
TEZĂ DE DOCTORAT

Evaluarea combinată prin pH-metrie și impedanță esofagiană în boala de reflux gastroesofagian la copil

Doctorand **Radu-Samuel Pop**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Dan-Lucian Dumitrașcu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Boala de reflux gastroesofagian	17
1.1. Introducere	17
1.2. Epidemiologie	17
1.2.1. BRGE la sugari	18
1.2.2. BRGE la copii și adolescenți	18
1.2.3. Factori de risc	19
1.3. Fiziopatologia	20
1.4. Tablou clinic	21
1.5. Diagnosticul BRGE	23
1.5.1. Anamneza și examenul clinic	23
1.5.2. Testul terapeutic cu IPP	23
1.5.3. Endoscopia digestivă superioară cu biopsie	23
1.5.4. Manometria de înaltă rezoluție	24
1.5.5. Monitorizare prin pH-metrie	24
1.5.6. Monitorizare combinată prin pH-metrie și impedanță	24
1.5.7. Evaluarea imagistică	24
1.5.8. Testul cu pepsină salivară	25
2. Evaluarea combinată prin pH-metrie și impedanță	27
2.1. Introducere	27
2.2. Principiul utilizării impedanței esofagiene	27
2.3. Dispozitivul și cateterul de impedanță	28
2.4. Indicațiile monitorizării prin pH-metrie și impedanță	30
2.5. Înregistrarea și analizarea datelor	31
2.6. Parametrii analizați	32
2.7. Limite și perspective de cercetare	36
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru și obiective	41
2. Studiul 1 - Utilitatea parametrilor noi de monitorizare prin MII-pH în fenotipurile BRGE - o analiză sistematică	43

2.1. Introducere	43
2.2. Ipoteza de lucru	44
2.3. Material și metodă	44
2.4. Rezultate	45
2.5. Discuții	50
2.6. Concluzii	53
3. Studiul 2 - Utilitatea indicelui PSPW în diagnosticul fenotipurilor BRGE la copii	55
3.1. Introducere	55
3.2. Ipoteza de lucru	56
3.3. Material și metodă	57
3.4. Rezultate	59
3.5. Discuții	63
4. Studiul 3 - Utilitatea MNBI în diagnosticul fenotipurilor BRGE la copii	67
4.1. Introducere	67
4.2. Ipoteza de lucru	68
4.3. Material și metodă	68
4.4. Rezultate	70
4.5. Discuții	75
5. Studiul 4 - Comparație între metoda convențională și simplificată de măsurare a MNBI în BRGE la copii	77
5.1. Introducere	77
5.2. Ipoteză de lucru	78
5.3. Material și metodă	78
5.4. Rezultate	80
5.5. Discuții	87
6. Concluzii generale	90
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	91
REFERINȚE	93

Cuvinte cheie: Boala de reflux gastroesofagian, impedanță, media impedanței bazale nocturne, pediatric, indicele unei peristaltice induse de deglutiția post-reflux

INTRODUCERE

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă un subiect de mare interes în patologia pediatrică. Această preocupare este dată pe de o parte de complicațiile redutabile care pot apărea iar pe de altă parte datorită provocării date de necesitatea utilizării investigațiilor invazive pentru diagnostic, mai ales în cazul lipsei eficienței inhibitorilor pompei de protoni pentru controlul simptomelor sugestive de BRGE.

Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice complexe precum tulburările de motilitate ale esofagului, prezența herniei hiatale, efectul refluxului acid sau non-acid, au dus la redefinirea BRGE ca o boală multifactorială cu un spectru de fenotipuri.

Monitorizarea prin pH-metrie și impedanță electrică intraluminală esofagiană (MII-pH) a adus o contribuție majoră în înțelegerea și clasificarea fenotipurilor BRGE. Posibilitatea de a detecta toate episoadele de reflux, de a le clasifica din punct de vedere al pH-ului acestora dar și de a evidenția rolul refluxului în apariția simptomelor, a făcut din MII-pH investigația de elecție pentru diagnosticul cert al fenotipului BRGE.

Noi parametri precum media impedanței bazale nocturne (MNBI) și indicele undei peristaltice induse de deglutiția post-reflux (PSPW), au fost propuși pentru a crește acuratețea diagnostică a MII-pH, fiind utilizați cu succes la pacienții adulți însă, cu foarte puține date publicate despre eficiența acestora în fenotipurile BRGE pediatrice. MNBI reprezintă valoarea impedanței bazale nocturne în absența deglutiției sau episoadelor de reflux, astfel reflectând integritatea mucoasei esofagiene. PSPW reprezintă unda persaltică indusă de deglutiția post-reflux, reflectând capacitatea esofagului de a realiza procesul de clearance al conținutului acid refluat din stomac, oferind astfel date despre eventuale tulburări de motilitate ale esofagului implicate în patogeneza BRGE.

În acest context, lucrarea de față și-a propus evaluarea utilității acestor noi parametri, alături de cei standard pentru a discerne între fenotipurile multiple ale BRGE la pacienții pediatrici.

Principalele limitări sunt reprezentate de numărul redus de pacienți înrolați, lipsa unui lot martor având în vedere investigațiile invazive efectuate și posibila eroare umană inerentă măsurării manuale a unor parametri.

Rezultatele studiilor efectuate sunt în concordanță cu cercetările publicate anterior și reprezintă un pas important pentru utilizarea acestor noi parametri în evaluarea pacienților pediatrici. Continuarea studiilor reprezintă o necesitate imperioasă pentru a consolida evidențele științifice obținute în cadrul cercetării doctorale, oferind substrat pentru viitoare ghiduri naționale și internaționale.

Contribuția personală

Evaluarea prin MII-pH are un rol important atât în diagnosticul BRGE, cât și în alte patologii esofagiene. Parametrii noi, indicele PSPW și MNBI, utilizați în studiile efectuate pe pacienți adulți, au demonstrat o valoare clinică crescută, în mod special în diagnosticul fenotipurilor BRGE.

Lucrarea de față a plecat de la ipoteza că acești doi parametri utilizați la adulți au valoare clinică la pacienții pediatrici. Interpretarea greșită a simptomelor, atribuindu-le BRGE duce la prescrierea inutilă a tratamentului antireflux care nu este lipsit de efecte adverse pe termen lung.

Având în vedere că există foarte puține studii în ceea ce privește valoarea diagnostică a parametrilor noi de MII-pH la copii, obiectivele acestei lucrări au fost:

1. Efectuarea unei analize sistematice a literaturii și sintetizarea dovezilor disponibile cu privire la utilitatea indicelui PSPW și MNBI ca instrumente de diagnostic pentru BRGE pediatrică.
2. Evaluarea valorii clinice a indicelui PSPW și evaluarea eficacității acestuia în diagnosticul diferitelor fenotipuri de BRGE la copii.
3. Evaluarea valorii clinice a indicelui MNBI și evaluarea eficacității acestuia în diagnosticul diferitelor fenotipuri de BRGE la copii.
4. Evaluarea corelației dintre MNBI convențională și MNBI simplificată și utilitatea acestora în diagnosticarea fenotipurilor non-erozive ale BRGE la pacienții pediatrici.

Studiul 1. Utilitatea parametrilor noi de monitorizare prin MII-pH (indicele PSPW și MNBI) în fenotipurile bolii de reflux gastroesofagian la copil - o analiză sistematică

Analiza sistematică a literaturii a reprezentat substratul pentru studiul 1, oferind perspective valoroase asupra utilității indicelui PSPW și MNBI în cazul copiilor cu BRGE.

S-au identificat 355 de publicații, care au fost supuse unei examinări amănunțite pe baza titlurilor și rezumatelor. După eliminarea articolelor nerelevante și a duplicatelor, 23 de studii au fost considerate pertinente și evaluate. În cele din urmă, opt publicații adecvate au fost incluse în această analiză sistematică a literaturii. Studiile evidențiază potențialul acestor parametri ca markeri de diagnostic și subliniază necesitatea unor abordări personalizate în managementul BRGE pediatric. Totuși, sunt necesare cercetări suplimentare, cu un număr mare de pacienți, pentru a stabili

protocoale și linii directe standardizate privind utilizarea acestor noi parametri de impedanță a pH-ului în populațiile pediatrice.

Studiul 2. Utilitatea indicelui PSPW pentru diagnosticul BRGE la copii

Studiul 2 a fost unul prospectiv, observațional, efectuat în perioada octombrie 2019 – decembrie 2023 la Clinica Pediatrie III Cluj Napoca, pe un lot de 51 pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani, trimiși pentru monitorizare MII-pH datorită endoscopiei digestive superioare normale și persistenței simptomelor de reflux gastroesofagian în ciuda tratamentului cu inhibitorii de pompa de protoni.

PSPW a fost definită de o scădere de 50% a impedanței care apare în decurs de 30 secunde de la un episod de reflux, începând de la cel mai proximal canal de impedanță și extinzându-se până la cel mai distal, urmată de o revenire cu cel puțin 50% la valoarea inițială. PSPW s-a dovedit a diferenția fenotipurile NERD de cele non-NERD și o capacitate excelentă de a discrimina între pacienții cu RH și FH, cu o AUC de 0,87 (95% IC 0,734-1,008).

Studiul susține utilizarea indicelui PSPW pentru diferențierea fenotipurilor BRGE în rândul pacienților pediatrici. Pe baza rezultatelor obținute și a dovezilor existente, recomandăm cu fermitate includerea indicelui PSPW ca măsurătoare standard în monitorizarea MII-pH pentru copiii cu endoscopie superioară negativă și simptome sugestive de BRGE, în ciuda tratamentului.

Studiul 3. Utilitatea MNBI în diagnosticul fenotipurilor BRGE la copii

În capitolul 4 este descris un studiu prospectiv, observațional pe 51 copii cu vârste între 5 și 18 ani, în care s-a evaluat valoarea clinică a MNBI și evaluarea eficacității ei în diferențierea diverselor fenotipuri de BRGE la pacienții pediatrici. Au fost incluși pacienți capabili să descrie simptomele tipice ale BRGE, precum pirozismul, durerea epigastrică și regurgitarea; Alte criterii de includere au fost reprezentate de absența eroziunilor esofagiene la endoscopie și persistența simptomelor după cel puțin 4 săptămâni de tratament cu IPP. Cercetarea a demonstrat că MNBI a fost semnificativ diferit la 3 cm la pacienții cu indice de reflux anormal în comparație cu cei cu indice de reflux normal. Făcând distincția între pacienții cu FH și RH, MNBI la 5 cm a avut un AUC de 0,712 (IC 95% 0,532-0,891), prezentând o performanță bună. Deci, atât MNBI la 5 cm,

cât și MNBI la 3 cm au arătat o capacitate excelentă de a discrimina FH de restul fenotipurilor.

La copii și adolescenți, valorile scăzute ale MNBI sunt corelate cu esofagita de reflux dovedită endoscopic, putând deveni un predictor al afectării esofagiene, oferind avantajul de a fi mai puțin invaziv și de a nu necesita nici restricție alimentară și nici sedare.

Studiul a demonstrat că MNBI are o capacitate ridicată de a diferenția fenotipurile non-erozive de BRGE, precum NERD și FH. De asemenea, MNBI a arătat o corelație semnificativă între valorile scăzute și expunerea anormală la acid, subliniind potențialul acestui parametru de a îmbunătăți acuratețea diagnosticării și de a deveni un instrument standard în evaluarea pacienților pediatrici cu simptome persistente și endoscopie negativă.

Studiul 4. Comparație între metoda convențională și simplificată de măsurare a MNBI în BRGE la copii

În studiul 4, s-a evaluat corelația dintre MNBI convențională și valorile MNBI măsurată cu metoda simplificată și utilitatea acestora în diagnosticarea fenotipurilor non-erozive de BRGE. Am realizat un studiu prospectiv, observațional, în perioada octombrie 2019 – martie 2024 la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Clinica Pediatrie III pe 70 pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani trimiși pentru monitorizarea MII-pH ce au fost împărțiți în două grupuri în funcție de vârstă: grupul 1 sugari și grupul 2 - copiii cu vârsta > 1 an. Criteriile de includere pentru sugari au fost simptomele persistente, sugestive pentru BRGE, iar pentru copiii > 1 an au fost reprezentate de endoscopie negativă și simptome persistente de BRGE, în ciuda terapiei standard cu IPP. Au fost excluse înregistrările cu o durată mai mică de 20 de ore.

Rezultatele au indicat o corelație puternică între valorile MNBI obținute prin cele două metode, în special în canalele esofagului distal, sugerând că metoda simplificată poate oferi un diagnostic eficient, similar celei convenționale, dar cu un timp redus necesar măsurătorilor. Studiul furnizează dovezi privind oportunitatea utilizării MNBI simplificate în cele două canale distale de impedanță pentru a diferenția între fenotipurile BRGE la copii. Metoda simplificată ar putea deveni o opțiune viabilă în evaluarea standard a BRGE pediatrică, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a standardiza utilizarea acesteia în practica clinică.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Tema de cercetare doctorală a vizat evaluarea utilității clinice a unor parametri relativ noi în evaluarea prin metoda combinată pH-metrie și impedanță esofagiană. În prima parte a cercetării, s-a efectuat o centralizare a datelor publicate sub forma unei analize sistematice, fiind prima de acest fel publicată în literatură. De asemenea fiind prima publicație de acest fel, aduce în lumină necesitatea standardizării evaluărilor prin MII-pH.

Datele din literatură fiind foarte puține despre valoarea clinică a acestor parametri noi de impedanță la populația pediatrică cu BRGE, lucrarea de față reprezintă un aport important la literatura științifică.

A doua parte a cercetării a constat în realizarea a trei studii prospective, desfășurate pe o perioadă de aproximativ 4 ani, publicate în reviste prestigioase și care deschid drumuri noi de cercetare în domeniul gastroenterologiei pediatrice și nu numai.

Primul studiu prospectiv, efectuat pe un lot de copii cu simptome sugestive pentru BRGE, a evaluat utilitatea indicelui PSPW în diagnosticul BRGE pediatrică. Determinarea acestuia este extrem de laborioasă, necesitând analiza manuală a întregului traseu de impedanță. Datele obținute au confirmat cele existente în literatura științifică, aducând totodată și un element de noutate prin faptul că s-a evaluat capacitatea diagnostică a indicelui PSPW în fenotipurile BRGE la copil.

Cel de-al doilea studiu de manieră prospectivă, a fost efectuat pe același lot de pacienți pediatrici, evaluând de această dată valoarea clinică a MNBI în procesul diagnostic al fenotipurilor BRGE. Datele obținute reprezintă un pas important în validarea acestui nou parametru și integrarea lui în ghidurile internaționale. Un alt aspect important este deschiderea unei zone de cercetare în ce privește utilitatea MNBI și în alte patologii esofagiene.

Al treilea studiu prospectiv, este efectuat pe un lot mai numeros decât cel anterior și a evaluat oportunitatea utilizării unei metode simplificate de măsurare a MNBI atât la sugari, cât și la copiii mari și adolescenți. Este primul studiu publicat care validează această metodă simplificată de măsurare a MNBI în populația pediatrică. Perspectiva oferită de acest studiu vizează integrarea și validarea la nivel internațional a metodei pentru a crește rapiditatea și implicit eficiența analizării înregistrărilor de MII-pH.

Studiile efectuate reprezintă o contribuție semnificativă la literatura științifică, oferind un substrat pentru viitoare analize sistematice în vederea consolidării informațiilor despre utilitatea clinică a MNBI și a indicelui PSPW.

PhD THESIS

Evaluation of gastroesophageal reflux disease by combined esophageal impedance and pH monitoring in children

PhD **Radu-Samuel Pop**

PhD coordinator Prof. dr. **Dan-Lucian Dumitrascu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of contents

INTRODUCTION	13
STATE OF THE ART	
1. Gastroesophageal reflux disease	17
1.1. Introduction	17
1.2. Epidemiology	17
1.2.1. GERD in infants	18
1.2.2. GERD in children and adolescents	18
1.2.3. Risk factors	19
1.3. Pathophysiology	20
1.4. Clinical features	21
1.5. Diagnosis of GERD	23
1.5.1. History and clinical examination	23
1.5.2. The PPI trial	23
1.5.3. Upper digestive endoscopy with biopsy	23
1.5.4. High-resolution manometry	24
1.5.5. Monitoring by pH-metry	24
1.5.6. Combined monitoring by pH-metry and impedance	24
1.5.7. Imagistic evaluation	24
1.5.8. Salivary pepsin test	25
2. Combined evaluation by pH-metry and impedance	27
2.1. Introduction	27
2.2. The principle of using esophageal impedance	27
2.3. The impedance device and catheters	28
2.4. Indications for pH-metry and impedance monitoring	30
2.5. Data recording and analysis	31
2.6. The analyzed parameters	32
2.7. Research Limits and Perspectives	36
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Hypothesis and objectives	41
2. Study 1 - The utility of novel pH-impedance monitoring parameters (PSPW index and MNBI) in pediatric gastroesophageal reflux disease phenotypes—a systematic review	43

2.1 . Introduction	43
2.2. Working hypothesis	44
2.3. Materials and Methods	44
2.4. Results	45
2.5. Discussions	50
2.6. Conclusions	53
3. Study 2 - Utility of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease phenotypes in children	55
3.1. Introduction	55
3.2. Working hypothesis	56
3.3. Materials and Methods	57
3.4. Results	59
3.5. Discussions	63
4. Study 3 - Utility of mean nocturnal baseline impedance for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease phenotypes in children	67
4.1. Introduction	67
4.2. Working hypothesis	68
4.3. Materials and Methods	68
4.4. Results	70
4.5. Discussions	75
5. Study 4 - Comparison between Conventional and Simple Measuring Methods of Mean Nocturnal Baseline Impedance in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease	77
5.1. Introduction	77
5.2. Working hypothesis	78
5.3. Material and methods	78
5.4. Results	80
5.5. Discussions	87
6. General conclusions	90
7. The originality and innovative contributions of the thesis	91
References	93

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, impedance, mean nocturnal baseline impedance, pediatric, post-reflux swallow-induced peristaltic wave index

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a topic of great interest in pediatrics. This concern is given on the one hand by the redoubtable complications that can occur and on the other hand by the challenge given by the need to use invasive investigations for diagnosis, especially in the case of the lack of efficiency of proton pump inhibitors to control symptoms suggestive of GERD.

Understanding the complex pathophysiological mechanisms such as esophageal motility disorders, the presence of hiatal hernia, and the effect of acid or non-acid reflux, have led to the redefinition of GERD as a multifactorial disease with a spectrum of phenotypes.

Monitoring by pH-metry and esophageal intraluminal electrical impedance (MII-pH) has made a major contribution to the understanding and classification of GERD phenotypes. The possibility to detect all episodes of reflux, classify them by the pH, and highlight the role of reflux in the appearance of symptoms, has made MII-pH the main investigation for diagnosing the GERD phenotype.

New parameters such as the mean nocturnal baseline impedance (MNBI) and the post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) index have been proposed to increase the diagnostic accuracy of MII-pH, being successfully used in adult patients, but with very little data published on their effectiveness in pediatric GERD phenotypes. MNBI represents the nocturnal baseline impedance value in the absence of swallowing or reflux episodes, thus reflecting the integrity of the esophageal mucosa. PSPW represents the peristaltic wave induced by post-reflux swallowing, reflecting the ability of the esophagus to carry out the clearance process of acid content refluxed from the stomach, thus providing data on possible motility disorders of the esophagus involved in the pathogenesis of GERD.

In this context, the present work aimed to evaluate the utility of these new parameters, alongside the standard ones, to discriminate between various phenotypes of GERD in pediatric patients.

The main limitations are represented by the small number of enrolled patients, the lack of a control group considering the invasive investigations performed, and the possible human error inherent in the manual measurement of some parameters.

The results of the studies conducted are consistent with previously published research and represent an important step for the use of these new parameters in the evaluation of pediatric patients.

Personal contribution

MII-pH monitoring has an important role in diagnosing GERD. The new parameters, the PSPW index and the MNBI, used in studies on adult patients, have demonstrated increased clinical value, especially in diagnosing GERD phenotypes.

The present work started from the hypothesis that these two parameters used in adults have clinical value in pediatric patients. Misinterpretation of symptoms, attributing them to GERD leads to the unnecessary prescription of antireflux treatment that is not without long-term adverse effects.

Considering that there are very few studies regarding the diagnostic value of new MII-pH parameters in children, the objectives of this work were:

5. To conduct a systematic review of the literature and synthesize the available evidence regarding the utility of the PSPW index and the MNBI as diagnostic tools for pediatric GERD.
6. Evaluation of the clinical value of the PSPW index and evaluation of its effectiveness in diagnosing different GERD phenotypes in children.
7. Evaluation of the clinical value of the MNBI index and evaluation of its effectiveness in the diagnosis of different GERD phenotypes in children.
8. Evaluation of the correlation between conventional MNBI and simplified MNBI and their utility in diagnosing non-erosive GERD phenotypes in pediatric patients.

Study 1. The utility of novel pH-impedance monitoring parameters (PSPW index and MNBI) in pediatric gastroesophageal reflux disease phenotypes—a systematic review

Introduction: Researchers have proposed two novel impedance-pH parameters, mean nocturnal baseline impedance (MNBI) and the post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) index, to enhance the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) and enable better predictions of the effectiveness of anti-reflux therapies. This systematic review aims to synthesize the available evidence on the utility of the PSPW index and MNBI as diagnostic tools for pediatric GERD.

Methods: A systematic search of studies reporting PSPW index and MNBI values in patients with GERD was performed in PubMed, Embase, Clarivate, Scopus, Cochrane, and Google Scholar databases from their beginning until April 2024.

The following terms were used: GERD, children, pediatric, PSPW, and MNBI. Results: Eight studies were included, describing 479 patients ranging from 2 months to 17 years old over an 8-year period in 12 pediatric centers. Four studies demonstrated that children with pathological acid exposure have a significantly lower MNBI, with a good discriminatory ability to diagnose GERD. The PSPW index showed lower values in patients with reflux hypersensitivity (RH) compared to those with functional heartburn (FH).

Conclusions: Patients with pathological acid exposure tend to exhibit lower MNBI and PSPW index values compared to those with normal acid exposure. MNBI and the PSPW index may be great diagnostic tools for distinguishing between GERD phenotypes. Further research is needed to establish standardized diagnostic criteria and optimize the clinical applicability in GERD diagnosis and management.

Study 2. Utility of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease phenotypes in children

The second study was a prospective, observational study carried out between October 2019 and December 2023 at the Pediatric Clinic III Cluj Napoca on a group of 51 pediatric patients aged between 5 and 18 years who were sent for MII-pH monitoring due to digestive endoscopy above normal and the persistence of gastroesophageal reflux symptoms despite treatment with proton pump inhibitors. PSPW was defined by a 50% decrease in impedance occurring within 30 seconds of a reflux episode, starting from the most proximal impedance channel and extending to the most distal, followed by a return with at least 50% to the initial value. PSPW was shown to differentiate NERD from non-NERD phenotypes and has an excellent ability to discriminate between RH and FH patients with an AUC of 0.87 (95% CI 0.734–1.008).

The study supports the use of the PSPW index for differentiating GERD phenotypes among pediatric patients. Based on the results obtained and the existing evidence, we strongly recommend the inclusion of the PSPW index as a standard measurement in MII-pH monitoring for children with negative upper endoscopy and symptoms suggestive of GERD despite treatment.

Study 3. Utility of mean nocturnal baseline impedance for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease phenotypes in children

Chapter 4 describes a prospective, observational study on 51 children aged between 5 and 18 years, in which the clinical value of MNBI was evaluated and the evaluation of its effectiveness in differentiating various GERD phenotypes in pediatric patients. Patients able to describe typical GERD symptoms such as heartburn, epigastric pain, and regurgitation were included; Other inclusion criteria were the absence of esophageal erosions at endoscopy and the persistence of symptoms after at least 4 weeks of PPI treatment. The research demonstrated that MNBI was significantly different at 3 cm in patients with abnormal reflux index compared to those with normal reflux index. Distinguishing between FH and RH patients, MNBI at 5 cm had an AUC of 0.712 (95% CI 0.532–0.891), showing good performance. So, both MNBI at 5 cm and MNBI at 3 cm showed excellent ability to discriminate FH from the rest of the phenotypes.

The study demonstrated that MNBI has a high ability to differentiate non-erosive GERD phenotypes such as NERD and FH. MNBI also showed a significant correlation between low values and abnormal acid exposure, underscoring the potential of this parameter to improve diagnostic accuracy and become a standard tool in the evaluation of pediatric patients with persistent symptoms and negative endoscopy.

Study 4. Comparison between Conventional and Simple Measuring Methods of Mean Nocturnal Baseline Impedance in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease

In study 4, we evaluated the correlation between conventional MNBI and MNBI values measured with the simplified method and their utility in diagnosing non-erosive GERD phenotypes.)

Methods: This prospective observational study enrolled 64 children aged one month to 18 years who underwent 24-hour MII-pH monitoring. Conventional MNBI was measured during stable 10-minute intervals at night, while the simple MNBI method averaged impedance throughout the nocturnal supine period. (3) Results: Strong correlations were found between conventional and simple MNBI values across all impedance channels in both infants ($r > 0.85$) and older children ($r > 0.9$). Conventional and simple MNBI in the most distal channel (Z6) effectively differentiated non-erosive reflux disease (NERD) from other phenotypes, with AUCs of 0.864 and 0.860, respectively. Simple MNBI demonstrated good diagnostic performance with similar

sensitivity and specificity to conventional MNBI. (4) Conclusion: Including MNBI measurements in routine MII-pH monitoring may enhance GERD diagnosis and reduce the need for more invasive procedures.

The originality and innovative contributions of the thesis

We evaluated the clinical utility of some relatively new parameters in the combined method of pH-metry and esophageal impedance monitoring. In the first part of the research, a description of published data was carried out as a systematic review, being the first of its kind published. Also being the first publication of its kind, it highlights the need to standardize MII-pH assessments.

Since there is very little data published about the clinical value of these new impedance parameters in the pediatric population with GERD, the present work represents an important contribution to the scientific literature.

The second part of the research consisted of three prospective studies, carried out over a period of approximately 4 years, published in prestigious journals and opening new avenues of research in pediatric gastroenterology and beyond.

The first prospective study, performed on a group of children with symptoms suggestive of GERD, evaluated the utility of the PSPW index in the diagnosis of pediatric GERD. Its determination is extremely laborious, requiring manual analysis of the entire impedance tracing. The obtained data confirmed those existing in the scientific literature, bringing at the same time an element of novelty by the fact that the diagnostic capacity of the PSPW index was evaluated in BRGE phenotypes in children.

The second prospective study was performed on the same group of pediatric patients, this time evaluating the clinical value of MNBI in the diagnostic process of GERD phenotypes. The data obtained represent an important step in validating this new parameter and its integration into international guidelines. Another important aspect is the opening of an area of research regarding the usefulness of MNBI in other esophageal pathologies.

The third prospective study was conducted on a larger group than the previous one and evaluated the feasibility of using a simplified method of measuring MNBI in both infants and older children and adolescents. It is the first published study to validate this simplified method of measuring MNBI in the pediatric population. The perspective offered by this study aims at the integration and international validation of the method to increase the speed and implicitly the efficiency of MII-pH recording analysis.

The studies performed represent a significant contribution to the scientific literature, providing a substrate for future systematic reviews to obtain more relevant data about the clinical utility of the MNBI and the PSPW index.