdomar som otit (Tasker et al. 2002, Lieu et al. 2005) och sinuit har laryngo-faryngeal reflux nämnts som bidragande faktor (Karkos och Wilson 2006).

SYFTE

Det övergripande syftet med föreliggande licentiatavhandling har varit att undersöka sambandet mellan förekomst av hiatushernia med och utan reflux och laryngo-esofago-faryngeala symtom med material från den omfattande databas som fanns vid matstrupslaboratoriet i Linköping. Där har man under många år dokumenterat de undersökningar som genomförts bl a manometri- och pH-metriregistreringar. Formulär har besvarats, där frågor om bl a röstfunktion har beaktats. Alla patienter som remitterats till matstrupslaboratoriet för utredning av misstänkt esofagussjukdom finns registrerade i denna databas. I de olika delarbetena har olika data använts med syfte

I. att analysera om patienter med heshet (H), felsväljning till laryx (MSL) och felsväljning till näsan (MSN), blev av med dessa symtom efter antirefluxkirurgi.

II. att undersöka huruvida det finns en skillnad i prevalens för felsväljning och heshet hos patienter med känt hiatushernia där vissa har och andra inte har patologisk gastroesofageal reflux.

III. att analysera samband mellan globuskänsla i fossa jugularus (GJ), intermittent esofageal dysfagi (IED) och närvaron av ett hiatushernia och huruvida GJ kan påverkas av kirurgisk åtgärd av bråcket.

PATIENTMATERIAL OCH METODER

Frågeformulär

Arbete I.

är en retrospektiv, frågeformulärbaserad studie av 84 patienter med gastroeasofagal refluxsjukdom (GORD) och hiatushernia, som konsekutivt undersökts och registrerats vid matstrupslaboratoriet vid universitetssjukhuset i Linköping 34 kvinnor med medianålder 54 år (35-85 år) och 50 män med medianålder 47 år, (22-74 år). Diagnosen hiatushernia baserades på manometriska fynd av glidhernia och inkompetent hiatus (utom i tre fall då man sett ett hiatushernia vid gastroskopi). Frågeformuläret bestod av totalt av 89 frågor inklusive frågor gällande heshet, felsväljning till larynx och näsa samt halsbränna och sura uppstötningar. *Har Du ofta problem med heshet? Upplever Du ofta att mat eller dryck kommer fel och att Du hostar vid måltid? Läcker mat eller dryck ofta upp till näsan vid måltid? Besväras Du ofta av halsbränna och/eller sura uppstötningar?* Svaren på dessa frågor före och efter antirefluxkirurgi sammanställdes och analyserades.

Arbete II.

är en frågeformulärbaserad studie där en patientgrupp och en kontrollgrupp jämförs. 198 konsekutiva patienter (106 kvinnor, medianålder 54 år, 18-90 år och 92 män, medianålder 51, 23-76 år) som remitterats till matstrupslaboratoriet pga misstanke om gastroesofageal refluxsjukdom GERD och som undersökts och registrerats vid matstrupslaboratoriet i Linköping. Alla besvarade samma frågeformulär som i arbete I. Diagnosen hiatushernia ställdes via esofagusmanometri och esofageal pH-refluxtest med buktrycksbelastning (Ask och Tibbling 1982, Johansson et al. 1986).

Data från 262 personer utan hiatushernia med normal esofago-gastro-duodeno-skopi (EGD) (Borch et al. 2000) användes som jämförelsematerial. Dessa kontroller hämtades ursprungligen ur befolkningsregistret. Av 380 som undersökts med normal esofagoskopi besvarade 262 personer med medianålder 64 år, (40-89 år), 127 kvinnor och 135 män, frågor om symtom på heshet, felsväljning och halsbränna.

Arbete III är en prospektiv studie där två patientgrupper medverkade och besvarade ett frågeformulär. Grupp A som inte opererades och grupp B, som opererades med antirefluxkirurgi besvarade frågorna före och efter op. Grupp A bestod av 167 patienter, 89 kvinnor och 78 män, medianålder 55 år, (31-75 år) med hiatushernia som diagnosticerats med esofagusmanometri, buktrycksbelastning och esofagus-pHmetri. Grupp B bestod av 61 konsekutiva patienter, 24 kvinnor och 37 män, medianålder 50 år, (18-79 år), som opererats med Nissen fundoplikation och följts upp 6 månader senare. Frågor gällande globus och dysfagi var som följer:

Känner du av klumpkänsla i halsen mellan måltider? (vg markera på skissen var du känner klumpen).

Besväras du då och då, av en känsla av att mat stannar upp i bröstet när du äter?

Esofagusmanometri och 24-timmars pH-mätning

För bedömning av förekomst av hiatusbråck och eventuell reflux i det ovanstående patientmaterialet användes esofagusmanometri med samtidig pH-mätning. En vattenfylld kateter med antimonelektroder användes för samtidig mätning av tryck och pH i esofagus (Synectics AB, Sweden). För att provocera gastroesofageal reflux och tryckgenomgång till esofagus användes buktryck (Ask och Tibbling 1982). För att åstadkomma detta, administrerades 150 ml 0,2 mmol/L saltsyra, i magsäcken. En tryckgördel fästes runt den övre delen av

buken och blåstes upp, tills trycket i magsäcken var 15 mm Hg. Trycket bibehölls i 15 sekunder. Om pH under tiden föll till ≤ 4 högre upp än 2 cm ovaför LES bedömdes detta som reflux. Reflux pga buktryckskompression betraktades som ett indirekt tecken på att det förelåg ett glidbråck (hiatushernia). Hiatushernia bedömdes finnas även utan buktrycksbelastning, om övergången mellan magsäck och matstrupe hittades ≥ 3 cm ovan ”pressure inversion point” (PIP), och ingen högtryckszon kunde ses under PIP.

Patienter som remitteras till matstrupslaboratoriet medicinerar ofta med syradämpande preparat. Inför matstrupsundersökningen instruerades patienten att avstå från protonpumpshämmare och H2blockerare i 10 respektive två dagar före undersökningen. Syrareflux registrerades i 24 tim med en antimonelektrod, placerad fem cm ovanför LES. Inspelningsapparaturen placerades i en axelremsväska så att patienten kunde röra sig fritt. Testsituationen standardiserades så att patienten var inskriven på sjukhus och åt sin mat där. Maten var en specialdiet som var höll ett neutralt pH. Inget annat än vatten var tillåtet mellan dessa måltider. Ett värde mindre än pH 4 fem cm ovanför LES bedömdes som förekomst av reflux. Denna gastroesofageala reflux ansågs som patologisk om refluxtiden överskred 1% av mätperioden på 24-timmar. (Johansson et al. 1986).

Endoskopisk undersökning

I arbete II användes data från personer som tidigare deltagit i en populationsstudie (Borch et al. 2000). Alla personer i denna studie hade genomgått esofago-gastro-duodenoskopi. De personer som inte hade hiatushernia vid esofagskopi inkluderades.

Operationsmetod

Patienterna opererades med 360° fundoplikation (så kallad Nissenplastik) och krusplastik, (vid operation skapas en ny magmun och en försnävning av öppningen i diafragma) (Franzén et al. 1999).

Statistisk bearbetning

I. För att jämföra symtom före och efter kirurgi hos samma patient användes McNemar-test. Poissons test användes för att analysera möjliga samband mellan heshet och felsväljning före antirefluxkirurgi. Ett p-värde <0.05 ansågs signifikant. Fishers test användes för att värdera BMI i relation till symtomlindring efter kirurgi.

II. För att jämföra symtomprevalensen mellan patient- och kontrollgruppen och för att värdera sambandet mellan symtomen i patientgruppen användes chi-2 testet. Ett p-värde <0.05 ansågs signifikant.

III. Chi-2 test användes för frekvensjämförelse av globus jugularis och intermittent esofageal dysfagi före och efter operativ åtgärd av hiatushernia. Chi-2 test användes även till frekvensjämförelse av GJ och IED mellan gruppen av ickeopererade patienter med hiatushernia och opererationsgruppen före kirurgi. Ett p-värde <0.05 ansågs signifikant.

Etisk bedömning

Populationsstudien (Borch et al. 2000), ur vilken kontrollgruppen var hämtad (II), var godkänd av den lokala Etiska kommittén vid Linköpings Universitet. Skriftligt samtycke fanns från alla deltagarna i gruppen. Då avidentifirade data har använts i de övriga studierna har inte någon specifik etikbedömning erfordrats för dem.

RESULTAT

Arbete I

Tretton av 84 opererade patienter exkluderades från analys då deras antirefluxoperation misslyckats med avseende på nedre esofagussfinkterns position enligt den efterföljande esofagusmanometrin.

Patienterna följdes upp sex till 12 månader efter kirurgi (Tabell I).

Tabell I. Demografiska data

	Ålder (år); median (range)	BMI (kg/m²); median (range)
Kvinnor	54 (35 - 85)	25 (19 – 34)
Män	47 (22 – 74)	25 (19 – 50)

Av 71 patienter med lyckat operationsresultat rapporterade 21 heshet (H) före kirurgi och sju efter ($p<0.006$) (Tabell II). 20 patienter rapporterade MSL före kirurgi och sex efter ($p<0.005$). 17 patienter rapporterade MSN före kirurgi och två efter ($p<0.006$).

Tabell II. Frekvens av symtom före och efter kirurgi

Symtom	Före operation (n)	Efter operation (n)	p -värde
H	21	7	<0.006
MSL	20	6	<0.005
MSN	17	2	<0.006
Halsbränna/sura uppstötningar	63	5	<0.0000

Trettionio patienter av de 71, med lyckat operationsresultat, rapporterade ett till tre av symtomen H, MSL och MSN före kirurgi (Tabell III). Två av de fyra med alla tre symtomen blev symtomfria efter kirurgi, en var fortfarande hes och en svalde fortfarande fel till larynx. Tre patienter rapporterade H och MSL före kirurgi; två patienter blev symtomfria men en hade fortfarande kvar båda symtomen efteråt. Två patienter rapporterade H och MSN före kirurgi; en blev symtomfri och den andra hade kvar båda symtomen. Sex patienter rapporterade MSL och MSN före kirurgi; fem blev symtomfria och en hade fortfarande kvar båda symtomen efteråt. Av de 12 patienter som rapporterat enbart H före kirurgi blev åtta symtomfria. Av sju patienter som angav enbart MSL före kirurgi blev fyra symtomfria. Alla de fem som hade MSN som enda symtom före kirurgi blev symtomfria (Tabell III). Det fanns ett inbördes samband mellan symtomen hos de 71 med lyckad operation ($p<0.001$).

Tabell III. Fördelning av symptom före och efter kirurgi hos 39 patienter

Symtom	Före operation (n)	Efter operation (n)
H + MLS + MSN	4	2
H + MSL	3	1
H + MSN	2	1
MSL + MSN	6	1
H	12	4
MSL	7	3
MSN	5	0

Av de 66 patienter, där BMI data fanns pre- och postoperativt, hade 12 (sex män och sex kvinnor) fortfarande symtom på H, MSL och/eller MSN efter kirurgi. Median BMI var 26 kg/m² (19-32kg/m²). Inget samband mellan BMI och kvarvarande symtom hittades och inte heller någon könsskillnad för de olika symtomen eller vad gällde effekten av operation.

Arbete II

Förekomst av H (35%), MSL (35%), MSN (22%) och halsbränna (85%) var vanligare i patientgruppen med hiatushernia än i kontrollgruppen utan hernia, med H 13, MSL5, MSN 1 och halsbränna 6%, ($p<0.001$) (Tabell IV).

Det inbördes sambandet mellan MSL och MSN i patientgruppen var signifikant ($p<0.0001$).

Det fanns ingen könsskillnad med avseende på heshet, MSL och MSN i någon av de undersökta grupperna. Heshet och MSL hade inget inbördes samband ($p<0.076$). Heshet och MSL var lika vanligt i patientgruppen med hiatushernia och patologisk reflux (GERD) som i patientgruppen med enbart hernia utan patologisk reflux (GER).

Det fanns en predisposition för H och MSL hos patienter med hiatushernia men vad som är orsak och verkan är oklart. H kunde inte visas ha orsakats av GERD.

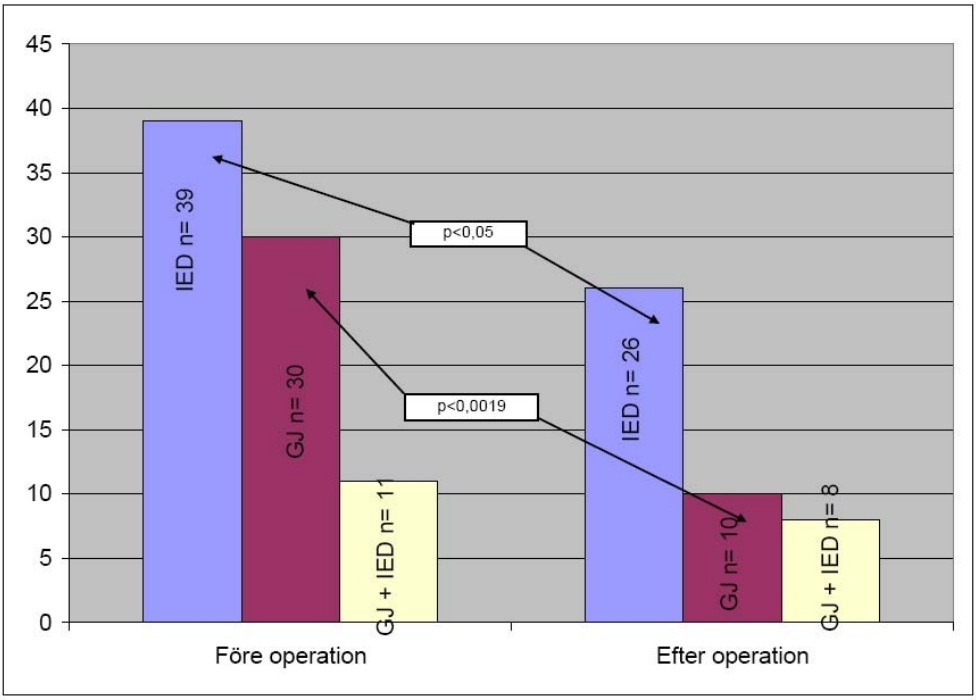
Tabell IV. Prevalens av heshet (H), felsväljning till larynx (MSL), felsväljning till näsan (MSN) och halsbränna hos patienter med hiatushernia (n = 198) och personer i kontrollgruppen utan hiatushernia (n = 262)						
Symtom	Män Patienter n = 92	Kvinnor Patienter n = 106	Total n = 198	Män Kontroller n = 135	Kvinnor Kontroller n = 127	Total n = 262
H (%)	34	35	35	13	12	13
MSL (%)	29	41	35	5	6	5
MSN (%)	18	25	22	1	2	1
Halsbränna (%)	86	84	85	8	3	6

Arbete III

I grupp A (167 patienter med hiatushernia) fanns klumpkänsla i fossa jugularis (GJ) hos 111 (66%). Ingen signifikant skillnad fanns mellan antalet kvinnor (70%) och män (63%). Intermittent esofageal dysfagi (IED) fanns hos 113 patienter (68%), 74% av kvinnorna och 60% av männen.

I grupp B, som opererades, hade 30 av 61 patienter (49%) GJ, 63% kvinnor och 51% män.

Trettionio patienter (64%) hade IED före kirurgi, 63% kvinnor och 38% män. Vid postoperativ uppföljning hade 10 av 61 patienter (16%) GJ ($p<0.0019$) och 26 av 61 patienter (43%) IED. Före operation fanns kombinationen GJ och IED hos 11 av 39 patienter med IED (28%), vid uppföljning postoperativt hos åtta av 26 patienter med IED (31%) (Figur 1.)



Figur 1. Antal patienter med GI och IED före och efter kirurgi n=61

DISKUSSION

Patienter med gastroesofageal reflux remitteras vanligtvis för antirefluxkirurgi p.g.a. att medicinsk behandling inte haft tillräcklig effekt på symtomen halsbränna, sura uppstötningar och dysfagi.

Detta avhandlingsarbete har visat att nästan en tredjedel av patienterna, som remitterats för antirefluxkirurgi, också hade symtom på H, MSL och MSN (I). Det fanns ett klart inbördes samband mellan dessa symtom vilka alla tre förbättrades signifikant efter antirefluxkirurgi. Heshet visade sig vara tre gånger så vanligt hos patienter med hiatushernia som hos personer utan hiatushernia (II). Felsväljning till larynx och näsa var också vanligare. Mellan hälften och två tredjedelar av patienterna med hiatushernia, hade klumpkänsla i fossa jugularis (III). Hos dem som opererades sågs en markant minskning av symtomet.

Att respiratoriska problem som hosta, harkling och respiratoriska problem såsom vid astma kan vara orsakade av gastroesofageal reflux, har tidigare varit föremål för undersökningar. Allen och Anvari (1998) beskrev att hosta är vanligt förekommande hos patienter med reflux och att detta symtom försvinner efter operation av mellangärdesbråcket. Ekström fann inte i sin avhandling (1988) några klara belägg för att GER eller syra i matstrupen skulle vara utlösande faktorer för astmaattacker hos astmatiker. Kjellén et al. (1981) däremot, fann att patienter med astma kunde minska sin astmamedicinering om esofagusdysfunktionen (bland annat hiatushernia) behandlades medikamentellt. Peterson et al. (2009) fann att GER är vanligt hos patienter med ansträngningsutlöst astma och att dessa patienter blir bättre av att behandlas med magsyrahämmare. Det finns olika förklaringsmodeller för en sådan förbättring: En teori är risken att maginnehåll via laryngeal reflux kan aspireras. En annan är att reflux till matstrupen reflektoriskt kan påverka bronkerna eftersom lungor och matstrupe har samma nervförsörjning via n.vagus. I en systematisk

översiktsartikel redovisar Sopo et al. (2009) hur behandling av reflux även hos barn kan ge astmakontroll.

Av de patienter som remitterats för antirefluxkirurgi (I) hade nästan en tredjedel H, MS L och MSN, symtom som alla lindrades efter kirurgi. Det har tidigare visat sig att H är ett vanligt symtom hos patienter med GORD (Patti et al. 2000 och Theodoropoulos et al. 2001) och att symtomet lindras efter antirefluxkirurgi. Man har förklarat hesheten med att gastro-esofago(-laryngeal) reflux orsakat aspiration (Urschel och Paulson 1967, Lomasney 1977, Theodoropoulos et al. 2001). Denna avhandling förfäktar en annan hypotes än aspiration: att övre esofagussfinktern (UOS) öppnar sig ofullständigt vilket då kan orsaka felsväljning (Tibbling Grahn 2000).

Vid sväljning rör sig larynx framåt-uppåt, m. cricofaryngeus relaxerar och detta tillsammans med trycket från bolus gör att UES öppnar. Denna del av sväljningen tar mindre än en sekund. Med den manometrimetod som användes i studien, vattenperfunderad kateter, var det inte möjligt att registrera ett så snabbt förlopp.

Det finns emellertid mycket som talar för, att när funktionen återställs i ena änden av muskeln blir konsekvensen att funktionen i den andra änden förbättras. Idén, om försämrad koordination mellan öppnandet av UES och kontraktionerna i den longitudinella esofagusmuskulaturen, styrks av en annan kirurgisk och medicinsk studie av patienter med GORD (Wetscher et al. 1997). Bara de patienter som opererats blev av med sina luftvägssymtom. De longitudinella esofagusmusklerna kontraherar sig när sväljningen startar och de cirkulära musklerna kontraherar sig segment för segment, vilket ger upphov till en peristaltisk våg från UES till LES. Fullständig öppning av m. crikofaryngeus kräver en framåt-uppåtrörelse av larynx samtidigt som den distala delen av esofagus sitter fast. Om inte den distala delen av esofagus är fast förankrad,

kommer den att glida upp i bröstkorgen och framåt-uppåtrörelsen av larynx kommer att sakna stöd (motstånd). Då blir följden att UES öppnar sig ofullständigt. Mat kan fastna i höjd med cricofaryngeusmuskeln. Detta har tidigare tolkats som ett symtom på GORD. Ekberg och Lindgren (1986) konstaterar detta liksom Henderson och Marryatt (1977) som också åtgärdade med en myotomi av cricofaryngeus, vilket i vissa fall var effektivt.

Om UES öppnar sig inkomplett kan delar av bolus fastna i hypofarynx. Vid varje sväljning gör man normalt ett andningsuppehåll. När sedan andningen återupptas kan eventuella bolusrester glida ner i larynx med hosta och/eller heshet som följd.

Det finns också en möjlighet att kvarvarande bolusrester kan läcka upp till näsan. I klinisk otorhinolaryngologi är felsväljning till näsan annars oftast ett tecken på gominsufficiens. Prevalensen av MSN i kontrollgruppen (II) var nästan försumbar medan en femtedel av patienterna med hiatushernia hade detta symtom. Eftersom luftvägen via näsan öppnar sig efter sväljning kan man förvänta MSN hos patienter som har sväljningsrelaterad hypofaryngeal retention. Den starka korrelationen mellan MSL och MSN är en konsekvens av detta. I den här studien fann vi inga belägg för att patienter med MSN hade någon neurologisk åkomma med gominsufficiens.

I studier som ”Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery” av Wetscher et al. (1997) samt i ”Respiratory symptoms and dysphagia in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison of medical and surgical therapy” av Gadenstätter et al. (1999) jämförs resultaten av kirurgi med resultaten av syrahämmande medicinering hos patienter med GORD och bronchopulmonella komplikationer. Man presenterar bättre resultat efter kirurgi än efter medicinering. Orsaken har förklarats med att antirefluxmekanismerna fortfarande är defekta hos medicinerade patienter med GORD, det vill säga att

problemet sitter i LES. Resultaten i arbete I, med en signifikant korrelation mellan MSL och MSN, vilka båda lindras vid antirefluxkirurgi, stöder istället ytterligare hypotesen att patienter med hiatushernia lider av dysfunktion av UES vilket medför felsväljning (dysfunktion i UES pga för dåligt stöd av LES). MSL och MSN kan inte förklaras av magsyre-aspiration pga gastroesofageal reflux under måltid.

Fetma betraktas som en negativ faktor när det gäller symtom på GERD. Anand och Katz (2008), skriver att trots att det är svårt att visa orsak och verkan när det gäller övervikt och GERD, så verkar både symtom och komplikationer öka hos överviktiga. I den här studien fann vi inga belägg för att ett högt BMI skulle ge mer symtom före och/eller efter kirurgi. Det måste finnas fler faktorer än felsväljning, hos patienter med GERD, som orsakar heshet, eftersom en del patienter, som blev fria från sin heshet efter kirurgi, inte led av felsväljning.

Patienter med hiatushernia besväras av heshet tre ggr så ofta som personer utan hiatushernia (II). Ett flertal etiologiska faktorer har föreslagits. Cherry och Marguelies (1968), Wetscher et al.(1997), Ylitalo et al.(2001), bland andra anser att gastroesofagealt innehåll spiller över till larynx eller att reflux till esofagus, orsakar retning i slemhinnan, som utlöser vagusretning, vilket ger upphov till hosta, harkling, smärta. Emellertid fann vi inget statistiskt signifikant samband mellan heshet och GERD (II). MSL var mycket vanligare hos patienter med hiatushernia än hos personer i kontrollgruppen (II). Den låga prevalensen av MSL i vår kontrollgrupp utan hiatushernia stämmer väl med en annan populationsstudie av 738 äldre personer (Tibbling och Gustavsson 1991).

Fynden av MSL och MSN hos patienter med hiatushernia, stöder hypotesen om dyskinesi i övre matstrupssfinktern. Det kan förväntas att felsväljning och hosta har en mekaniskt negativ inverkan på larynxfunktionen. Emellertid finns inget starkt stöd för hypotesen att MSL är huvudorsak till heshet hos patienter med

hiatushernia. Etiologin till hesheten är tydligen multifaktoriell, även hos patienter med hiatushernia.

Mer än hälften av patienterna med hiatushernia visades sig lida av intermittent esofageal dysfagi (IED) och/eller globus jugularis (GJ), när GJ definierades till fossa jugularis (III). Globuskänslan försvann hos två av tre patienter efter hiatusherniakirurgi. Trots förbättring av IED efter hiatusherniakirurgi så var det inget signifikant samband mellan IED och GJ vare sig före eller efter kirurgi.

I de flesta artiklar som behandlar klump i halsen skiljs inte på den exakta lokalisationen av känslan vid *globus pharyngeus*, *globus hystericus* och *GJ*, vilket kan förklara förvirringen angående patofysiologin. Detta speglar sig i den enorma mängden vetenskapliga artiklar i ämnet. Under 2008 fanns 2564 titlar om *globus faryngeus*, 2548 om *globus hystericus*, 284 om *globuskänsla* och 111 om *klumpkänsla i halsen*, i PubMed. Emellertid hittades endast en artikel om klump i fossa jugularis (Chevalier et al. 2003). Det är därför svårt att jämföra de egna resultaten med andras. Emellertid fann Lorenz et al. (1993) hiatushernia i 40% och refluxesofagit i 47% hos patienter med klumpkänsla. 63% led av esofagussjukdom som enda etiologiska faktor till globussyndromet. Med impedansteknik för att mäta reflux fann Anandasabapathy och Jaffin (2006) att syrareflux hos vuxna med PPI terapi (magsyrehämmande preparat) och behandlingsresistent globus ej förutsäger symtom på globus, men syrafri reflux förutsåg globus. Iqbal et al. (2008) redovisar 40 patienter som opererats med *fundoplikation*. Känslan av klump i halsen fanns hos 73% före kirurgi och var signifikant förbättrat vid uppföljning. Wykypiel et al. (2008) fann att dysfagi och globuskänsla förbättrades signifikant efter *partiell posterior* (Toupet) *fundoplikation* men inte efter medicinering. Båda dessa studier är i linje med vår hypotes att det är hiatushernia och inte syrareflux som är orsaken till klumpkänslan och att klumpkänsla i fossa jugularis då rimligtvis är en överförd sensation från esofagus. Det har tidigare noterats att överförd känsla från

esofagus kan förläggas till halsregionen (Bhargava et al. 1994, Moser et al. 1991) och att patienter med främmande kropp i esofagus ofta lägger känslan av obehaget just i fossa jugularis (Hess 1987).

Antoniou et al. (2008) undersökte 32 patienter, med gastroesofageal refluxsjukdom där 47% hade globuskänsla, vilka behandlades med PPI i höga doser utan någon eller endast viss symtomlindring. Efter laparoskopisk Nissen fundoplicatio blev alla botade från både halsbränna och globuskänsla och dysfagi lindrades i 75%.

Grahn (2000) förklarade att esofageal dysfagi var orsakat av dysfunktion i den longitudinella esofagusmuskeln vars distala ände lätt glider genom hiatuskanalen. Detta kan vara förklaringen till varför vi fann en hög frekvens av dysfagi av intermittent karaktär (IED) bland våra patienter med hiatushernia. Det förklarar emellertid inte den ganska blygsamma förbättringen av dysfagi efter *Nissen fundoplikation* i vår studie. Wykypiel et al. (2005) fann att *partiell posterior fundoplikation* var överlägsen *Nissen fundoplikation* när det gäller förbättring av dysfagi och esofageal peristaltik. I vilket fall, dysfagi och ”esofageal dysmobility” verkar hänga samman med hiatushernia och gastroesofageal reflux men däremot fann vi inget stöd för att GJ skulle bero på intermittent esofageal dysfagi.

Flores et al. (1981) hävdar att suprasternalt obehag kan komma från stimulering av esofagus på olika nivåer och att globus är en överförd sensation hos patienter med esofageal dysmotorik. Globuskänsla i fossa jugularis misstolkas antagligen ofta felaktigt som *globus faryngeus* eller *globus hystericus*. Ravich et al. (1989) hävdar att om misstanken på psykogen dysfagi eller globus hystericus väl framförts, omprövas sällan diagnosen. När dessa patienter senare bedöms på ett sväljcenter hittas objektiva förklaringar i upp till 65%. Alla patienter med globuskänsla hade i Ravish studie en dokumenterbar sväljningsavvikelse. Leelamanit et al. (1996) utvärderade 111 patienter med diagnosen *globus*

hystericus. De flesta av dessa patienter hade en funktionell sjukdom och underliggande patologi kunde visas med videofluorografi i 74% och med manometri i 80%. Den mest vanliga avvikelsen som hittades med manometri var esofageal aperistaltik.

Färkkilä et al. (1994) undersökte vilken roll gastrointestinal respektive psykiatrisk etiologi spelade när det gäller globuskänsla. 67% av patienterna i studien visade esofagusmanometriska avvikelser och den mest frekventa avvikelsen (29%) var *icke-specifik dysmotorik*. Andelen psykiatriska åkommor skilde sig inte från dem i normalbefolkningen.

Påpekas kan att trots att globus tidigare tolkats som en kvinnlig åkomma är fördelningen kvinnor/män lika i arbete III.

KONKLUSIONER

Patienter med gastroesophageal refluxsjukdom och hiatushernia har ofta symtom på heshet, felsväljning till larynx och felsväljning till näsan. Dessa symtom kan förbättras med antirefluxoperation.

Det är den bristande funktionen i övre esofagussfinktern vid gastroesofageal refluxsjukdom som ger upphov till heshet och inte gastroesophageal reflux av surt maginnehåll eller felsväljning, hos patienter med hiatushernia.

Globus jugularis är sannolikt en överförd sensation från esofagus. I framtida studier av globuskänsla bör man beakta den exakta lokalisationen på halsen för att få en säkre grund för optimal terapi.

Intermittent esofageal dysfagi och globus jugularis verkar inte ha något kausalt samband.

SUMMARY

This thesis consists of three papers dealing with pharyngeal symptoms often concomitant with hiatal hernia and the effects surgery of the hernia have on these symtoms.

The aim in the first article was to find out if patients with hiatal hernia and gastro esophageal reflux disease (GERD) were relieved from symptoms like misdirected swallowing to the larynx (MSL) or to the nose (MSN), and hoarseness (H) as a result of anti-reflux surgery (fundoplicatio). Ninety patients, who were examined before and after fundoplicatio, answered a questionnaire about MSL, MSN and H. MSL was reported in 30%, MSN in 30% and hoarseness in 25% before surgery. These three symptoms were significantly interrelated ($p<0.008$), and were significantly relieved after hiatus hernia repair ($p<0.001$).

The aim of the second article was to study whether misdirected swallowing is an extralaryngeal cause for hoarseness. Another aim was to study if there is a difference in prevalence in patients with gastro esophageal reflux disease (GERD) and patients with gastro esophageal reflux (GER) regarding misdirected swallowing and hoarseness. Two groups, 198 patients with hiatus hernia diagnosed via an esophageal manometry test and an esophageal pH-reflux test with abdominal compression and 262 controls with no hiatal hernia at endoscopy, were enrolled in the study. Both groups answered a questionnaire regarding symptoms of hoarseness, misdirected swallowing and heartburn. In comparing the patient group and the controls, we found H in 35% vs 13%, MSL in 35% vs 5%, MSN in 22% vs 1% and heartburn in 85% vs 6% ($p<0.001$). MSL and MSN were interrelated in the patient group ($p<0.0001$), while hoarseness and MSL were not interrelated ($p<0.08$). H and MSL were as common in the patient group with pathologic gastro esophageal reflux (GERD) as in the group without pathological reflux (GER). The conclusion is then: There

is a predisposition for H and MSL in patients with hiatal hernia, but the reason is unclear. H does not seem to be caused by GER.

The aim of the third article was to study whether there is a relationship between globus sensation in the jugular fossa (GJ), intermittent esophageal dysphagia (IED) and the presence of hiatushernia, and if GJ can be relieved after hiatus hernia repair.

Two groups of patients were studied. The study was comprised of one group of 167 patients with hiatus hernia that were not operated upon (Group A) and a group of 61 patients with hiatus hernia and GERD that were operated on with hiatal hernia repair (Group B, Nissen). Both groups answered a questionnaire on GJ and IED. Group B responded both before and after surgery. In group A, 66% reported GJ and 68% IED. In group B, 49% reported GJ and 64% IED before surgery and 16% ($p<0.05$) and 43% ($p<0.05$) after surgery. A combination of both symptoms GJ and IED were reported by 11 of 39 patients with IED before surgery and by eight out of 26 at follow up. The high frequency of GJ in patients with hiatus hernia and the significant relief of GJ after hernia repair imply that GJ most likely is a referred sensation from the esophagus. IED and GJ are two parallel phenomena in patients with hiatus hernia, but do not seem to have any causal relationship.

Conclusion

Patients with gastroesophageal reflux disease and hiatus hernia often have symptoms of hoarseness, misdirected swallowing to the larynx and to the nose. These symptoms can be relieved by antireflux surgery.

It is the failing function of the upper esophageal sphincter that causes hoarseness and misdirected swallowing in patients with gastro esophageal reflux diseases, not the gastro esophageal reflux of acid from the ventricle in patients with hiatus hernia.

Globus jugularis is most likely a referred sensation from the esophagus. Intermittent esophageal dysphagia and globus jugularis are two parallel phenomena in patients with hiatus hernia but do not seem to have any causal relationship.

TACK

Jag vill rikta ett varmt tack till alla som på olika sätt bidragit till att detta arbete gått att genomföra.

Mina handledare:

Lita Tibbling Grahn, biträdande professor, som byggde upp matstrupslaboratoriet i Linköping. Hon har delat med sig av sin stora entusiasm och kunnighet inom sväljningsområdet.

Elisabeth Hultcrantz, professor, som också besitter en stor entusiasm och en outtröttlig förmåga att engagera.

Torbjörn Ledin, docent, som snabbt har löst alla statistikfrågor.

Fler viktiga personer:

Maud Johansson, suverän på matstrupslaboratoriet, som alltid ställt upp och vetat var den information jag sökt har funnits bland allt samlat material.

Kurt Borch, professor, som generöst delat med sig av sitt stora normalmaterial.

Thomas Franzén, kirurgisk gastroenterolog, som villigt har svarat på frågor.

Christina Danbolt, logoped, för att hon är en klok och trivsam rumskamrat.

Lars-Erik Karlander, min käre make, för omslagsbilden och för att han vet.

Alla arbetskamrater som på olika sätt har bidragit till denna bok.

Tack också till Östergötlands Läns Landsting som stött detta arbete ekonomiskt.

REFERENSER

Ahrens P, Seibt Y, Kitz R. Vocal cord dysfunction in children and adolescents] Pneumologie. 2001 Aug;55(8):378-84.

Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication.Thorax. 1998 Nov;53(11):963-8.

Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Rev Gastroenterol Disord. 2008 Fall;8(4):233-9.

Anandasabapathy S, Jaffin BW. Multichannel intraluminal impedance in the evaluation of patients with persistent globus on proton pump inhibitor therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006 Aug;115(8):563-70.

Andersson O, Ylitalo R, Finizia C, Bove M, Magnus R. Pharyngeal reflux episodes at pH 5 in healthy volunteers. Scand J Gastroenterol. 2006 Feb;41(2):138-43.

Andrieu-Guitrancourt J, Dehesdin D, Le Luyer B, Fouin M, Peron JM. [Role of gastroesophageal reflux in acute recurrent laryngeal dyspnea in children] Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1984;101(2):141-9.

Antoniou SA, Delivorias P, Antoniou GA, Natsiopoulos I, Kalambakas A, Dalenbäck J, Makridis C. Symptom-focused results after laparoscopic fundoplication for refractory gastroesophageal reflux disease-a prospective study. Langenbecks Arch Surg. 2008 Nov;393(6):979-84.

Areskog M. Angina-like chest pain. A study with special reference to oesophageal dysfukction and ischaemic heart disease. Linköping University Medical Dissertation No 90. 1980

Areskog M. Oesophageal dysfunction and ischaemic heart disease as origin of chest pain in non-infarction coronary care unit patients and patients with myocardial infarction. Acta Med Scand Suppl. 1981;644:69-71.

Ask P, Tibbling L. Evaluation of a new method for abdominal compression for use in oesophageal investigation. Scand J Gastroenterol. 1982 Mar;17(2):269-72.

Bhargava KB, Uppal PK, Bhargava S, Nanivadekar SA, Shirali GN. Burning sensation in the throat--should it be named caloripharyngeus? J Laryngol Otol. 1994 Mar;108(3):235-6.

Borch K, Jönsson KA, Petersson F, Redéen S, Mårdh S, Franzén LE. Prevalence of gastroduodenitis and Helicobacter pylori infection in a general population sample: relations to symptomatology and life-style. Dig Dis Sci. 2000 Jul;45(7):1322-9.

Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. Laryngoscope. 1968 Nov;78(11):1937-40.

Chevalier JM, Brossard E, Monnier P Globus sensation and gastroesophageal reflux. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003 May;260(5):273-6.

Ekberg O, Lindgren S. Gastroesophageal reflux and pharyngeal function. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1986 Jul-Aug;27(4):421-3.

Ekström T. The importance of gastro-oesophageal reflux as a trigger factor in bronchial asthma. Linköping University Medical Dissertations No 278. 1988.

Eslick GD, Fass R. Noncardiac chest pain: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am. 2003 Jun;32(2):531-52.

Faybush EM, Fass R. Gastroesophageal reflux disease in noncardiac chest pain. Gastroenterol Clin North Am. 2004 Mar;33(1):41-54.

Flores TC, Cross FS, Jones RD. Abnormal esophageal manometry in globus hystericus. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1981 Jul-Aug;90(4 Pt 1):383-6.

Franzén T, Boström J, Tibbling Grahn L, Johansson K. Prospective study of symptoms and gastro-oesophageal reflux 10 years after posterior partial fundoplication. Br J Surg. 1999 Jul;86(7):956-60.

Färkkilä MA, Ertama L, Katila H, Kuusi K, Paavolainen M, Varis K. Globus pharyngis, commonly associated with esophageal motility disorders. Am J Gastroenterol. 1994 Apr;89(4):503-8.

Grahn LT. Longitudinal oesophageal muscle and pharyngo-oesophageal dysphagia--a deductive study. Acta Otolaryngol Suppl. 2000;543:239-40.

Gadenstätter M, Wykypiel H, Schwab GP, Profanter C, Wetscher GJ. Respiratory symptoms and dysphagia in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison of medical and surgical therapy. Langenbecks Arch Surg. 1999 Dec;384(6):563-7.

Hadfield PJ, Albert DM, Bailey CM, Lindley K, Pierro A. The effect of aryepiglottoplasty for laryngomalacia on gastro-oesophageal reflux. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003 Jan;67(1):11-4.

Henderson RD, Marryatt G. Cricopharyngeal myotomy as a method of treating cricopharyngeal dysphagia secondary to gastroesophageal reflux. J Thorac Cardiovasc Surg. 1977 Nov;74(5):721-5.

Hess PG. An approach to throat complaints. Foreign body sensation, difficulty swallowing and hoarsness. Emerg Med Clin North Am. 1987 May;5:313-34.

Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, Cooper BT. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2008 Dec;18(6):789-96.

Johansson KE, Ask P, Boeryd B, Fransson SG, Tibbling L. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 1986 Sep;21(7):837-47.

Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. Laryngoscope. 2006 Jan;116(1):144-8.

Karkos PD, Leong SC, Benton J, Sastry A, Assimakopoulos DA, Issing WJ. Reflux and sleeping disorders: a systematic review. J Laryngol Otol. 2009 Apr;123(4):372-4.

Kjellén G, Tibbling L, Wranne B. Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma. Eur J Respir Dis. 1981 Jun;62(3):190-7.

Kjellén G. Oesophageal dysfunction and bronchial asthma. Linköping University Medical Dissertation nr 111. 1981.

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 Apr;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78.

Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, Shaker R. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. Laryngoscope. 1998 Aug;108(8 Pt 1):1146-9.

Leelamanit V, Geater A, Sinkitjaroenchai W. A study of 111 cases of globus hystericus. J Med Assoc Thai. 1996 Jul;79(7):460-7.

Lieu JE, Muthappan PG, Uppaluri R. Association of reflux with otitis media in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Sep;133(3):357-61.

Lomasney TL. Hiatus hernia and the respiratory tract. Ann Thorac Surg. 1977 Nov;24(5):448-50.

Lorenz R, Jorysz G, Clasen M. The globus syndrome: value of flexible endoscopy of the upper gastrointestinal tract. J Laryngol Otol. 1993 Jun;107(6):535-7.

McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005 May;69(5):597-605.

Moser G, Wenzel-Abatzi TA, Stelzeneder M, Wenzel T, Weber U, Wiesnagrotzki S, Schneider C, Schima W, Stacher-Janotta G, Vacariu-Granser GV, Pokieser P, Bergmann H, Stacher G. Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients. Arch Intern Med. 1998 Jun 22;158(12):1365-73.

Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo CV, Safadi B, Fisichella P, Way LW. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. J Gastrointest Surg. 2000 Mar-Apr;4(2):143-9.

Peterson KA, Samuelson WM, Ryujin DT, Young DC, Thomas KL, Hilden K, Fang JC. The role of gastroesophageal reflux in exercise-triggered asthma: a randomized controlled trial. Dig Dis Sci. 2009 Mar;54(3):564-71.

Ravich WJ, Wilson RS, Jones B, Donner MW. Psychogenic dysphagia and globus: reevaluation of 23 patients. Dysphagia. 1989;4(1):35-8. Erratum in: Dysphagia 1990;4(4):244.

Ruiz de León A, Sevilla-Mantilla MC, Pérez de la Serna J, Taxonera C, García-Cabezas J, Díaz-Rubio M. [Physiological reflux in proximal esophagus (assessment with simultaneous pH monitoring in proximal and distal esophagus in healthy subjects] Rev Esp Enferm Dig. 1994 Dec;86(6):874-8.

Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(1):1-5.

Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? Laryngoscope. 2002 Nov;112(11):1930-4.

Theodoropoulos DS, Ledford DK, Lockey RF, Pecoraro DL, Rodriguez JA, Johnson MC, Boyce HW Jr. Prevalence of upper respiratory symptoms in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jul 1;164(1):72-6.

Tibbling Grahn L. Longitudinal oesophageal muscle and pharyngo-oesophageal dysphagia – a deductive study. Acta Otolaryngol 2000; Suppl 543: 239-240.

Tibbling L. Angina-like chest pain in patients with oesophageal dysfunction. Acta Med Scand Suppl. 1981;644:56-9.

Tibbling L, Gustafsson B. Dysphagia and its consequences in the elderly. Dysphagia. 1991;6(4):200-2.

Urschel HC Jr, Paulson DL. Gastroesophageal reflux and hiatal hernia. Complications and therapy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1967 Jan;53(1):21-32.

van Herwaarden MA, Katz PO, Gideon RM, Barrett J, Castell JA, Achem S, Castell DO. Are manometric parameters of the upper esophageal sphincter and pharynx affected by age and gender? Dysphagia. 2003 Summer;18(3):211-7.

Wetscher GJ, Glaser K, Hinder RA, Perdikis G, Klingler P, Bammer T, Wieschemeyer T, Schwab G, Klingler A, Pointner R. Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. Am J Surg. 1997 Dec;174(6):639-43.

Wykypiel H, Wetscher GJ, Klingler P, Glaser K.The Nissen fundoplication: indication, technical aspects and postoperative outcome Langenbecks Arch Surg. 2005 Nov;390(6):495-502.

Wykypiel H, Hugl B, Gadenstaetter M, Bonatti H, Bodner J, Wetscher GJ. Laparoscopic partial posterior (Toupet) fundoplication improves esophageal bolus propagation on scintigraphy. Surg Endosc. 2008 Aug;22(8):1845-51.

Ylitalo R, Lindestad PA, Ramel S. Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. Laryngoscope. 2001 Oct;111(10):1735-41.

Ylitalo R, Lindestad PA. Laryngeal findings in patients with contact granuloma: a long-term follow-up study. Acta Otolaryngol. 2000 Aug;120(5):655-9.

Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002 May;111(5 Pt 1):441-6

Öhman L, Olofsson J, Tibbling L, Ericsson G. Esophageal dysfunction in patients with contact ulcer of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1983 May-Jun;92(3 Pt 1):228-30.