

Karolina Korszun, Przemysław Dyrła, Jerzy Gil

## Zastosowanie nowych parametrów w ocenie 24-godzinnej pH-metrii z impedancją

### Implementation of new parameters in 24-hour pH monitoring and impedance

Klinika Gastroenterologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Karolina Korszun, Klinika Gastroenterologii Wojskowego Instytutu Medycznego, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 818 380, e-mail: karolina.korszun@gmail.com

Department of Gastroenterology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

Correspondence: Karolina Korszun, Department of Gastroenterology, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 261 818 380, e-mail: karolina.korszun@gmail.com

#### Streszczenie

Złotym standardem rozpoznawania choroby refluksowej przełyku jest 24-godzinna pH-metria przełyku z impedancją. Wraz z ezofagogastroduodenoskopią umożliwia ona różnicowanie postaci tego schorzenia oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia. W ostatnim czasie dzięki wykorzystaniu 24-godzinnej pH-metrii z impedancją próbowano oceniać nowe parametry, które mogą być pomocne w diagnostyce choroby refluksowej przełyku i różnicowaniu jej ze zgagą czynnościową. Jednym z nich jest wartość podstawowej impedancji. Mierzona jest w czasie, gdy nie występują w przełyku przełknięcia ani epizody refluksowe – czyli gdy ściana przełyku pozostaje w spoczynku. Kolejnym parametrem jest wskaźnik PSPW (*postreflux swallow-induced peristaltic wave index* – porefluksowa fala perystaltyczna indukowana przełknięciem), będący ilorazem liczby epizodów refluksowych z następującą falą perystaltyczną indukowaną przełknięciem przez liczbę wszystkich incydentów refluksowych. Wykazano korelację podstawowej impedancji i wskaźnika PSPW z integralnością błony śluzowej przełyku. Wartości tych parametrów różnią się u osób zdrowych, u pacjentów ze zgagą czynnościową oraz z nadżerkową i nienadżerkową postacią choroby refluksowej przełyku. Parametry te mogą być zatem pomocne w diagnostyce, jak również w podejmowaniu decyzji o wyborze sposobu leczenia farmakologicznego lub zastosowaniu leczenia operacyjnego. Nie są one rutynowo oceniane podczas analizy 24-godzinnej pH-metrii przełyku z impedancją. Dostępne badania były wykonywane na niewielkich grupach pacjentów, dlatego potrzebne są dalsze prace oceniające wartość diagnostyczną podstawowej impedancji i wskaźnika PSPW.

**Słowa kluczowe:** choroba refluksowa przełyku, epizod refluksowy, podstawowa impedancja, porefluksowa fala perystaltyczna indukowana przełknięciem

#### Abstract

24-hour oesophageal multichannel impedance and pH monitoring is the gold standard in the diagnostic process of gastroesophageal reflux disease. Together with oesophagogastroduodenoscopy, it enables to distinguish different kinds of this disease and implement appropriate treatment. Recently, thanks to impedance, it was attempted to evaluate new parameters that could be helpful in diagnosis of gastroesophageal reflux disease and its differentiation from functional heartburn. One of these parameters is baseline impedance. It is measured when no swallows and refluxes occur in the oesophagus, i.e. when the oesophageal wall stays still. Postreflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) index is another parameter measured in 24-hour oesophageal multichannel intraluminal impedance and pH-monitoring. It is a quotient of the number of reflux episodes with postreflux swallow-induced peristaltic wave and the total number of reflux episodes. It was proven that baseline impedance and postreflux swallow-induced peristaltic wave index are correlated with oesophageal mucosa integrity. Values of these parameters differ in healthy volunteers, patients with functional heartburn as well as with erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease. They may be useful in the diagnosis, but also in making decisions about pharmacological or surgical treatment. These parameters are not evaluated during 24-hour oesophageal multichannel impedance and pH-monitoring on a routine basis. Since the available studies have been carried out on small groups of patients, there is a need for further investigation to assess the diagnostic value of baseline impedance and PSPW.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, reflux, baseline impedance, postreflux swallow-induced peristaltic wave

Chorobą refluksową przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) określa się obecność przewlekłych dolegliwości i/lub uszkodzeń błony śluzowej przełyku będących skutkiem patologicznego zarzucania treści żołądkowej do przełyku. Jedną z zasadniczych przyczyn GERD są zaburzenia mechanizmów obronnych przełyku. Obejmują one m.in. nieprawidłowości w funkcjonowaniu barier antyrefluksowych (dolny zwieracz przełyku oraz przepona), zaburzenia perystaltyki przełyku oraz nieprawidłowe wydzielanie ślinianek i gruczołów przełykowych. Za odporność śluzówki przełyku odpowiadają błony komórkowe nabłonka, pokrywająca je warstwa śluzu i dwuwęglanów oraz kompleksy połączeń międzykomórkowych. Nieuszkodzony nabłonek może skutecznie bronić się przed obniżeniem pH zawartości przełyku poniżej 7 przez 30 minut<sup>(1)</sup>.

Chorobę refluksową przełyku można podzielić na postać nadżerkową (*erosive reflux disease*, ERD) i częściej rozpoznawaną postać nienadżerkową (*non-erosive reflux disease*, NERD)<sup>(2)</sup>. W diagnostyce tego schorzenia wykorzystuje się 24-godzinną pH-metrię przełyku z impedancją (*24-hour esophageal multichannel intraluminal impedance and pH-monitoring*, pH-MII), dzięki której można ocenić takie parametry, jak liczba, czas trwania i pH epizodów refluksowych, czas ekspozycji przełyku na kwas (*acid exposure time*, AET) czy obecność korelacji zgłaszanych dolegliwości z epizodami refluksowymi (*symptom index*, SI – indeks refluksowy; *symptom association probability*, SAP)<sup>(3,4)</sup>. Według kryteriów rzymskich III prawidłowa ekspozycja przełyku na kwas, brak korelacji między dolegliwościami i epizodami refluksowymi oraz słaba odpowiedź na leczenie inhibitorami pompy protonowej (*proton-pump inhibitors*, PPIs) przy prawidłowym obrazie endoskopowym przełyku to cechy zgagi czynnościowej. U pacjentów, u których stwierdzono związek objawów z epizodami refluksowymi, można rozpoznać przełyk nadwrażliwy<sup>(5)</sup>. W trakcie 24-godzinnej pH-metrii przełyku z impedancją, pod nieobecność epizodów refluksowych i przełknięć, ściana przełyku jest zapadnięta i pozostaje w ciągłej styczności z sondą. W rezultacie rejestrowana jest podstawowa wartość impedancji (*baseline impedance*, BI), która odzwierciedla przewodnictwo elektryczne ściany przełyku w spoczynku. BI u pacjentów z chorobą refluksową przełyku jest niższa niż u ludzi zdrowych. Poszczególne postaci GERD wiążą się z różnymi poziomami BI<sup>(6,7)</sup>. W ostatnim czasie sugeruje się, że poziom BI może odzwierciedlać stan śluzówki przełyku, co można wykorzystać do oceny zaburzeń jej integralności. Wartość ta może też być pomocna w zwiększeniu czułości pH-MII<sup>(3,5,6)</sup>.

Zdrowy nabłonek przełyku ma niską przepuszczalność dla zawartości światła przełyku, co jest wynikiem integralności błon komórkowych i połączeń ścisłych<sup>(8)</sup>. W prawidłowym nabłonku kompleksy połączeń międzykomórkowych umożliwiają ścisłe przyleganie do siebie komórek dzięki obecności białek – kładyny i okładyny w połączeniach ścisłych, E-kadheryny w połączeniach adhezyjnych,

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the presence of chronic symptoms and/or injuries to the oesophageal mucosa due to pathological expulsion of gastric material to the oesophagus. Disorders of oesophageal defensive mechanisms belong to the group of significant causes of GERD. They encompass, among others, dysfunction of the antireflux barrier (lower oesophageal sphincter and diaphragm), oesophageal peristalsis disorders and abnormal salivary and oesophageal gland secretion. The resistance of the oesophageal mucosa depends on epithelial cell membranes and the layer of mucus and bicarbonates that covers it as well as complexes of intercellular junctions. Undamaged epithelium can effectively defend itself against pH lower than 7 for 30 minutes<sup>(1)</sup>.

Gastroesophageal reflux disease can be divided into erosive (erosive reflux disease, ERD) and more common non-erosive (non-erosive reflux disease, NERD) forms<sup>(2)</sup>. The diagnosis of GERD involves 24-hour oesophageal multichannel intraluminal impedance and pH-monitoring (pH-MII) which allows assessment of several parameters, such as the number, duration and pH of reflux episodes, oesophageal acid exposure time (AET) and the presence of correlations between reported symptoms with reflux events (symptom index, SI and symptom association probability, SAP)<sup>(3,4)</sup>. According to the Rome III criteria, normal oesophageal acid exposure, the lack of correlation between symptoms and reflux episodes and poor response to proton-pump inhibitors (PPIs) with a normal endoscopic image confirm functional heartburn. Patients who present with a correlation of symptoms with reflux events can be diagnosed with oesophageal hypersensitivity<sup>(5)</sup>. In 24-hour oesophageal pH-monitoring and impedance, when there are no reflux events and swallows, the oesophageal wall is collapsed and remains in constant contact with the probe. In these conditions, baseline impedance (BI) is recorded; it reflects electrical conductivity of the oesophageal wall at rest. BI in GERD patients is lower than in healthy persons. Individual forms of GERD are associated with various BI levels<sup>(6,7)</sup>. It has been recently suggested that BI levels can reflect the condition of the oesophageal mucosa, which can be useful in the assessment of its integrity disorders. Also, BI can be useful in increasing pH-MII sensitivity<sup>(3,5,6)</sup>.

Unchanged oesophageal epithelium is characterized by low permeability for oesophageal contents. This results from the integrity of cell membranes and tight junctions<sup>(8)</sup>. In normal epithelium, complexes of intercellular junctions enable tight adherence of cells thanks to the presence of claudin and occludin in tight junctions, E-cadherin in adherens junctions and desmoglein in desmosomes. Failure of any of these groups of junctions results in intercellular "leakage" that leads to the widening of intercellular spaces. DIS (dilated intercellular spaces), seen under electron microscopy, are thought to be a structural marker of GERD<sup>(6,8)</sup>. They are best observed in the basal cell layers since cells occupying upper layers adhere more tightly and have less flexible plasma membranes<sup>(1)</sup>. DIS are probably consistent with

desmogleiny w desmosomach. Gdy któraś z tych grup połączeń zawiedzie, powstaje międzykomórkowa „nieszczelność”, która prowadzi do poszerzenia przestrzeni międzykomórkowych. Za strukturalny marker choroby refluksowej przełyku uważane są DIS (*dilated intercellular spaces* – poszerzone przestrzenie międzykomórkowe), widoczne w mikroskopie elektronowym<sup>(6,8)</sup>. Najlepiej dostrzegalne są one w przypodstawnych warstwach komórek, ponieważ w wyższych komórki są ściślej ułożone i mają mniej elastyczne błony komórkowe<sup>(1)</sup>. DIS są najprawdopodobniej manifestacją uszkodzenia śluzówki na skutek działania kwasu, który narusza kompleksy połączeń międzykomórkowych, kluczowych dla funkcjonowania bariery śluzówkowej<sup>(6)</sup>. Występowanie DIS w chorobie refluksowej przełyku charakteryzuje się wysoką czułością, ale niską specyficznością. Mogą pojawiać się również w wyniku stresu, u 30% osób zdrowych, w alergiach pokarmowych i innych stanach, takich jak kandydoza przełyku<sup>(8)</sup>. Pacjenci z ERD mają szersze DIS oraz mniejszą BI niż chorzy z NERD. *In vitro* wykazano, że kwas i kwaśne sole żółci zarzucone do przełyku obniżają przeznabłonkową oporność elektryczną (*transepithelial electrical resistance*, TER) i zwiększają przepuszczalność śluzówki przełyku w sposób zależny od dawki. TER wykazuje silną odwrotną korelację z obecnością DIS<sup>(6)</sup>. BI odzwierciedla wewnętrzne przewodnictwo elektryczne nabłonka przełyku. Gdy przestrzeń międzykomórkowa zawiera większą ilość wody i jonów, wartość impedancji jest mniejsza. Mechanizm powstawania DIS nie został wyjaśniony. Pierwsza teoria zakłada udział pompy sodowo-potasowej. Transport substancji przez błonę śluzową przełyku zależy w dużej mierze od aktywnego przenoszenia sodu. Absorpcja jonów Na<sup>+</sup> zachodzi na drodze dyfuzji przez nieselektywne kanały kationowe błony komórkowej. Sód jest przenoszony z komórki wbrew gradientowi stężeń, dzięki działaniu pompy sodowo-potasowej. Hipertoniczne środowisko przestrzeni międzykomórkowych przyciąga wodę. W sytuacji, gdy środowisko kwaśne zwiększa przepuszczalność śluzówki, mogłoby dojść do zwiększenia ilości wody w przestrzeniach międzykomórkowych. Słabym punktem tej hipotezy jest fakt, że przy pH <3 transport przez kanały jonowe zostaje zahamowany, przez co zmniejszałaby się siła przyciągająca wodę<sup>(9)</sup>. Według innej teorii powstawania zaburzeń śluzówki przełyku u pacjentów z GERD obecność jonów H<sup>+</sup> zwiększa przepuszczalność nabłonka, w następstwie czego dochodzi do dyfuzji jonów Cl<sup>-</sup> do przestrzeni międzykomórkowych, co prowadzi do osmotycznego przyciągania do nich wody<sup>(6,9)</sup>. Niski poziom BI wiąże się z występowaniem DIS, ale również z ekspresją kładyny i okładyny. Oba białka są zaangażowane w utrzymanie integralności ścisłych połączeń międzykomórkowych, a ich stężenie jest zwiększone u pacjentów z GERD<sup>(2)</sup>. Kładyna-1 odzwierciedla poziom BI, jednak mechanizm zaburzeń integralności błony śluzowej przełyku związanych z kładyną-1 nie jest znany<sup>(5)</sup>. Zmiany lokalizacji białek połączeń ścisłych, takich jak kładyna-1, -3, -4, były obserwowane w przewlekłym zapaleniu refluksowym w modelu szczurzym<sup>(6)</sup>. Na błonę śluzową

mucosal damage due to the action of acid which disturbs intercellular junction complexes that are crucial for the functioning of the mucosal barrier<sup>(6)</sup>. DIS in GERD is characterized by high sensitivity but low specificity. They can occur also due to stress, in 30% of healthy people, due to food allergies and in other conditions, such as oesophageal candidiasis<sup>(8)</sup>. Patients with ERD have wider DIS and lower BI values than those with NERD. *In vitro* studies have shown that acid and acidic bile salts expelled to the oesophagus decrease transepithelial electrical resistance (TER) and increase permeability of the oesophageal mucosa in a dose-dependent manner. TER shows a strong negative correlation with DIS<sup>(6)</sup>. BI reflects internal electric conductivity of the oesophageal epithelium. If the intercellular space contains more water and ions, impedance is lower. A precise mechanism of DIS formation has not been ultimately explained. The first theory concerns the influence of the sodium-potassium pump. The transport of substances through the oesophageal mucosa largely depends on active sodium transportation. Na<sup>+</sup> absorption occurs by diffusion through non-selective cation channels in the plasma membrane. Sodium is carried out from a cell despite concentration gradient thanks to the sodium-potassium pump. The hypertonic environment of intercellular spaces attracts water. In the situation when the acidic environment increases mucosal permeability, the amount of water in intercellular spaces could rise. The fact that at pH <3, ion channel transportation is inhibited, thus decreasing water-attracting force, is a weakness of this hypothesis<sup>(9)</sup>. A different theory on the formation of mucosal disorders in GERD patients states that the presence of H<sup>+</sup> ions increases epithelial permeability resulting in Cl<sup>-</sup> diffusion into intercellular spaces, thereby leading to osmotic water attraction<sup>(6,9)</sup>. A low level of BI is associated with DIS, but also with claudin and occludin expression. Both these proteins are engaged in maintaining integrity of tight intercellular junctions, and their concentrations are elevated in GERD patients<sup>(2)</sup>. Claudin-1 reflects BI levels, but the mechanism of claudin-1-related mucosal integrity disorders in the oesophagus remains unknown<sup>(5)</sup>. Changes in the localization of tight junction proteins, such as claudin-1, -3 and -4 have been observed in a rat model with chronic reflux oesophagitis<sup>(6)</sup>. Acid affects oesophageal mucosa, but other stomach and duodenal contents (pepsin, bile acids) and exogenous factors (stress) also play a role. Active pepsin can cause both acid and non-acid reflux. Pepsin is activated at pH >4.5. Its proteolytic activity persists at pH 5.5, and the capacity to denature proteins is observed at pH >7. Duodenogastroesophageal reflux damages the oesophageal mucosa. It is associated with the toxic action of bile and pancreatic juices. All these factors can cause DIS and increase mucosal permeability, also without the presence of macroscopic lesions<sup>(5,8)</sup>. Besides, there are considerable discrepancies between oesophageal acid exposure and intensity of symptoms reported by patients. This leads to a belief that visceral hypersensitivity plays a significant role in the pathogenesis of GERD<sup>(3)</sup>.

przełyku wpływa kwas, ale również inna treść żołądkowa i dwunastnicza (pepsyna, kwasy żółciowe) oraz czynniki egzogenne (stres). Aktywna pepsyna może być przyczyną zarówno refluksu kwaśnego, jak i niekwaśnego. Do aktywacji pepsyny dochodzi w pH <4,5. Jej aktywność proteolityczna utrzymuje się w pH 5,5, a zdolność do denaturacji białek w pH >7. Refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy powoduje uszkodzenie śluzówki przełyku. Jest on związany z toksycznym działaniem żółci i enzymów trzustkowych. Wszystkie te czynniki mogą powodować DIS i zwiększenie przepuszczalności śluzówki, także bez obecności zmian makroskopowych<sup>(5,8)</sup>. Poza tym obserwuje się często dużą rozbieżność między ekspozycją przełyku na kwas a nasileniem dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów. Prowadzi to do przekonania, że w patogenezie GERD istotną rolę odgrywa nadwrażliwość trzewna<sup>(3)</sup>.

Kandulski i wsp. podjęli próbę oszacowania wartości BI u pacjentów ze zgagą czynnościową i odróżnienia ich, na tej podstawie, od chorych z GERD. W swoim badaniu ocenili 52 osoby, podzielone na trzy grupy. W pierwszej grupie było 17 pacjentów ze zgagą czynnościową. Zgłaszali oni dolegliwości z <50-procentowym zmniejszeniem nasilenia objawów pomimo 6-tygodniowego leczenia podwójną dawką PPI. W badaniu endoskopowym obraz przełyku był prawidłowy, podobnie jak AET, ponadto u pacjentów nie stwierdzono korelacji zgłaszanych objawów z epizodami refluksowymi w trakcie 24-godzinnej pH-metrii przełyku z impedancją. Drugą grupę stanowiło 16 pacjentów, u których stwierdzono ERD. Do trzeciej grupy należało 19 osób z NERD (włączając pacjentów z przełykiem nadwrażliwym). U wszystkich chorych wykonano ezofagogastroduodenoskopię z biopsją śluzówki przełyku w znieczuleniu midazolamem i propofolem, a w późniejszym czasie 24-godzinną pH-metrię przełyku z impedancją. Stwierdzono, że w dystalnej części przełyku (3 cm i 5 cm powyżej połączenia przełykowo-żołądkowego) BI była najniższa u pacjentów z ERD, wyższa u chorych z NERD i najwyższa u pacjentów ze zgagą czynnościową. Wartości różniły się statystycznie (na wysokości 3 cm od dolnego zwieracza przełyku): w grupie ERD wartość BI wynosiła  $994 \pm 182,2 \Omega$ , w grupie NERD –  $1558 \pm 362,3 \Omega$ , a w grupie pacjentów ze zgagą czynnościową –  $2884 \pm 364,8 \Omega$ . W proksymalnej części przełyku (15 cm i 17 cm powyżej górnego zwieracza przełyku) pomiar BI nie wykazywał istotnej różnicy u pacjentów z NERD i zgagą czynnościową, w grupie ERD wartości BI były niższe. Oszacowano punkt odcięcia dla odróżnienia NERD od zgagi czynnościowej – wartość impedancji <2100  $\Omega$  na wysokości 3 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. Czułość tej wartości wynosi 78%, a specyficzność – 71%. Na podstawie badania histopatologicznego Kandulski i wsp. udowodnili, że w błonie śluzowej przełyku osób ze zgagą czynnościową nie występują DIS. Niski poziom BI był związany z występowaniem poszerzonych przestrzeni międzykomórkowych u pacjentów z GERD<sup>(2)</sup>.

Kandulski *et al.* attempted to estimate BI values in patients with functional heartburn and use them to distinguish this condition from GERD. They evaluated 52 patients divided into three groups. The first group included 17 patients with functional heartburn. They reported symptoms with <50% relief after a 6-week therapy with a double dose of PPIs. On endoscopy, the image of the oesophagus and AET were normal. Moreover, there were no correlations between reported symptoms with reflux episodes during 24-hour pH monitoring and impedance. The second group consisted of 16 patients with ERD. The third group contained 19 patients with NERD (including patients with hypersensitive oesophagus). All patients underwent oesophagogastroduodenoscopy with mucosal biopsy anaesthetised with midazolam and propofol, as well as 24-hour pH-monitoring and impedance. It was found that in the distal part of the oesophagus (3 cm and 5 cm above the gastroesophageal junction) BI was the lowest in patients with ERD, higher in the NERD group and the highest in patients with functional heartburn. The values differed in a statistically significant way (at the level of 3 cm from the lower oesophageal sphincter): ERD group presented BI of  $994 \pm 182.2 \Omega$ , NERD group –  $1,558 \pm 362.3 \Omega$ , and patients with functional heartburn –  $2,884 \pm 364.8 \Omega$ . In the proximal part of the oesophagus (15 and 17 cm above the upper oesophageal sphincter) BI values were not statistically different in patients with NERD and functional heartburn, but they were lower in ERD patients. The cut-off value of less than 2,100  $\Omega$  at 3 cm above the lower oesophageal sphincter was established for differentiation between NERD and functional heartburn. The sensitivity of this value reached 78% and the specificity – 71%. Based on a histological analysis, Kandulski *et al.* demonstrated that there are no DIS in patients with functional heartburn. Low BI levels were associated with dilated intercellular spaces in patients with GERD<sup>(2)</sup>.

A different approach was assumed by de Bortoli *et al.* They conducted endoscopy of the upper gastrointestinal tract, 8-week treatment with pantoprazole or esomeprazole (40 mg) and subsequent oesophageal manometry and pH-MII. The study also included patients with normal oesophageal image on endoscopy, normal oesophageal acid exposure and normal number of reflux events. Patients with a positive correlation of symptoms with reflux events (SI >50%, SAP  $\geq$ 95%) were diagnosed with hypersensitive oesophagus. Patients with no such correlations had functional heartburn and were additionally evaluated in terms of PPI therapy response. Healthy volunteers also participated in the study. The mean BI was  $1,839.7 \pm 467.6 \Omega$  in patients with hypersensitive oesophagus,  $1,949.6 \pm 548.8 \Omega$  in PPI responders with functional heartburn,  $3,812.8 \pm 810.2 \Omega$  in PPI non-responders with functional heartburn, and  $3,463.6 \pm 915.6 \Omega$  in healthy volunteers. It was concluded that BI grows from healthy individuals, through patients with functional heartburn, hypersensitive oesophagus and NERD to patients with ERD. The study involved impedance values taken at night because

Inne podejście do tematu zaprezentowali de Bortoli i wsp., którzy w grupie badanych pacjentów przeprowadzili endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego, 8-tygodniowe leczenie pantoprazolem lub esomeprazolem (40 mg), a następnie wykonali manometrię przełyku i pH-MII. Do badania włączyli też grupę osób z prawidłowym obrazem endoskopowym przełyku, prawidłową ekspozycją przełyku na kwas i liczbą epizodów refluksowych. U pacjentów z dodatnią korelacją objawów z epizodami refluksowymi (SI >50%, SAP ≥95%) rozpoznali przełyk nadwrażliwy. Pacjenci bez tej korelacji to osoby ze zgałą czynnościową, które dodatkowo oceniono pod kątem odpowiedzi na PPI. W badaniu wzięli również udział zdrowi ochotnicy. Średnia wartość BI u pacjentów z przełykiem nadwrażliwym wynosiła  $1839,7 \pm 467,6 \Omega$ , ze zgałą czynnościową, którzy odpowiedzieli na leczenie PPI –  $1949,6 \pm 548,8 \Omega$ , ze zgałą czynnościową, którzy nie odpowiedzieli na leczenie PPI –  $3812,8 \pm 810,2 \Omega$ , a u zdrowych ochotników –  $3463,6 \pm 915,6 \Omega$ . Wartość BI rośnie więc od osób zdrowych przez pacjentów ze zgałą czynnościową, z przełykiem nadwrażliwym, z NERD po chorych z ERD. W badaniu brano pod uwagę nocne wartości impedancji, ponieważ wtedy występuje najmniej przełknięć i epizodów refluksowych. Pomiar w części proksymalnej przełyku nie wykazywały istotnych zależności<sup>(3)</sup> (tab. 1). Znalaziono punkt odcięcia równy  $2446 \Omega$  (czułość 97,5%, swoistość 78,6%) dla pacjentów ze zgałą czynnościową odpowiadających na leczenie PPI. De Bortoli i wsp. ustalili pewne zależności:

1. Pacjenci ze zgałą czynnościową odpowiadający na leczenie PPI mieli podobne AET, liczbę epizodów refluksowych całkowitych, proksymalnych oraz BI jak pacjenci z przełykiem nadwrażliwym.
2. Osoby ze zgałą czynnościową odpowiadające na leczenie PPI miały wyższe AET, całkowitą liczbę epizodów refluksowych, liczbę kwaśnych oraz proksymalnych incydentów refluksowych, a jednocześnie niższy BI niż pacjenci ze zgałą czynnościową nieodpowiadający na leczenie PPI.
3. Pacjenci ze zgałą czynnościową nieodpowiadający na leczenie PPI mieli podobne BI jak osoby zdrowe.

Wydaje się, że BI może być markerem obecności zmian refluksowych, pomocnym zwłaszcza u pacjentów z przełykiem nadwrażliwym, gdy analiza korelacji w pH-MII zawiedzie<sup>(3)</sup>.

the number of swallows and reflux events is the lowest at this time. Measurements in the proximal oesophagus revealed no significant correlations<sup>(3)</sup> (Tab. 1).

A cut-off point of  $2,446 \Omega$  (sensitivity 97.5%, specificity 78.6%) was established for patients with functional heartburn responding to PPIs. De Bortoli *et al.* found certain correlations:

1. Patients with functional heartburn that responded to PPIs had similar AET values, total and proximal reflux events and BI to patients with hypersensitive oesophagus.
2. Patients with functional heartburn that responded to PPIs had higher AET, total reflux episodes, acid and proximal reflux events as well as lower BI than patients with functional heartburn non-responding to treatment with PPIs.
3. Patients with functional heartburn that did not respond to PPIs had similar BI values to healthy individuals.

It seems that BI can be a marker of the presence of reflux changes, useful particularly in patients with hypersensitive oesophagus when pH-MII correlation analysis fails<sup>(3)</sup>.

Similar observations have been made by Martinucci *et al.*

1. Patients with functional heartburn that responded to PPIs had higher AET values as well as the number of total, proximal and acid reflux events than non-responders.
2. Patients with functional heartburn that responded to PPIs had lower BI than non-responders.
3. A negative correlation for BI and AET was observed.
4. Patients with functional heartburn had similar BI to healthy individuals<sup>(5)</sup>.

Zhong *et al.* have chosen three time points for BI measurement: 10.30 am, 4.30 pm and 0.30 am, avoiding values close to any period of swallowing or reflux. The second time point was considered the best measuring point on an electrode placed 5 cm above the upper oesophageal sphincter where pH was also monitored and its helpful value was >6. Based on an endoscopic examination and pH-MII, 229 patients were divided into the following groups: 79 patients with ERD (65 patients with LA-A/B and 14 with LA-C/D based on the Los Angeles classification), 150 patients with NERD (14 with predominant acid reflux, 79 with predominant weakly acidic reflux, 7 with non-acidic reflux, 47 with mixed acid/weakly acidic reflux, and 3 with all these types of reflux; the last group was excluded because of too low number

Godzina Time point	Przełyk nadwrażliwy Hypersensitive oesophagus	Zgaga czynnościowa z odpowiedzią na PPI Functional heartburn responsive to PPIs	Zgaga czynnościowa bez odpowiedzi na PPI Functional heartburn non-responsive to PPIs	Zdrowi ochotnicy Healthy volunteers
1.00 rano 1.00 am	$1834,7 \pm 585,9 \Omega$	$2071,5 \pm 674,2 \Omega$	$3719 \pm 1098,9 \Omega$	$3317,7 \pm 953 \Omega$
2.00 rano 2.00 am	$1950 \pm 504,9 \Omega$	$2153,6 \pm 690 \Omega$	$3846,9 \pm 909,7 \Omega$	$3443,4 \pm 950,1 \Omega$
3.00 rano 3.00 am	$1734 \pm 468,6 \Omega$	$2196,8 \pm 690,6 \Omega$	$3872,7 \pm 796,7 \Omega$	$3522,6 \pm 915,6 \Omega$

Tab. 1. BI u pacjentów z przełykiem nadwrażliwym, zgałą czynnościową i u zdrowych ochotników<sup>(3)</sup>

Tab. 1. BI in patients with hypersensitive oesophagus, functional heartburn and healthy volunteers<sup>(3)</sup>

Podobne obserwacje opisali Martinucci i wsp.:

1. Pacjenci ze zgagą czynnościową odpowiadający na leczenie PPI mieli wyższe AET, liczbę całkowitych, proksymalnych i kwaśnych epizodów refluksowych w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na to leczenie.
2. Pacjenci ze zgagą czynnościową odpowiadający na leczenie PPI mieli niższe BI niż nieodpowiadający na to leczenie.
3. Zaobserwowano odwrotną korelację BI z AET.
4. Pacjenci ze zgagą czynnościową mieli podobne BI jak osoby zdrowe<sup>(9)</sup>.

Zhong i wsp. wybrali trzy godziny dla pomiarów BI: 10.30, 16.30 i 0.30, omijając wartości bliskie przełknięcia i refluksu. Jako najlepszy wybrany został drugi punkt pomiarowy na sondzie – 5 cm powyżej górnego zwieracza przełyku, gdzie mierzone było również pH, którego wartość >6 była pomocna. Na podstawie badania endoskopowego i pH-MII 229 pacjentów podzielono na grupy: 79 pacjentów z ERD (na podstawie skali Los Angeles wyróżniono 65 pacjentów z LA-A/B i 14 z LA-C/D), 150 pacjentów z NERD (14 osób z przewagą refluksu kwaśnego, 79 z przewagą refluksu słabo kwaśnego, 7 osób z przewagą refluksu niekwaśnego, 47 osób z refluksiem mieszanym kwaśnym/słabo kwaśnym i 3 ze wszystkimi typami – tych ostatnich wykluczono ze względu na ich zbyt małą liczbę). Wykazano, że BI jest niższa u pacjentów z ERD i NERD niż u osób zdrowych. BI wynosiła  $2510 \pm 1239 \Omega$  u pacjentów z refluksiem kwaśnym,  $2801 \pm 1156 \Omega$  u chorych z refluksiem słabo kwaśnym, a  $2393 \pm 1009 \Omega$  z refluksiem mieszanym,  $3360 \pm 1258 \Omega$  u osób zdrowych i  $1752 \pm 1018 \Omega$  u pacjentów z ERD. Najniższa wartość BI zarejestrowana została u chorych z NERD z refluksiem mieszanym. Obrano punkt odcięcia dla choroby refluksowej przełyku BI = 2167  $\Omega$ . Badanie to potwierdziło, że BI jest najniższa w grupie badanych z ERD, wyższa u pacjentów z NERD, a najwyższa u osób zdrowych. W trakcie endoskopii pobierano biopsję z części nadwzrostowej przełyku. Stwierdzono odwrotną korelację między szerokością przestrzeni międzykomórkowych a poziomem BI. U pacjentów z ERD przestrzenie te były szersze niż u osób z NERD. Klaudyna-1 i -3 obecne były w dużej ilości w warstwie podstawnej i kolczystej nabłonka, tworząc kształt plastra miodu wzdłuż granic komórek. Okludyna była widoczna jako punktowe lub gęste ziarna obecne w cytoplazmie komórek warstwy podstawnej oraz w mniejszym stopniu w komórkach warstwy kolczystej. Zauważono znaczącą odwrotną korelację gęstości kładyny-1 z poziomem BI, nieco mniej znamienna była korelacja z okludyną. Nie stwierdzono natomiast ewidentnego związku BI z kładyną-3. Średnia gęstość kładyny-1 u pacjentów z GERD była większa niż u zdrowych osób, okludyny – mniejsza u pacjentów z ERD, natomiast kładyny-3 – większa u chorych z ERD niż NERD<sup>(6)</sup>. Podobne wartości BI w swoich badaniach rejestrują również Kohata i wsp., odnotowując najniższą BI w grupie pacjentów z refluksiem kwaśnym ( $1245 \pm 392 \Omega$ ). W grupie osób z refluksiem niekwaśnym wynosiła ona  $2824 \pm 1160 \Omega$ , a w grupie zgagi czynnościowej –  $3546 \pm 1353 \Omega$ <sup>(7)</sup>.

of patients). It has been shown that BI in ERD and NERD patients is lower than in healthy individuals. BI was  $2,510 \pm 1,239 \Omega$  in the acid reflux group,  $2,801 \pm 1,156 \Omega$  in the weakly acidic reflux group,  $2,393 \pm 1,009 \Omega$  in the mixed reflux group,  $3,360 \pm 1,258 \Omega$  in healthy individuals and  $1,752 \pm 1,018 \Omega$  in ERD patients. The lowest BI values were recorded for NERD patients with mixed reflux. The cut-off value that distinguished patients with GERD was BI = 2,167  $\Omega$ . This study has confirmed that BI is the lowest in ERD patients, higher in NERD patients, and the highest in healthy individuals. During endoscopy, biopsy specimens were collected from the supracardiac oesophageal wall. There was a negative correlation between intercellular space width and BI value. In ERD patients, these spaces were wider than in NERD patients. Claudin-1 and -3 were found in considerable amounts in the basal and prickly layers of the epithelium in a honeycomb-like pattern along cell borders. Occludin was visible as dot-like or dense granules in the cytoplasm of the basal layer and, less intensively, also in the prickly layer. There was a significant negative correlation between claudin-1 density and BI value, and a similar but slightly less significant trend existed between occludin and BI. However, there was no clear relationship with claudin-3. The mean claudin-1 density in GERD patients was higher than in healthy individuals. As for occludin, the density was lower in ERD patients. Density of claudin-3 was higher in ERD patients than in those with NERD<sup>(6)</sup>. Similar BI values were also recorded by Kohata *et al.* They noted the lowest BI in patients with acid reflux ( $1,245 \pm 392 \Omega$ ). Among those with non-acid reflux, the value amounted to  $2,824 \pm 1,160 \Omega$ , and in patients with functional heartburn –  $3,546 \pm 1,353 \Omega$ <sup>(7)</sup>.

Moreover, Pilic *et al.* evaluated BI in children. They observed a similar distribution of impedance values in reflux patients<sup>(10)</sup>. Oesophageal clearance is a significant factor in the pathomechanism of GERD. It depends on volume and chemical clearance. The former is associated with the secondary peristaltic wave of the oesophagus. It removes approximately 90% of refluxate. Secondary peristaltic waves are reflex responses elicited by irritation of stretch sensitive receptors by oesophageal contents. Volume clearance is not sufficient to neutralize pH in the distal oesophagus. Chemical clearance, however, depends on swallow-induced peristaltic wave, elicited by an oesophagosally reflex mediated through vagal afferents. Chronic xerostomia increases oesophageal acid exposure and can cause reflux oesophagitis despite normal oesophageal function, which is associated with chemical clearance disorders<sup>(5,11)</sup>. It is attempted to assess chemical clearance using postreflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW). It is a 50% fall in impedance from the most proximal to the most distal measuring sites followed by at least 50% return to the baseline BI value in all the distal measuring sites. In order to limit overlap of PSPW with spontaneous swallowing (64/minute) and taking into account the time for salivary gland response to the presence of acid in the oesophagus (10–15 s), both de Bortoli *et al.* and Martinucci *et al.* considered only PSPWs occurring within 30 s from the end of

Pilic i wsp. oceniali BI u dzieci. Uzyskali podobny rozkład wartości impedancji u pacjentów z chorobą refluksową<sup>(10)</sup>. Istotnym czynnikiem w patomechanizmie choroby refluksowej przełyku jest klirens przełykowy. Zależy on od klirensu objętościowego i chemicznego. Ten pierwszy wiąże się z drugorzędową falą perystaltyczną mięśniówki przełyku. Usuwa ona z przełyku około 90% reflusatu. Drugorzędowe fale perystaltyczne powstają na drodze odruchu, po podrażnieniu przez zawartość przełyku receptorów wrażliwych na rozciąganie. Klirens objętościowy nie wystarcza do neutralizacji pH w dystalnej części przełyku. Z kolei klirens chemiczny zależy od fali perystaltycznej indukowanej przełknięciem, wywołanej przez przełykowo-ślinowy odruch przewodzony przez włókna nerwu błędnego. Przewlekła suchość w jamie ustnej zwiększa ekspozycję przełyku na kwas i może powodować refluksowe zapalenie przełyku (pomimo jego prawidłowej czynności), co związane jest z zaburzeniami klirensu chemicznego<sup>(5,11)</sup>. Do oceny klirensu chemicznego podejmuje się próby wykorzystania PSPW (*postreflux swallow-induced peristaltic wave* – porefluksowa fala perystaltyczna indukowana przełknięciem). Jest to 50-procentowy spadek impedancji, od najbardziej proksymalnych do najbardziej dystalnych punktów pomiarowych, po którym przynajmniej w 50% nastąpił powrót do wartości wyjściowych BI we wszystkich dystalnych punktach pomiarowych. Aby ograniczyć nakładanie się PSPW ze spontanicznymi przełknięciami (64/min), uwzględniając czas reakcji gruczołów ślinowych (10–15 s) na obecność kwasu w przełyku, de Bortoli i wsp. oraz Martinucci i wsp. wzięli pod uwagę tylko PSPW występujące w ciągu 30 s od zakończenia epizodu refluksowego. Jeśli podzielona zostanie liczba epizodów refluksowych z następowym PSPW przez liczbę wszystkich incydentów refluksowych, otrzymamy parametr reprezentujący skuteczność klirensu chemicznego – wskaźnik PSPW. Jest on nieprawidłowy u pacjentów z GERD, najniższy w grupie chorych z ERD, wyższy w grupie z NERD, a najwyższy u osób zdrowych. Dodatkowo występuje korelacja między wartością BI i PSPW<sup>(5,11)</sup>. Wskaźnik ten ocenili de Bortoli i wsp., którzy wysnuli następujące wnioski:

1. Pacjenci ze zgagą czynnościową odpowiadający na leczenie PPI mieli podobne PSPW jak pacjenci z przełykiem nadwrażliwym.
2. Osoby ze zgagą czynnościową odpowiadające na leczenie PPI miały niższe PSPW niż pacjenci ze zgagą czynnościową nieodpowiadający na leczenie PPI.
3. Pacjenci ze zgagą czynnościową nieodpowiadający na leczenie PPI mieli podobne PSPW jak osoby zdrowe<sup>(3)</sup>.

Niższy wskaźnik PSPW był jedyną cechą odróżniającą pacjentów z ERD leczonych PPI od pacjentów z NERD leczonych PPI. Wskaźnik PSPW nie zmieniał się po leczeniu farmakologicznym. Nie różnił się u pacjentów ERD leczonych i nieleczonych PPI, nie różnił się również w grupach NERD przyjmujących i nieprzyjmujących PPI. PSPW nie zmieniał się także po leczeniu operacyjnym (fundoplikacji). Nieprawidłowości klirensu chemicznego powinny być

a reflux episode. If the number of reflux episodes with subsequent PSPW is divided by the number of total reflux events, a parameter representing the efficacy of chemical clearance, namely the PSPW index, is obtained. It is abnormal in GERD patients, the lowest in ERD patients, higher in NERD patients, and the highest in healthy individuals. Additionally, there is a correlation between BI and PSPW<sup>(5,11)</sup>. De Bortoli *et al.* evaluated this index and concluded that:

1. Patients with functional heartburn that responded to PPIs had similar PSPW to patients with hypersensitive oesophagus.
2. Patients with functional heartburn that responded to PPIs had lower PSPW than patients with functional heartburn non-responding to treatment with PPIs.
3. Patients with functional heartburn that did not respond to PPIs had similar PSPW to healthy individuals<sup>(3)</sup>.

A lower PSPW index was the only feature that distinguished ERD patients treated with PPIs from NERD patients treated with PPIs. The PSPW index remained unchanged after pharmacological treatment. Moreover, the value remained the same in ERD patients receiving and not receiving PPIs. It did not differ between NERD patients treated and not treated with PPIs either. Furthermore, the PSPW index remained unchanged after surgical treatment (fundoplication). Abnormal chemical clearance should be viewed as the primary pathophysiological mechanism typical of GERD since it remains unchanged despite pharmacological and surgical treatment<sup>(11)</sup>. Microscopic changes (DIS) increase the permeability of the mucus membrane for intraluminal contents of the oesophagus and are associated with symptoms occurring in GERD. However, the presence of DIS does not always correlate with disorders in mucosal integrity<sup>(3)</sup>. Moreover, the issue whether DIS can be found in patients with normal pH-MII and positive response to PPI treatment remains open<sup>(5)</sup>. The level of BI can help distinguish GERD from functional heartburn, but it is not reliable as a single parameter. BI is a complementary tool to oesophagogastroduodenoscopy, 24-hour pH monitoring and impedance as well as histological analysis of the oesophageal mucosa specimens<sup>(2)</sup>. Patients with hypersensitive oesophagus benefit from antireflux surgery in a similar way to patients with increased oesophageal acid exposure. Considering this, BI could be helpful in correct patient classification for surgical treatment<sup>(3)</sup>. Studies conducted so far involved too few patients to establish BI values that would facilitate differentiation between patients with functional heartburn and various types of gastroesophageal reflux disease. Therefore, it is necessary to undertake further steps and carry out studies involving larger groups of patients to confirm the aforementioned hypotheses. This would enable the creation of management algorithms and facilitate therapeutic decisions.

#### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

postrzegane jako pierwotny mechanizm patofizjologiczny charakterystyczny dla GERD, ponieważ jest niezmienny pomimo leczenia farmakologicznego i operacyjnego<sup>(11)</sup>. Zmiany mikroskopowe (DIS) zwiększają przepuszczalność błony śluzowej dla zawartości światła przełyku i mają związek z powstawaniem dolegliwości w GERD. Jednakże obecność DIS nie zawsze koreluje z występowaniem zaburzeń integracji błony śluzowej<sup>(3)</sup>. Nie rozstrzygnięto również kwestii, czy pacjenci z prawidłową pH-MII i pozytywną odpowiedzią na leczenie PPI mają DIS<sup>(5)</sup>.

Poziom BI może pomóc w odróżnieniu GERD od zgagi czynnościowej, jednak nie jest wiarygodny jako pojedynczy parametr. BI stanowi narzędzie komplementarne do ezofagogastroduodenoskopii, 24-godzinnej pH-metrii z impedancją i badania histopatologicznego śluzówki przełyku<sup>(2)</sup>. Pacjenci z przełykiem nadwrażliwym odnoszą podobne korzyści z operacji antyrefluksowej jak pacjenci ze zwiększoną ekspozycją przełyku na kwas. W tym kontekście BI mogłaby być pomocna w prawidłowej kwalifikacji chorego do leczenia zabiegowego<sup>(3)</sup>. Wykonane dotychczas badania przeprowadzone zostały na zbyt małych grupach pacjentów, by ustalić wartości BI, które ułatwiłyby różnicowanie chorych ze zgagą czynnościową oraz różnymi postaciami choroby refluksowej przełyku. Wobec powyższego niezbędne są dodatkowe badania na większych grupach pacjentów potwierdzające wyżej wymienione tezy, co umożliwiłoby stworzenie algorytmów postępowania oraz podejmowanie decyzji terapeutycznych.

#### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

#### Piśmiennictwo / References

1. Orlando LA, Orlando RC: Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 190–194.
2. Kandulski A, Weigt J, Caro C *et al.*: Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1075–1081.
3. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E *et al.*: Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1082–1088.e1.
4. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP: Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 884–891.
5. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E *et al.*: Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 546–555.
6. Zhong C, Duan L, Wang K *et al.*: Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 601–610.
7. Kohata Y, Fujiwara Y, Yamagami H *et al.*: Usefulness of baseline impedance in patients with proton pump inhibitor-refractory nonerosive reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30 Suppl 1: 36–40.
8. Saritas Yuksel E, Higginbotham T, Slaughter JC *et al.*: Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1110–1116.
9. Tobey NA, Gambling TM, Vanegas XC *et al.*: Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non-erosive acid-damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus* 2008; 21: 757–764.
10. Pilic D, Hankel S, Koerner-Rettberg C *et al.*: The role of baseline impedance as a marker of mucosal integrity in children with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 785–793.
11. Frazzoni M, Manta R, Mirante VG *et al.*: Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease – a 24-h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 399–406, e295.