

**Agnieszka Świdnicka-Siergiejko**

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

# 24-godzinne wielokanałowe monitorowanie impedancji i pH w przełyku — *evidence based medicine*

## 24-hours esophageal impedance and pH monitoring — evidence based medicine

### STRESZCZENIE

24-godzinne monitorowanie impedancji i pH w przełyku poszerzyło wiedzę o chorobie refluksowej, szczególnie o właściwościach fizycznych i chemicznych treści, która jest zarzucana do przełyku. Wiedza ta jest bezcenna w diagnostyce i skutecznym leczeniu opornej na leczenie inhibitorami pompy protonowej chorobie refluksowej,

wej, w postępowaniu u chorych objawami pozaprzelykowymi oraz u osób kwalifikowanych do zabiegów antyrefluksowych. Badanie to stało się podstawowym narzędziem diagnostycznym w specjalistycznym postępowaniu gastroenterologicznym.

**Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 1, 3–8**

**Słowa kluczowe: badanie impedancji i pH przełyku, medycyna oparta na faktach**

### ABSTRACT

24-hours esophageal impedance and pH monitoring has improved our knowledge about reflux disease, especially about physico-chemical properties of the refluxed content. This knowledge is very valuable in the diagnosis and effective therapy of reflux disease resistant to PPI

therapy, in patients with extraesophageal symptoms and in persons qualified for antireflux surgery. Examination has become a crucial diagnostic tool in the specialized management in gastrointestinal disorders.

**Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 1, 3–8**

**Key words: esophageal impedance and pH monitoring, evidence based medicine**

### OPIS PROCEDURY

24-godzinne wielokanałowe monitorowanie impedancji i pH w przełyku jest obecnie uważane za najdokładniejsze narzędzie oceny refluksu żołądkowo-przełykowego [1–4]. Badanie umożliwia wykrycie zarówno refluksu kwaśnego, jak i niekwaśnego poprzez zastosowanie sondy składającej się z elektrod impedancyjnych (umiejscowionych w odległości 3, 5, 7, 9, 15 i 17 cm nad dolnym zwieraczem przełyku) oraz kanału do pomiaru pH (w odległości 5 cm powyżej górnej granicy dolnego zwieracza przełyku).

Elektrody impedancyjne, rejestrując zmiany oporności wywoływane ruchem bolusa w świetle przełyku, pozwalają na ocenę kierunku ruchu treści (postępowego związanego z przełknięciem oraz wstecznego podczas refluksu żołądkowo-przełykowego), właściwości fizycznych refluksu (płynny, gazowy, mieszany) i wysokości refluksu. Sonda jest wprowadzana do przełyku przez nos pacjenta. W trakcie 24-godzinnego ambulatoryjnego pomiaru chory sygnalizuje za pomocą przycisków na przenośnym rejestratorze dolegliwości, zmiany pozycji ciała i posiłki. Po zakończeniu badania, dane zapisane

#### Adres do korespondencji:

Agnieszka Świdnicka-Siergiejko  
Klinika Gastroenterologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A,  
15–276 Białystok  
e-mail: agnkatwidnicka@op.pl

w postaci cyfrowej przenoszone są do komputera i analizowane za pomocą specjalnego oprogramowania. Główne oceniane parametry to: czas ekspozycji na kwas w przełyku (AET, % *esophageal acid exposure time*), całkowita liczba refluksów (*total reflux episodes*), liczba refluksów kwaśnych (*acid reflux*), liczba refluksów słabo kwaśnych (*weakly acidic reflux*) i słabo zasadowych (*weakly alkaline*) oraz korelacja objawów z reflukssem (wskaźniki SI [*symptom index*] i SAP [*symptom association probability*]). Dodatkowe oceniane parametry to: liczba refluksów w pozycji stojącej i leżącej (*upright reflux, recumbent reflux*), liczba refluksów osiagająca proksymalny odcinek przełyku (*proximal reflux*), czas ekspozycji bolusa (*bolus exposure*), podstawowa wartość impedancji (*baseline impedance*) i wskaźnik PSPW (*postreflux swallow-induced peristaltic wave*, tzw. porefluksowa fala perystaltyczna indukowana przełknięciem) [1–8].

## WSKAZANIA

Główne wskazania do przeprowadzenia 24-godzinnego wielokanałowego monitorowania impedancji i pH w przełyku to:

- 1) choroba refluksowa przełyku oporna na leczenie inhibitorem pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*);
- 2) diagnostyka pacjentów z nietypowymi// pozaprzełykowymi objawami choroby refluksowej przełyku;
- 3) dokumentacja nieprawidłowej ekspozycji na kwas w przełyku u chorego z prawidłowym wynikiem endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym;
- 4) ocena utrzymujących się po zabiegu antyrefluksowym objawów refluksowych [1, 4, 5, 8, 9].

Badanie można rozważyć u chorych z powikłaniami choroby refluksowej (np. przełyk Barretta) w celu oceny supresji wydzielania kwasu solnego [8, 10]. Monitorowanie impedancji i pH w przełyku jest pomocne w diagnostyce ruminacji i aerofagii [4, 8, 10–12]. Ponadto, jest to jedyne badanie pozwalające na rozpoznanie zgagi czynnościowej (stosunkowo częsta w populacji ogólnej; ok. 20% pacjentów z nienadżerkową postacią choroby refluksowej przełyku).

Badanie może być wykonane w trakcie leczenia PPI lub bez PPI [8]. Konsensus z Lyon zaproponował wykonywanie badania bez leczenia PPI w celu oceny AET w przełyku u chorych bez wcześniejszego potwierdzenia choroby refluksowej przełyku (prawidłowa endoscopia, „negatywna” pH-metria) oraz przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym. Przeciwnie, wykonywanie pomiaru w trakcie leczenia PPI zaleca się u osób z potwierdzoną chorobą refluksową (np. refluksowe zapalenie przełyku stopnia C i D wg klasyfikacji Los Angeles, wcześniejsza nieprawidłowa pH-metria) w celu oceny korelacji objawów opornych na leczenie z epizodami refluksu i/lub wykluczenia niewystarczającego zahamowania wydzielania kwasu solnego lub słabego *adherence* jako przyczyn utrzymujących się pomimo leczenia objawów [8].

## PRZECIWSKAZANIA I POWIKŁANIA

Przeciwwskazaniami względnymi do założenia sondy przeznosowej są: wcześniejsze zabiegi lub uszkodzenia nosa, koagulopatie i stosowanie antykoagulantów. Przeciwwskazaniami do badania są ponadto: nietolerancja sondy lub brak współpracy z pacjentem.

Badanie jest ogólnie dobrze tolerowane. Chorzy mogą zgłaszać uczucie dyskomfortu związane z przeznosowym umiejscowieniem sondy. Do rzadkich możliwych powikłań należą infekcje, krwawienia i uszkodzenia nosogardła lub przełyku [13].

## WYNIKI DOTYCHCZASOWYCH BADAŃ

24-godzinne monitorowanie impedancji i pH w przełyku w porównaniu z klasyczną pH-metrią poprawiło wiedzę o właściwościach fizycznych i chemicznych refluksu i jest przydatne w diagnostyce opornej choroby refluksowej na leczenie PPI, objawów pozaprzełykowych oraz u osób kwalifikowanych do zabiegów antyrefluksowych [1, 4, 5, 8, 9]. Należy jednak podkreślić, że znaczna część opublikowanych dotychczas badań obejmowała małe grupy pacjentów, nie zawierała grupy kontrolnej, stosowała różne kryteria podziału na podgrupy, bądź miała

retrospektywny charakter. Interpretując pomiar impedancji i pH w przełyku należy mieć ponadto na uwadze jego wady i ograniczenia (tab. 1) [4, 6–8, 10].

Monitorowanie impedancji i pH w przełyku jest wykorzystywane głównie w ocenie chorych z objawami opornymi na leczenie PPI. Wyniki badań wykazały, że u prawie połowy chorych z objawami opornymi na leczenie PPI, objawy te nie wykazują korelacji z refluksiem. U około 37–57% chorych objawy są skorelowane z refluksiem niekwaśnym, natomiast u niewielkiego odsetka — z utrzymującym się refluksiem kwaśnym. U części chorych objawy są skorelowane z refluksiem przy prawidłowej liczbie refluksów. Dlatego badanie jest pomocne w diagnostyce różnicowej nadwrażliwego przełyku i zgagi czynnościowej [14–20].

Implikacje terapeutyczne monitorowania impedancji i pH w przełyku, a zwłaszcza stwierdzanego refluksu niekwaśnego są wciąż niejasne. W jednym z badań oceniono, jak wynik pomiaru wpłynął na dalsze decyzje terapeutyczne [21]. Wśród chorych na leczeniu PPI, po wykonaniu badania, terapię zmieniono u 56% chorych (zwiększenie dawki lub zmiana leku), a u 11% odstawiono PPI. Wśród pacjentów z nieprawidłowym refluksiem niekwaśnym częściej do leczenia włączano neuromodulator (14%) lub baklofen (25%). Ostatnie badania skupiły się na identyfikacji parametrów predykcyjnych odpowiedzi na leczenie [22–27]. W jednym z badań najlepszą odpowiedź na leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne mieli chorzy z nieprawidłowym AET i dodatnim SAP oraz chorzy z nieprawidłowym AET i ujemnym SAP, zwłaszcza zgłaszający objawy

typowe [22]. W innym badaniu obejmującym 128 chorych z objawami typowymi, tylko AET był czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie PPI [23]. W badaniu Rosen i wsp. [24] żaden z parametrów impedancyjnych nie był predyktorem odpowiedzi na leczenie chirurgiczne. Z kolei, w obserwacyjnym badaniu obejmującym 172 chorych, wykazano poprawę u 18 z 19 chorych z nieprawidłowym refluksiem kwaśnym po fundoplikacji [25]. Frazzoni i wsp. [26] również wykazali skuteczność fundoplikacji u chorych z objawami opornymi na leczenie i wykazaną w badaniu impedancji i pH nieprawidłową liczbą refluksów (kwaśnych i niekwaśnych). Badanie to jest jednak pozbawione grupy kontrolnej i informacji o efektach leczenia u osób z niską całkowitą liczbą refluksów. W jednym z ostatnich badań podkreślono, że najlepszą wartością predykcyjną odpowiedzi na fundoplikację ma przeprowadzenie monitorowania impedancji i pH bez leczenia inhibitorem pompy protonowej z oceną nieprawidłowej AET i korelacji objawów z refluksiem [27].

Monitorowanie impedancji i pH w przełyku jest pomocne w diagnostyce objawów pozaprzelykowych. U chorych z przewlekłym kaszlem zastosowanie impedancji w porównaniu z pomiarem wyłącznie pH zwiększyło o około 10% detekcję epizodów kaszlu związanych z refluksiem [28, 29]. W kolejnym badaniu obejmującym 41 pacjentów z objawami atypowymi, badanie impedancji i pH było bardziej czułe w ocenie korelacji objawów niż pomiar wyłącznie pH [30]. Znaczenie kliniczne refluksu niekwaśnego w patogenezie objawów atypowych i implikacje terapeutyczne, zwłaszcza do-

**Tabela 1.** Ograniczenia i wady 24-godzinne monitorowania impedancji i pH w przełyku

Automatyczna analiza może przeszacować liczbę refluksów, wymagana ręczna weryfikacja
Analiza korelacji objawów z refluksiem przy użyciu wskaźników SI i SAP zależna od zgłoszonych objawów przez pacjenta. Ograniczenia wynikające z kalkulacji wskaźników
Zmienność dobową liczby refluksów i objawów
Dyskomfort i słaba tolerancja związana z przeznosowym umiejscowieniem sondy
Trudności interpretacji przy niskich wartości impedancji
Trudności w analizie i pojedyncze dane o przydatności nowych parametrów: wskaźnik PSPW ( <i>postreflux swallow-induced peristaltic wave</i> ) i podstawowa wartość impedancji ( <i>baseline impedance</i> )
Możliwy wpływ diety na refluks żołądkowo-przełykowy i badanie
Implikacje kliniczne i terapeutyczne refluksu niekwaśnego niejasne

tyczące fundoplikacji, są niejasne. W jednym z retrospektywnych badań obejmującym 237 chorych z objawami pozaprzyłykowymi wykazano, że klasyczne parametry, takie jak obecność zgagi lub/i regurgitacji i nieprawidłowy AET są najlepszymi predyktorami odpowiedzi na leczenie [31]. Wśród 27 chorych z nieprawidłowym wynikiem monitorowania impedancji i pH, tylko 41% miało poprawę objawów pozaprzyłykowych po fundoplikacji [31]. W innym badaniu, w grupie 72 chorych zgłaszających objawy laryngologiczne (ból gardła, chrypka, kaszel) utrzymujące się pomimo terapii PPI w dawce standardowej 2 razy dziennie, poprawę objawów zgłosił tylko 1 z 15 pacjentów kontynuujących leczenie PPI i tylko 1 z 10 chorych po fundoplikacji (B48). Leczenie innych przyczyn niż choroba reflukowa przełyku dało pozytywne rezultaty u dodatkowo 2 z 10 chorych leczonych chirurgicznie i 10 z 15 chorych leczonych farmakologicznie [32] (tab. 1).

### POTRZEBNY SPRZĘT

Do wykonania 24-godzinnego monitorowania impedancji i pH w przełyku niezbędne są:

- 1) sonda składająca się z kanałów impedancyjnych oraz kanału do pomiaru pH wewnątrzprzełykowego i ewentualnie kanału do pomiaru pH wewnątrzżołądkowego;
- 2) przenośny rejestrator umożliwiający zaznaczanie przez pacjenta dolegliwości, zmian pozycji ciała i posiłków;
- 3) oprogramowanie do analizy danych;
- 4) ewentualnie lokalizator dolnego zwieracza przełyku. Badanie może być poprzędzone manometrią przełyku, co ułatwia lokalizację dolnego zwieracza przełyku;
- 5) bufony do kalibracji sondy;
- 6) baterie alkaliczne do przenośnego rejestratora.

### ORIENTACYJNY KOSZT

- Orientacyjny koszt badania obejmuje:
- sondę: około 450 PLN,
- rejestrator impedancji/pH wraz z oprogramowaniem: około 40 000 PLN,
- bufony: około 20 PLN/pacjenta
- czas pracy: około 2 godzin

### PROPONOWANA NAZWA

24-godzinne wielokanałowe monitorowanie pH i impedancji w przełyku

### PROPONOWANE MIEJSCE W KOSZYKU ŚWIADCZEŃ

Procedura wykonywana ambulatoryjnie. Obecnie: 89.390 — pH-metria przełyku. Katalog świadczeń: Z108.

**UWAGI:** Szacunkowy koszt badania dotyczy tylko procedury ambulatoryjnej wykonywanej u dorosłych.

### Piśmiennictwo:

1. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004; 53(7): 1024–1031, indexed in Pubmed: [15194656](#).
2. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, et al. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(3): 453–459, doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00427.x](#), indexed in Pubmed: [16464226](#).
3. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011; 43(7): 542–547, doi: [10.1016/j.dld.2011.01.016](#), indexed in Pubmed: [21376679](#).
4. Ravi K, Katzka DA. Esophageal Impedance Monitoring: Clinical Pearls and Pitfalls. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(9): 1245–1256, doi: [10.1038/ajg.2016.256](#), indexed in Pubmed: [27325223](#).
5. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29(10): 1–15, doi: [10.1111/nmo.13067](#), indexed in Pubmed: [28370768](#).
6. Patel DA, Vaezi MF. Utility of esophageal mucosal impedance as a diagnostic test for esophageal disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017; 33(4): 277–284, doi: [10.1097/MOG.0000000000000367](#), indexed in Pubmed: [28437259](#).
7. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Dig Dis Sci*. 2017; 62(8): 1881–1889, doi: [10.1007/s10620-017-4625-8](#), indexed in Pubmed: [28550489](#).
8. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus.

- Gut. 2018; 67(7): 1351–1362, doi: [10.1136/gutjnl-2017-314722](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722), indexed in Pubmed: [29437910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437910/).
9. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(3): 308–28; quiz 329, doi: [10.1038/ajg.2012.444](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444), indexed in Pubmed: [23419381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23419381/).
  10. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 289–301, doi: [10.1053/j.gastro.2017.07.040](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.040), indexed in Pubmed: [28774844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774844/).
  11. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(8): 1196–203; (Quiz) 1204, doi: [10.1038/ajg.2014.165](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.165), indexed in Pubmed: [25001253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001253/).
  12. Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Current diagnosis and management of the rumination syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(6): 478–483, doi: [10.1097/MCG.000000000000142](https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000142), indexed in Pubmed: [24921208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24921208/).
  13. Wang A, Pleskow DK, Banerjee S, et al. ASGE Technology Committee. Esophageal function testing. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(2): 231–243, doi: [10.1016/j.gie.2012.02.022](https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.022), indexed in Pubmed: [22657403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22657403/).
  14. Kline MM, Ewing M, Simpson N, et al. The utility of intraluminal impedance in patients with gastroesophageal reflux disease-like symptoms but normal endoscopy and 24-hour pH testing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(8): 880–885, doi: [10.1016/j.cgh.2008.01.016](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.01.016), indexed in Pubmed: [18424190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424190/).
  15. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(9): 1956–1963, doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00711.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00711.x), indexed in Pubmed: [16848801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848801/).
  16. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006; 55(10): 1398–1402, doi: [10.1136/gut.2005.087668](https://doi.org/10.1136/gut.2005.087668), indexed in Pubmed: [16556669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16556669/).
  17. Kahrilas PJ, Keefer L, Pandolfino JE. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(9): 1195–1201, doi: [10.1111/nmo.12644](https://doi.org/10.1111/nmo.12644), indexed in Pubmed: [26303047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303047/).
  18. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012; 47(2): 159–168, doi: [10.1007/s00535-011-0480-0](https://doi.org/10.1007/s00535-011-0480-0), indexed in Pubmed: [22038553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038553/).
  19. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(11): 2685–2693, doi: [10.1111/j.1572-0241.2008.02119.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02119.x), indexed in Pubmed: [18775017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18775017/).
  20. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009; 58(9): 1185–1191, doi: [10.1136/gut.2008.175810](https://doi.org/10.1136/gut.2008.175810), indexed in Pubmed: [19460766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460766/).
  21. Jodorkovsky D, Price JC, Kim B, et al. Multichannel intraluminal impedance-pH testing is clinically useful in the management of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(8): 1817–1822, doi: [10.1007/s10620-014-3080-z](https://doi.org/10.1007/s10620-014-3080-z), indexed in Pubmed: [24563276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563276/).
  22. Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, et al. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28(4): 513–521, doi: [10.1111/nmo.12745](https://doi.org/10.1111/nmo.12745), indexed in Pubmed: [26686239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26686239/).
  23. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Acid-based parameters on pH-impedance testing predict symptom improvement with medical management better than impedance parameters. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(6): 836–844, doi: [10.1038/ajg.2014.63](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.63), indexed in Pubmed: [24732868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732868/).
  24. Rosen R, Levine P, Lewis J, et al. Reflux events detected by pH-MII do not determine fundoplication outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50(3): 251–255, doi: [10.1097/MPG.0b013e3181b643db](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b643db), indexed in Pubmed: [20118804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20118804/).
  25. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2006; 93(12): 1483–1487, doi: [10.1002/bjs.5493](https://doi.org/10.1002/bjs.5493), indexed in Pubmed: [17051602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17051602/).
  26. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, et al. Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance-pH monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc*. 2013; 27(8): 2940–2946, doi: [10.1007/s00464-013-2861-3](https://doi.org/10.1007/s00464-013-2861-3), indexed in Pubmed: [23436097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436097/).
  27. 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(5): 884–891, doi: [10.1016/j.cgh.2014.08.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.029), indexed in Pubmed: [25158924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158924/).
  28. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005; 54(4): 449–454, doi: [10.1136/gut.2004.055418](https://doi.org/10.1136/gut.2004.055418), indexed in Pubmed: [15753524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753524/).
  29. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(6): 723–732, doi: [10.1111/j.1365-2036.2007.03255.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03255.x), indexed in Pubmed: [17311606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311606/).

30. Bajbouj M, Becker V, Neuber M, et al. Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion*. 2007; 76(3-4): 223–228, doi: [10.1159/000112728](https://doi.org/10.1159/000112728), indexed in Pubmed: [18174685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18174685/).
31. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2011; 121(9): 1902–1909, doi: [10.1002/lary.21897](https://doi.org/10.1002/lary.21897), indexed in Pubmed: [22024842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22024842/).
32. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(4): 433–441, doi: [10.1016/j.cgh.2006.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.01.011), indexed in Pubmed: [16616347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616347/).