



## **Samenvatting van het proefschrift**

M.P. van Wijk

*"Pediatric gastroesophageal reflux and upper gastrointestinal tract motility"*

**Promotiedatum:** 23 maart 2010

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

### **Promotor:**

Prof. Dr. H.S.A. Heijmans

### **Co-promotores:**

Prof. Dr. M.A. Benninga

Dr. T.I. Omari

Gastro-oesofageale refluxziekte en andere motiliteitsaandoeningen van de keel, slokdarm en maag komen het meeste voor tijdens het eerste levensjaar, maar kunnen ook bij oudere kinderen vervelende klachten en complicaties veroorzaken. Omdat deze aandoeningen vaak moeilijk te behandelen zijn wordt veel onderzoek gedaan bij volwassenen naar nieuwe behandelmethoden. Echter, de voorkeurshouding, anatomie, fysiologie (hoe werkt het normaal?) en soms ook de pathofysiologie (wat gebeurt er tijdens ziekte?) bij zuigelingen en oudere kinderen is anders dan bij volwassenen. Om een betere therapie te kunnen ontwikkelen is dan ook meer kennis nodig over de fysiologie en de pathofysiologie van deze aandoeningen. In de afgelopen jaren zijn nieuwe technieken ontwikkeld om dit te onderzoeken. Een van deze technieken, multikanaals intraluminale impedantie (MII) is een techniek waarbij de impedantie (maat voor de elektrische weerstand) wordt gemeten tussen een serie van elektroden op een katheter. Hierdoor is het mogelijk om de beweging van vloeistoffen en gassen door het gastro-intestinale lumen te detecteren. MII is in staat om alle vormen van gastro-oesofageale reflux (vloeibaar, gas, en gemengd vloeibaar-gas, onafhankelijk van de pH) te detecteren. Het is daarom in potentie een zeer goed onderzoek om een relatie aan te tonen tussen reflux episodes en klachten in een individuele patiënt.

Een andere nieuwe techniek, hoge resolutie manometrie (HRM) meet de druk in het orgaan met een groot aantal sensoren die dicht bij elkaar liggen (<1cm). De drukken die tussen twee sensoren in liggen kunnen dan betrouwbaar worden geïnterpoleerd. Dit kan worden getoond als een continuüm van drukken door gebruik te maken van druktopografie, ofwel iso-contour-plots (zie *figuur 4* van de introductie). Bovendien kan informatie

worden verkregen over de sfincterrelaxaties (bovenste en onderste slokdarmsfincter) in relatie tot het faryngeale en oesofageale motiliteitspatroon, terwijl de bovenste slokdarmsfincter bij een standaard conventionele slokdarm manometrie maar zelden in beeld komt.

In dit proefschrift worden onderzoeken beschreven die als doel hadden MII verder te optimaliseren. Tevens werd gebruik gemaakt van MII en hoge resolutie manometrie in een aantal onderzoeken, waarbij het doel was om meer inzicht te verkrijgen in de ontwikkeling van slikken bij premature zuigelingen, en in de fysiologie en pathofysiologie van gastro-oesofageale reflux(ziekte). Ten slotte wordt in detail de functie van de slokdarm en maag beschreven bij patiënten met een oesofagus atresie, zowel bij zuigelingen, kort na de hersteloperatie, als bij volwassenen.

## **DEEL I - OPTIMALISATIE VAN DE MULTIKANAALS INTRALUMINALE IMPEDANTIE TECHNIEK**

In de jaren negentig van de vorige eeuw werd MII door Silny en medewerkers ontwikkeld om de functie van de slokdarm beter in kaart te brengen.<sup>1</sup> Echter, het aantal gepubliceerde onderzoeken waarin deze nieuwe techniek gebruikt werd, heeft pas de laatste jaren een enorme vlucht genomen. Criteria voor de analyse van MII bestonden al enige tijd, tenminste voor de detectie van vloeistoffen in de slokdarm.<sup>2-5</sup> De criteria die gebruikt werden om gas in de slokdarm te detecteren waren gebaseerd op experimenten in vitro en in katten.<sup>6</sup>

In **Hoofdstuk 1** worden de MII veranderingen beschreven die optreden op het moment dat gas zich door de menselijke slokdarm heen beweegt. Bovendien is gekeken naar de relatie tussen de grootte van de MII veranderingen en enerzijds de diameter van de slokdarm en anderzijds het al dan niet aanwezig zijn van contact van de MII elektrode met de slokdarmwand. Bij tien gezonde vrijwilligers werd een gecombineerde MII-manometrie katheter ingebracht in de maag. Daarna werd twee maal gevraagd of zij zo snel mogelijk 600mL cola wilden drinken. De MII afleiding werd in detail geanalyseerd gedurende de daaruit voorkomende boeren (gasvormige reflux episodes). De bestaande criteria bleken weinig sensitief en nieuwe criteria werden ontwikkeld.

Vijf andere vrijwilligers ondergingen een gecombineerd MII en videofluoroscopie onderzoek. Hieruit werd duidelijk dat er een relatie bestaat tussen zowel de slokdarmdiameter als de aanwezigheid van contact tussen MII elektrodes en de slokdarmwand en de grootte van de MII veranderingen die te zien zijn tijdens een gasvormige reflux episode. Dit zijn factoren die in een standaard onderzoek niet gemakkelijk mee te nemen zijn, maar het feit dat ze van grote invloed kunnen zijn op de uitkomst moet wel worden meegenomen bij de interpretatie.

Er zijn diverse methoden beschreven om een relatie vast te stellen tussen gastro-oesofageale reflux en klachten, waarvan de SAP (symptom association probability score) de minste theoretische nadelen heeft.<sup>7</sup> Echter, deze score is

ontwikkeld voor volwassenen met zuurbranden, een symptoom specifiek voor gastro-oesofageale refluxziekte, terwijl bij zuigelingen en kinderen vaak sprake is van minder specifieke symptomen, zoals huilen en onrust. De uitslag van de SAP is afhankelijk van een aantal factoren. Ten eerste is het van belang hoe lang het tijdsinterval is waarin men de symptomen en reflux episodes gerelateerd noemt. Ten tweede moet een patiënt wel symptomen hebben tijdens een meting. Het minimale aantal symptomen dat nodig is voor een betrouwbare uitslag zou wel eens afhankelijk kunnen zijn van de klacht zelf. Een kind huilt tenslotte vaker dan alleen vanwege reflux, maar geeft alleen voeding terug als er ook reflux is opgetreden. In **hoofdstuk 2** is een onderzoek beschreven waarin de criteria voor het gebruik van de SAP bij zuigelingen is geoptimaliseerd. Hiervoor zijn 10 zuigelingen gedurende 48 uur gemeten met MII. Tegelijkertijd werden de symptomen van deze kinderen nauwkeurig geregistreerd. Vervolgens werden 2 SAP's berekend, één voor de eerste 24 uur en één voor de tweede 24 uur. Ervan uitgaande dat de SAP gelijk moet blijven, omdat bij die zuigeling nu eenmaal wel of niet reflux gerelateerde klachten optreden, is vervolgens gekeken met welke factoren de SAP's het meest overeenstemde. Voor huilen, hoesten en regurgitatie werden de optimale tijdsduur en het minimaal aantal benodigde symptomen gerapporteerd.

## **DEEL II - FYSIOLOGISCHE ONDERZOEKEN**

Premature zuigelingen hebben baat bij het vroeg introduceren van enterale voeding, vooral wanneer het borstvoeding betreft. Dit helpt bij de ontwikkeling van de darmen en er treedt een belangrijke reductie op van complicaties, zoals sepsis en necrotiserende enterocolitis.<sup>8</sup> Bij de ernstig premature kinderen is er vaak sprake van een stoornis in de coördinatie tussen zuigen, slikken en ademen. Hierdoor is de mogelijkheid om oraal te voeden vaak niet aanwezig of beperkt. Dit kan leiden tot suboptimale voedingsregimes en minder goede groei.<sup>9</sup> Aangezien deze kinderen steeds vaker overleven, wordt dysfagie in toenemende mate een klinisch probleem, waardoor de opnameduur verlengd wordt en dientengevolge hogere kosten met zich mee brengt.<sup>9</sup>

Over de rol van farynxmotiliteit bij de ontwikkeling van slikken is zeer weinig bekend. In **Hoofdstuk 3** wordt de farynxmotiliteit en de functie van de bovenste slokdarmsfincter bij 18 premature zuigelingen geanalyseerd gedurende de ontwikkeling van het slikken. Deze kinderen (gecorrigeerde leeftijd bij de onderzoeken: 31-37 weken) werden één keer per week onderzocht met hoge resolutie manometrie gedurende maximaal vier weken. Dit onderzoek heeft laten zien dat de coördinatie tussen de contracties in de farynx en het openen van de bovenste slokdarmsfincter nog niet volledig ontwikkeld zijn onder de gecorrigeerde leeftijd van 34 weken. Deze data zijn goed te rijmen met de klinische observatie dat juist dat de leeftijd is waarop deze zuigelingen orale voeding gaan accepteren. Tot op heden werd bij premature zuigelingen met voedingsproblemen vooral gekeken of een kind in

staat was te slikken, terwijl dit onderzoek laat zien dat er ook onrijpe patronen te zien zijn in de farynxcontracties. De hier gepresenteerde data kunnen dienen als referentiewaarde om het onderzoek van de zuigeling met voedingsproblemen te kunnen differentiëren tussen onrijpheid van de farynxcontracties en andere pathologie.

De fysiologie en pathofysiologie van gastro-oesofageale reflux en gastro-oesofageale reflux ziekte vormen het onderwerp van de **hoofdstukken 4, 5 en 6**. Er was al bekend dat zuigelingen minder reflux episodes hebben als ze in de linkerzijligging worden gelegd. Echter, tegelijkertijd treedt dan een vertraging van de maagontleding op. In **hoofdstuk 4** wordt een houdingsregime beschreven, waarbij zuigelingen minder reflux episodes hebben vanaf het tweede uur na de voeding (wanneer reflux meer en meer zuur gaat worden), en er geen vertraging optreedt van de maagontleding. Hiervoor werd bij 10 zuigelingen een gecombineerd manometrie-MII onderzoek verricht. De zuigelingen werden gepositioneerd in de rechter of linker zijligging en kregen vervolgens hun sondevoeding. Na één uur werden ze op hun andere zij gedraaid. Alle zuigelingen werden op een andere dag nog een keer onderzocht, maar nu met de posities omgekeerd. Meer transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter en vloeibare reflux episodes werden gevonden in de rechter zijligging ten opzichte van de linkerzijligging. Als de kinderen eerst in de rechter zijligging lagen, daalde het aantal transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter en het aantal vloeibare reflux episodes enorm bij de wisseling van positie, terwijl de maagontleding sneller was dan in het protocol waarin de kinderen eerst in de linker zijligging lagen. Deze resultaten zijn moeilijk uit te leggen met de bestaande kennis over de neurofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan het opwekken van transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter en suggereren het bestaan van additionele neuroregulatoire mechanismen.

In **hoofdstuk 5** wordt een dergelijk mechanisme verder onderzocht. Er is in dit onderzoek gekeken wat de minimale hoeveelheid voeding is die in de maag moet worden ingespoten in verschillende posities om transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter op te wekken. Hiervoor werden acht gezonde premature zuigelingen onderzocht met een MII-manometrie katheter met daarin een infusiekanaal, waardoor gevoed kon worden. Nadat deze katheter geplaatst was, werden de zuigelingen ofwel op de rechterzij, dan wel op de linkerzij gelegd, waarna ze hun normale voeding kregen ingespoten met een snelheid van 160 mL/uur. Er werd gemeten tot een kwartier na de voeding. Alle zuigelingen werden een tweede keer onderzocht volgens hetzelfde protocol, maar dan in de andere zijligging. Niet alleen werden er meer transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter gezien in de rechter zijligging, maar de eerste transiënte relaxatie van de onderste slokdarmsfincter werd in de rechter zijligging gevonden bij veel lagere volumes. Volumes, die zo laag waren dat het moeilijk voor te stellen is dat ze distensie van de maag veroorzaken. Deze observatie suggereert dan

ook dat er neuroregulatoire mechanismen zijn die mogelijk kunnen differentiëren tussen het soort maaginhoud dat zich in de proximale maag bevindt en van invloed is op het bekende vago-vagale systeem dat transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter veroorzaakt en wordt geactiveerd door maagdistensie.

In **hoofdstuk 6** wordt een ander potentieel neuroregulatoir mechanisme onderzocht. Het was bekend dat patiënten met gastro-oesofageale reflux ziekte een verhoogde distensibiliteit hebben van de oesofagus-maag overgang (bestaande uit de onderste slokdarmsfincter en het crus van het diafragma).<sup>10,11</sup> Een mechanisme waar nog niet naar gekeken is, is dat distensie van deze regio ook leidt tot een lagere drempel, waarboven maagdistensie leidt tot activatie van het vago-vagale systeem en uiteindelijk resulteert in transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter. Met andere woorden, als er distensie optreedt van deze regio, is er minder maagdistensie nodig om transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter te veroorzaken. Voor dit onderzoek is een speciale katheter ontwikkeld die het mogelijk maakt om tijdens distensie van de oesofagus-maag overgang, toch de druk te kunnen meten in diezelfde regio. Een geïncorporeerde ballon kon worden opgeblazen en was het mogelijk om de diameter van de katheter ter plaatse van de oesofagus-maag overgang te verdubbelen. Wij hebben vervolgens 10 gezonde volwassen vrijwilligers twee maal onderzocht. Bij één van deze onderzoeken werd de oesofagus-maag overgang gedistendeerd en bij de ander niet. Tijdens beide onderzoeken kregen de vrijwilligers een identieke maaltijd en werd gemeten met gecombineerde MII-manometrie. Het aantal transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter was groter wanneer de ballon was opgeblazen en dit verschil was groter in de periodes waar het absolute aantal transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter minder was. De distensie van de oesofagus-maag overgang vergroot dus het effect van maagdistensie. Het is onwaarschijnlijk dat deze resultaten kunnen worden verklaard doordat de ballon niet de oesofagus-maag overgang heeft gedistendeerd, maar de maag zelf. In de eerste plaats is bekend dat bij maagdistensie met een ballon het effect uitdooft, terwijl wij dit niet zagen. In de tweede plaats, is er een MRI gemaakt van een van de proefpersonen met de opgeblazen ballon in situ. Hierop is te zien dat de diameter van de proximale maag groter is dan die van de ballon. Deze data suggereren dat er zich vagale afferente mechanoreceptoren bevinden in of rond de oesofagus-maag overgang die van invloed zijn op de door maagdistensie gestuurde uitlokking van transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter.

### **DEEL III - COMPLEXE VORMEN VAN OESOFAGEALE MOTILITEITSSTOORNISSEN**

Patiënten met een oesofagusatresie worden geboren met een onvolledig aangelegde slokdarm en moeten kort na hun geboorte geopereerd worden om dit te herstellen. In **hoofdstuk 7** wordt de slokdarm- en maagfunctie van

dergelijke patiënten in detail beschreven. Hiertoe werden 10 zuigelingen, 3 maanden na hun hersteloperatie en 10 volwassenen onderzocht met een gecombineerde MII-manometrie katheter en werd tegelijkertijd een maagontledigingstest uitgevoerd.

De analyse was vooral gericht op mechanismen die gastro-oesofageale reflux episodes veroorzaken bij deze patiënten, alsook de functie van de slokdarm, en dan in het bijzonder de motiliteitspatronen en of deze resulteren in een normale klaring van bolussen. Dit onderzoek liet zien dat transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter ook bij deze groep het belangrijkste mechanisme is dat ten grondslag ligt aan gastro-oesofageale reflux episodes, al zouden andere mechanismen in deze groep wel eens belangrijker kunnen zijn dan bij zuigelingen en volwassenen zonder oesofagusatresie. De meeste zuigelingen en volwassenen hebben een abnormale motiliteit, een abnormale klaring van bolussen en relatief veel patiënten hebben een vertraagde maagontlediging. Echter, normale motiliteitspatronen (21.2% van alle bolussen) werden gevonden bij een minderheid van de patiënten. Normale klaring van bolussen werd gezien in ongeveer 40% van de gevallen, waarbij dus regelmatig sprake is van abnormale motiliteit.

◀