

Malocclusione dentale, respirazione orale e tosse cronica

http://www.fimp.org/documenti/medico_pediatra/FIMP_5_05.pdf Pag.125

Edoardo Bernkopf
Francesco Macri*

Specialista in Odontostomatologia
Parma - Vicenza - Roma,
* Istituto Clinica Pediatrica,
Policlinico Umberto I, Roma

Lo schema respiratorio che abitualmente si impiega può essere di tipo orale o nasale.

Lo schema respiratorio corretto a riposo prevede l'impiego della via nasale. La presenza di uno schema respiratorio orale può avere riflessi significativi anche sull'insorgenza della tosse cronica.

La malocclusione dentale e la malposizione mandibolare sono spesso alla base dell'instaurarsi di uno schema respiratorio orale, ed intervengono a volte anche nella patogenesi di alcune patologie universalmente riconosciute come le più frequenti cause di tosse cronica, quali il *post nasal drip*, l'asma e il Reflusso Gastro Esofageo (GER).

Lo schema respiratorio non costituisce una caratteristica fissa di un soggetto, ma può variare anche spontaneamente nell'arco della giornata e delle sue condizioni psicofisiche, e, soprattutto, costituisce un parametro fisiopatologico modificabile con adeguato trattamento. Il ripristino di uno schema respiratorio nasale, ottenibile con l'applicazione di dispositivi endo-orali di tipo ortodontico, comporta una ricaduta respiratoria positiva a vari livelli, compresa la tosse cronica. Inoltre la profilassi attuata con il ripristino delle difese respiratorie specifiche e aspecifiche che le vie aeree nasali

assicurano non può che riverberare positivamente sulla salute respiratoria generale.

Introduzione

La tosse è fra i problemi per i quali più spesso un paziente si rivolge al medico¹.

Dal punto di vista clinico viene classificata come acuta, sotto le 3 settimane, subacuta, fra le 3 e le 8 settimane, cronica, sopra le 8¹.

Non rientra nello scopo di questo lavoro la tosse acuta, che è solitamente in relazione con una specifica patologia che la sostiene, in particolare il comune raffreddamento e la pertosse.

La tosse subacuta e in particolare quella cronica riconoscono dal punto di vista patogenetico in particolare la *post nasal drip Syndrome*, l'asma, e il GER, tanto che alcuni Autori li riuniscono in una vera e propria triade patologica².

Altra comune causa di tosse è costituita dalla bronchite cronica, compresa quella legata al fumo.

In letteratura si riscontrano molti lavori che trattano questi argomenti, con ampio inquadramento pato-

genetico, approccio diagnostico e soluzione terapeutica.

Nonostante ciò, pur in presenza di corretta diagnosi e di terapie adeguate, che generano periodi di benessere più o meno lunghi, la tosse può ricorrere in successive ricadute, e rimanere a volte una problematica cronica sostanzialmente irrisolta.

Riteniamo al riguardo di segnalare un elemento favorente che viene molto spesso trascurato, e la cui considerazione, nella nostra esperienza, ci ha riservato grandi soddisfazioni: il fenotipo strutturale, in particolare per quel che riguarda il tipo di occlusione o di malocclusione dentaria e scheletrica che il paziente presenta, in quanto fattore a volte predisponente alla Respirazione Orale Primaria (ROP), a sua volta importante concausa patogenetica della tosse cronica.

Anatomia, fisiologia e fisiopatologia

Nel normale a riposo, quando il flusso aereo inspiratorio entra dalle narici, viene deviato dai cornetti e dai turbinati, e viene quindi costretto a ripartirsi in modo da transitare attraverso tutti e tre i meati (superiore, medio e inferiore, Fig. 1): solo così è possibile stimolare l'olfatto, i cui recettori sono collocati unicamente nel meato superiore, e far sì che l'aria passi tangente agli osti dei vari seni paranasali. Fra questi infatti,

quello dei mascellari si trova nel rispettivo meato medio, quelli del frontale e degli sfenoidali nel meato superiore. I seni etmoidali sboccano parte nel meato medio e parte in quello superiore. Nel transito in prossimità degli osti, il flusso aereo trova dei dispositivi simil valvolari che, per loro conformazione, generano una depressione che risucchia l'aria contenuta nei seni stessi.

L'aria sinusale in questo modo si mescola con l'aria di provenienze ambientale. Poiché l'aria di provenienza sinusale è mediamente più umida e a temperatura più alta rispetto a quella ambientale, contribuisce al riscaldamento dell'aria inspirata e alla sua umidificazione.

Altro importante aspetto della miscelazione fra l'aria esterna e quella sinusale è costituito dal forte contributo in NO che l'aria sinusale porta all'inspirazione: infatti, i seni paranasali sono la maggior fonte di NO nell'individuo sano³.

Durante la fase espiratoria il flusso aereo, nel passare davanti agli osti dei seni paranasali, trova le valvole già descritte orientate in controcorrente, per cui una parte dell'aria destinata all'espirazione viene invece iniettata nei seni stessi. Nella sosta all'interno dei seni viene umidificata, riscaldata e miscelata con l'NO che i seni producono in abbondanza, e verrà risucchiata nell'inspirazione successiva, miscelandosi con l'aria di provenienza esterna.

Da ciò emerge la necessità che il flusso aereo non sia semplicemente nasale, ma che coinvolga tutti e tre i meati, e che per contro non siano in essere sfavorevoli conformazioni (congenite, traumatiche, acquisite o iatrogene) di cornetti, turbinati e setto che interferiscano con questa funzione: solo a questa condizione l'aria inspirata può subire le modificazioni fisiche, chimiche



Fig. 1. Occlusione normale: schema respiratorio nasale.

e biologiche che fisiologicamente subisce nel transito nasale, e giungere alle basse vie nelle migliori condizioni di accettabilità per le mucose respiratorie.

In presenza di uno schema di ROP invece, una considerevole quota di aria inspirata salta il fisiologico filtro costituito dall'epitelio nasale ciliato e investe, non preriscaldata e umidificata nelle fosse nasali e nei seni, la mucosa faringea. Oltre a favorire l'irritazione di quest'ultima con meccanismo fisico, la mancata filtrazione nasale favorisce l'introduzione di agenti patogeni di vario tipo, anche perché il transito orale aggira il filtro costituito da interferon, macrofagi e trasporto muco ciliare, presente nelle mucose rinosinusal. Nel bambino ciò può costituire una importante concausa di ipertrofia del sistema adenotonsillare, che finisce per aggravare il mancato utilizzo della via nasale fino ad escluderla, instaurando così un circolo vizioso. Inoltre il transito orale aggira anche le adenoidi: ne risulta così ostacolata la funzione immunitaria.

Il mancato transito dell'aria inspirata attraverso il naso e soprattutto attraverso i meati medi e superiori, dove sboccano gli osti delle cavità sinusali, da un lato impedisce di fatto l'aspirazione assieme all'aria sinusale dell'abbondante quantità di NO che nei seni viene prodotto, dall'altro impedisce il ricambio aereo all'interno dei seni.

**Respirazione orale primaria (ROP)
Fattori anatomico-fenotipici:
la malocclusione dento-scheletrica**

La sfavorevole conformazione anatomica di alcuni distretti rinosinusal e orofacciali è comunemente considerato un elemento patogenetico potenzialmente importante, tale da far propendere spesso per una terapia di tipo chirurgico.

Meno frequente risulta invece la considerazione dell'occlusione dentaria e del rapporto che questa individua fra le basi ossee mascellare e mandibolare, che pure contribuisce a determinare il fenotipo. Questo aspetto può spesso influire su alcuni quadri di patologia respiratoria, ed essere un'importante concausa favorente della tosse cronica.

La malocclusione nella respirazione orale

Considerando le più comuni malocclusioni, da un lato il morso aperto anteriore, spesso legato all'abitudine infantile al succhiamento del dito, all'uso del biberon e del succhiotto⁴ o all'interposizione della lingua durante la deglutizione, appare intuitivamente coinvolto in una respirazione di tipo orale, stante la beanza che si instaura nella zona incisivo-canina fra le arcate dentarie antagoniste (Fig. 2, 3), che favorisce l'incompetenza labiale.



Fig. 2, 3. Malocclusione con morso aperto.

Più subdolo, ma altrettanto significativo, è il quadro oclusale di morso profondo, caratterizzato dalla eccessiva "copertura" dei denti incisivi inferiori ad opera di quelli superiori, che possono giungere e toccare nei casi più gravi le stesse gengive marginali inferiori.

Il morso profondo fa assumere al paziente un aspetto a bocca serrata, per cui l'atteggiamento respiratorio orale risulta mascherato (Fig. 4, 5, 6).



Fig. 4. Malocclusione con morso profondo e retruso.



Fig. 5. Morso profondo e fortemente retruso.



Fig. 6. Profilo con naso aquilino.

In realtà, il fatto che le arcate dentarie serrino eccessivamente, diminuendo la dimensione verticale della bocca (cioè la distanza tra le basi ossee mascellare e mandibolare) comporta due effetti: la retrusione mandibolare e la perdita di una certa parte del volume endoorale a disposizione della lingua.

A causa del minor spazio a sua disposizione (dovuto appunto al mor-

so profondo), la lingua, impedita dal muro dentale e dall'atteggiamento contratto delle labbra a trovare spazio in avanti e ai lati, non può che riguadagnarlo in alto o all'indietro. In alto la continua spinta linguale sulla sutura palatina mediana genera facilmente un palato ogivale, con l'invasione delle sovrastanti cavità nasali ed il restringimento anche

con questo meccanismo della via aerea nasale, per diminuzione del suo sviluppo verticale. È probabilmente la spinta verso l'alto che genera gli sgradevoli profili con naso aquilino (Fig. 4, 5), giacché la spinta sulla sutura palatina mediana si trasmette al vomere e alla lamina perpendicolare dell'etmoide fino alla sutura delle ossa nasali. Se la sutura nasale mediana non cede deformandosi, sarà invece il setto nasale ad assorbire le spinte verso l'alto e sarà portato a curvarsi e a deviare.

In molti casi i due aspetti si sommano (grande naso aquilino e setto deviato), e paradossalmente il paziente, a fronte di un naso esuberante, ne lamenta la scarsa funzionalità ai fini respiratori.

La spinta linguale si esercita però soprattutto all'indietro (Fig. 4), dove i tessuti molli offrono minore resistenza. In presenza di tonsille blandamente ipertrofiche e di per sé non ostruttive, la lingua finisce per spingerle all'indietro rendendole ostruttive di fatto. Il paziente si trova così nella necessità di respirare aprendo la bocca (Fig. 7).

Se il rinofaringe non viene opportunamente indagato con rinoscopia a fibre ottiche, lo specialista otorinolaringoiatra può essere tratto in inganno, giacché nell'esaminare il retrobocca a bocca aperta (quando cioè il ruolo perverso della lingua e del morso profondo non appaiono) può giudicare non ostruenti adenoidi effettivamente poco ingrossate, ma che diventano ostruttive di fatto per l'azione sfavorevole della retrusione della mandibola e della lingua.

Non devono essere trascurati nemmeno gli aspetti occlusali sfavorevoli che favoriscono l'apnea nel sonno. Se da un lato è da tutti accettato che siano in gioco va-

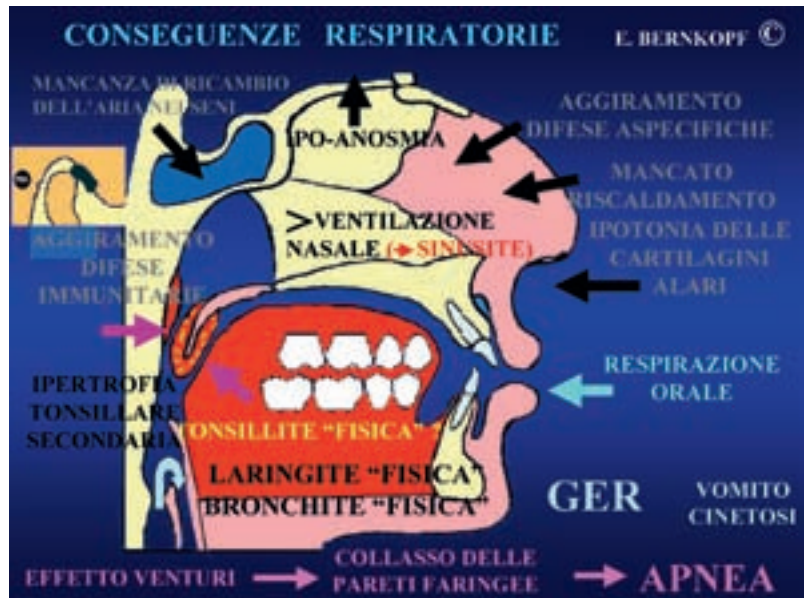


Fig. 7. Atteggiamento respiratorio orale.

ri meccanismi disfunzionali, anche di origine centrale, l'instaurarsi delle apnee è enormemente favorito dalla retrusione della mandibola^{5,6}, che, oltre a facilitare il fastidioso russare notturno, per il conflitto che si instaura tra la base della lingua e il palato molle, di per sé restringe il lume delle vie aeree anche a livello faringeo e vanifica l'azione del Genioglossio.

Respirazione orale primaria: fattori funzionali: disturbi di ventilazione e di drenaggio

a) Disturbi di ventilazione

Abitualmente il concetto di disturbo ventilatorio viene associato a conformazioni anatomiche sfavorevoli, in particolare a livello di setto e turbinati, correggibili tradizionalmente per via chirurgica. Può peraltro esistere anche un disturbo ventilatorio di tipo essenzialmente funzionale, legato allo schema respiratorio orale, che per vari motivi il paziente può aver assunto talvolta fin dall'infanzia⁴, che non è necessariamente legato alla presenza di problemi anatomici.

Quando il paziente, per qualunque motivo (specie quando si riduce l'autocontrollo o durante il sonno) apre la bocca, l'aria inspirata può scegliere di fatto due vie di passaggio, il naso o la bocca. Fra le due, per un principio generale di meccanica dei fluidi, è portata a preferire il transito con minori resistenze, che porta necessariamente alla scelta della via orale. Questo comporta di conseguenza l'esclusione della via nasale, pur in assenza di ostacoli meccanici di tipo anatomico, congeniti o dovuti a patologie acquisite quali l'ipertrofia adenotonsillare (che anzi, come già detto, dalla respirazione orale può anche essere favorita). Si configura in questo modo un disturbo ventilatorio delle cavità nasali e paranasali, che favorisce l'insorgenza di rinosinusite. La ventilazione nasale è quindi di fondamentale importanza per il ricambio dell'aria all'interno dei seni paranasali: in assenza di ventilazione, infatti, vi si verifica una sostanziale ipossia, con modificazioni del PH, del me-

tabolismo della mucosa e della flora batterica, che prima da transitante diviene stanziale e poi seleziona ceppi anaerobi normalmente assenti.

Tale condizione porta all'edema e alla sofferenza della mucosa, (che può alla lunga esitare nella formazione di polipi) e alla diminuzione della funzione ciliare^{7,8}).

b) Disturbi di drenaggio

Il mancato utilizzo della via aerea nasale danneggia l'attività mucociliare che al flusso aereo è correlata. Inoltre va ricordato il ruolo che l'Ossido Nitrico riveste nell'incremento dell'attività ciliare^{8,9,10}; anche questa funzione, di determinante importanza per la salute delle alte vie, viene sostanzialmente inibita dall'instaurarsi di uno schema respiratorio orale.

Ruolo del fenotipo occlusale nelle patologie comunemente causa di tosse cronica

Sono apparsi in letteratura un gran numero di lavori che sottolineano l'importanza del fenotipo, sia a riguardo delle parti molli, che relativamente alla struttura ossea cranio-mandibolare quali elementi predisponenti all'insorgenza dell'OSAS in particolare^{11,12} e del GER¹³ e dell'UARS¹⁴.

In questi lavori viene riscontrata la ricorrenza di caratteristiche fenotipiche spesso uguali o comunque assimilabili: retrognazia, micrognazia, biretrusione maxillo-mandibolare vie aeree strette a livello faringeo, posizione disto-caudale dello ioide, postura linguale in relazione alla forma del palato e alla distanza intermolare, parametro quest'ultimo che indica sostanzialmente il diametro trasversale della bocca¹⁵.

Lofstrand et al.¹⁶ individuano una significativa presenza di mascella stretta, di palato ogivale, di arcata inferiore accorciata e di morso in-

verso nei bambini che presentano ostruzione delle vie aeree e OSAS rispetto ai controlli. Inoltre, alcuni autori hanno rilevato che alcune caratteristiche anatomiche, sia dello scheletro che delle parti molli accomunano bambini che presentano OSAS e adulti con lo stesso problema, tanto da dedurre la relatività del successo terapeutico dell'adenotonsillectomia, vista l'inevitabile permanenza di queste caratteristiche dopo l'intervento.

Mathur e Dougias¹⁷ individuano nell'ipomaxillia un significativo elemento di rischio per SIDS, in quanto questo parametro cefalometrico, rispetto ad un gruppo di controllo non OSAS, è presente in maniera significativa in pazienti adulti che presentano OSAS e che riferiscono positività familiare per SIDS contro la totale mancanza di questo elemento nel gruppo di controllo non OSAS.

Sforza, Bacon et al.¹⁸ individuano due determinanti elementi patogenetici dell'OSAS in una anomalia dei tessuti molli faringei e nella posizione caudale dell'osso ioide.

Miyao et al.¹⁹ sottolineano anche l'importanza della discrepanza sagittale tra mascella e mandibola e del morso aperto e, relativamente ai tessuti molli, della macroglossia.

Miro Castillo et al.²⁰ confermano la correlazione fra l'OSAS e un'anomala posizione dell'osso ioide, che, secondo gli Autori, spinge la lingua in posizione sfavorevole.

Zucconi, Ferini Strambi et al.²¹ si sono posti il problema di quale elemento, fra le caratteristiche cranio-metriche sfavorevoli e la conformazione delle parti molli, avesse ruolo prioritario nella patogenesi dell'OSAS. Questi Autori propendono per un ruolo primario della ristrettezza dello spazio orofaringeo legata alla dimensione linguale e alla distanza spina nasale posteriore-palato (PNS-P), e quindi delle

parti molli: le conseguenze respiratorie che una sfavorevole conformazione delle parti molli induce sarebbero responsabili dei dismorfismi scheletrici, che secondo gli Autori, sarebbero conseguenze. È necessario comunque rilevare che gli Autori mantengono sulla questione un prudente atteggiamento possibilista.

Alcuni Autori, peraltro, oltre che nella ristrettezza dello spazio epifaringeo individuano nell'iposviluppo del mascellare, alla retrusione mandibolare una possibile causa di insuccesso chirurgico ai fini OSAS, spostando quindi l'attenzione piuttosto alla conformazione della componente scheletrica²².

L'importanza della struttura fenotipica in alcune patologie respiratorie è sottolineata dal fatto che essa viene presa in considerazione non solo a livello di inquadramento diagnostico, ma anche in sede terapeutica: infatti ne viene comunemente prevista la manipolazione per via chirurgica, sia per quel che riguarda le parti molli (in particolare di pertinenza ORL^{22,23} che i tessuti duri, di competenza ORL o maxillo-facciale²⁴.

È necessario peraltro sottolineare che la struttura fenotipica non costituisce solo la risultante di un patrimonio genetico, ma subisce anche la quotidiana influenza dell'ambiente e della funzione, sia per quel che riguarda la componente scheletrica che i tessuti molli, sia normali che alterati (come avviene, in particolare, nell'ipertrofia adenotonsillare).

A questo proposito, accanto ai tradizionali approcci chirurgici, l'impiego di *oral devices* e alcune le tecniche ortognatodontiche in grado di correggere alcune caratteristiche orofunzionali, si sono dimostrati utili ed efficaci nel trattamento di alcune patologie respiratorie²⁵⁻²⁸.

Per questa via si può anche correggere la ROP, ed rimuovere quindi un'importante componente patogenetica della tosse cronica.

Tosse, respirazione orale e post nasal drip

Sia dal punto di vista anatomico che funzionale le vie aeree possono essere definite come un unico sistema anatomico e funzionale, che inizia nelle fosse nasali, comprende il sistema sinusale e giunge a interessare l'intero albero bronchiale²⁹⁻³¹. Anche dal punto di vista patologico lo stato infiammatorio delle mucose nasali si estende quasi sistematicamente alle cavità paranasali³², influenza lo stato delle basse vie e ne è a sua volta influenzato³³. Sembra che la comune componente allergica, pur spesso presente, come nell'associazione rinite allergica-asma, non sia l'unica spiegazione. Spesso infatti l'ostruzione nasale non è di natura allergica, ma semplicemente infiammatoria³⁴, altre volte semplicemente anatomica, e la sua soluzione per via medica o chirurgica migliora anche l'asma³⁵.

La presenza di anomalie anatomiche quali ipertrofia dei turbinati, conca bollosa, deviazioni del setto costituisce una condizione che, limitando il flusso dell'aria nelle cavità nasali, favorisce lo sviluppo di infezioni sinusali e adenoidee. Di conseguenza, si è soliti inquadrare il problema della respirazione orale come l'effetto di ostruzioni anatomiche o legate alle ipertrofie adeno-tonsillari e alle rinosinusiti. Da ciò consegue un'attenzione particolare alla rimozione dell'ostruzione nasale sia per via medica che per via chirurgica. Questi interventi risultano indicati anche in presenza di tosse cronica, visto che il *post nasal drip* è della tosse cronica fra le cause più comuni.

Nonostante l'attenzione abitualmente dedicata alla diagnosi e alla terapia delle ostruzioni nasali e la provata efficacia delle metodiche allo scopo impiegate, spesso si assiste ad un successo terapeutico solo parziale e soprattutto momentaneo, e alla recidiva.

Ciò può a volte essere dovuto al fatto che esiste un altro schema patogenetico dell'ostruzione nasale e della respirazione orale, che inverte i rispettivi abituali ruoli di causa e di effetto.

Infatti, alcuni atteggiamenti scorretti di lingua e labbra, la presenza di uno schema deglutitorio atipico e alcuni già descritti quadri sfavorevoli di malocclusione dento-scheletrica possano in molti casi indurre primariamente l'instaurarsi della respirazione orale, che in questi casi solo secondariamente finisce per favorire l'insorgenza di rinosinusiti per la perdita della corretta ventilazione del naso.

Inoltre, quando il paziente respira con la bocca, una considerevole quota di aria inspirata salta il fisiologico filtro costituito dall'epitelio nasale ciliato e investe, non preriscaldata nelle fosse nasali e nei seni, il tessuto adeno-tonsillare. L'ipertrofia di quest'ultimo, che ne consegue, finisce per aggravare il mancato utilizzo della via nasale fino ad escluderla (anche a causa del ristagno di essudato dovuto alla mancata ventilazione), favorendone l'infiammazione e le infezioni e instaurando così un circolo vizioso. Questo schema interpretativo potrebbe costituire una spiegazione delle così dette riniti perenni e degli stati così detti "catarrali", come anche dei fallimenti delle terapie mediche e chirurgiche che in questi casi vengono spesso riscontrati, che comproverebbero un ruolo patogenetico sostanzialmente secondario sia dei vari agenti batterici,

sia di pur presenti alterazioni anatomiche come anche di piccoli difetti immunitari.

Tosse, respirazione orale e asma

L'associazione tra asma e rinite allergica è stata ampiamente studiata sotto il profilo epidemiologico, fisiopatologico e terapeutico³⁶⁻³⁸. Oltre la metà degli asmatici presenta rinite³⁷, e in molti pazienti che presentano rinite allergica compare asma^{38,39} e aumentata reattività bronchiale. Inoltre il trattamento medico e/o chirurgico della rinosinusite migliora la sintomatologia asmatica nei pazienti che la riferiscono³⁸.

Tale associazione viene solitamente interpretata come una reciproca influenza e un circolo vizioso. La presenza di una ROP peraltro, se, come già accennato, può favorire l'insorgenza di rinosinusite cronica, può anche costituire un elemento favorente di entrambi i quadri, in particolare nei pazienti che presentano rinosinusite e asma insieme. Se infatti la ROP facilita l'introduzione nell'albero respiratorio di allergeni e sostanze broncostimolanti, aggira anche le strutture nasali deputate al riscaldamento e all'umidificazione dell'aria inalata. Ciò costituisce un fattore patogenetico determinante nell'asma da sforzo⁴⁰, ma anche dello stato asmatico in genere, di cui l'asma da sforzo è considerato una fase precoce⁴¹. In presenza di uno schema respiratorio primario, la sua correzione con il ripristino della respirazione nasale può costituire una valida componente terapeutica anche nei confronti della tosse cronica che allo stato asmatico dovesse essere correlata.

Tosse, respirazione orale, GER e OSAS

Il GER è spesso riconosciuto responsabile della tosse cronica a seguito della stimolazione di un ri-

flesso esofago-bronchiale e dell'irritazione delle basse vie respiratorie a seguito di microaspirazione⁴².

A fronte di un GER primario, peraltro, legato a cause francamente dispeptiche, esiste anche un GER secondario a OSAS. Infatti OSAS e GER sono spesso associati^{43,44}, ma in questi casi sembra emergere un ruolo preponderante della prima sul secondo, piuttosto che viceversa: Cohen e Tirosh, considerando la correlazione tra apnea e GER, hanno osservato che negli episodi in cui apnea e GER coincidono, l'apnea precede il GER⁴⁴, e che in questi casi l'apnea è di tipo ostruttivo. Infatti l'apnea di tipo centrale non è in relazione temporale con il GER, concetto confermato anche da Ariagno, Guilleminault e Coll⁴⁵. Più che l'apnea dunque, sarebbe l'ostruzione a livello faringeo ad avere un ruolo centrale, a causa della depressione che si genera negli sforzi inspiratori e che interessa anche l'esofago e lo stomaco. Nei pazienti che lo presentano entrambi il trattamento con CPAP li riduce entrambi⁴⁶, risolvendo anche di conseguenza il fastidioso sintomo della tosse cronica.

È stata più volte però segnalata l'importanza della struttura fenotipica quale fattore predisponente l'OSAS: Guilleminault e Stoohs⁴⁷, pur riconoscendo l'efficacia dell'adenotonsillectomia in età pediatrica, ne sottolineano la sostanziale impotenza terapeutica nei confronti del dismorfismo facciale. Gli stessi autori rilevano il medesimo limite nella terapia ventilatoria, nonostante l'accertata efficacia sull'OSAS, e ipotizzano invece la validità di un adeguato intervento ortodontico, forse capace, secondo gli Autori, di rendere non necessario, in età adulta, l'intervento chirurgico maxillo facciale. Anche recentemente Guilleminault ha confermato il crescente interesse verso il trat-

tamento ortodontico nei casi peridiatrici di OSAS⁴⁸. Significativa è anche l'osservazione conclusiva di Yeuda e Coll che, nel riscontrare la possibilità di recidiva in età adulta dell'OSAS trattata chirurgicamente con momentaneo successo clinico in età pediatrica, ne attribuiscono la causa quantomeno predisponente proprio al permanere di alcune caratteristiche strutturali individuabili craniometricamente, quali la micrognazia e la dislocazione postero caudale dell'osso ioide⁴⁹.

Da alcuni anni la letteratura ha proposto nei confronti dell'OSAS la terapia con *oral device*, che si è dimostrata efficace sia nell'adulto⁵⁰⁻⁵³ che nel bambino^{27,28,54}. Questo approccio strutturale può di conseguenza risultare efficace anche nei confronti del GER secondario ad OSAS⁵⁵ e della tosse cronica ad esso correlata.

Inoltre il GER provoca tosse con meccanismo diretto ma anche indiretto, in quanto associato a broncocostrizione tanto da potersi configurare a volte il quadro dell'asma gastrico⁵⁶. In questi pazienti il trattamento con CPAP è risultato efficace anche nel controllo dell'asma⁴³. Ne consegue che l'OSAS può essere spesso una causa a volte sottostimata di tosse cronica attraverso il GER⁴². Anche la spesso riportata associazione di GER con asma⁴⁶ crea un'altra via di possibile insorgenza di tosse cronica.

Da notare infine che anche l'ostruzione nasale è stata vista essere un importante fattore di rischio per OSAS: da notare che una struttura fenotipica sfavorevole, comprovata dalla cefalometria, è da molti considerata un importante fattore predisponente per l'OSAS²⁰.

Il GER, inoltre è stato spesso descritto in associazione con l'asma^{57,58}, il che determina una sfavorevole sinergia nel determinismo della tosse cronica.

Tosse e bronchite

La bronchite è forse la causa più comune di episodi acuti di tosse. A fronte del *Common Cool*, che si risolve spontaneamente in qualche giorno accompagnandosi anche alla risoluzione della tosse, va da sé che il reiterarsi degli episodi bronchitici e la loro cronicizzazione comporta analogo andamento del sintomo tosse. Anche in questo caso la presenza di uno schema di ROP costituisce un'importante concausa favorente. Infatti, quando l'aria inspirata non viene riscaldata, purificata, umidificata nel transito nelle vie nasali e investe fredda, secca e inquinata la mucosa del retrobocca, oltre a interessare tonsille, laringe e trachea, giunge anche nell'albero bronchiale. Irritando le mucose di questi distretti anatomici con meccanismo "fisico", la ROP favorisce l'insorgenza della tosse, che in questi casi è dapprima secca e stizzosa, ma diventa in seguito produttiva a seguito della superinfezione batterica. Anche virus e batteri, del resto, trovano facilitato il loro ingresso nell'albero respiratorio in presenza di ROP, e appare alquanto paradossale la prescrizione di mascherine protettive e sciarpe senza una contestuale attenzione per la correzione dello schema respiratorio orale.

In un interessante studio di Larsson L.G. et al., è stata dimostrata una correlazione fra bronchite cronica, con il tipico corredo sintomatologico che comprende anche la tosse, e l'OSAS⁵⁹. In uno studio successivo, peraltro⁶⁰, gli stessi Autori escludono che la correlazione sia dovuta al peggioramento delle funzioni polmonari legate alla bronchite cronica, e la attribuiscono piuttosto ai problemi delle alte vie. Un link non considerato potrebbe essere costituito da una retrognazia, spes-

so correlata a palato ogivale e a vie nasali strette, che sostenga uno schema respiratorio orale.

La tosse nel CRUP

Prescindendo dall'ormai rara differite, si considerano abitualmente due forme di CRUP: la laringite ipoglottica e il laringospasmo. Entrambe provocano tosse, la prima "abbaiante", la seconda "metallica"⁶¹. Anche se la prima riconosce un agente eziologico nel virus parainfluenzale, nella forma ricorrente si accompagna peraltro quasi sempre a naso chiuso e a respirazione orale, con irritazione laringea da aria secca, e riguarda bambini evidentemente predisposti. La predisposizione potrebbe risiedere nella sfavorevole struttura fenotipica che, attraverso la malocclusione dento-scheletrica, favorisca la respirazione orale.

La seconda, anch'essa legata spesso a naso chiuso e respirazione orale, oltre che a irritazione laringea, accade quasi sempre nel sonno, quando anche la perdita del controllo posturale della mandibola può favorire l'apertura della bocca e la respirazione orale.

Inquinamento atmosferico e sensibilità recettoriale

È indubbio che anche la tosse risenta, nella sua patogenesi, di un rapporto in qualche modo squilibrato fra fattori nocivi scatenanti di provenienza ambientale e le difese del paziente, fra le quali la tosse va annoverata. Tale rapporto è mediato da appositi recettori, la cui sensibilità, variabile da caso a caso, può a volte costituire un ulteriore parametro nell'inquadramento patogenetico.

Se il ruolo dell'inquinamento atmosferico e del fumo di sigaretta è da tutti considerato un fattore patoge-

netico importante nell'asma, nella rinite allergica e in altri quadri respiratori che provocano tosse, appare quantomai logico che la presenza di uno schema di ROP renda i pazienti che lo presentano maggiormente vulnerabili.

Inoltre, alcuni pazienti, specie bambini, soprattutto durante i raffreddori vanno incontro a accessi protratti e incoercibili di tosse secca e stizzosa, pur non presentando componenti asmatiche (anche se si parla in questi casi di "tosse equivalente asmatica") né habitus catarrale. Il quadro è sostenuto dalla caratteristica soggettiva di ipersensibilità dei recettori della tosse⁶², ma indubbiamente nella patogenesi interviene in maniera determinante la respirazione orale, tanto che, proprio per questo (nel tossire si inspira ancor più con la bocca), questa tosse si autoamplifica. Infatti anche la terapia farmacologica risulta pressoché inefficace, mentre la correzione dello schema respiratorio abituale da orale a nasale rimuove una forte componente patogenetica.

Tosse e vomito

Non di rado il vomito si accompagna alla tosse e conclude un accesso violento: addirittura nella Sindrome da ipersensibilità dei Recettori della Tosse (SIRT) il vomito, forse per stimolo vagale⁶³ fa cessare la tosse. La concomitanza può anche essere spiegata su base strutturale, con particolare riguardo alla malocclusione dentaria, alla retrognazia e alla ROP.

Una malocclusione con retrognazia (II Classe secondo Angle nell'inquadramento ortognatodontico), cioè una postura arretrata della mandibola, comporta anche la retrusione della lingua, che sulla mandibola si inserisce per gran parte. La lingua retrusa crea un continuo stimolo

sublimiale della zona del retrobocca che è trigger e riflessogena nei confronti del vomito e, complici alcune concaue (automobile, barca, emozioni, pasti abbondanti o con qualche alimento cui risulteranno intolleranti), inducono il paziente a vomitare facilmente. Come si è già detto, la retrusione mandibolare favorisce anche l'instaurarsi di uno schema respiratorio orale, con ipoventilazione nasale, il che favorisce l'insorgenza di sinusiti. In queste condizioni il paziente deglutisce molto muco e catarro. L'ostruzione nasale obbliga al respiro orale anche durante i pasti, e alla conseguente ingestione di molta aria. L'incoordinamento fra la respirazione e la deglutizione facilita l'aspirazione di parti del bolo nelle vie aeree, con lo scatenamento di accessi di tosse. Lo schema respiratorio è per lo più clavicolare: il diaframma vede limitate le sue escursioni. La postura è cadente con aumento della pressione intraaddominale. Inoltre la retrusione mandibolare favorisce l'OSAS e, durante le crisi di apnea, il respiro paradossale e il GER. Per tutto ciò, tra rinosinusite, OSAS, GER e vomito può in alcuni casi instaurarsi un continuum patologico, in cui la respirazione orale e la malocclusione giocano un ruolo patogenetico importante.

Respirazione orale e Ossido Nitrico

Oltre che su varie problematiche di fisiopatologia respiratoria, l'abituale impiego di uno schema respiratorio orale anziché nasale può avere riflessi significativi anche sul metabolismo dell'Ossido Nitrico (NO)⁶⁴. Appare ormai chiaro che l'NO abbia un ruolo importante nella fisiopatologia delle vie aeree e nella regolazione del flusso ematico, oltre che nelle funzioni immunitarie.

Per quel che riguarda la problematica delle vie aeree, è stato eviden-

ziato un suo effetto difensivo nei confronti di batteri, ivi compresa la *Bordetella Pertussis*⁶⁵, virus e miceti⁶⁶⁻⁶⁸

Il ruolo difensivo svolto dall'NO è legato anche dall'effetto stimolante che è stato dimostrato sull'attività ciliare⁶⁹⁻⁷¹, che a sua volta costituisce un sistema di difesa che interessa sia le alte che le basse vie.

Vari studi hanno dimostrato che l'NO endogeno è in grado di influenzare l'iperreattività a vari stimolanti in varie specie animali, riducendo ad esempio il broncospasmo indotto dall'inalazione di acido citrico negli animali⁷²⁻⁷³ e nell'uomo⁷²⁻⁷⁴.

L'effetto protettivo dell'NO nell'asma è dovuto anche all'effetto rilassante e antiproliferativo sulla muscolatura liscia⁷⁵⁻⁷⁷ e alla modulazione della risposta bronchiale a stimoli broncocostrittori grazie alla riduzione di soglia che l'NO produce⁷⁸.

Esistono chiare evidenze sul ruolo di gran lunga preponderante delle cavità paranasali nella produzione di NO nelle alte vie degli individui sani⁷⁹

Un'interessante conferma proviene anche da uno studio sul babbuino, primate che non possiede cavità sinusali e che, verosimilmente a seguito di ciò, presenta concentrazioni di NO molto basse⁸⁰.

Durante la fase espiratoria il flusso aereo, nel passare davanti agli osti dei seni paranasali, vi trova delle strutture valvolari orientate in controcorrente, per cui una parte dell'aria destinata all'espirazione viene invece iniettata nei seni stessi. Nella sosta all'interno dei seni viene umidificata, riscaldata e miscelata con l'NO che i seni producono in abbondanza. Nell'inspirazione successiva, viene risucchiata e miscelata con l'aria di provenienza esterna: ciò consente una distribuzione dell'NO fisiologico in tutto l'albero bronchiale.

Va quindi sottolineato che il mancato transito dell'aria inspirata at-

traverso il naso e soprattutto attraverso i meati medi e superiori, dove sboccano gli osti delle cavità sinusali, da un lato impedisce di fatto l'aspirazione assieme all'aria sinusale dell'abbondante quantità di NO che nei seni viene prodotto, dall'altro impedisce il ricambio aereo all'interno dei seni.

Per questo, lo schema respiratorio orale può essere correlato con la fisiopatologia dell'NO anche con un meccanismo indiretto, nel quale la tendenza all'infiammazione e alla complicanza infettiva, per difetto di ventilazione e di drenaggio, costituisce l'anello intermedio.

In un recente lavoro l'importanza della inspirazione nasale nella fisiopatologia dell'NO è dimostrata sperimentalmente in maniera indiretta⁸¹: la pressione transcutanea di ossigeno aumenta nella respirazione nasale, diminuisce in quella per via orale e si riporta a valori simili o superiori a quella nasale con l'aggiunta di NO esogeno nell'aria inspirata.

Riflesso oto respiratorio e oto bronchiale

Questi due riflessi descritti in letteratura comportano rispettivamente l'insorgenza di tosse (Riflesso di Arnold)⁸²⁻⁸³ e broncocostrizione⁸⁴ a seguito della stimolazione del meato acustico esterno. Non sembrano essere in rapporto con patologie dell'orecchio, ma alcuni hanno ipotizzato un legame con l'asma⁸⁵. Il riflesso può essere mono o bi-laterale.

A questo proposito è da notare come in una malocclusione dentaria che comporti retrusione della mandibola si genera una maggiore stimolazione del meato acustico esterno da parte del condilo, come può essere agevole riscontrare semeiologicamente con la palpazione del meato acustico durante i

movimenti di apertura e chiusura della bocca⁸⁶. Una componente di laterodeviata nella scorretta postura abituale della mandibola potrebbe spiegare la monolateralità del riflesso.

Inoltre anche dalla letteratura risulta un crescente interesse per il ruolo che l'articolazione temporo mandibolare può avere in alcune sintomatologie a carico dell'orecchio che non trovano altrimenti giustificazione⁸⁷.

È noto il coinvolgimento delle tube e dell'orecchio in un gran numero di patologie respiratorie, specie nel bambino. Solitamente tali associazioni sono viste come semplici diffusioni canalicolari delle infezioni faringo-tonsillari. Può rivestire una certa importanza anche il rapporto che intercorre fra la dinamica condilare e le tube di Eustachio: appare evidente come, se da un lato il movimento di apertura della bocca viene comunemente sfruttato per il ripristino, all'interno della cassa timpanica, dell'equilibrio pressorio alterato ad esempio per sbalzi di quota, dall'altro un cronico dislocamento posteriore di uno o entrambi i condili e lo squilibrio dei muscoli della masticazione e della deglutizione, possono dar luogo ad una ipofunzionalità tubarica e, al limite, ad una stenosi, sostenendo così alcune patologie dell'orecchio che appunto alle disfunzioni tubariche sono legate.

Inoltre è stata recentemente rilevata l'interessante correlazione fra la presenza di GER e frequenti episodi di otite secretiva⁸⁸.

Non è illogico collocare anche la tosse cronica nell'ambito sintomatologico di questo intreccio di quadri clinici sinergici e multifattoriali, a volte di difficile isolamento nosologico.

La struttura craniomandibolare e oclusale come ambito terapeutico

In presenza di malocclusioni che, come già illustrato, favoriscono l'insorgenza della ROP, un'importante opportunità terapeutica risiede nel fatto che le caratteristiche del fenotipo, alla determinazione delle quali il rapporto fra le arcate dentarie antagoniste e fra basi ossee mascellare e mandibolare concorrono non poco, risiede nella particolarità che alcune non sono solo geneticamente determinate, e quindi modificabili solo tardivamente con la chirurgia, ma subiscono l'influenza della funzione, che nel bambino indirizza la crescita, e possono anche essere modificate con la manipolazione mandibolare tramite l'uso di *oral devices*. L'uso di *oral devices* opportunamente allestiti è spesso in grado di favorire il ripristino di rapporti anatomici favorevoli e funzioni importanti che si riflettono anche sulla respirazione, come la postura della lingua e il combaciamento labiale. A questo scopo siamo soliti impiegare un device di originale disegno.

Il device di Bernkopf-Bertarini

Si tratta di un dispositivo^{25,86} dotato di ganci ortodontici grazie ai quali viene fissato ai denti dell'arcata inferiore: il paziente è peraltro in grado di rimuoverlo agevolmente per l'igiene e durante i pasti. Presenta un vallo di riposizionamento che entra in rapporto con le superfici vestibolari dell'intero gruppo frontale incisivo-canino superiore, volto a correggere la malposizione mandibolare rilevata in sede diagnostica: il paziente è costretto ad assumere, a bocca chiusa, il rapporto intermascellare che il dentista giudica, caso per caso, corretto.

Il dispositivo da noi proposto porta il paziente a chiudere correttamente



Fig. 8, 9, 10. Placca di riposizionamento di Bernkopf-Bertarini. Correzione della retrusione mandibolare (8) grazie al vallo di riposizionamento (9). Il dispositivo su modello in gesso, inserito con ganci tipo Adams su quello inferiore (10). Si noti il target linguale.

non solo per costrizione meccanica, ma anche per stimolo funzionale (in questo il dispositivo da noi proposto si differenzia concettualmente dai vari *oral device* proposti in letteratu-

ra). Infatti un "target linguale" (Fig. 7) attira la lingua, che nelle malocclusioni è quasi sempre dislocata dalla sua ottimale postura sulle rughe palatine, e la stimola a ricollocarsi



Fig. 11. Riposizionamento mandibolare con device di Bernkopf-Bertarini

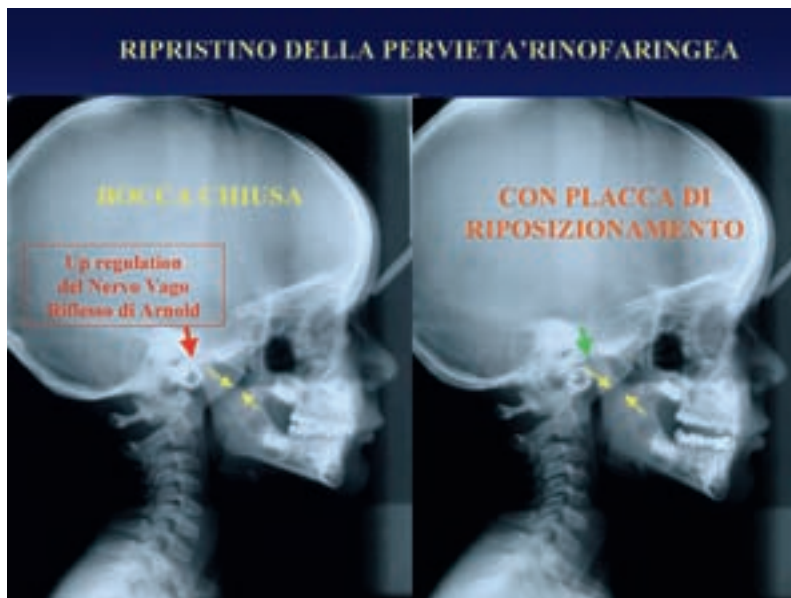


Fig. 12. Si noti l'aumento del diametro sagittale dell'Orofaringe e il diverso rapporto fra condilo mandibolare e le olive del craniostato che individuano il meato acustico esterno

correttamente: indipendentemente dal fatto che la dislocazione linguale costituisca causa o effetto della malocclusione, il device da noi impiegato contribuisce a rompere questo circolo vizioso.

Il ripristino di una corretta funzione linguale⁹⁰, confermata anche grazie ad un adeguato trattamento logopedistico, costituisce così un elemento di stabilizzazione del riposizionamento mandibolare, forse più determinante rispetto alla guida e alla costrizione meccanica indotta dai valli, tipica di tutti i devices.

Una volta applicato il device, il paziente è costretto a correggere la malposizione mandibolare che presentava, e che viene da noi interpretata come una concausa strutturale nell'insorgenza dei quadri patologici spesso determinanti nell'insorgenza di tosse cronica: *post nasal drip*, GER, asma, bronchite ricorrente.

La posizione terapeutica non è individuata, come nel caso di alcuni *oral devices* descritti in letteratura, sulla base di esasperazioni terapeutiche

che comportano posizioni afisiologiche, ad esempio 50, 70 o 75% della massima protrusione^{91 92}, ma costituisce una terapia *ad personam* volta ad individuare la corretta posizione della mandibola di ciascun paziente relativamente a tutti e tre i piani spaziali di riferimento, mandibola che, per vari motivi, nel corso dello sviluppo si era dislocata. Se il ruolo della malocclusione, caso per caso, è effettivamente determinante nell'instaurarsi delle patologie sopra ricordate, queste dall'intercettazione con *oral device* risulteranno a loro volta ridimensionate e anche il sintomo tosse cronica ne trarrà beneficio.

Sarà bene a questo proposito sottolineare che questo risultato respiratorio non segue i tempi tecnici, necessariamente lunghi, del trattamento ortodontico, ma si verifica abitualmente fin dalle prime settimane di applicazione del primo dispositivo ortodontico, che nel nostro protocollo è costituito appunto dal device di Bernkopf Bertarini.

Bibliografia

- 1 Irwin RS, Madison JM. *The diagnosis and treatment of cough.* N Engl J Med 2000;343 23:1715-21.
- 2 Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. *A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease.* Chest 1999;116:279-84.
- 3 Lindberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. *High nitric oxide production in human paranasal sinuses.* Nat Med 1995;1:370-3.
- 4 Bernkopf E, Caponera O, Broia V, Bertarini AM. *Effetti dell'allattamento artificiale sulla struttura cranio-mandibolo-vertebrale.* Medico e Bambino 2000;19:234-6.
- 5 Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. *Recognition of sleep-disordered breathing in children.* Pediatrics 1996;98:871-82.
- 6 Zucconi M, Caprioglio A, Calori G, Ferini Strambi L, Oldani A, Castronovo C, et al. *Craniofacial modifications in children with habitual snoring and obstructive sleep apnoea: a case-control study.* Eur Respir J 1999;13:411-17.
- 7 De Campora E, Biccio G. *"La patologia flogistica del naso e dei seni paranasali", Il punto su allergia e infiammazione delle vie aeree.* Firenze: Scientific Press, 1996, 199-221.
- 8 Jain B, Rubenstein I, Robbins RA, et al. *Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide.* Biochem Biophys Res Commun 1993;191:83-8.
- 9 Runer T, Cervin A, Lindberg S, et al. *Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract.* Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119:278-87.
- 10 Lindberg S, Cervin A, Runer T. *Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways.* Acta Oto-Laryngol 1997;117:728-34.
- 11 Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. *Recognition of sleep-disordered breathing in children.* Pediatrics 1996;98:871-82.
- 12 Zucconi M, Caprioglio A, Calori G, Ferini Strambi L, Oldani A, Castronovo C, et al. *Craniofacial modifications in children with habitual snoring and obstructive sleep apnoea: a case-control study.* Eur Respir J 1999;13:411-7.
- 13 Mamede RC, De Mello-Filho FV,

- Vigario LC, Dantas RO. *Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue.* Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Apr;122:607-10.
- ¹⁴ Guillemainault C, Heldt G, Powell N, Riley R. *Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants and their families.* Lancet 1986;1:402-7.
- ¹⁵ Clete A, Kushida MD, Bradley E, Guillemainault C. *A Predictive Morphometric Model for the Obstructive Sleep Apnea Syndrome.* Annals of Internal Medicine 1997;127:581-7.
- ¹⁶ Lofstrand-Tidestrom B, Thilander B, Ahlqvist-Rastad J, Jakobsson O, Hultcrantz E. *Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children.* Eur J Orthod 1999;21:323-32.
- ¹⁷ Mathur R, Douglass NJ. *Relation between sudden infant death syndrome and adult sleep apnoea/hypopnoea syndrome.* Lancet 1994;344:819-20.
- ¹⁸ Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J. *Upper Airway Collapsibility and Cephalometric Variables in Patients with Obstructive Sleep Apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:347-52.
- ¹⁹ Miyao E, Miyao M, Ohta T, Okawa M, Inafuku S, Nakayama M, et al. *Differential diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome patients and snorers using cephalograms.* Psychiatry Clin Neurosci 2000;54:659-64.
- ²⁰ Miro Castillo N, Roca-Ribas Serda F, Perello Scherdel E. *Comparative cephalometric study in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), simple snorers and controls.* Acta Otorrinolaringol Esp. 1998 Mar;492:111-8.
- ²¹ Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, Orena C, Zonta S, Smirne S. *Habitual snoring with and without obstructive sleep apnoea: the importance of cephalometric variables.* Thorax 1992;47:157-61.
- ²² Shintani T, Asakura K, Kataura A. *The effect of adenotonsillectomy in children with OSA.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998;44:51-8.
- ²³ Derowe A, Gunther E, Fibbi A, Lehtimäki K, Vahatalo K, Maurer J, et al. *Tongue-base suspension with a soft tissue-to-bone anchor for obstructive sleep apnea: preliminary clinical results of a new minimally invasive technique.* Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:100-3.
- ²⁴ Prinsell J. *Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients.* Chest 1999;116:1519-29.
- ²⁵ Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Paggi B, et al. *Randomized controlled study of an oral jaw positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion.* Am. J. Respir. Crit. Care Med 2002;165:123-7.
- ²⁶ Bernkopf E, Broia V, Bertarini AM, Polcino P. *La respirazione orale e il ruolo della malocclusione.* Medico e Bambino 2002;2:107-12.
- ²⁷ Cozza P, Polimeni A, Ballanti F. *A modified monobloc for the treatment of obstructive sleep apnoea in paediatric patients.* Eur J Orthod 2004;26:523-30.
- ²⁸ Pirelli P, Saponara M, Guillemainault C. *Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome.* Sleep 2000;27:761-6.
- ²⁹ Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. *The nose lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease.* Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2001;1:7-13.
- ³⁰ Braunstahl GJ, Hellings PW. *Allergic rhinitis and asthma: the link further unraveled.* Curr Opin Pulm Med 2003;9:46-51.
- ³¹ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group. *Allergic rhinitis and its impact on asthma: ARIA workshop report.* J Allergy and Clinical Immunology 2001;108: S147-333.
- ³² Turner BW, Cail WS, Hendley JO, Hayden FG, Doyle WJ, Sorrentino JV et al. *Physiological abnormalities in the paranasal sinuses during experimental rhinovirus colds.* J Allergy Clin Immunol 1992;90:474-8.
- ³³ Gani F, Vallese G, Piglia P, Senna G, Mezzelani P, Pozzi E. *Rhino-bronchial syndrome.* Prog Med. 2000;91:667-74.
- ³⁴ Tosca MA, Riccio AM, Marseglia GL, Caligo G, Pallestrini E, Ameli F. *Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology.* Clinical Experimental Allergy 2001;31:609-15.
- ³⁵ Desrosiers M. *Refractory chronic rhinosinusitis: pathophysiology and management of chronic rhinosinusitis persisting after endoscopic sinus surgery.* Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:200-7.
- ³⁶ Muller BA. *Sinusitis and its relationship to asthma. Can treating one airway disease ameliorate another?* Postgrad Med. 2000;108:55-61; quiz 13.
- ³⁷ *The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.* Lancet 1988;351:1225-332.
- ³⁸ Koh YI, Choi IS. *Relationship between nasal and bronchial responsiveness in perennial allergic rhinitic patients with asthma.* Int Arch Allergy Immunol 2002;129:341-7.
- ³⁹ Busse W. *Epidemiology of rhinitis and asthma.* Eur Respir Rev 1997;7:284-5.
- ⁴⁰ Anderson SD, Daviskas E, Biomed E. *The mechanism of exercise induced asthma.* J Allergy Clin Immunol 2000;106:453-9.
- ⁴¹ De Blasio F, Piscitelli GL. *L'asma da sforzo: una review.* ERN 2002;4:213-34.
- ⁴² Juchet A, Bremont F, Dutau G, Olives JP. *Chronic cough and gastroesophageal reflux in children.* Arch Pediatr 2001;8:629-34.
- ⁴³ Teramoto S, Ouchi Y. *A Possible Pathologic Link Between Chronic Cough and Sleep Apnea Syndrome Through Gastroesophageal Reflux Disease in Older People.* Chest 2000;117:1215-6.
- ⁴⁴ Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. *The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants.* J Pediatr 2000;137:321-6.
- ⁴⁵ Ariagno RL, Guillemainault C, Baldwin R, Owen-Boeddiker M. *Movement and gastroesophageal reflux in awake term infants with "near miss" SIDS, unrelated to apnea.* J Pediatr 1982 Jun;100:894-7.
- ⁴⁶ Dal Negro R.W. *Asma e Reflusso Gastro Esofageo: caratteristiche generali.* Europ Respir News 2003;11:15-21.
- ⁴⁷ Guillemainault C, Stoohs R. *Obstructive sleep apnea syndrome in children.* Pediatrician 1990;17:46-51.
- ⁴⁸ Guillemainault C, Lee JH, Chan A. *Pediatric obstructive sleep apnea syndrome.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:775-85.
- ⁴⁹ Finkelstein Y, Wexler D, Berger G; Nachmany A; Shapiro-Feinberg M, Ophir D. *Anatomical Basis of Sleep-Related Breathing Abnormalities in Children With Nasal Obstruction.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:593-600.
- ⁵⁰ Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. *Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review.* Sleep 1995;18:501-10.
- ⁵¹ Ferguson KA. *Oral Appliance Therapy for Obstructive Sleep Apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1294-5.
- ⁵² Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendellier MA, Cistulli PA. *A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1457-61.

- ⁵³ Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109:1269-75.
- ⁵⁴ Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Paggi B, et al. Randomized controlled study of an oral jaw positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:123-7.
- ⁵⁵ Bernkopf E, Macri F, Broia V, Rossi FP. Reflusso gastroesofageo e malocclusione dentale. *Il Medico Pediatra* 2002;11:286-7.
- ⁵⁶ Bruno G, Graf U, Andreozzi P. Gastric asthma: an unrecognized disease with an unsuspected frequency. *J Asthma* 1999;36:315-25.
- ⁵⁷ Stein MR. Advances in the approach to gastroesophageal reflux (GER) and asthma. *J Asthma* 1999; 36:309-14.
- ⁵⁸ Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *Asthma* 2002;39:135-42.
- ⁵⁹ Larsson LG, Lundback B, Jonsson AC, Lindstrom M, Jonsson E. Symptoms related to snoring and sleep apnoea in subjects with chronic bronchitis: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Respir Med* 1997;91:5-12.
- ⁶⁰ Larsson LG, Lundback B, Jonsson E, Lindberg A, Sandstrom T. Are symptoms of obstructive sleep apnoea syndrome related to bronchitic symptoms or lung function impairment? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Respir Med* 1998;92:283-8.
- ⁶¹ Panizon F. *Il Crup*, *Medico e Bambino* 2001;20:46-8.
- ⁶² Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:59-70.
- ⁶³ Longo G, Barbi E. *La Tosse (o le tossi)*. *Medico e Bambino* 2000;10:631-5.
- ⁶⁴ Bernkopf E. *Ossido Nitrico e schema respiratorio abituale*, *ERN* 2004;12,41-51.
- ⁶⁵ Canthaboo C, Xing D, Wei XQ, Corbel MJ. Investigation of role of nitric oxide in protection from *Bordetella pertussis* respiratory challenge. *Infect Immun* 2002;70:679-84.
- ⁶⁶ Mancinelli RL, McKay CP. Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. *Appl Environ Microbiol* 1983;46:198-202.
- ⁶⁷ Nathan C, Xie Q-W. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78:915-8.
- ⁶⁸ Sanders S, Siekierski E, Porter JD, Richards SM, Proud D. Nitric oxide inhibits rhinovirus-induced cytokine production and viral replication in a human respiratory epithelial cell line. *J Virol* 1998;72:934-42.
- ⁶⁹ Jain B, Rubenstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;191:83-8.
- ⁷⁰ Runer T, Cervin A, Lindberg S, Uddman R. Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:278-87.
- ⁷¹ Lindberg S, Cervin A, Runer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Oto-Laryngol* 1997;117:728-34.
- ⁷² Hogman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates methacoline induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993;6:177-80.
- ⁷³ Ricciardolo FL, Rado V, Fabbri LM, Sterk PJ, Di Maria GU, Geppetti P. Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:557-62.
- ⁷⁴ Nijkamp FP, Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity. *Clin Exp Allergy* 1994;24: 905-14.
- ⁷⁵ Ricciardolo FL, Di Maria GU, Mistretta A, Sapienza MA, Geppetti P. Impairment of bronchoprotection by nitric oxide in severe asthma. *Lancet* 1997;350:1297-8.
- ⁷⁶ Hamad AM, Johnson SR, Knox AJ. Antiproliferative effects of NO and ANP in cultured human airway smooth muscle. *Am J Physiol*;277:L910-8.
- ⁷⁷ Patel HJ, Belvisi MG, Donnelly LE, Yacoub MH, Chung KF, Mitchell JA. Constitutive expressions of type I NOS in human airway smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role. *FASEB J* 1999;13:1810-6.
- ⁷⁸ Udem BJ, Raible DG, Adkinson NF Jr, Adams GK. Effect of removal of the epithelium on antigen-induced smooth muscle contraction and mediator release from guinea pig isolated trachea. *J Pharmacol Rxp Ther* 1988;244:653-65.
- ⁷⁹ Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, Hokfelt T, Lundberg JM, Alving K. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995;1:370-3.
- ⁸⁰ Lewandowski K, Busch T, Lohbrunner H, Rensing S, Keske U, Gerlach H, et al. Low nitric oxide concentrations in exhaled gas and nasal airways of mammals without paranasal sinuses. *J Appl Physiol* 1998;85:405-10.
- ⁸¹ Lundberg JO, Settergren G, Gelinder S, Lundberg JM, Alving K, Weitzberg E. Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiol Scand* 1996;158:343-7.
- ⁸² Tekdemir I, Aslan A, Elhan A. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat*. 1998;20:253-7.
- ⁸³ Bloustine S, Langston L, Miller T. Ear-cough (Arnold's) reflex. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976;85:406-7.
- ⁸⁴ Todisco T. The oto-respiratory reflex. *Respiration*. 1982;43(5):354-8.
- ⁸⁵ May KL. Arnold's nerve reflex among pollinosis patients: sign of predictable asthma? *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:47-9.
- ⁸⁶ - Bernkopf E. "Malocclusione" nelle otiti recidivanti e croniche. *Medico e Bambino* Luglio 1987, 51-4.
- ⁸⁷ Seedorf H, Leuwer R, Fenske C, Jude HD. The "Costen Syndrome" *Laryngorhinotologie* 2002;81:268-75.
- ⁸⁸ Velepelic M, Rozmanic V, Velepelic M, Bonifacic M. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanic Disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;55:187-9.
- ⁸⁹ Bernkopf E, Broia V, Bertarini AM, Polcino P. Ostruzione nasale e ipertrofia adenotonsillare nell'Apnea Ostruttiva nel Sonno: ruolo della malocclusione. *Dentista Moderno* 2003;21:85-105.
- ⁹⁰ Bernkopf E. Ruolo delle parti molli nella riabilitazione occlusale. *Giornale Odontognatologico* 2002;23:24-6.
- ⁹¹ Bondemark L, Lindman R. Craniomandibular status and function in patients with habitual snoring and obstructive sleep apnoea after nocturnal treatment with a mandibular advancement splint: a 2-year follow-up. *Eur J Orthod* 2000;22:53-60.
- ⁹² Liu Y, Zeng X, Fu M, Huang X, Lowe AA: Effects of a mandibular repositioner on obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118:248-56.

Per comunicare con l'Autore:

DR. EDOARDO BERNKOPF
VICENZA 36100- Via Garofolino, 1 -
Tel. e Fax 0444/545509
PARMA 43100 - Via Petrarca, 3 - Tel. e Fax 0521/236426
ROMA 00100 - Via Massaciuccoli, 19 (P.zza Annibaliano)
Tel. 06/86382917
E-mail: edber@studiober.com
Sito internet: www.studiober.com