

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

MEDICINA MATERNO-INFANTILE E DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Ciclo XXI

**Settore scientifico disciplinare: PEDIATRIA GENERALE E SPECIALISTICA
MED/38**

APNEA E REFLUSSO GASTROESOFAGEO

NEL NEONATO PRETERMINE

Presentata da: Dott.ssa SILVIA GUALDI

Coordinatore Dottorato

Relatore

Chiar.mo Prof. LUIGI BOLONDI

Dott. LUIGI T. CORVAGLIA

Esame finale anno 2009

INDICE

Capitolo 1

Apnea nel neonato

1.1 Definizioni	3
1.2 Epidemiologia	6
1.3 Fisiopatologia	7
1.3.1 Controllo della dinamica respiratoria	
1.3.2 Maturazione della respirazione	
1.3.3 Fisiopatologia dell'apnea	
1.4 Fattori precipitanti	14
1.5 Conseguenza dell'apnea neonatale	15
1.5.1 Effetti a breve termine	
1.5.2 Effetti a lungo termine	
1.6 Trattamento dell'apnea	17
1.6.1 Strumenti di prima linea	
1.6.2 Terapia farmacologia	
1.6.3 Pressione positiva nelle vie aeree (CPAP) e/o somministrazione di ossigeno	

Capitolo 2

Reflusso gastroesofageo nel neonato

2.1 Definizioni	20
2.2 Fisiopatologia	21
2.3 Aspetti clinici	25
2.4 Diagnosi	28
2.5 Trattamento	35
2.5.1 Terapia Conservativa	
2.5.2 Terapia Farmacologia	
2.5.3 Terapia Chirurgica	
2.6 Rapporto tra apnea e reflusso	41

Capitolo 3

Polisonnografia e pH-impedenziometria

3.1 Polisonnografia	43
3.1.1 Monitoraggio del respiro	
3.1.2 Valutazione dei livelli di ossigeno nel sangue	

3.1.3 Monitoraggio della frequenza cardiaca	
3.1.4 Elettroencefalogramma	
3.2 pH-impedenziometria	50
3.2.1 pH-metria	
3.2.2 Impedenziometria	
3.2.3 Categorie di reflusso e deglutizione	

Capitolo 4

Studio sperimentale

4.1 Introduzione e scopo dello studio	58
4.2 Materialie metodi	59
4.3 Analisi statistica	62
4.4 Risultati	63
4.5 Discussione	66
4.6 Conclusioni	70

Bibliografia	72
---------------------	-----------

CAPITOLO 1

Apnea nel neonato

1.1 Definizioni

La transizione dalla vita fetale alla realtà extra-uterina prevede il raggiungimento di una dinamica respiratoria stabile per garantire un adeguato scambio gassoso. Come tutti gli apparati anche quello respiratorio deve essere completamente sviluppato per svolgere correttamente la propria funzione, ed è proprio la mancanza di una completa maturazione delle strutture anatomiche e delle competenze funzionali che rende il neonato, e il prematuro in particolare, un soggetto particolarmente vulnerabile. Si possono avere fenomeni quali l'apnea, data dalla cessazione del flusso oronasale: le definizioni più diffuse utilizzano come soglia una sospensione minima di 15 o 20 secondi, o di minor durata se accompagnata da segni clinici quali bradicardia, desaturazione, cianosi, ipotonia, pallore. Nei neonati prematuri è molto importante distinguere un'apnea reale dal respiro periodico, definito invece come la successione di tre o più pause respiratorie di durata superiore ai 3 secondi, divise tra loro da periodi di respiro regolare minori di 20 secondi ciascuno. Questo particolare pattern respiratorio non è accompagnato da episodi di desaturazione e si ritiene essere fisiologico. La frequenza del respiro periodico è direttamente proporzionale al grado di prematurità, risulta quindi meno frequente nei nati a termine [1,2].

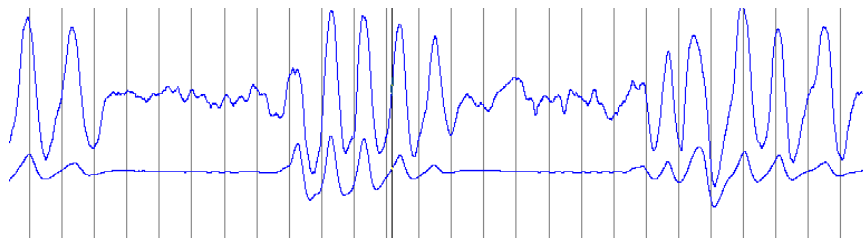


Fig. 1 Tracciato di respiro periodico. Nella curva inferiore è visualizzato il movimento addominale, mentre in quella superiore il flusso oronasale.

Oltre all'apnea patologica sono però di facile riscontro nel pattern respiratorio del neonato episodi definiti come ipopnea o più semplicemente alterazioni del respiro in cui l'arresto del respiro è superiore a 5 secondi [3].

L'apnea si distingue qualitativamente in tre differenti tipi a seconda della presenza o meno di attività dei muscoli respiratori:

- Centrale: pausa nella ventilazione alveolare determinata dalla mancanza dell'attività diaframmatica. In altre parole manca il segnale proveniente dal sistema nervoso centrale ai muscoli respiratori. Questo è dovuto all'imaturità dei centri di regolazione del respiro, determinata nel neonato, e nel prematuro in particolare, da un'alterata risposta alle stimolazioni vagali periferiche. Ad esempio la stimolazione dei recettori laringei causa il riflesso della tosse nell'adulto, mentre lo stesso tipo di stimolo nei prematuri può determinare un episodio di apnea. Questo riflesso può essere facilmente indotto da situazioni comuni come l'alimentazione tramite gavage, una suzione frenetica o il reflusso gastroesofageo.

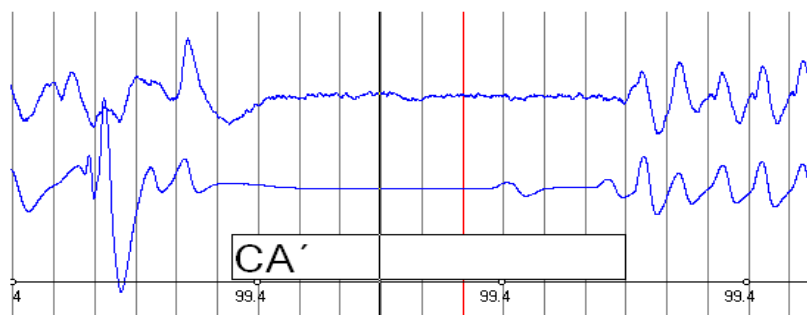


Fig. 2 Tracciato di apnea centrale. Nella curva inferiore è visualizzato il movimento addominale, mentre in quella superiore il flusso oronasale .

- Ostruttiva: pausa nella ventilazione alveolare determinata dall'ostruzione delle vie aeree superiori, in particolar modo a livello faringeo.

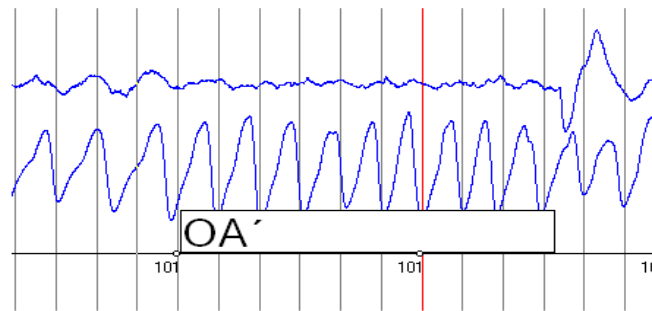


Fig. 3 Esempio di apnea ostruttiva. Nella curva inferiore è visualizzato il movimento addominale, mentre in quella superiore il flusso oronasale .

Nei neonati l'attività dei muscoli faringei può risultare insufficiente a mantenere la pervietà delle vie aeree, all'interno delle quali si sviluppa una pressione negativa durante la fase inspiratoria. Una volta collassate, le forze adesive mucosali contrastano la riapertura delle vie aeree stesse durante la fase espiratoria. Questa situazione può essere peggiorata nel neonato dalla flessione del collo.

- Mista: un'apnea in cui siano presenti entrambe le componenti precedenti, sia quella ostruttiva che quella centrale; generalmente rappresenta circa in 50% degli episodi [4].

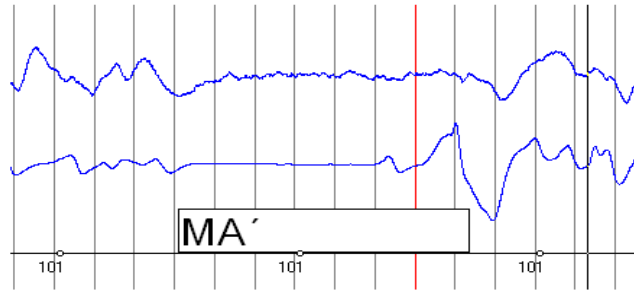


Fig. 4 Esempio di apnea mista. Nella curva inferiore è visualizzato il movimento addominale, mentre in quella superiore il flusso oronasale .

La bradicardia è frequentemente correlata con l'apnea ed è considerata tale nel neonato quando la frequenza cardiaca risulta inferiore a 100 battiti per minuto.

Anche episodi di desaturazione si possono accompagnare all'apnea, considerati tali per una saturazione inferiore all'85% [5].

1.2 Epidemiologia

L'apnea nel neonato è un evento estremamente comune che ben si correla con l'età gestazionale. La frequenza dell'apnea aumenta progressivamente col diminuire dell'età gestazionale, presentandosi nel 7% dei bambini nati tra la 34^a e la 35^a settimana di gestazione, nel 15% tra la 32^a e la 33^a settimana, nel 54% tra la 30^a e la 31^a settimana [6] e in quasi tutti quelli nati con meno di 29 settimane di età gestazionale [7]. Gli episodi di apnea tendono a risolversi al raggiungimento delle 36-37 settimane di età gestazionale. Un'alta incidenza di apnea è stata riscontrata prima della dimissione in neonati con peso alla nascita molto basso che erano stati dimessi da almeno tre giorni dall'unità di terapia intensiva neonatale. Tra questi neonati più dell'80% presenta ancora brevi episodi di apnea

alla 37^a settimana [8]. Il picco d'incidenza si verifica tra il quinto e il settimo giorno dopo la nascita. Uno studio [9] mostra come episodi di apnea clinicamente significativi, accompagnati cioè da desaturazione e bradicardia, anche non rilevati dal monitoraggio tradizionale, siano comuni nei neonati pretermine che ne erano ritenuti privi. I risultati di uno studio di Di Fiore et al. [10] su neonati prematuri mostrano come sia paragonabile la frequenza di episodi di apnea di durata superiore ai venti secondi tra un gruppo di prematuri in cui vi erano segni clinici di apnea e un campione senza alcun segno. La differenza fra questi due gruppi è nella più alta incidenza di episodi di desaturazione e/o bradicardia associati a brevi pause respiratorie ed anche un livello medio di saturazione inferiore nel primo gruppo, che potrebbe essere spiegata con una disfunzione polmonare residua. Un'altra ricerca che valutava quali parametri fossero correlabili con la persistenza di apnea alla 36^a settimana di età corretta, confrontando tra loro neonati prematuri di basso peso alla nascita con e senza apnea a quell'epoca, ha riscontrato come solo la razza bianca e precedenti valori di bilirubinemia maggiore di 10 mg/dl erano associati ad apnee persistenti in questi bambini. L'iperbilirubinemia in neonati di basso peso neonatale può infatti avere effetti dannosi sul midollo allungato che è la regione dove sono localizzati i nuclei di controllo del respiro [11].

1.3 Fisiopatologia

1.3.1 Controllo della dinamica respiratoria

Uno dei maggiori cambiamenti che si hanno nel passaggio dalla vita intra-uterina all'ambiente esterno è rappresentato dall'adattamento dell'apparato respiratorio, che avviene in maniera brusca, al momento del parto. Questo apparato, formato da elementi

estremamente diversi tra loro, è chiamato a lavorare in maniera coordinata per garantire la sopravvivenza del neonato attraverso un efficace scambio gassoso. La regolazione del respiro avviene tramite un centro che si trova nel midollo allungato e che elabora una moltitudine di stimoli afferenti provenienti dal polmone, dalle alte vie respiratorie e da chemorecettori periferici e intra-arteriosi (nel glomo carotideo e nell'arco aortico). In risposta a tutti questi impulsi si sviluppano i segnali che vengono inviati ai muscoli respiratori. Tra le strutture periferiche è di rilievo l'attività svolta dai recettori che si trovano a livello carotideo, sensibili alle variazioni della concentrazione ematica di ossigeno, anidride carbonica e al pH. Questi recettori trasmettono tramite i nervi vago e glossofaringeo segnali al midollo allungato [12]. Sulla mucosa laringea si trovano invece recettori sensibili a stimoli di natura meccanica nonché chimica attivati ad esempio nel caso di aspirazione di materiale gastrico [13]. Tra le strutture muscolari, oltre alla attività diaframmatica, spicca la funzione svolta durante la fase inspiratoria dai muscoli respiratori accessori (intercostali e sternocleidomastoideo) per opporsi al collasso della gabbia toracica, che nel neonato prematuro è particolarmente compliant [2], e quella dei muscoli delle prime vie aeree per il mantenimento della pervietà di queste ultime.

1.3.2 Maturazione della respirazione

- Transizione dalla vita fetale a quella neonatale

Durante la vita fetale si riscontrano movimenti “respiratori” già a partire dalla decima settimana di età gestazionale che sono essenziali per la normale crescita polmonare, ma che sono paradossi e asincroni con riduzione del volume polmonare e aumento di quello addominale durante la fase inspiratoria [14]. Inoltre nel feto le risposte all'ipossia e all'ipercapnia sono molto diverse rispetto all'adulto, ed un certo grado di immaturità è

evidenziabile a tutti i livelli di controllo della respirazione: chemorecettori periferici, attività neuronale centrale, riflessi e muscoli respiratori. Rispetto alla vita intra-uterina deve diminuire il tempo di respiro periodico e aumentare quello continuo [15]. Anche una valutazione di tipo istologico permette di evidenziare una certa immaturità cerebrale. Si riscontrano, infatti, un ridotto numero di connessioni sinaptiche, arborizzazioni dendritiche e mielinizzazione [16,17].

- Risposta respiratoria postnatale

Questa situazione di immaturità si manifesta in varie fasi del respiro come un'alterata reazione all'ipossia, all'ipercapnia, e risposte riflesse esagerate.

Per quanto concerne la risposta all'ipercapnia, questa migliora con l'accrescimento post-natale, mentre è chiaramente alterata nei neonati prematuri nei quali non si osserva un aumento della frequenza ventilatoria, come ci si aspetterebbe, ma solo un'aumentata profondità del respiro con allungamento del tempo espiratorio [18,19].

Nelle situazioni di ipossia i neonati mostrano una risposta ventilatoria bifasica che consiste in un iniziale aumento della frequenza ventilatoria per circa 1-2 minuti seguita da una riduzione fin sotto la frequenza base, ed anche episodi di apnee [20].

La stimolazione sia di tipo meccanico che di tipo chimico della mucosa laringea è causa di cessazione del respiro sia negli animali che nell'uomo. Questo riflesso è mediato attraverso il nervo laringeo superiore ed è associato alla chiusura della glottide e a movimenti di deglutizione per prevenire fenomeni di aspirazione. Alcuni studi eseguiti su maialini hanno dimostrato come la stimolazione laringea causa apnea nei maialini neonati ma non in quelli di età superiori [21,22]. Questo stesso riflesso è

particolarmente esaltato nei prematuri dove si possono evocare episodi di apnea prolungata instillando soluzione salina nell'orofaringe.

Il riflesso di Hering-Breuer, mediato dai recettori di stiramento polmonare, attivati sia al termine della fase inspiratoria che espiratoria, ha lo scopo sia di evitare una sovradistensione che un completo svuotamento del polmone stesso. E' stato verificato come questo riflesso sia particolarmente attivo nei neonati prematuri e contribuisca alla loro alta frequenza respiratoria [23]. I bambini nati prematuramente, rispetto a quelli nati a termine, reagiscono allo svuotamento polmonare riducendo il tempo inspiratorio e con brevi apnee che sono per lo più di tipo centrale [24].

1.3.3 Fisiopatologia dell'apnea

Si può correttamente affermare che l'apnea e il respiro periodico siano quindi conseguenze di un sistema di controllo del respiro immaturo e abbiano un comune percorso fisiopatologico [15]. Delle due l'apnea è la manifestazione più severa ed è stata descritta come: *“la risposta finale comune ad una moltitudine di stimoli afferenti da parte di neuroni non completamente organizzati e interconnessi tra loro”*. L'apnea quindi non è altro che il risultato di una condizione di immaturità nella risposta all'ipossia e all'ipercapnia e di una risposta inibitoria esagerata a stimolazioni laringee [25]. Le apnee prolungate non sono eventi casuali, bensì fanno seguito ad un periodo di alterata respirazione. Sono caratterizzate da una caduta significativa della saturazione, da una ridotta ventilazione-minuto e frequenza respiratoria e si accompagnano ad un'aumentata frequenza di brevi episodi di apnea.

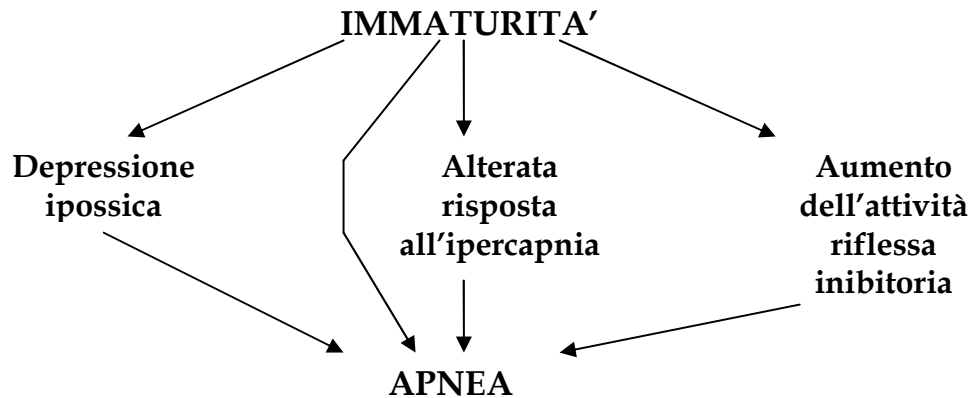


Fig. 5 In questo schema sono rappresentati i percorsi fisiopatologici dell'apnea nel neonato prematuro

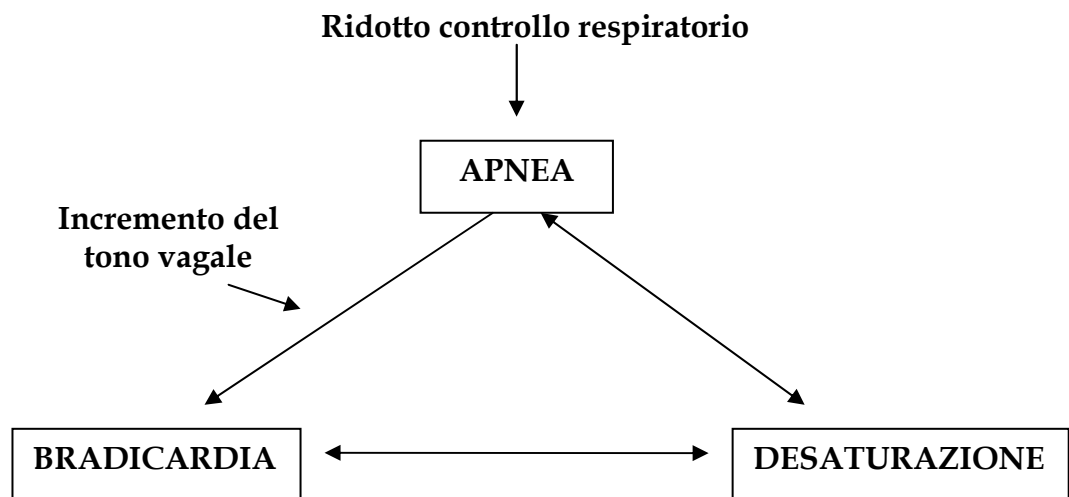


Fig. 6 Rapporti tra i sintomi cardiorespiratori nel neonato

Le apnee centrali derivano dalla depressione dell'attività bulbo-pontina com'è dimostrato dall'assenza completa dell'attività dei muscoli respiratori. Una caratteristica importante nel neonato, ma soprattutto nel prematuro, è che situazioni di frequente riscontro come l'ipossia, ipercapnia e l'acidosi possono rappresentare il fattore scatenante da cui originano episodi di apnea centrale. Ci

accorgiamo quindi come la depressione ventilatoria possa essere la conseguenza di una situazione di ipossia, ma in alcuni casi anche la causa stessa. Anche l'esaltata attività riflessa del neonato prematuro può essere alla base di apnee centrali come nel caso del riflesso di Hering-Breuer, così anche per i riflessi a partenza dalle alte vie respiratorie.

Nelle apnee ostruttive l'assenza di flusso d'aria è determinata dalla chiusura delle alte vie respiratorie come faringe o orifizio laringeo o entrambi a causa della mancanza di forza da parte dei muscoli preposti nel contrastare le pressioni negative inspiratorie (Fig. 7). Normalmente i muscoli deputati a questa funzione sono gli abduzioni e adduttori laringei e il muscolo genioglosso [26]. Un ulteriore elemento di estremo interesse, in particolar modo nel neonato prematuro, è rappresentato dalla mancanza di coordinazione muscolare: normalmente nella dinamica respiratoria i muscoli delle vie aeree superiori si contraggono prima del diaframma ma ciò non si verifica con regolarità nel prematuro ponendolo quindi a maggior rischio di apnee ostruttive. La chiusura di queste strutture con l'adesione delle superfici mucose impone uno sforzo ai muscoli inspiratori ed alla gabbia toracica che il prematuro non è in grado di sostenere [27]. Durante le apnee di natura centrale si associa frequentemente una componente di ostruzione delle alte vie respiratorie e questo favorisce il prolungamento dell'episodio, la comparsa di bradicardia e un grado più elevato di desaturazione.

Apnee di natura prevalentemente ostruttiva o mista si riscontrano frequentemente durante i pasti nei bambini con peso alla nascita molto basso. Nei neonati prematuri i muscoli delle vie aeree superiori non sono ben coordinati durante i pasti [28], in aggiunta alla marcata riduzione della ventilazione che si verifica con l'alimentazione al poppatoio. I fattori responsabili di questa ipoventilazione includono l'attivazione dei chemoriflessi laringei,

deglutizioni ripetute e apnee ostruttive prolungate [29]. Per questo motivo intorno alle 32 settimane di età gestazionale si riscontrano frequentemente desaturazioni durante il pasto consumato al poppatoio, mentre la maturazione della coordinazione fra suzione, deglutizione e respirazione si raggiunge verso le 35 settimane di età gestazionale [30]. Un forte riflesso di suzione e la depressione ventilatoria portano rapidamente a desaturazione e/o bradicardia, anche in bambini che non hanno apnee nel sonno. Neonati con patologie neurologiche spesso presentano episodi di apnea durante il pasto come risultato di una esagerata depressione respiratoria, secondaria all'incapacità di riconoscere situazioni di ipercapnia o ipossiemia durante il pasto [31]. Le apnee correlate con il pasto dovrebbero essere distinte dalle apnee correlate con il sonno, perché riconoscono cause e trattamenti differenti.

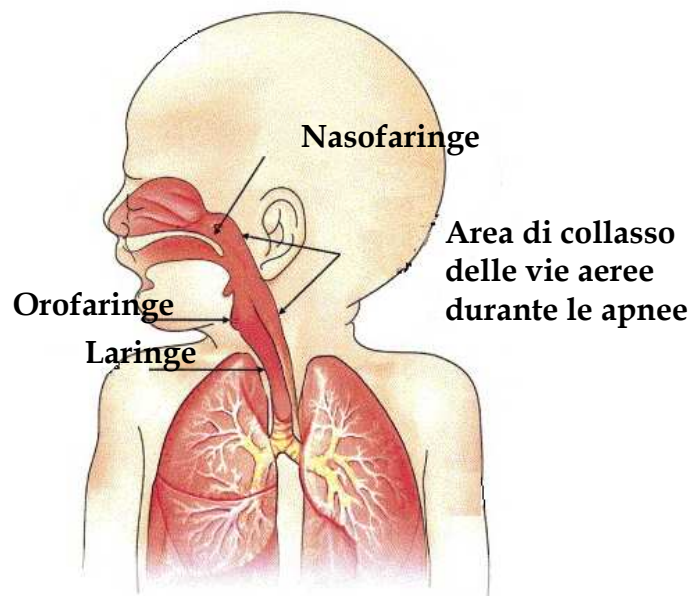


Fig. 7 Rappresentazione delle vie aeree superiori sede di ostruzione

1.4 Fattori Precipitanti

Se da una parte l'immaturità dei centri del respiro è sicuramente alla base delle apnee nel neonato prematuro, non possiamo però trascurare il ruolo di un gruppo consistente di fattori precipitanti [32].

Sicuramente l'apnea può essere scatenata da patologie del sistema nervoso centrale, comprese le emorragie intraventricolari, l'encefalopatia ipossico-ischemica e le crisi epilettiche.

L'apnea è anche un comune segno di presentazione di patologie infettive come le sepsi, o le infezioni da virus respiratorio-sinciziale, dove l'apnea può precedere i comuni sintomi respiratori [27,33].

Anche una temperatura ambientale variabile può influenzare l'abilità respiratoria del neonato. In particolare sono state registrate alterazioni nello schema respiratorio e un maggior numero di apnee per aumenti anche modesti della temperatura ambientale. E' pertanto importante il mantenimento di una stabile temperatura all'interno delle termoculle [34].

Molto lungo è ancora l'elenco dei potenziali fattori precipitanti un quadro di apnea, che comprende anche lo shunt sinistro-destro legato alla pervietà del dotto di Botallo, alterazioni dell'equilibrio idroelettrico o l'ipoglicemia, ma anche le vaccinazioni e un discreto numero di trattamenti farmacologici (es. prostaglandine, narcotici, solfato di Magnesio) [26,32].

L'apnea è stata in talune circostanze attribuita ad una condizione di anemia, basata sulla considerazione che una bassa capacità di trasporto di ossigeno nel sangue può portare a situazioni di depressione respiratoria indotta dall'ipossiemia [13].

L'ostruzione delle vie respiratorie è una causa prevedibile che può verificarsi anche per la flessione del collo del neonato con un'ostruzione da posizione delle vie aeree superiori. La pervietà

nasale può essere alterata da un edema nasale o dalla presenza di secrezioni [35].

I bambini con broncodisplasia sono ad alto rischio di fenomeni di apnea legati alla frequente chiusura delle vie aeree superiori e alla mancata risposta dei chemocettori periferici all'ipossia, in quanto la loro sensibilità sembra essere alterata nelle prime settimane di vita da condizioni di iperossigenazione terapeutica [28].

In ultimo consideriamo il campo su cui si concentra il nostro interesse, vale a dire il rapporto con il reflusso gastroesofageo che continua ad avere un ruolo centrale. Entrambi, apnea e reflusso gastroesofageo, sono di comune riscontro nei neonati e si suppone possano esistere delle reazioni causali tra questi due fenomeni, tanto che nella pratica clinica è frequente l'utilizzo sia di procinetici sia della metoclopramide per il loro trattamento.

Anche una situazione di sovradistensione gastrica può ridurre il volume polmonare al punto da aumentare gli stimoli afferenti vagali causando apnea o bradicardia [29].

1.5 Conseguenze dell'apnea neonatale

1.5.1 Effetti a breve termine

L'apnea da sola non è di per sé un evento pericoloso, ciò che veramente rappresenta un pericolo per il regolare sviluppo del neonato sono le conseguenze ventilatorie e i riflessi cardiovascolari che includono l'ipossia, l'ipercapnia, la bradicardia e le alterazioni della pressione arteriosa. Le tipiche risposte che si osservano nei neonati prematuri sono una riduzione della saturazione dell'ossigeno nel sangue arterioso seguita da un'alterazione della frequenza cardiaca [36]. E' molto importante sottolineare come esista una ampia variabilità interindividuale nella risposta allo stesso tipo di evento. Per quanto concerne la riduzione della

saturazione diversi sono i fattori che ne condizionano l'entità: la durata dell'apnea, le riserve di ossigeno intra-polmonari, il livello di saturazione al momento dell'inizio dell'evento e il tipo di apnea, perché in quelle ostruttive la riduzione della saturazione risulta più importante [37,38]. La bradicardia, invece, consegue all'ipossiemia per l'attivazione dei chemocettori del glomo carotideo, che attraverso le fibre del nervo vago mediano un riflesso che determina la riduzione della frequenza cardiaca [39]. In alcuni casi la bradicardia viene riscontrata anche in assenza di concomitante desaturazione, probabilmente scatenata da un riflesso inibitorio come quello che si osserva quando si inserisce un sondino nasogastrico [33]. Contemporaneamente alla riduzione della frequenza cardiaca vi può essere una caduta della pressione arteriosa, sia diastolica che sistolica, e ciò determina una ridotta velocità di perfusione cerebrale [40]. Nei neonati, e nei prematuri in particolar modo, questa situazione, accompagnata da una ridotta capacità di autoregolazione del flusso cerebrale, pone questi piccoli pazienti, durante gli episodi di apnea prolungata, ad un alto rischio di insulti cerebrali ipossico-ischemici.

1.5.2 Effetti a lungo termine

Gli effetti a lungo termine dell'apnea e della bradicardia sono controversi [41,42]. Gli studi nei prematuri risultano complicati data la coesistenza di altre alterazioni neurologiche, che rende difficile stabilire un nesso causale tra l'apnea ed un ridotto sviluppo neurologico. La maggior parte degli studi condivide il limite di avere come unica fonte degli eventi apnea, desaturazione e bradicardia la documentazione infermieristica che spesso ne sottostima la frequenza.

In uno studio recente [43] però, è stata riscontrata una correlazione tra il numero di giorni con presenza di apnea durante il periodo di

ospedalizzazione e un ridotto sviluppo neurologico a tre anni di età corretta in 175 neonati prematuri con peso alla nascita molto basso. Questo studio non stabilisce se l'apnea ne sia la causa, ma i ricorrenti episodi di ipossia e bradicardia possono essere sufficienti a spiegare la presenza di danni cerebrali permanenti.

Va sottolineato che eventi cardiorespiratori potenzialmente dannosi possono occorrere anche dopo la dimissione dall'ospedale, ma questi possono essere valutati solo attraverso l'utilizzo di un monitor a domicilio. Esistono studi anche in questo senso che dimostrano come bambini che presentano questi segni hanno maggiori probabilità di avere un alterato sviluppo neurologico [44]. In aggiunta a queste considerazioni sembra che l'apnea possa essere un precursore o un evento premonitore di problemi cardiorespiratori durante l'infanzia. Al contrario, sembra ormai certo il fatto che non sussistano legami tra la SIDS e le apnee nel prematuro, anche se la prematurità stessa rappresenta un fattore di rischio riconosciuto [32].

1.6 Trattamento dell'apnea

1.6.1 Strumenti di prima scelta

Nel momento in cui l'episodio di apnea non termini spontaneamente, per evitare il rischio di conseguenze potenzialmente dannose, è necessario intervenire.

La stimolazione tattile è il metodo più comunemente utilizzato in prima battuta: questo semplice intervento genera un'attività neuronale eccitatoria non specifica a livello del sistema nervoso centrale. Inoltre la stimolazione cutanea spesso risveglia il neonato determinando la fine dell'episodio.

Il mantenimento di una temperatura stabile all'interno delle incubatrici è importante nella prevenzione degli episodi di apnea, in

particolare è bene evitare aumenti immotivati della temperatura ambientale [45,46].

Anche posizioni di flessione eccessiva del collo facilitano apnee ostruttive e quindi vanno evitate. La posizione da evitare nel neonato è quella prona perché aumenta il rischio di SIDS.

Nelle apnee correlate con il pasto è utile interrompere periodicamente la suzione per facilitare la respirazione, ma nel caso non sia sufficiente può essere utile una supplementazione di ossigeno attraverso una maschera.

1.6.2 Terapia farmacologica

Da circa trenta anni le metilxantine (aminofillina, teofillina e caffeina) rappresentano il principale presidio terapeutico per il trattamento dell'apnea del prematuro. Si tratta di potenti stimolatori del sistema nervoso centrale [47], tra cui la più utilizzata è la caffeina in quanto presenta il minor grado di tossicità e la più lenta eliminazione [48]. Le metilxantine riducono il numero di apnee attraverso meccanismi multipli come aumento della ventilazione minuto, aumento della sensibilità alla CO₂ e miglioramento del controllo respiratorio. Inoltre aumentano le capacità muscolari, sia del diaframma che dei muscoli respiratori accessori [47].

Le metilxantine sono antagonisti dei recettori dell'adenosina e quindi bloccano la sua funzione a livello cerebrale. L'adenosina è un nucleoside ubiquitario presente in tutti i fluidi corporei e nello spazio extracellulare nel sistema nervoso centrale, il cui ruolo a livello del sistema nervoso centrale del neonato prematuro non è ancora completamente conosciuto [49]. Tra le varie funzioni sembra che l'adenosina svolga un ruolo di protezione durante l'ischemia, ma questo fa sì che l'utilizzo delle metilxantine peggiori il rischio di danno nei neonati in situazioni a rischio di ipossia [50]. Altri possibili effetti si riscontrano sull'alimentazione, la crescita e il comportamento [42]: infatti la teofillina può ritardare lo

svuotamento gastrico nei neonati con peso alla nascita molto basso. Tra gli effetti metabolici la caffeina aumenta il consumo di ossigeno, determina una minore crescita di peso e richiede una più bassa temperatura ambientale per l'omeostasi della temperatura corporea.

1.6.2 Pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) e/o somministrazione di ossigeno

La nCPAP, che può essere indotta tramite maschera o cannula nasale, riduce l'incidenza di apnee di tipo ostruttivo e misto, ma non il numero di apnee centrali. La pressione positiva determina l'apertura di faringe e laringe prevenendo l'eventuale collabimento delle pareti [51]. Anche la capacità funzionale residua è aumentata attraverso l'uso della nCPAP, in tal modo si migliora l'ossigenazione e si allunga il tempo di comparsa di desaturazioni e bradicardie [13]. La nCPAP ha una sua utilità anche nelle apnee centrali perché ne può ridurre la durata, soprattutto di quelle più lunghe, in quanto presentano frequentemente una componente ostruttiva in coda all'evento [13].

Un basso livello di saturazione dell'ossigeno può predisporre i neonati prematuri a più frequenti e prolungate pause respiratorie. Attraverso i suoi effetti sui recettori periferici una ridotta PaO₂ destabilizza il controllo respiratorio favorendo il respiro periodico e le apnee, quindi la somministrazione di ossigeno, anche a basso flusso, può contribuire a ridurre o anche eliminare queste condizioni [52]. Il limite principale di utilizzare l'ossigeno per il trattamento delle apnee è legato all'aumento di rischio per il neonato di sviluppare la retinopatia del prematuro [53].

CAPITOLO 2

Reflusso gastroesofageo nel neonato

2.1 Definizioni

Il termine reflusso gastroesofageo (GER, Fig. 8), puramente descrittivo, si riferisce alla presenza di contenuto gastrico nell'esofago. Il refluire del contenuto gastrico nell'esofago è una situazione fisiologica che si verifica più frequentemente nell'infanzia e diminuisce con l'accrescimento. La maggior parte degli episodi di reflusso sono brevi e asintomatici e non si estendono oltre l'esofago distale. Alcuni motivi costituzionali per cui il reflusso risulta così frequente nell'infanzia sono la posizione distesa del neonato, che favorisce il passaggio retrogrado di materiale liquido ad ogni apertura dello sfintere esofageo, il tipo di alimentazione, esclusivamente liquida, e l'elevato apporto giornaliero di latte che causa distensione gastrica. Infatti il volume di liquidi introdotto da un neonato è circa 180 ml/kg al giorno che corrispondono ad un apporto giornaliero di circa 14 litri in un adulto. Il reflusso gastroesofageo è particolarmente frequente nel neonato prematuro dove si verifica in media dalle tre alle cinque volte ogni ora.

Si definisce invece malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) la presenza di sintomi e segni clinici caratteristici che possono associarsi alla positività di uno o più esami strumentali. Nella maggior parte dei casi la valutazione di questi bambini sintomatici non mette in luce motivi di natura anatomica, metabolica, infettiva o neurologica che possano essere la causa del reflusso stesso, si tratta quindi di una patologia prevalentemente di natura funzionale. La differenza principale risiede nella percentuale di reflussi acidi

che è significativamente maggiore nei neonati con malattia da reflusso (16.5% vs 5.9%), come è stato dimostrato da uno studio di Omari et al. [54].

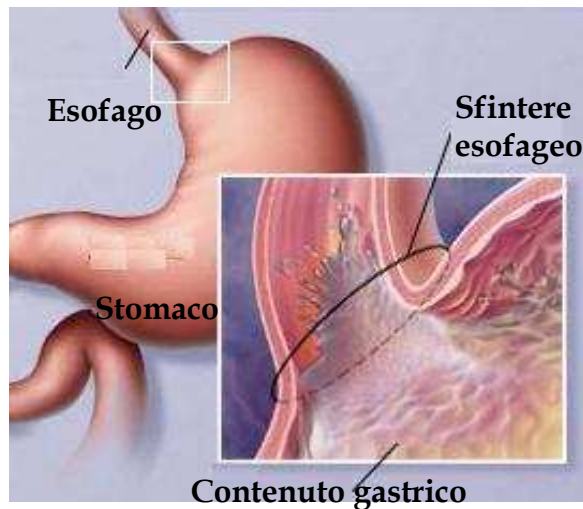


Fig. 8 Nella figura osserviamo come avviene il reflusso attraverso il passaggio nell'esofago del contenuto acido dello stomaco.

2.2 Fisiopatologia

La malattia da reflusso gastroesofageo si sviluppa nel momento in cui il contenuto acido dello stomaco risale in esofago, superando i meccanismi di difesa preposti, e permane per un tempo sufficiente a determinare la classica sintomatologia. Non esiste un'unica causa che possa spiegare questa condizione, si tratta bensì di una patologia multifattoriale che è favorita, soprattutto nel neonato prematuro, da un'immaturità dell'apparato muscolare e da patologie polmonari croniche. Le alterazioni della dinamica respiratoria e l'utilizzo dei muscoli accessori favoriscono lo stiramento del fondo gastrico e l'alterazione del normale rapporto tra la pressione addominale e quella toracica che possono causare un'intempestiva beanza dello sfintere esofageo inferiore.

Innanzitutto è necessario comprendere la funzione dello sfintere esofageo inferiore (LES), che ha un ruolo fondamentale di protezione nei confronti della mucosa esofagea. Fisiologicamente questo sfintere è chiuso per impedire la risalita del contenuto acido dello stomaco e si apre solo in seguito alle deglutizioni che attivano l'onda peristaltica. Questa struttura di natura muscolare è posta a cavallo tra esofago e stomaco, ed è costituita da una componente di muscolatura liscia più interna proveniente dall'esofago distale, e da una componente di muscolatura scheletrica più esterna proveniente dal diaframma crurale, oltre che da fibre muscolari oblique e longitudinali dello stomaco.

L'importanza di questa barriera è data dal fatto che la causa principale del GER è il rilasciamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore (TLESRs). Lo studio di Omari et al. [54], effettuato tramite micromanometria e pH-metria, ha evidenziato che i reflussi avvengono in concomitanza con queste situazioni di rilasciamento. Per quanto riguarda il numero TLESRs, è simile tra neonati con GERD e neonati sani, ma nei primi vi è una percentuale maggiore di reflussi acidi, la cui prevalenza è fortemente influenzata dall'intervallo che intercorre tra i pasti. Sono stati valutati perciò tutti gli elementi che potevano influenzare la frequenza del GER tra cui ne sono emersi due, il volume del pasto e la frequenza dei pasti. Dal momento che la distensione gastrica favorisce i TLESRs, è chiaro come i pasti di volume maggiore faciliteranno il GER; d'altro canto il periodo più interessato dal GER sono i 60 minuti dopo il pasto e quindi un aumento della frequenza determina un maggior numero di TLESRs. I rilasciamenti del LES avvengono attraverso il rilascio di trasmettitori da neuroni mioenterici, non si tratta quindi di classici trasmettitori colinergici né di quelli adrenergici, mentre forti evidenze suggeriscono che si tratti del VIP o dell'ossido nitrico. Possibili spiegazioni per questo inappropriato rilasciamento sono da ricercare nell'immaturità del

sistema nervoso centrale da cui originano riflessi esageratamente esaltati rispetto alla loro normale attività. L'origine di questi riflessi può essere prossimale (esofago) o distale (distensione gastrica).

Un importante elemento che tradizionalmente è stato chiamato in causa nella genesi della malattia da reflusso è una condizione di rallentato svuotamento gastrico: si tratta di un disordine motorio che potrebbe favorire il GER attraverso diversi meccanismi. Infatti un rallentato svuotamento favorirebbe un condizione di distensione gastrica con aumento della frequenza dei TLESRs e della quantità del materiale refluito dallo stomaco nelle fasi successive al pasto. D'altro canto è possibile l'associazione con un'alterata motilità esofagea con riduzione della clearance e, quindi, un aumento del tempo in cui il materiale refluito permane in esofago. In relazione a queste ipotesi vari studi sono però giunti a risultati discordanti. Nello studio di Omari et al. [54] e in quello di Ewer et al. [55] i dati emersi evidenziavano come i neonati con malattia da reflusso non presentassero uno svuotamento gastrico ritardato, mettendo così in dubbio uno dei principali strumenti terapeutici rappresentato dai farmaci procinetici, che aumentano la motilità gastrointestinale.

Sempre per quanto riguarda la motilità gastrointestinale bisogna tenere in considerazione la clearance esofagea, che determina la capacità dell'esofago di eliminare sostanze potenzialmente dannose per la mucosa come il contenuto acido dello stomaco. Per ora esistono pochi studi a riguardo e quello che emerge è che nel neonato prematuro non vi sono alterazioni della peristalsi.

L'acidità gastrica è l'elemento chiave per la genesi della malattia da reflusso, anche se gli elementi presenti nel latte, l'alimento base della dieta del neonato, la tamponano. Per questo motivo molte terapie farmacologiche agiscono a questo livello.

La terapia con le xantine, di frequente uso nei neonati prematuri per via dell'alta frequenza delle apnee, si pensa aumenti la frequenza dei GER in quanto questi farmaci possiedono attività beta-agonista,

che può provocare il rilasciamento della muscolatura liscia intestinale e quindi, ipoteticamente, anche del LES.

Inoltre tutti gli sforzi che possono far aumentare la pressione intra-addominale facilitano la comparsa di TLESRs e quindi di episodi di reflusso.

Anche il tipo di alimentazione può far variare l'acidità gastrica, come evidenziato da uno studio effettuato su 74 neonati [56] nei quali si è dimostrato che il latte materno viene eliminato più velocemente dallo stomaco rispetto ai latti artificiali addensati, facendo sì che il pH gastrico si abbassi più velocemente e favorendo così reflussi acidi. Attraverso questi inoltre il reflusso compie una risalita minore all'interno del lume esofageo.

La posizione assunta dal neonato condiziona in maniera importante la genesi del reflusso tanto da essere uno dei primi presidi terapeutici. La posizione prona è quella in cui vi è minor probabilità di reflusso [57], ma espone il neonato ad un aumentato rischio di SIDS e risulta quindi sconsigliata [58]. La posizione raccomandata è quella sul fianco sinistro che molti ricercatori hanno dimostrato essere altrettanto efficace [59]. Queste variazioni hanno la loro origine nell'anatomia dello stomaco in quanto in posizione prona o sul fianco sinistro lo sfintere esofageo non si trova sommerso dal contenuto gastrico e quindi è minore la probabilità di un reflusso liquido.

In aggiunta alla posizione, il ritmo sonno-veglia influisce sulla genesi del reflusso [56]. In neonati sani la frequenza degli episodi di reflusso si riduce progressivamente quando il neonato passa dalla veglia, al sonno attivo, al sonno indeterminato al sonno tranquillo.

Tabella 1. Possibili fattori che influenzano il reflusso

<u>Motilità</u>
Peristalsi esofagea
Tono LES
Svuotamento gastrico
<u>Acidità gastrica</u>
Secrezioni acide
Alimentazione lattea
<u>Terapie farmacologiche</u>
Xantine
<u>Alimentazione</u>
Tipo di latte
Uso di fortificanti
Frequenza dei pasti
Volume dei pasti
<u>Posture</u>
<u>Ritmo sonno-veglia</u>
<u>Patologie polmonari</u>

2.3 Aspetti Clinici

La presentazione clinica della malattia da reflusso gastroesofageo è molto diversa nella popolazione neonatale rispetto ai bambini più grandi. I sintomi e segni che riscontriamo nei neonati affetti possono essere divisi in tipici e atipici; tra questi ultimi hanno un ruolo centrale quelli respiratori. Alcuni dei sintomi tipici della malattia da reflusso gastroesofageo sono comuni all'allergia alle proteine del latte vaccino, anch'essa molto frequente nei neonati e nei prematuri. Questa condizione, che entra perciò in diagnosi differenziale con il RGE, viene risolta attraverso l'utilizzo di formule specifiche idrolizzate prive delle proteine del latte vaccino. Si è osservato che i neonati con malattia da reflusso gastroesofageo necessitano di un'ospedalizzazione significativamente più lunga

rispetto ad una popolazione di controllo di pari età senza GERD [60].

I sintomi tipici comprendono:

- Rigurgito, si manifesta con la fuoriuscita senza sforzo dalla bocca del materiale refluito che ha raggiunto l'orofaringe. E' forse il sintomo di maggior riscontro nel neonato. Episodi di rigurgito si verificano con una certa frequenza nel neonato, perciò si considerano patologici solamente quando si verificano più di due volte al giorno.
- Vomito, definito come espulsione del contenuto gastrico dal cavo orale che avviene con una certa pressione per via della partecipazione della muscolatura addominale. Si tratta di un segno comune a molte condizioni anche estremamente diverse tra loro, come malformazioni anatomiche, infezioni, disturbi del sistema nervoso centrale, malattie metaboliche e quindi va sempre indagato con attenzione.
- Difficoltà all'alimentazione, si manifesta con il rifiuto del cibo o con la mancata assunzione del pasto. Si pensa che questo sintomo sia legato al dolore provocato dal pasto al passaggio all'interno del canale esofageo, che risulta essere infiammato in corso di GERD.
- Scarso accrescimento ponderale, rappresenta una conseguenza delle difficoltà all'alimentazione, dei frequenti rigurgiti e vomiti. E' stato descritto principalmente nei bambini più grandi, mentre si verifica solo di rado nel prematuro. Khalaf et al. [61] hanno verificato, in uno studio su 150 neonati in terapia intensiva, che non vi è differenza nella crescita tra neonati con malattia da reflusso diagnosticata per mezzo

di pH-metria e neonati sani. Questo può essere in parte spiegato dalla grande attenzione che si presta in terapia intensiva all'apporto calorico giornaliero.

I sintomi atipici sono:

- Apnea, a cui possono far seguito bradicardia e desaturazione. Nel caso di gravi aspirazioni che scatenino episodi di apnea di lunga durata si può osservare anche un quadro di cianosi periorale.
- L'aspirazione del contenuto gastrico nelle vie aeree può determinare vari tipi di problemi respiratori tra cui infezioni ricorrenti. Si osservano anche polmoniti da aspirazione, che sono generalmente eventi drammatici resi evidenti sia dal quadro clinico che radiologico.
- Stridore e tosse possono essere sintomi legati ad un quadro di flogosi delle vie aeree superiori. Se questi sintomi sono correlati con la malattia da reflusso, migliorano in seguito al trattamento del reflusso stesso.
- Bradicardia, la cui origine probabilmente è da ricercare nei riflessi vago-vagali che originano dalle fibre sensitive del nervo vago presenti a livello esofageo oppure dalla stimolazione laringea in caso di reflusso che raggiunga le vie aeree superiori. Ma la bradicardia potrebbe essere secondaria anche all'apnea, ed alla concomitante desaturazione.
- L'anemia è molto frequente nei prematuri e può essere aggravata, nella malattia da reflusso, da un'alimentazione insufficiente per difficoltà alimentari o per episodi di reflusso ripetuti. Anche un quadro di esofagite erosiva può contribuire all'anemia per lo stillicidio ematico dalle lesioni.

- Pianto e irritabilità, segni aspecifici nel neonato e nel prematuro. Possono presentarsi in diversi quadri clinici e richiedono sempre attenzione da parte del medico.
- Opistotono, consiste nell'inarcamento del neonato. Quando si verifica durante il pasto o nel primo periodo post-prandiale rappresenta un segno anch'esso aspecifico.
- ALTE (Apparent life-threatening events), si tratta di episodi caratterizzati dalla combinazione di apnea, cambiamento del colorito cutaneo (cianotico, pallido o anche iperemico), alterazione del tono muscolare (sia ipotonia che rigidità) o insufficienza respiratoria che richiede un pronto intervento medico. Questi eventi possono presentarsi più volte nel neonato e rappresentano un fattore di rischio per la SIDS (Sudden Infant Death Syndrome). Tra le varie cause ipotizzate anche il reflusso sembra essere coinvolto nei casi in cui il contenuto acido gastrico raggiunga l'orofaringe.

2.4 Diagnosi

Il sospetto di reflusso gastroesofageo nasce dal riscontro dei sintomi e segni caratteristici. Molto importante a questo proposito è consultarsi con chi nutre materialmente il bambino, che sia la mamma o l'infermiera del reparto, perché stare a contatto col bambino nel periodo critico del pasto può fornire elementi molto utili. Gli strumenti a nostra disposizione sono diversi. Al momento attuale non sono ancora state formulate linee guida internazionali per la diagnosi di reflusso nel neonato e quindi esiste una certa libertà nella scelta dell'esame ritenuto più idoneo nelle unità neonatali.

Radiografia con mezzo di contrasto: è una tecnica ampiamente utilizzata che prevede la somministrazione per os di un mezzo di contrasto (pasta baritato). Attraverso questo esame è possibile studiare il processo di deglutizione e l'onda peristaltica, nonché la competenza del LES. Lo studio si basa sullo scatto di radiogrammi ripetuti, diventa così possibile visualizzare eventuali episodi di reflusso che si verificano al momento dello studio.

Il principale limite di questo esame è legato alla sua breve durata, comportando un alto rischio di falsi sia negativi che positivi. Infatti la visualizzazione di reflussi durante l'esame non può essere considerata dirimente per la diagnosi in quanto si potrebbe trattare anche di un episodio fisiologico; al contrario neonati con malattia da reflusso potrebbero anche non presentare episodi durante l'esame ponendo l'operatore di fronte ad un falso negativo. E' quindi fondamentale che l'esame sia accompagnato da un'attenta valutazione clinica.

Questo esame ha il vantaggio di evidenziare la presenza di difetti anatomici come malrotazioni gastriche, stenosi pilorica o esofagea e ernie iatali che possono essere causa di GER secondari.

pH-metria esofagea: attraverso il posizionamento di un sondino pH-metrico all'antimonio a livello della porzione distale dell'esofago è possibile studiarne l'esposizione all'acido gastrico. Si tratta di un microelettrodo che registra le variazioni del pH e i cui dati possono essere in seguito analizzati in maniera automatica computerizzata. Sono riconosciuti come episodi di reflusso tutti quei periodi in cui il $\text{pH} < 4$ per un tempo stabilito, generalmente codificato in 15/30 secondi [62]. Molto importante è la posizione del sondino in quanto un suo allontanamento o un avvicinamento eccessivo allo stomaco determinano variazioni del pH notevoli, per questo motivo è importante controllare la posizione attraverso un

esame radiografico. Questa considerazione è ancora più vera nel neonato, e nel prematuro in particolare, dove le ridotte dimensioni fanno sì che anche un piccolo errore risulti notevolmente amplificato. L'esame ha una durata di 24 ore; al termine si può calcolare l'indice di reflusso dato dalla percentuale di tempo in cui il pH è stata inferiore a 4. Questo parametro si è rivelato fedele nel 95% dei pazienti pediatrici con malattia da reflusso gastroesofageo, per cui viene ampiamente utilizzato nella diagnosi del GERD.

Secondo le direttive della North American Society For Pediatric Gastroenterology and Nutrition [63] l'indice di reflusso è da considerarsi patologico nel primo anno di età quando supera il 12%, sopra il 6% nell'età successive. Nei neonati prematuri gli studi sono ancora pochi e non tutti concordi nelle conclusioni. Il valore più frequentemente proposto come soglia è il 5%.

Il principale difetto di questa metodica è rappresentato dall'impossibilità di rilevare i reflussi non acidi, che nel neonato sono molto frequenti a causa dell'alimentazione a base di latte che tampona l'acido gastrico per il 90% del tempo. Anche in neonati che non presentano indice di reflusso patologico è sempre possibile che singoli episodi che raggiungono le vie aeree superiori siano la causa di apnee o polmoniti ab ingestis. Questo problema può in parte essere superato con il posizionamento di più elettrodi anche a livello prossimale che possono così fornire indicazioni sulla presenza di reflussi alti in modo più appropriato.

Endoscopia e Biopsia: l'endoscopia permette sia la visualizzazione che la biopsia della mucosa esofagea. Grazie all'endoscopia e alla biopsia si possono valutare la presenza e la severità dell'esofagite, l'eventuale presenza dell'esofago di Barrett e contemporaneamente si possono escludere altre patologie come ad esempio il morbo di Crohn o esofagiti di natura infettiva. Il riscontro endoscopico di una mucosa apparentemente normale non esclude la possibilità della

presenza di esofagite a livello istopatologico. Questa metodica è oggi utilizzabile anche nei neonati e nei prematuri grazie alla realizzazione di fibroscopi flessibili di calibro ridotto. I neonati devono però essere sedati in quanto si tratta di una manovra invasiva che richiede la collaborazione del paziente. Con questa tecnica non osserviamo direttamente il reflusso ma di quelli che sono i suoi segni caratteristici sulla mucosa esofagea. Tra questi il pallore, l'eritema, erosioni e ulcerazioni e caratteristiche modificazioni dell'epitelio che se presenti hanno un valore predittivo di malattia da reflusso gastroesofageo del 95% [64].

Scintigrafia: si tratta di una tecnica che si basa sulla somministrazione di un radionuclide (Tecnezio 99m) per os e permette lo studio dell'apparato digerente. La localizzazione del radionuclide avviene tramite un contatore di onde gamma, e possono così essere studiate la quantità di reflusso esofageo, l'altezza che il reflusso raggiunge e la velocità di svuotamento gastrico. I vantaggi di questa tecnica sono legati alla non-invasività e al basso grado di radiazioni emesse. D'altra parte si tratta di una metodica non molto diffusa, che richiede una certa esperienza dell'operatore per poter ottenere dei risultati riproducibili; in più il neonato deve rimanere fermo per un periodo di tempo relativamente lungo e quindi necessita di sedazione se si vuole quantificare il tempo di reflusso. Se questa metodica si è dimostrata utile per studiare la gravità del reflusso [65] e lo svuotamento gastrico, non è però così sensibile come la radiografia con mezzo di contrasto nell'identificare alterazioni anatomiche dell'apparato gastroenterico. Documentare la presenza del radionuclide nel polmone rappresenta un segno di avvenuta aspirazione polmonare.

Ultrasonografia: questa tecnica, basata sul riscontro da parte di una sonda degli echi generati dalla trasmissione di ultrasuoni,

permette uno studio sia funzionale che anatomico. Si tratta di una metodica non invasiva, facilmente ripetibile ma fortemente operatore-dipendente che non si è dimostrata particolarmente utile nello studio del reflusso nel neonato principalmente perché il tempo di studio è troppo limitato per poter essere diagnostico: anche nel momento in cui si riscontrasse un reflusso un singolo episodio potrebbe essere fisiologico.

Analisi delle secrezioni oro-faringee: questo semplice test, poco costoso, si è dimostrato utile soprattutto per la diagnosi e il monitoraggio della risposta al trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo. Il principio che ne sta alla base è il riscontro di acido all'interno delle secrezioni oro-faringee proveniente dallo stomaco attraverso episodi di reflusso. Si è dimostrato un test affidabile negli studi condotti da James et al. [66] che però hanno evidenziato alcuni limiti quali l'incapacità di fornire informazioni in merito alla severità del reflusso e alla frequenza e durata degli episodi di reflusso stesso. La metodica si basa sul prelievo di secrezioni oro-faringee a intervalli di tempo regolari che vengono poste su speciali cartine il cui colore vira in base al pH permettendo così di riscontrare facilmente la presenza di acidità.

Manometria: la misurazione delle pressioni e delle loro variazioni all'interno del lume esofageo non si è dimostrata utile né per diagnosticare la causa del reflusso né per determinarne la gravità. Questa tecnica rimane primariamente un utile strumento di ricerca. Diverse sono state le strade percorse dalla ricerca: da un lato è valutato se nel neonato vi fossero pressioni ridotte del LES (che aumentano con l'accrescimento), con risultati contrastanti [67,68], dall'altro sono stati studiati i TLESRs che oggi sono ritenuti la causa principale del GER. Anche le capacità peristaltiche hanno rilevanza nella patologia del GER, soprattutto in riferimento alla

clearance esofagea stimolata da episodi di reflusso, ridotta in bambini con GER di grado severo.

Impedenziometria intraluminale: questa tecnica colma una importante lacuna della pH-metria, alla quale tra l'altro può essere abbinata, in quanto permette di diagnosticare la presenza dei reflussi non-acidi. Sappiamo infatti che nel neonato e nel prematuro in particolare, il tempo in cui il pH gastrico risulta tamponato dalle basi contenute nel latte è estremamente lungo e questo fa sì che esista una importante quota di reflussi non acidi che non viene altrimenti rilevata. Il principio è quello di individuare le variazioni di impedenza elettrica al passaggio di materiale liquido attraverso una serie di canali. L'abbinamento con la pH-metria apre così nuove possibilità di studio riguardo alla malattia da reflusso sia nel neonato che nel prematuro. Le caratteristiche della pH-impedenziometria intraluminale sono trattate nel capitolo 3.

Trattamento empirico: un metodo empirico di diagnosi è quello di iniziare un periodo limitato di terapia per il GER e verificare se esiste un miglioramento del quadro clinico. Questa metodica è ampiamente utilizzata in ambito clinico ma non ancora validata per tutti i tipi di presentazione clinica.

2.5 Trattamento

Gli obiettivi che ci si pone nel trattare la malattia da reflusso gastroesofageo sono quelli di eliminare il quadro sintomatologico, trattare o prevenire le complicanze. Le opzioni terapeutiche, che dipendono in primis dalla severità della malattia, comprendono un trattamento di tipo conservativo, uno di tipo farmacologico e anche uno di tipo chirurgico. Nel neonato prematuro il trattamento

conservativo prevede un cambiamento nella frequenza dei pasti, del tipo di latte assunto e l'assunzione di posture anti-reflusso.

I farmaci oggi utilizzati si basano sul tamponamento dell'acidità gastrica o sulla riduzione della produzione acida o ancora sulla somministrazione di stimolatori della motilità gastrointestinale. L'opzione chirurgica si rende necessaria solo in quei casi che si dimostrino particolarmente resistenti alle altre terapie.

2.5.1 Terapia Conservativa

Latte addensato: l'addensamento del latte materno si effettua prevalentemente con farina di carruba e con carboidrati digeribili come derivati del riso e dei cereali.

La farina di carruba è un galattomannano che non viene digerito dalle amilasi salivari, come avviene invece per i carboidrati digeribili, per questo motivo il suo effetto addensante si protrae anche oltre lo stomaco. Inoltre non altera il quantitativo energetico del latte ed il suo valore nutrizionale. Lo studio di Wenzl [69], effettuato su 14 neonati con sintomi da reflusso tra i quali ricorrenti rigurgiti, dimostrò la riduzione del numero di reflussi nel periodo post-prandiale in seguito ad alimentazione con latte addensato rispetto al latte normale. Metà dei neonati non aveva presentato alcun episodio di reflusso e la risalita media del materiale gastrico era risultata inferiore, favorendo quindi una riduzione degli episodi di rigurgito e dei sintomi respiratori. Una delle critiche principali a questo tipo di alimentazione è che si suppone possa determinare un rallentato svuotamento gastrico ed alterare quindi la clearance esofagea. Il rallentamento dello svuotamento gastrico è ritenuto un fattore favorente la comparsa di reflusso, mentre l'alterazione della clearance esofagea può prolungarne la durata, ma gli studi al riguardo hanno dato risultati contrastanti [69,70].

Posture: osservando i neonati affetti da malattia da reflusso gastroesofageo si è notata una significativa differenza nel quadro

sintomatologico a seconda delle posizioni assunte. Gli studi effettuati in seguito, mediante la pH-metria esofagea, hanno confermato questa osservazione: infatti i neonati hanno un numero di reflussi significativamente minore quando posti in posizione prona rispetto a quella supina. In uno studio [71] eseguito su 60 neonati asintomatici mantenuti nella stessa posizione per 17 ore si è riscontrato un indice di reflusso del 5% nella posizione supina e solo dell' 1% in quella prona. Tra le varie posizioni possibili anche quella sul fianco sinistro si è dimostrata più efficace sia di quella supina e che di quella sul fianco destro, come evidenziato da uno studio effettuato su 24 bambini [72]. In seguito a queste osservazioni la posizione consigliata nei neonati è quella sul fianco sinistro, in quanto la posizione prona, come ampiamente dimostrato in letteratura, aumenta il rischio di SIDS ed è quindi da evitare. I rischi legati alla posizione prona superano infatti i benefici che si ottengono nel trattamento della malattia da reflusso. Esistono molti studi di natura epidemiologica che mostrano la netta riduzione della mortalità neonatale per SIDS da quando è stata diffusa la raccomandazione di evitare di far decubitare i neonati in posizione prona.

Una delle cause principali del reflusso nel neonato è la posizione orizzontale che annulla l'effetto gravitario sul bolo e facilita la permanenza del contenuto gastrico in prossimità dello sfintere esofageo inferiore: in virtù di questa considerazione sono stati effettuati studi che hanno testato l'inclinazione della culla del neonato e il posizionamento su speciali seggioloni. In entrambi i casi non si sono però ottenuti i risultati sperati in quanto il numero degli episodi di reflusso è risultato aumentato. Il motivo di questo risultato è da ricercare nell'aumento della pressione intra-addominale che favorisce il reflusso stesso.

Frazionamento dei pasti: questo semplice accorgimento deriva da quanto osservato in alcuni studi nei quali la distensione gastrica è

ritenuta una delle principali cause dei TLESRs. Aumentando il numero dei pasti contemporaneamente si riduce il volume di ciascuno di essi e quindi il grado di distensione gastrica. Questo diminuisce il numero degli episodi di reflusso e anche la quantità di materiale refluito in esofago. Inoltre, così facendo, si aumentano il tempo in cui il pH gastrico è tamponato generando prevalentemente reflussi non acidi non pericolosi per l'esofago. L'inconveniente principale di questo approccio è rappresentato dall'aumento del numero dei periodi post-prandiali, momento in cui si verificano il maggior numero di episodi di reflusso.

2.5.2 Terapia Farmacologica

Lo scopo delle due principali classi di farmaci utilizzati, i procinetici e gli inibitori dell'acidità gastrica, è quello di ridurre la quantità di reflusso acido a cui l'esofago e le prime vie respiratorie sono esposti, e quindi ridurre la sintomatologia. Gli inibitori dell'acidità gastrica si dividono in farmaci con azione tamponante diretta e farmaci che riducono la secrezione acida. Gli agenti procinetici, invece, aumentano la contrattilità dell'esofago e la pressione dello sfintere esofageo inferiore, riducendo la frequenza dei TLESRs e accelerando lo svuotamento gastrico e la clearance esofagea.

Gli studi nella popolazione neonatale hanno come obiettivo la riduzione della sintomatologia e il miglioramento del quadro pH-metrico.

Inibitori dell'acidità gastrica: tra i farmaci di questa classe i più utilizzati in età neonatale sono gli antagonisti del recettore H₂ dell'istamina ma possono essere utilizzati anche gli inibitori della pompa protonica e gli antiacidi. In considerazione della loro superiore efficacia e del vantaggioso rapporto costo/beneficio gli

agenti antisecretori hanno ampiamente sopravanzato gli antiacidi nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo.

- Antagonisti del recettore dell'istamina (H2RAs)

H2RAs riducono la secrezione acida inibendo il recettore H2 dell'istamina. Questo recettore si trova sulle cellule parietali della mucosa gastrica, la sua attivazione è un importante fattore stimolante la produzione di acido cloridrico. Questa classe di farmaci, che comprende tra gli altri la Ranitidina, la Cimetidina e la Famotidina, si è dimostrata utile anche nei neonati, anche se sono maggiori le conoscenze sull'utilizzo di questi farmaci nei bambini più grandi e negli adulti.

- Inibitori della pompa protonica (IPPs)

IPPs sono i farmaci più efficaci nell'inibire la produzione acida in quanto si legano direttamente alla pompa sodio/potassio che ha un ruolo diretto nella produzione dell'acido cloridrico. Esistono al momento solo un numero esiguo di studi in cui questi farmaci vengono testati su popolazioni pediatriche. Questa categoria di farmaci comprende tra gli altri Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo e Rabeprazolo. L'Omeprazolo, sicuramente quello meglio conosciuto, si è dimostrato efficace in molti casi di pazienti pediatriche refrattari ai trattamenti precedenti, compresi gli H2RAs [73]. In questi bambini si è osservato sia un miglioramento delle condizioni cliniche sia del quadro flogistico evidenziato all'endoscopia [74]. Molto utile potrà essere in futuro l'utilizzo della pH-metria allo scopo di individuare i dosaggi più efficaci valutando la risposta del pH gastrico e l'esposizione esofagea all'acido.

- Gli Antiacidi

Lo scopo degli antiacidi, che agiscono tamponando l'acido presente nello stomaco, è quello di ridurre l'esposizione esofagea al contenuto gastrico altamente acido e quindi potenzialmente dannoso. Come conseguenza si ha un

miglioramento del quadro sintomatologico, del grado dell'esofagite e si possono prevenire i sintomi respiratori. La terapia con antiacidi, sebbene a basso rischio, è utilizzata di rado nel neonato dal momento che si è dimostrata meno efficace del trattamento con H2RAs.

Procinetici: il principale meccanismo attraverso cui il reflusso si realizza è rappresentato dai TLESRs. Sebbene sia stato provato che l'uso dei procinetici determini un aumento della pressione dello sfintere esofageo inferiore, gli studi effettuati hanno fallito nel dimostrare la riduzione del numero di reflussi acidi, suggerendo che non vi sia una riduzione dei TLESRs. Il razionale della terapia con i procinetici è basato sull'evidenza che aumentano la peristalsi esofagea e accelerano lo svuotamento gastrico. Questo rende questi farmaci particolarmente utili in quei bambini in cui i sintomi principali sono rappresentati dai rigurgiti e dal vomito, dove invece i farmaci che inibiscono la secrezione acida presentano un'utilità minore. Di questa classe di farmaci fanno parte la Cisapride, il Domperidone, il Betanecolo e la Metoclopramide; questi farmaci sono stati confrontati tra loro e il più efficace si è dimostrato la Cisapride. Questo farmaco ha un'azione serotoninergica che facilita il rilascio dell'acetilcolina a livello del plesso mioenterico. Trial clinici randomizzati [75] hanno dimostrato la superiorità della terapia con Cisapride rispetto al Placebo nel ridurre l'esposizione della mucosa all'acido e nell'aumentare la clearance esofagea utilizzando la pH-metria come strumento di controllo. Alcuni dei parametri utilizzati per la valutazione sono l'indice di reflusso, la durata media degli episodi di reflusso e il numero di episodi di durata superiore ai cinque minuti. Tra gli effetti indesiderati della Cisapride si riscontrano casi di aritmie, per cui è consigliata una selezione dei pazienti da trattare e un monitoraggio, che preveda il dosaggio ematico del farmaco ed evitare la somministrazione di farmaci che possano interagire con esso.

La Metoclopramide è un agente anti-dopaminergico con un'azione colino-mimetica e con effetti serotoninergici. Gli studi effettuati per testare l'efficacia di questo farmaco [76] hanno avuto risultati contrastanti. Questo farmaco presenta effetti collaterali non infrequenti come parkinsonismo e discinesie tardive.

Fatte queste considerazioni si può concludere che i procinetici trovano indicazione in quei pazienti in cui i sintomi principali sono il vomito, lo scarso accrescimento ponderale, i sintomi di tipo respiratorio e nei bambini che non hanno tratto giovamento dalla terapia conservativa o dai farmaci antisecretori.

2.5.3 Terapia Chirurgica

L'opzione chirurgica viene presa in considerazione ogni qualvolta vi sia un fallimento da parte della terapia medica. Attraverso le tecniche chirurgiche si procede a serrare il LES e prevenire il reflusso del contenuto gastrico. La tecnica più utilizzata dai chirurghi è la funduplicatio secondo Nissen, che recentemente è stata anche eseguita per via laparoscopica con risultati paragonabili alla stessa tecnica eseguita a cielo aperto, ma con un minore tempo di ospedalizzazione. E' importante sottolineare che questo intervento presenta una frequenza di revisione chirurgica più elevata se eseguito nei primi mesi di vita [77] in seguito alla formazione di aderenze cicatriziali che creano ostruzioni sia a livello esofageo che intestinale [78]. Molti, se non la maggioranza, dei pazienti che necessitano di un intervento chirurgico presentano anche lesioni neurologiche. I risultati ottenuti su questi pazienti sono comparabili con quelli ottenuti su pazienti senza questo tipo di lesioni.

Uno studio sulla velocità di svuotamento gastrico precedente all'intervento di funduplicatio può essere molto utile per

determinare quali pazienti possano necessitare di una concomitante antroplastica gastrica, anch'essa eseguibile per via laparoscopica.

2.6 Rapporto tra reflusso e apnea

L'apnea nel neonato prematuro è un evento, come abbiamo già visto nel capitolo precedente, estremamente comune che trova in molti casi risoluzione con la terapia con xantine. L'utilità della teofillina e della caffeina nel ridurre la frequenza delle apnee è stata documentata in numerosi trial clinici [79], ma nessuno di questi farmaci è in grado di eliminare le apnee nella totalità dei pazienti. Questa incompleta efficacia ha stimolato i clinici a considerare che almeno alcune apnee, definite come xantino-resistenti, potrebbero essere il risultato di condizioni, che non sono correlate ad anomalie del controllo centrale del respiro, come ad esempio il GER.

Il legame che sussiste tra l'apnea e il reflusso gastroesofageo nel neonato prematuro è innanzitutto di tipo clinico, in quanto entrambi questi eventi si osservano più frequentemente nel periodo post-prandiale. Da un punto di vista fisiopatologico esiste la necessità di comprendere l'origine delle apnee resistenti alla terapia con le metilxantine.

Numerose ipotesi sono state formulate a riguardo:

- Un elemento comune tra lo sfintere esofageo inferiore e le vie aeree superiori è rappresentato dal fatto che tutti sono innervati dalle fibre del nervo vago che provengono dal nucleo del tratto solitario localizzato a livello del midollo allungato [80]. In realtà pochi dettagli si conoscono circa i cambiamenti che avvengono durante la maturazione di queste strutture nervose, ma esistono ipotesi secondo le quali stimoli legati al reflusso potrebbero attivare circuiti riflessi, iperattivi nel neonato prematuro, con chiusura secondaria delle vie

aeree superiori. La chiusura delle vie aeree determinerebbe apnee ostruttive e miste e questo potrebbe così spiegare la loro maggiore frequenza. D'altra parte un sistema nervoso autonomo ancora immaturo può dare vita a sequenze apnea-reflusso per una contemporanea o sequenziale attivazione dei muscoli respiratori e un rilasciamento del LES.

- Nei casi in cui i reflussi sono particolarmente elevati e raggiungono faringe o laringe si possono attivare dei riflessi di protezione delle vie aeree superiori, riflessi che originano dalla stimolazione dei recettori presenti sulla mucosa di queste strutture. Questa ipotesi è supportata da studi [81] effettuati su animali in cui viene dimostrato come l'instillazione di piccole quantità di liquidi nel laringe determina la stimolazione dei recettori laringei scatenando le apnee.
- Le apnee, in particolare quelle ostruttive, rappresentano un fattore stressante per il neonato e come per tutti gli eventi stressanti la risposta è legata al rilascio in circolo di catecolamine. Queste agiscono a livello della muscolatura liscia dell'apparato gastroenterico provocandone un rilasciamento, e così avviene anche a livello del LES dove il rilasciamento è alla base dei reflussi. Questa è un'ipotesi che può spiegare quelle situazioni in cui l'apnea precede il reflusso.
- Nello studio di Arad-Cohen et al. [5,82] fu riscontrato che le apnee che correlavano temporalmente con il reflusso nel 93% dei casi lo precedevano, ponendo il sospetto che fosse l'apnea il fattore scatenante il reflusso. Infatti è noto che durante gli episodi di apnea ostruttiva la pressione intra-addominale si eleva mentre contemporaneamente si riduce in maniera progressiva quella toracica fino a livelli di -50/-70 cm H₂O. Questo gradiente pressorio può creare un effetto di

risucchio determinando la risalita del contenuto gastrico in esofago. Questo meccanismo è già stato supposto essere la causa del GER nei soggetti adulti affetti da sindrome delle apnee ostruttive del sonno ed è stata valutata anche l'efficacia della terapia con una pressione positiva continua nelle vie aeree per ridurre gli episodi di reflusso [83,84].

- Studi recenti su animali [85] hanno descritto l'importanza delle forze adesive mucosali nel mantenimento della pervietà delle vie aeree superiori. Questi esperimenti hanno dimostrato che una volta verificatasi la chiusura delle vie aeree, le forze mucosali di superficie, se sufficientemente elevate, possono impedirne la susseguente riapertura e promuoverne un avvicinamento. Dal momento che queste forze dipendono dal grado di infiammazione della mucosa, è possibile che il reflusso sia la causa della flogosi nelle alte vie respiratorie e quindi in ultima analisi determini un quadro di apnee ostruttive. Per ora questa rappresenta solo un'ipotesi, ma se fosse dimostrata l'apnea e il reflusso potrebbero essere sì correlati, ma non con un legame sequenziale.

CAPITOLO 3

Polisonnografia e pH-impedenziometria

3.1 Polisonnografia

La polisonnografia è un'indagine strumentale che permette lo studio simultaneo di più parametri quali: l'attività respiratoria, comprendente il flusso oro-nasale e i movimenti toraco-addominali, l'attività elettrica encefalica, la saturazione dell'ossigeno nel sangue arterioso e la frequenza cardiaca ed inoltre una videoregistrazione del paziente. Grazie a tutte alle informazioni che si ottengono è possibile indagare l'eventuale comparsa di apnee (interruzione del flusso oro-nasale e/o dei movimenti toraco-addominali) con associati eventi quali bradicardia e/o desaturazione.

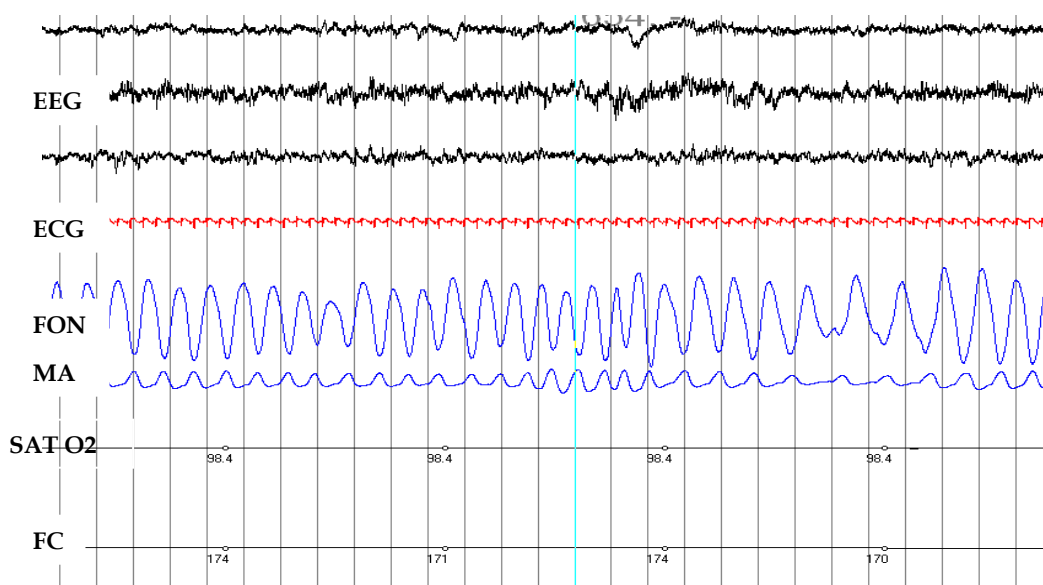


Fig. 9 Tracciato polisonnografico (Dall'alto: EEG: elettroencefalogramma, ECG: elettrocardiogramma, FON: flusso oronasale, MA: movimenti addominali, SAT O2: saturazione dell'ossigeno, FR: frequenza cardiaca)

3.1.1 Monitoraggio del respiro

Lo studio polisonnografico può essere utilizzato nella valutazione dell'apnea nel neonato ed anche nel prematuro, per differenziarne il tipo prevalente e per verificare se vi è una correlazione con episodi di desaturazione o alterazioni del ritmo cardiaco. Anche per neonati che presentino episodi di ALTE, seppur non raccomandato come esame di primo livello, vi è consenso internazionale nel ritenere che lo studio polisonnografico sia utile per meglio valutare la presenza ricorrente di episodi di apnea e di suoi correlati clinici.

Esistono molti strumenti per studiare il respiro nei neonati: la scelta di quale utilizzare dipende dal compromesso tra l'invasività dello strumento e l'accuratezza diagnostica. Questi presidi vengono divisi in due categorie:

- i sensori di flusso, applicati di fronte all'apertura delle vie aeree,
- le fasce, applicate sul torace e/o addome per valutarne le escursioni

- Sensori di flusso

- 1) Pneumotacografo

Rappresenta il gold standard per la misurazione del flusso d'aria. L'elemento base consiste in una resistenza inserita tra due cilindri posizionati davanti all'origine delle vie aeree. Come il flusso d'aria attraversa l'elemento di resistenza si verifica una caduta di pressione, che è misurata da un trasduttore di pressione differenziale, collegato con il pneumotacografo sull'altro lato dell'elemento di resistenza, che è calibrato per leggere in unità di flusso. Per misurare accuratamente il flusso, tutta l'aria deve passare attraverso il pneumotacografo. Nel caso il neonato respiri spontaneamente il pneumotacografo deve essere incorporato in una maschera nasale e/o orale che viene sigillata intorno al naso e alla bocca del bambino. Nel caso invece di un

neonato ventilato artificialmente si può collegare direttamente al tubo endotracheale attraverso un tubo cuffiato. Sebbene questo rappresenti il gold standard bisogna fare particolare attenzione alle perdite d'aria legate all'applicazione non ottimale della maschera facciale non predisposta a studi di lunga durata soprattutto nei neonati in respiro spontaneo. Piuttosto la stimolazione facciale provocata dall'applicazione della maschera può provocare delle alterazioni del pattern respiratorio nel neonato stesso[86].

2) Termistor e termocoppia

Si tratta di trasduttori sensibili alle variazioni di temperatura che si realizzano sia in fase espiratoria, quando l'aria calda incontra il trasduttore, che in quella inspiratoria quando al contrario l'aria dell'ambiente lo raffredda: si possono così riconoscere entrambe le fasi del respiro. La sua localizzazione deve essere di fronte alle vie aeree ed è meglio tollerato del pneumotacografo e quindi più adatto agli studi che necessitano di un lungo periodo di osservazione. Sebbene ampiamente utilizzato per riconoscere situazioni di respiro superficiale, molti studi hanno dimostrato la sua bassa sensibilità nella valutazione quantitativa del flusso [87]. Molto più valido è il suo utilizzo da un punto di vista qualitativo per documentare la presenza o l'assenza di flusso, come avviene nell'apnea. Inoltre può essere abbinato a sensori che valutano il movimento della gabbia toracica per poter effettuare una distinzione qualitativa delle apnee.

3) Anemometro con filo riscaldato

Si tratta di applicare una maschera facciale, come per il pneumotacografo, in cui però il trasduttore è formato da un cilindro contenente un filo riscaldato elettricamente sensibile alle variazioni di temperatura generate dal passaggio dell'aria.

4) Valutazione della CO₂

Il livello di CO₂ espirata era inizialmente incorporata in molti laboratori che studiano il sonno e può essere utilizzata anche con lo scopo di valutare la presenza del flusso d'aria. Questa metodica ha solamente finalità quantitative per valutare la presenza o l'assenza di flusso d'aria e quindi uno stato di apnea.

- Sensori di movimento della gabbia toracica

- 1) Impedenza

Utilizzando due elettrodi posizionati su ogni lato del torace, sopra e sotto l'inserzione del diaframma, è possibile monitorare le variazioni di impedenza elettrica che si verificano nella gabbia toracica durante la respirazione. Queste misure sono basate sul principio che l'aria ha un più alto livello di impedenza elettrica rispetto ai tessuti. Un piccolo quantitativo di corrente viene fatta passare attraverso il corpo, gli elettrodi registrano le variazioni di passaggio di corrente legate, in fase di inspirazione, all'aria che riempie il polmone. Questo tipo di misurazione permette di distinguere le apnee centrali da quelle ostruttive. Può però capitare che in corso di apnee ostruttive l'aria si muova avanti e indietro all'interno dei polmoni seguendo gli sforzi muscolari e questo può generare un tracciato in cui la respirazione appare normale creando un falso negativo.

- 2) Pletismografia di induttanza respiratoria

Consiste di una o due fasce posizionate intorno all'addome e/o alla gabbia toracica. Si tratta di bande elastiche capaci di seguire i movimenti respiratori. Queste fasce contengono un filo a schema sinusoidale in cui si registrano cambiamenti dell'induttanza con lo stiramento in inspirazione e l'allentamento in espirazione. Sono importanti strumenti di misurazione del respiro che permettono di distinguere, se abbinate ad uno strumento di misurazione del flusso d'aria, le

apnee centrali (dove non si registrano movimenti del torace) a quelle ostruttive (dove i movimenti permangono ma vi è assenza di flusso d'aria). Questo strumento è particolarmente utile nella popolazione pediatrica perché non richiede collaborazione. Alcuni studi hanno dimostrato la sua efficacia anche modificando la posizione del neonato e durante le variazioni dello stato del sonno.

3.1.2 Valutazione dei livelli di ossigeno nel sangue

Un'accurata stima dei livelli di ossigeno nel sangue ha un ruolo chiave nel neonato. Un catetere può essere utilizzato in terapia intensiva per ottenere la misurazione dei livelli di ossigeno più accurata possibile. Si tratta però di una tecnica invasiva che può essere utilizzata solo per tempi limitati, mentre nei prematuri è necessario monitorare la saturazione di ossigeno a lungo vista le frequenti variazioni che si osservano in risposta alle pause del respiro. E' quindi necessario l'utilizzo di strumenti non-invasivi.

1) Pulsossimetria

Può essere utilizzata durante l'ospedalizzazione per documentare gli episodi di ipossia, che si possono associare alle apnee, ma anche quelli di iperossia che possono contribuire allo sviluppo della retinopatia del prematuro [88]. Gli strumenti sono semplici da utilizzare, non richiedono calibrazione o riscaldamento della cute e provvedono a dare informazioni immediate riguardo l'ossigenazione. Si tratta di un sensore che può essere posizionato sia sul piede che sulla mano del neonato. Il sensore emette luce a due lunghezze d'onda separate: 660 nm (rossa) e 940 nm (infrarossa). L'emoglobina ossigenata differisce da quella deossigenata nella quantità della luce rossa e infrarossa assorbita in ogni spettro. Sul lato opposto del sensore

è posto un ricevitore che misura la quantità di luce che passa attraverso i tessuti senza essere assorbita. Può essere così calcolata la quantità di luce che è stata assorbita, e di conseguenza la percentuale di emoglobina che è saturata con l'ossigeno. Talvolta si riscontrano dei falsi positivi, in cui scatta l'allarme collegato ad un basso livello di saturazione del sangue senza che in realtà questo si verifichi, determinato da una perdita di segnale da parte del sensore.

2) Monitoraggio transcutaneo di O₂ e CO₂

Si esegue posizionando un elettrodo separato dalla cute da una membrana semipermeabile. Viene misurato l'ossigeno che attraversa la cute per diffusione. E' necessario posizionare il sensore su un'area della cute sottile e in cui vi sia una ricca rete di capillari. Per i neonati i punti più sensibili sono l'addome e il torace. Anche in queste condizioni la tensione di ossigeno transcutanea non si correla adeguatamente con la pressione parziale di ossigeno arteriosa soprattutto ad alti e bassi livelli, a meno che il letto vascolare non sia riscaldato ad una temperatura di 43-44 gradi.

Sebbene il riscaldamento non è un elemento critico per la valutazione della tensione di CO₂ transcutanea, elettrodi riscaldati si sono mostrati più efficaci. Il vantaggio di questo sistema è legato ad un monitoraggio continuo rispetto alla pulsossimetria in cui è intermittente, mentre i limiti sono legati all'incapacità di riconoscere rapide variazioni nella saturazione ematica che possono verificarsi in corso di apnea e alla necessità di ricalibrare ogni poche ore il monitor poiché è necessario spostare gli elettrodi per evitare scottature.

3.1.3 Monitoraggio della frequenza cardiaca

E' utilizzato per valutare alterazioni istantanee nella frequenza cardiaca che possono essere determinate anche dalle apnee. Tre elettrodi sono generalmente posizionati sul neonato (braccio destro, braccio sinistro e gamba sinistra). Il calcolo della frequenza avviene tramite algoritmi che vanno a misurare le onde R, riconoscendo il complesso elettrocardiografico QRS. Questo monitoraggio non è impostato per ricercare alterazioni del ritmo e non fornisce tutte le informazioni che solo un ECG o un esame Holter può fornire.

3.1.4 Elettroencefalogramma

Tra le varie opportunità offerte da uno studio polisonnografico vi è anche la possibilità di applicare elettrodi per la valutazione dell'attività elettrica cerebrale. Le piccole dimensioni del neonato, e del prematuro in particolare, non permettono di applicare lo stesso numero di elettrodi che vengono usati nell'adulto. Si possono però avere informazioni sul tipo di sonno del piccolo e quindi correlare ad esempio la presenza di apnee nei diversi periodi e valutare il risveglio, evento che frequentemente determina la cessazione di un'apnea del prematuro.

Uno studio di Sanchez I. et al. [89] ha valutato il tempo trascorso dai neonati nelle diverse fasi del sonno:

- Attivo o REM (rapid eye movement) in cui il neonato trascorre circa il 55% del suo sonno,
- Tranquillo o non-REM a cui corrisponde circa il 40% del sonno,
- Indeterminato, per il restante 5% .

Inoltre lo stesso studio ha verificato in quale fase del sonno avviene il maggior numero di apnee: la fase maggiormente interessata è risultata quella del sonno attivo. Sarà interessante in futuro approfondire la correlazione tra il riscontro di alterazioni

polisonnografiche in neonati con apnea e cianosi e il loro sviluppo neurologico in studi di lunga durata.

3.2 pH-impedenziometria

La pH-impedenziometria è una nuova metodica capace di registrare sia il pH presente in esofago che le variazioni di impedenza elettrica. Si ottiene pertanto un numero elevato di informazioni che permettono il riconoscimento di tutti i reflussi che avvengono durante il periodo di registrazione ed anche una loro caratterizzazione chimico-fisica, nonché l'altezza raggiunta da ogni reflusso.

Questa metodica ha aperto nuove frontiere nello studio della malattia da reflusso gastroesofageo nel neonato, dato che la maggior parte degli episodi non veniva riconosciuta dalla sola pH-metria.

L'impedenziometria è il solo metodo registrazione che ha un'alta sensibilità per il riconoscimento di tutti i tipi di reflusso (liquidi e gassosi, alti e bassi). Mentre per la caratterizzazione dell'acidità è fondamentale la presenza del sensore pH-metrico. Questo rende la combinazione delle due metodiche migliore di ognuna delle due prese singolarmente nel rilevamento e nella caratterizzazione di ogni singolo episodio.

3.2.1 pH-metria

Questa tecnica si avvale di un catetere sul quale è posizionato un elettrodo di antimonio capace di misurare la concentrazione di idrogenioni e, quindi, le variazioni di pH. Il catetere viene posizionato attraverso le narici in esofago dove vengono registrati i

valori di pH all'interno del lume. Inoltre è permesso il suo utilizzo in neonatologia dalla possibilità di disporre di cateteri sottili e flessibili.

Il riscontro di periodi di acidificazione permette una diagnosi diretta di episodi di reflusso acido e la quantificazione dell'esposizione all'acido dell'esofago distale [90]. Per questi motivi il monitoraggio pH-metrico si è affermato come strumento di prima linea per la diagnosi del reflusso gastroesofageo in pediatria. I criteri utilizzati correntemente per definire un episodio di reflusso acido sono: una soglia di pH inferiore a 4, una durata dell'episodio di almeno 15 secondi e una latenza minima fra due episodi di reflusso distinti di 30 secondi.

Vari tentativi sono stati fatti per migliorare la validità di questo test e diversi limiti sono stati riconosciuti. Il principale è quello di non riconoscere gli episodi di reflusso lievemente acidi o non acidi. Anche questi reflussi possono determinare sintomi sia esofagei che extra-esofagei. Il pH dell'esofago è fisiologicamente compreso tra 5 e 6.8, quindi all'interno di questi valori non è possibile rilevare da parte della sola pH-metria se sono in corso episodi di reflusso. Questa situazione si verifica soprattutto nei neonati quando il pH gastrico è tamponato dal latte. Questo avviene per circa il 90% del tempo vista la composizione dei pasti e per la loro frequenza. La semplice pH-metria è anche incapace di valutare l'altezza raggiunta dal reflusso in quanto è presente solamente un elettrodo, che è posto nella parte terminale dell'esofago. Con fini di ricerca sono stati realizzati anche pH-metri che presentano un sensore prossimale che permette di riconoscere i reflussi acidi che raggiungono il faringe. Si ipotizza infatti che i reflussi che raggiungono il faringe siano alla base dei sintomi respiratori che si riscontrano in alcuni pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo. Inoltre la pH-metria non ci fornisce informazioni sul volume del contenuto refluito, in

quanto i valori registrati in caso di un episodio di reflusso con pH acido sono identici sia per un volume di pochi ml che per volumi maggiori.

La causa riconosciuta come la più frequente di fallimento nella scoperta di episodi di reflusso è una durata troppo corta (<15 secondi). Al contrario la presenza di falsi positivi è legata ad una errata interpretazione delle deglutizioni con caduta del pH oppure per la presenza di oscillazioni continue del pH intorno a 4, determinate da movimenti del corpo o dal respiro, senza che in realtà si siano verificati reali episodi di reflusso.

3.2.2 Impedenziometria

Questa nuova metodica si basa sulla misurazione del valore di impedenza elettrica all'interno del lume esofageo L'impedenza, che altro non è che l'inverso della conduttanza, ad un flusso di corrente presente tra due elettrodi, dipende dalla conduttività elettrica dell'ambiente circostante (la mucosa, il contenuto luminale, lo spessore della parete) e dalla sezione dell'area attraversata. Si tratta di un esame invasivo, che utilizza un sondino posto in esofago attraverso le narici. Su questo sondino sono collocati degli elettrodi, che, a due a due, formano dei canali capaci di registrare le variazioni di impedenza. Questo metodo permette il riconoscimento degli episodi di reflusso gastroesofageo grazie al cambiamento della resistenza elettrica che si verifica durante il passaggio di un flusso di corrente quando un liquido e/o un gas si muove tra i canali. Il catetere presenta il primo canale a livello faringeo mentre l'ultimo nell'esofago distale; Ogni canale è formato da due elettrodi separati da 1,5 cm l'uno dall'altro che registrano i valori di impedenza elettrica e genera un tracciato distinto.

L'impedenziometria permette di riconoscere i movimenti del bolo all'interno dell'esofago e la loro direzione, orale o aborale. Il

reflusso gastroesofageo presenta un andamento tipico del tracciato impedenziometrico. Si registra una caduta della curva impedenziometrica con una progressione retrograda dai canali distali a quelli prossimali [94]. La fine di un episodio di reflusso è determinata da un ritorno del valore di impedenza al 50% del valore iniziale, in quanto questo corrisponde ad una eliminazione del 90% del materiale refluito.

Questa metodica permette di differenziare anche la qualità del bolo che può essere liquido ma anche gassoso. La comparsa di un bolo liquido refluito in senso retrogrado è definita come una riduzione di impedenza pari al 50% del valore base [91], in quanto la resistenza di un liquido al passaggio di corrente è estremamente bassa. Al contrario un bolo gassoso, che presenta una conduttività elettrica estremamente bassa, aumenta l'impedenza.

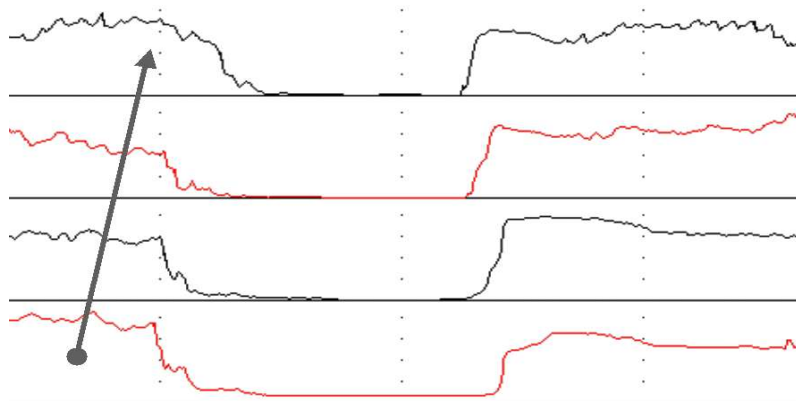


Fig. 10 Tipico tracciato impedenziometrico di un reflusso gastroesofageo. In questo caso il reflusso raggiunge tutti i canali come vediamo dalla riduzione dell'impedenza in tutti i tracciati.

Attraverso l'impedenziometria non è però possibile determinare il pH del contenuto refluito, che invece si può riconoscere attraverso il sensore all'antimonio. La combinazione delle due tecniche si realizza con la collocazione dell'elettrodo all'antimonio all'interno del canale distale a circa tre cm dallo sfintere esofageo inferiore.

Nel Novembre del 2002 è stato organizzato un workshop a cui hanno preso parte 11 specialisti nel campo della malattia da reflusso gastroesofageo per discutere delle tecniche correntemente utilizzate per la misura del reflusso: nella review che ne scaturì [92] si concluse che la pH-impedenziometria è il solo metodo di registrazione che può determinare con un'alta sensibilità gli episodi di reflusso di tutti i tipi (acidi e non acidi, liquidi e gassosi), in particolare nei neonati dove la pH-metria perde la maggior parte dei reflussi, soprattutto nella prima ora dopo il pasto, quelli cioè debolmente acidi e non acidi così frequenti per effetto dell'azione tamponante della dieta.

Il suo utilizzo si è rivelato particolarmente efficace in quei soggetti che presentano sintomi di tipo respiratorio, che possono essere spiegati sia da episodi di reflusso acido che non acido. A questo scopo è molto importante valutare l'altezza raggiunta dai singoli reflussi, informazione che solo l'impedenziometria è in grado di fornire.

La frequenza totale degli episodi di reflusso è un importante indicatore della competenza delle barriere antireflusso ed piuttosto rilevante quando si voglia valutare l'efficacia delle terapie volte a migliorare l'efficacia di tali barriere. [93]

Molta attenzione merita la collocazione degli elettrodi al fine di ottenere un reale riconoscimento degli episodi di reflusso. Si ritiene che il sensore più distale dei canali impedenziometrici dovrebbe essere a 1-2 cm dal margine dello sfintere esofageo inferiore. Questo è giustificato dalla necessità che la caduta di impedenza si verifichi in almeno due canali affinché sia riconosciuta come un reflusso. Un episodio di reflusso è infatti riconosciuto come tale quando vi è una riduzione improvvisa di impedenza in due canali adiacenti. Considerando che un canale è compreso tra due sensori che distano tra loro 1,5 cm, l'altezza del reflusso dallo sfintere esofageo deve essere appunto di circa 5 cm. Va sottolineata

l'importanza della posizione del sondino in esofago, che può essere verificata con una radiografia del torace, per evitare di sotto o sovrastimare gli episodi di reflusso. Questo vale soprattutto nei neonati, e nei prematuri in particolare, dove le distanze sono molto ridotte rispetto all'adulto.

Anche una deglutizione viene riconosciuta attraverso l'impedenziometria in quanto il passaggio del bolo in senso aborale provoca la caduta del segnale prima nei canali prossimali e successivamente negli altri in maniera diametralmente opposta a quanto si verifica nei reflussi.

3.2.3 Categorie di reflusso e deglutizione

Per la caratterizzazione degli episodi di reflusso è fondamentale la combinazione delle due tecniche, in quanto la registrazione impedenziometrica permette di riconoscere tutti i reflussi che avvengono, mentre il valore di pH è definito solamente dalla pH-metria che fornisce le informazioni necessarie a una differenziazione qualitativa.

- Reflusso acido

Il valore di pH all'interno del lume esofageo, affinché un reflusso sia considerato acido, deve scendere sotto le 4 unità. L'uso combinato della pH-impedenziometria ovvia alla necessità di usare criteri di durata troppo stringenti per definire un episodio di reflusso acido, necessari nella pH-metria per il rischio di falsi positivi. L'impedenziometria stessa permette di valutare se vi è un reale refluire dalla cavità gastrica o se si tratta di oscillazioni di materiale all'interno del lume dell'esofago.

Una situazione particolare si registra quando il pH esofageo si trova sotto 4 e si verifica un secondo episodio di reflusso. Questo tipo di reflusso è riconoscibile solamente attraverso l'uso

combinato della pH-impedenziometria. Esso si verifica nel momento in cui un episodio di reflusso avvenga prima che la clearance esofagea abbia liberato il lume dal contenuto del reflusso precedente e quindi il pH sia risalito ai valori fisiologici. Questo fenomeno è particolarmente importante in pazienti con ernia iatale in quanto descrive una condizione di ridotta capacità di clearance esofagea [94].

- Reflusso non acido

In questa categoria sono raggruppati due tipologie di reflusso: quelli definiti debolmente acidi e quelli debolmente alcalini. La definizione di un reflusso acido è data da un valore di pH inferiore a 4 con una durata minima di 4 secondi con l'utilizzo combinato delle due tecniche. Con la pH-impedenziometria si è riscontrato che utilizzando questi criteri il numero degli episodi che si verifica nel neonato è sottostimato di circa i due terzi nel periodo postprandiale [54]. Questo avviene per l'effetto tampone del latte e per la frequenza elevata dei pasti. La terminologia utilizzata per descrivere gli episodi di reflusso che sono riconosciuti solo grazie all'impedenziometria, e in cui il valore più basso di pH raggiunto è compreso tra quattro e sette, è appunto quella di reflusso debolmente acido. Il valore di pH pari a 7 è stato scelto come limite superiore, perché ogni riduzione del pH è correlata alla presenza di acido. Ma non vi è un consenso unanime da parte degli esperti: alcuni ritengono più corretto utilizzare come limite superiore 6,5. Solo l'utilizzo combinato della pH-impedenziometria permette di valutare correttamente gli episodi di reflusso debolmente acidi.

Il valore soglia di pH che distingue i diversi tipi di reflusso è quindi 7, sopra il quale i reflussi vengono definiti debolmente alcalini. In molti casi il pH esofageo è compreso fra 5 e 6 e non è modificato dal reflusso riconosciuto dall'impedenziometria.

Questa situazione è di frequente riscontro soprattutto nei bambini. Nei neonati è anche frequente che il pH gastrico sia maggiore di quello esofageo e diventa più complicato definire il tipo di reflusso [54]. La questione riguarda la differenziazione tra reflussi in cui vi è un aumento del pH e che quindi potrebbero essere considerati debolmente alcalini, ma che permane sotto le sette unità e quindi hanno anche caratteristiche di debole acidità. Queste considerazioni hanno frequentemente indotto gli studiosi a raggruppare le due tipologie di reflusso sotto il termine di reflussi non-acidi.

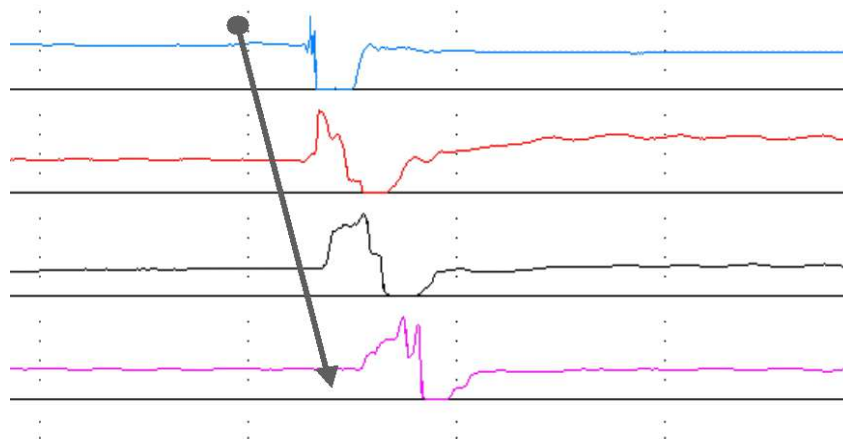


Fig. 11 Tipica tracciato determinato da una deglutizione in cui la riduzione dell'impedenza elettrica è registrata prima nei tracciati prossimali e a seguire negli altri.

- Deglutizione

L'impedenziometria permette anche di riconoscere le deglutizioni che avvengono durante il periodo di studio e che presentano un tracciato diametralmente opposto a quello di un reflusso in quanto la caduta di impedenza avviene inizialmente nel canale prossimale e successivamente negli altri.

CAPITOLO 4

Studio sperimentale

4.1 Introduzione e scopo dello studio

L'apnea della prematurità (AOP) è un'alterazione del controllo respiratorio molto comune nel neonato pretermine che richiede un intervento terapeutico per evitare un potenziale rischio di morbidità (98). La diagnosi di AOP è una diagnosi di esclusione di altre possibili cause di apnea quali quadri infettivi, cardiaci e metabolici (99).

E' tutt'ora controverso se esista una effettiva relazione fra il reflusso gastroesofageo (RGE) e l'AOP nei neonati pretermine. L'ipotesi dell'esistenza di questa relazione è suggerita dall'osservazione clinica che spesso sia il GER che l'AOP si verificano durante il periodo post-prandiale. Nella pratica clinica a molti neonati prematuri viene somministrata una terapia farmacologica per il trattamento del RGE con l'aspettativa che questa riduca anche la frequenza e la severità degli episodi di apnea (101,102).

Inoltre l'ipotesi di un'associazione è supportata da studi sperimentali effettuati su animali nati pretermine i cui risultati sono stati confermati anche su neonati prematuri umani (103,106).

Al momento gli studi clinici eseguiti con la finalità di descrivere il rapporto RGE-AOP hanno mostrato risultati contrastanti: mentre Wenzl e Menon dimostrano un'associazione fra GER e fenomeni respiratori nell'infanzia (95,107), altri autori escludono una relazione temporale fra i due eventi sia nei bambini più grandi (108) che nei nati pretermine (96).

Il nostro intento è quello di valutare se esista una relazione fra reflusso gastroesofageo e apnea nei neonati prematuri mediante l'utilizzo simultaneo e sincronizzato di due differenti tecniche: l'impedenziometria-pHmetria (pH-MII) e la polisonnografia (PSG). La prima permette una identificazione dettagliata di episodi di reflusso sia acido che non acido, mentre la seconda rileva le apnee e le caratterizza in centrali (AC), ostruttive (AO) e miste (AM).

4.2 Materiali e Metodi

Sono stati arruolati neonati prematuri con età gestazionale (EG) \leq 32 settimane con apnee ricorrenti (almeno 2 episodi di apnea, documentati dal personale infermieristico, in un intervallo di tempo di 2 ore nei 2 giorni precedenti lo studio [96]) in alimentazione enterale totale. Neonati con sepsi, enterocolite necrotizzante, emorragia cerebrale intraventricolare o malformazioni congenite maggiori sono stati esclusi dallo studio.

Per ogni neonato è stata eseguita una registrazione simultanea di PSG e pH-MII della durata di 6 ore (2 periodi postprandiali della durata di 3 ore ciascuno); gli orologi delle 2 apparecchiature sono stati sincronizzati al minuto-secondo da uno dei medici partecipanti allo studio prima dell'inizio di ogni registrazione. La registrazione dei due tracciati ha quindi avuto inizio simultaneamente. Prima di ogni esame è stato richiesto ai genitori il consenso informato.

Impedenziometria-pHmetria

Il monitoraggio pH-MII permette una individuazione precisa dei reflussi sia acidi che non acidi. L'impedenziometria identifica un reflusso come la variazione di impedenza elettrica che si verifica durante il passaggio del bolo attraverso l'esofago.

Le variazioni di impedenza vengono misurate in sequenza da alcuni elettrodi ravvicinati e la direzione del bolo è determinata dalla sequenza temporale di tali variazioni registrate dai diversi elettrodi (un bolo che si sposta in direzione cranio-caudale viene identificato come una deglutizione mentre uno che si sposta nella direzione opposta come un reflusso [109]).

La sonda flessibile monouso utilizzata per la registrazione pH-MII (Comfortec® MII-pH Sandhill Scientific) contiene 6 anelli impedenziometrici, che costituiscono 4 canali dipolari di impedenza di 1,5 cm, ed un elettrodo di antimONIO per la rilevazione del pH, localizzato al centro del dipolo di impedenza distale.

Il catetere viene inserito attraverso una narice, senza sedazione, e posizionato in fluoroscopia. La punta viene fissata a circa 1 cm al di sopra dello sfintere esofageo inferiore (SEI). Prima della rimozione la posizione del catetere viene confrontata con quella iniziale per escludere eventuali dislocazioni.

I dati sono stati acquisiti su un sistema portatile tipo Sleuth Sandhill Scientific e quindi trasferiti in un personal computer; l'analisi è stata effettuata da un software specifico (BioVIEW Analysis Sandhill Scientific, version 5.0.9) e confermata attraverso un controllo visivo diretto del tracciato.

Perché un episodio di reflusso venga identificato automaticamente come un RGE dal software MII deve raggiungere almeno tre anelli consecutivi, dando luogo ad una caduta di impedenza >50% dalla linea basale in ogni dipolo: per questo motivo la registrazione automatica impedenziometrica non rileva tutti gli episodi di RGE più corti di 4 cm. Questo è particolarmente rilevante nei pretermine a causa della sproporzione fra la lunghezza del loro esofago (circa 8 cm) e la distanza fra gli anelli nello spessore del catetere.

D'altra parte il monitoraggio pHmetrico individua tutti i RGE acidi che, raggiungendo l'elettrodo di antimONIO (circa 2 cm sopra il SEI), provocano una caduta del pH esofageo al di sotto di 4.

Quindi la registrazione automatica impedenziometrica è in grado di identificare tutti gli episodi di RGE che raggiungono il secondo dipolo, definiti come RGE-MII acidi e non acidi (rispettivamente con pH inferiore o superiore a 4). Il monitoraggio pHmetrico inoltre registra episodi di RGE acido limitati all'esofago distale, detti H RGE pHmetrici(93,110,111). La valutazione di un RGE non acido che non raggiunge il secondo dipolo impedenziometrico (MII-RGE non acido corto) deve essere eseguita attraverso una lettura diretta del tracciato: nel nostro studio un RGE non acido corto è stato definito come una caduta di impedenza >50% dalla linea di base nel dipolo distale, in assenza di variazioni di impedenza negli altri dipoli.

Polisonnografia (PSG)

La PSG è il test elettrofisiologico più adeguato per identificare un'apnea nel neonato sia a termine che pretermine (112).

I tracciati, registrati da un polisonnografo computerizzato (Micromed System Plus), vengono acquisiti utilizzando diversi dispositivi di rilevazione: un trasduttore di flusso per misurare il passaggio di aria oro-nasale; una fascia posizionata intorno all'addome, che costituisce una pletismografia respiratoria, per valutare i movimenti addominali; un pulsossimetro, posizionato su un piede o una mano, per rilevare la quota di emoglobina saturata dall'ossigeno; due elettrodi sul torace al di sotto delle clavicole per registrare l'attività elettrica cardiaca. Ogni possibile artefatto (movimenti durante il pianto, dislocazione degli elettrodi ecc..) viene documentato da una telecamera portatile. Tutti i bambini sono stati osservati da un medico durante l'intero monitoraggio per rilevare eventuali cambiamenti nel comportamento del bambino e per eliminare artefatti tecnici del tracciato. Non sono stati usati né sedazione né deprivazione del sonno.

Ogni tracciato è stato analizzato visivamente da uno degli esaminatori: la lettura non è stata affidata al software fornito dal produttore dal momento che non ne risulta validato l'utilizzo nei neonati pretermine.

E' stato considerato come apnea ogni evento caratterizzato dalla cessazione del flusso oro-nasale per almeno 5 secondi. Le apnee sono quindi state suddivise in centrali (AC: assenza di flusso oro-nasale senza sforzo respiratorio associato, documentato dall'assenza di movimenti delle pareti addominali), ostruttive (AO: movimenti respiratori addominali con un flusso oro-nasale inadeguato) e miste (AM: rilevazione di elementi sia dell'apnea centrale che di quella ostruttiva). Tutte le apnee della durata di almeno 20 secondi o 5 secondi seguite da desaturazioni ($\text{SatO}_2 < 85\%$) e/o bradicardie (frequenza cardiaca < 100 bpm), sono state definite come patologiche (10). Le apnee incluse nel respiro periodico (113) o quelle intercorse, insieme a desaturazioni e bradicardie, durante i pasti sono state escluse dall'analisi.

Correlazione fra RGE e apnea

L'associazione temporale fra RGE e apnea è stata individuata dalla frequenza di apnee nei 30 secondi precedenti e in quelli successivi l'esordio dell'episodio di RGE. Apnee rilevate nei 30 secondi dopo il RGE sono state definite come scatenate dal RGE.

4.3 Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences SPSS Inc.) per Windows. L'associazione RGE-apnea è stata analizzata dal test di Wilcoxon. La correlazione fra il numero totale di apnee e quelle

RGE-correlate è stato verificato con il test di Spearman. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

4.4 Risultati

Dati clinici

26 neonati pretermine (8 maschi e 18 femmine) con un'età gestazionale media di 30 settimane (range: 25-32 settimane) e un peso medio alla nascita di 1247 gr (range: 810-1750 gr) sono stati studiati ad un'età gestazionale media di 34 settimane e ad un peso medio di 1704 gr. 8 di loro necessitavano ancora di supplementazione di ossigeno, 7 erano in terapia con caffeina e 1 con doxapram. Tutti erano in alimentazione enterale totale: 13 alimentati con sondino oro-gastrico, rimosso dopo 5 pasti, e i restanti 12 alimentati con il biberon. Nessuno di loro aveva malformazioni o problemi gastrointestinali importanti, né stava assumendo farmaci che potessero influenzare la motilità gastrointestinale o l'acidità gastrica. Tutti i pazienti hanno tollerato bene l'esame e le loro condizioni cliniche sono rimaste stabili. Per motivi tecnici un paziente è stato escluso dall'analisi. L'operatore che ha analizzato i tracciati pH-impedenziometrici non era a conoscenza dei risultati della polisonnografia e viceversa.

Risultati pH-impedenziometrici

Durante le 151 ore di registrazione (con una media di 6 ore e 2 minuti per ogni studio) sono stati identificati 1065 episodi di RGE (media 42/neonato, range:15-93) di cui 382 (35,9%) individuati con la sola pHmetria e quindi classificati come RGE pHmetrici. I restanti 683 (64,1%) sono stati invece individuati tramite impedenziometria e ulteriormente suddivisi in RGE acidi impedenziometrici (120, pari all'11,3%), RGE non acidi

impedenziometrici (488, pari al 45,8%) e RGE non acidi corti impedenziometrici (75, pari al 7%).

Risultati della polisonnografia

Sono state registrate 1136 apnee (media 45/neonato, range: 1-169), 342 desaturazioni (media 13,7/neonato, range: 0-104) e 37 bradicardie (media 1,5/neonato, range 0-14). 502 apnee (44,2%) erano centrali, 194 (17,1%) ostruttive e 440 (38,7%) miste. 156 apnee (13,7%) erano patologiche e 980 (86,3%) non patologiche.

Correlazione

154 apnee, delle 1136 registrate, sono state individuate entro 30 secondi prima e/o dopo l'inizio di un episodio di RGE. Per ogni paziente la frequenza di apnea durante l'intervallo di tempo di un minuto intorno all'esordio di un episodio di RGE è stata calcolata dividendo il numero di apnee identificate in quell'intervallo di tempo e la durata totale di quelle finestre di un minuto. Come mostrato nella figura 1, la frequenza di apnea durante il minuto intorno all'inizio di un RGE (media 0,17/minuto, range: [0-0,84/minuto]) era significativamente diversa ($p=0.03$) da quella calcolata durante il periodo libero da RGE (0,12/minuto, range: [0-0.43/min]), definito come il tempo ottenuto dalla differenza fra il tempo totale di registrazione e il tempo di un minuto intorno a tutti gli episodi di RGE.

La frequenza di apnea prima dell'esordio di un RGE (0.10/min, range: [0-0.69/min]) non era diversa da quella calcolata durante il periodo libero da RGE ($p=0.17$). La frequenza di apnea dopo l'esordio di un RGE (0.25/min, range: [0-1/min]) era invece maggiore di quella nel periodo libero da RGE ($p=0.02$) e quindi anche di quella prima dell'inizio del RGE ($p=0.01$).

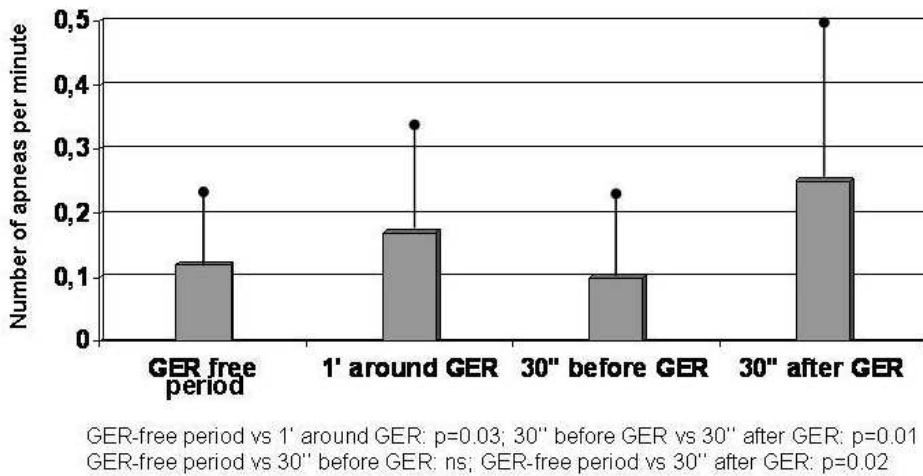


Figura 1. Frequenza delle apnee (numero per minuto) nel periodo libero da RGE, nel minuto intorno al RGE, nei 30'' prima e nei 30'' dopo il RGE. Valori espressi come media + deviazione standard.

E' stata documentata una grande variabilità interindividuale nel rapporto fra apnee scatenate da RGE e totale delle apnee (mediana 10.34%, range: 0-20% [Figura 2]), così come nel rapporto fra apnee scatenate da RGE e totale degli episodi di RGE (mediana 5.77%, range:0%-50%).

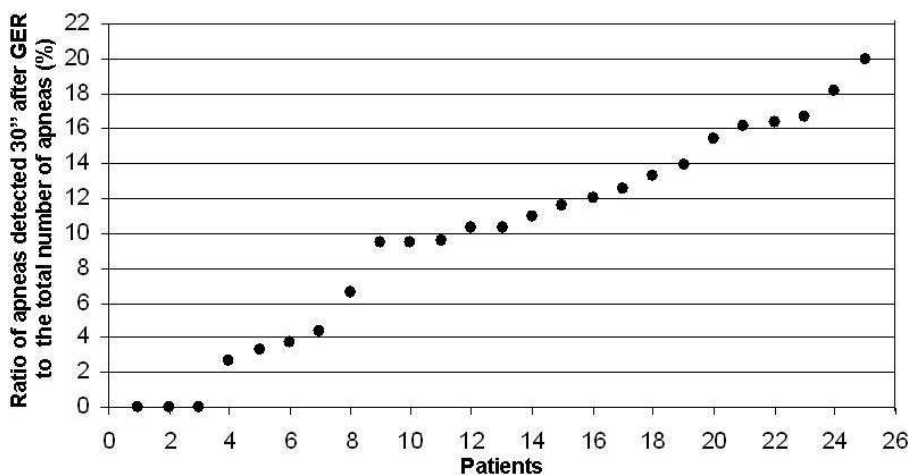


Figura 2. Rapporto fra il numero di apnee identificate 30''dopo il RGE ed il numero totale di apnee per ogni paziente. Valori espressi come percentuali.

E' stato calcolato l'aumento del numero di apnee dopo il RGE, definito come la differenza fra il totale delle apnee nei 30" dopo il RGE e il totale di quelle nei 30" prima del RGE (mediana 2; range:-2/+8), ed è stata trovata una correlazione significativa fra questa differenza e il numero totale delle apnee ($\rho=0.425$, $p=0.034$ [Figura 3]).

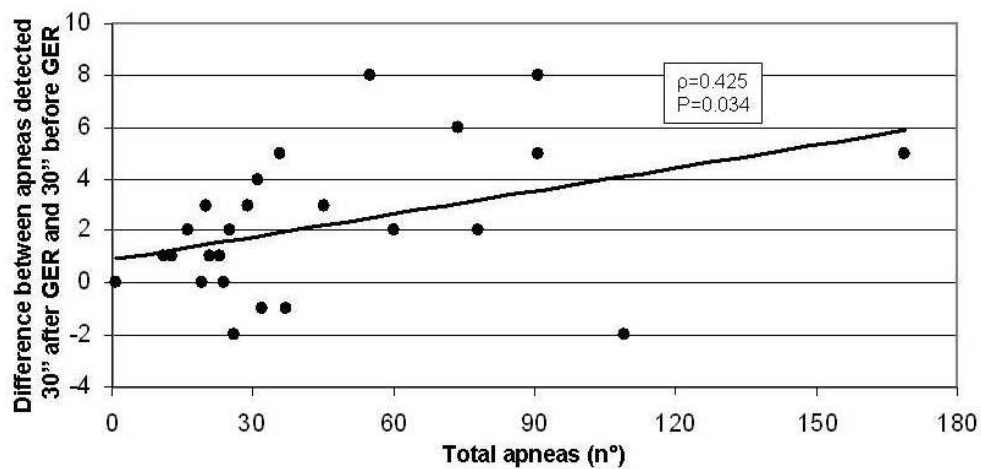


Figura 3. Correlazione fra il numero totale delle apnee e la differenza fra le apnee individuate 30" dopo il RGE e 30" prima del RGE.

D'altra parte non è stata documentata alcuna correlazione fra il numero totale di RGE e le apnee scatenate dal RGE ($\rho=0.019$; $p=0.930$) nè fra le apnee scatenate dal RGE e l'età gestazionale, l'età reale, il peso alla nascita, il fabbisogno di O₂, la modalità di alimentazione e la terapia con caffeina.

4.5 Discussione

Il nostro studio si pone lo scopo di investigare la controversa correlazione fra AOP e RGE utilizzando le tecniche attualmente gold-standard per identificare questi due eventi.

Abbiamo riscontrato che in neonati prematuri con apnee ricorrenti, queste si verificano più frequentemente subito dopo il RGE che nel periodo immediatamente prima del RGE o in quello libero da RGE. Questa osservazione suggerisce che la relazione fra RGE e AOP non è casuale: in effetti se entrambi gli eventi fossero correlati solo all'im maturità non ci sarebbe alcuna differenza nella frequenza delle apnee registrate prima e dopo il RGE. Il rapporto fra apnee scatenate dal RGE e il numero totale delle apnee è molto variabile: mentre in alcuni neonati la percentuale di apnee scatenate dal RGE è molto ridotta, in altri è rilevante. Inoltre l'ampia variabilità nel rapporto apnee RGE-indotte e numero totale di RGE documenta che in alcuni neonati un episodio di RGE può evocare un'apnea.

I pazienti che hanno avuto l'aumento più significativo di apnee dopo un RGE sono quelli che hanno avuto il maggior numero totale di apnee: in altre parole nei bambini più instabili, che spesso presentano apnee, anche gli episodi di RGE possono con facilità agire come evento scatenante l'apnea. D'altra parte l'assenza di correlazione fra apnee RGE-indotte e il numero totale di RGE evidenzia che la severità del RGE non è predittiva di per sè del rischio di apnee riflesse. Nel nostro campione nessuna caratteristica clinica è risultata in relazione ad un aumentato rischio di apnee scatenate dal RGE.

Il punto di forza del nostro studio è dato dall'accuratezza metodologica nella rilevazione sia delle apnee che dei RGE: la polisonnografia permette una valutazione precisa di ogni tipo di apnea (AC, AO, AM) e la pH-impedenziometria offre una descrizione dettagliata sia degli episodi di RGE acido che non acido. Questo è particolarmente rilevante nei neonati pretermine, nei quali l'acidità gastrica è spesso tamponata dai frequenti pasti di latte.

Un limite della pHmetria combinata all'impedenziometria nel nostro campione può essere correlato all'incapacità del software di

identificare automaticamente i RGE non acidi corti: un miglioramento nelle caratteristiche del software o del catetere è quindi auspicabile per ottimizzare la metodologia. Nel nostro studio abbiamo superato questo limite con l'analisi visiva diretta di tutti i tracciati. In ultimo, la sincronizzazione delle due tecniche al minuto secondo ha permesso una valutazione precisa della relazione temporale fra i due eventi.

In passato studi sperimentali svolti su modelli animali hanno dimostrato che l'instillazione di una soluzione liquida nella laringe o nell'esofago induce il cosiddetto riflesso chemolaringeo, che può causare apnee e deglutizioni (103-105). Jadcherla ha descritto un riflesso evocato dalla stimolazione con acqua nella porzione intermedia dell'esofago, caratterizzato dalla comparsa di apnee centrali, deglutizioni e alterazioni della motilità esofagea (106). Si suppone che durante la vita fetale e dopo la nascita questo riflesso sia protettivo verso l'inalazione di materiale gastrico nelle vie aeree e che in seguito si sviluppi nel riflesso della tosse (103). Infatti le apnee ricorrenti e le deglutizioni sono frequenti nei neonati pretermine mentre nei neonati a termine le apnee sono generalmente più corte e meno frequenti.

I nostri dati contrastano con i recenti riscontri di Peter (96) e di Di Fiore (10) che hanno escluso una relazione temporale fra RGE e apnea nei neonati prematuri.

Lo studio di Peter ammette un nesso temporale fra i due eventi se l'apnea ha inizio entro 20" prima e 20" dopo l'inizio di un RGE: la rielaborazione dei dati ottenuti dallo studio di 19 neonati non evidenzia differenze significative tra la frequenza delle apnee nei periodi con RGE e la frequenza nei periodi liberi da RGE, e tra la frequenza delle apnee nei 20" prima e nei 20" dopo l'inizio del RGE.

Nello studio di Di Fiore, invece, il nesso di causalità è identificato dalla presenza di episodi di apnea nell'intervallo di 30" prima e 30"

dopo l'intera durata del RGE. Le conclusioni non evidenziano alcuna associazione temporale tra RGE e apnea e il RGE non sembra prolungare la durata delle apnee né sembra peggiorare le desaturazioni e le bradicardie che si accompagnano ad esse.

La nostra opinione è che la spiegazione di questa discrepanza sia metodologica, dal momento che in entrambi gli studi l'evento reflusso gastroesofageo non è stato studiato utilizzando la pHmetria combinata con l'impedenziometria, metodo considerato oggi il gold-standard per la rilevazione e la definizione del RGE. Nello studio di Peter sono state utilizzate l'impedenziometria e la polisonnografia ma non la pHmetria: pertanto è stato possibile registrare tutti i RGE con caratteristiche liquide, gassose e miste, che raggiungono la porzione prossimale o intermedia dell'esofago. La quota dei reflussi acidi limitata all'esofago distale, rilevata esclusivamente dalla pHmetria, non è stata invece identificata. È stato precedentemente dimostrato che questi episodi possono evocare un'apnea con un meccanismo riflesso e nel nostro studio costituiscono una grossa quota (35,9%) del totale dei RGE: per queste ragioni la loro identificazione nei neonati pretermine non può essere tralasciata. Inoltre questo autore ha usato un catetere che attraversa lo sfintere esofageo inferiore, la cui presenza può aumentare il numero di RGE, come lo stesso autore ha in precedenza dimostrato (114).

Di Fiore ha invece indagato il rapporto AOP-RGE utilizzando la sola pHmetria: l'accuratezza dello studio risulta molto inferiore rispetto all'associazione con l'impedenziometria, soprattutto nei neonati prematuri (115,116). In effetti la pHmetria non è in grado di registrare e caratterizzare i RGE impedenziometrici, quelli cioè con caratteristiche gassose o miste, né la lunghezza che essi raggiungono nel lume esofageo. In particolare i RGE non acidi sono in numero decisamente più elevato nei prematuri, come è dimostrato anche nel nostro studio. Inoltre questo autore ha

registrato le apnee utilizzando solo la metodica pletismografica (con 2 fasce intorno alla gabbia toracica e all'addome), senza un sensore per la rilevazione del flusso oro-nasale, rischiando così di sottostimare il numero di apnee ostruttive e miste: questo può aver compromesso anche la capacità di quantificare la durata dell'apnea. Solo pochi studi mirati a correlare RGE e apnea sono stati effettuati utilizzando simultaneamente la polisonnografia e la pH-impedenziometria: benché eseguiti su neonati a termine hanno mostrato un'associazione temporale fra apnea e RGE (95).

Un possibile limite del nostro studio può essere la scelta arbitraria dell'intervallo di tempo usato per stabilire l'associazione temporale fra RGE e AOP. Comunque, sebbene nessun dato fisiopatologico supporti l'utilizzo di questo intervallo di tempo, la valutazione di 30" prima e dopo l'esordio di ogni episodio è quella più frequentemente riportata negli studi clinici.

Un altro limite è il campione relativamente piccolo che non ci permette di identificare specifiche caratteristiche e/o comorbidità che possano portare ad un aumentato rischio di apnee RGE-indotte.

4.6 Conclusioni

In conclusione questo è il primo studio che utilizza la metodologia gold-standard per la registrazione sincronizzata e simultanea di RGE e apnee nei neonati prematuri. I nostri dati dimostrano che una quota variabile di apnee può essere scatenata dal RGE nei neonati molto prematuri. Sono necessari ulteriori studi per identificare caratteristiche cliniche che selezionino quei pazienti più suscettibili alle apnee scatenate dal RGE.

Cosa si conosce già di questo argomento

L'apnea della prematurità (AOP) e il reflusso gastroesofageo (RGE) sono eventi comuni nei neonati pretermine. Al momento gli studi volti a stabilire una relazione fra AOP e RGE hanno portato a risultati contrastanti.

Cosa aggiunge questo studio

Il RGE può agire come un meccanismo scatenante le apnee nei neonati pretermine. La quota di apnee che è scatenata dal RGE è estremamente variabile. Più alto è il numero di apnee, più alto è anche il numero di apnee RGE-indotte.

Ringraziamenti

I risultati a cui sono giunta al termine di questi tre anni sono frutto del un lavoro di un bellissimo gruppo. Ringrazio il Prof. Faldella per avermi dato l'opportunità di svolgere questa ricerca presso l'U.O. di Neonatologia, la mia seconda casa; il Dott. Corvaglia che, punto di riferimento costante e fonte di idee sempre nuove e stimolanti, mi ha affidato il polisonnigrafo ed il suo utilizzo nella pratica clinica; il Dott. Zama, primo compagno di "avventure" con cui ho condiviso giorno dopo giorno le difficoltà ed i problemi tecnici e la Dott.ssa Aceti, prezioso aiuto nelle conclusioni di questo lavoro.

In ultimo voglio ringraziare il mio immancabile sostegno morale e materiale, la persona con cui ho condiviso tutti i traguardi importanti della mia vita: mio marito.

Bibliografia

[1] **Di Fiore JM, et al.** Neonatal cardiorespiratory monitoring techniques. *Seminars in neonatology* 2004; 9:195-203

[2] **Stokowsky LA.** A primer on apnea of prematurity *Adv Neonatal Care* 2005; 5:155-170

[3] **Wenzl TG, et al.** Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intalmental impedance techniques. *J pediatr Gastroenterology and nutrition* 1999; 28:423-428

[4] **Ruggins NR, et al.** Pathophysiology of apnea in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991; 66:70-73

[5] **Orenstein SR, et al.** Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112:847-58

[6] **Henderson-Smart DJ.** The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Pediatr J* 1981; 17:273-276

[7] **Eichenwald EC, Aina A, Stark AR.** Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997; 100:354-359

[8] **Cheung P, Barrington KJ, Finer NN, Robertson CMT.** Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with pre-discharge apnea. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:14-20

[9] **Barrington KJ, Finer NN, Li D.** Pre-discharge respiratory recordings in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr* 1996; 129:934-940

- [10] **Di Fiore JM, Arko KM, Miller MJ, Krauss A, et al.** Cariorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies. *Pediatrics* 2001; 108:1304-1308
- [11] **DiFiore JM, Hack M, Arko MK, Minich N, Martin RJ.** Persistent apnea of prematurity among very low birth weight infants (VLBW \leq 1,5 Kg): neonatal and demographic correlates. *Pediatr Academic Societies* 2004.
- [12] **Gauda EB, McKemore GL, Tolosa J, Marston-Nelson J, Kwak D.** Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnea. *Semin Neonatal* 2004; 9:169-180
- [13] **Martin RJ, Abu Shaweesh JM, Baird TM.** Apnoea of prematurity. *Pediatr Resp Rev* 2004; 5:S377-S382
- [14] **Lehtonen L, Martin RJ.** Ontogeny of sleep and awake states to breathing in preterm infants. *Semin Neonatol* 2004; 9:229-238
- [15] **Rigatto H, et al.** Control of breathing in fetal life and onset and control of breathing in neonate. IN: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders; 2004:890-899
- [16] **Kattwinkel J, et al.** Neonatal apnea: pathogenesis and therapy. *J Pediatr* 1977; 90:342-347
- [17] **Sculte FJ.** Apnea. *Cl Perinatol* 1977; 4:65-76
- [18] **Krauss An, Klain DB, Wldman S, Auld PAM.** Ventilatory response to carbone dioxide in newborn infants. *Pediatr Res* 1965; 9:46-50
- [19] **Noble LM, Carlo WA, Miller MJ, Di Fiore JM, Martin RJ.** Transient changes in espiratory time during hypercapnia in premature infants. *J Appl physiol* 1987; 62(3): 1010-1013

- [20] **Crosse KW, Oppe TE.** The effect of inhalation high and low concentration of oxygen on the respiration of the premature infant. *J physiol* 1952; 117:38
- [21] **Lee JC, Stoll BG, Downing SE.** Properties of the laryngeal chemoreflex in neonatal piglets. *Am J Physiol* 1977; 233(1): R30-36
- [22] **Gooding GS, Richardson MA, and Trachy RE.** Laryngeal chemoreflex: anatomic and physiologic study by use of the superior laryngeal nerve in piglets. *Otolaryngology-Head & Neck surgery* 1987; 97(1): 28-38
- [23] **Olinsky A, Bran MH, Bryan C.** Influence of lung inflation control in neonates. *J Appl Physiol* 1974; 36(4): 426-429
- [24] **Hannam S, Ingram DM, Milner AD.** A possible role for the Hering-Breuer deflation reflexing apnea of prematurity. *J Pediatr* 1998; 132(1):35-39, 1998
- [25] **Miller JM, Martin RJ, Haxium MA.** Chemical control of breathing from fetal to newborn life. In: Matthew OP ed. *Respiratory control and disorders in the newborn*. New York, NY : Marcel Dekker; 2003:83-113
- [26] **Miller RJ, Martin RJ.** Pathophysiology of apnea of prematurity In Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal Physiology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2004:905-918.
- [27] **Hansen TN, Corbet A.** Control of breathing In: Tauch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2005:616-633
- [28] **Gauda EB, et al.** Upper-airway muscle control during development. In: Matthew OP, ed. *Respiratory controls and disorders in newborn*. New York, NY: Marcel Dekker; 2003:115-148

[29] **Matthew OP, et al.** Respiratory control during feeding. In: Matthew OP, ed. *Respiratory controls and disorders in the Newborn*. New York, NY: Marcel Dekker; 2003:373-393

[30] **Mizuno K, Ueda A.** The maturation and the coordination of sucking, swallowing and respiration in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142:36-40

[31] **Poets CF, Pauls U, Bohnhorst B.** Effects of blood transfusion on apnea, bradycardia, hypoxaemia in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1997; 156:311-316

[32] **Baird TM.** Clinical Correlate, natural History and Outcome of neonatal apnea. *Semin Neonatol* 2004; 9:205-211

[33] **Matthew OP, et al.** Apnea, Bradycardia and Desaturation. In: Matthew OP, ed. *Respiratory control and disorders in the newborn*. New York, NY: Marcel Dekker; 2003:273-293

[34] **Perlstein PH, Edwards NK, Sutherland JM.** Apnea in premature infants and incubator air temperature changes. *N Engl J Med* 1979; 282:461-466

[35] **Thach BT, Stark AR.** Spontaneous neck flexion and airway obstruction during apneic spells in preterm infants. *J Pediatr* 1979; 94:275-281

[36] **Poets CF, et al.** Pathophysiology of apnea of prematurity. IN Matthew OP ed. *Respiratory control and disorders in the Newborn*. New York, NY: Marcel Dekker; 2003:295-316

[37] **Hiatt IM, Hegyi T, Indyk L, Dangman BC, James LS.** Continuous monitoring of PO₂ during apnea of prematurity. *J Pediatr* 1981; 98(2):288-291

[38] **Kahn A, Blum D, Waterschoot P, Emgelman E, Smets P.** Effects of obstructive sleep apneas on transcutaneous oxygen pressure in control infants, siblings of SIDS victims and near miss

infants: comparison with the effects of central sleep apneas. *Pediatrics* 1982; 70: 852-857

[39] **Vyas H, Milner AD, Hopkin IE.** Relationship between apnea and bradycardia in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 785-790

[40] **Perlman JM, Volpe JJ.** Episodes of apnea and bradycardia in preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics* 1985; 76:333.

[41] **Haddad GG, et al.** Respiratory control in the newborn. IN Matthew OP ed. *Respiratory control and disorders in the Newborn*. New York,NY: Marcel Dekker; 2003:1-14

[42] **Perlman JM, et al.** Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care-potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics* 2001; 108:1339-1348

[43] **Janvier A, Kahiry M, Kokkotis A, Cormier C, Messner D, et al.** Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24:763-768

[44] **Hunt CE, Corwin MJ, Baird T, Tinsler LR, Palmer P, et al.** Cardiorespiratory events detected by home memory monitoring and one-year neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2004; 145:465-471

[45] **Lehtonen L, Martin RJ.** Ontogeny of sleep and awake states in relation to breathing in preterm infants. *Semin Neonatol* 2004; 9:229-238

[46] **Lehtonen L, Johnson MV, Bakdash T, Martin RJ, Miller MJ, et al.** Relation of sleep state to hypoxemic episodes in ventilated extremely low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2002; 141:363-369.

- [47] **Lopes JM, Aranda JV.** Pharmacologic treatment of neonatal apnea. In: Yaffe SM Aranda J, eds. *Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice*. 3rd Philadelphia, Pa: Lippincot & Wilkins; 2004:217-224.
- [48] **Henderson-Smart DJ, Steer P.** Metylaxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Syst Database Syst Rev* 2001; CD000140.
- [49] **Millar D, Schmidt B.** Controversies surrounding xanthine therapy. *Semin Neonatol* 2004; 9:239-244.
- [50] **Schmidt B, et al.** Metilxanthine terapy in premature infants: sound practice, disaster, or fruitless byway? *J Pediatr* 1999; 135:526-528
- [51] **Lemke RP, Idiong N, Al-Saedu S, Kiatokwoski K, Cates DB, et al.** Evidence of a critical period of airway instability during central apneas in preterm infants. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:470-474
- [52] **Al-Matary A, Kutbi I, Qurashi M, Khalali M, Alvaro R, Kiatokwoski K, Cates D, et al.** Increased peripheral chemoreceptor activity ay be critical in destabilizing breathing in neonates. *Semin Perinatol* 2004; 28:264-272
- [53] **Simakajornboon N, Beckerman RC, Mack C, Sharon D, Gozal D.** Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 110:884-888
- [54] **Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, et al.** Mechanisms of gastroesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002; 51:475-479
- [55] **Ewer AK, Durbin GM, Morgan ME, Booth IW.** Gastric emptying and gastroesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75:F117-F121

- [56] **Heacock HJ, Jeffrey HE, Backler JL, et al.** Influence of breast versus formula milk on physiological gastroesophageal reflux in healthy, newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14:41-6
- [57] **Ramenofsky MI, Leape LL.** Continuous upper oesophageal pH monitoring in infants and children with gastroesophageal reflux, pneumonia, and apneic spells. *J Pediatr Surg* 1981; 16:374-8
- [58] **Skadberg BT, Morild I, Markestadt T.** Abandoning prone sleeping: effect on the risk of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1998; 132:340-2
- [59] **Tobin MJ, McCloud P, Cameron DJS.** Posture and gastroesophageal reflux: a case for left lateral positioning. *Arch Dis Child* 1997; 76:254-258
- [60] **Frankaloss G, Burke G, Sanders MR.** Impact of gastroesophageal reflux on growth and hospital stay in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 85:1034-39
- [61] **Khalaf MN, Porat R, Brodsky NL, Bhandari V.** Clinical correlations in infants in the neonatal intensive care unit with vary severity of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 26:146-150
- [62] **Euler AR, Byrne WJ.** Twenty-four-hour oesophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology* 1998; 80:957-61
- [63] **Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al.** Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:S1-S31
- [64] **Vandenplas Y, Franckx-Goossens A, Pipeleers-Marichal M, et al.** Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of oesophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9:34-9

- [65] **Blumbrogen JD, Rudd TG, Christie DL.** Gastroesophageal reflux in children: radionuclide gastroesophagography. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135:1001-1004
- [66] **James ME, Ewer AK.** Acid oro-pharigeal secretions can predict gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999; 158:371-374
- [67] **Vanderhoof JA, Rapoport PJ, Passon CL.** Manometric diagnosis of the lower oesophageal sphincter incompetence in infants: use of a small, single-lumen perfused catheter. *Pediatrics* 1978; 62:805-808
- [68] **Hillemeier C, et al.** Developmental characteristics of the lower oesophageal sphincter in the kitten. *Gastroenterology* 1985; 89:760-766
- [69] **Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, et al.** Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in Infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance 2003; 111:355-359
- [70] **Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H.** A clinical trial with an “anti-regurgitation” formula. *EUR J Pediatr.* 1994; 153:419-423
- [71] **Vandenplas Y, Sacre-Smits L.** Seventeen-hour continuous oesophageal pH monitoring in the newborn: evaluation of the influence of position in asymptomatic and symptomatic babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:356-61
- [72] **Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ.** Posture and gastroesophageal reflux: a case for left lateral positioning. *Arch Dis Child* 1997; 76:254-8
- [73] **Klinkenberg-Knol EC, Jansen JM, Festen HP, et al.** Double-blind multicenter comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. *Lancet* 1987; 1:349-351

- [74] **Srauss RS, Calenda KA, Dayal Y, et al.** Histological esophagitis: clinical and histological response to omeprazole in children. *Dig Dis Sci* 1999;44:134-9
- [75] **Cucchiara S, Staiano A, Bocchieri A, et al.** Effects of Cisapride on esophageal motility and on the prolonged intraoesophageal pH test in infants with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1990; 31:21-5
- [76] **Putnam PE, Orenstain SR, Wessel HB, et al.** Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr* 1992; 121:983-5
- [77] **Kubiak R, et al.** Effectiveness of fundoplication in early infancy. *J Pediatr Surg* 1999; 34:295-98
- [78] **Fonkalsrud EW, et al.** Surgical treatments of the gastroesophageal reflux syndrome in infants and children. *Am J Surg* 1987; 154:11
- [79] **Murat I, Morette G, Blin MC, Couchard M, Flouvat B, De Gmarra E, et al.** The Efficacy of caffeine in the treatment of recurrent idiopathic apnea in premature infants. *J Pediatr* 1981; 99:984-9
- [80] **Marino A, Assing E, Carbone M.** The incidence of gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Perinatol.* 1995; 15:369-71
- [81] **Lawson EE, et al.** Prolonged central respiratory inhibition following reflex-induced apnea. *J Appl Physiol* 1998; 50:874-9
- [82] **Carroll JL, Loughlin GM.** Obstructive sleep apnea syndrome in infants and children: clinical features and pathophysiology. In Ferber R, Kryger M, editors. *Principles and practice of sleep medicine in the child.* Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 163-9

- [83] **Strollo PJ, Rogers RM.** Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99-104
- [84] **Kerr P, Shoenuit JP, Millar T, BuckleP, Kryger MH.** Nasal CPAP reduce gastroesophageal reflux in obstructive sleep apneasyndrome. *Chest* 1992; 101:1539-44
- [85] **Badr M, et al.** Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41:323-330
- [86] **Dolfin T, Duffy P, Wilkes D, Englands S, Bryan H.** Effects of a face mask and pneumotachometer on breathing in sleeping infants. *Am Rev Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 128:977-9
- [87] **Moser NJ, Philips BA, Berry DTR, Harbison L.** What is hypopnea anyway? *Chest* 1994; 105:426-428
- [88] **Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E.** Pulse oxymetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:F106-10
- [89] **Sanchez I, Vega-BricenoL, Munoz C, Mobarec S, Brockman P, Mesa T, Harris P.** Polysomnographic findings in 320 infants evaluated for apneic events. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:215-221
- [90] **Johnson LF, De Meester TR.** Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clinic Gastroenterol* 1986; 1:747-67
- [91] **Skopnik H, Silny J, Heiber O, et al.** Gastroesophafeal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:591-98
- [92] **Shay SS, Bomeli S, Richter J.** Multichanel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflux events and

their clearing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G376-83

[93] Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahirilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definition of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53:1024-1031

[94] Wyman Jb, Dent J, Holloway RH. Changes in oesophageal pH associated with gastro-oesophageal reflux. Are traditional criteria sensitive for detection of reflux? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:827-32

[95] Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, et al. Association of apnea and non acid gastroesophageal reflux in infants: investigation with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:144-149

[96] Peter CS, Sprodowsky N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002; 109:8-11

[97] Di Fiore JM, Arko M, Whitehouse M, Kimball A, Martin RJ. Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116:1059-1063

[98] Miller MJ, Martin RJ. Pathophysiology of apnea of prematurity. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc, 2004: 905-917.

[99] Bhatia J. Current options in the management of prematurity. *Clin Pediatr* 2000; 39:327-36.

[100] Slochum C, Hibbs AM, Martin RJ, Orestain SR. Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:219-24.

- [101] **Bancalari E.** Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116:1217-8.
- [102] **Dhillon AS, Ewer AK.** Diagnosis and management of gastroesophageal reflux in preterm infants in neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2004; 93:88-93.
- [103] **Thach BT.** Maturation and transformation of reflexes that protect the laryngeal airway from liquid aspiration from fetal to adult life. *Am J Med* 2001; 111:69s-77s.
- [104] **Perkett EA, Vaughan RL.** Evidence for a laryngeal reflex in some human preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:969-972.
- [105] **Pickens DL, Schefft G, Thach BT.** Prolonged apnea associated with upper protective reflexes in apnea of prematurity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:113-118.
- [106] **Jadcherla SR.** Upstream effects of oesophageal distension: effect on airway. *Curr Gastr Rep* 2006;8: 189-193.
- [107] **Menon PA, Schefft GL, Thach BT.** Apnea associated with regurgitation in infants. *J Pediatr* 1985; 106:625-629.
- [108] **Mousa H, Woodley FW, Metheney, M Hayes J.** Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:169-177.
- [109] **Wenzl TG.** Investigating oesophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:261-8.
- [110] **Corvaglia L, Ferlini M, Rotatori R, Paoletti V, Alessandroni R, Cocchi G, et al.** Starch thickening of human milk is ineffective in reducing the gastroesophageal reflux in preterm

infants: a crossover study using intraluminal impedance. *J Pediatr* 2006; 148:265-268.

[111] Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007; 151:591-6.

[112] American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:866-878.

[113] Kelly DH, Stellwagen LM, Kaitz E, Shannon DC. Apnea and periodic breathing in normal full term infants during the first twelve months. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1:215-219.

[114] Peter CS, Wiechers C, Bohnorst B, Silny J, Poets CF. Influence of nasogastric tube on gastroesophageal reflux in preterm infants: A multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr* 2002; 141:277-9.

[115] Grant L, Cochran D, Ewer AK. Can pH monitoring reliably detect gastro-oesophageal reflux in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2001; 85:F155-8.

[116] Wenzl TG, Skopnik H. Intraluminal impedance: an ideal technique for evaluating of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2:259-64.