

Ambulant kontinuerlig registrering af pH og impedans i øsofagus

Erfaring fra de første 100 danske patienter

Læge Kasper Dalby, stud.med. Simone Markøw,
bioanalytiker Carina H. Pontø & overlæge Søren Kruse-Andersen

Syddansk Universitet, Klinisk Institut, og
Odense Universitetshospital, Hjerter- lunge og karkirurgisk
Afdeling T, Motilitetslaboratoriet

Resume

Introduktion: Symptomer på gastroøsofageal refluks er hyppigt forekommende i vores del af verden. Kontinuerlig registrering af intraluminal impedans er en ny diagnostisk metode ved gastroøsofageal reflukssygdom (GERD). Ved hjælp af multiple ringelektroder placeret på et standard-pH-kateter kan man detektere retrograd bolusbevægelse i øsofagus uafhængigt af samtidige ændringer i pH i den nedre del af øsofagus.

Materiale og metoder: Ethundrede patienter, der var henvist til Motilitetslaboratoriet, Odense Universitetshospital, med symptomer på gastroøsofageal refluks, fik registreret intraluminal impedans i spiserøret i 23 timer. Impedansændringer blev registreret på seks niveauer (3 cm, 5 cm, 7 cm, 9 cm, 15 cm og 17 cm over nedre gastroøsofageale sfinkter (LES)), og pH blev målt 5 cm over LES. Ved kombination med pH-måling opnår man data om antallet af sure og ikke-sure refluksepisoder og korrelationen mellem refluksepisoder og symptomer.

Resultater: Af de 100 patienter fuldførte 97 mindst 20 timers monitorering. Seksogfyrre af de 97 patienter i vores undersøgelse ville med konventionel pH-registrering være blevet frikendt for GERD. Hos ni patienter (20%) med normale forhold ved konventionel pH-måling blev der ved multipel intraluminal impedansmåling fundet patologisk volumenreflukt.

Konklusion: Multipel intraluminal impedans og pH-måling giver ny indsigt i patofysiologien ved GERD. Målemetoden muliggør diagnosticering af patienter, der har symptomgivende reflukt, men normale forhold ved pH-måling. Hos 20% af patienterne med normale forhold ved 24-timers-pH-måling blev der fundet symptomgivende volumenreflukt.

Retrograd tilbageløb af ventrikellindhold til øsofagus anses for at være en af de hyppigste årsager til symptomer fra den øvre del af gastrointestinkanalen. Gastroøsofageal reflukssygdom (GERD) defineres ved symptomerne *heartburn* og regurgitation ± øsofagitis ved endoskopi. Gennem mange år var røntgenundersøgelse af øsofagus med kontrast og endoskopi med biopsi de eneste undersøgelser, der kunne tilbydes ved symptomer fra øsofagus. Herefter vandt intraluminal mano-

metri, hvor trykforholdene i øvre og nedre sfinkter samt corpus oesophagi kunne klarlægges, og døgnmonitorering af intraluminal pH indpas som supplerende undersøgelser i mere specielle tilfælde. Disse metoder er tidligere gennemgået i Ugeskriftet [1-3].

Langtidsregistrering af intraluminalt pH i øsofagus har gennem de seneste to årtier været regnet for at være guldstandard til semikvantificering af gastroøsofageal reflukt [4]. I daglig praksis har reflukt til øsofagus således været ækvivalent med fænomenet syrerreflukt, på trods af at refluktatet indeholder mange andre substanser, som kan være til skade for øsofagusmucosaen.

Da syre ikke altid er til stede i refluktatet, er periodevis forekomst af lavt pH i øsofagus således ikke en ideel markør for fænomenet gastroøsofageal reflukt. I overensstemmelse med dette har man ud fra klinisk erfaring da også påvist, at patienter kan have typiske reflukssymptomer på trods af normale forhold ved gentagne 24-timers pH-undersøgelser. Der er for nylig fremkommet en ny teknik til detektering af gastroøsofageale refluksepisoder med betegnelsen multipel intraluminal impedans, hvor tilbageløb af såvel viskøs bolus som gas kan detekteres [5, 6]. Ved at kombinere denne teknik med simultan pH-måling kan man således differentiere imellem sur og ikke-sure gastroøsofageal reflukt. Forfatterne bekendt er Motilitetslaboratoriet på Odense Universitetshospital det første sted i Danmark, hvor denne teknologi er indført, og denne artikel tjener til at beskrive erfaringer med brug af metoden hos de første voksne danske patienter.

Materiale og metoder

Apparatur

Til simultan registrering af intraluminal pH og impedans blev der anvendt et kateter med en diameter på 2,1 mm forsynet med seks metalringe (3 cm, 5 cm, 7 cm, 9 cm, 15 cm og 17 cm over nedre øsofageale sfinkter (LES)) til måling af impedans og en antimon pH-elektrode (ComforTEC Impedance-pH, Sandhill Scientific Inc, Highlands Ranch, CO). For at foretage pH-måling med dette kateter kræves yderligere en neutral-elektrode på huden.

Sonden forsynes med et *open tip*-polyætylenkateter (PBN Medical PE160) til onlinemanometrisk identifikation af den gastroøsofageale sfinkter og dermed korrekt placering af kateteret. Sonden tilsluttes en registreringsenhed (SLEUTH, Sandhill Scientific, Inc, Highlands Ranch, CO). Registreringsenhe-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Frivillig forsøgsperson med SLEUTH-recorder i skuldertaske.



den bæres over skulderen i en nylontaske (Figur 1). Data fra optagelsen lagres på et 128 MB Compact Flashcart. På forsiden af enheden (Figur 2) findes et panel med flere knapper, med hvilke patienten kan markere relevante begivenheder såsom måltider, forskellige symptomer og overgang til og fra liggende stilling.

Patienten oprettes med relevante demografiske data i det medfølgende pc-program, og ud fra anamnesen defineres der op til tre symptomer, som patienten kan registrere. Derefter overføres disse basisoplysninger til hukommelseskortet, der efterfølgende indsættes i registreringsenheden.

Undersøelsesprocedure

Undersøgelsen er i langt de fleste tilfælde ambulant, og patienterne monitoreres af praktiske grunde i 23 timer. Sonden tilsluttes SLEUTH-recorderen og kalibreres. Kalibreringen af pH-elektroden foretages i bufferopløsninger med pH 4 og pH 7. Herefter nedføres sonden transnasalt til øsofagus og føres frem således, at den distale del af kateteret inkl. *open tip*-kateteret er i ventriklen. Sonden trækkes tilbage under samtidig onlinemonitorering af tryk, indtil pH-sonden er lokaliseret 5 cm over den gastroøsofageale sfinkters overkant. Sonden fikseres i denne position, og patienten instrueres i at føre skema over måltider og kropspose og i ikke at indtage fødeemner med lav pH. Patienten instrueres i symptommarkeringen og medgives skriftlig information om denne. Efter 23 timer møder patienten atter i Motilitetslaboratoriet til seponering af udstyret.

Dataanalyse

På Motilitetslaboratoriet på Odense Universitetshospital følger vi de rekommandationer, som blev vedtaget på en kon-

sensuskonference i november 2002, og som senere er publiceret af *Sifrim et al* [7]. Efter endt monitorering overføres data fra Compact Flashkortet til en pc, og data analyseres ved hjælp af det medfølgende program (BioVIEW). Data gennemgås visuelt, og områder med eventuel manglende optagelse eller artefakter klippes ud. Den videre analyse foretages herefter med et mønstergenkendelsesprogram (AutoSCAN). Dette program genkender og markerer områder med impedansfald pga. retrograd bolusbevægelse og pH-fald til under 4. Herved opnås følgende parametre: total reflux (det samlede antal reflux-episoder detekteret over de 23 timer), sur gastroøsofageal reflux (impedansfald med samtidigt pH-fald til under 4), ikke-sur gastroøsofageal reflux (impedansfald uden samtidigt pH-fald til under 4), gasreflux (simultan øgning af impedansen til mere end 3.000 ohm over to konsekutive impedanselektroder), syreclearingstid (tid for at reetablere pH over 4), bolusclearingstid (tid fra impedansen er faldet 50%, og til den er tilbage over denne grænse), refluxindeks (totaltid med pH under 4 i procent), symptomkorrelation (andelen af markerede symptomer, der kan relateres til et retrogradt impedans- eller pH-fald i de forudgående fem minutter). Vi har defineret en symptomkorrelation på 75-100% som høj, en korrelation på 50-75% som intermediær og en korrelation på 0-50% som lav.

Materiale

De første 100 konsekutive patienter, der var henvist på mistanke om GERD og fik foretaget 23-timers simultan pH- og impedansregistrering ved Motilitetslaboratoriet, Odense Universitetshospital, indgik i undersøgelsen. Der var 55 kvinder og 45 mænd med en medianalder på 47 år (spændvidde: 15-82 år). Alle havde forinden gennemgået øsofagogastro-duodenoskopi og alle fik forud for pH- og impedansregistreringen foretaget stationær manometrisk undersøgelse i Motilitetslaboratoriet for at udelukke primær motilitetslidelse.

Resultater

Syvoghalvfems af de 100 patienter gennemførte et monitoreringsforløb på minimum 20 timer (mediant 23,1 timer; spændvidde: 20,0-26,4 timer). To patienter seponerede selv sonden få timer henne i forløbet, og en patient seponerede den efter 12 timers undersøgelse. Ingen undersøgelser mislykkedes pga. svigtende apparatur eller software. 38% af patienterne (37 af 97) havde et normalt refluxindeks, normalt total antal refluksepisoder og lav symptomkorrelation. Hos 52% stilledes diagnosen GERD på baggrund af forhøjet refluxindeks. Symptomkorrelationen var i denne gruppe markant, idet 43% havde høj symptomkorrelation, 29% havde intermediær symptomkorrelation, og kun 28% havde lav symptomkorrelation. 9% procent eller ni af de 97 patienter viste sig at have et øget antal refluksepisoder, idet de havde mindst 73 episoder med volumenreflux pr. døgn (mediant 89, spændvidde: 73-149) og samtidig havde et normalt refluxindeks (mediant 2,6%, spændvidde: 1,5-6,4%). I denne gruppe var der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

fem kvinder og fire mænd med en medianalder på 31 år (spændvidde: 21-54 år), og kun en af disse ni patienter havde lav symptomkorrelation. Denne gruppe på ni patienter udgør 20% (ni af 46) af de patienter, der fik påvist et normalt refluxindeks.

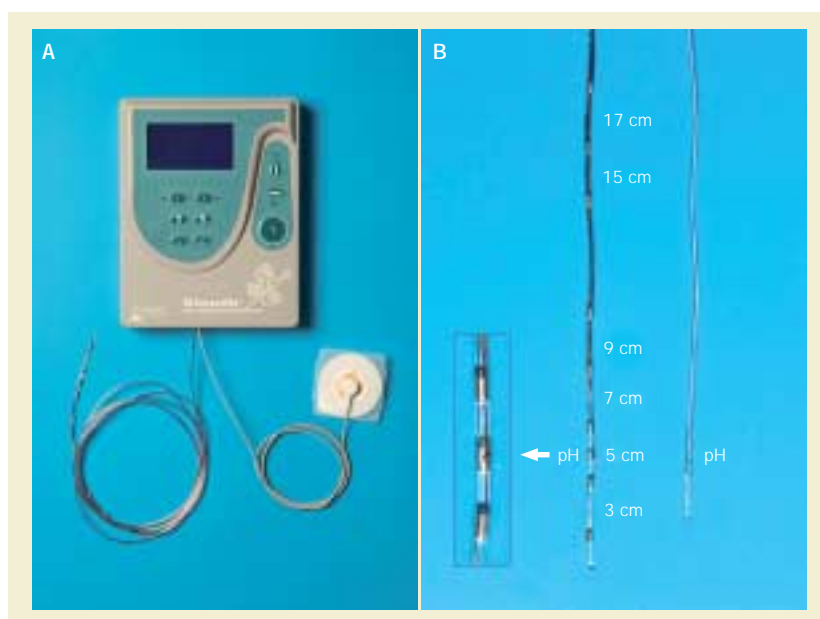
Diskussion

Gastroøsofageale refluxsymptomer er hyppigt forekommende i vores del af verden [8]. En stor del af de patienter, der henvises til vort laboratorium til funktionsundersøgelse af øsofagus, henvises da også til undersøgelse for GERD og ofte mhp. udvælgelse til efterfølgende laparoskopisk antireflukskirurgi. Foruden en forudgående øvre gastrointestinal fiberoskopi vil disse patienter traditionelt få foretaget stationær manometri i Motilitetslaboratoriet, bl.a. for at sikre at symptomerne ikke i stedet skyldes en primær motilitetslidelse. Efterfølgende vil der blive foretaget 23-timers registrering af pH i den distale del af corpus oesophagi eller, som det tidligere har været tilfældet i vores laboratorium, 23-timers simultan monitorering af tryk og pH [3]. Registrering af trykforholdene på forskellige niveauer i corpus oesophagi muliggør imidlertid ikke en vurdering af den faktiske boluspassage og dermed heller ikke en vurdering af, om der måtte være retrograd opløb af volumen fra ventriklen til øsofagus eller udstrækningen af dette opløb op i corpus oesophagi. Hvis der blev opnået normale værdier ved efterfølgende pH-monitorering, har man således måttet konkludere, at patientens symptomer ikke skyldtes gastroøsofageal reflux. Man har imidlertid også været bevidst om, at symptomerne hos en del af disse patienter kunne skyldes opløb af ikke-surt materiale fra ventriklen til øsofagus, i daglig tale kaldet volumenrefluks.

I begyndelsen af 1990'erne beskrev *Silny et al* en ny me-

tode, som oprindeligt var udviklet i Aachen i Tyskland til bestemmelse af væskers bevægelse i gastrointestinkanalen [5]. Metoden blev kaldt multipel intraluminal impedans (MII) og er baseret på måling af vekselstrømsmodstanden mellem to ringelektroder på et kateter anbragt i det aktuelle segment af mave-tarm-kanalen. Hvis man forsyner et kateter med et tilstrækkeligt antal ringelektroder, vil man kunne måle impedansændringer med tilstrækkelig nøjagtighed over en vilkårlig længde. Et sådant kateter beliggende i corpus oesophagi, hvor der sædvanligvis er luminal okklusion, vil i hviletilstanden ligge op imod øsofaguslimhinden. Ved passage af en bolus mellem to ringelektroder ændres impedansen proportionalt med ioniseringsgraden af bolus. Således vil passage af en viskøs bolus i form af fødeemner, spyt eller ventrikellindhold medføre fald i den intraluminale impedans. Omvendt vil luftpassage medføre impedansstigning. Ved hjælp af multiple ringelektroder på forskellige niveauer kombineret med en eller flere pH-målepunkter vil man simultant kunne bestemme bolusindhold, bevægelsesretning og surhedsgrad (**Figur 3**). MII muliggør således en skelnen mellem antegrad (synkning) og retrograd (refluks) volumenbevægelse [9], og i flere studier er det påvist, at kombineret pH- og impedansmåling i spiserøret giver mulighed for bestemmelse af refluxepisoder med pH på over 4 samt mulighed for at detektere rerefluks [10, 11]

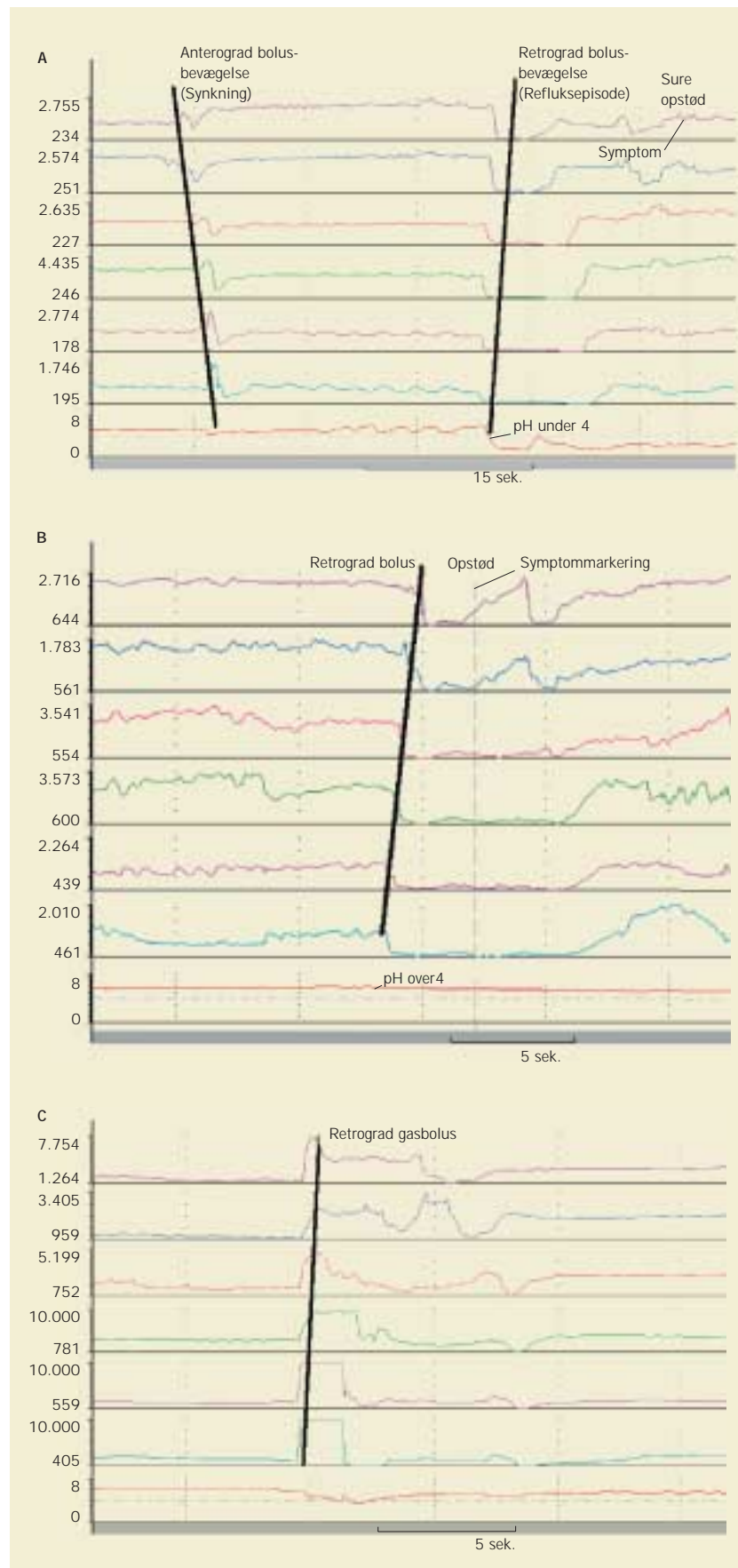
Inden for de seneste få år er der udviklet kommercielt tilgængeligt bærbart udstyr, som muliggør kontinuerlig simultan registrering af pH og impedans i øsofagus i mere end 24 timer under ambulante forhold og samtidig med, at patienterne udfører deres sædvanlige daglige aktiviteter [12]. Metoden er ikke forbundet med mere ubehag end den almindelige pH-måling. Normalmateriale fra ambulant 24-timers kombineret pH- og MII-måling foreligger i et amerikansk studie med 60



Figur 2. A. ComforTEC Impedance-pH-kateter til kombineret multipel intraluminal impedans- og pH-måling samt SLEUTH-recorder. B. Nærbillede af ComforTEC Impedance-pH-kateter med seks impedansmålepunkter og en pH-elektrode (hvid pil). Til sammenligning Medtronic Slimline pH-kateter.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 3. A. En sur viskøs refluksepisode med retrograd impedansfald og samtidigt pH-fald til under 4. Patienten har markeret for symptomet opstød i forbindelse med episoden. Forud for refluksepisoden er markeret en synkebevægelse til sammenligning. **B.** En retrograd bolusbevægelse uden samtidigt pH-fald, altså en symptomgivende viskøs ikke-sur refluksepisode. **C.** En retrograd gasbolus.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

raske frivillige forsøgs personer [13]. Data herfra er senere blevet bekræftet i et belgisk-fransk multicenterstudie med 72 personer [14]. Der er desuden fundet en tilfredsstillende reproducerbarhed af data opnået ved kombineret pH og MII. Således var der god reproducerbarhed ved et studie af stationær pH og MII to timer postprandialt og på to forskellige undersøgelsesdage [15]. Lignende resultater er fundet i et nyligt publiceret 24-timers ambulans studie [14].

På Motilitetslaboratoriet, Hjerter- lunge og karkirurgisk Afdeling T, Odense Universitetshospital, er der således udført 97 23-timers-registreringer af intraluminal pH og impedans. Kun tre målinger blev ikke fuldført på grund af ubehag fra sonden, og der var ingen tilfælde af apparatursvigt. Det medfølgende software fra producenten er udviklet til hurtig og semiautomatiseret tolkning af impedanskurverne. Manuel differentiering mellem refluksperioder, synkninger og gasreflukt er stadig nødvendig og kræver betydelig erfaring af undersøgeren. Selv efter at denne erfaring er opnået, må man påregne et tidsforbrug på ca. en time pr. monitorering. Nærværende materiale er det første studie af 23-timers kombineret pH og impedans i øsofagus udført hos patienter under pause med protonpumpinhibitor (PPI). De få studier, der foreligger, er sædvanligvis udført under samtidig behandling med PPI. Et amerikansk multicenterstudie med 168 patienter, der fortsatte med PPI-behandling mindst to gange daglig, er for nylig blevet publiceret af Maine et al [16]. Her konkluderes det, at symptomer, der persisterer på trods af PPI-behandling, hyppigt skyldes ikkeur gastroøsofageal reflukt, idet 37% af patienterne havde en intermediær eller høj symptomassociation for sådanne refluksperioder. I vores materiale havde 9% af de undersøgte patienter patologisk gastroøsofageal reflukt ved multipel intraluminal impedansmåling på trods af et normalt refluktindeks. En sådan patientgruppe vil blive klassificeret som rask i forbindelse med den traditionelle 24-timers pH-måling. En del patienter har naturligvis såvel patologisk sur som patologisk ikkeur gastroøsofageal reflukt og vil således blive rubriceret som patologiske også ud fra konventionel pH-registrering. Hvis man derimod isoleret fokuserer på den gruppe, som ved traditionel pH-undersøgelse ville være blevet klassificeret som raske, havde 20% af disse patienter i vores materiale patologisk ikkeur reflukt (volumenreflukt). I gruppen af patienter med isoleret volumenreflukt havde 66% desuden en høj korrelation mellem refluktssymptomer og refluktperioder.

Sammenfattende kan det anføres, at multipel intraluminal impedansmåling giver ny indsigt i patofysiologien ved lidelser i spiserøret. Anvendt i kombination med konventionel pH-registrering er det således blevet muligt at differentiere mellem sure og ikkeure refluksperioder samt bestemme den tidsmæssige sammenhæng imellem de forskellige typer af refluktperioder og symptomer. Metoden har derved også bekræftet tilstedeværelsen af en gruppe patienter med patologisk gastroøsofageal reflukt uden samtidig patologisk syrerreflukt.

Denne gruppe ville tidligere ikke være blevet diagnosticeret. I vores materiale viste 20% af patienterne med normale pH-værdier sig således at have patologisk ikkeur reflukt.

Korrespondance: *Kasper Dalby*, Klørvænget 24 B, lejl. 12, DK-5000 Odense C. E-mail: kasperdalby@yahoo.com

Antaget: 16. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Pedersen SA, Boesby S. Nyere diagnostiske undersøgelser ved sygdomme i esophagus. I. Den manometriske undersøgelse. *Ugeskr Læger* 1976;138:1255-61.
2. Boesby S, Pedersen SA. Nyere diagnostiske undersøgelser ved sygdomme i esophagus II. Undersøgelser vedrørende gastro-øsofageal reflukt og de reflukt inducerede forandringer i esophagus. *Ugeskr Læger* 1976;138:1261-5.
3. Kruse-Andersen S, Wallin AL, Andersen KB. Ambulant kontinuerlig registrering af pH og trykaktivitet i esophagus. *Ugeskr Læger* 1993;155:1632-8.
4. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996;110:1982-96.
5. Silny J, Knigge KP, Fass J et al. Verification of the intraluminal multiple electrical impedance measurement for the recording of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1993;5:107-22.
6. Sifrim D, Silny J, Holloway RH et al. Patterns of gas and liquid reflukt during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999;44:47-54.
7. Sifrim D, Castell D, Dent J et al. Gastro-oesophageal reflukt monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflukt. *Gut* 2004; 53:1024-31.
8. Dent J, El Serag HB, Wallander MA et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflukt disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710-7.
9. Skopnik H, Silny J, Heiber O et al. Gastroesophageal reflukt in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:591-8.
10. Sifrim D, Holloway R, Silny J et al. Composition of the postprandial refluktate in patients with gastroesophageal reflukt disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:647-55.
11. Shay SS, Bomeli S, Richter J. Multichannel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflukt events and their clearing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G376-G383.
12. Sifrim D, Holloway R, Silny J et al. Acid, nonacid, and gas reflukt in patients with gastroesophageal reflukt disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120:1588-98.
13. Shay S, Tutuian R, Sifrim D et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-43.
14. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1011-21.
15. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R et al. Reproducibility of multichannel intraluminal electrical impedance monitoring of gastroesophageal reflukt. *Am J Gastroenterol* 2005;100:265-9.
16. Mainie I, Tutuian R, Shay S et al. Acid and non-acid reflukt in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy. *Gut* 2006; 55:1398-402.