

# Φαρυγγικός κόμβος & γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση: μύθος ή πραγματικότητα

**Δ. Α. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΠΑΝΟΥ, Ε. ΚΟΥΤΗΣ, Κ. ΠΟΤΣΗΣ**  
**Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων**

## Περίληψη

Ο φαρυγγικός κόμβος χρησιμοποιείται για να περιγράψει μη ειδικά συμπτώματα, όπως αίσθημα σφιξίματος, πνιγμονής, κόμβου ή ξένου σώματος στο λαιμό, για το οποίο πολλοί ασθενείς αναζητούν συχνά ωτορινολαρυγγολογική εξέταση. Ένας από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες θεωρείται η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η δε συσχέτιση της με το φαρυγγικό κόμβο έχει αποτελέσει

αντικείμενο μελέτης αρκετών ερευνητών τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση του φαρυγγικού κόμβου, χωρίς βέβαια να αποτελεί και τον αποκλειστικό αιτιολογικό παράγοντα.

**Λέξεις κλειδιά:** γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), φαρυγγικός κόμβος, διάγνωση, οπίσθια λαρυγγίτιδα.

*Ωτορινολαρυγγολογία - Χειρουργική Κεφαλής & Τραχήλου: 2006, Τεύχος 24 (Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος) σελίδες 17-22.*

## Εισαγωγή

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ/GER) καλείται η μετακίνηση του γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο. Η μερική παλινδρόμηση αποτελεί μια φυσιολογική διαδικασία, ➡

► που αρκετές φορές εμφανίζεται μετά από κάθε γεύμα<sup>20</sup>. Αναφέρεται ότι έως και 51 επεισόδια γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης το 24ωρο θεωρούνται φυσιολογικά<sup>8,20</sup>. Όταν η παλινδρόμηση είναι παρατεταμένη και συχνή, μπορεί να προκαλέσει σοβαρά συμπτώματα και ιστικές βλάβες, καλούμενη τότε νόσος της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ΝΓΟΠ/GERD (θεωρείται η συχνότερη νόσος του οισοφάγου)<sup>1</sup>. Η εξω-οισοφαγική ή λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (ΛΦΠ/LPR) παρατηρείται όταν το γαστρικό περιεχόμενο μετακινηθεί σε όλο το μήκος του οισοφάγου και εξέλθει του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΑΟΣ), με αποτέλεσμα την πρόκληση διαταραχών στην περιοχή του λαρυγγο-φάρυγγα.

Ο όρος λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση καθιερώθηκε από την American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery το 2002<sup>21</sup>. Υποστηρίζεται ότι ακόμη και ένα φαρυγγικό επεισόδιο πτώσης του pH < 4 θεωρείται διαγνωστικός δείκτης. Η συχνότητα της λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρομικής νόσου είναι υψηλή στις δυτικές χώρες και σύμφωνα με τους Ruelbach et al., η επίπτωσή της στις ΗΠΑ ανέρχεται στο 35%<sup>35</sup>. Ο φαρυγγικός κόμβος (Pharyngeal globus) αποτελεί συχνό σύμπτωμα και εκφράζεται με παρατεταμένη αίσθηση κόμβου, «θλιάς» ή σφιξίματος στην περιοχή του λαιμού. Περιγράφεται επίσης ως αίσθημα πνιγμονής, ασφυξίας ή ξένου σώματος<sup>25,10</sup> και αποτελεί μια κοινή διαταραχή στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, που πολλές φορές αναγκάζει τον ασθενή να επισκέπτεται τον θεράποντα κλινικό ιατρό ή τον ωτορινολαρυγγολόγο.

Απαντάται σε ποσοστό 4-10% των ασθενών που επισκέπτονται τα ωτορινολαρυγγολογικά κέντρα, ενώ κάποιες κλινικές μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά<sup>28</sup>. Παρ' όλα αυτά η αιτιολογία του κόμβου παραμένει ακόμη ασαφής, γεγονός που καθιστά τη διάγνωση και την αντιμετώπισή του αρκετά δύσκολη. Επίσης, η συσχέτιση αισθήματος φαρυγγικού κόμβου και γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (GERD), αποτελεί θέμα συζήτησης πολλών ερευνητών στο διεθνές ιατρικό χώρο, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών.

## Αιτιολογία και παθογένεια

Η νόσος της λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης και η ΝΓΟΠ διαφέρουν μεταξύ τους, όσον αφορά την παθοφυσιολογία και την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς με ΝΓΟΠ έχουν διαταραχές στην κινητικότητα του οισοφάγου και δυσλειτουργία του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ/LES), ενώ οι ασθενείς με λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση έχουν δυσλειτουργία του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΑΟΣ/UES) και φυσιολογική κινητικότητα του οισοφάγου<sup>23</sup>. Η παλινδρόμηση στη ΝΓΟΠ εμφανίζεται κατά τη νυκτερινή κατάσταση, ενώ στη λαρυγγοφαρυγγική εκδηλώνεται στην όρθια θέση και κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η νόσος της λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης αναπτύσσεται όταν καταστρέφεται η άμυνα του λαρυγγικού επιθηλίου, η οποία φυσιολογικά το προστατεύει από την έκθεση σε οξέα και πεψίνη.

Πρόσφατες έρευνες αναφέρουν τη νόσο της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (GERD) ως ένα από τα πιο πιθανά αίτια του φαρυγγικού κόμβου<sup>19,37,38</sup>. Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες, η συχνότητά της σε ασθενείς με φαρυγγικό κόμβο κυμαίνεται μεταξύ 23% - 68%, πράγμα που την καθιστά σημαντικό αίτιο και επισημαίνει την αναγκαιότητα μιας ορθής διαγνωστικής προσέγγισης και αντιμετώπισης<sup>18,42</sup>. Ο φαρυγγικός κόμβος (Globus pharyngeus), παρουσιάζει δυσκολίες, τόσο στην κλινική διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση. Εμφανίζεται συνήθως με μη ειδικά συμπτώματα, που σπάνια συνδέονται με αντικειμενικά κλινικά ευρήματα.

Οι Malcomsen et al., μελετώντας μια σειρά ασθενών με συμπτώματα κόμβου, ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν τη συσχέτιση διαφραγματοκόπλης και οισοφαγικής παθολογίας<sup>26</sup>. Στη συνέχεια μελέτες που έγιναν στην δεκαετία του '70 και '80, υποστήριξαν τη θεωρία συσχέτισης ΝΓΟΠ και φαρυγγικού κόμβου. Σύμφωνα με αυτές, τα ποσοστά όξινης παλινδρόμησης στους πάσχοντες από φαρυγγικό κόμβο κυμαίνονται μεταξύ 47% - 90%<sup>10,24,27,38</sup>. Παρ' όλα αυτά η διάγνωση της ΝΓΟΠ στους ασθενείς με φαρυγγικό κόμβο, συχνά είναι αμφισβητούμενη.

Σε μια σειρά ασθενών με φαρυγγικό κόμβο που εξετάστηκαν με pH-μετρία από τους Wilson et al., ανευρέθηκαν μικρά ποσοστά παθολογικών τιμών του pH<sup>40</sup>. Οι

Ott et al. σε μια μελέτη 22 ασθενών με φαρυγγικό κόμβο μέσω εικοσιτετράωρης pH-μετρίας και απεικονιστικών μεθόδων, παρατήρησαν παθολογικά αποτελέσματα μόνο σε δύο ασθενείς<sup>30</sup>.

## Διάγνωση

Πρέπει να αρχίζει με τη λήψη ιστορικού και την αναζήτηση άτυπων συμπτωμάτων της όξινης παλινδρόμησης. Κατά Koufman, τα συχνότερα συμπτώματα της λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης θεωρούνται: το βράγχος φωνής 71%, ο βήχας 51%, ο φαρυγγικός κόμβος 47%, η συνεχής προσπάθεια καθαρισμού του λαιμού 42% και η δυσφαγία 35%<sup>20</sup>. Κάποιοι ερευνητές θεωρούν το αίσθημα του φαρυγγικού κόμβου ως το συχνότερο σύμπτωμά<sup>1</sup>. Άλλα σπανιότερα συμπτώματα θεωρούνται το αίσθημα πνιγμονής, η δυσσομία του στόματος, ο πόνος στο λαιμό, οι οπισθορινικές εκκρίσεις, η διαλείπουσα ή χρόνια απόφραξη των αεραγωγών, η αυξημένη ποσότητα βλέννης στο λαιμό, η υπερπαραγωγή σιέλου, η εύκολη κόπωση της φωνής και τα επεισόδια λαρυγγόσπασμου<sup>1</sup>.

Ακολουθεί κλινική ωτορινολαρυγγολογική εξέταση και φαρυγγο-λαρυγγολογική σκόπηση. Αυτή γίνεται αρχικά με λαρυγγικό κάτοπτρο και ακολούθως με ενδοσκόπιο (άκαμπτο 90° ή εύκαμπτο) ή με βιντεο-στροβοσκόπιο. Το συχνότερο λαρυγγοσκοπικό εύρημα που απαντάται είναι η «οπίσθια λαρυγγίτιδα ή λαρυγγίτιδα από παλινδρόμηση» και χαρακτηρίζεται από οίδημα και ερυθρότητα του «οπίσθιου λάρυγγα» (αρυταινοειδών, μεσαρυταινοειδούς διαστήματος και οπισθίου τριτημορίου των φωνητικών χορδών<sup>1</sup>).

Πιθανά ευρήματα που σχετίζονται με τη λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση θεωρούνται επίσης, τα φωνητικά οζίδια, τα έλκη εξ επαφής, τα κοκκιώματα των φωνητικών χορδών κ.λ.π. Προς το παρόν δεν υπάρχει χρυσός κανόνας για τη διάγνωση της ΛΦΠ. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί στηρίζονται στο συνδυασμό συμπτωμάτων, λαρυγγοσκοπικών ευρημάτων και των αποτελεσμάτων στα test της παλινδρόμησης<sup>4,5,6,7,17,32,36</sup>. Η 24ωρη-περιπατητική pH-μετρία με δύο δέκτες (οισοφαγικό και φαρυγγικό) και ο έλεγχος της αντίστασης των συμπτωμάτων στο test με PPI, φαίνεται να είναι τα σημαντικότερα δια-

► γνωστικά τεστ, ενώ αντίθετα η οισοφαγοσκόπηση με βάριο έχει περιορισμένη ευαισθησία<sup>20,34</sup>.

Η βελτίωση των συμπτωμάτων στην αντιπαλινδρομική αγωγή (PPI) θεωρείται ασφαλές και αξιόπιστο διαγνωστικό τεστ<sup>34</sup>. Η διαφορική διάγνωση μπορεί να περιλαμβάνει αίτια από τον θυρεοειδή αδένα, τις παρίσθμιες αμυγδαλές, την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (οστεόφυτα), καθώς και νεοπλασματικές και φλεγμονώδεις βλάβες.

## Συζήτηση

Οι λαρυγγικές - φαρυγγικές εκδηλώσεις της ΝΓΟΠ μέσω της διεθνούς βιβλιογραφίας, είναι πλέον ευρύτερα γνωστές. Υπολογίζεται ότι το 25% των ασθενών με ΝΓΟΠ κατά την έναρξη της νόσου, δεν παρουσιάζουν οισοφαγικές εκδηλώσεις, αλλά έχουν συμπτώματα από την περιοχή του τραχήλου. Οι ασθενείς με ΛΦΠ παραπονιούνται κυρίως για χρόνια προσπάθεια καθαρισμού του λαιμού, βήχα, χρόνιο βράγχος φωνής, αίσθηση φαρυγγικού κόμβου και δυσφαγία. Είναι καλύτερα να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται από ωτορινολαρυγγολόγους<sup>29</sup>. Υπάρχει σημαντική διαφορά ευαισθησίας στην όξινη έκθεση μεταξύ οισοφάγου και λαρυγγοφαρυγγα, για τους ασθενείς που προσέρχονται για ωτορινολαρυγγολογική εξέταση, χωρίς τα κλασικά σημεία και τα συμπτώματα της ΝΓΟΠ.

Οι Jacob και συν. μελέτησαν τις διαφορές στα αποτελέσματα της pH-μετρίας στον κεντρικό αισθητήρα και τις συσχέτισαν, με τα ευρήματα των ασθενών με ή χωρίς λαρυγγικά συμπτώματα<sup>14</sup>. Ο όρος υστερικός κόμβος (globus hystericus) έχει χρησιμοποιηθεί λόγω έλλειψης αντικειμενικών ευρημάτων. Σε μερικούς ασθενείς πρέπει να ελέγχεται επίσης, η πιθανότητα ύπαρξης ψυχολογικών διαταραχών. Αναφορικά με το ψυχολογικό προφίλ των ασθενών με φαρυγγικό κόμβο, σε μια μελέτη των Pratt et al. βρέθηκε ότι η συχνότητα κατάθλιψης και υποχονδρίασης είναι υψηλότερη στον ανδρικό πληθυσμό. Χρησιμοποιώντας ακριβή ψυχολογική ορολογία, ο φαρυγγικός κόμβος θα μπορούσε να θεωρηθεί ίσως ως μια δι-αταραχή μετατροπής (π.χ. υστερία) ή σαν παράδειγμα ψυχοσωματικών δι-

αταραχών<sup>33,41</sup>.

Η συσχέτιση ΝΓΟΠ και φαρυγγικού κόμβου αποτελεί το αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνητών, ενώ τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Ο κυριότερος πιθανός μηχανισμός που ενοχοποιείται για τη συσχέτιση ΝΓΟΠ και φαρυγγικού κόμβου, θεωρείται η τοπική φλεγμονή και το οίδημα των λαρυγγοφαρυγγικών δομών από την όξινη παλινδρόμηση. Σύμφωνα με τους Woo et al., η υπόνοια ΝΓΟΠ πρέπει να τίθεται πάντα στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με φαρυγγικό κόμβο. Επιπλέον, η εκτίμηση των ασθενών αυτών είναι δύσκολο να γίνει αποκλειστικά με την κλινική εξέταση, καθ' ότι τα λαρυγγοσκοπικά ευρήματα μπορεί να είναι ασαφή και μη ειδικά. Προβλήματα υπάρχουν επίσης με την 24ωρη περιπατητική pH-μετρία, γιατί ακόμα και τα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν την ύπαρξη λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης.

## Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την πλειονότητα των διεθνών μελετών, αναφέρεται συσχέτιση φαρυγγικού κόμβου και ΝΓΟΠ. Επειδή όμως η συχνότητα της ΝΓΟΠ στο δυτικό κόσμο κυμαίνεται περίπου στο 30%, δεν αποτελεί και το αποκλειστικό αίτιο του κόμβου. Αυτό σπάνια αποδίδεται σε ψυχογενή αίτια και ίσως ο όρος υστερικός κόμβος (globus hystericus) θα ήταν καλύτερα να εγκαταλειφθεί και να αντικατασταθεί από τον φαρυγγικό κόμβο (globus pharyngeus). Αποτελεί ένα μη ειδικό σύμπτωμα για τον ωτορινολαρυγγολογικό ασθενή, καθ' ότι συμπεριλαμβάνεται στη συμπτωματολογία αρκετών παθήσεων.

Η ΝΓΟΠ πρέπει να θεωρείται πάντοτε ως η πρώτη ύποπτη αιτία για τη δημιουργία φαρυγγικού κόμβου στους περισσότερους ασθενείς. Ο συνδυασμός ιστορικού, λαρυγγοσκόπησης, (αναζήτηση οπίσθιας λαρυγγίτιδας), εικοσιτετράωρης pH-μετρίας και βελτίωσης των συμπτωμάτων στο test με PPI, βοηθά στην αναγνώριση και θεραπεία των ασθενών αυτών.

Η βελτίωση του φαρυγγικού κόμβου με την αντι-παλινδρομική αγωγή (PPI) αποτελεί στοιχείο συσχέτισης με τη ΝΓΟΠ. Τα ειδικά όμως λαρυγγοσκοπικά και pH-μετρομετρικά ευρήματα δεν έχουν κα-

θοριστεί πλήρως, αποτελώντας έτσι ένα ακόμα θέμα προς συζήτηση και έρευνα στη διεθνή ιατρική κοινότητα.

## Summary

### Pharyngeal globus and gastroesophageal reflux: myth or reality

D. Assimakopoulos, K. Panou, E. Koutis, K. Potsis

Globus pharyngeus is used to describe a variety of non-specific symptoms, such as tightness, choking sensation and a sensation of a lump or a foreign body in the throat, for which many patients visit an otolaryngologist. Gastroesophageal reflux is suggested as one of the most important etiologic factors and its relationship with globus pharyngeus is still under debate and has been the subject of research for many writers in recent years. According to literature, gastroesophageal reflux must always be considered in the differential diagnosis of globus pharyngeus, without being the only etiologic factor.

**Key words:** gastroesophageal reflux (GER), globus pharyngeus, diagnosis, posterior laryngitis.

## Βιβλιογραφία

1. Ahuja V, Yencha M, Lassen L. Head and Neck Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Family Physician* 1999; 60:873-86.
2. Axford SE, Sharp N, Ross PE, Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA. Cell biopsy of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:1099-1108.
3. Batch AJG. Globus pharyngeus (part I). *J Laryngol Otol* 1988; 102:152-8.
4. Befalsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
5. Befalsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 2002; 126:649-52.
6. Befalsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16:274-7.
7. Befalsky PC, Postma GN, Koufman KA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111:979-81.
8. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184:459-70.
9. Delahunty JE, Adran GM. Globus hystericus: a manifestation of reflux esophagitis? *J Laryngol Otol* 1970; 84:1049-54.
10. Freeland AR, Ardran GM, Emrys-Roberts E. Globus hystericus and reflux esophagitis. *J Laryngol Otol* 1974; 88:1025-31.
11. Gurski RR, Rosa ARP, Valle E, Borba MA, Valiati AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(2):150-60.
12. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilaw PL. Outcomes of ►



- antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104(7):550-5.
13. Hill J, Stuart RC, Fung HK, Ng EK, Cheung FM, Chung CS, et al. Gastroesophageal reflux, motility disorders, and psychological profiles in the etiology of globus pharynges. *Laryngoscope* 1997; 107:1373-7.
14. Jacob R Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-manometry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1991; 100:305-10.
15. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MQ, Koufman JA. Pepsin and carbonic anhydrase as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004; 114:2130-4.
16. Johnston N, Ross PE, Bulmer D, Pearson JP, Gill G, Pingatelli M, Panetti M, Axford SE, Dettmar PW, and Koufman JA. Cell biopsy of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112:481-91.
17. Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ, et al. Ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring: the importance of manometry. *Laryngoscope* 2002; 111:1970-5.
18. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 2000; 123:385-8.
19. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope* 1991; 101 (153):1-78.
20. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(553):1-78.
21. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position Statement of the committee on Speech, Voice and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127:32-5.
22. Koufman JA, Befalsky PC, Daniel E, Bach KK, Postma GN. Prevalence of esophagitis in patients with pH- documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112:1606-9.
23. Koufman JA. Gastroesophageal reflux and voice disorders. In: Rubin JS (editor). *Diagnosis and treatment of voice disorders*. New York: Igaku- Shoin; 1995. p. 161-75.
24. Labrousse JM, Poliquin JF. Paresthesia pharyngees et reflux gastroesophagien. *J Otolaryngol* 1983; 12:261-2.
25. Linsell JC, Owen WJ. The globus sensation [Editorial]. *Clin Otolaryngol* 1986; 11:303-5.
26. Malcomsen KG. Globus hystericus vel pharyngis (a reconsideration of proximal vagal modalities). *J Laryngol Otol* 1968; 82:219-30.
27. Mair IWS, Schroder KE, Modalsli B, et al. Etiological aspects of the globus symptom. *J Laryngol Otol* 1974; 88:1033-4.
28. Mololy PJ, Charter R. The globus symptom. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 108:740-4.
29. Olson NR. Laryngopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24:1201-13.
30. Ott DJ, Ledbetter MS, Koufman JA, Chen MY. Globus pharyngeus: radiographic evaluation and 24-hour pH monitoring of the pharynx and esophagus in 22 patients. *Radiology* 1994; 191:95-7.
31. Woo P, Noordzij P, and Joan R. Association of esophageal reflux and globus symptom: Comparison of laryngoscopy and 24-hour pH manometry. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 1996; 115:502-7.
32. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:(S184):10-14.
33. Pratt LW, Tobin WH, Gallagher RA. Office evaluation by psychological testing with the MMPI. *Laryngoscope* 1976; 86:1540-51.
34. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(8):1-3.
35. Ruelbach TR, Befalsky PC, Blalock PD, Koufman JA, Postma GN. Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 2001; 124:448-50.
36. Tambankar AP, Peters JH, Portale G, Hsieh CC, Hagen JA, Bremner CG, DeMeester TR. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: New insights using multichannel impedance technology. *J Gastroenterol surg* 2004; 8:888-95.
37. Ward PH, Berci G. Observations on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope* 1982; 92:1377-82.
38. Weisskopf A. Reflux esophagitis: a cause of globus. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 1981; 89:780-2.
39. Wilson JA, Pryde A, Piris J, Allan PL, Macintyre CC, Maran AG, et al. Pharyngoesophageal dysmotility in globus sensation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:1086-90.
40. Wilson JA, Heading RC, Maran AGD, et al. Globus sensation is not due to gastroesophageal reflux. *Clin Otolaryngol* 1987; 12:271-5.
41. Wilson JA, Dreary IJ, Maran AGD. Is globus hystericus? *Br J Psychiatry* 1988; 153:335-9.
42. Wilson JA, Pryde A, Piris J, et al. Pharyngoesophageal dysmotility in globus sensation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:1086-90.
43. Yagui- Beltran A, AL Craig, L Lawrie, D Thompson, S Pospisilova, D Johnston, N Kernohan, D Hopwood, JF Dillon, and TR Hupp. The human oesophageal squamous epithelium exhibits a novel type of heat shock protein response. *Eur J Biochem* 2001; 268: 5343- 55.
44. Assimakopoulos D, Patrikakos G. The role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of laryngeal carcinoma. *American Journal Otolaryngology* 2002; 23:351-7. 