

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN  
FORME FENOTIPICE ȘI MANIFESTĂRI  
ATIPICE**

Teza de doctorat - rezumat -

**Conducător științific**

Prof. Dr. Petru Adrian Mircea

**Doctorand**

Adrian Căținean

**Cluj-Napoca**

**2010**

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	3
<b>PARTEA GENERALĂ</b>	5
I BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN – DEFINIȚIE	6
II. ISTORIA NATURALĂ A BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN	9
III. FIZIOPATOLOGIA BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN	11
IV TABLOUL CLINIC AL BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN	17
V. TRATAMENTUL ÎN BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN	23
VI EXPLORAREA FENOMENULUI DE REFLUX ÎN PATOLOGIA TUBULUI DIGESTIV SUPERIOR	27
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	45
I. CARACTERISTICILE FORMELOR DE MANIFESTARE ALE	48

BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN LA PACIENȚII CU  
PREVALENȚĂ CRESCUTĂ A INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

II FORME FENOTIPICE SAU MANIFESTĂRI DIFERITE ALE BOLII  
DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN - APORTUL EXPLORĂRILOR  
FUNCȚIONALE ESOFAGIENE 66

III ROLUL MONITORIZĂRII CONCOMITENTE PH-METRICE  
ESOFAGIENE ȘI ECG HOLTER ÎN DIAGNOSTICUL DURERII TORACICE  
ATIPICE 95

IV EXISTĂ O CORELAȚIE ÎNTRE VARIABILITATEA FRECVENȚEI  
CARDIACE, DISRITMIILE CARDIACE ȘI REFLUXUL GASTRO-  
ESOFAGIAN MONITORIZAT PRIN PH-METRIE? 113

**CONCLUZII GENERALE** 134

**REFERINȚE** 137

# INTRODUCERE

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o entitate clinică cunoscută încă din antichitate, care a fost mult mai târziu definită și certificată prin metoda pH-metrică începând cu anul 1972 de către DeMeester și Johnson. Deși este o afecțiune non-fatală, BRGE este asociată cu morbiditate și complicații considerabile, cum ar fi ulcerațiile esofagiene, stricturile peptice și esofagul Barrett, constituind astfel o problemă de sănătate publică importantă. În 2004 a fost raportată în SUA ca fiind de departe cel mai comun diagnostic de afecțiune digestivă, reprezentând aproape o cincime din totalul diagnosticelor de ambulator. În consecință, medicamentele utilizate în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian s-au clasat pe locul 2 și, respectiv, 4 în lotul celor mai prescrise medicamente.

În afara costului economic ridicat, aceasta suferință deteriorează calitatea vieții pacienților la un nivel similar cu afecțiuni cum ar fi artroza, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă sau hipertensiunea.

**În partea teoretică** s-au trecut în evidență cele mai noi date privind boala de reflux gastro-esofagian: definiție, forme istoria sa naturală, fiziopatologie (mecanisme de apărare, hernia hiatală, forme secundare de reflux, rolul obezității și al infecției cu *Helicobacter Pylori*), tablou clinic, tratament, precum și explorarea fenomenului de reflux în patologia tubului digestiv superior.

**Partea specială** cuprinde mai multe direcții de cercetare: caracteristicile formelor de manifestare ale bolii de reflux gastro-esofagian la pacienții cu prevalență crescută a infecției cu *Helicobacter Pylori*, forme fenotipice sau manifestări diferite ale bolii de reflux gastro-esofagian - aportul explorărilor funcționale esofagiene, rolul monitorizării concomitente pH-metrice esofagiene și ECG Holter în diagnosticul durerii toracice atipice, precum și studiul corelației dintre variabilitatea frecvenței cardiace, disritmiile cardiace și refluxul gastro-esofagian monitorizat prin pH-metrie. Partea specială este structurată în patru capitole.

# CARACTERISTICILE FORMELOR DE MANIFESTARE ALE BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN LA PACIENȚII CU PREVALENȚĂ CRESCUTĂ A INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

**Scopul studiului** a fost reprezentat de investigarea caracteristicilor endoscopice și clinice diferite ale pacienților cu BRGE din România în relație cu manifestările fenotipice ale acesteia, precum și rolul protectiv al incidenței crescute a infecției HP pentru ER severă.

## **Material și metodă.**

Au fost incluși în studiu 201 pacienți consecutivi (vârstă medie  $43.39 \pm 13.78$  ani) din Centrul Medical Diasan Cluj-Napoca, care au fost diagnosticați clinic cu BRGE după ce au răspuns unui chestionar de simptomatologie.

Pacienții nu au urmat tratament antisecretor, antiacid, antibiotic sau cu AINS în ultimele 4 săptămâni înaintea examinării. Au fost excluși pacienții care prezentau asociat alt tip de patologie.

Tuturor pacienților li s-a efectuat endoscopie digestivă superioară (EDS), în timpul căreia s-au prelevat câte două biopsii de mucoasă antrală și corporeală în vederea testului ureazei pentru infecția HP. Au fost înregistrate imagini de la joncțiunea esogastrică, fundus, corp și antru gastric, bulb duodenal și a doua porțiune a duodenului. A fost măsurată distanța diafragm – linie Z în cm. Imaginile au fost revăzute separat de 2 investigatori.

Diagnosticul pozitiv pentru hernie hiatală (HH) a fost stabilit atunci când distanța joncțiune esogastrică - diafragm a fost mai mare de 2 cm. În funcție de aceasta distanță a fost apoi clasificată în HH mică (<3 cm), HH medie (3-5 cm) și HH mare (>5 cm).

Prezența HP a fost investigată utilizând testul rapid pentru urează pe teste Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Franța. Rezultatul a fost considerat pozitiv când soluția de uree indol și-a modificat culoarea din galben în roz, la temperatura camerei, în decurs de 24 ore.

Esofagita erozivă a fost definită și evaluată în conformitate cu clasificarea Los Angeles (LA).

Pacienții cu BRNE nu au avut eroziuni la nivelul esofagului, dar au prezentat arsuri și/sau regurgitații de cel puțin 2x/săptămână, iar simptomele au avut impact negativ asupra vieții determinându-i să se prezinte la medic.

Modificările gastrice întâlnite au fost clasificate în gastrită antrală de tip acut (eritematoasă, erozivă, nodulară) cronică și atrofică; pangastrită; gastrită corporeală de tip acut și cronic.

### **Rezultate**

Esofagita de reflux (ER) a fost prezentă la 53,2% (107) bolnavi, neexistând diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta pacienților cu ER ( $44.23 \pm 14.53$  ani) versus fără esofagită ( $42.43 \pm 12.88$  ani).

BRNE s-a diagnosticat la 46,8% (94), dintre care 61,7% (66) bărbați și 38,3% (41) femei, diferența fiind înalt semnificativ statistic ( $p = 0.003$ ). Riscul femeilor comparativ cu bărbații (OR- Odds ratio) de a face ER a fost de 0,422 (interval de confidență 95% 0.239-0.743), iar cel pentru BRGE nonerozivă este  $OR=2,37$ . Totodată, analizând relația dintre prezența BRNE- vârsta - sex nu s-au găsit diferențe semnificative statistic, neevidențiindu-se la pacienții cu BRNE diferențe semnificative între cele două sexe privind vârsta medie a pacienților încadrați în această categorie. HH a fost diagnosticată la 67,3% dintre pacienții cu ER și la 58,5% dintre cei BRNE ( $p = NS$ ). Riscul bolnavilor cu HH de a face ER a fost de  $OR=1,459$  (interval de confidență 95% 0.820-2.591). În ceea ce privește relația dintre gradul ER și HH, 53,6% (30) dintre pacienții cu clasa A au prezentat această modificare morfologică, comparativ cu 79,4% (27) pentru clasa B și 88,2% (15) pentru clasele C+D. Infecția HP a fost pozitivă la 75,12% (113) pacienți, dintre care la 76,5% dintre cei cu ER și 72,9 % dintre cei cu BRNE ( $p = NS$ ). Chiar dacă nu au existat diferențe semnificative statistic, riscul

bolnavilor cu HP negativ de a dezvolta ER este mai mic comparativ cu al celor cu HP pozitiv (OR=0,823).

Realizând o analiză în funcție de sex, infecția cu HP a fost prezentă la 74% dintre bărbații cu ER vs. 80,6% femei (p = NS), respectiv 70,4% bărbați cu BRNE vs 74,4% femei (p = NS). Între diferitele manifestări ale BRGE, nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește prezența infecției cu HP.

În total 185 de pacienți dintre cei luați în studiu au prezentat modificări endoscopice sugestive pentru gastrită. Diferite modificări de gastrită au fost diagnosticate endoscopic la 93,5% (100) dintre pacienții cu ER și la 90,4% (85) dintre bolnavii cu BRNE (p = NS). Utilizând analiza multivariată – regresie logistică - am constatat că dintre toți factorii analizați (vârstă, sex, infecție cu HP, prezența HH), doar sexul feminin a reprezentat un factor de risc independent pentru apariția BRNE (OR=2,37, interval de confidență 95% 1,34-4,18; p=0.0025)

### **Concluzii**

- Mai mult de jumătate dintre pacienții incluși în studiu au prezentat esofagită erozivă, indiferent de vârsta lor.
- BRNE a predominat la sexul feminin.
- Prevalența infecției cu HP nu a fost diferită la pacienții cu sau fără esofagita erozivă.
- Nu s-au decelat diferențe semnificative statistic între diferitele manifestări ale bolii de reflux gastro-esofagian și prezența HP.
- Infecția HP are o prevalență foarte crescută la pacienții cu BRGE, indiferent de forma de manifestare a acesteia, ceea ce ar pleda pentru ipoteza că aceasta infecție nu reprezintă un factor protector pentru ER.

# FORME FENOTIPICE SAU MANIFESTĂRI DIFERITE ALE BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN - APORTUL EXPLORĂRILOR FUNCȚIONALE ESOFAGIENE

**Scopul studiului** a fost reprezentat de identificarea unor posibile argumente (din punct de vedere al parametrilor morfo-funcționali) pentru considerarea BRNE, BRE și pirozisului funcțional ca manifestări fenotipice distincte sau forme de manifestare diferită ale BRGE.

De asemenea, s-a dorit evaluarea prevalenței “pirozisului funcțional”, producerea simptomatologiei în relație cu refluxul acid sau non acid, precum și compararea diferențelor morfologice și functionale esofagiene cuantificabile endoscopic, pH-metric și manometric între pacienții cu BRNE și cei cu EE.

## **Material și metodă**

Studiul a fost retrospectiv cuprinzând 88 pacienți, cu vârsta medie  $45.80 \pm 14.49$  ani (limite între 22-79 ani). S-a efectuat o analiză a datelor obținute în laboratorul de endoscopie și motilitate digestivă a Clinicii Medicală I Cluj-Napoca (UMF “Iuliu Hatieganu”), investigațiile fiind efectuate pentru BRGE între anii 2003-2006. Toți pacienții incluși în studiu au fost investigați în ceea ce privește BRGE prin endoscopie digestivă superioară (EDS), pH-metrie esofagiană distală/24h și manometrie esofagiană.

Motivele investigației au fost reprezentate de durerea toracică non-cardiacă (DTNC) și de sindromul dispeptic. Toți pacienții au prezentat asociat pirozis sau regurgitații pentru cel puțin 1x/săptămână în ultimele 6 luni și au completat un chestionar cu privire la simptomatologie și tratamente anterior urmate. Au fost rugați să întrerupă orice medicație antisecretorie, antiacidă, prokinetică cu influență asupra motilității esofagiene sau secreției gastrice înainte cu 1 săptămână de efectuarea examinării.



Criteriile de excludere au fost: istoric de chirurgie toracică, gastrică sau esofagiană, respectiv tulburări motorii primare sau secundare (achalazie, sclerodermie, diabet zaharat, neuropatie periferică, miopatii). Tuturor pacienților li s-a efectuat endoscopie digestivă superioară, pH-metrie esofagiană distală/24h, manometrie esofagiană.

## Rezultate

În prezentul studiu au fost cuprinși un număr de 88 de pacienți, cu vârsta medie  $45.80 \pm 14.49$  ani (limite între 22-79 ani). Dintre pacienții luați în studiu, la 57 (64.8%) nu a fost identificată prezența esofagitei. Dintre cei care au prezentat modificări endoscopice, majoritatea au fost încadrați în clasele Los-Angeles A și B (29.6%), în timp ce doar 5.7% s-au încadrat în clasele Los-Angeles C sau D. Absența esofagitei la examinarea endoscopică a fost înregistrată într-o proporție semnificativ mai mare la femeii (78.7% vs 48.8%,  $p=0.0078$ ). Nu au existat diferențe semnificative între cele două sexe referitor la prezența unei anumite clase de esofagite.

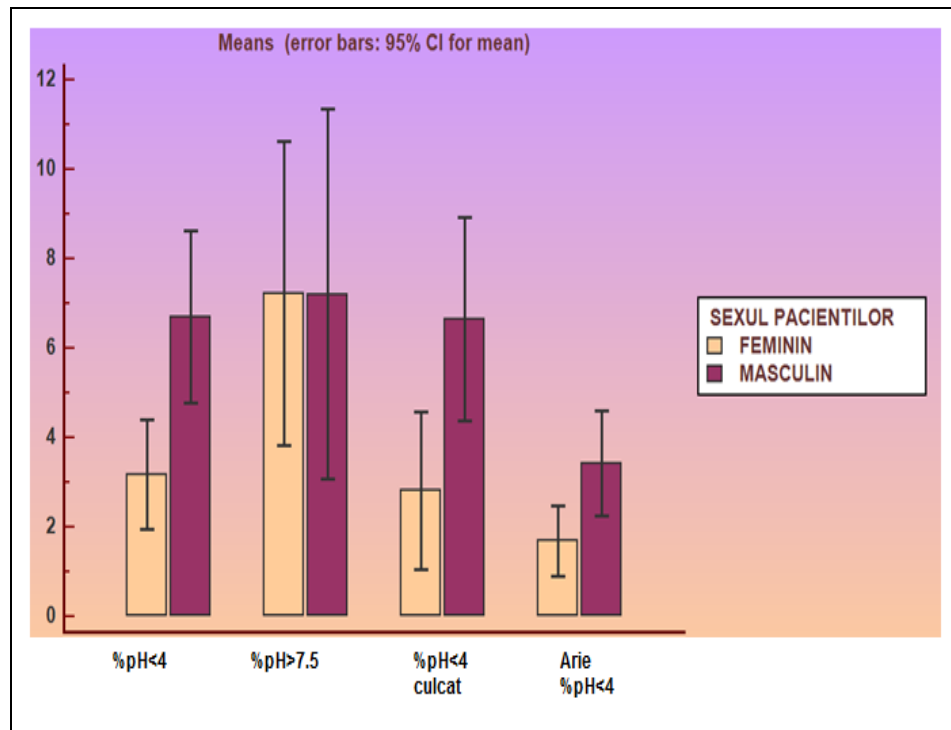
După efectuarea endoscopiei și a pH-metriei, pacienții au fost împărțiți în 3 clase:

- ◆ Pirozis funcțional – cu simptome, fără esofagită, %  $\text{pH} < 4 < 4.2$
- ◆ BRNE - cu simptome, fără esofagită, %  $\text{pH} < 4 \geq 4.2$
- ◆ BRGE - cu simptome, cu esofagită, %  $\text{pH} < 4 \geq 4.2$

În lotul nostru de 88 pacienți cu pirozis care au fost investigați prin endoscopie, pH-metrie și manometrie, prevalența BRNE a fost de 65% (adică un număr de 57 de pacienți) - respectiv 10% (9 pacienți) care au avut o expunere acida anormală și 55% (48 pacienți) cu "pirozis funcțional".

Prezența esofagitei erozive sau neerozive a fost oarecum diferită la cele două sexe. Astfel, dacă femeile au prezentat într-o proporție mai crescută BRNE (78.7%), acest lucru nu poate fi afirmat pentru sexul masculin, la acesta dominând BRGE (51.2%). Diferențele înregistrate între cele două sexe au fost semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește BRGE ( $p=0.0068$ ) și pirozisul funcțional ( $p = 0.01$ ). Comparând cele două sexe în ceea ce privește valorile medii ale parametrilor pH-metrici, observăm că au existat diferențe referitor la parametrii refluxului gastro-esofagian în

funcție de sex. Astfel, sexul feminin a prezentat valori mai reduse atât ale parametrilor de contact (% timp cu pH<4, aria de sub curba pH<4, expunerea acida nocturnă pH<4), cât și ale parametrilor de clearance (NER, NER>5min, DMER), diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic pentru majoritatea parametrilor. Dintre pacienții luați în studiu, la 23 (26.1%) dintre aceștia a fost decelată prezența herniei hiatale. Dintre acești pacienți, 17.4% au prezentat pirozis funcțional, 8.7% BRNE și 73.9% BRGE.



**Figura 1 Compararea parametrilor pH- metrici în funcție de sexul pacienților**

Dintre cei 23 de pacienți cu hernie hiatală 39.1% prezentau regim presional normal, în timp ce la 60.9% dintre pacienți această condiție nu era îndeplinită. Practic au existat diferențe semnificative referitor la proporția în care pacienții cu vs. fără HH prezintă un regim presional normal (39.1% vs 75.4%, p=0.002). Riscul unui pacient care are un „regim anormal presional” de a face hernie hiatală a fost 4.76 (CI 95% 1.73-13.07).

Marea majoritate a pacienților cu presiunea SEI peste 6 nu au prezentat esofagită (82.8%), în timp ce doar 1.7% dintre cei cu presiunea SEI peste 6 au prezentat

esofagită clasa D Los-Angeles. Chiar dacă diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, am observat că pacienții care au prezentat clasa C sau D Los-Angeles au prezentat mai rar un regim presional normal (3.4% vs 10%, p=NS).

Valoarea discriminatorie cea mai bună a avut-o un % pH<4, respectiv % pH<4 culcat.

## **Concluzii**

- Prezența pirozismului și a regurgitațiilor în tabloul clinic au o sensibilitate redusă în ceea ce privește prezența BRGE, o mare proporție dintre pacienții cu BRNE având, de fapt, pirozis funcțional produs prin alte mecanisme decât episoadele de reflux acid.
- În arealul nostru geografic, ER severă (clasele Los-Angeles C și D) au o incidență redusă față de Europa de Vest și SUA.
- Hipotonia SEI este un factor important în geneza BRE și este direct proporțională cu gradul esofagitei.
- Amplitudinea contracțiilor esofagiene din segmentul distal nu este un parametru discriminativ în BRGE.
- BRNE este asociată cu sexul feminin, existând dovezi ale existenței unor particularități legate de sex în producerea BRGE.
- Studiul de față oferă argumente pentru faptul că PF, BRNE și BRE constituie forme fenotipice distincte ale BRGE și nu forme de manifestare diferite ale aceleiași boli.
- Durata medie a episodului de reflux sau timpul de clearance acid constituie un parametru funcțional important al monitorizării pH-metrice și cuantifică principalului mecanism de apărare esofagiană împotriva refluxului acid.
- Refluxul de tip alcalin poate constitui un mecanism de producere a simptomatologiei în cazul pacienților cu PF, dar nu are importanță în geneza leziunilor erozive la nivelul mucoasei esofagiene.

# **ROLUL MONITORIZĂRII CONCOMITENTE PH-METRICE ESOFAGIENE ȘI ECG HOLTER ÎN DIAGNOSTICUL DURERII TORACICE ATIPICE**

**Scopul studiului** a fost de a evidenția rolul monitorizării concomitente pe 24h-pH-metrică și ECG Holter în diagnosticul durerii toracice atipice.

## **Material și metodă**

S-au luat în studiu un număr de 32 de pacienți, 17 bărbați și 15 femei, internați la Clinica Medicală I Cluj-Napoca, care au îndeplinit următoarele criterii: durere toracică atipică (durere care nu a avut caracter anginos), fără modificări ST/T în cursul efectuării electrocardiografelei în criză și test de efort negativ/neconcludent.

Toți pacienții au răspuns unui chestionar simptomatologic BRGE după modelul utilizat de Dr. R. Fass (The Neuro-Enteric Clinical Research Group, Department of Medicine, Section of Gastroenterology, University of Arizona). Chestionarul are cu un număr de 80 de întrebări, legate de simptome (pirozis, regurgitație, durere toracică, disfagie, consum de medicamente, aprecierea subiectivă a durerii, medicamente consumate). Toți bolnavii au fost supuși unor serii de examinări specifice acestei patologii: examenul endoscopic al esofagului, monitorizarea pH-ului esofagian distal/ 24 h simultan cu explorarea Holter EKG/ 24 de ore. Clasificarea endoscopică a esofagitei de reflux s-a făcut utilizând clasificarea Los-Angeles.

## **Rezultate**

Cel mai frecvent tip de durere întâlnit a fost reprezentat de durerea retrosternală cu caracter de arsură – pirozismul - 81.25 % (26 pacienți). Ceilalți pacienți 18.75% (în număr de 6) au descris durerile ca având caracter de apăsare, “înțepătură” sau “junghi”. Alte simptome înregistrate de pacienți au fost: disfagia și odinofagia, regurgitațiile acide, eructațiile, durerea abdominală, senzația de plenitudine.

Din punct de vedere endoscopic doar 15.62 % (5) din pacienții examinați au avut esofagită. Conform chestionarului de evaluare a simptomatologiei, acești pacienți nu au resimțit durerea toracică mai puternic decât cei fără esofagită.

Având în vedere rezultatele endoscopiei superioare și testele de pH-metrie/24h, 25% (8) dintre pacienți au fost diagnosticați cu boală de reflux, 5 din aceștia prezentând boală de reflux erozivă și 3 boală de reflux nonerozivă.

IS a fost pozitiv la 75% (6) din pacienții care au fost diagnosticați pH-metric cu boală de reflux, care reprezintă doar 18,75% din totalul lotului luat în studiu și la care s-a stabilit o relație de cauzalitate directă între pirozis și episoadele de reflux, în timp ce 81,25% (26) pacienți au prezentat criteriile clinice pentru diagnosticul pozitiv BRGE – prezența pirozisului.

Deși procentul de pacienți care au fost diagnosticați cu BRGE conform criteriilor pH-metrice este redus - 25%, 59.37% (19) din pacienții incluși în studiu au urmat un tratament cu antiacide, iar 78.94 % (15) din aceștia au prezentat ameliorări ale simptomelor clinice.

Modificări semnificative ale segmentului ST (subdenivelare ST peste 1 mm față de traseul inițial de pornire) s-au înregistrat la numai 31,25 % (10) bolnavi. Dintre aceștia, 4 au fost diagnosticați endoscopic cu gastrită, iar unul dintre ei a prezentat în plus și hernie hiatală. Ceilalți 6 bolnavi nu au prezentat decât modificări electrocardiografice.

### **Concluzii**

- Cel mai frecvent simptom asociat durerii toracice a fost reprezentată de pirozis
- Un sfert dintre pacienții cu durere toracică atipică au fost diagnosticați cu BRGE.
- Indexul simptomatic a fost pozitiv la trei sferturi dintre bolnavi.
- Deși la o parte dintre bolnavi au existat modificări ECG Holter care au plecat pentru existența patologiei cardiace, la jumătate dintre pacienții la care au fost decelate, s-au diagnosticat endoscopic și modificări esofagiene.
- Monitorizarea concomitentă prin pH-metrie esofagiană și Holter ECG /24h poate contribui la diagnosticul diferențial al durerii toracice atipice.

# EXISTĂ O CORELAȚIE ÎNTRE VARIABILITATEA FRECVENȚEI CARDIACE, DISRITMIILE CARDIACE ȘI REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN MONITORIZAT PRIN PH-METRIE?

## Premise

Determinarea **HRV** (**variabilitatea frecvenței cardiace**) este utilizată în special pentru evaluarea în general dificilă a influențelor sistemului nervos vegetativ asupra bolilor cardiovasculare (factor important de prognostic al mortalității cardiovasculare, aritmii, infarct miocardic), dar și a altor afecțiuni (boala Chagas, apneea de somn, neuropatia diabetică, afecțiuni neurologice, afecțiuni digestive). Este de asemenea cunoscut faptul că o creștere a tonusului vagal cu scăderea frecvenței cardiace, poate fi implicată în activarea unor impulsuri viscerosenzoriale și în special spre pereții gastrici.

**Scopul studiului** a fost reprezentat de stabilirea unei eventuale relații între expunerea acidă existentă la pacienții cu simptomatologie de BRGE și apariția disritmiilor cardiace la această categorie de pacienți.

## Material și metodă

S-au luat în studiu 20 de pacienți (9 femei și 11 bărbați), cu vârstă medie de  $59,42 \pm 13,21$  ani, internați în Clinica Medicală I pentru simptomatologie reprezentată în special de durere retrosternală atipică cu caracter de „arsură” și palpitații. Tuturor pacienților li s-au determinat factorii de risc cardiovasculari, fracțiunile lipidice, glicemia și toți au beneficiat de ECG de repaus, TE de efort, ecocardiografie și EDS. De asemenea, toți bolnavii au fost monitorizați Holter ECG/24h concomitent cu monitorizarea pH-metrică/24h.

Monitorizarea ECG Holter/24h s-a realizat utilizând din meniul de evenimente, următorii parametri: frecvența cardiacă minimă (FC min), frecvența cardiacă maximă (FC

max), existența de extrasistole supraventriculare (ESSV) și/sau ventriculare (EV), sub- și supradenivelările patologice de segment ST. De asemenea, s-a analizat HRV, împreună cu cele trei componente (benzi) ale sale: LF (0,04-0,15Hz), HF (0,16-0,4Hz) și VLF (0,33-0,04Hz), respectiv raportul dintre LF și HF (raport LF/HF).

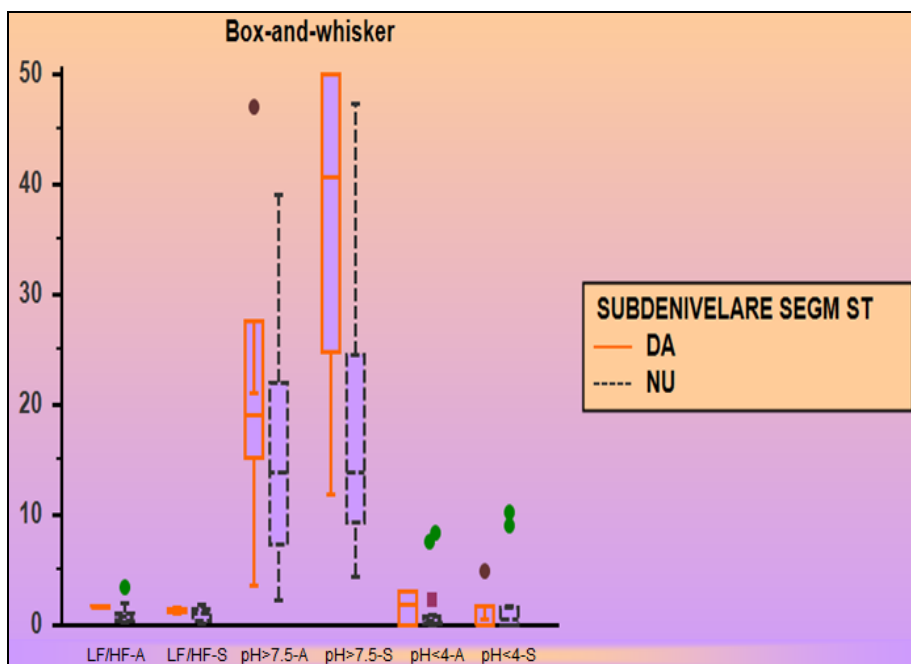
## **Rezultate**

Analizând valoarea indexului simptomatic am constatat următoarele: 45% dintre pacienți au avut index simptomatic negativ, iar dintre cei cu index simptomatic pozitiv 20% au avut reflux acid și 35% reflux alcalin.

La 45% dintre bolnavi, la monitorizarea ECG Holter s-au decelat extrasistole ventriculare (EV) și la tot atâția extrasistole supraventriculare (ESSV). Nu s-au găsit diferențe semnificative între pacienții cu și fără EV, respectiv ESSV raportat la simptomatologia prezentă; EV: fără simptomatologie 36,4%, vs 55,6%, reflux acid 27,3% vs 11,1%, reflux alcalin 36,4% vs. 33,3%,  $p = NS$  în toate cazurile. În ceea ce privește extrasistolele supraventriculare, lipsa simptomatologiei a fost înregistrată la 36,4% dintre cei fără extrasistole supraventriculare, vs. 55,6% dintre cei cu extrasistole ventriculare, reflux acid la 18,2% vs. 22,2%, reflux alcalin la 45,5% vs. 22,2%,  $p = NS$ . Totodată, nu au existat diferențe semnificative statistic între prezența subdenivelării ST prezente la 20% dintre bolnavi și indexul simptomatic: 53% din pacienți fără subdenivelare ST au fost asimptomatici vs. 20% simptomatici, reflux acid 20 vs 20% și reflux alcalin 26,7 vs 60% cu  $p = NS$ .

Nu au existat diferențe semnificative statistic între pacienții cu și fără ESV în raport cu variabilele înregistrate la monitorizarea ECG Holter sau la pH-metrică. Același lucru s-a putut constata și la bolnavii cu EV, cu excepția, însă, a raportului LF/HF evaluat în perioada de somn ( $p = 0,023$ ).

În ceea ce privește raportul LF/HF cuantificat pe parcursul activității la o valoare a  $pH < 4$  au existat diferențe semnificative între media acestor variabile la pacienții fără simptomatologie ( $p = 0,01$ ). Totodată această diferență semnificativă a fost semnalată și în prezența subdenivelării de segment ST, dar numai la valori ale  $pH > 7,5$  înregistrate în timpul somnului ( $p = 0,06$ ).



**Figura 2** Relația între prezența subdenivelării ST și parametrii pH-metrici

Am constatat că între raportul LF/HF din cursul activității, respectiv LF/HF din timpul somnului și vârstă a existat o corelație negativă, semnificativă statistic ( $r=-0,809$ ,  $p = 0,001$ , respectiv  $r = 0,617$ ,  $p = 0,025$ ). Această corelație indirectă a fost găsită și pentru valori ale pH-ului <4 din cursul activității ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,02$ ).

Nu am găsit o corelație relevantă între raportul LF/HF – activitate și parametrii pH-motorii, în schimb raportul LF/HF-somn s-a corelat direct cu pH<4.

## Concluzii

- Proporția pacienților cu durere retrosternală și cu reflux acid a fost scăzută (sub o treime)
- La 45% dintre pacienții cu senzație de arsură retrosternală și palpitații, la monitorizarea ECG Holter s-au decelat extrasistole ventriculare (EV) și la tot atâția, extrasistole supraventriculare (ESSV).
- Nu s-au găsit diferențe semnificative între pacienții cu sau fără EV, respectiv ESSV raportat la simptomatologia prezentă.



- Nu s-au găsit diferențe semnificative între pacienții cu sau fără subdenivelare semnificativă de segment ST (prezentă la o treime din bolnavi), respectiv ESSV, raportat la simptomatologia prezentă.

- Nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu și fără extrasistole supraventriculare referitor la variabilele înregistrate la monitorizarea ECG Holter sau la pH -metrie.

- Nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu și fără extrasistole ventriculare referitor la variabilele înregistrate la monitorizarea ECG Holter sau la pH -metrie, cu excepția raportului LF/HF-somn.

- Între raportul LF/HF din cursul activității, respectiv LF/HF din timpul somnului și vârstă a existat o corelație negativă, semnificativă statistic. Această corelație indirectă a fost găsită și pentru valori ale pH-ului  $<4$  din cursul activității.

- Nu s-a decelat o corelație relevantă între raportul LF/HF – activitate și parametrul pH-motorii, în schimb raportul LF/HF-somn s-a corelat direct cu  $\text{pH}<4$ .

## CONCLUZII GENERALE

- 1) În studiul de față, boala de reflux non-erozivă a predominat la sexul feminin, existând dovezi de particularități legate de sex în producerea bolii de reflux gastro-esofagian.
- 2) Formele severe de esofagită de reflux (clasele Los-Angeles C și D) au o incidență redusă față de datele înregistrate în Europa de Vest și SUA.
- 3) Infecția cu *Helicobacter Pylori* are o prevalență foarte crescută la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian, indiferent de forma de manifestare a acesteia, ceea ce ar pleda pentru ipoteza că această infecție nu reprezintă un factor protector pentru esofagita de reflux.
- 4) Manifestările clinice de tipul pirozisului și a regurgitațiilor au o sensibilitate redusă în ceea ce privește prezența bolii de reflux gastro-esofagian; o mare proporție dintre pacienții cu boală de reflux non-erozivă prezintă de fapt pirozis funcțional, produs prin alte mecanisme decât episoadele de reflux acid.
- 5) Studiul de față oferă argumente pentru faptul că pirozisul funcțional, boala de reflux nonerozivă și, respectiv, cea erozivă constituie forme fenotipice distincte ale bolii de reflux gastro-esofagian și nu forme de manifestare diferite ale aceleași boli.
- 6) Refluxul de tip alcalin poate constitui un mecanism de producere a simptomatologiei în cazul pacienților cu PF, dar nu are importanță în geneza leziunilor erozive la nivelul mucoasei esofagiene.
- 7) Hipotonia sfincterului esofagian inferior este un factor important în geneza bolii de reflux gastro-esofagian și este direct proporțională cu gradul esofagitei.

8) Amplitudinea contracțiilor esofagiene din segmentul distal nu reprezintă un parametru discriminativ în boala de reflux gastro-esofagian.

9) Durata medie a episodului de reflux constituie un parametru funcțional important al monitorizării pH-metrice și cuantifică principalul mecanism de apărare esofagiană împotriva refluxului acid.

10) Cea mai frecventă formă de durere toracică a fost reprezentată de pirozis, un sfert dintre pacienții cu durere toracică atipică fiind diagnosticați cu boală de reflux gastro-esofagian.

11) Deși la o parte dintre bolnavi au existat modificări ECG Holter care au plecat pentru existența patologiei cardiace, la jumătate dintre pacienții la care au fost decelate, s-au diagnosticat endoscopic și modificări esofagiene.

12) Monitorizarea concomitentă prin pH-metrie esofagiană și Holter ECG /24h poate contribui la diagnosticul diferențial al durerii toracice atipice.

13) Nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu și fără extrasistole supraventriculare sau ventriculare referitor la variabilele înregistrate la monitorizarea ECG Holter sau la pH –metrie, singura excepție fiind reprezentată de raportul LF/Hf-somn .

14) Între raportul LF/HF din cursul activității, respectiv LF/HF din timpul somnului și vârstă a existat o corelație negativă, semnificativă statistic. Această corelație indirectă a fost găsită și pentru valori ale pH-ului <4 din cursul activității.

15) Nu s-a decelat o corelație relevantă între raportul LF/HF – activitate și parametrii pH-motorii, în schimb raportul LF/HF-somn s-a corelat direct cu pH<4.

# CONTRIBUȚII PERSONALE

## Dintre contribuțiile originale ale tezei menționăm:

1. Am participat la proiectarea, realizarea și omologarea primului aparat românesc de monitorizarea ambulatorie a pH-lui esofagian (Multi-ionometru DXC91M) în cadrul unui colectiv de cercetători experimentați în domeniul aparatului de măsură și control în domeniu fizico-chimic coordonat de ing. Ioan Căținean (fimele Gadion și Datronix - Cluj).

2. Am introdus în software-ul GastropH 2.0 (1999) în premiera calculul unor parametri noi cum ar fi DMER (durata medie a episodului de reflux) și frecvența orară a episoadelor de reflux. DMER și-a dovedit utilitatea în cuantificarea eficienței mecanismelor de clearance esofagian, fiind acualmente folosit ca și paramentru denumit TCA( timp de clearance acid) de către examinarea combinată pH-impedanță.

3. Tehnicile utilizate în investigarea influenței fenomenului de reflux gastro-esofagian asupra ritmului cardiac și patologiei cardiovasculare: monitorizarea concomitentă ECG Holter/24 ore cu PH-metria gastroesofagiană au avut o complianță extrem de scăzută din partea pacienților.

4. În sfârșit, considerăm că ultimul capitol al tezei în care s-a încercat stabilirea unor corelații între variabilitatea frecvenței cardiace (HRV-tehnica Holter), disritmiile cardiace și refluxul gastro-esofagian monitorizat prin ph-metrie, poate contribui la îmbunătățirea datelor extrem de puține existente plan mondial (conform datelor din literatura de specialitate), asupra rolului pe care îl poate juca sistemului nervos vegetativ (inervația vagală încrucisată) în determinismul patologiei funcționale gastro-esofagiene asupra unor mecanisme implicate în apariția unor anomalii cardiovasculare.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002:599–622.
2. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 66(2)
3. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Review article: oesophageal pH monitoring technologies, interpretation, and correlation with clinical outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl 3):2-9.
4. Prakash C, Jonnalagadda S, Azar R, et al. Endoscopic removal of the wireless pH monitoring capsule in patients with severe discomfort. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:828-32.
5. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:329-34.
6. Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:172-7.
7. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3):668–85.
8. Pandolfino JE, Vela MF et al. Esophageal-reflux monitoring –technical review. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 69(4) 917-930.
9. Fass R. Erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131–7.
10. WGO-OMGE Practice guidelines –H. Pylori infection 2006.
11. Tanaka H. *Nippon Rinsho*. The role of cagA in H. Pylori infection. 2009; 67(12): 2245-9.
12. Jang S. Epidemiological link between gastric disease polymorphism in VacA and cagA. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2): 559-67.
13. Cătinean A, Costin S, Mircea P. Characteristics of the manifestation forms of gastro-esophageal reflux disease at patients with high prevalence of HP infection. *Clujul Medical* 2010; 83; 308-312
14. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. The role of non-acid reflux in NERD- lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2685-93.
15. Wong WM, Lam KF, Cheng C, Hui WM, Xia HH, Lai KC, et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004;10(5):707-12
16. Pop Dana, Zdrengea D în Zdrengea D (sub red). Compendiu de electrocardiografie clinică. Ed. a II-a. Ed. Clusium. Cluj-Napoca.2007.
17. Lee YC, Wang HP, Lin LY, et al. Heart rate variability in patients with different manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Auton Neurosci* 2004; 116: 39–45.
18. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, et al. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of the RR intervals change before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1242–8.

# CURRICULUM VITAE

## DATE PERSONALE:

- ◆ Prenume, nume: Adrian Cătinean
- ◆ Naționalitate: română
- ◆ Locul și data nașterii: Cluj-Napoca, 07 decembrie 1972
- ◆ Domiciliul: str.Plopilor nr. 20 ap.9 , 400379 Cluj-Napoca, România
- ◆ Stare civilă: necasatorit
- ◆ Părinți: Ioan, inginer mecanic; Gabriela, inginer chimist –decedata.
- ◆ Tel.: 0752-122466 e-mail:catinean1972@yahoo.com /  
catinean@gmail.com

## STUDII

- ◆ 1992-1998 **Facultatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu ”**, Secția Medicină Generală, absolvită cu media 9.54 - Lucrare de licență: Rolul pH-metriei intragastrice in patologia ulceroasa.
- ◆ 1987 – 1991 **Liceul „Emil Racoviță”**, Cluj-Napoca, Profil Matematică-Fizică

## EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

- ◆ Noiembrie 2002 - prezent, Doctorand cu frecvență, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- ◆ Iunie 2010 – medic primar MEDICINĂ INTERNĂ
- ◆ Octombrie 2009 – medic specialist GASTROENTEROLOGIE
- ◆ Octombrie 2004 - medic specialist MEDICINĂ INTERNĂ
- ◆ Aprilie 2003 - competența în ECOGRAFIE GENERALĂ
- ◆ Martie 2000- martie 2005, medic rezident MEDICINĂ INTERNĂ, Cluj-Napoca

◆ Octombrie 2004- prezent, asistent universitar Catedra de Medicină Internă,  
Clinica Medicală I – UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

## **PREGĂTIRE POSTUNIVERSITARĂ**

1. 2010 iulie – HBV Seminar – Hannover, Germany
2. 2009 noiembrie – Postgraduate Course, AALSD, Boston , SUA
3. 2009 mai – HBV Faculty Masterclass Meeting, Paris, France
4. 2008 noiembrie – Postgraduate Course, AALSD, San Francisco, SUA
5. 2007 noiembrie – Postgraduate Course, AALSD, Boston, SUA
6. 2007 octombrie – Advanced Techniques in Therapeutic Endoscopy and EUS, New York, SUA
7. 2006 mai – Therapeutic Endoscopies Observership, Lenox Hill Hospital, NY, SUA.
8. 2005 aprilie – Stagiu clinic - The Neuro-Enteric Clinical Research Group, Dr.Ronnie Fass, Tucson, Arizona, SUA
9. 2005 - Cursul postuniversitar - Modulul Psiho-pedagogie
10. 2005 martie – Gastroenterology Observership, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, SUA
11. 2001 - Cursul de perfecționare universitară „Ultrasonografie generală - Modulul I și Modulul II
12. 2001 – Cursul de perfecționare universitară „Endoscopie digestivă superioară și inferioară. Tehnici noi de diagnostic și tratament

## **PARTICIPARE LA CONGRESE INTERNATIONALE**

1. AASLD – American Association for the Study of Liver Disease – 2007, 2008, 2009.
2. EASL – European Association for the Study of Liver – 2008 ,2009.
3. DDW – Digestive Diseases Week – Los Angeles 2006.
4. 6<sup>th</sup> International Meeting on Therapy in Liver Disease – Barcelona 2005

5. Euro EUS – Berlin 2009 si Tel Aviv 2010.

## **PARTICIPARE LA CONGRESE SI SIMPOZIOANE NAȚIONALE**

1. Simpozionul National de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva intre anii 2000-2009.
2. ARSF – Asociația Română pentru Studiul Ficatului intre anii 2007-2009.
3. Simpozionul National de Cardiologie intre anii 2001- 2003

## **ARTICOLE PUBLICATE ÎN EXTENSO**

1. D.Farcău, **A.Căținean**, Otilia Fufezan, Daniela Dreghiciu, M.V.Nanulescu. Aportul pH-metriei esofagiene distale in diagnosticul Wheezing-ului recurent. Noutatea Pediatrică Prahoveană 1999; 1(3):14-16
2. D.Farcău, **A.Căținean**, Otilia Fufezan, M.V.Nanulescu, C.Vălean.Utilizarea pH-metriei esofagiene distale/24 ore pentru diagnosticul refluxului gastro-esofagian în pediatrie.
3. D.Farcău, **A.Căținean**, M.V.Nanulescu. Prevalenta refluxului gastroesofagian, esofagitei de reflux si infectiei cronice cu Helicobacter Pylori la copiii cu astm bronșic comparativ cu copii cu sindrom dispeptic. Revista Medicală Orădeană 2000;7(1):104-110.
4. D.Farcău, **A.Căținean**, M.V.Nanulescu. Prevalence of gastroesophageal reflux and reflux esophagitis in children with and without Helicobacter Pylori infection. Romanian Journal of Gastroenterology 2001; 10(1):3-6.
5. Vălean S, Petrescu M, **Căținean A**, Chira R, Mircea PA. Pill esophagitis. Rom J Gastroenterol. 2005 Jun;14(2):159-63



6. Graur F, Coțe A, Szasz A, Tudorică G, **Căținean A**, Chira R, Mircea PA, Furcea L, Mureșan A, Neagoș HC, Iancu C, Vlad L. Left laparoscopic lobectomy. *Chirurgia*. 2009 Sep-Oct;104(5):611-6.

7. Simona Vălean, M.Cazacu, Catalina Bungardean, Magda Petrescu, Svetlana Encica, D.Gheban, CD Olinici, D.Fraticiu, V.Porumb, S.Pop, **A.Căținean**, R.Chira, P.Mircea.Upper gastrointestinal bleeding of rare cause:gastric heterotopic pancreatic tissue, gastric lipoma, and duodenal stromal tumor. Three case reports.*Acta Endoscopica*.2002;32(5):805-815.

8. Simona Martura, PA. Mircea, Simona Vălean, R.Chira, **A.Căținean**, Adriana Muresan,Doina Daicoviciu, Soimita Suci. Implication of Oxidative Stress in the Human Gastro-Duodenal Pathology Induced by Helicobacter Pylori. *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine* 2009; 66(1): 152-159.

9. **A.Căținean**, Simona Costin,Adela-Viviana Sitar-Taut, Dorin Milas,Emil Onacă, Sorina Livia Pop, PA. Mircea. Caracteristicile formelor de manifestare ale bolii de reflux gastro-esofagian la pacienții cu prevalența crescută a infecției cu helicobacter pylori. *Clujul Medical* 2010;83(2):308-312.

10. **A. Căținean**, PA. Mircea.Rolul monitorizării concomitente pH-metrice esofagiene și ECG holter in diagnosticul durerii toracice atipice.2010;83(3):492-496.

11. D.Pop, **A.Căținean**, A.Suciu, M.Gherman Căprioara.Eficiența tratamentului cu telmisartan un antagonist la receptorilor AT1 ai AGII la pacienții uremici hipertensivi tratați cu hemodializa cronică. *Nefrologia*.2003;8(20-21):67-70.

## **PREZENTĂRI ORALE LA MANIFESTĂRI NAȚIONALE**

1. **A.Căținean**, PA Mircea. Interpretarea integrativă a rezultatelor pH-metriei, manometriei și endoscopiei digestive în patologia esofagiană de reflux. – A primit Mențiune – Simpozionul național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Constanța, 1-3 septembrie 2004.

2. **A.Căținean**. Boala hemoroidală- tratament gastroenterologic. Simpoziul Româno-German de Coloproctologie Timisoara.13-14 mai 2010

## PROIECTE CERCETARE NAȚIONALE

◆ 2004-2007- membru in grantul CNCSIS tip A cod 1305 „, Studiu experimental si clinic privind interventia stresului oxidativ in patologia eso-gastro-duodenal non-neoplazic si neoplazic” - participare în **calitate de membru.**

## MEMBRU AL ASOCIAȚIILOR PROFESIONALE

- ◆ Societatea Română de Gastroenterologie si Hepatologie
- ◆ Societatea Română de Endoscopie Digestiva
- ◆ Societatea Română de Coloproctologie
- ◆ Societatea Română de Ecoendoscopie- membru fondator
- ◆ Central Eastern European Regional Conquer C Coalition (CEE R-C<sup>3</sup>)

**LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE** Engleză.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE –  
PHENOTYPICAL FORMS AND ATYPICAL  
MANIFESTATION**

ABSTRACT OF PhD THESIS

**Scientific coordinator**

Prof. Dr. Petru Adrian Mircea

**PhD student**

Adrian Căținean

**Cluj-Napoca**

**2010**

# **CONTENT**

<b>INTRODUCTION</b>	3
---------------------	---

<b>GENERAL PART</b>	5
---------------------	---

I. THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	6
---	---

II. THE NATURAL HISTORY OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	9
---	---

III. THE PHYSIOPATHOLOGY OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	11
--	----

IV. CLINICAL PICTURE OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	17
--	----

V. TREATMENT FOR THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	23
---	----

VI. EXPLORATION OF THE REFLUX PHENOMENON IN THE PATHOLOGY OF THE UPPER DIGESTIVE TUBE	27
---	----

<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	45
-------------------------------	----

I. FEATURES OF THE MANIFESTATION FORMS OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH THE PATIENTS WITH AN	48
--	----

INCREASED PREVALENCE OF THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION	
II. PHENOTYPICAL FORMS OR DIFFERENT MANIFESTATIONS OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE - INPUT OF THE FUNCTIONAL ESOPHAGEAL EXPLORATIONĂ	66
III. THE ROLE OF THE SIMULTANEOUS PH-METRIC ESOPHAGEAL SCREENING AND HOLTER ECG IN THE DIAGNOSIS OF THE ATYPICAL THORAX PAIN	95
IV. IS THERE ANY CORRELATION BETWEEN THE VARIABILITY OF THE CARDIAC FREQUENCY, THE CARDIAC DISRHYTHMIA AND THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX SCREEN THROUGH PH-METRY?	113
<b>GENERAL CONCLUSIONS</b>	134
<b>REFERENCES</b>	137

## INTRODUCTION

The gastro-esophageal reflux disease (GERD) is a clinical entity known since the Ancient Times, but it was much later defined and certified through the pH-metric method starting with 1972 by DeMeester and Johnson. Although it is a non-deadly disease, GERD is associated with morbidity and considerable complications, such as esophageal ulcerations, peptic strictures and Barrett esophagus, thus constituting an important public health issue. In 2004 it was reported to be by far the most common diagnosis of digestive disease in the USA, representing almost one third of the overall ambulatory diagnoses. Consequently, the medication used in the treatment of the gastro-esophageal reflux disease was ranked second and fourth place in the range of the most frequently prescribed medicines.

Besides the high economic cost, this illness is as degrading for the patient's life quality as other diseases, such as arthrosis, myocardial infarct, cardiac insufficiency or high blood pressure.

**The theoretical part** contains the most recent data relative to the gastro-esophageal reflux disease: definition, forms, its natural history, physiopathology (defence mechanisms, hiatal hernia, secondary forms of influx, the role of obesity and of Helicobacter Pylori infection), clinical picture, treatment, as well as the exploration of the reflux phenomenon in the pathology of the upper digestive tube.

**The special part** comprises several research directions: the features of the manifestation forms of the gastro-esophageal reflux disease with patients having an increased prevalence of the helicobacter pylori infection, phenotypical forms or different manifestations of the gastro-esophageal reflux disease – input of the functional esophageal exploration, the role of the simultaneous ph-metric esophageal screening and Holter ECG in the diagnosis of the atypical thorax pain, as well as the study of the correlation between the variability of the cardiac frequency, the cardiac dysrhythmia and the gastro-esophageal reflux screened through ph-metry. The special part is divided into four chapters.

# THE FEATURES OF THE MANIFESTATION FORMS OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH THE PATIENTS HAVING AN INCREASED PREVALENCE OF THE HELICOBACTER PYLORI INFECTION

**The aim of this study** was represented by the investigation of the different endoscopic and clinical features of the patients suffering from GERD in Romania in relation to its phenotypical manifestations, as well as the protective role of the increased incidence of the HP infection for severe ER.

**Material and method.** In the study were included 201 consecutive patients (average age  $43.39 \pm 13.78$  years) of the Diasan Medical Center in Cluj-Napoca, who were clinically diagnosed with GERD after they had answered to a symptomatology query.

The patients did not follow an anti-secretory, anti-acid and anti-biotic or AINS treatment in the previous 4 weeks before examination. The patients suffering from another type of associated pathology were excluded.

All the patients went through an upper digestive endoscopy (EDS), during which two biopsies of antral and corporeal mucosa for the ureasis test for the HP infection. There have were recorded some images from the esogastric junction, fundus, body and gastric anter, duodenal bulb and the second part of the duodenum. The distance diaphragm – Z line was measured in cm. The images were reviewed separately by two investigators.

The positive diagnosis for the hiatal hernia (HH) was established when distance esogastric junction – diaphragm was bigger than 2 cm. According to this distance it has later been classified into small HH (<3 cm), medium HH (3-5 cm) and big HH (>5 cm)

The HP occurrence was investigated by using the quick test for the ureasis on Bio-Rad tests, Marnes-la-Coquette, France. The result was considered to be positive when the indol urea solution changed its color from yellow to pink, at room temperature, during 24 hours.

Erosive esophagitis was defined and assessed according to the Los Angeles (LA) classification.

The patients suffering from GERD did not suffer from erosions of the esophagus, but proved burns and/or regurgitations at least 2 times a week and the symptoms had a negative impact on their lives making them go to the doctor.

The gastric modifications occurred were classified into chronic and atrophic acute-type antral gastritis (erythematosis, erosive, nodular); pangastritis; acute and chronic type corporeal gastritis.

## **Results**

Reflux esophagitis (ER) occurred with 53.2% (107) of the patients and there were no statistically significant differences as far as the age of patients suffering from ER is concerned ( $44.23 \pm 14.53$  years) versus patients without esophagitis ( $42.43 \pm 12.88$  years).

GERD was diagnosed with 46.8% (94), among whom 61.7% (66) men and 38.3% (41) women, the difference being statistically highly significant ( $p=0.003$ ). The risk among women as compared to men (OR – odd ratio) to have ER was 0.422 (confidence interval 95% 0.239-0.743) and for non-erosive GERD is OR=2.37. At the same time, upon analysis of the relation between the GERD occurrence – age – sex – there were found no statistically significant differences as patients with GERD did not evidenced significant differences between the two sexes relative to the average age of the patients included in this category. HH was diagnosed in the case of 67.3% of the patients with ER and with 58.5% of those with GERD ( $p=NS$ ). The risk of the HH sick people to suffer from ER was of OR – 1.459 (confidence interval 95% 0.820-2.591). As far as the relation between the ER and HH degree is concerned, 53.6% (30) of the patients class A presented this morphological change, as compared to 79.4% (27) for class B and 88.2% (15) for class C+D. The HP infection was positive with 75.12% (113) of the patients, among whom 76.5% of those diagnosed with ER and 72.9% of those diagnosed with GERD ( $p=NS$ ). Even if there were no statistically significant differences, the risk of the HP negative patients to develop ER is lower as compared to those having HP positive (OP=0.823).



Upon realizing an analysis according to sex, the HP infection occurred with 74% of the men suffering from ER vs. 80.6% of the women ( $p=NS$ ), respectively 70.4% men with GERD vs. 74.4% women ( $p=NS$ ). Among the different manifestations of GERD, there were no statistically significant differences as far as HP infection occurrence is concerned.

As an overall, 185 patients from those taken in the study presented endoscopic changes which are meaningful for gastritis. Different gastritis modifications were registered endoscopically with 93.5% (100) of the patients suffering from ER and with 90.4% (85) of the patients suffering from GERD ( $p=NS$ ). By using a multi-varied analysis – logistical regression - we have noticed that among all the factors analyzed (age, sex, HP infection, HH occurrence), only the female gender represented a risk factor independent of the GERD occurrence (OR=2.37, confidence interval 95% 1.34-4.18;  $p=0.0025$ ).

## **Conclusions**

- More than half of the patients included in the study presented erosive esophagitis, irrespective of their age.
- GERD predominated with the female gender.
- The prevalence of the HP infection was not any different with the patients with or without erosive esophagitis.
- There were no statistically significant differences between the manifestations of the gastro-esophageal reflux disease and the HP occurrence.
- The HP infection has an increased occurrence with patients suffering from GERD, irrespective of its manifestation form, which would plead for the hypothesis that such infection does not represent a protective factor for ER.

# PHENOTYPICAL FORMS OR DIFFERENT MANIFESTATIONS OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE – INPUT OF THE FUNCTIONAL ESOPHAGEAL EXPLORATIONS

The aim of the study was represented by the identification of some possible reasons (from the point of view of the morphological functional parameters) in order to be able to consider GERD, BRE and functional pyrosis as distinct phenotypical manifestations or different manifestation forms of GERD.

Also, it was intended the assessment of the “functional pyrosis” prevalence, the production of the symptomatology in relation to the acid or non-acid reflux, as well as the comparison of the morphological and esophageal differences quantified endoscopically, pH-metrically or manometrically among patients with GERD and those with EE.

## Material and method

It was a retrospective study which comprised 88 patients with an average age of  $45.80 \pm 14.49$  years old (limits between 22 and 79 years old). It was carried out an analysis of the data obtained in the endoscopy and digestive motility laboratory of the Medical I Clinic Cluj-Napoca (the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”), the investigations being made for GERD between 2003-2006. All the patients included in the study were investigated as far as GERD is concerned through upper digestive endoscopy (EDS), distal esophageal pH-metry/24h and esophageal manometry.

The reasons for the investigation were represented by the non-cardiac thorax pain (DTNC) and the disepctic syndrome. All the patients presented an associated pyrosis or regurgitations at least once a week in the previous 6 months and filled in a query regarding symptomatology and previously followed treatment. They were asked to interrupt any antisecretory, anti-acid, prokinetic medication with influence over the esophageal motility or gastric secretion one week before the examination. The exclusion criteria were as follows: thorax, gastric or esophageal surgery history, primary or

secondary motor troubles (achalasia, scleroderma, diabetes mellitus, peripheral neuropathy, myopathies). All the patients went through an upper digestive endoscopy, distal esophageal pH-metry/24h, esophageal manometry.

## Results

This study comprises 88 patients, with average age between  $45.80 \pm 14.49$  years old (limits between 22-79 years old). Among the patients taken in the study, 57 (64.8%) did not suffer from esophagitis. Among those who presented endoscopic changes, most of them were classified in the A and B Los-Angeles classes (29.6%), while only 5.7% were included in the C or D Los Angeles classes. The absence of esophagitis upon endoscopic examination has been recorded in a significantly higher proportion with women (78.7% vs 48.8%,  $p=0.0078$ ). There were no significant differences between the two sexes regarding the presence of certain esophagitis classes.

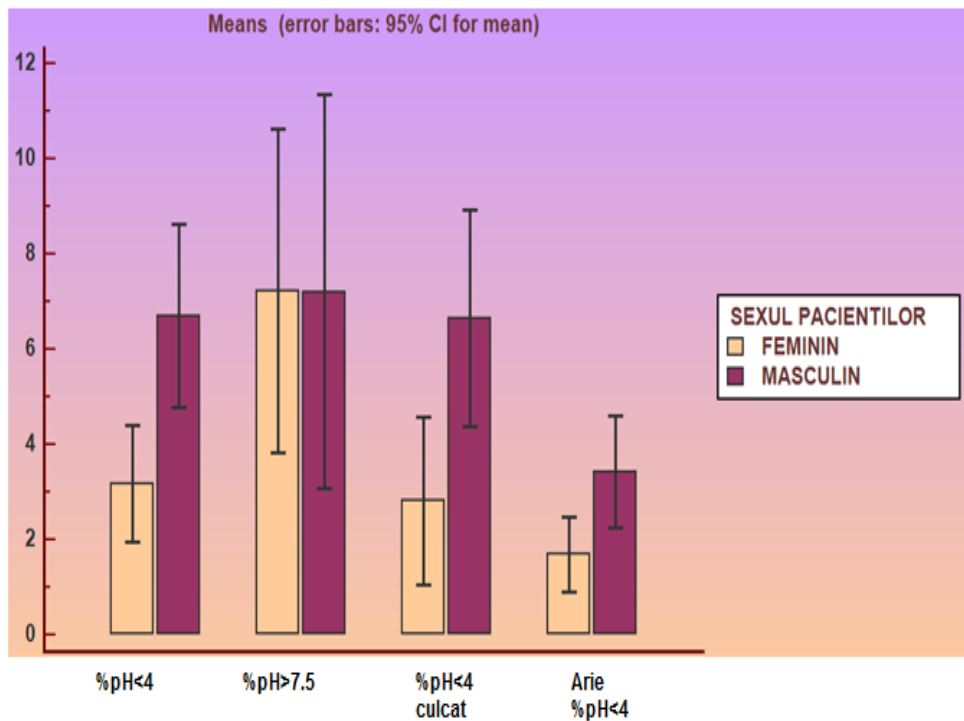
After the endoscopy and pH-metry were carried out, the patients were divided into 3 classes:

- ◆ Functional pyrosis – with symptoms, without esophagitis, %  $\text{pH} < 4 < 4.2$
- ◆ GERD – with symptoms, without esophagitis, %  $\text{pH} < 4 \geq 4.2$
- ◆ GERD – with symptoms, with esophagitis, %  $\text{pH} < 4 \geq 4.2$

In our range of 88 patients suffering from pyrosis who were investigated through endoscopy, pH-metry and manometry, the GERD prevalence was of 65% (namely 57 patients) – 10% (9 patients) respectively who manifested an abnormal acid exposure and 55% (48 patients) with “functional pyrosis”.

The occurrence of erosive or non-erosive esophagitis has somewhat been different with the two sexes. Thus, while in the case of women GERD occurred in a higher proportion (78.7%), the same may not be stated in the case of the male sex, as in their case GERD was prominent (51.2%). The differences registered between the two sexes were statistically significant as far as GERD ( $p=0.0068$ ) and functional pyrosis ( $p=0.01$ ) are concerned. Comparing the two sexes in terms of average values of pH-metric parameters, we may notice that there were some differences regarding the parameters of gastro-esophageal reflux according to sex. Thus, in the case of the female sex, some smaller values occurred both regarding the contact parameters (% time with  $\text{pH} < 4$ , the

surface under the curve pH<4, night acid exposure pH<4) and the clearance parameters (NER, NER>5min, DMER), the differences being statistically significant for most parameters. Among the patients considered in this study, the hiatal hernia occurred with 23 (26.1%) of them. Of such patients, 17.4% presented functional pyrosis, 8.7% GERD and 73.9% GERD.



**Picture 1 Comparison of pH-metric parameters according to sex**

Of the 23 patients suffering from hiatal hernia, 39.1% presented normal pressional regime, while with 60.9% of the patients such condition has not been fulfilled. Practically, there were significant differences regarding the proportion in which patients with vs patients without HH present a normal pressional regime (39.1% vs 75.4%, p=0.002). The risk for a patient with an “abnormal pressional regime” to have hiatal heria was 4.76 (CI 95% 1.73-13.07).

Most patients having SEI pressure above 6 did not present esophagitis (82.8%), while only 1.7% of those having SEI pressure above 6 presented esophagitis Los-Angeles D class. Even if the difference has not statistically been significant, we have noticed that the patients suffering from Los Angeles class C or D presented a normal pressional regime more rarely (3.4% vs 10%, p=NS).

We have recorded the best discriminatory value for % pH<4, respectively % pH<4 in laying position.

### **Conclusions**

- The occurrence of pyrosis and regurgitations in the clinical picture have a reduced sensitivity as far as GERD occurrence is concerned, a great proportion of the patients with GERD suffering, in fact, from functional pyrosis caused by other mechanisms than the acid reflux episodes.
- In our geographic areal, severe ER (Los-Angeles C and D class) have a reduced incidence in comparison to the Western Europe and the USA.
- SEI Hipotony represents an important factor in BRE genesis and it is directly proportional with the esophagitis degree.
- The amplitude of the esophageal contractions of the distal segment is not a discriminatory parameter for GERD.
- GERD is associated with the female sex and there are evidences of the existence of some particularities related to sex in the production of GERD.
- This study offers reasons for the fact that PF, GERD and BRE represent some distinct phenotypical forms of GERD and not some different forms of manifestation of the same disease.
- The average duration of the reflux episode or the acid clearance time constitute an important functional parameter for the pH-metric screening and quantifies the main esophageal defence mechanism against the acid reflux.
- The alkaline-type reflux may constitute a mechanism for the production of the symptomatology in the case of patients suffering with PF, but it does not have an importance in the genesis of the erosive lesion at the level of the esophageal mucosa.

# THE ROLE OF THE SIMULTANEOUS ESOPHAGEAL PH-METRIC SCREENING AND HOLTER ECG IN THE DIAGNOSIS OF THE ATYPICAL THORAX PAIN

**The aim of this study** is to evidence the role of the simultaneous esophageal ph-metric screening and Holter ECG in the diagnosis of the atypical thorax pain.

## **Material and method**

32 patients were counted for this study, among which 17 men and 15 women, hospitalized in the I Medical Clinic in Cluj-Napoca, who have fulfilled the following criteria: atypical thorax pain (pain without anginous character), without ST/T changes during the electrocardiogram in crisis and negative effort test / non-decisive.

All the patients have answered to a GERD symptomatologic query according to the model used by Dr. R. Fass (The Neuro-Enteric Clinical Research Group, Department of Medicine, Section of Gastroenterology, University of Arizona). The query consisted of 80 questions related to symptoms (pyrosis, regurgitation, thorax pain, dysphagia, medication consumption, subjective appreciation of the pain, medicine consumed). All the patients were submitted to a range of examinations specific for this pathology: endoscopic examination of the esophagus, pH/24h screening of the esophageal distal simultaneously with the Holter EKG exploration/24 hours. The endoscopic classification of the reflux esophagitis was made by using the Los-Angeles classification.

## **Results**

The most frequent type of pain encountered was represented by the retrosternal pain with a burn character – pyrosis – 81.25% (26 patients). The other 18.75% (6) patients have described pains such as pressure, “prick” or “twinge”. Other symptoms recorded by the patients were as follows: dysphagia and odinophagia, acid regurgitations, eructations, abdominal pain, sense of impletion.

From the endoscopic point of view, only 15.62% (5) of the patients examined suffered from esophagitis. According to the symptomatology assessment query, the patients did not feel thorax pain more strongly than those without esophagitis.

Taking into account the results of the upper endoscopy and the tests of pH-metry/24h, 25% (8) of the patients were diagnosed with reflux disease, 5 of those suffering from erosive reflux disease and 3 of them from non-erosive reflux disease.

IS was positive with 75% (6) of the patients who were diagnosed with reflux disease through pH-metry, who represent 18.75% of the overall range taken in the study and to whom a relation of direct causality between pyrosis and the reflux episodes were established, while 81.25% (26) of the patients presented clinical criteria for the positive GERD diagnosis – the occurrence of pyrosis.

Although the percentage of the patients diagnosed with GERD according to the pH-metric criteria is small – 25%, 59.37% (19) of the patients included in the study followed an anti-acid treatment and 78.94% (15) of them presented improvements of the clinical symptoms.

Some significant changes of the ST segment (ST under-dislevelment above 1mm as compared to the initial starting run) were recorded with only 31.25% (10) of the patients. Among them, 4 were diagnosed with gastritis endoscopically, and one of them also presented hiatal hernia. The other 6 patients presented only electrocardiographic changes.

## **Conclusions**

- The most frequent symptom associated to the thorax pain was represented by pyrosis.
- A quarter of the patients suffering from atypical thorax pain were diagnosed with GERD.
- The symptomatic index was positive with three quarters of the patients.
- Although with some of the patients there were Holter ECG changes which pleaded for the existence of a cardiac pathology, with half of the patients revealing them some esophageal changes have also been diagnosed endoscopically.
- The simultaneous screening through esophageal pH-metry and Holter ECG r/24h may contribute to the differential diagnosis of the atypical thorax pain.

# IS THERE A CORRELATION BETWEEN THE HEART RATE VARIABILITY, THE CARDIAC DYSRHYTHMIA AND THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX SCREENED THROUGH PH-METRY?

**Premises.** The HRV determination (the heart rate variability) is used especially for the generally difficult assessment of the autonomic nervous system influences over the cardiovascular diseases (important factor in the prediction of cardiovascular mortality, arrhythmia, myocardic infarct) but also of other affections (Chagas disease, sleeping apnea, diabetic neuropathy, neurologic diseases, digestive affections). It is also known the fact that an increase of the vagal tonus with the decrease of the heart rate may be involved in the activation of some viscerosensorial impulses and especially towards the gastric walls.

**The aim of this study** was represented by establishing some possible relations between the acid exposure occurring with patients suffering from a GERD symptomatology and the occurrence of cardiac dysrhythmia with such category of patients.

## **Material and method**

20 patients (9 women and 11 men) were counted for this study, with an average age of  $59.42 \pm 13.21$  years old, hospitalized in I Medical Clinic for a symptomatology especially represented by atypical retrosternal pain with a character of “burn” and palpitations. For all the patients were determined the factors of cardiovascular risk, the lipidic fractions, the sugar level and all benefited of ECG recorded at repose, TE recorded at effort, echocardiography and EDS. Also, all the patients went through a Holter ECG/24h screening simultaneously with the pH-metric/24h screening.

The Holter ECG/24h screening was carried out by using the following parameters from the events menu: minimum heart rate (FC min), maximum heart rate (FC max), the existence of over ventricular (ESSV) and/or ventricular (EV) extrasystoles, under- and over pathologic dislevelment of the ST segment. Also, HRV was analysed with its three



components (straps): LF (0.04-0.15Hz), HF (0.16-0.4Hz) and VLF (0.33-0.04Hz), respectively the ration between LF and HF (LF/HF ratio).

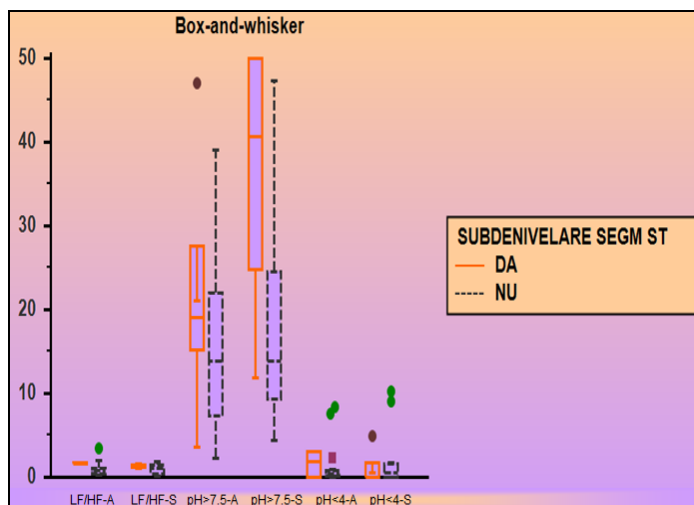
## **Results**

Upon analysis of the symptomatic index, we have discovered the following: 45% of the patients had a negative symptomatic index and among those with positive symptomatic index, 20% had an acid reflux and 35% an alkaline reflux.

With 45% of the patients, upon Holter ECG screening the ventricular extrasystoles (EV) were detected and with as many the over ventricular extrasystoles (ESSV). There have not been found significant differences between patients with or without EV, respectively ESSV related to the present symptomatology; EV: without symptomatology 36.4% vs. 55.6%, acid reflux 27.3% vs. 11.1%, alkaline reflux 36.4% vs. 33.3%,  $p=NS$  in all the cases. As far as the over ventricular extrasystoles are concerned, the lack of symptomatology was recorded with 36.4% of those without over ventricular extrasystoles, vs. 55.6% of those with ventricular extrasystoles, acid reflux with 18.2% vs. 22.2%, alkaline reflux with 45.5% vs. 22.2%,  $p=NS$ . At the same time, there were no statistically significant differences between the occurrence of the under ST dislevelment present with 20% of the patients and the symptomatic index: 53% of the patients without ST under dislevelment were a-symptomatic vs 20% symptomatic, acid reflux 20 vs. 20% and alkaline reflux 22.7 vs. 60% with  $p=NS$ .

There were no statistically significant differences between patients with and without ESV in relation to the variables recorded upon Holter ECG screening or pH-metric screening. The same situation was discovered with the patients with EV, with the exception of the LF/HF ration assessed during sleep ( $p=0.023$ ).

As far as the LF/HF ratio quantified throughout the activity at the  $pH<4$  is concerned, there were significant differences between the average of such variables with the patients without symptomatology ( $p=0.01$ ). At the same time, this significant difference was signaled also in the presence of the ST segment dislevelment, but only at values of  $pH>7.5$  recorded during sleep ( $p=0.06$ ).



**Picture 2** The relation between the occurrence of the ST under dislevelment and the pH-metric parameters

We have discovered that between the LF/HF ratio during activity, respectively LF/HF during sleep and age there was a statistically significant negative correlation ( $r=-0.809$ ,  $p = 0.001$ , respectiv  $r = 0.617$ ,  $p = 0.025$ ). This indirect correlation has also been found for pH values  $<4$  during activity ( $r=-0.53$ ,  $p=0.02$ ).

We have not discovered a relevant correlation between the LF/HF ratio – activity and the motor parameters, but the LF/HF ratio – sleep correlated directly to  $pH<4$ .

### Conclusions

- The proportion of the patients with retrosternal pain and acid reflux was low (lower than one third).
- With 45% of the patients having a sense of retrosternal burn and palpitations, upon Holter ECG screening the ventricular extrasystoles (EV) were detected and with as many, the over ventricular extrasystoles (ESSV).
- There have not been found any significant differences between the patient with or without EV, respectively ESSV related to the present symptomatology.
- There have not been found any significant differences between the patients with or without significant under dislevelment of the ST segment (occurring with a third of the patients) respectively ESSV, related to the present symptomatology.

- There were no significant differences between the patients with or without over ventricular extrasystoles regarding the variable recorded upon Holter ECG or pH-metry screening.
- There were no significant differences between the patients with or without over ventricular extrasystoles related to the variables recorded upon Holter ECG screening or pH-metry, except the LF/HF -sleep ratio.
- Between the LF/HF ratio during activity, respectively LF/HF during sleep and age there was a statistically significant negative correlation. This indirect correlation has also been found for pH values  $<4$  during activity.
- No relevant correlation between LF/HF-activity and the motor parameters was revealed, but the LF/HF-sleep ratio correlated directly to pH $<4$ .

## GENERAL CONCLUSIONS

- [1] In this study, the non-erosive reflux disease prevailed with the female sex and there is evidence of some particularities related to sex in the production of the gastro-esophageal reflux disease.
- [2] The severe forms of reflux esophagitis (Los-Angeles C and D classes) have a low incidence as compared to the data recorded in the Western Europe and the USA.
- [3] Helicobacter Pylori infection has an increased prevalence with patients suffering from gastro-esophageal reflux disease, irrespective of its manifestation form, which would plead for the hypothesis that this infection does not represent a protective factor for the reflux esophagitis.
- [4] The clinical manifestations such as pyrosis and regurgitations have a reduced sensitivity as far as the gastro-esophageal reflux disease occurrence is concerned; a great part of the patients suffering from non-erosive reflux disease present in fact functional pyrosis, produced through other mechanisms than the acid reflux episodes.
- [5] This study offers reasons for the fact that functional pyrosis, non-erosive and respectively the erosive reflux disease constitute distinct phenotypical forms of the gastro-esophageal reflux disease and not different manifestation forms of the same disease.
- [6] The alkaline-type reflux may constitute a mechanism for the production of the symptomatology in the case of patients suffering from PF, but it is of no importance in the genesis of the erosive lesions of the esophageal mucosa.
- [7] The lower esophageal sphincter hypotony is an important factor in the genesis of the gastro-esophageal reflux disease and it is directly proportional with the degree of esophagitis.

- [8] The amplitude of the esophageal contractions in the distal segment does not represent a discriminative parameter for the gastro-esophageal reflux disease.
- [9] The average duration of the reflux episode constitute an important functional parameter for the pH-metric screening and quantifies the main esophageal defence mechanism against acid reflux.
- [10] The most frequent form of thorax pain was represented by pyrosis, a quarter of the patients with atypical thorax pain being diagnosed with gastro-esophageal reflux disease.
- [11] Although with some of the patients there were some Holter ECG changes which pleaded for the existence of a cardiac pathology, with half of the patients to which such changes were detected some esophageal changes have also been diagnosed by means of endoscopy.
- [12] The simultaneous screening through esophageal pH-metry and Holter ECG/24h may contribute to the differential diagnosis of the atypical thorax pains.
- [13] There were no significant differences among the patients with and without over ventricular or ventricular extrasystoles regarding the variables recorded upon Holter ECG screening or pH-metry, the only exception being represented by the LF/HF-sleep ratio.
- [14] Between the LF/HF ratio during activity, respectively LF/HF ratio during sleep and age, there was a statistically significant negative correlation. This indirect correlation has also been found for pH values <4 during activity.
- [15] No relevant correlation was detected between LF/HF -activity ratio and the motor pH parameters, but the LF/HF-sleep ratio was correlated to pH<4.

# PERSONAL CONTRIBUTIONS

**Of the original contribution of this thesis, we mention:**

- [1] I took part in the design, accomplishment and authorisation of the first Romanian device for ambulatory screening of the esophageal pH (multi-ionometer DXC91M) within a team of experienced researchers in the field of measuring and control devices in the physico chemical field coordinated by eng. Ioan Catinean (Gadion and Datronix companies in Cluj).
- [2] For the first time in the GastropH 2.0 (1999) software I have introduced the calculation of some new parameters, such as DMER (average duration of the reflux episode) and the time rate of the reflux episodes. DMER has proved its utility in the quantification of the effectiveness of the esophageal clearance mechanism, being presently used as a parameter named TCA (acid clearance time) by the combined pH-impedence combination.
- [3] The techniques used in the investigation of the influence of the gastro-esophageal reflux over the cardiac rhythm and the cardiovascular pathology: Holter ECG/24 hours screening simultaneously used with esophageal pH-metry has had an extremely low compliance from the patients.
- [4] Finally, we believe that the last chapter of the thesis where we have attempted to establish some correlations between the heart rate variability (HRV – Holter technique), the cardiac dysrhythmia and the gastro-esophageal reflux screen through pH-metry may contribute to the improvement of the extremely little data existing worldwide (according to the literature in the field) over the role that the autonomic nervous system (cross vagal innervation) may play in the determinism of the functional gastro-esophageal pathology over some mechanisms involved in the occurrence of some cardiovascular anomalies.

## REFERENCES

- 1) Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002:599–622.
- 2) American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 66(2)
- 3) Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Review article: oesophageal pH monitoring technologies, interpretation, and correlation with clinical outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl 3):2-9.
- 4) Prakash C, Jonnalagadda S, Azar R, et al. Endoscopic removal of the wireless pH monitoring capsule in patients with severe discomfort. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:828-32.
- 5) Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:329-34.
- 6) Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:172-7.
- 7) Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3):668–85.
- 8) Pandolfino JE, Vela MF et al. Esophageal-reflux monitoring –technical review. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 69(4) 917-930.
- 9) Fass R. Erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131–7.
- 10) WGO-OMGE Practice guidelines –H. Pylori infection 2006.
- 11) Tanaka H. *Nippon Rinsho*. The role of cagA in H. Pylori infection. 2009; 67(12): 2245-9.
- 12) Jang S. Epidemiological link between gastric disease polymorphism in VacA and cagA. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2): 559-67.
- 13) Căținean A, Costin S, Mircea P. Characteristics of the manifestation forms of gastro-esophageal reflux disease at patients with high prevalence of HP infection. *Clujul Medical* 2010; 83; 308-312
- 14) Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. The role of non-acid reflux in NERD- lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2685-93.
- 15) Wong WM, Lam KF, Cheng C, Hui WM, Xia HH, Lai KC, et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004;10(5):707-12
- 16) Pop Dana, Zdrenghia D în Zdrenghia D (sub red). *Compendiu de electrocardiografie clinică*. Ed. a II-a. Ed. Clusium. Cluj-Napoca. 2007.
- 17) Lee YC, Wang HP, Lin LY, et al. Heart rate variability in patients with different manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Auton Neurosci* 2004; 116: 39–45.
- 18) Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, et al. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of the RR intervals change before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1242–8.

# CURRICULUM VITAE

## PERSONAL INFORMATION

- ◆ First name, surname: Adrian Căținean
- ◆ Nationality: Romanian
- ◆ Place and date of birth: Cluj-Napoca, December 7, 1972
- ◆ Permanent address: 20 Plopilor Street, apt. 9, 400379 Cluj-Napoca, România
- ◆ Marital status: single
- ◆ Parents: Ioan, mechanical engineer; Gabriela chemist engineer –deceased.
- ◆ Telephone.: 0752-122466 e-mail:catinean1972@yahoo.com / catinean@gmail.com

## STUDIES

- ◆ 1992-1998 **The Faculty of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu ”**, Department General medicine, graduated with an overall average of 9.54 – Graduation thesis: The role of intragastric pH-metry in the ulcerous pathology.
- ◆ 1987 – 1991 “Emil Racovita” High School, Cluj-Napoca, Mathematics – Physics section

## PROFESSIONAL EXPERIENCE

- ◆ November 2002 – present, full-time post-graduate, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca
- ◆ June 2010 – primary doctor INTERNAL MEDECINE
- ◆ October 2009 – specialist physician GASTROENTEROLOGY
- ◆ October 2004 – specialist physician INTERNAL MEDECINE
- ◆ April 2003 – competence in GENERAL ECHOGRAPHY



◆ March 2000-March 2005, resident physician INTERNAL MEDECINE, Cluj-Napoca

◆ October 2004 – present, assistant professor Department of Internal Medicine, I Medical Clinic – The University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

## **POST-UNIVERSITY PREPARATION**

1. 2010 July – HBV Seminar – Hanover, Germany
2. 2009 November – Postgraduate Course, AALSD, Boston, SUA
3. 2009 May – HBV Faculty Masterclass Meeting, Paris, France
4. 2008 November – Postgraduate Course, AALSD, San Francisco, SUA
5. 2007 November – Postgraduate Course, AALSD, Boston, SUA
6. 2007 October – Advanced Techniques in Therapeutic Endoscopy and EUS, New York, SUA
7. 2006 May – Therapeutic Endoscopies Observership, Lenox Hill Hospital, NY, SUA.
8. 2005 April –Clinical Internship - The Neuro-Enteric Clinical Research Group, Dr.Ronnie Fass, Tucson, Arizona, SUA
9. 2005 - Post-university Course - Psycho-Pedagogical Module
10. 2005 March – Gastroenterology Observership, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, SUA
11. 2001 - University Training Course „General Ultrasonography” – Module I and Module II
12. 2001 – University Training Course „Upper and Lower Digestive Endoscopy. New Diagnosis and Treatment Techniques 2001”

## **INTERNATIONAL CONGRESSES ATTENDANCE**

1. AASLD – American Association for the Study of Liver Disease – 2007, 2008, 2009.
- 2 . EASL – European Association for the Study of Liver – 2008 , 2009.

3. DDW – Digestive Diseases Week – Los Angeles 2006.
4. 6<sup>th</sup> International Meeting on Therapy in Liver Disease – Barcelona 2005
5. Euro EUS – Berlin 2009 and Tel Aviv 2010.

## **NATIONAL CONGRESSES AND SYMPOSIA ATTENDANCE**

1. National Symposium for Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, between 2000-2009.
2. ARSF – Romanian Association for the Study of Liver between 2007-2009.
3. National Symposium of Cardiology between 2001-2003.

## **ARTICLES PUBLISHED IN EXTENSO**

1. D.Farcau, **A.Catinean**, Otilia Fufezan, Daniela Dreghiciu, M.V.Nanulescu. The Distal esophageal pH-metry input in the recurrent Wheezing diagnosis. Pediatric Novelty in Prahova 1999. 1(3):14-16.
2. D.Farcau, **A.Catinean**, Otilia Fufezan, M.V.Nanulescu, C.Vălean. The use of distal esophageal pH-metry/24 hours for the gastro-esophageal diagnosis in Pediatrics.
3. D.Farcău, **A.Căținean**, M.V.Nanulescu. Prevalence of the gastroesophageal reflux, reflux esophagitis and chronic helicobacter pylori infection with children suffering from bronchial asthma as compared to children with dyspeptic syndrome. Medical Journal in Oradea 2000; 7(1):104-110
4. . D.Farcău, **A.Căținean**, M.V.Nanulescu. Prevalence of gastroesophageal reflux and reflux esophagitis in children with and without helicobacter pylori infection. Romanian Journal of Gastroenterology 2001; 10(1):3-6.
5. Vălean S, Petrescu M, **Căținean A**, Chira R, Mircea PA. Pill esophagitis. Rom J Gastroenterol. 2005 Jun;14(2):159-63
6. Graur F, Coțe A, Szasz A, Tudorică G, **Catinean A**, Chira R, Mircea PA, Furcea L, Mureșan A, Neagoș HC, Iancu C, Vlad L. Left laparoscopic lobectomy. Surgery. 2009 Sep-Oct;104(5):611-6.

7. Simona Vălean, M.Cazacu, Catalina Bungardean, Magda Petrescu, Svetlana Encica, D.Gheban, CD Olinici, D.Fraticiu, V.Porumb, S.Pop, **A.Catinean**, R.Chira, P.Mircea.Upper gastrointestinal bleeding of rare cause: gastric heterotopic pancreatic tissue, gastric lipoma, and duodenal stromal tumor. Three case reports. Acta Endoscopica.2002;32(5):805-815.

8. Simona Martura, PA. Mircea, Simona Vălean, R.Chira, **A.Catinean**, Adriana Muresan,Doina Daicoviciu, Soimita Suci. Implication of Oxidative Stress in the Human Gastro-Duodenal Pathology Induced by Helicobacter Pylori. Bulletin UASVM, Veterinary Medicine 2009; 66(1): 152-159.

9. **A.Cătinean**, Simona Costin,Adela-Viviana Sitar-Taut, Dorin Milas,Emil Onacă, Sorina Livia Pop, PA. Mircea. Features of the gastroesophageal reflux disease manifestation with patients with increased prevalence of the helicobarter pylori. Medical Cluj Journal 2010; 83(2):308-312

10. **A. Cătinean**, PA. Mircea. The role of the simultaneous esophageal screening and Holter ECG pH-metry in the atypical thorax pain diagnosis. 2010;83(3):492-496.

11. D.Pop, **A.Cătinean**, A.Suci, M.Gherman Căprioara. The efficiency of telmisartan treatment an antagonist in AT1 receivers of AGII with uremic hypertensive patients treated with chronic hemodialis.

## **ORAL PRESENTATIONS AT NATIONAL MANIFESTATIONS**

1. **A.Catinean**, PA Mircea. Integrative interpretation of the pH-metry, manometry and digestive endoscopy results in the esophageal reflux pathology. – Awarded with mention – National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Constanta, 1-3 September 2004.

2. **A.Cătinean**. Hemorrhoidal disease – gastroenterologic treatment. Romanian-German Symposium for Coloproctology Timisoara. 13-14 May 2010

## **NATIONAL RESEARCH PROJECTS**

◆ 2004-2007- member in the CNCSIS grant, type A, code 1305  
“Experimental and clinical study regarding oxidative stress intervention in non-neoplastic and neoplastic eso-gastro-duodenal pathology” - participation **as member**.

## **MEMBER OF THE PROFESSIONAL ASSOCIATIONS**

- ◆ Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology
- ◆ Romanian Society of Digestive Endoscopy
- ◆ Romanian Society of Coloproctology
- ◆ Romanian Society of Echoendoscopy – founding member
- ◆ Central Eastern European Regional Conquer C Coalition (CEE R-C<sup>3</sup>)

**FOREIGN LANGUAGES SKILLS** - English.