



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Ιωάννης Χατζιωάννου

Διδακτορική Διατριβή

«Αξιολόγηση της ερυθροποιητίνης ως δυνητικού Biomarker σε παιδιά με

Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας»

υπό

Καλογρίτσα Νικολάου

Ωτορινολαρυγγολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2024

© 2024 Νικόλαος Καλογρίτσας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (15^η/29-05-2019
Συνέλευση του Τμήματος):**

- | | |
|---|---|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | Χαράλαμπος Σκουλάκης
Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 2^{ος} Εξεταστής | Ιωάννης Μπιζάκης
Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Ιωάννης Χατζηϊωάννου
Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 4^{ος} Εξεταστής | Πετεινάκη Ευθυμία
Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 5^{ος} Εξεταστής | Αλεξόπουλος Μανώλης
Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 6^{ος} Εξεταστής | Λιάκος Παναγιώτης
Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 7^{ος} Εξεταστής | Χαϊδάς Κωνσταντίνος
Επίκουρος καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στους γονείς μου *Ολυμπία και Δημήτρη* για την αγάπη και την συνεχή στήριξη.

Στον κ. *Σκουλάκη* επιβλέποντα καθηγητή και δάσκαλο μου, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου αυτή την διατριβή καθώς και για την υποστήριξη και καθοδήγηση του στην εκπαίδευση μου στην Ωτορινολαρυγγολογία.

Στον κ. *Μπιζάκη* ομότιμο καθηγητή, συνέβαλε τα μέγιστα στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Το ήθος και η ευγένειά του αποτελεί πρότυπο για κάθε νέο ιατρό.

Στον καθηγητή κ. *Χατζιωάννου*, για την αρμονική συνεργασία στη παρούσα έρευνα και τη βοήθεια του όλα τα χρόνια της εκπαίδευσης μου από την έναρξη της ειδικότητας μέχρι και σήμερα.

Στον καθηγητή ιατρικής βιοχημείας κ. *Σίμο* για την πολύτιμη βοήθειά του.

Στον αγαπημένο συνάδελφο, επιμελητή και φίλο κ. *Βασίλειο Λαχανά*, που με την καθοδήγηση και την επιμονή του συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Στη συνάδελφο παιδίατρο *Μυλωνά Μαριάννα*, για την πολύτιμη βοήθειά της στην συλλογή των δειγμάτων.

Στη οφθαλμίατρο *Αγγελοπούλου Ζαχαρούλα* για την διαρκή υποστήριξη, την υπομονή και την ανεκτίμητη προσφορά της καθ' όλη την διάρκεια της παρούσας διατριβής.

...το ζητούμενον αλωτόν, εκφεύγειν δε το αμελούμενον

Σοφοκλής

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά στοιχεία:

Επώνυμο: Καλογρίτσας
Όνομα: Νικόλαος
Ημερομηνία Γέννησης: 19/12/1984
Τόπος γέννησης: Καρδίτσα
Σπουδές: Πτυχιούχος Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ξένες γλώσσες: Αγγλικά (Lower Certificate of Cambridge)
Γερμανικά (B2)
E-mail: kalogri@hotmail.com

Εκπαίδευση

2019-2024 Διδακτορική διατριβή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα **(PhD)**: Αξιολόγηση της ερυθροποιητίνης ως δυνητικού Biomarker σε παιδιά με σύνδρομο υπνικής άπνοιας.

9.2018 Κάτοχος μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών **(Msc)**: Υπερηχογραφική λειτουργική απεικόνιση για την πρόληψη και την διάγνωση των αγγειακών παθήσεων, πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

07.2010 Αποφοίτηση από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

02.2003 Μετεγγραφή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

09.2002 Εγγραφή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θράκης (Αλεξανδρούπολη) κατόπιν πανελλαδικών εξετάσεων.

07.2002 Ολοκλήρωση των σχολικών υποχρεώσεων στο 1^ο Λύκειο Καρδίτσας.

Ιατρική εκπαίδευση

10.2022-	Υπεύθυνος ιατρός ειδικού ιατρείου «Αποκατάσταση φώνησης σε λαρυγγεκτομηθέντες ασθενείς»
10.2020-	Επικουρικός Επιμελητής ΩΡΛ, Πανεπιστημιακό γενικό νοσοκομείο Λάρισας.
11.2019-12.2019	Clinical observer, ΩΡΛ κλινική, Princess of Wales Hospital, Cardiff
06.2019-06.2020	Ειδικευόμενος ΩΡΛ, Πανεπιστημιακό γενικό νοσοκομείο Λάρισας σε παράταση.
09.2015-06.2019	Έμμισθος ειδικευόμενος στην ΩΡΛ κλινική του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας.
09.2014-08.2015	Έμμισθος ειδικευόμενος στην ΩΡΛ κλινική klinikum Olvenstedt, Magdeburg.
01.2014-07.2014	Έμμισθος ειδικευόμενος στην ΩΡΛ κλινική Ameos klinikum Halberstadt.
04.2012-04.2013	Έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας.
02.2012-03.2013	Υπηρεσία υπαίθρου στο κέντρο υγείας Σοφάδων για το Περιφερειακό Ιατρείο Ματαράγκας.
12.2011	Επιβλέπων ιατρός κατά τη διάρκεια λειτουργίας της σχολής προπονητών Ε.Π.Ο κατηγορίας UEFA β' που λειτούργησε στην πόλη της Καρδίτσας.
07.2011-01.2012	Άμισθος συνεργάτης της ΩΡΛ κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας.
11.2010-06.2011	Ιατρός και ελεγκτής ιατρός στην 110 Π.Μ Πολεμικής Αεροπορίας στη Λάρισα όπου απολύθηκα με το βαθμό του στρατεύσιμου Σμηνία.
07.2010-11.2010	Εκπαιδευόμενος ιατρός στο 251 ΓΝ Αεροπορίας στην Α' Χειρουργική Κλινική στο πλαίσιο της υποχρεωτικής στρατιωτικής θητείας.

Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος.

- 10.2013** Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος στην Γερμανία.
- 10.2010** Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος στην Ελλάδα.

Συμμετοχή σε Συνέδρια και Ημερίδες

- Συμμετοχή σε διεθνή και εγχώρια συνέδρια ως ομιλητής.
- Συμμετοχή σε σεμινάρια και ημερίδες.

Δημοσιεύσεις

1. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *Br J Surg*. 2021 Sep 27;108(9):1056-1063. doi: 10.1093/bjs/znab101. PMID: 33761533; PMCID: PMC7995808.
2. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021 Jun;76(6):748-758. doi: 10.1111/anae.15458. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33690889; PMCID: PMC8206995.
3. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021 Nov;76(11):1454-1464. doi: 10.1111/anae.15560. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34371522.
4. Palla ED, Terzoudis C, Mpouronikou A, Kalogritsas N, Hajjiioannou J, Skoulakis C, Lachanas VA. Double Coin Mimicking a Button Battery: a Rare Radiological Entity of an Esophageal Foreign Body. *Maedica (Bucur)*. 2022 Sep;17(3):743-745. doi: 10.26574/maedica.2022.17.3.743. PMID: 36540592; PMCID: PMC9720650.
5. Palla ED, Hajjiioannou J, Lachanas VA, Kalogritsas N, Saini F, Beka D, Maiou C, Skoulakis C. Doctors Spreading SARS-CoV-2 Infection to Their Patients and Health Workers. What is the Likelihood of This Scenario? *Maedica (Bucur)*. 2021 Sep;16(3):435-438. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.435. PMID: 34925599; PMCID: PMC8643551.
6. Beka D, Lachanas VA, Alagianni A, Dimakis C, Kalogritsas N, Tsetsos N, Poutoglidis A, Hatzioannou J, Karatzias GT, Skoulakis C. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Greek SPOT-25 Quality of Life Questionnaire in Patients with Otosclerosis. *Maedica (Bucur)*. 2022 Jun;17(2):306-310. doi: 10.26574/maedica.2022.17.2.306. PMID: 36032623; PMCID: PMC9375875.
7. Kalogritsas ND, Lachanas VA, Liakos P, Alexopoulos EI, Beka D, Petinaki E, Hajjiioannou J, Simos G, Skoulakis CE. Erythropoietin levels in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Dec;151:110932. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110932. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34619581.
8. Fountarlis AL, Lachanas V, Zacharouli K, Hajjiioannou J, Kalogritsas N, Skoulakis C. Sinonasal Lobular Capillary Hemangioma After Continuous Self-tests for COVID-19: A Case Report and Review of the Literature. *Medeni Med J*. 2022 Dec 28;37(4):339-345. doi: 10.4274/MMJ.galenos.2022.00533. PMID: 36578162; PMCID: PMC9808853.
9. Fountarlis AL, Koltsidopoulos P, Hajjiioannou J, Lachanas V, Kalogritsas N, Solomi E, Skoulakis C. A large thyroglossal duct cyst and its management: a case report. *Pan Afr Med J*. 2023 Jan 5;44:10. doi: 10.11604/pamj.2023.44.10.35448. PMID: 36818036; PMCID: PMC9935655.

**«Αξιολόγηση της ερυθροποιητίνης ως δυνητικού Biomarker σε παιδιά με
σύνδρομο υπνικής άπνοιας»**

Νικόλαος Καλογρίτσας

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Χαράλαμπος Σκουλάκης**, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Ιωάννης Μπιζάκης**, Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Ιωάννης Χατζιωάννου**, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Στόχος: Στους ενήλικες με αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ) έχουν καταγραφεί υψηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης (EPO) στον ορό αίματος . Ωστόσο υπάρχει έλλειψη σχετικής βιβλιογραφίας σε παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ). Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει την πιθανή χρήση της ερυθροποιητίνης (EPO) ως παιδιατρικού βιοδείκτη του συνδρόμου υπνικής άπνοιας διερευνώντας τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της ερυθροποιητίνης (EPO) στον ορό και της παρουσίας αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (OSA) στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Υλικά & Μέθοδος: Στα πλαίσια αυτής της έρευνας διενεργήθηκε προοπτική μελέτη σε παιδιά ηλικίας 4-12 ετών τα οποία παραπέμφθηκαν για ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG). Δημιουργήθηκαν 4 ομάδες βαρύτητας με βάσει τον δείκτη άπνοιας – υπόπνοιας (AHI). Συγκεκριμένα η πρώτη ομάδα περιλάμβανε 30 παιδιά με $AHI < 1$ που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου , η δεύτερη ομάδα περιλάμβανε 30 παιδιά με $AHI 1-5$ που αποτελούσαν την ομάδα με ήπιου βαθμού άπνοιας- υπόπνοιας και ακολούθως η ομάδα 3 με 30 παιδιά με μετρίου βαθμού άπνοια ($AHI 5-10$) και η ομάδα 4 με 30 παιδιά με σοβαρού βαθμού άπνοια ($AHI > 10$). Στη συνέχεια ελήφθησαν πρωινά δείγματα αίματος προκειμένου να μετρηθούν και να συγκριθούν τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης (EPO). Τελικά 115 παιδιά συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη για ανάλυση. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 29 παιδιά με μέση ηλικία τα $6,93 \pm 2,10$ και οι ομάδες με αποφρακτική υπνική άπνοια από 86 παιδιά με μέση ηλικία τα $6,78 \pm 2,52$.

Αποτελέσματα: Οι μέσες τιμές ερυθροποιητίνης (EPO) για το δείγμα ελέγχου και για το δείγμα με αποφρακτική άπνοια ήταν $5,46 \pm 2,24$ mIU/ml και $8,33 \pm 4,10$ mIU/ml αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η μελέτη μας έδειξε ότι τα επίπεδα ερυθροποιητίνης (EPO) στον ορό των παιδιών με αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ) ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα παιδιά της ομάδας ελέγχου και συσχετίζονται σημαντικά με τον δείκτη άπνοιας – υπόπνοιας. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι η ερυθροποιητίνη (EPO) μπορεί να θεωρηθεί ως υποψήφιος βιοδείκτης για τα παιδιά με σύνδρομο υπνικής άπνοιας . Δεδομένου ότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη πάνω σ' αυτό το θέμα , χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Περιεχόμενα

Γενικό μέρος

Περίληψη.....	9
Κεφάλαιο 1 Ο φυσιολογικός ύπνος	16
1.1 Ορισμός του φυσιολογικού ύπνου.....	16
1.2 Τύποι φυσιολογικού ύπνου.....	17
1.3 Οι τύποι ύπνου NREM.....	18
1.4 Ύπνος REM.....	18
1.5 Φυσιολογία του ύπνου.....	18
1.6 Νευρικό σύστημα και ύπνος.....	19
1.7 Νευρικό σύστημα και αφύπνιση.....	20
1.8 Κιρκάδιος ρυθμός.....	20
1.9 Υπερχιασματικός πυρήνας (SCN).....	20
1.10 Ύπνος και θερμορύθμιση.....	21
1.11 Μοτίβα ύπνου βάσει ηλικίας.....	21
1.12 Διαφορές ύπνου βάσει ηλικίας.....	23
Κεφάλαιο 2 Αναπνευστικές διαταραχές κατά την διάρκεια του ύπνου.....	24
2.1 Αναπνευστικές διαταραχές κατά την διάρκεια του ύπνου.....	24
2.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια.....	25
2.3 Παθοφυσιολογικός αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.....	26
Κεφάλαιο 3 Αποφρακτική υπνική άπνοια στα παιδιά.....	28
3.1 Αποφρακτική υπνική άπνοια στα παιδιά.....	28
3.2 Αιτιολογία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.....	28
3.3 Επιδημιολογία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.....	29
3.4 Πρόγνωση.....	30
3.5 Κλινική εικόνα.....	30
3.6 Κλινική εξέταση.....	31
3.7 Επιπλοκές υπνικής άπνοιας στα παιδιά.....	33
3.8 Αποφρακτική υπνική άπνοια και φλεγμονή.....	34
3.9 Διαφορική διάγνωση.....	34
3.10 Διαγνωστική προσέγγιση.....	35
3.10.1 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στα παιδιά.....	37
3.10.2 Δείκτης άπνοιας υπόπνοιας AHI.....	38
3.10.3 Καταγραφικές μελέτες ύπνου κατά την διάρκεια της ημέρας.....	38

3.10.4 Ολονύχτια οξυμετρία.....	38
3.10.5 Προσθιοπίσθια και πλάγια απεικόνιση.....	39
3.10.6 Cine MRI.....	39
3.10.7. Θυρεοειδικός έλεγχος.....	39
3.10.8 Ηλεκτροκαρδιογράφημα και Ηχοκαρδιογράφημα.....	39
3.10.9 Πολλαπλό τεστ καταγραφής του χρόνου που απαιτείται για να αποκοιμηθεί κάποιος (MSLT).....	39
3.10.10. MRI εγκεφάλου και εγκεφαλικού στελέχους.....	39
3.10.11 Άλλες μελέτες.....	40
3.11 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	40
3.11.1 Συσκευή θετικής πίεσης CPAP.....	41
3.11.2 Συσκευή θετικής πίεσης αεραγωγού διπλής πίεσης BiPAP.....	42
3.11.3 Στοματικές συσκευές ΟΑ.....	43
3.11.4 Ενδορινικά στεροειδή.....	43
3.11.5 Χειρουργική αντιμετώπιση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρισθμίων των αμυγδαλών.....	44
3.11.6 Σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική (U.P.P.P).....	44
3.11.7 Επεμβάσεις στην γλώσσα.....	45
3.11.8 Τραχειοτομή.....	45
3.11.9 Βαριατρικές επεμβάσεις.....	45
3.12 Μετεγχειρητικές επιπλοκές.....	45
3.13 Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.....	46
Κεφάλαιο 4 Ερυθροποιητίνη.....	47
4.1 Ιστορία της ερυθροποιητίνης.....	47
4.2 Η δομή της ερυθροποιητίνης.....	47
4.3 Παραγωγή Ερυθροποιητίνης.....	48
4.4 Σηματοδοτικό μονοπάτι ρύθμισης της EPO στον μυελό των οστών.....	49
4.5 Σηματοδοτικό μονοπάτι ρύθμισης της ερυθροποιητίνης σε άλλους ιστούς.....	50
4.6 Μέτρηση της ερυθροποιητίνης.....	50
4.7 Κλινικές εφαρμογές των παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση (ESA).....	50
4.8 Σχέση της ερυθροποιητίνης με την αποφρακτική υπνική άπνοια.....	51
 Ειδικό μέρος	
Αξιολόγηση της ερυθροποιητίνης ως δυνητικού Biomarker σε παιδιά με σύνδρομο υπνικής άπνοιας	
1. Εισαγωγή.....	53
2. Υλικά & Μέθοδος.....	54

2.1	Επιλογή παιδιών.....	54
2.2	Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.....	54
2.3	Μέτρηση των επιπέδων ερυθροποιητίνης.....	55
2.4	Στατιστική ανάλυση.....	57
3.	Αποτελέσματα.....	57
4.	Συμπεράσματα.....	61
5.	Συζήτηση	61

Συντομογραφίες

Συντομογραφία	Επεξήγηση
ΔΕΚ	Δικτυοερυθροκύτταρα
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
ΔΕΠΥ	Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας
ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΜΓ	Ηλεκτρομυογράφημα
ΣΑΑΥ	Αποφρακτική υπνική άπνοια
XNN	Χρόνια νεφρική νόσο
SDB	Αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο
ALTEs	Απειλητικά για την ζωή συμβάματα
BRUEs	Ανεξήγητα γεγονότα τα οποία επιλύθηκαν άμεσα
ERS	Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία
UARS	Σύνδρομο αντίστασης ανωτέρου αεραγωγού
FTT	Αδυναμία αύξησης και ανάπτυξης
TST	Συνολική διάρκεια ύπνου
AHI	Δείκτης υπνικής άπνοιας
PSG	Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου
EMG	Ηλεκτρομυελογράφημα
TECO₂	Τελοεκπνευστικό CO ₂

OH	Αποφρακτική υπόπνοια
ET	Τελοεκπνευστικές συσκευές
NREM	Ύπνος χωρίς ταχείες κινήσεις των οφθαλμών
REM	Ύπνος με ταχείες κινήσεις των οφθαλμών
SCN	Υπερχιασματικός πυρήνας
MSLT	Πολλαπλό τεστ καταγραφής του χρόνου που απαιτείται για να αποκοιμηθεί κάποιος
SDB	Αναπνευστικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του ύπνου
RDI	Δείκτης αναπνευστικών διαταραχών
CPAP	Συσκευή θετικής πίεσης
BiPAP	Συσκευή θετικής πίεσης αεραγωγού διπλής πίεσης
OA	Στοματική συσκευή
RERA	Αφυπνίσεις που σχετίζονται με την αναπνευστική προσπάθεια
SRBD	Αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο
TRD	Συσκευές συγκράτησης γλώσσας
ETA	Εξωκαπική αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή

ITA	Ενδοκαψική αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή
Hb	Αιμοσφαιρίνη
pO₂	Μερική πίεση οξυγόνου
U.P.P.P	Σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική
EPO	Ερυθροποιητίνη
EPO-R	Υποδοχέας της ερυθροποιητίνης

Γενικό μέρος

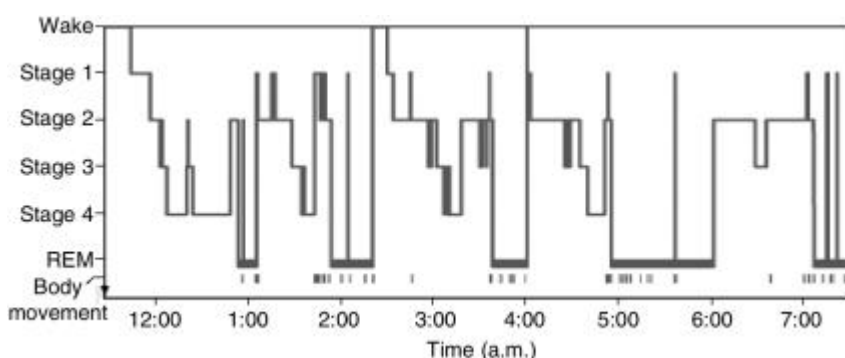
Κεφάλαιο 1

1.1 Ορισμός του ύπνου

Ο ύπνος αποτελεί μία βασική ανάγκη για τις ανώτερες μορφές ζωής, παρόλα αυτά η λειτουργία του δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα πλήρως. Υπάρχουν δύο τύποι ύπνου, ο ύπνος χωρίς ταχείες κινήσεις των οφθαλμών (NREM) και ο ύπνος με ταχείες κινήσεις των οφθαλμών (REM). Επιπρόσθετα ο τύπος NREM διαιρείται σε 4 επιμέρους στάδια, το καθένα με μοναδικά χαρακτηριστικά στα μοτίβα των εγκεφαλικών κυμάτων, της κινήσεις των οφθαλμών και στον μυϊκό τόνο.¹

1.2 Φυσιολογικοί τύποι ύπνου

Κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι φάσεις NREM και REM εναλλάσσονται κυκλικά μεταξύ τους (**Εικόνα 1.1**). Ωστόσο η ακανόνιστη εναλλαγή και/ή η απουσία σταδίων ύπνου συνδέονται με διαταραχές ύπνου.² Για παράδειγμα, τα άτομα με ναρκοληψία μπορεί να εισέρχονται απευθείας στον ύπνο REM αντί να εισέρχονται στον ύπνο μέσω του NREM, όπως συμβαίνει συνήθως.³

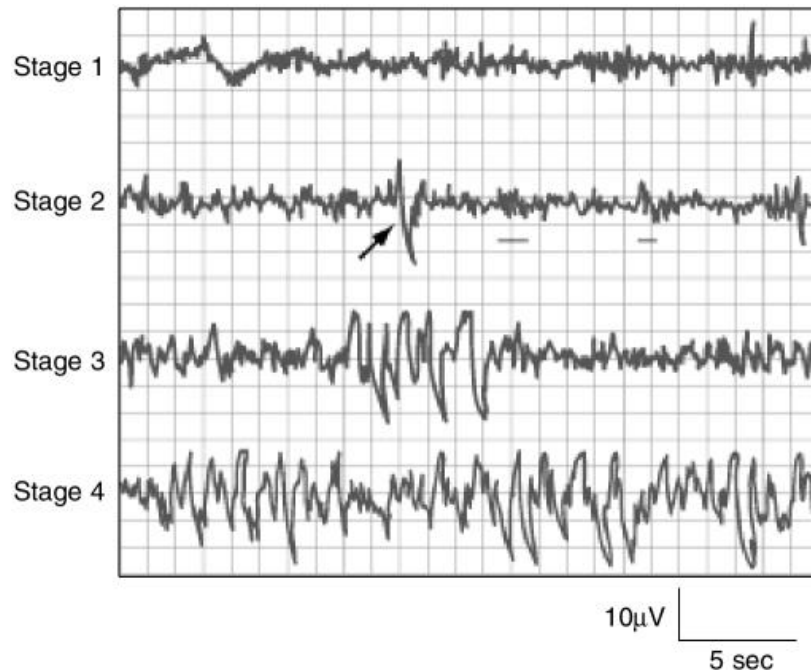


Εικόνα 1.1: Η εξέλιξη του ύπνου ενός νεαρού ενήλικα κατά την διάρκεια της νύχτας.

Ο φυσιολογικός ύπνος άρχεται με μια σύντομη περίοδο NREM σταδίου 1 η οποία εξελίσσεται σε σταδίου 2, στη συνέχεια σε σταδίου 3 και 4 πριν τελικά φτάσει στο στάδιο REM. Ωστόσο, οι άνθρωποι δεν παραμένουν σε ύπνο REM όλη την νύχτα, αλλά, κάνουν εναλλαγές μεταξύ των τύπων NREM και REM (**Εικόνα 1.1**). Ο ύπνος NREM αποτελεί περίπου το 75 με 80 % του συνολικού χρόνου του ύπνου, ενώ ο ύπνος REM αποτελεί το υπόλοιπο 20 με 25%.³ Ο μέσος χρόνος διάρκειας του πρώτου κύκλου ύπνου NREM-REM είναι 70 με 100 λεπτά, ενώ ο δεύτερος και μεταγενέστερος κύκλος έχει μεγαλύτερη διάρκεια, περίπου 90 με 120 λεπτά. Ο ύπνος REM υπο φυσιολογικές συνθήκες αυξάνεται καθώς εξελίσσεται η νύχτα και είναι μεγαλύτερος στο τελευταίο 1/3 του ύπνου. Καθώς ο ύπνος προχωρά, το στάδιο 2 αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο που συναντάται στον ύπνο NREM και τα στάδια 3 και 4 ενδέχεται να εξαφανιστούν εντελώς.

1.3 Οι τύποι ύπνου NREM

Ο ύπνος NREM υποδιαιρείται σε 4 στάδια τα οποία χαρακτηρίζονται με μοναδική εγκεφαλική δραστηριότητα και φυσιολογία το καθένα. Η **εικόνα 1.2** δείχνει τα χαρακτηριστικά μοτίβα του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (HEΓ) των 4 σταδίων NREM.



Εικόνα 1.2: Χαρακτηριστικά πρότυπα HEΓ του NREM ύπνου για κάθε στάδιο. Στο στάδιο 2, το βέλος αναφέρεται στο σύμπλεγμα – K, ενώ οι παύλες υποδεικνύουν 2 υπνικές ατράκτους.

Στάδιο 1: Το στάδιο 1 του NREM ύπνου λειτουργεί ως ένα μεταβατικό στάδιο του ύπνου. Η φυσιολογική ακολουθία του ύπνου του μέσου ατόμου ξεκινά με το στάδιο 1 του NREM ύπνου, με εξαίρεση τα νεογνήτα και τα άτομα με ναρκοληψία και με ειδικές νευρολογικές διαταραχές. Το στάδιο αυτό στον πρώτο κύκλο του ύπνου διαρκεί συνήθως 1 με 7 λεπτά, αποτελεί το 2 με 5% του συνόλου του ύπνου και μπορεί να διακοπεί εύκολα από έναν θόρυβο. Στο HEΓ παρατηρείται μετάβαση από την εγρήγορση (ρυθμικά κύματα α) σε κύματα χαμηλού δυναμικού και μικτής συχνότητας. Τα κύματα α έχουν συχνότητα 8 με 13 κύκλους/δευτερόλεπτο και συνδέονται με μία κατάσταση χαλάρωσης.³ Τέλος στο ΗΜΓ μειώνεται ο μυϊκός τόνος, ενώ στο οφθαλμογράφημα παρατηρούνται αργές κινήσεις των οφθαλμών.

Στάδιο 2: Το στάδιο 2 έχει μέση διάρκεια 17.5 λεπτά στον πρώτο κύκλο, αποτελεί το 45 – 55% του συνόλου του ύπνου και αυξάνεται καθώς εξελίσσεται ο ύπνος. Κατά τη διάρκεια του σταδίου αυτού, ο οργανισμός απαιτεί πιο δυνατά ερεθίσματα για να αφυπνιστεί συγκριτικά με το προηγούμενο στάδιο. Στο HEΓ παρατηρούνται χαμηλού δυναμικού και μικτής συχνότητας κύματα, υπνικές άτρακτοι (βραχυχρόνιοι ημιτονοειδείς ρυθμοί 12-16Hz) και συμπλέγματα K (οξύαιχμα κύματα δ υψηλής έντασης με απότομη μετάβαση από αρνητική σε θετική φάση) (**Εικόνα 1.2**).

Στάδια 3 και 4: Ο ύπνος βραδέων κυμάτων ή ύπνος δ κυμάτων, χαρακτηρίζεται από την εξεσημασμένη παρουσία βραδέων κυμάτων δ υψηλού δυναμικού (75μV ή μεγαλύτερα και συχνότητας 1-3Hz) ή κυμάτων θ και παρατηρούνται κυρίως στο πρώτο 1/3 της νύχτας. Το

στάδιο 3 έχει μέση διάρκεια ολίγων λεπτών και καταλαμβάνει το 3 μες 8% του συνολικού ύπνου. Η διάκριση μεταξύ του σταδίου 3 και του σταδίου 4 βασίζεται στην πυκνότητα των κυμάτων δ. Το τελευταίο στάδιο NREM είναι το στάδιο 4, το οποίο διαρκεί περίπου 20 έως 40 λεπτά στον πρώτο κύκλο και αποτελεί περίπου το 10 έως 15 % του ύπνου. Αυτό το στάδιο χαρακτηρίζεται από πολλά βραδέα κύματα υψηλής έντασης. Η μυϊκή δραστηριότητα στα στάδια αυτά βρίσκεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και οι οφθαλμικές κινήσεις είναι σπάνιες ή απύσες.

1.4 REM ύπνος

Η φάση του ύπνου REM χαρακτηρίζεται από αιφνίδια αποσυγχρονισμένη δραστηριότητα των εγκεφαλικών κυμάτων, μυϊκή ατονία και κατ' επανάληψη γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις. Παρατηρούνται πριονωτά κύματα, κύματα θ και βραδεία α δραστηριότητα. Κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου, η φάση REM διαρκεί κατά μέσο όρο 4 λεπτά, αλλά παρατείνεται σταδιακά καθώς ο ύπνος προχωρά. Τα όνειρα συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της φάσης REM.³

1.5 Φυσιολογία του ύπνου

Ο ύπνος αποτελεί μία κατάσταση όπου η νευροενδοκρινική δραστηριότητα αυξάνεται. Η παραγωγή ορμονών συνδέεται με τον 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης λόγω κοινών νευρωνικών μηχανισμών που ελέγχονται από βιογενείς αμίνες όπως η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, παρατηρούνται φυσιολογικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό, νευρικό, αναπνευστικό, νεφρικό και ενδοκρινικό σύστημα.

Ειδικότερα το αυτόνομο νευρικό σύστημα καθορίζει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό κατά την διάρκεια του ύπνου. Συγκεκριμένα όταν εμφανίζονται τα συμπλέγματα K, όταν αφυπνίζεται το άτομο και όταν το σώμα κάνει μεγάλες κινήσεις, μπορεί να παρατηρηθεί στιγμιαία αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM, η δραστηριότητα των συμπαθητικών νευρών μειώνεται, ωστόσο μπορεί να αυξηθεί λόγω της αύξησης της αρτηριακής πίεσης του.

Κατά την διάρκεια του ύπνου, ο αερισμός και η αναπνευστική ροή γίνονται πιο γρήγοροι και ασταθείς, ιδίως κατά τον ύπνο REM.⁴ Τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τις μεταβολές του αερισμού κατά την διάρκεια του ύπνου είναι ασαφή, ωστόσο έχει παρατηρηθεί υποαερισμός παρόμοιος με αυτόν που συμβαίνει και στον ύπνο NREM. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν σ' αυτό, όπως ο μειωμένος μυϊκός τόνος του φάρυγγα.⁴ Επιπροσθέτως, κατά τη φάση REM, παρατηρείται ελαττωμένη κίνηση των πλευρών και αυξημένη αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών λόγω της απώλειας του μυϊκού τόνου στους μεσοπλεύριους και στους ανώτερους μύες των αεραγωγών.⁴ Εκτός από αυτό, το αντανακλαστικό του βήχα καταστέλλεται, ενώ η υποξική αναπνευστική απόκριση είναι χαμηλότερη στον ύπνο NREM από ό,τι κατά την εγρήγορση και μειώνεται περαιτέρω κατά τον ύπνο REM.

Ο ύπνος NREM συνδέεται με σημαντικές μειώσεις της ροής του αίματος και του μεταβολισμού, ενώ αντίστοιχα η συνολική ροή αίματος και ο μεταβολισμός στον ύπνο REM είναι παρόμοιοι με την εγρήγορση.⁵ Ωστόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου REM παρατηρείται αύξηση του μεταβολισμού και της ροής του αίματος σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στο μαιχμιακό σύστημα και στις περιοχές οπτικής συσχέτισης.⁵

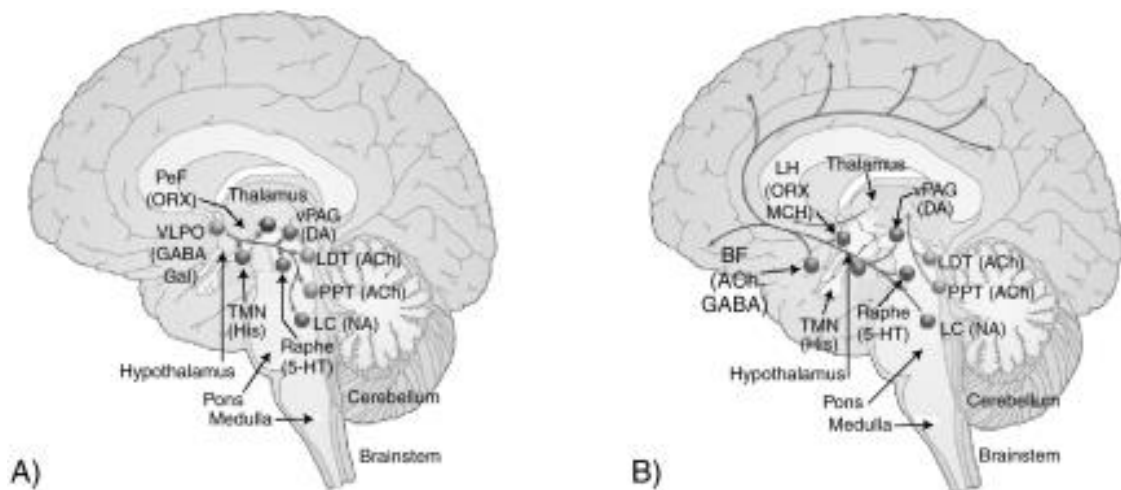
Κατά τη διάρκεια του ύπνου η νεφρική λειτουργία παρουσιάζει πολύπλοκες αλλαγές, οι οποίες αφορούν τη νεφρική ροή αίματος, την πειραματική διήθηση, την έκκριση ορμονών και την συμπαθητική νευρική διέγερση.⁶ Ειδικότερα παρατηρείται ελαττωμένη απέκκριση

νατρίου, καλίου, χλωρίου και ασβεστίου κατά τη διάρκεια του ύπνου που οδηγεί σε μειωμένη ροή ούρων.

Τέλος ο ύπνος επηρεάζει της ενδοκρινικές λειτουργίες όπως την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, την θυρεοειδική ορμόνη και την έκκριση της μελατονίνης. Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης συμβαίνει συνήθως κατά της πρώτες 2 ώρες του ύπνου και η αιχμή της παρατηρείται κατά την πρώτη φάση βραδέων κυμάτων (SWS). Η θυρεοειδική ορμόνη από την άλλη μεριά αυξάνεται πριν την πρωινή αφύπνιση. Οι γοναδοτροπίνες LH και FSH αυξάνονται τη νύχτα κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ενώ η ACTH και η κορτιζόλη παρουσιάζουν αυξάνονται κατά το τελευταίο 1/3 της νύχτας. Τέλος η μελατονίνη επηρεάζεται από τον κύκλο φωτός-σκότους και καταστέλλεται από το φως.⁷

1.6 Νευρικό σύστημα και ύπνος

Η διεργασία του ύπνου ρυθμίζεται από νευρώνες οι οποίοι απενεργοποιούν το σύστημα διέγερσης, επιτρέποντας στον εγκέφαλο να κοιμηθεί. Οι περισσότεροι νευρώνες βρίσκονται στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου (**Εικόνα 1.3 Α**). Η φυσιολογική διεργασία του ύπνου μπορεί να επηρεαστεί και από της περιοχές του εγκεφάλου όπως το κατώτερο εγκεφαλικό στέλεχος και οι περιοχές του προσθίου εγκεφάλου. Τέλος ο κιρκάδιος κύκλος επιτρέπει στο σύστημα που ευθύνεται για τον ύπνο και την αφύπνιση να επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και να συγχρονίζεται με τον κύκλο ημέρας και νύχτας.



Εικόνα 1.3 Α. Φυσιολογική διεργασία του ύπνου. **Β.** Διεργασία της εγρήγορσης

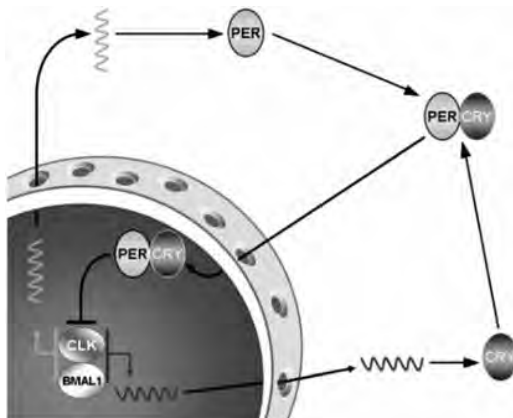
Το σύστημα ύπνου περιλαμβάνει τέλος νευρώνες στη γέφυρα οι οποίοι αλλάζουν από τον ύπνο NREM στον ύπνο REM κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αυτοί οι νευρώνες ευθύνονται για την μυϊκή ατονία και την αυτόνομη δραστηριότητα που παρατηρείται κατά την διάρκεια του REM ύπνου.

1.7 Νευρικό σύστημα και αφύπνιση

Η εγρήγορση δημιουργείται από ένα σύστημα διέγερσης από το εγκεφαλικό στέλεχος που ενεργοποιεί της δομές του πρόσθιου εγκεφάλου (**Εικόνα 1.3 Β**). Η κύρια πηγή για την δράση της ανιούσας διέγερσης περιλαμβάνει δύο κύριες οδούς που προέρχονται από το ανώτερο εγκεφαλικό στέλεχος. Η πρώτη οδός, η οποία προέρχεται από χολινεργικούς νευρώνες στην ανώτερη γέφυρα, ενεργοποιεί μέρη του θαλάμου που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της μετάδοσης των αισθητηριακών πληροφοριών στον εγκεφαλικό φλοιό. Η δεύτερη οδός, η οποία προέρχεται από ομάδες κυττάρων στο ανώτερο εγκεφαλικό στέλεχος που περιέχουν τους νευροδιαβιβαστές μονοαμίνης (νορεπινεφρίνη, σεροτονίνη, ντοπαμίνη και ισταμίνη), εισέρχεται στον υποθάλαμο και λαμβάνει σήματα από τα νευρικά κύτταρα που περιέχουν πεπτίδια ορεξίνη ή υποκρετίνη και μελανίνη. Αυτά τα σήματα στη συνέχεια φτάνουν στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο, όπου λαμβάνουν επιπρόσθετα σήματα από κύτταρα που περιέχουν ακετυλοχολίνη και GABA. Τελικά, τα νευρικά αυτά σήματα εισέρχονται στον εγκεφαλικό φλοιό, όπου ενεργοποιούν τα νευρικά κύτταρα και τα προετοιμάζουν για την ερμηνεία και την ανάλυση των εισερχόμενων αισθητηριακών πληροφοριών.

1.8 Κιρκάδιος ρυθμός

Οι κερκάδιοι ρυθμοί είναι υπεύθυνοι για τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης, την ρύθμιση της σωματικής δραστηριότητας, την κατανάλωση τροφής, την ρύθμιση της θερμοκρασία του σώματος, τον καρδιακό ρυθμό, τον μυϊκό τόνο και την έκκριση ορμονών.⁸ Οι ρυθμοί αυτοί παράγονται από νευρικές δομές στον υποθάλαμο και λειτουργούν ως βιολογικό ρολόι. Στα θηλαστικά, οι πρωτεΐνες Clock και Bmal1 συνδέονται στο DNA στον πυρήνα των κυττάρων και ενεργοποιούν συγκεκριμένα γονίδια (**Εικόνα 1.4**) όπως το Period και το Cryptochrome, τα προϊόντα των οποίων αναστέλλουν τη σύνδεση του Clock και του Bmal1 στο DNA, αναστέλλοντας έτσι τη δική τους σύνθεση. Τέλος τα γονίδια Period και Cryptochrome ρυθμίζουν και άλλα μεταβολικά μονοπάτια όπως τον μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπιδίων, της μεταγωγής σήματος και του οξειδωτικού στρες.



Εικόνα 1.4 Μοριακά μονοπάτια που συμβάλλουν στην λειτουργία του κερκάδιου ρολογιού.

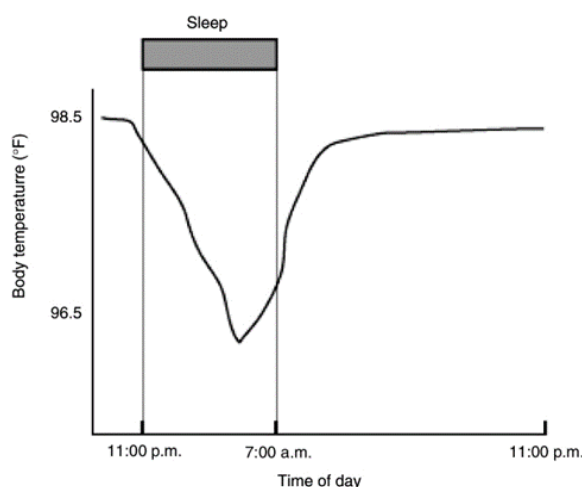
1.1.1 Υπερχιαματικός πυρήνας (SCN)

Ο υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) ευθύνεται για την λειτουργία των κιρκάδιων ρυθμών. Λαμβάνει σήματα από τα νευρικά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και μεταφέρει νευρικά σήματα σε όλον τον υπόλοιπο εγκέφαλο και το σώμα. Ο ραχιαίος πυρήνας του υποθαλάμου δρα στο σύστημα εγρήγορσης-ύπνου με τέτοιο τρόπο ώστε να συντονίζει την δραστηριότητά του με τους κύκλους ημέρας-νύχτας.

Ο υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) ρυθμίζει την κινητική δραστηριότητα, την σίτιση και τις ορμόνες.⁸ Σε ειδικές συνθήκες, όπως όταν υπάρχει περιορισμένη σίτιση, διακυμάνσεις στην θερμοκρασία ή παρουσία στρες, ο άνθρωπος πρέπει να προσαρμόσει τον καθημερινό του κύκλο για να επιβιώσει. Σε αυτές της περιπτώσεις ο SCN μπορεί να δημιουργήσει έναν εντελώς διαφορετικό κύκλο ο οποίος είναι εκτός συγχρονισμού από τον κύκλο ημέρας-νύχτας.⁹

1.1.2 Ύπνος και Θερμορύθμιση

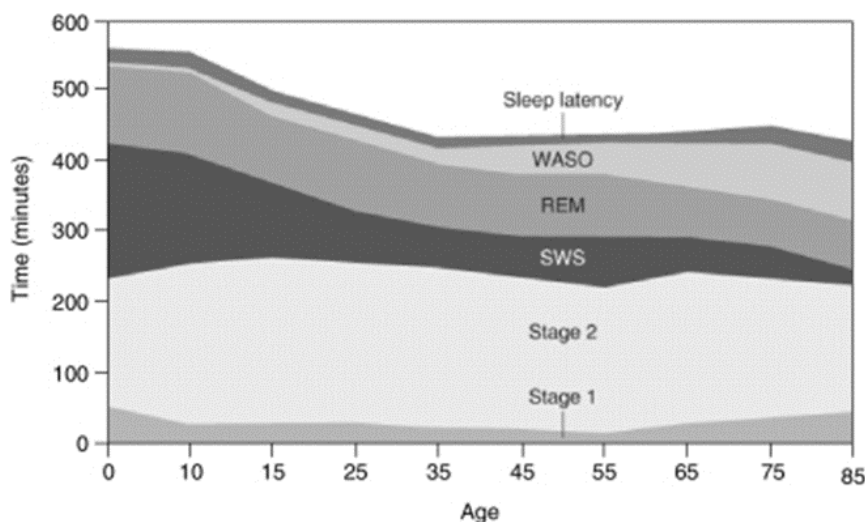
Η ρύθμιση της θερμοκρασίας εξαρτάται από τον κιρκάδιο ρυθμό. Έχει παρατηρηθεί ότι η θερμοκρασία του σώματος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας (**Εικόνα 1.5**), ενώ ελαττώνεται κα την διάρκεια της νύχτας. Επιπροσθέτως μειώνεται η παραγωγή θερμότητας και αυξάνεται η απώλεια θερμότητας την νύχτα συνεισφέροντας τελικά στην διατήρηση του ύπνου και στην δραστηριότητα βραδέων κυμάτων. Αντίθετα παρατηρείται σταδιακή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος πριν από την αφύπνιση, καθώς ο εγκέφαλος στέλνει σήματα για την αύξηση της παραγωγής της θερμότητας προκειμένου να σταματήσουν τον ύπνο και να προωθήσουν την εγρήγορση.¹⁰



Εικόνα 1.5: Διακύμανση της θερμοκρασίας του σώματος κατά την διάρκεια της ημέρας.

1.1.3 Μοτίβα ύπνου βάσει ηλικίας

Το μοτίβο του ύπνου υπόκειται σε σημαντικές αλλαγές με την πάροδο της ηλικίας. Συγκεκριμένα ο τρόπος έναρξης και διατήρησης του ύπνου, ο χρόνος που αφιερώνεται σε κάθε στάδιο του ύπνου και η συνολική ποιότητα του ύπνου ελαττώνονται συνήθως καθώς ο άνθρωπος μεγαλώνει (**Εικόνα 1.6**). Η μελέτη των χαρακτηριστικών του ύπνου ανά ηλικία, βοηθάει στην κατανόηση της σημασίας του ύπνου τόσο στην σωστή ανάπτυξη όσο και στην γήρανση.



Εικόνα 1.6: Αλλαγές που παρατηρούνται κατά την διάρκεια του ύπνου βάσει ηλικίας. WASO: Ο χρόνος που παραμένει κάποιος ξύπνιος αφού έχει αποκοιμηθεί

Νεογνά και βρέφη: Τα νεογέννητα παρουσιάζουν ακανόνιστο ρυθμό ύπνου. Ειδικότερα κοιμούνται περίπου 16-18 ώρες ημερησίως, με τον ύπνο τους να είναι διακεκομμένος και με το μεγαλύτερο επεισόδιο ακατάπαυστου ύπνου να διαρκεί μόλις 2,5-4 ώρες.¹¹ Ο ύπνος τους ξεκινά από την φάση REM και κάθε ύπνος αποτελείται μόλις από 1 ή 2 κύκλους.¹² Αυτό το χαρακτηριστικό μοτίβο ύπνου οφείλεται στο γεγονός ότι οι κιρκάδιοι ρυθμοί δεν έχουν ακόμη ωριμάσει πλήρως. Οι κιρκάδιοι ρυθμοί παρουσιάζονται στην ηλικία των 2-3 μηνών, με αποτέλεσμα την σταθεροποίηση του ύπνου.¹³ Μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, ο συνολικός χρόνος ύπνου μειώνεται ελαφρώς και το μεγαλύτερο συνεχές επεισόδιο ύπνου διαρκεί πλέον 6 ώρες. Σε ηλικία 12 μηνών, το βρέφος κοιμάται κατά μέσο όρο 15 ώρες ημερησίως κυρίως την νύχτα.¹⁴

Μικρά παιδιά: Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που αφορούν το φυσιολογικό πρότυπο ύπνου στα μικρά παιδιά. Ωστόσο, από μελέτες φαίνεται ότι ο χρόνος του ύπνου μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Αυτή η μείωση δεν οφείλεται μόνο σε φυσιολογικούς λόγους, αλλά επηρεάζεται και από κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σύμφωνα με μελέτες, ο συνολικός χρόνος ύπνου μειώνεται κατά 2 ώρες από την ηλικία των 2 έως την ηλικία των 5 ετών.¹⁵ Υπάρχει η άποψη ότι αυτή η μείωση μπορεί να οφείλεται στη μείωση του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς πολλά παιδιά διακόπτουν τον ενδιάμεσο ύπνο μεταξύ 3 - 5 ετών. Έχει προταθεί ότι τα παιδιά από την ηλικία των 6 ετών αρχίζουν να εκδηλώνουν προτιμήσεις για το πόσο πρωί θα ξυπνήσουν ή πόσο αργά θα κοιμηθούν.¹⁶

Τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, ωστόσο, είναι πιθανότερο να αντιμετωπίσουν προκλήσεις με τον ύπνο τους. Συγκεκριμένα, τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν συχνότερα εφιάλτες καθιστώντας τον ύπνο τους ασυνεχή.¹⁷ Μελέτες έδειξαν ότι τα παιδιά αυτά έχουν μεγαλύτερη καθυστέρηση ύπνου REM από τους έφηβους με αποτέλεσμα να αφιερώνουν μεγαλύτερο μέρος του ύπνου τους στις φάσεις 3 και 4 NREM.¹⁸

Έφηβοι: Σύμφωνα με έρευνες οι έφηβοι αφιερώνουν 9-10 ώρες ύπνου κάθε βράδυ.^{19,20} Καθώς μεγαλώνουν, ο ύπνος βραδίων κυμάτων (SWS) και ο συνολικός χρόνος ύπνου ελαττώνονται, ενώ ο χρόνος που αφιερώνεται στην φάση 2 αυξάνεται.^{21,22} Από την άλλη πλευρά, οι μεγαλύτεροι έφηβοι τείνουν να κοιμούνται περισσότερο κατά την διάρκεια της

ημέρας. Τέλος καθώς η ηλικία αυξάνεται, ο συνολικός χρόνος ύπνου και ο ύπνος EM μειώνονται.^{22,23}

Ενήλικες: Το μοτίβο του ύπνου τροποποιείται με την πάροδο του χρόνου και την ενηλικίωση. Χαρακτηριστικά ευρήματα στους ενήλικες είναι ο πρώιμος χρόνος αφύπνισης και η πρώιμη κατάκλιση. Οι ηλικιωμένοι τείνουν να ξυπνούν 90 λεπτά νωρίτερα και να κοιμούνται 60 λεπτά νωρίτερα, συγκριτικά με νεότερα άτομα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν αποδεδειγμένες εξηγήσεις για αυτήν την αλλαγή στον ύπνο των ηλικιωμένων.²⁴

Υπερήλικες: Ο ανώμαλος ύπνος επηρεάζει αρνητικά όλους της ανθρώπους, ανεξαρτήτως ηλικίας, με τους ηλικιωμένους να αντιμετωπίζουν συχνά προβλήματα σε αυτόν τον τομέα. Η μείωση του ύπνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής, τη διάθεση και την εγρήγορσή τους.²⁵ Παράγοντες όπως η έκθεση στο φως, οι ακανόνιστες ώρες γευμάτων, η νυκτουρία και η μειωμένη κινητικότητα μπορούν να συμβάλουν στη δυσκολία διατήρησης μακρών περιόδων ύπνου και εγρήγορσης σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα.^{26,27}

1.12 Διαφορές μεταξύ φύλων

Παρότι υπάρχουν λίγες συστηματικές μελέτες, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές στον ύπνο και στους κιρκάδιους ρυθμούς μεταξύ των φύλων. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πιο αξιόπιστα στους ενήλικες, αλλά έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των φύλων και σε βρεφική, παιδική και εφηβική ηλικία.^{28,29} Στους ενήλικες, οι άνδρες τείνουν να περνούν αρκετό χρόνο στην φάση 1 του NREM, επίσης αναφέρουν συχνότερα ότι νιώθουν ανεπαρκή ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας και εμφανίζουν συχνότερες νυχτερινές αφυπνίσεις.^{30,31,32} Από την άλλη μεριά, οι γυναίκες φαίνεται να ξοδεύουν περισσότερο χρόνο στον ύπνο βραδέων κυμάτων (SWS), ωστόσο αντιμετωπίζουν περισσότερες δυσκολίες στον ύπνο. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι τα πρότυπα ύπνου των γυναικών επηρεάζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της περιόδου μετά τον τοκετό και κατά τον εμμηνορρησιακό κύκλο. Συγκεκριμένα οι γυναίκες τείνουν να είναι πιο υπνηλικές με την ημέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά και κατά την περίοδο της λοχείας.^{33,34,35,36} Οι αλλαγές στα πρότυπα του ύπνου παρουσιάζουν ετερογένεια μεταξύ φύλων σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η προοδευτική μείωση του ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS) είναι μια από τις πιο εμφανείς αλλαγές κατά τη γήρανση, με τους άνδρες να επηρεάζονται περισσότερο. Από την άλλη μεριά οι μεγαλύτερες γυναίκες περνούν το 20% του ύπνου τους στις φάσεις 3 και 4 του NREM.

Κεφάλαιο 2

2.1 Αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο

Ο ύπνος αποτελεί μία θεμελιώδης βιολογική διεργασία, η έλλειψη του οποίου έχει επιπτώσεις τόσο στην ψυχική όσο και στην σωματική υγεία των ατόμων κάθε ηλικίας.³⁷ Οι αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο (SDB) οφείλονται στην αυξημένη αντίσταση του ανωτέρου αναπνευστικού και στην σύμπτυξη του φαρυγγικού τοιχώματος και ποικίλλουν από το πρωτοπαθές ροχαλητό έως την αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA). Στον παιδιατρικό πληθυσμό ο επιπολασμός της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ποικίλλει από 2% έως 5%. Το συχνότερο αίτιο στην προσχολική ηλικία είναι η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων των αμυγδαλών, ενώ στους ενήλικες πρωτοστατεί η παχυσαρκία. Τέλος έχει καταγραφεί και ο συγγενής φαινότυπος ο οποίος παρατηρείται κατα τα πρώιμα στάδια ζωής και οφείλεται σε δομικές ανωμαλίες ή κρανιοπροσωπικές παραλλαγές και σχετίζεται με γενετικά σύνδρομα της το σύνδρομο Pierre Robin, Prader-Willi, αχονδροπλασία, τρισωμία 21 και νευρομυϊκές διαταραχές.³⁸

Τα νεογέννητα και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας κοιμούνται κατά μέσο όρο 12 ώρες την ημέρα. Η ύπαρξη χαμηλής ποιότητας ύπνου μπορεί να έχει αντίκτυπο στην υγεία και στην ποιότητα της ζωής τόσο των παιδιών όσο και των οικογενειών της. Οι αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο (SDB) περιλαμβάνουν κυρίως αποφρακτικές διαταραχές και κάποιες λιγότερο συχνές όπως το σύνδρομο κεντρικού συγγενή υποαερισμού (CCHS), την άπνοια της προωρότητας, τα απειλητικά για την ζωή συμβάματα (ALTEs) και τέλος ανεξήγητα γεγονότα τα οποία επιλύθηκαν άμεσα (BRUEs).³⁹

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία (ERS) οι αποφρακτικές αναπνευστικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά την διάρκεια του ύπνου (SDB) περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα παθολογιών ποικίλης βαρύτητας, όπως το πρωτοπαθές ροχαλητό, το σύνδρομο αντίστασης ανωτέρου αεραγωγού (UARS), τον αποφρακτικό υποαερισμό και την αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ) (**Πίνακας 1**).⁴⁰ Αξίζει να σημειωθεί ότι παιδιά τα οποία παρουσιάζουν τακτικά επεισόδια ροχαλητού οφείλουν να εξετάζονται για πιθανή αποφρακτική υπνική άπνοια. Οι μελέτες δείχνουν ότι το 2-3% των παιδιών με τακτικό ροχαλητό εμφανίζουν αποφρακτική υπνική άπνοια.⁴¹

Πίνακας 1

Παθήσεις που ανήκουν της αποφρακτικές αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο (SDBs) και οι ορισμοί της

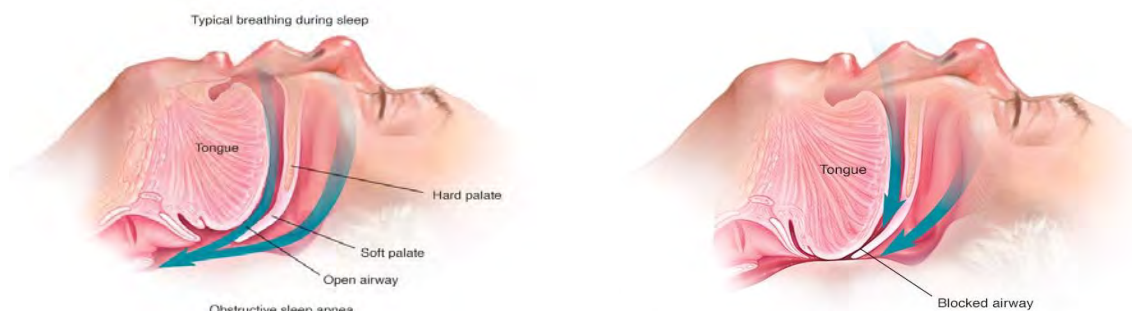
Τύποι αποφρακτικής SDB	Ορισμός
Πρωτοπαθές ροχαλητό	Συχνά επεισόδια ροχαλητού (>3 νύχτες/εβδομάδα) με απουσία άπνοιας, υπόπνοιας, συχνών αφυπνίσεων ή διαταραχές ανταλλαγής αερίων
Σύνδρομο αντίστασης ανωτέρου αεραγωγού (UARS)	Ροχαλητό, αυξημένο έργο αναπνοής, συχνές αφυπνίσεις, χωρίς αποφρακτικές διαταραχές ή διαταραχές ανταλλαγής αερίων
Αποφρακτικός υποαερισμός	Ροχαλητό και αυξημένη τελο-εκπνευστική μερική πίεση CO ₂ χωρίς αποφρακτικές διαταραχές
Αποφρακτική υπνική άπνοια	Υποτροπιάζοντα επεισόδια μερικής ή πλήρης απόφραξης του ανωτέρου αεραγωγού (υπόπνοια, αποφρακτική ή μικτή άπνοια) και διακοπή της φυσιολογικής οξυγόνωσης και αερισμού

Πηγή: Αποφρακτικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο σε παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών: διάγνωση και διαχείριση. Eur Respir J. 2016, modified

2.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) είναι μία διαταραχή ύπνου που χαρακτηρίζεται από την διακοπή ή την σημαντική ελάττωση της ροής του αέρα παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας (**Εικόνα 2.1**). Ειδικότερα παρουσιάζονται υποτροπιάζοντα επεισόδια σύμπτυξης του ανωτέρου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου. Αυτά τα επεισόδια σχετίζονται με υποτροπιάζοντες αποκορεσμούς οξυαιμοσφαιρίνης και αφυπνίσεις.

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) είναι η συχνότερη αναπνευστική διαταραχή που σχετίζεται με τον ύπνο (SDB) και σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρία Παιδιατρικής (APP), ο επιπολασμός της αγγίζει το 1.2-5.7% στον παιδιατρικό πληθυσμό (2012). Αντίστοιχα η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία (ERS) κατέγραψε το 2016 έναν επιπολασμό 0.1-13%.^{42,43} Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) η οποία σχετίζεται με εκτεταμένες ώρες ύπνου κατά την διάρκεια της ημέρας καλείται σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (OSAS).



Εικόνα 2.1: Φυσιολογική αναπνοή και αποφρακτική υπνική άπνοια

1.3 Παθοφυσιολογικός μηχανισμός αποφρακτική υπνική άπνοια

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι η σύμπτυξη των τοιχωμάτων του φάρυγγα. Εάν η διατοιχωματική πίεση μειωθεί, τότε μειώνεται αντίστοιχα η περιοχή επαφής του φάρυγγα με την γλώσσα με αποτέλεσμα την διακοπή ροής αέρα στην τραχεία. Οι περισσότεροι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ) εμφανίζουν απόφραξη είτε στο ύψος την μαλακής υπερώας (ρινοφάρυγγας) είτε στο ύψος της γλώσσας (οροφάρυγγας). Ωστόσο υπάρχουν και ανατομικοί παράγοντες που μπορούν να συντελέσουν στην αποφρακτική υπνική άπνοια (**Πίνακας 2**). Η αφαίρεση των υπερτροφικών αδενοειδών εκβλαστήσεων ή των αμυγδαλών στα παιδιά οδηγεί στην αντιμετώπιση της άπνοιας ΣΑΑΥ σε ποσοστό 80%.^{44,45}

Πίνακας 2

Ανατομικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (ΣΑΑΥ)

Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών

Υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων

↑ Μέγεθος φάρυγγα

↑ Όγκος γλώσσας

↑ Μήκος μαλακής υπερώας

Ανώμαλη θέση της άνω και κάτω γνάθου

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλουν στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (OSA) είναι οι στατικοί και οι δυναμικοί (**Πίνακας 3**).⁴⁶

Πίνακας 3

Στατικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΑΑΥ

Θέση πώγωνα και τραχήλου

Παθήσεις τραχείας (λαρυγγομαλακία, τραχειομαλακία)

↓ διάμετρος φαρυγγικής οδού

↑ μέγεθος μαλακής υπερώας, γλώσσας

↑ μέγεθος παραφαρυγγικού λίπους (παχυσαρκία)

↑ μέγεθος πλάγιων φαρυγγικών τοιχωμάτων

Δυναμικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΑΑΥ

Αντίσταση ρινικής και φαρυγγικής οδού

Φαινόμενο Bernoulli

Dynamic adherence

Κεφάλαιο 3

3.1 Αποφρακτική υπνική άπνοια στα παιδιά

Η αποφρακτική υπνική άπνοια στα παιδιά ορίζεται ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης του ανωτέρου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου, η οποία μπορεί να είναι μερική ή πλήρης. Χαρακτηρίζεται κυρίως από επεισοδιακή υποξία, διαλείπουσα υπερκαπνία και συχνές διακοπές του ύπνου. Είναι μία κοινή αλλά υποδιαγνωσμένη πάθηση στα παιδιά και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα εάν παραμείνει χωρίς θεραπεία.⁴⁷

3.2 Αιτιολογία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας

Η παχυσαρκία και η υπερτροφία των παρίσθμιων των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων αποτελούν τα συχνότερα αίτια της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Εκτός από αυτά οποιαδήποτε ανωμαλία του ανωτέρου αναπνευστικού μπορεί να οδηγήσει σε διαλείπουσα απόφραξη του ανωτέρου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου, όπως η τρισωμία 21, ο υποθυρεοειδισμός ή άλλα συγγενή σύνδρομα με διαταραχές στο στόμα, τον φάρυγγα ή το πρόσωπο τα οποία μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα απόφραξης του ανωτέρου αναπνευστικού (**Πίνακας 4**). Νευρομυϊκές παθήσεις μπορούν να συμβάλουν στην απόφραξη του αεραγωγού λόγω του ανώμαλου μυϊκού τόνου των σφιγκτήρων του φάρυγγα. Τα παιδιά με δυσπλασίες Chiari μπορούν να αναπτύξουν αποφρακτική άπνοια λόγω δυσλειτουργίας των ίδιων μυϊκών ομάδων του φάρυγγα. Τα παιδιά με παχυσαρκία έχουν τυπικά λιπώδη διήθηση των μαλακών ιστών του τραχήλου, περιορίζοντας την λειτουργία των αεραγωγών και προδιαθέτοντας τα σε αποφρακτική άπνοια. Τέλος τα άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν την τάση να αναπτύξουν αποφρακτική άπνοια για λόγους που είναι ακόμη ασαφείς.

Πίνακας 4

Νοσήματα και σύνδρομα που σχετίζονται με αποφρακτική υπνική άπνοια στα παιδιά

Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων

Χρόνια ρινική απόφραξη (στένωση χοανών, αλλεργική ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες, όγκοι)

Τρισωμία 21

Ανωμαλία Pierre Robin

Crouzon

Treacher Collins

Klippel Feil

Beckwith Wiedemann

Apert

Prader Willi

Morbid

Marfan
Αχονδροπλασία
Λαρυγγομαλακία
Μουκοπολυσακχαρίδωση
Νευρομυϊκές διαταραχές (δυστροφία Duchenne, Werdnig Hoffman, Guillen Barre, μυϊκή δυστροφία
Δυσπλασίες Chiari
Εγκεφαλική παράλυση
Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Υποθυρεοειδισμός
Σύνδρομο Hallermann Streiff
Οστεοπέτρωση
Οροφαρυγγική θηλωμάτωση

3.3 Επιδημιολογία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας

Ο επιπολασμός της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε μη παχύσαρκα, υγιή παιδιά ηλικίας κάτω των 8 ετών είναι περίπου 1-3%. Το ροχαλητό είναι κοινό στην παιδική ηλικία και επηρεάζει το 10% των παιδιών ηλικίας 2-8 ετών. Η παχυσαρκία τετραπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικών διαταραχών κατά την διάρκεια του ύπνου. Τέλος με την συνύπαρξη συνοσσηροσέτων όπως την τρισωμία 21, ο επιπολασμός αυξάνεται στο 80%.

Η αποφρακτική υπνική άπνοια παρατηρείται κυρίως στην μαύρη φυλή. Συγκεκριμένα σε παιδιά κάτω των 18 ετών ο επιπολασμός είναι 3.5 φορές αυξημένος. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι και στον ασιατικό πληθυσμό παρατηρείται αυξημένος επιπολασμός αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, λόγω κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών.

Η αναλογία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα παιδιά βάσει φύλου είναι 1 : 1. Στους μεγάλους έφηβους παρατηρείται υπεροχή στα αγόρια και τελικά τους ενήλικες η αναλογία ανδρών : γυναικών διαμορφώνεται ως 2 : 1.

Η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία ακόμη και στο στάδιο των νεογνών. Αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι ο μεγάλος αριθμός γονέων των οποίων τα παιδιά διαγνώστηκαν με αποφρακτική άπνοια ύπνου θυμούνται ότι το ροχαλητό του παιδιού τους ξεκίνησε κατά τους πρώτους μήνες της ζωής του. Τα πρόωρα μωρά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τέτοιων επεισοδίων στην πρηνή θέση. Τα περισσότερα παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια είναι μεταξύ 2 – 10 ετών. Ο κίνδυνος για σοβαρότερα επεισόδια άπνοιας αυξάνεται στην ηλικία 3 -5 ετών. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τους 14 μήνες $\pm$ 12μήνες.⁴⁸

3.4 Πρόγνωση

Σύμφωνα με το μοντέλο Beeze & Gozal οι διακοπές του φυσιολογικού κύκλου του ύπνου, η διαλείπουσα υποξυαιμία και η υπερκαπνία συμβάλλουν στην δυσλειτουργία του προσθίου τμήματος του μετωπιαίου λοβού (διαταραχές συμπεριφοράς, ρύθμισης του συναισθήματος, μνήμης, μάθηση και γνωστικές ικανότητες).⁴⁹ Ο σχετιζόμενος με την παχυσαρκία υποαερισμός, γνωστός και ως σύνδρομο Pickwickian, παρατηρείται σε παχύσαρκα παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια. Αυτά τα άτομα ανταποκρίνονται ανώμαλα για να αναπνεύσουν, εμφανίζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας, υπνηλία μες την ημέρα καθώς και υποαερισμό και υπερκαπνία.

Τα παιδιά με σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια μπορούν να αναπτύξουν μετα-αποφρακτικό πνευμονικό οίδημα εντός ωρών από το χειρουργείο για την διαχείριση της απόφραξης του ανωτέρου αναπνευστικού.

3.5 Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας διαφέρουν τόσο μεταξύ ενηλίκων και παιδιών όσο και μεταξύ των παιδιών. Το ιστορικό σημείωμα πρέπει να περιλαμβάνει ερωτήσεις που να σχετίζονται με το ροχαλητό, τα επεισόδια άπνοιας, την ύπαρξη από του στόματος αναπνοής, την υπερδραστηριότητα και το οικογενειακό ιστορικό απνοιών. Δυνατό ροχαλητό για περισσότερα από 3 βράδια εγείρουν υποψίες για περαιτέρω έλεγχο.

Η κλινική εικόνα ενός παιδιού με αποφρακτική υπνική άπνοια είναι μη ειδική και απαιτεί υψηλή υποψία από τον θεράποντα ιατρό. Τα συμπτώματα στα παιδιά περιλαμβάνουν κυρίως ανώμαλη αναπνοή στον ύπνο, συχνές αφυπνίσεις και από του στόματος αναπνοή την υπόλοιπη ημέρα (**Πίνακας 5**).⁵⁰

Πίνακας 5

Συμπτώματα παιδιών με αναπνευστική υπνική άπνοια

Ανώμαλη αναπνοή κατά την διάρκεια του ύπνου

Συχνές αφυπνίσεις

Συχνοί εφιάλτες

Ενούρηση

Δυσχέρεια αφύπνισης

Υπερβολική υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας

Υπερδραστηριότητα / Διαταραχές συμπεριφοράς

Από του στόματος αναπνοή κατά την διάρκεια της ημέρας

Κακής ποιότητας ύπνος / Ανώμαλο μοτίβο ύπνου

Η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να δημιουργήσει επιπλοκές στα παιδιά όπως διακοπή του φυσιολογικού κύκλου του ύπνου, αυξημένο έργο αναπνοής, διαλείπουσα υποξυαιμία και κυψελιδικό υποαερισμό. Οι γονείς οφείλουν να περιγράψουν λεπτομερώς την αναπνοή των παιδιών τους. Μερικά παιδιά ροχαλίζουν δυνατά και παρουσιάζουν διαλείπον γογγυσμό, ενώ άλλα παρουσιάζουν ανώμαλη κίνηση του θωρακικού ή κοιλιακού τοιχώματος. Συνήθως αυτά τα παιδιά προτιμούν να κοιμούνται σε ασυνήθεις θέσεις όπως με το κεφάλι και τον τράχηλο σε υπερέκταση και το στόμα τους ανοικτό. Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια άπνοιας χειροτερεύουν κυρίως στον ύπνο REM, ο οποίος σχετίζεται με τα όνειρα, με αποτέλεσμα τα παιδιά αυτά να βλέπουν εφιάλτες και να αφυπνίζονται συχνά. Η νυκτερινή ενούρηση στο κρεβάτι είναι ένα χαρακτηριστικό που πρέπει να εγείρει υποψίες για επεισόδια άπνοιας σε παιδιά που ροχαλίζουν και που είναι εκπαιδευμένα για την ενούρηση.

Τα παιδιά με άπνοια παραπονιούνται συνήθως για ξηροστομία, νωθρότητα, αποπροσανατολισμό και κόπωση κατά την αφύπνισή τους. Μερικά παιδιά δε, δυσκολεύονται να ξυπνήσουν το πρωί και χρειάζονται πολλαπλές παρεμβάσεις από τους γονείς για να σηκωθούν από το κρεβάτι. Οι έφηβοι κυρίως κάνουν συχνά αναφορές για υπνηλία και συνήθως κοιμούνται σε ακατάλληλες στιγμές κατά την διάρκεια της ημέρας. Παρουσιάζουν δυσκολία στο να μείνουν ξύπνιοι σε ήσυχα μέρη και παρουσιάζουν διαταραχές συγκέντρωσης. Παραδόξως μερικά παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια εμφανίζουν υπερδραστικότητα, επιθετικές συμπεριφορές, διάσπαση προσοχής και συναισθηματική απόσυρση. Τα περισσότερα παιδιά έχουν χαμηλής ποιότητας συνήθειες ύπνου και ασταθή προγράμματα ύπνου. Η καταγραφή της ώρας αφύπνισης, κατάκλισης και αριθμών κύκλων ύπνου για 2 εβδομάδες έχει αποδειχθεί ότι παρέχει σημαντικές πληροφορίες στους θεράποντες ιατρούς.

3.6 Κλινική εξέταση

Τα παιδιά με ύποπτη αποφρακτική υπνική άπνοια πρέπει να εξετάζονται λεπτομερώς (ζωτικά σημεία, ΔΜΣ, ύψος, βάρος, μέτρηση αρτηριακής πίεσης) με έμφαση στο ανώτερο αναπνευστικό.

Για αρχή πρέπει να γίνει μέτρηση του ύψους και το βάρους σώματος του παιδιού και αξιολόγηση αυτών με βάση τις κλίμακες για την ηλικία του. Τα παιδιά μέσης ηλικίας ή έφηβοι έχουν προδιάθεση για απότομη αύξηση βάρους ή παχυσαρκία και αυξημένο κίνδυνο αντιστοίχως για ανάπτυξη αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Από την άλλη μεριά τα παιδιά μικρότερης ηλικίας με αποφρακτική υπνική άπνοια μπορούν να παρουσιάσουν καθυστέρηση στην αύξησή τους.

Εν συνεχεία πρέπει να γίνεται έλεγχος για τυχόν παρουσία κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών, όπως ευρεία ρινική γέφυρα, ασυμμετρία προσώπου, μικρογοναθία, οπισθογοναθισμός, ένρινη φώνηση, ή από του στόματος αναπνοή. Σημαντική είναι η αξιολόγηση της βατότητας της ρινικής κοιλότητας και η τυχόν ύπαρξη ρινικών πολύποδων, αλλεργικής ρινίτιδας, σκολίωσης του ρινικού διαφράγματος ή υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Είναι σημαντικό να εξεταστεί το ύψος της σκληράς υπερώας, τα παρίσθημα των αμυγδαλών και η μαλακή υπερώα. Πολύ χρήσιμη είναι η ταξινόμηση Mallampati για την αξιολόγηση της ανατομικής απόφραξης του ανωτέρου αεραγωγού (**Πίνακας 6**). Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται στις δομές που παρατηρούνται όταν το παιδί ανοίγει στο μέγιστο το στόμα του (**Εικόνα 3.1**). Η εξέταση αυτή είναι αδύνατο να γίνει σε παιδιά κάτω των 18 μηνών και γενικότερα παρατηρείται δυσχέρεια σε παιδιά κάτω των 5 ετών.

Πίνακας 6

Ταξινόμηση Mallampati

Βαθμός 1	Ορατή σκληρή υπερώα, μαλακή υπερώα, σταφυλή, παρίσθμια
Βαθμός 2	Ορατή σκληρή υπερώα, μαλακή υπερώα, μέρος της σταφυλής
Βαθμός 3	Ορατή σκληρή υπερώα, μαλακή υπερώα και η βάση της σταφυλής
Βαθμός 4	Ορατή μόνο η σκληρή υπερώα



Εικόνα 3.1: Ταξινόμηση Mallampati. Οι δομές που παρατηρούνται όταν το παιδί ανοίγει στο μέγιστο το στόμα του.

Επιπρόσθετα πρέπει να εκτιμηθεί η δυνατότητα του παιδιού να ανοίξει το στόμα του στο μέγιστο και η τυχόν ύπαρξη περιορισμού στην κίνηση του πώγωνα. Εξετάζεται η κοιλότητα του στοματοφάρυγγα, το μέγεθος της γλώσσας, το μέγεθος της σταφυλής και οι αμυγδαλές. Ελέγχεται εάν υπάρχει χώρος μεταξύ της μαλακής υπερώας και του οπίσθιου φάρυγγικού τοιχώματος ή αν η υπερώα και η σταφυλή βρίσκονται στο οπίσθιο μέρος του φάρυγγα. Συχνά επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπνικής άπνοιας οδηγούν σε ανώδυνο οίδημα της σταφυλής, το οποίο μπορεί να είναι χειρότερο το πρωί. Πρέπει να δοθεί προσοχή στο ηχώχρωμα της φωνής για τυχόν παρουσία βράγχους ή ευρύτερης αδυναμίας στις φωνητικές χορδές.

Άτομα με βραχείς και παχύς τραχήλους αυξάνουν τον κίνδυνο παρουσίασης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, κυρίως σε έφηβους και ενήλικες. Είναι σημαντικό να γίνεται ψηλάφηση του τραχήλου, και εκτίμηση του θυρεοειδούς αδένος (συχνότερος υποθυρεοειδισμός). Τέλος πρέπει να ελέγχεται εάν υπάρχει διάταση στην σφαγίτιδα φλέβα.

Το σκαφοειδές στέρνο παρατηρείται μερικές φορές σε μικρά παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια. Η σοβαρή σκολίωση ή ο στενός θώρακας μπορούν να οδηγήσουν σε αναπνευστική ανεπάρκεια και να θέσουν τα άτομα σε υψηλότερο κίνδυνο αποκορεσμού κατά την διάρκεια του ύπνου.

Είναι σημαντικό να εκτιμάται η κατάσταση της αρτηριακής πίεσας και να αξιολογείται ο S2 καρδιακός ήχος στην πνευμονική βαλβίδα. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, στα υγιή μικρά παιδιά, ο ήχος κλεισίματος της πνευμονικής βαλβίδας μπορεί να είναι λίγο πιο δυνατός από τον ήχο σύγκλεισης της αορτής στο δεξιό δεύτερο μεσοδιάστημα.⁵¹

3.7 Επιπλοκές υπνικής άπνοιας στα παιδιά

Οι επιπλοκές της παιδικής αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αφορούν το ανώτερο αναπνευστικό και περιλαμβάνουν διαταραχές του ύπνου, αυξημένο έργο αναπνοής, κυψελιδικό υποαερισμό και διαλείπουσα υποξία.

Διαταραχές του ύπνου: Οι νευρογνωσιακές και συμπεριφορικές συνέπειες της διαταραγμένης αρχιτεκτονικής του ύπνου και της υποξαιμίας που προκαλείται από τη διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου έχουν πρόσφατα προσδιοριστεί με την κατάλληλη επιστημονική μεθοδολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ορισμένες μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι τα παιδιά με διαταραχές ύπνου τείνουν να έχουν προβλήματα συμπεριφοράς παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ). Μια έρευνα σε 782 παιδιά κατέγραψε υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας καθώς και υπερκινητικότητα και επιθετική συμπεριφορά σε παιδιά που ροχαλίζουν. Επίσης βρέθηκαν αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ της μνήμης και της μαθησιακής απόδοσης και της σοβαρότητας της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.

Σε μια συγκριτική μελέτη 19 παιδιών προσχολικής ηλικίας με αποφρακτική άπνοια ύπνου και υπερτροφικές αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις καταγράφηκαν χαμηλές γνωστικές βαθμολογίες σε σύγκριση με παιδιά ελέγχου. Μετά την αμυγδαλεκτομή και την αδενοτομή, οι βαθμολογίες των παιδιών με αποφρακτική άπνοια ύπνου βελτιώθηκαν σε σύγκριση με της προεγχειρητικές βαθμολογίες τους και ήταν ισάξιες από αυτές των αντίστοιχων μαρτύρων.^{57,58}

Αυξημένο έργο αναπνοής: Μια σημαντική καρδιαγγειακή συνέπεια της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στους ενήλικες είναι η αρτηριακή υπέρταση. Αν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αύξησης της αρτηριακής πίεσης είναι ακόμη υπό διερεύνηση, η διαλείπουσα αφύπνιση, η υποξαιμία και οι αυξήσεις του καρδιακού μεταφορτίου κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της αποφρακτικής άπνοιας οδηγούν σε αυξημένη συμπαθοεπινεφριδιακή έκκριση και αυξημένο συμπαθητικό τόνο, ακόμη και κατά της ώρες της εγρήγορσης. Αντίστοιχα στα παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια έχουν καταγραφεί σημαντικές αλλαγές στον τόνο του αυτόνομου συστήματος και έχουν αναφερθεί μέτριες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση. Η διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο σχετίζεται με υψηλότερες συστολικές αρτηριακές πιέσεις σε παιδιά ηλικίας 5-12 ετών και υποστηρίζει την χρήση του δείκτη υπνικής άπνοιας ΑΗΙ με όριο το 5 για την έναρξη θεραπείας.

Μια σημαντική κλινική επίπτωση του αυξημένου έργου αναπνοής στα παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι η αδυναμία αύξησης και ανάπτυξης (FTT). Συγκεκριμένα, υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 όπου διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός του FTT σε παιδιατρικούς ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου ξεπερνούσε το 50%, ενώ μετά την αμυγδαλεκτομή και την αδενοτομή, παρατηρούσαν σημαντική βελτίωση στην ανάπτυξη και την αύξηση ακόμη και σε παιδιά με παχυσαρκία και αποφρακτική υπνική άπνοια. Τα αίτια της ανώμαλης ανάπτυξης περιλαμβάνουν την ανορεξία και την δυσφαγία λόγω υπερτροφίας των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων, τα μειωμένα ή ανώμαλα πρότυπα νυχτερινής έκκρισης αυξητικής ορμόνης, την υποξαιμία, την οξέωση και την αυξημένη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου.^{52,53,54}

Κυψελιδικός υποαερισμός: Η διαλείπουσα υπερκαπνία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με διάφορες αναπνευστικές διαταραχές, γίνεται πιο έντονη ή παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια του ύπνου και είναι ελάχιστη ή απουσιάζει κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Τα παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια που ροχαλίζουν εμφανίζουν κλασικό διαλείποντα κυψελιδικό υποαερισμό, ο οποίος προκαλείται από αυξημένη αντίσταση των ανώτερων

αεραγωγών, ταυτόχρονα με μειωμένους ή ανεπαρκείς αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Διαλείπουσα υποξία: Μια σοβαρή συνέπεια της διαλείπουσας υποξίας είναι η αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία λόγω της πνευμονικής αγγειοσύσπασης. Σε μία μελέτη με 27 παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια, πραγματοποιήθηκε η αξιολόγηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας με ραδιονουκλεΐδια και παρατηρήθηκε μειωμένο κλάσμα εξώθησης στο 37% αυτών των παιδιών και ανωμαλία στην κίνηση του τοιχώματος στο 45%. Τέλος η διαλείπουσα υποξία δύναται να είναι επιβλαβής στη νευρωνική και διανοητική λειτουργία. Επειδή η ηλικία αιχμής για την αποφρακτική υπνική άπνοια συμπίπτει με εκείνη μιας κρίσιμης περιόδου για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, συνεπώς η καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας πιθανώς να παρεμποδίζει την ωρίμανση του νευρογνωσιακού συστήματος των παιδιών με αποφρακτική άπνοια ύπνου.

Οι νευροσυμπεριφορικές διαταραχές, οι μειωμένες μαθησιακές ικανότητες, η καθυστερημένη ανάπτυξη, τα αλλοιωμένα πρότυπα απόκρισης του αναπνευστικού φορτίου και η πνευμονική υπέρταση είναι οι κυριότερες συνέπειες της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στην παιδική ηλικία. Η έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη τέτοιων νοσηροτήτων είναι θεμελιώδεις πτυχές της επαρκούς παιδιατρικής φροντίδας στην κοινότητα.^{55,56}

3.8 Αποφρακτική υπνική άπνοια και φλεγμονή

Η συσχέτιση της φλεγμονής με την αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι αβέβαιη. Οι δείκτες συστηματικής φλεγμονής όπως η ιντερλευκίνη IL-6 και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι αυξημένοι στην αποφρακτική υπνική άπνοια και μειώνονται μετά την αδενοειδοαμυγδαλεκτομή, υποδηλώνοντας ότι η αύξηση τους οφείλεται στην αποφρακτική άπνοια ύπνου.⁵⁹

3.9 Διαφορική διάγνωση

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ) πρέπει να διαφοροποιείται από το απλό ροχαλητό, το οποίο είναι ένας εισπνευστικός θόρυβος που συνήθως δεν συνοδεύεται από αποκορεσμό οξυγόνου, υπερκαπνία ή διαταραχή του ύπνου. Η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου δύναται να διαφοροδιαγνώσει το έντονο ροχαλητό από μία αληθή αποφρακτική υπνική άπνοια στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες εκτός από την αποφρακτική υπνική άπνοια. Πολλά παιδιά νυστάζουν κατά τη διάρκεια της ημέρας απλώς και μόνο επειδή δεν κοιμούνται επαρκώς της νύχτας. Τα ακανόνιστα, ασυνεπή προγράμματα ύπνου οφείλονται κυρίως για την αυξημένη υπνηλία στα παιδιά. Κατά την εκτίμηση της παιδιατρικού ασθενούς για πιθανή αποφρακτική υπνική άπνοια πρέπει να προσδιορίζεται η ρουτίνα του ύπνου του με καταγραφή του ύπνου του για 1-2 εβδομάδες.

Στα άτομα που εμφανίζουν αυξημένη υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας τίθεται και η πιθανή διάγνωση της ναρκοληψίας. Η ναρκοληψία είναι μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από κρίσεις ύπνου που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ασθενείς με ναρκοληψία παρουσιάζουν έντονη κόπωση κατά την διάρκεια της ημέρας και μπορεί να συγχέεται με το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η εμφάνιση αιφνίδιας υπνικής παράλυσης, υπναγωγικών παραισθήσεων ή κενού μνήμης κατά την διάρκεια της ημέρας μπορεί να συμβάλλει στην διαφορική διάγνωση μεταξύ της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της ναρκοληψίας. Η υπνική παράλυση είναι μια τρομακτική εμπειρία που διαρκεί από

μερικά δευτερόλεπτα έως αρκετά λεπτά, κατά τη διάρκεια της οποίας το άτομο μπορεί να αναπνεύσει και να κινήσει τους οφθαλμούς του, αλλά δεν μπορεί να μιλήσει ή να κινηθεί.

Οι υπναγωγικές παραισθήσεις είναι έντονα ρεαλιστικά όνειρα που συμβαίνουν ακριβώς τη στιγμή που κάποιος αρχίζει να αποκοιμείται. Αυτές οι παραισθήσεις συχνά περιλαμβάνουν την διαίσθηση ενός άλλου ατόμου ή ενός ζώου στο ίδιο δωμάτιο, φωτεινά χρώματα ή ασυνήθιστα σχήματα. Συχνά μπορούν να συμμετέχουν και οι αισθήσεις, όπως η όσφρηση, η αφή ή και η ακοή. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ναρκοληψία μπορούν να εμφανίσουν καταπληξία ή αιφνίδια σύντομη απώλεια του μυϊκού τόνου χωρίς απώλεια συνείδησης.

Η νυχτερινή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση μπορεί να οδηγήσει σε νυχτερινή ανησυχία, επεισόδια πνιγμού κατά τη διάρκεια του ύπνου, συχνές αφυπνίσεις και εργώδης αναπνοή που μοιάζουν με συμπτώματα του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Τέλος το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, οι νυχτερινές επιληπτικές κρίσεις και διάφορες άλλες διαταραχές του ύπνου μπορούν να διαφοροδιαγνωστούν από την αποφρακτική υπνική άπνοια με βάση την νυχτερινή πολυκαταγραφική μέλετη ύπνου.

3.10 Διαγνωστική προσέγγιση

Υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα δεδομένα στην βιβλιογραφία που να αφορούν τον ύπνο και τις καρδιο-αναπνευστικές παραμέτρους στα παιδιά. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται γενικότερα κριτήρια από την διαθέσιμη βιβλιογραφία των ενηλίκων (**Πίνακας 7**).⁶²

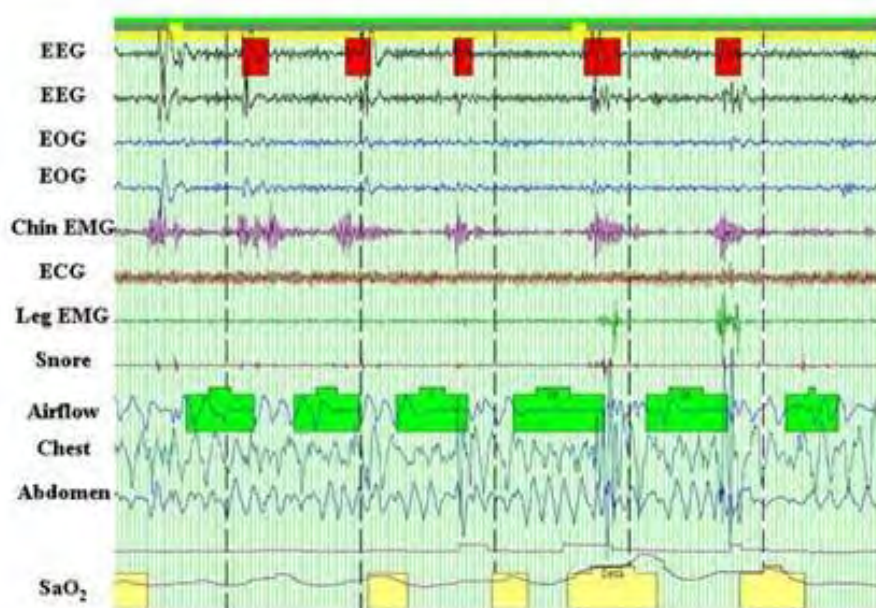
Πίνακας 7

Παράμετροι εκτίμησης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας	
Χρόνος που απαιτείται για να αποκοιμηθεί κάποιος (sleep latency)	>10 λεπτά
Συνολική διάρκεια ύπνου (TST)	>5.5 ώρες
% REM ύπνου	>15% του TST
% στάδιο 3-4 NREM ύπνου	>25% του TST
Μέσος όρος ωριαίων αφυπνίσεων του φλοιού μετά από ένα επεισόδιο άπνοιας / υπόπνοιας (respiratory arousal index)	<5
Περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων ανα ώρα TST	<1
Δείκτης άπνοιας ανα ώρα TST	<1
Δείκτης υπόπνοιας ανα ώρα TST	<3
Χαμηλότερος κορεσμός οξυγόνου	>92%
Μέσος κορεσμός οξυγόνου	>95%
Δείκτης αποκορεσμού (>4% για 5", αριθμός ανα ώρα του TST	<5
Υψηλότερο επίπεδο CO ₂	55mmHg
Επίπεδο CO ₂ με > 45 mmHg	<20% TST

Ειδικότερα 10 επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας την ώρα σ' έναν ενήλικα κατά την διάρκεια του ύπνου αντιπροσωπεύουν μίας ήπιας βαρύτητας αποφρακτική υπνική άπνοια η οποία δεν χρήζει περαιτέρω αντιμετώπισης. Από την άλλη μεριά στα παιδιά αντιστοιχεί σε μία σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια η οποία χρήζει άμεσης παρέμβασης. Συνεπώς ο δείκτης υπνικής άπνοιας (AHI) > 5 την ώρα αποτελεί ένδειξη για θεραπεία στα παιδιά. Ενδιάμεσες τιμές του δείκτη AHI ($3 < \text{AHI} < 5$) χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης για την ενδεχόμενη αναγκαιότητα παρέμβασης.

Άλλοι διαγνωστικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των επιπλοκών της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ή για την παρακολούθηση άλλων υποκείμενων διαταραχών. Συγκεκριμένα το ΗΚΓ και ο υπέρηχος καρδιάς είναι χρήσιμα εργαλεία για την αξιολόγηση της πνευμονικής υπέρτασης.

Επί του παρόντος, το μοναδικό διαθέσιμο εργαλείο για την οριστική διάγνωση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου είναι η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Τέλος η επισκόπηση του ρινοφάρυγγα, η άμεση λαρυγγοσκόπηση και η βρογχοσκόπηση μπορούν να φανούν απαραίτητες προεγχειρητικά για τον καθορισμό της ανατομίας της περιοχής.



Εικόνα 3.2: Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε αγόρι 6 ετών, το οποίο ροχαλίζει και εμφανίζει πολλαπλά επεισόδια αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (πράσινες περιοχές) που σχετίζονται με αποκορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης (κίτρινες περιοχές) και ΗΕΓ διεγέρσεις (κόκκινες περιοχές).⁶²

3.10.1 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) αποτελεί την προβλεπόμενη μέθοδο για την διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα βρέφη, στα παιδιά και στους ενήλικες. Ιδανικά η μελέτη αυτή πρέπει να γίνεται την νύχτα και κατά την συνηθισμένη ώρα κατάκλισης του ασθενούς. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου εξετάζει πολλαπλούς παραμέτρους (πίνακας 8).^{60, 62}

Πίνακας 8: Δείκτες που ελέγχονται κατά την διάρκεια της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Κατάσταση ύπνου (≥ 2 ΗΕΓ απαγωγές)
Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (δεξιά και αριστερά)
Ηλεκτρομυελογράφημα (EMG)
Ροή αέρα από την μύτη και το στόμα (καπνογραφία, μάσκα, πνευματογράφημα)
Κινητικότητα θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (πληθυσμογραφία)
Ηλεκτροκαρδιογράφημα
Οξυμετρία
Τελοεκπνευστικό CO ₂ (ETCO ₂)
Καταγραφή με βίντεο και ήχο
Διαδερμική καταγραφή οξυγόνου και CO ₂ (σε βρέφη και παιδιά < 8 ετών)

Κατά κύριο λόγο οι παράμετροι που μελετιούνται στην μελέτη ύπνου περιλαμβάνουν το ηλεκτροοφθαλμογράφημα, το ηλεκτρομυογράφημα και τουλάχιστον 2 απαγωγές ΗΚΓ. Η αναπνοή αξιολογείται χρησιμοποιώντας αισθητήρες ρινικής και στοματικής κοιλότητας, παλμική οξυμετρία και με παρακολούθηση του τελοεκπνευστικού CO₂ με την χρήση ειδικών ζωνών γύρω από τον θώρακα και την κοιλιά οι οποίες ανιχνεύουν την αναπνευστική κίνηση.

Τα φυσιολογικά πρότυπα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου διαφέρουν μεταξύ ενηλίκων και παιδιών. Στον παιδιατρικό πληθυσμό τιμές αποκορεσμού οξυγόνου < 92%, >1 επεισόδιο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας την ώρα ή αύξηση του τελοεκπνευστικού CO₂ > 50mmHg για πάνω από το 9% τους συνόλου του ύπνου αποτελούν παθολογικές ενδείξεις και χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης.

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και την αξιολόγηση της σοβαρότητάς της. Το ιστορικό ροχαλητού από μόνο του δεν είναι επαρκές για τη διάγνωση ή για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Κάποια παιδιά εμφανίζουν πρωτογενή αποφρακτικό υποαερισμό με επαναλαμβανόμενες μερικώς αποφράξεις με αποκορεσμό οξυγόνου και υπερκαπνία. Λόγω αυτού, η παιδιατρική πληθυσμογραφία πρέπει να εξετάζει τα επίπεδα του CO₂, όπως το τελοεκπνευστικό CO₂ και την διαδερμική καταγραφή του CO₂.

3.10.2 Δείκτης υπνικής άπνοιας ΑΗΙ

Τα άτομα με αποφρακτική υπνική άπνοια εμφανίζουν ποικίλης βαρύτητας αποφρακτικής άπνοιας ή υπόπνοιας ή και τα 2. Η σοβαρότητα ποσοτικοποιείται με την χρήση ενός ειδικού δείκτη γνωστός ως δείκτης άπνοιας – υπόπνοιας. Ο δείκτης ΑΗΙ αποτελεί τον συνολικό αριθμό των άπνοιών και των υποπνοιών που εμφανίζονται διαιρεμένος με τη συνολική διάρκεια ύπνου σε ώρες (Πίνακας 9).⁶¹

Πίνακας 9: Δείκτης AHI

AHI $\leq$ 1	Φυσιολογικός στον παιδιατρικό πληθυσμό
1 < AHI < 5	Ηπίως αυξημένος
10 < AHI < 20	Μέτρια αυξημένος
AHI > 20	Σοβαρός

Η αποφρακτική υπόπνοια (OH) στα παιδιά είναι μια αναπνευστική διαταραχή που σχετίζεται με τον ύπνο και θεωρείται παραλλαγή της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου. Τα παιδιά με OH μπορεί να έχουν AHI εντός του φυσιολογικού εύρους, αλλά παρουσιάζουν διαλείποντες περιόδους υπερκαπνίας, οι οποίες καταγράφονται με βάση τις τελοεκπνευστικές (ET) συσκευές παρακολούθησης του CO₂. Τιμές ET CO₂ > 53mmHg θεωρούνται παθολογικές. Στις περιπτώσεις που ο δείκτης AHI ξεπερνά το 5 ή όταν ο αποκορεσμός του οξυγόνου είναι χαμηλότερος του 85%, τότε οι γιατροί συστήνουν ειδικές παρεμβάσεις. Από την άλλη μεριά όταν ο δείκτης AHI κυμαίνεται μεταξύ του 1 – 5 τότε πρέπει να συναξιολογηθούν και άλλοι κλινικοί παράμετροι προκειμένου να αποφασιστεί εάν θα ακολουθήσει κάποια θεραπευτική παρέμβαση.⁶¹

3.10.3 Καταγραφικές μελέτες ύπνου κατά την διάρκεια της ημέρας

Οι καταγραφικές μελέτες ύπνου κατά την διάρκεια της ημέρας είναι ειδικές αλλά όχι ευαίσθητες στην ανίχνευση της υπνικής άπνοιας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα επεισόδια υπνικής άπνοιας είναι πιθανότερο να συμβούν κατά την διάρκεια του REM ύπνου και αυτό το στάδιο του ύπνου παρατηρείται ελάχιστα κατά την διάρκεια της ημέρας στα παιδιά. Γι' αυτό το λόγο τα παιδιά με συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας ύπνου που έχουν φυσιολογικά ευρήματα της μελέτης του ύπνου πρέπει να υποβάλλονται σε νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου για να αποκλειστεί η διάγνωση. Τέλος οι μελέτες ύπνου πρέπει να γίνονται χωρίς καταστολή.

3.10.4 Ολονύχτια οξυμετρία

Η οξυμετρία κατά την διάρκεια της νύχτας στο σπίτι έχει προταθεί ως η εξέταση εκλογής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο. Ωστόσο θα μπορούσε να παραληφθεί ένα επεισόδιο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε παιδί το οποίο δεν παρουσιάζει έντονους αποκορεσμούς. Η οξυμετρία κατά την διάρκεια της νύχτας δεν είναι επαρκής από μόνης της για την διάγνωση ή τον αποκλεισμό της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα παιδιά επειδή δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του ύπνου και το CO₂. Παρά την υψηλή εξειδίκευση, η οξυμετρία στο σπίτι έχει χαμηλή ευαισθησία και τα παιδιά με αρνητικά ευρήματα σε τέτοιες μελέτες εξακολουθούν να χρήζουν διενέργειας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου την νύχτα.

3.10.5 Προσθιοπίσθια και πλάγια απεικόνιση

Η απεικόνιση του τραχήλου βοηθά στην αξιολόγηση του λιπώδους ιστού, στον καθορισμό της ανατομίας του ανώτερου αναπνευστικού και του μεγέθους των αδένων και στον αποκλεισμό νεοπλασματος. Η εκτίμηση του μεγέθους των παρισθμίων των αμυγδαλών συνήθως δεν απαιτούν κάποιου είδους απεικόνισης. Αν και η μαγνητική τομογραφία μπορεί

να παρέχει πολύ λεπτομερείς εικόνες των μαλακών ιστών και των οστικών δομών που βρίσκονται κάτω από τον ρινοφάρυγγα, τέτοιες εξετάσεις δεν απαιτούνται συνήθως, εκτός από περιπτώσεις υποψίας ανώμαλης ανατομίας.

3.10.6 Cine MRI

Η διενέργεια cine MRI κατά την διάρκεια του ύπνου μπορεί να φανεί χρήσιμη στην αναγνώριση απόφραξης του αεραγωγού σε έναν ασθενή με παράτυπη ανατομία, ο οποίος υπόκειται σε προεγχειρητικό έλεγχο. Αυτή η τεχνική είναι προς το παρόν διαθέσιμη μόνο σε λίγες εξειδικευμένες εγκαταστάσεις τριτοβάθμιας φροντίδας.

3.10.7 Θυρεοειδικός έλεγχος

Η αξιολόγηση της εύρυθμης λειτουργίας του θυρεοειδούς είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό του υποθυρεοειδισμού, ο οποίος σχετίζεται με μεγέθυνση της γλώσσας, αύξηση βάρους και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.

3.10.8 Ηλεκτροκαρδιογράφημα και ηχοκαρδιογράφημα

Αυτές οι εξετάσεις δεν είναι απαραίτητες σε όλα τα παιδιά με υποψία υπνικής άπνοιας. Ωστόσο, εάν υπάρχει υποψία πολύ σοβαρής μακροχρόνιας απόφραξης, το ΗΚΓ και το ηχοκαρδιογράφημα είναι χρήσιμα εργαλεία για την εκτίμηση του πάχους και της λειτουργίας της κοιλίας και για τον έλεγχο ύπαρξης πνευμονικής υπέρτασης.

3.10.9 Πολλαπλό τεστ καταγραφής του χρόνου που απαιτείται για να αποκοιμηθεί κάποιος (MSLT)

Εάν το ιστορικό υποδηλώνει την πιθανότητα ύπαρξης ναρκοληψίας, το MSLT θα πρέπει να διεξαχθεί σε συνδυασμό με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

3.10.10 MRI εγκεφάλου και εγκεφαλικού στελέχους

Ένα ιστορικό σοβαρού ροχαλητού, κεφαλαλγιών, άλγους στην περιοχή του αυχένα, συχνουρίας ή προβλημάτων κατάποσης εγείρει την υποψία για δυσπλασία Chiari. Οι δυσπλασίες Chiari μπορεί να εμφανιστούν τόσο σε φυσιολογικά παιδιά όσο και σε συνδυασμό με συγγενή μυελομηνιγγοκήλη. Εάν υπάρχει υποψία δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους, είναι απαραίτητη η μαγνητική τομογραφία. Η αξονική τομογραφία του κρανίου δεν είναι επαρκής για την αξιολόγηση των βλαβών του εγκεφαλικού στελέχους και της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.

3.10.11 Άλλες μελέτες

Επιπρόσθετες εξετάσεις που μπορούν να συνεισφέρουν στην αξιολόγηση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι η γενική εξέταση αίματος, 3D αξονική τομογραφία ανασύνθεσης και η ακτινογραφία ceph.

Η γενική εξέταση αίματος μπορεί να είναι χρήσιμη, επειδή η χρόνια υποξία που σχετίζεται με υποτροπιάζουσα απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να οδηγήσει σε πολυκυτταραιμία. Τέλος η ακτινογραφία ceph και η 3D αξονική τομογραφία ανασύνθεσης χρησιμοποιούνται σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η χρήση των εξετάσεων όπως η

οισοφαγική μανομετρία, η μέτρηση ροής και πίεσης στην μύτη και ο συνεχής μη επεμβατικός έλεγχος την αρτηριακής πίεσης βρίσκονται ακόμα υπο διερεύνηση.

3.11 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αποφρακτική υπνική άπνοια πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η θεραπεία εξαρτάται κατά ένα μέρος από τη σοβαρότητα της αναπνευστικής διαταραχής που παρατηρείται κατά την διάρκεια του ύπνου (**Πίνακας 10**).⁶² Τα άτομα με ήπια άπνοια έχουν μια ποικιλία θεραπευτικών επιλογών, ενώ τα άτομα με μέτρια έως σοβαρή άπνοια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών CPAP.⁶²

Η παχυσαρκία είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες για την αποφρακτική υπνική άπνοια. Η μείωση του βάρους κατά 10% οδηγεί σύμφωνα με εμπειριστατωμένες μελέτες σε μείωση του δείκτη αναπνευστικών διαταραχών κατά 26% (RDI). Τα οφέλη της μείωσης του βάρους στα άτομα με αναπνευστικές διαταραχές κατά την διάρκεια του ύπνου περιλαμβάνουν μείωση του δείκτη αναπνευστικών διαταραχών, μείωση της αρτηριακής πίεσης, βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων, βελτίωση στο ροχαλητό και στην αρχιτεκτονική του ύπνου και ενδεχομένως ελάττωση της απαιτούμενης πίεσης στην CPAP. Από την άλλη μεριά η αύξηση του βάρους ευθύνεται για την υποτροπή της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας μετά από χειρουργική παρέμβαση.⁶²

Άλλα μη επεμβατικά μέτρα αντιμετώπισης είναι η χρήση μάσκας με θετική πίεση CPAP, η συσκευή θετικής πίεσης αεραγωγού διπλής πίεσης BiPAP και η στοματική συσκευή ΟΑ. Η συσκευή CPAP είναι η καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για την αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ) και δύναται να αναστρέψει αυτή την κατάσταση άμεσα με την κατάλληλη τιτλοδότηση. Οι στοματικές συσκευές ενδείκνυται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ΣΑΑ οι οποίοι προτιμούν τις στοματικές συσκευές από τις μάσκες και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται αποτελεσματικά στις μάσκες θετικής πίεσης. Οι συσκευές αυτές δεν πρέπει να εφαρμόζονται σε ασθενείς με σοβαρή ΣΑΑ.⁶²

Η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων δεν ανήκει στα πρωτογενή μέτρα αντιμετώπισης της ΣΑΑ.⁶²

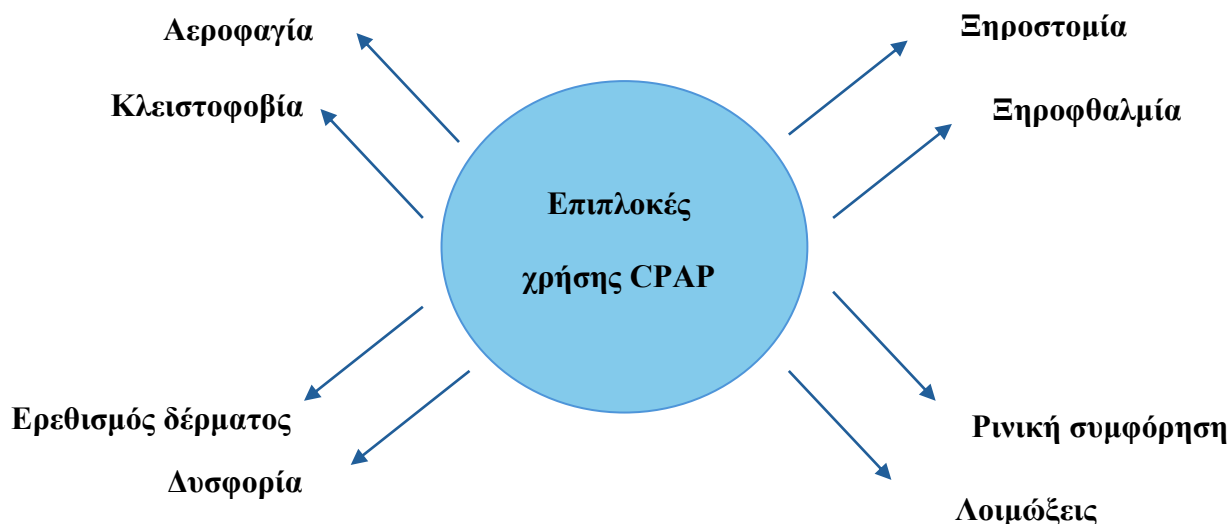
Πίνακας 10
Από τις λιγότερο επεμβατικές και αποτελεσματικές έως τις πιο επεμβατικές και αποτελεσματικές, οι θεραπείες μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:
Όλοι οι ασθενείς πρέπει να δοκιμάσουν την συσκευή CPAP στην αρχή.
Σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ΣΑΑ που αρνούνται ή αποτυγχάνει η θεραπεία με ρινική CPAP, θα πρέπει να δοκιμαστεί η θεραπεία BiPAP. Εάν αυτή η θεραπεία αποτύχει ή απορριφθεί, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με στοματικές συσκευές ΟΑ.
Η χρήση ΟΑ συσκευών μπορεί να θεωρηθεί πρώτης γραμμής όταν οι ασθενείς με ήπια ΣΑΑ δεν επιθυμούν την χρήση συσκευών θετικής πίεσης
Στους ασθενείς όπου οι μη επεμβατικές επιλογές έχουν εξαντληθεί τότε πρέπει να δοκιμάζονται χειρουργικές μέθοδοι για την περαιτέρω αντιμετώπιση.

3.11.1 Συσκευή θετικής πίεσης CPAP

Η συσκευή θετικής πίεσης CPAP αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (**Πίνακας 11**). Η συσκευή αποτελείται από μία μονάδα και έναν ανεμιστήρα ο οποίος παράγει συνεχή ροή αέρα θετικής πίεσης. Αυτή η συσκευή συνδέεται στην μύτη και μέσω του σωλήνα μεταφέρεται ο αέρας υψηλής πίεσης στον ανώτερο αεραγωγό. Ειδικότερα αυξάνει τις πλάγιες διαστάσεις του ανώτερου αεραγωγού και λεπταίνει τα πλευρικά τοιχώματα του φάρυγγα, τα οποία είναι παχύτερα σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου. Λόγω της συνεχής ροής θετικής πίεσης αέρα ο ανώτερος αεραγωγός παραμένει ανοικτός κατά την διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα να εξαλείφει αποτελεσματικά τις άπνοιες και/ή τις υπόπνοιες, να μειώνει τις αφυπνίσεις και να ομαλοποιεί τον κορεσμό του οξυγόνου.⁶²

Πίνακας 11
Κατευθυντήριες οδηγίες χρήσης CPAP
Ασθενείς με RDI >20-30
Ασθενείς με RDI 5-20 με συμπτώματα ή καρδιαγγειακά νοσήματα
Ασθενείς με σύνδρομο αντίστασης των αεραγωγών (UARS)

Η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της συσκευής περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του ελάχιστου επιπέδου CPAP το οποίο καταργεί τις αποφρακτικές άπνοιες ή υπόπνοιες, τον αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης, τις αφυπνίσεις που σχετίζονται με την αναπνευστική προσπάθεια (RERAs) και το ροχαλητό σε όλα τα στάδια ύπνου και σε όλες τις πιθανές θέσεις. Η πίεση που απαιτείται είναι συνήθως 5-20 cmH₂O. Επί του παρόντος, διατίθενται συσκευές CPAP που αλλάζουν αυτόματα τις πιέσεις με βάση την παρουσία ή/και την απουσία ΣΑΑΥ (αυτόματη θετική πίεση αεραγωγών ή αυτόματη PAP). Η λογική για τις συσκευές αυτόματης τιτλοδότησης είναι ότι η πίεση που απαιτείται για τη θεραπεία της ΣΑΑΥ μπορεί να ποικίλλει κατά τη διάρκεια της νύχτας και μεταξύ διαφορετικών σταδίων ύπνου και θέσεων του σώματος. Η εφαρμογή ρινικής CPAP κατά τη διάρκεια του ύπνου σχεδόν πάντα επιλύει την αποφρακτική άπνοια και/ή την υπόπνοια, τον αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης, τα RERA και το ροχαλητό. Η CPAP έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ημερήσια υπνηλία, τη διάθεση και τη γνωστική λειτουργία σε άτομα με ήπια και μέτρια άπνοια. Η CPAP έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει την αρτηριακή πίεση, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή ΣΑΑΥ. Τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι μπορεί να βελτιώσει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΑΑΥ. Επιπλέον, βελτιώνει τη λειτουργία της δεξιάς καρδιάς και την πνευμονική υπέρταση. Το CPAP έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει την ποιότητα ζωής και μειώνει το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Προοπτικές μελέτες κοόρτης υποδεικνύουν ότι το CPAP μειώνει τη θνησιμότητα στο ΣΑΑΥ. Τα οφέλη είναι ανάλογα με αυτά που παρατηρήθηκαν μετά από τραχειοστομία. Γενικά οι ασθενείς που συμμορφώνονται με τη χρήση της συγκεκριμένης συσκευής φορούν την μάσκα για περισσότερο από 4 ώρες την νύχτα για 5-7 νύχτες την εβδομάδα.⁶³



Εικόνα 3.3: Επιπλοκές χρήσης CPAP

3.11.2 Συσκευή θετικής πίεσης αεραγωγού διπλής πίεσης BiPAP

Σε αντίθεση με το CPAP, το οποίο παρέχει σταθερή πίεση τόσο κατά την εισπνοή όσο και κατά την εκπνοή, το BiPAP επιτρέπει ανεξάρτητη ρύθμιση των πιέσεων που ασκούνται κατά την εισπνοή και την εκπνοή. Τα επίπεδα ρυθμίζονται έτσι ώστε η εκπνευστική θετική πίεση των αεραγωγών να εξαλείφει τις άπνοιες και η εισπνευστική θετική πίεση των αεραγωγών να εξαλείφει τις υπόπνοιες. Η ικανότητα ανεξάρτητης προσαρμογής των πιέσεων εισπνοής και εκπνοής έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες μέσες πιέσεις των αεραγωγών σε σύγκριση με αυτές του CPAP. Το BiPAP χρησιμοποιείται γενικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν υψηλές πιέσεις CPAP, όπως σε ασθενείς που παρουσιάζουν δύσκολες εκπνοές ή που έχουν επιπλοκές από βαρότραυμα (π.χ. ωτίτιδες). Ωστόσο, το BiPAP είναι πολύ ακριβό για να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής και δεν έχει περισσότερα πλεονεκτήματα σε σχέση με τη θεραπεία CPAP. Τέλος η συμμόρφωση με το BPAP δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι καλύτερη από τη συμμόρφωση με το CPAP.^{64,65}

3.11.3 Στοματικές συσκευές ΟΑ

Οι στοματικές συσκευές δρουν μετακινώντας τη γλώσσα προς τα εμπρός ή την κάτω γνάθο και την μαλακή υπερώα προς τα εμπρός, διευρύνοντας τον οπίσθιο χώρο του αεραγωγού. Ανοίγουν ή διαστέλλουν τον αεραγωγό. Το ελάχιστο ποσοστό προεξοχής της γνάθου για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ είναι 6-10 mm ή έως και 75% της μέγιστης προεξοχής που μπορεί να πραγματοποιήσει ο ασθενής κατόπιν αιτήματος κατά την κλινική εξέταση. Όσο περισσότερη η προεξοχή, τόσο χαμηλότερο είναι το ΑΗΙ. Πολλές διαφορετικές συσκευές είναι διαθέσιμες στην αγορά. Επί του παρόντος, τα 3 βασικά σχέδια των ΟΑ που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αναπνευστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο (SRBDs) είναι οι συσκευές επανατοποθέτησης της κάτω γνάθου, οι συσκευές συγκράτησης της γλώσσας (TRDs) και οι συσκευές ανύψωσης της υπερώας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου, η συνταγογράφηση των στοματικών συσκευών συνίσταται σε ασθενείς με ΣΑΑ που παρουσιάζουν αντοχή στην CPAP ή που επιθυμούν εναλλακτικούς τρόπους αντιμετώπισης. Όταν συνταγογραφούνται οι ΟΑ για τη θεραπεία της ΣΑΑ, ένας εξειδικευμένος οδοντίατρος θα πρέπει να δημιουργήσει μια εξατομικευμένη συσκευή και να παρακολουθήσει στενά τον

ασθενή για τυχόν εμφάνιση παρενεργειών ή αποφρακτικών αλλαγών. Ο κύριος ρόλος για τη θεραπεία με ΟΑ φαίνεται να είναι η θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια ΣΑΑ που δεν μπορούν να ανεχθούν τη θεραπεία με CPAP και BiPAP. Αυτές οι συσκευές είναι σχετικά απίθανο να ωφελήσουν ασθενείς με σοβαρή ΣΑΑΥ. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου βοηθά στην αξιολόγηση των συσκευών αυτών και στην επιβεβαίωση ότι η θεραπεία με ΟΑ αντιμετωπίζει επαρκώς το ΣΑΑ. Οι συσκευές ΟΑ μπορεί να επιλύσουν το ροχαλητό χωρίς να θεραπεύσουν επαρκώς το ΣΑΑΥ. Οι αντενδείξεις για τη θεραπεία της ΟΑ αποτυπώνονται στον **πίνακα 12**.^{66,67}

Πίνακας 12
Αντενδείξεις για τη θεραπεία της ΟΑ
Δόντια < 6 – 10 σε κάθε γνάθο
Αδυναμία ασθενούς να προεκτείνει την κάτω γνάθο προς τα εμπρός και να ανοίξει ευρέως τη γνάθο
Προϋπάρχοντα προβλήματα κροταφογναθικής άρθρωσης
Σοβαρός βρυγμός
Ασθενής με ολική ξένη οδοντοστοιχία

Όταν ανοίγει η γνάθος, ο γενειογλωσσικός μυς μαζί με άλλους μύες στην περιοχή των αεραγωγών επηρεάζουν τον αεραγωγό για να βελτιώσει τη διάμετρο και τη σταθερότητά του. Οι στοματικές συσκευές λεπταίνουν τα τοιχώματα του φάρυγγα ασκώντας έλξη. Ο ιδανικός θεραπευτικός στόχος για τη θεραπεία με ΟΑ, είναι ο AHI < 5 και η λύση του ροχαλητού. Οι επιπλοκές ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπερβολική σιελόρροια, κακή ευθυγράμμιση των οδόντων, αλλαγές στην μάσηση και στην κίνηση των οδόντων και ερεθισμό των ούλων.

3.11.4 Ενδορινικά στεροειδή

Τα ρινικά στεροειδή χρησιμοποιούνται κυρίως προεγχειρητικά για να περιορίσουν τα επεισόδια απόφραξης μέχρι το χειρουργείο ή πιο σπάνια σε παιδιά με ήπια αποφρακτική άπνοια των οποίων οι γονείς δεν επιθυμούν την χειρουργική αντιμετώπιση. Τα στεροειδή δεν φαίνεται να μειώνουν τα αποφρακτικά συμπτώματα, να εξαλείφουν την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση, να αποτρέπουν τον αποκορεσμό του οξυγόνου ή να συρρικνώνουν τον ιστό των αμυγδαλών ή των αδενοειδών. Τα παιδιά με σοβαρή ΣΑΑ όπως όταν έχουν σοβαρή υπερτροφία των παριεθμίων των αμυγδαλών δεν πρέπει να καθυστερήσουν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των ρινικών στεροειδών σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.

Η ρινική φλουτικαζόνη που χορηγείται καθημερινά για 6 εβδομάδες φαίνεται ότι βελτιώνει τη συχνότητα των αποφρακτικών συμβάντων σε παιδιά με ήπια έως μέτρια αποφρακτική άπνοια ύπνου λόγω υπερτροφίας αμυγδαλών ή αδενοειδών εκπλαστήσεων κατά περίπου το ήμισυ. Βραχείς κύκλοι συστηματικών στεροειδών (πρεδνιζόνη, 1 mg/kg/ημέρα από στόματος

για 5 ημέρες) έχουν αποδειχθεί ότι είναι αναποτελεσματικοί στη θεραπεία της παιδικής αποφρακτικής άπνοιας ύπνου λόγω υπερτροφίας αμυγδαλών ή αδενοειδών.^{68,69,70}

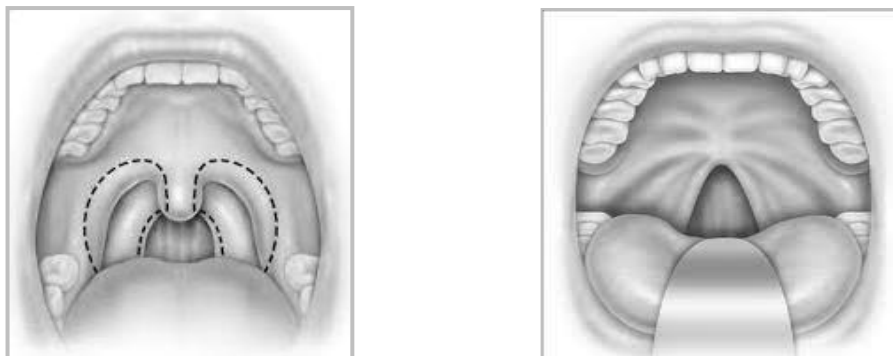
3.11.5 Χειρουργική αντιμετώπιση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρισθμίων των αμυγδαλών

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, οι περισσότερες αποφρακτικές άπνοιες ύπνου σχετίζονται με υπερτροφία των παρισθμίων των αμυγδαλών ή με υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Η αδενοαμυγδαλεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής στις περισσότερες περιπτώσεις. Τα παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου που υποβάλλονται σε αδενοαμυγδαλεκτομή παρουσιάζουν βελτίωση στις μετρήσεις της νευρογνωστικής λειτουργίας τους. Ορισμένα παιδιά που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλό κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών θα πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση μόνο σε νοσηλευτικά ιδρύματα που διαθέτουν μονάδα εντατικής θεραπείας παιδών. Αυτή η ομάδα υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει παιδιά μικρότερα των 3 ετών, άτομα με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, με αποτυχία ανάπτυξης, υποτονία, νοσογόνο παχυσαρκία, ιστορικό προηγούμενου τραύματος αεραγωγού και σοβαρές ανωμαλίες στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου RDI >40 ή αποκορεσμούς οξυγόνου < 70%. Η αμυγδαλοτομή, και όχι η αμυγδαλεκτομή, έχει πρόσφατα υποστηριχθεί ως εξίσου αποτελεσματική επιλογή με λιγότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα.

Μια μελέτη από τους Mukhatiyar et al συνέκρινε τα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου σε παιδιά που υπεβλήθησαν σε εξωκαψική αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή (ΕΤΑ) και σε παιδιά που υπεβλήθησαν σε ενδοκαψική αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή (ΙΤΑ) τα οποία έπασχαν από αποφρακτική άπνοια ύπνου. Η μελέτη διαπίστωσε ότι τόσο το ΕΤΑ όσο και το ΙΤΑ είναι αποτελεσματικές μέθοδοι για τη θεραπεία παιδιών με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, με συγκρίσιμα χειρουργικά αποτελέσματα σε βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση. Ωστόσο, όταν τα παιδιά παρουσίαζαν συνοσηρότητες όπως άσθμα ή παχυσαρκία τότε τα παιδιά με ΣΣΑΥ είναι πιο πιθανό να είναι ανθεκτικά στη θεραπεία με ΙΤΑ σε σύγκριση με ΕΤΑ.^{71,72,73,74,75}

3.11.6 Σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική (U.P.P.P)

Η U.P.P.P δεν εφαρμόζεται συνήθως στα παιδιά. Κατά την επέμβαση αυτή αφαιρείται η σταφυλή, τα κατώτερα τμήματα της μαλακής υπερώας, τα παρίσθμια των αμυγδαλών και ενδεχομένως μέρος του βλεννογόνου από τις οπίσθιες καμάρες με λείζερ ή νυστέρι (**Εικόνα 3.3**). Η τεχνική αυτή ενδείκνυται μόνο όταν το κύριο αίτιο της απόφραξης εντοπίζεται στην μαλακή υπερώα. Αυτή η χειρουργική επέμβαση εγκυμονεί τον κίνδυνο βελονοφαρυγγικής ανεπάρκειας, η οποία μπορεί να είναι αυξημένη στους παιδιατρικούς ασθενείς. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου 2-3 μήνες μετά την επέμβαση είναι απαραίτητη για τον έλεγχο ύπαρξης υπολειπούμενης άπνοιας.⁷⁶



Εικόνα 3.4: Σχηματική απεικόνιση της U.P.P.P επέμβασης.

3.11.7 Επεμβάσεις στην γλώσσα

Οι χειρουργικές επεμβάσεις μείωσης της γλώσσας, όπως η μερική γλωσσεκτομή μέσης γραμμής μπορεί να εφαρμοστούν σε πολύ συγκεκριμένο παιδιατρικό πληθυσμό όπως παιδιά με σύνδρομο Beckwith-Wiedemann.

3.11.8 Τραχειοτομή

Η τραχειοτομή παραμένει μια αποτελεσματική χειρουργική επιλογή σε απειλητικές περιπτώσεις για τη ζωή αποφρακτικής άπνοιας που δεν επιδέχονται άλλες θεραπείες. Στο παρελθόν, όταν η χειρουργική επέμβαση επιλογής δεν αποκαθιστούσε πλήρως το πρόβλημα με την αποφρακτική υπνική ύπνου τότε γινόταν συχνά τραχειοτομή. Επί του παρόντος, αυτή η εναλλακτική λύση σπάνια εφαρμόζεται, λόγω της ανάπτυξης μη επεμβατικών προσεγγίσεων για τη διατήρηση της βατότητας των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου.

3.11.9 Βαριατρικές επεμβάσεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν φυσιολογικό BMI, καλές διατροφικές συνήθειες και να ασκούνται. Αν και πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με 4-πλάσιο έως 5-πλάσιο κίνδυνο σε παιδιά ηλικίας 2-18 ετών. Η βαριατρική χειρουργική γίνεται κυρίως σε ασθενείς που είναι παχύσαρκοι και μπορεί να είναι σημαντική για τη μείωση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, καθώς αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την επιτυχία της αμυγδαλεκτομής. Επίσης η απώλεια βάρους συνεισφέρει στην καλύτερη ρύθμιση του άσθματος, της υπέρτασης, των καρδιακών παθήσεων και του άγχους.

3.12 Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Τα παιδιά με σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου μπορεί να αναπτύξουν μετ-αποφρακτικό πνευμονικό οίδημα εντός λίγων ωρών από την επέμβαση. Οι παράγοντες κινδύνου για μετεγχειρητικό πνευμονικό οίδημα αποτυπώνονται στον **πίνακα 13**.

Πίνακας 13
Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μετ-αποφρακτικού πνευμονικού οιδήματος
Παιδιά < 3 ετών
Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες που επηρεάζουν τον ανώτερο αεραγωγό (μικρογναθία, υποπλασία προσώπου)
Υποτονία
Αποτυχία επαρκούς ανάπτυξης
Παχυσαρκία BMI > 35 (3 ^η τάξεως παχυσαρκία – Morbid obesity)
Προηγηθέν τραύμα ανώτερου αεραγωγού
RDI > 40 επεισόδια/ώρα ή αποκορεσμός οξυγόνου < 70%
Ασθενείς μετά από αμυγδαλεκτομή ή αδενοειδεκτομή που υπόκεινται έξτρα σε σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική
Επιπλοκές στο καρδιαγγειακό ή αναπνευστικό

3.13 Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Ορισμένα παιδιά με σοβαρή αποφρακτική άπνοια συνεχίζουν να παρουσιάζουν άπνοιες στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μέχρι να υποχωρήσει το οίδημα που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση. Για αυτά τα παιδιά, η θεραπεία με ενδορρινικά στεροειδή, με από του στόματος τροποποιητές λευκοτριενίων ή με συσκευές συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) μπορεί να χρησιμεύσουν ως θεραπεία γέφυρας μετά την επέμβαση μέχρι να υποχωρήσει το μετεγχειρητικό οίδημα. Στα περισσότερα κατά τα άλλα υγιή παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου, η αδενοαμυγδαλεκτομή έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη επίλυση του προβλήματος και συνήθως δεν συνιστάται η μετεγχειρητική αξιολόγηση στο ιατρείο ύπνου.

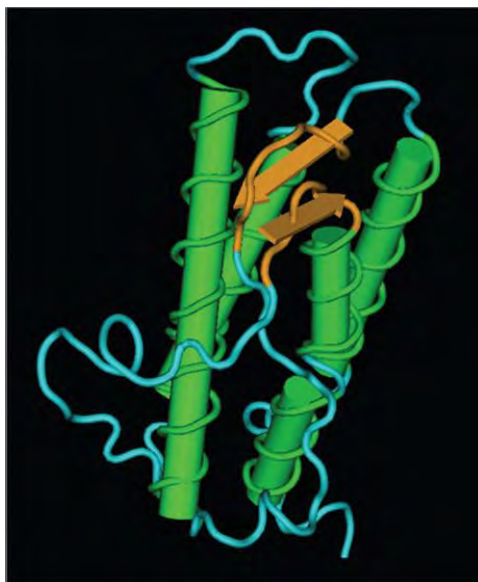
Τα άτομα που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία για μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου θα πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτη ύπνου 2-3 μήνες μετά την επέμβαση για να διασφαλιστεί ότι η χειρουργική επέμβαση εξάλειψε επιτυχώς την αποφρακτική άπνοια τους. Μερικοί ασθενείς συνεχίζουν να έχουν σημαντική αποφρακτική άπνοια μετά την επέμβαση, παρόλο που το ροχαλητό τους βελτιώνεται δραματικά ή εξαφανίζεται εντελώς. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για άτομα που υποβάλλονται μόνο σε UPPP.

4.1 Ιστορία της ερυθροποιητίνης

Μετά από 100 χρόνια από την ανακάλυψη ότι το μεγάλο υψόμετρο συσχετίζεται με την ανεπαρκή οξυγόνωση των ιστών, υποστηρίχθηκε ότι η υποξία ευθύνεται για την προσαρμοστική αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες υψηλού υψομέτρου. Ενώ η χαμηλή πίεση οξυγόνου θεωρείτο ότι είναι υπεύθυνη για την άμεση διέγερση του μυελού των οστών, μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν τον 20^ο αιώνα ανακάλυψαν έναν παράγοντα του πλάσματος ο οποίος ρυθμίζει την ερυθροποίηση. Ο παράγοντας αυτός ονομάστηκε ερυθροποιητίνη (EPO).⁷⁷

4.2 Η δομή της ερυθροποιητίνης

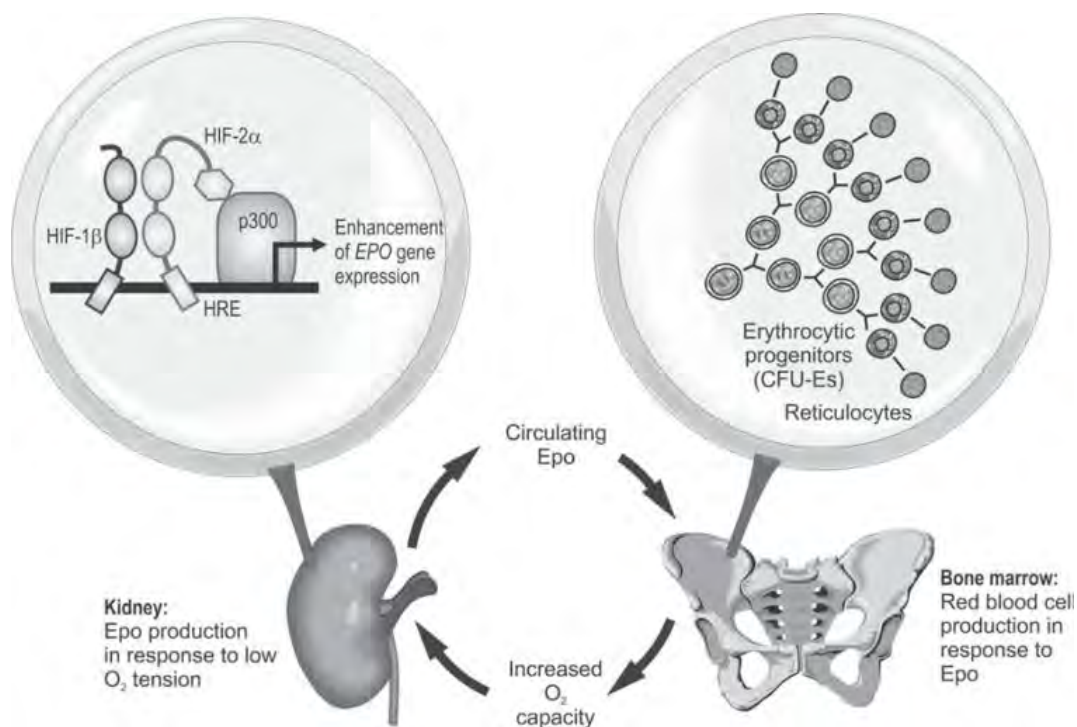
Η ανθρώπινη EPO είναι μια όξινη γλυκοπρωτεΐνη με μοριακή μάζα 30,4 kDa. Η αλυσίδα των 165 αμινοξέων σχηματίζει 4 αντιπαράλληλες α -έλικες, 2 β -φύλλα και 2 δισουλφιδικές γέφυρες εντός της αλυσίδας (Cys7-Cys161, Cys29-Cys33). Περίπου το 40% της μοριακής μάζας αποτελείται από 4 αλυσίδες υδατανθράκων (3 N-γλυκάνες στο Asn24, Asn38 και Asn83 και 1 O-γλυκάνη στο Ser126). Οι N-γλυκάνες συμβάλλουν στην προστασία της EPO από πρωτεάσες και στην ρύθμιση της δέσμησης με τους υποδοχείς της. Τα τμήματα υδατανθράκων της EPO περιέχουν τουλάχιστον 10 μόρια σιαλικού οξέος, τα οποία συμβάλλουν στο σχετικά χαμηλό (~4,4) ισοηλεκτρικό pH της EPO (**Εικόνα 4.1**). Η ανασυνδυασμένη EPO που παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών είναι πλήρως γλυκοσυλιωμένη. Υπάρχουν 2 μορφές ανασυνδυασμένης EPO, η εποιετίνη- α και η εποιετίνη- β , οι οποίες χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη. Τα τμήματα των υδατανθράκων δεν είναι απαραίτητα για τη βιοχημική δραστηριότητα της EPO *in vitro*, υποδεικνύοντας ότι μόνο η πρωτεϊνική μοίρα συμβάλει στη σύνδεση με τον υποδοχέα της. Από την άλλη μεριά η *in vivo* βιολογική δράση της EPO, καταργείται πλήρως όταν η EPO απογλυκοζιλωθεί, υποδηλώνοντας ότι τα τμήματα υδατανθράκων είναι σημαντικά για την πρόληψη της αποικοδόμησης και την καθυστέρηση της κάθαρσης της EPO από την κυκλοφορία. Επίσης οι υδατάνθρακες θεωρείται ότι είναι απαραίτητοι και κατά τη βιοσύνθεση και έκκριση της EPO.⁷⁸



Εικόνα 4.1: Τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση της δομής της ερυθροποιητίνης.

4.3 Παραγωγή Ερυθροποιητίνης

Οι περισωληνοειδείς ινοβλάστες στον νεφρικό φλοιό είναι η κύρια θέση σύνθεσης της EPO. Το mRNA της EPO ανιχνεύεται επίσης στο ήπαρ, τον σπλήνα, το μυελό των οστών, τον πνεύμονα και τον εγκέφαλο. Στην πραγματικότητα, το ήπαρ είναι ο κύριος τόπος παραγωγής EPO κατά το εμβρυϊκό στάδιο. Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας EPO αυξάνεται εκθετικά με τη μείωση της συγκέντρωσης της Hb σε μία μη επιπλεγμένη αναιμία (απουσία νεφρικής νόσου ή φλεγμονής). Η ρυθμιζόμενη μεταβλητή είναι η μερική πίεση του οξυγόνου pO_2 των ιστών, η οποία εξαρτάται από τη συγκέντρωση της Hb, την αρτηριακή pO_2 και τη συγγένεια Hb- O_2 . Σε σύγκριση με άλλα όργανα, η pO_2 στον νεφρικό φλοιό επηρεάζεται ελάχιστα από τις αλλαγές της ροής του αίματος (Εικόνα 4.2).^{77,78,79}



Εικόνα 4.2: Στάδια ερυθροποίησης.

Οι νεφροί είναι ο κύριος τόπος παραγωγής της ερυθροποιητίνης (Epo). Ο ενισχυτής EPO ενεργοποιείται από το σύμπλοκο μεταγραφικών παραγόντων που επάγουν την υποξία HIF-1β/HIF-2α. Συνδυαστικά με συμπράγοντες όπως ο p300, το σύμπλεγμα HIF συνδέεται με το στοιχείο απόκρισης στην υποξία (HRE) το οποίο ακολούθως επάγει την έκφραση της EPO. Στον μυελό των οστών, η EPO προάγει την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ερυθροκυτταρικών πρόδρομων κυττάρων, ιδιαίτερα των αποικιογόνων κυττάρων της ερυθράς σειράς (CFU-Es). Ξεκινώντας περίπου τέσσερις ημέρες μετά την αύξηση των επιπέδων της EPO, περισσότερα ΔΕΚ εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος.

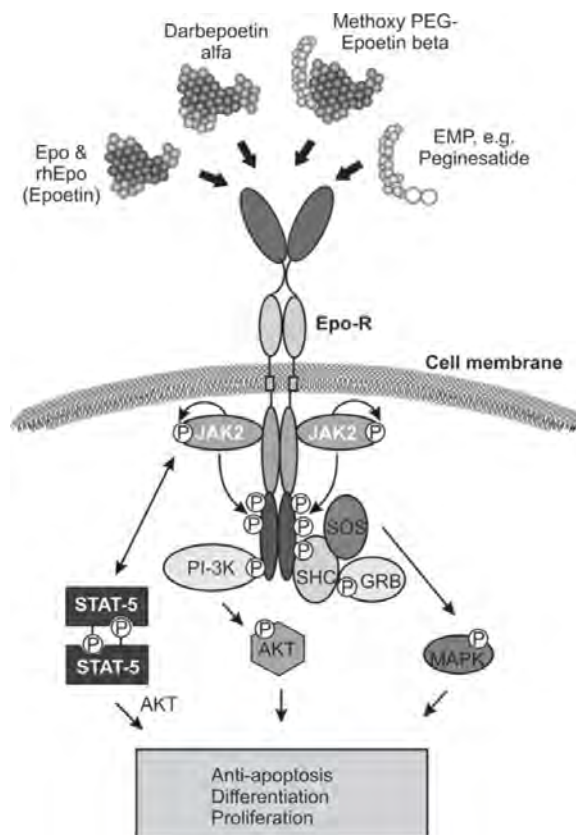
Η παραγωγή EPO εξαρτάται τόσο από τον ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου EPO στο χρωμόσωμα 7 όσο και από μεταγραφικούς παράγοντες. Ο υποκινητής της EPO αναστέλλεται από το GATA-2 και από τον πυρηνικό παράγοντα κB (NF-κB), οι οποίοι είναι πιθανώς υπεύθυνοι για την ελαττωμένη έκφραση της EPO σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Απεναντίας ο ενισχυτής της EPO διαθέτει ένα στοιχείο απόκρισης στην υποξία (HRE) που ενεργοποιείται από ετεροδιμερείς (α/β , 100–120 kDa), επαγόμενους από υποξία μεταγραφικούς παράγοντες (HIFs). Ο κύριος ενεργοποιητής της EPO είναι το HIF-2, το οποίο περιλαμβάνει HIF-1β και HIF-2α.

Είναι σημαντικό ότι οι υπομονάδες HIF-α είναι ασταθείς στο O₂. Το καρβοξυτελικό άκρο τους περιέχει δύο υπολείμματα προλίνης (Pro405 και Pro531 στο HIF-2α) τα οποία υδροξυλιώνονται από ειδικές διοξυγενάσες οι οποίες απαιτούν α-κετογλουταρικό παρουσία O₂.^{80,81,82,83}

4.4 Σηματοδοτικό μονοπάτι ρύθμισης της EPO στον μυελό των οστών

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι απόγονοι των CD34+ αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων «CFU-GEMMs». Τα «BFU-Es» θεωρούνται οι πρώτοι απόγονοι στο μονοπάτι παραγωγής των ερυθροκυττάρων. Οι απόγονοί τους αντιστοίχως διαιρούνται 12 φορές διαδοχικά και σχηματίζουν τελικά εκατοντάδες ερυθροβλάστες εντός 10 – 20 ημερών. Τα «CFU-Es» εκφράζουν άφθονα μόρια υποδοχέα της ερυθροποιητίνης (EPO-R) και υφίσταται απόπτωση σε συνθήκες απουσίας EPO. Παρουσία EPO, οι CFU-Es και οι απόγονοί τους διαιρούνται 3-5 φορές δημιουργώντας 8-64 ερυθροβλάστες εντός 7-8 ημερών. Μόλις παραχθεί ο κατάλληλος αριθμός νορμοβλαστών, τα κύτταρα μετατρέπονται σε ΔΕΚ. Τα ΔΕΚ και τα ώριμα ερυθροκύτταρα στερούνται υποδοχέα ερυθροποιητίνης.^{84,85,86}

Ο ανθρώπινος υποδοχέας της EPO (EPO-R) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 59 kDa και αποτελείται από 484 υπολείμματα αμινοξέων, 1 N-γλυκάνη και δρα ως ομοδιμερές. Η δέσμευση της EPO προκαλεί την ενδοκυτταρική ενεργοποίηση της κινάσης Janus 2 (JAK-2) που σχετίζεται με τον υποδοχέα EpoR. Η κινάση JAK-2, ο υποδοχέας EpoR και άλλες πρωτεΐνες σηματοδότησης είναι φωσφορυλιωμένες με τυροσίνη. Η κινάση JAK-2 είναι ένα σημαντικό μόριο για την μεταφορά του υποδοχέα EpoR στην κυτταρική επιφάνεια. Ο φωσφορυλιωμένος EpoR παρέχει θέσεις πρόσδεσης για πρωτεΐνες που περιέχουν περιοχές ομολογίας SRC 2 (SH2). Η δράση της EPO διακόπτεται όταν ο υποδοχέας EpoR αποφωσφορυλιωθεί από την τυροσινοφωσφατάση SHP-1 (**Εικόνα 4.3**).^{87,88,89}



Εικόνα 4.3: Σηματοδοτικό μονοπάτι ρύθμισης της EPO.

4.5 Σηματοδοτικό μονοπάτι ρύθμισης της ερυθροποιητίνης σε άλλους ιστούς

Το ανθρώπινο γονίδιο EpoR το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 εκφράζεται τόσο στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς όσο και σε άλλους ιστούς, καθώς ο υποκινητής του υποδοχέα EPOR στερείται TATA box. Τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά, καρδιακά, νεφρικά και νευρωνικά κύτταρα περιέχουν 10-100 φορές χαμηλότερα επίπεδα EpoR mRNA. Πρόσφατα, αναπτύχθηκε ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για το EpoR (A-82, Amgen) το οποίο συνέβαλε στην αξιόπιστη ανάλυση της έκφρασης της πρωτεΐνης EpoR. Οι έρευνες με το A-82 απέδειξαν ότι μόνο τα ερυθροειδή κύτταρα έχουν σημαντικά επίπεδα EpoR. Επιπλέον, οι μελέτες ανέδειξαν ότι οι κυτταρικές σειρές που σχετίζονται με ογκογέννηση γενικά εκφράζουν χαμηλά έως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα EpoR και ότι η EpoR τους δεν είναι λειτουργική.^{90,91}

Ορισμένες αναφορές έχουν προτείνει ότι η EPO ασκεί *in vitro* αγγειογενετικές δράσεις στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών (EPCs). Σε μια κλινική μελέτη, οι παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση (ESA) αύξησαν τον αριθμό των EPCs στην κυκλοφορία. Ωστόσο, σε άλλες δοκιμές η θεραπεία με ESA απέτυχε να επηρεάσει τον αριθμό των EPC σε δότες για αλλογενή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων περιφερικού αίματος ή σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνολικά, εξακολουθούν να λείπουν πειστικά δεδομένα για να τεκμηριώσουν ότι τα ESAs διεγείρουν την αγγειογένεση στο κλινικό περιβάλλον.

Η EPO μπορεί να ασκεί τοπική λειτουργία στον εγκέφαλο εκτός από το ρόλο της στην ερυθροποίηση. Εικάζεται ότι η EPO δρα ως νευροτροφικός και νευροπροστατευτικός παράγοντας. Η θεραπευτική αξία της χορήγησης rh-EPO σε ανθρώπους με υποξική εγκεφαλική βλάβη αποτελεί το επίκεντρο των ερευνών.

Τέλος έχει υποτεθεί ότι η EPO μπορεί να ασκήσει και μη αιμοποιητικές επιδράσεις μέσω ετερομερών υποδοχέων. Σε προκλινικές μελέτες η asialo-EPO (EPO χωρίς τερματικό σιαλικό οξύ) και η καρβαμουϋλιωμένη EPO (CEPO, EPO επεξεργασμένη με κυανικό) ασκούσαν κυτταροπροστασία χωρίς να προάγουν την ερυθροποίηση.

4.6 Μέτρηση της ερυθροποιητίνης

Στην κλινική ρουτίνα η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των μονάδων ανοσοαντιδραστικότητας της ερυθροποιητίνης (U). Η φυσιολογική συγκέντρωση της EPO στο ανθρώπινο πλάσμα ανέρχεται σε περίπου 15 U/l (~5 pmol/l).

4.7 Κλινικές εφαρμογές των παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση (ESA)

Οι ESA μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις θεραπείας χρόνιων μορφών αναιμίας. Ανάλογα με τις νομοθεσίες των διαφόρων χωρών, οι ESA ενδείκνυται να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις αναιμίας λόγω χρόνιας νεφρικής νόσου, σε αναιμία σε ασθενείς που υπόκεινται σε ΧΘΠ λόγω κακοήθειας, σε αναιμία που σχετίζεται με ζιδοβουδίνη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, σε συγκεκριμένες χειρουργικές επεμβάσεις και σε αναιμία σε πρόωρα βρέφη.

Πράγματι, η έλλειψη EPO είναι ο πρωταρχικός παράγοντας που προκαλεί την αναιμία στη ΧΝΝ. Οι νεφρικοί νοσούντες χάνουν την ικανότητα παραγωγής EPO μετά από κάποιον τραυματισμό και διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες οι οποίοι δημιουργούν ουλές. Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στη νεφρική αναιμία είναι η απώλεια αίματος, η μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο υποσιτισμός, η μειωμένη διαθεσιμότητα

σιδήρου και η αναστολή της ανάπτυξης των ερυθροκυτταρικών προγόνων από φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η θεραπεία με ESA μπορεί να μειώσει την ανάγκη για μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων. Σε ασθενείς με ΧΝΝ η κύρια αιτία αντοχής στα ESAs είναι η μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου, λόγω της δράσης της εψιδίνης. Αυτό υποδεικνύεται από χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης ορού (<100 μg/l), χαμηλό κορεσμό τρανσφερίνης (<20%) και υψηλό ποσοστό υποχρωμικών ερυθρών αιμοσφαιρίων (>10%). Η χορήγηση IV σιδήρου μπορεί να μειώσει τις δοσολογικές απαιτήσεις των ESA.^{92,93,94}

Σε ασθενείς με κακοήθεια που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, η θεραπεία με ESAs μπορεί να ξεκινήσει όταν η συγκέντρωση της Hb πέσει <100 g/l. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης της Hb πάνω από το όριο που απαιτείται η μετάγγιση. Τέλος τα ESA θα πρέπει να χορηγούνται στη χαμηλότερη δυνατή δόση στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Επιπλέον, η θεραπεία με ESA μπορεί να ενδείκνυται για ασθενείς με AIDS που λαμβάνουν θεραπεία με ζιδοβουδίνη.

Στο χειρουργικό πλαίσιο, το rh-EPO μπορεί να χορηγηθεί τόσο προεγχειρητικά για την διέγερση της ερυθροποίησης σε περιπτώσεις φλεβοτομής για αυτόλογη επαναδότηση ερυθρών αιμοσφαιρίων και για την διόρθωση προϋπάρχουσας αναιμίας όσο και μετεγχειρητικά για την ανάκτηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Τέλος μια άλλη εγκεκριμένη ένδειξη για την χρήση των ESAs μπορεί να είναι η αναιμία της προωρότητας για τη μείωση του αριθμού των μεταγγίσεων RBC στα νεογνά.^{95,96,97}

4.8 Σχέση της ερυθροποιητίνης με την αποφρακτική υπνική άπνοια

Οι νεφροί ανταποκρίνονται στην υποξία ενισχύοντας την παραγωγή της κυκλοφορούσας ερυθροποιητίνης (EPO). Η αρτηριακή πίεση ακολούθως αυξάνεται εντός εβδομάδων με μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη EPO. Η αυξημένη EPO μπορεί να εμπλέκεται σε καρδιαγγειακές ανωμαλίες ανεξάρτητα από το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ).

Στους ανθρώπους, η έκθεση στην υποξία για 2 ώρες ή η διαλείπουσα υποξία για 4 ώρες αυξάνει την EPO κατά 50%. Η παραγωγή της EPO ρυθμίζεται από τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα-1, ο οποίος λειτουργεί ως γενικός μεταγραφικός παράγοντας σε γονίδια που επάγονται από την υποξία, όπως η EPO και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Ο VEGF είναι αυξημένος σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου και η ερυθροποιητίνη είναι ένας αυξητικός παράγοντας με πολλαπλές καρδιαγγειακές δράσεις **(Πίνακας 14)**. Ωστόσο η υπόθεση ότι η EPO αυξάνεται δευτερογενώς μετά από διαλείπουσα υποξία η οποία οφείλεται στην αποφρακτική υπνική άπνοια παραμένει ακόμα υπο διερεύνηση.⁹⁸

Πίνακας 14

Καρδιαγγειακές δράσεις της EPO

↑ αγγειακές αντιστάσεις

↑ έκφραση του mRNA για τον υποδοχέα της ρενίνης – αγγειοτενσίνης

↑ παραγωγή και έκφραση ενδοθηλίνης

↑ αγγειογένεση

↑ πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων

↑ πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων

Η EPO εκτός από τις καρδιαγγειακές της δράσεις, αυξάνει επίσης τις κυτταροπλασματικές συγκεντρώσεις ασβεστίου οδηγώντας σε αντίσταση στις αγγειοδιασταλτικές δράσεις του νιτρικού οξειδίου.

Η βελτίωση της αρχιτεκτονικής του ύπνου σε ασθενείς με XNN μετά από θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη EPO καθιστά σημαντική την περαιτέρω μελέτη της σχέσης της ΣΑΑΥ με την EPO.

Μέχρι στιγμής η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη όσο αφορά στην μελέτη της EPO στην αποφρακτική άπνοια ύπνου. Η ομάδα του Winnicki M, εξέτασε την υπόθεση ότι η επαναλαμβανόμενη υποξία που προκαλείται από την ΣΑΑΥ θα οδηγούσε σε αύξηση της ερυθροποιητίνης και αντίστοιχα η λύση του αιτίου της ΣΑΑΥ θα ελάττωνε την EPO. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα άτομα με σοβαρή ΣΑΑΥ τα οποία δεν έλαβαν κάποια θεραπεία για 3-4 ώρες κατά τη διάρκεια της νύχτας παρουσίασαν σημαντικά υψηλές τιμές EPO. Ακολούθως αυτά τα υψηλά επίπεδα επέστρεψαν στις φυσιολογικές τιμές μετά από 4 έως 5 ώρες θεραπείας με CPAP.

Τέλος μια άλλη μελέτη του Cahan et al, πρότεινε ότι μετά από 3 ημέρες αποτελεσματικής θεραπείας με CPAP η αρχική τιμή της EPO μειωνόταν σημαντικά. Τέλος η ερευνητική ομάδα αυτή συνέστησε ότι τα μέσα επίπεδα της EPO σχετίζονται με την παρουσία υπνικής άπνοιας, τον βαθμό υποξαιμίας και το σωματικό βάρος.⁹⁹

1. Εισαγωγή

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΣΑΑΥ) στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι μια διαταραχή με επιπολασμό 2-4% στα παιδιά, η οποία χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πλήρους ή/και μερικής απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα τον μη φυσιολογικό αερισμό και ύπνο. Διαφέρει από την ΣΑΑΥ των ενηλίκων στην παθοφυσιολογία, την κλινική παρουσίαση, τα χαρακτηριστικά στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και τις επιπτώσεις, ενώ υπάρχουν μοναδικά χαρακτηριστικά που δεν παρατηρούνται σε ενήλικες, όπως η υπερκινητικότητα, η κακή σχολική επίδοση και η καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η παιδιατρική ΣΑΑΥ σχετίζεται με νευροσυμπεριφορικά ελλείμματα, καρδιαγγειακή νοσηρότητα, κακή ποιότητα ζωής και αυξημένη ανάγκη υγειονομικής περίθαλψης. Επίσης τα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν υπέρταση και μεταβολικά σύνδρομα ως ενήλικες^{40,100-103}. Λόγω αυτών, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι απαραίτητες, ενώ ο παιδιατρικός έλεγχος για ΣΑΑΥ συνιστάται από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής σε τακτικές ιατρικές επισκέψεις¹⁰¹.

Επί του παρόντος, η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) αποτελεί το οριστικό διαγνωστικό εργαλείο για την παιδιατρική ΣΑΑΥ. Η PSG επιβεβαιώνει τη διάγνωση και ποσοτικοποιεί αντικειμενικά τη σοβαρότητα της ΣΑΑΥ, η οποία βοηθά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Ωστόσο έχει αρκετούς περιορισμούς. Είναι μία διεργασία δαπανηρή και χρονοβόρα, απαιτεί επίσης συνεργασία και προκαλεί δυσφορία στα παιδιά και τις οικογένειές τους, ενώ είναι σχετικά απρόσιτη για τα παιδιά^{40,100-105}. Επομένως, υπάρχει ανάγκη για νέα, φθηνά, αξιόπιστα και εύχρηστα διαγνωστικά εργαλεία, ικανά να εντοπίζουν με ακρίβεια την παρουσία ή απουσία της ΣΑΑΥ και να ελέγχουν την πορεία της νόσου¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Επί του παρόντος, πολλοί ερευνητές προσπαθούν να εντοπίσουν πιθανούς βιοδείκτες ως διαγνωστικά εργαλεία για την ΣΑΑΥ στον παιδιατρικό πληθυσμό¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Η ερυθροποιητίνη (EPO) είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από 165 αμινοξέα και αναστέλλει την απόπτωση των ερυθροειδών προγονικών κυττάρων, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στον κλωνικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. Η EPO είναι υπεύθυνη για την ερυθροποίηση στο έμβρυο, το νεογνό και τον ενήλικα, ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η παραγωγή της ρυθμίζεται από την υποξία¹⁰⁸⁻¹¹³. Έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα EPO ορού σε ενήλικες ασθενείς με ΣΑΑΥ και έτσι έχει προταθεί ο πιθανός ρόλος της ως βιοδείκτης προσυμπτωματικού ελέγχου της ΣΑΑΥ. Τέλος έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία με συσκευές συνεχής θετικής πίεσης μπορεί να ομαλοποιήσει τα επίπεδά της.¹⁰⁰⁻¹¹³ Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη σχετικής βιβλιογραφίας σε παιδιά με ΣΑΑΥ.

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει τον πιθανό ρόλο της EPO ως βιοδείκτη στον παιδιατρικό πληθυσμό διερευνώντας τη σχέση των επιπέδων EPO στον ορό και της παρουσίας ΣΑΑΥ σε παιδιά. Υποθέσαμε ότι η EPO ορού είναι ένας βιοδείκτης για την ΣΑΑΥ στον παιδιατρικό πληθυσμό, επομένως τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με ΣΑΑΥ στις PSG θα αναμένονται να εμφανίσουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα από εκείνα χωρίς ΣΑΑΥ, ενώ τα επίπεδα EPO θα συσχετίζονται σημαντικά με τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI) και τις παραμέτρους PSG.

2. Υλικά & Μέθοδος

2.1 Επιλογή ασθενών

Διεξήχθη προοπτική μελέτη σε παιδιά 4-12 ετών με συμπτώματα αποφρακτικής διαταραχής του ύπνου (SDB) τα οποία υποβλήθηκαν σε ολονύχτια PSG στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας στην Ελλάδα. Έγινε λήψη λεπτομερούς ιστορικού και διενεργήθηκε φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης μιας πλήρους ωτορινολαρυγγολογικής εξέτασης και ενδοσκόπησης. Μετρήθηκε το βάρος σώματος και το ύψος και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (z-score). Τα παιδιά με $AHI > 1$ επεισόδιο/ώρα διαγνώστηκαν με ΣΑΑΥ, ενώ η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ βαθμολογήθηκε ως: ήπια: $1 < AHI \leq 5$; μέτρια: $5 < AHI \leq 10$ και σοβαρή: $AHI > 10$.⁴⁰

Στην συγκεκριμένη μελέτη τέθηκαν κάποια κριτήρια αποκλεισμού (πίνακας 15).

Πίνακας 15
Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη
1. Προηγθέν χειρουργείο στις αμυγδαλές, στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις, στην περιοχή του φάρυγγα και στην υπερώα
2. Σύνδρομο Down ή άλλο γενετικό σύνδρομο το οποίο προσβάλλει τον τράχηλο ή το κεφάλι
3. Καρδιαγγειακές διαταραχές
4. Νευρομυϊκές διαταραχές
5. Σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης της αναπνευστικής οδού ή άσθμα
6. Σημεία ή συμπτώματα οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης
7. Χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων 1 μήνα πριν την PSG

Δύο ομάδες παιδιών συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας σύμφωνα με τα αποτελέσματα του PSG: 1 ομάδα ελέγχου χωρίς ΣΑΑΥ και 1 ομάδα με ΣΑΑΥ. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 30 παιδιά με $AHI \leq 1$, ενώ η ομάδα με ΣΑΑΥ ($AHI > 1$) αποτελούνταν από 30 παιδιά με ήπια, 30 παιδιά με μέτρια και 30 παιδιά με σοβαρή ΣΑΑΥ. Αμέσως μετά τη μελέτη PSG ελήφθη σε όλα τα παιδιά ένα πρωινό δείγμα ορού προκειμένου να μετρηθούν τα επίπεδα της ΕΡΟ.

2.2 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Τα παιδιά υποβλήθηκαν σε ολονύκτια PSG στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας στην Ελλάδα. Κατά την PSG καταγράφηκαν τα ακόλουθα: ΗΕΓ (F4/M1, C4/M1, O2/M1), δεξιό και αριστερό οφθαλμόγραμμα, υποψυχικό και κνημιαίο ηλεκτρομυογράφημα, θέση σώματος, ΗΚΓ, κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (πιεζοηλεκτρικοί μετατροπείς), στοματορινική ροή αέρα (θερμίστορ 3 οδών και μετατροπείς ρινικής πίεσης), και κορεσμός οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης. Τα στάδια ύπνου, οι αφυπνίσεις και τα αναπνευστικά επεισόδια βαθμολογήθηκαν και οι δείκτες της PSG ορίστηκαν με βάση το Εγχειρίδιο της Αμερικανικής εταιρίας ύπνου. Το AHI υπολογίστηκε

ως ο μέσος αριθμός αποφρακτικών και μικτών απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα συνολικού χρόνου ύπνου.^{114,115}

2.3 Μέτρηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης

Συλλέχθηκαν δείγματα ορού από τους παιδιατρικούς ασθενείς και μετά τη φυγοκέντρηση αποθηκεύτηκαν στους -80 °C. Οι συγκεντρώσεις της EPO μετρήθηκαν σε δείγματα ορού, χρησιμοποιώντας κιτ ανοσοενζυμικής δοκιμασίας που διατίθενται στο εμπόριο για την ποσοτική ανίχνευση της ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (Human Erythropoietin Platinum ELISA Kit (Invitrogen™) (BMS2035) σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών.

2.4 Human Erythropoietin Platinum ELISA Kit (Invitrogen™) – BMS2035

Τα κιτ ELISA χρησιμοποιούνται συνήθως για τη μέτρηση διαλυτών βιοδεικτών σε μια ποικιλία ερευνητικών περιοχών. Τα κιτ ELISA για την αξιολόγηση της ερυθροποιητίνης είναι διαθέσιμα για τον άνθρωπο, το ποντίκι και τον αρουραίο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορα δείγματα, συμπεριλαμβανομένου πλάσματος, ορού και υπερκλειμένου. Το Human EPO ELISA Kit είναι μία ανοσοενζυμική δοκιμασία η οποία χρησιμοποιείται για την ποσοτική ανίχνευση της ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (**Εικόνα 2.1**). Κάθε συσκευασία από το Human EPO ELISA Kit μπορεί να αναλύσει έως 96 δείγματα (**Πίνακας 16**).



Εικόνα 2.1: Human Erythropoietin Platinum ELISA Kit.

Πίνακας 16	
Ειδικά χαρακτηριστικά - Human Erythropoietin Platinum ELISA Kit.	
Accession Number	EP; EPO; epoetin; Erythropoietin; MGC138142; MVCD2
Assay Sensitivity	0.14 mIU/mL
Product Type	ELISA
For Use With (Equipment)	Colorimetric Microplate Reader
Gene Symbol	EPO
Homogenous (no wash)	No
Product size	96 tests
Intraassay CV	6.2%
Interassay CV	4.3%
Target sub-specificity	Soluble
Protein family	Cell Signaling
Species (tested)	Human
Assay kit format	Sandwich ELISA Kit
Detector antibody conjugate	Biotin
Label or Dye	HRP
Sample Type/ Volume	Supernatant, 50 µL; Plasma, 50 µL; Serum, 50 µL
Target	Epo
Total Assay Time	3 hr 30 min
Assay Range	1.6 to 100
Detector antibody conjugate	Biotin
Sample Type	Plasma, Serum, Supernatant

Gene ID (Entrez)	P01588	
Interassay CV	4.3%	
Kit Contents	Pre-coated 96 well plate Standard (2 vials) Assay Buffer concentrate Biotinylated Detection Antibody Streptavidin-HRP Wash Buffer	Substrate Solution Stop Solution Adhesive Plate Covers Control High Control Low
Shipping conditions	Wet ice	
Regulatory Status	Research Use Only	
Storage Requirements	2°C to 8°C	
Hands on Time	1 hr 20 min	

2.5 Στατιστική ανάλυση

Οι πιθανές συσχετίσεις των επιπέδων EPO και του AHU διερευνήθηκαν χρησιμοποιώντας μη παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης Spearman. Τα επίπεδα της EPO μεταξύ των ομάδων μη-ΣΑΑΥ και ΣΑΑΥ συγκρίθηκαν με την εφαρμογή της μη παραμετρικής δοκιμής Mann-Whitney U. Χρησιμοποιήθηκε η μονόδρομη ANOVA για τη σύγκριση των επιπέδων της EPO, της ηλικίας και του δείκτη BMI (z-score) μεταξύ των υποομάδων ήπιας, μέτριας, σοβαρής ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό λογισμικό SPSS 20 (IBM, Chicago, IL, USA) και οι τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν σημαντικές. Όλες οι μέσες τιμές αναφέρονται με SD.

3. Αποτελέσματα

Από τα 120 παιδιά που συμπεριλήφθηκαν αρχικά στη μελέτη μας, σε 5 παιδιά δεν κατέστη δυνατή η λήψη επαρκούς δείγματος αίματος για την μέτρηση της EPO συνεπώς αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τέλος, 115 παιδιά συμπεριλήφθηκαν για ανάλυση (μέση ηλικία: $6,82 \pm 2,42$, μέση βαθμολογία BMI z: $0,72 \pm 1,32$).

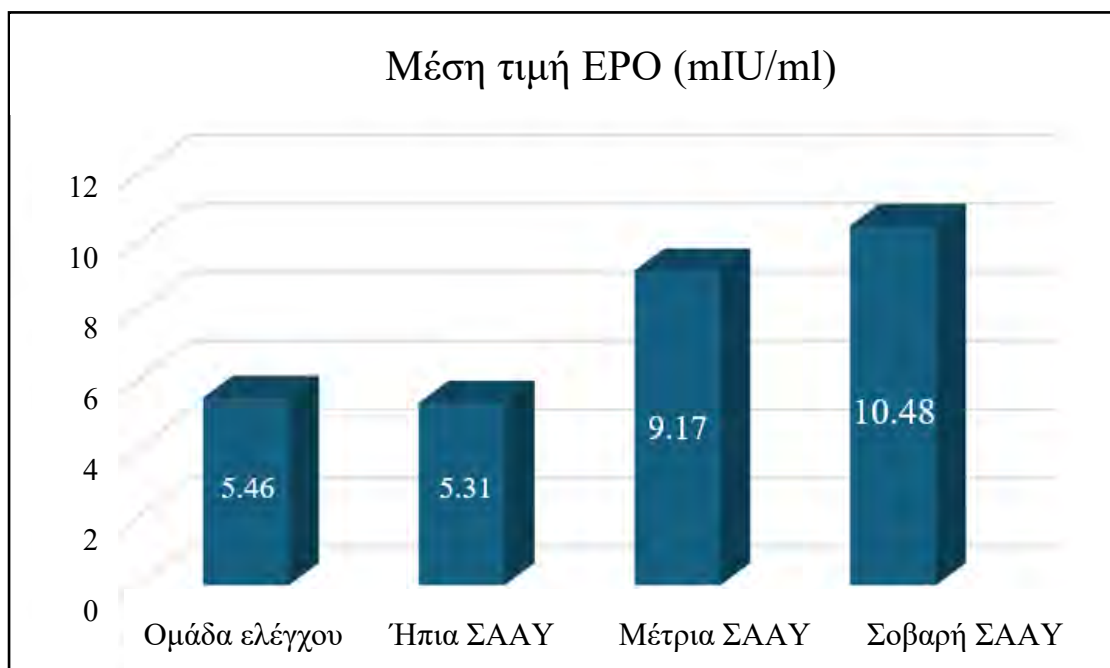
Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 29 παιδιά (θήλυ/άρρεν: 9/20, μέση ηλικία: $6,93 \pm 2,10$, μέσο σκορ BMI z: $1,06 \pm 1,26$) και η ομάδα με ΣΑΑΥ αποτελούνταν από 86 παιδιά (θήλυ/άρρεν: 35/51, μέση ηλικία : $6,78 \pm 2,53$, μέσο σκορ BMI z: $0,61 \pm 1,33$). Όσον αφορά τις υποομάδες ΣΑΑΥ: η ήπια υποομάδα ΣΑΑΥ αποτελούνταν από 29 παιδιά (μέση ηλικία: $6,90 \pm 2,21$, μέση βαθμολογία BMI z: $0,87 \pm 1,32$). μέτρια ΣΑΑΥ 27 παιδιά (μέση ηλικία: $6,62 \pm 2,14$, μέση βαθμολογία BMI z: $0,59 \pm 1,36$). και σοβαρή ΣΑΑΥ 30 παιδιά (μέση ηλικία: $6,80 \pm 3,15$, μέση βαθμολογία BMI z: $0,22 \pm 1,32$).

Οι μέσες τιμές ΑΗΙ για την ομάδα ελέγχου και για την ομάδα με ΣΑΑΥ ήταν $0,5 \pm 0,3$ και $9,09 \pm 8,23$ αντίστοιχα. Οι μέσες τιμές ΑΗΙ ανά υποομάδες ΣΑΑΥ ήταν οι εξής: ήπιες: $2,64 \pm 0,79$; μέτρια: $7,51 \pm 1,22$; σοβαρή: $16,77 \pm 9,58$ (**πίνακας 17**). Οι μέσες τιμές EPO για την ομάδα ελέγχου και για την ομάδα με ΣΑΑΥ ήταν $5,46 \pm 2,29$ mIU/ml και $8,33 \pm 4,10$

mIU/ml αντίστοιχα ($p = 0,01$). Οι μέσες τιμές EPO ανά υποομάδες ΣΑΑΥ ήταν οι εξής: ήπιες: $5,31 \pm 3,32$ mIU/ml; μέτρια: $9,17 \pm 3,36$ mIU/ml; σοβαρή: $10,48 \pm 3,74$ mIU/ml.

Ανεξάρτητα δείγματα t-test έδειξε ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα EPO στον ορό από την ομάδα ελέγχου ($t: -3,57$, $p = 0,01$). Τα επίπεδα EPO συσχετίστηκαν σημαντικά με το AHI (Spearman's rho: 0,554, $p < 0,001$). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της EPO έναντι του ελάχιστου κορεσμού οξυγόνου (Spearman's rho: - 0,265, $p = 0,007$) και της EPO έναντι του χρόνου ύπνου με κορεσμό οξυγόνου $\leq 95\%$ (Spearman's rho 0,284; $p = 0.003$). Η μονόδρομη ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) έδειξε σημαντικά υψηλότερες τιμές EPO στις ομάδες με μέτριες και σοβαρές ΣΑΑΥ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα με ήπια ΣΑΑΥ, ενώ παράλληλα δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων μέτριας και σοβαρής ΣΑΑΥ, καθώς και της ομάδας με ήπια ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου ΣΑΑΥ (**πίνακας 18, διάγραμμα 1**). Η ανάλυση ANOVA δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ ηλικίας και BMI μεταξύ των ομάδων.

Διάγραμμα 1: Μέση τιμή EPO σε κάθε ομάδα



Πίνακας 17

Μέση ηλικία, BMI, AHI και ερυθροποιητίνη ορού στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα με ΣΑΑΥ

	Παδιά	Φύλο	Ηλικία		BMI		AHI		EPO (mIU/ml)	
	N=115	♀/♂	mean	SD	mean	SD	mean	SD	Mean	SD
Ομάδα ελέγχου	29	9/20	6.93	2.10	1.06	1.26	0.5	0.3	5.46	2.29
Ομάδα με OSA	86	35/51	6.78	2.53	0.61	1.33	0.9	8.23	8.33	4.10
Ήπια ΣΑΑΥ	29	11/18	6.90	2.21	0.87	1.32	2.64	0.79	5.31	3.32
Μέτρια ΣΑΑΥ	27	11/16	6.62	2.14	0.59	1.36	7.51	1.22	9.17	3.36
Σοβαρή ΣΑΑΥ	30	13/17	6.80	3.15	0.22	1.32	16.77	9.58	10.48	3.74

Πίνακας 18

Σύγκριση των επιπέδων της ΕΡΟ στον ορό μεταξύ των προς μελέτη ομάδων με μονόδρομη ANOVA μετά από διαδικασία Turkey post hoc.

		Mean difference	Std Error	p-value	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Ομάδα ελέγχου	Ήπια ΣΑΑΥ	0,157	0,847	0,998	-2,052	2,365
	Μέτρια ΣΑΑΥ	-3,709*	0,862	0,000	-5,958	-1,460
	Σοβαρή ΣΑΑΥ	-5,019*	0,840	0,000	-7,208	-2,829
Ήπια ΣΑΑΥ	Ήπια ΣΑΑΥ	-0,157	0,847	0,998	-2,365	-2,052
	Μέτρια ΣΑΑΥ	-3,866*	0,862	0,000	-6,115	-1,617
	Σοβαρή ΣΑΑΥ	-5,175*	0,840	0,000	-7,365	-2,985
Μέτρια ΣΑΑΥ	Ήπια ΣΑΑΥ	3,709*	0,862	0,000	1,460	5,958
	Μέτρια ΣΑΑΥ	3,866*	0,862	0,000	1,617	6,115
	Σοβαρή ΣΑΑΥ	-1,309	0,855	0,423	-3,540	0,922
Σοβαρή ΣΑΑΥ	Ήπια ΣΑΑΥ	5,019*	0,840	0,000	2,829	7,208
	Μέτρια ΣΑΑΥ	5,175*	0,840	0,000	2,985	7,365
	Σοβαρή ΣΑΑΥ	1,309	0,855	0,423	-0,922	3,540

* The mean difference is significant at the 0.05 level.

4. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η μελέτη μας έδειξε ότι τα επίπεδα EPO στον ορό των παιδιών με ΣΑΑΥ είναι σημαντικά υψηλότερα από εκείνα χωρίς ΣΑΑΥ και συσχετίζονται σημαντικά με το ΑΗΙ. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η υπόθεσή μας είναι αληθής, επομένως η EPO μπορεί να θεωρηθεί ως υπονήφιος βιοδείκτης για την παιδιατρική ΣΑΑΥ. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτή μπορεί να είναι η πρώτη μελέτη για το θέμα της παιδιατρικής ΣΑΑΥ και εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη βιβλιογραφίας, η μελλοντική έρευνα θα τεκμηριώσει εάν η EPO μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της παιδιατρικής ΣΑΑΥ στην κλινική πράξη.

5. Συζήτηση

Ο ύπνος αποτελεί μία βασική ανάγκη για τις ανώτερες μορφές ζωής, παρόλα αυτά η λειτουργία του δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα πλήρως. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι φάσεις NREM και REM εναλλάσσονται κυκλικά μεταξύ τους. Ωστόσο η ακανόνιστη εναλλαγή και/ή η απουσία σταδίων ύπνου συνδέονται με διαταραχές ύπνου. Η παραγωγή ορμονών συνδέεται με τον 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης λόγω κοινών νευρωνικών μηχανισμών που ελέγχονται από βιογενείς αμίνες όπως η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη. Η διεργασία του ύπνου ρυθμίζεται από νευρώνες οι οποίοι απενεργοποιούν το σύστημα διέγερσης, επιτρέποντας στον εγκέφαλο να κοιμηθεί.

Οι αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο (SDB) οφείλονται στην αυξημένη αντίσταση του ανωτέρου αναπνευστικού και στην σύμπτυξη του φαρυγγικού τοιχώματος και ποικίλλουν από το πρωτοπαθές ροχαλητό έως την αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA). Στον παιδιατρικό πληθυσμό ο επιπολασμός της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ποικίλλει από 2% έως 5%. Το συχνότερο αίτιο στην προσχολική ηλικία είναι η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων των αμυγδαλών. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία (ERS) οι αποφρακτικές αναπνευστικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά την διάρκεια του ύπνου (SDB) περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα παθολογιών ποικίλης βαρύτητας, όπως το πρωτοπαθές ροχαλητό, το σύνδρομο αντίστασης ανωτέρου αεραγωγού (UARS), τον αποφρακτικό υποαερισμό και την αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ).⁴⁰ Αξίζει να σημειωθεί δε ότι παιδιά τα οποία παρουσιάζουν τακτικά επεισόδια ροχαλητού οφείλουν να εξετάζονται για πιθανή αποφρακτική υπνική άπνοια. Οι μελέτες δείχνουν ότι το 2-3% των παιδιών με τακτικό ροχαλητό εμφανίζουν αποφρακτική υπνική άπνοια.

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) είναι μία διαταραχή ύπνου που χαρακτηρίζεται από την διακοπή ή την σημαντική ελάττωση της ροής του αέρα παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας. Ειδικότερα παρουσιάζονται υποτροπιάζοντα επεισόδια σύμπτυξης του ανωτέρου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου. Αυτά τα επεισόδια σχετίζονται με υποτροπιάζοντες αποκορεσμούς οξυαιμοσφαιρίνης και αφυπνίσεις. Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) είναι η συχνότερη αναπνευστική διαταραχή που σχετίζεται με τον ύπνο (SDB) και σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρία Παιδιατρικής (APP), ο επιπολασμός της αγγίζει το 1.2-5.7% στον παιδιατρικό πληθυσμό (2012). Αντίστοιχα η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία (ERS) κατέγραψε το 2016 έναν επιπολασμό 0.1-13%.^{42,43} Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) η οποία σχετίζεται με εκτεταμένες ώρες ύπνου κατά την διάρκεια της ημέρας καλείται σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (OSAS). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι η σύμπτυξη των τοιχωμάτων του φάρυγγα. Εάν η διατοιχωματική πίεση μειωθεί, τότε μειώνεται αντίστοιχα η περιοχή επαφής του φάρυγγα με την γλώσσα με αποτέλεσμα την διακοπή ροής αέρα στην τραχεία. Η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία ακόμη και στο στάδιο των νεογνών και μπορεί να δημιουργήσει επιπλοκές στα παιδιά όπως διακοπή του φυσιολογικού κύκλου του ύπνου, αυξημένο έργο αναπνοής, διαλείπουσα υποξαιμία και κυψελιδικό υποαερισμό. Τα παιδιά με άπνοια παραπονιούνται συνήθως για ξηροστομία,

νωθρότητα, αποπροσανατολισμό και κόπωση κατά την αφύπνισή τους. Μερικά παιδιά δε, δυσκολεύονται να ξυπνήσουν το πρωί και χρειάζονται πολλαπλές παρεμβάσεις από τους γονείς για να σηκωθούν από το κρεβάτι. Τα παιδιά με ύποπτη αποφρακτική υπνική άπνοια πρέπει να εξετάζονται λεπτομερώς (ζωτικά σημεία, ΔΜΣ, ύψος, βάρος, μέτρηση αρτηριακής πίεσης) με έμφαση στο ανώτερο αναπνευστικό. Εν συνεχεία πρέπει να γίνεται έλεγχος για τυχόν παρουσία κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών, όπως ευρεία ρινική γέφυρα, ασυμμετρία προσώπου, μικρογναθία, οπισθογναθισμός, ένρινη φώνηση, ή από του στόματος αναπνοή. Τέλος σημαντική είναι και η αξιολόγηση της βατότητας της ρινικής κοιλότητας και η τυχόν ύπαρξη ρινικών πολύποδων, αλλεργικής ρινίτιδας, σκολίωσης του ρινικού διαφράγματος ή υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Είναι σημαντικό να εξεταστεί το ύψος της σκληράς υπερώας, τα παρίσθημα των αμυγδαλών και η μαλακή υπερώα.

Τα άτομα με αποφρακτική υπνική άπνοια εμφανίζουν ποικίλης βαρύτητας αποφρακτικής άπνοιας ή υπόπνοιας ή και τα 2. Η σοβαρότητα ποσοτικοποιείται με την χρήση ενός ειδικού δείκτη γνωστός ως δείκτης άπνοιας – υπόπνοιας. Ο δείκτης ΑΗΙ αποτελεί τον συνολικό αριθμό των άπνοιών και των υποπνοιών που εμφανίζονται διαιρεμένος με τη συνολική διάρκεια ύπνου σε ώρες. Η αποφρακτική υπόπνοια (ΟΗ) στα παιδιά είναι μια αναπνευστική διαταραχή που σχετίζεται με τον ύπνο και θεωρείται παραλλαγή της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου. Τα παιδιά με ΟΗ μπορεί να έχουν ΑΗΙ εντός του φυσιολογικού εύρους, αλλά παρουσιάζουν διαλείποντες περιόδους υπερκαπνίας, οι οποίες καταγράφονται με βάση τις τελοεκπνευστικές (ΕΤ) συσκευές παρακολούθησης του CO₂. Τα παιδιά με συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας ύπνου που έχουν φυσιολογικά ευρήματα της μελέτης του ύπνου πρέπει να υποβάλλονται σε νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου για να αποκλειστεί η διάγνωση χωρίς να λάβουν καταστολή.

Η αποφρακτική υπνική άπνοια πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η θεραπεία εξαρτάται κατά ένα μέρος από τη σοβαρότητα της αναπνευστικής διαταραχής που παρατηρείται κατά την διάρκεια του ύπνου.⁶² Τα άτομα με ήπια άπνοια έχουν μια ποικιλία θεραπευτικών επιλογών, ενώ τα άτομα με μέτρια έως σοβαρή άπνοια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών CPAP. Τέλος μη επεμβατικά μέτρα αντιμετώπισης είναι η χρήση μάσκας με θετική πίεση CPAP, η συσκευή θετικής πίεσης αεραγωγού διπλής πίεσης BiPAP και η στοματική συσκευή ΟΑ.

Ως βιοδείκτης ορίζεται ένα «βιολογικό μόριο που βρίσκεται στο αίμα, σε άλλα σωματικά υγρά ή σε ιστούς και είναι σημάδι μιας φυσιολογικής ή μη διαδικασίας ή μιας κατάστασης ή ασθένειας».¹⁰⁴ Πολλοί ερευνητές προσπαθούν να προσδιορίσουν πιθανούς βιοδείκτες ως διαγνωστικά εργαλεία για την παιδιατρική ΣΑΑΥ, ενώ πολλοί πιθανοί βιοδείκτες όπως το CRP, οι ιντερλευκίνες, ο TNF-α, τα κυστεΐνυλο-λευκοτριένια έχουν εντοπιστεί στον ορό, τα ούρα και στον εκπνεόμενο όγκο αναπνοής παιδιών με OSA. Επιπλέον, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον εντοπισμό βιοδεικτών που σχετίζονται με τη νοσηρότητα στα παιδιά με ΣΑΑΥ σε μια προσπάθεια να επιτευχθεί έγκαιρη διαστρωμάτωση του κινδύνου και στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Η ΕΡΟ είναι ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής των ερυθροκυττάρων. Προσαρμόζει τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα διεγείροντας τα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν. Η ΕΡΟ έχει επίσης αναγνωριστεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς των καρδιαγγειακών παθήσεων στους ενήλικες.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Παράγεται κυρίως από τα νεφρά (90-95%) και ακολουθεί το ήπαρ. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της κύησης οι νεφρικές και ηπατικές πηγές ΕΡΟ αναστρέφονται. Κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, το ήπαρ είναι ο κύριος τόπος παραγωγής της ΕΡΟ, με το νεφρό ως δευτερεύουσα πηγή να παράγει λιγότερο από το 9% της συνολικής ΕΡΟ μέχρι την 30η εβδομάδα κύησης. Η στροφή από την ηπατική στη νεφρική παραγωγή ξεκινά στο 3^ο τρίμηνο και τελειώνει αρκετές εβδομάδες μετά τη γέννηση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγκεντρώσεις της ΕΡΟ στον ορό σε υγιή παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 μηνών και εφηβείας δεν διαφέρουν από εκείνες των υγιών ενηλίκων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαφορές φύλου ούτε

σημαντικές αλλαγές της EPO κατά την εφηβεία.¹⁰⁵ Η παραγωγή EPO ρυθμίζεται από την υποξία, η οποία οδηγεί τους νεφρούς να ανταποκρίνονται αυξάνοντας την παραγωγή της κυκλοφορούσας EPO. Αυτός ο μηχανισμός διαμεσολαβείται από τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα 2 (HIF-2), ο οποίος χρησιμεύει ως γενικός μεταγραφικός παράγοντας για τα επαγόμενα από υποξία γονίδια.¹¹⁵ Απουσία O₂, το HIF-2 ενεργοποιεί τη μεταγραφή πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου της EPO.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Υπολογίζεται δε ότι 2 ώρες συνεχούς καθώς και 4 ώρες διαλείπουσας υποξίας έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 50% της EPO.¹⁰⁹

Οι περισσότερες μελέτες σε ενήλικες με ΣΑΑΥ αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα EPO στον ορό από την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν υπάρχει σχετική μελέτη σε παιδιά.¹⁰⁹⁻¹¹² Οι Zhang et al¹¹⁰, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 9 μελετών στις οποίες συμμετείχαν 407 ενήλικες επιβεβαίωσαν ότι τα επίπεδα της EPO ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Η μελέτη μας έδειξε ότι σε παιδιά με ΣΑΑΥ τα επίπεδα της EPO στον ορό ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα από εκείνα χωρίς ΣΑΑΥ. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί σημαντικές συσχετίσεις με ευρήματα PSG σε ενήλικες. Η EPO φαίνεται να συσχετίζεται σημαντικά με το AHI, τον ελάχιστο κορεσμό οξυγόνου και τον χρόνο ύπνου με κορεσμό οξυγόνου $\leq 90\%$.¹¹² Παρόμοια ευρήματα είχαμε και στα παιδιά της μελέτης μας, καθώς η EPO συσχετίστηκε σημαντικά με το AHI, τον ελάχιστο κορεσμό οξυγόνου και τον χρόνο ύπνου με κορεσμό οξυγόνου $\leq 95\%$ (τιμές $p < 0,01$). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ίσως στα παιδιά, καθώς και στους ενήλικες, η διαλείπουσα υποξία λόγω ΣΑΑΥ, ενεργοποιεί τον φυσιολογικό μηχανισμό HIF-2 που περιγράφηκε παραπάνω, ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα EPO σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η EPO μπορεί να είναι ένας πιθανός βιοδείκτης για παιδιατρικό ΣΑΑΥ.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι σημειώθηκαν σημαντικές υψηλότερες τιμές EPO σε μέτριες και σοβαρές ομάδες ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τις ομάδες χωρίς ΣΑΑΥ και ήπιες ΣΑΑΥ, ενώ δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων μέτριας και σοβαρής ΣΑΑΥ, καθώς και των ήπιων ομάδων ΣΑΑΥ και μη. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι σε μέτρια και σοβαρή ΣΑΑΥ η υποξία είναι υψηλότερη, διεγείροντας έτσι την παραγωγή EPO, ενώ σε ήπια ΣΑΑΥ η υποξία μπορεί να μην είναι τόσο σοβαρή, επομένως η παραγωγή EPO δεν διεγείρεται. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, η παθοφυσιολογία και το ιστορικό της ήπιας παιδιατρικής ΣΑΑΥ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητά, ενώ η χειρουργική θεραπεία αυτών των παιδιών εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη.¹¹⁶ Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διευκρινιστούν αυτά τα ευρήματα.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η αποτελεσματική θεραπεία με μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης σε ενήλικες με ΣΑΑΥ ομαλοποιεί τα επίπεδα EPO στον ορό, ενώ εξακολουθεί να υπάρχει διαμάχη σχετικά με αυτό το ζήτημα στη βιβλιογραφία.¹⁰⁹⁻¹¹² Στα παιδιά, αυτό μπορεί να διερευνηθεί εξετάζοντας εάν η χειρουργική θεραπεία της παιδιατρικής ΣΑΑΥ με αδενο-αμυγδαλεκτομή θα οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων της EPO παρόμοια με εκείνα των παιδιών χωρίς ΣΑΑΥ. Το τμήμα μας έχει ήδη συγγράψει μια τέτοια μελέτη.

Ο προοπτικός σχεδιασμός και η χρήση του PSG για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του ΣΑΑΥ είναι μεταξύ των δυνατών σημείων αυτής της μελέτης. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί. Οι διευρυμένοι αδενοαμυγδαλικοί ιστοί ακολουθούμενοι από παχυσαρκία είναι οι πιο σημαντικοί παθοφυσιολογικοί παράγοντες στην SDB των παιδιών.¹⁰⁴

Η μελέτη μας έδειξε ότι τα επίπεδα EPO στον ορό των παιδιών με ΣΑΑΥ είναι σημαντικά υψηλότερα από εκείνα χωρίς ΣΑΑΥ και συσχετίζονται σημαντικά με το AHI. Σε αυτή τη μελέτη δεν έχουμε καθιερώσει αυστηρά κριτήρια σχετικά με την παθοφυσιολογία του SDB, επομένως δεν διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις με την υπερτροφία των αδενο-αμυγδαλικών ιστών και του ΔΜΣ, ενώ η μελέτη μας δεν προσαρμόστηκε για πιθανούς

συγκυτικούς παράγοντες ΣΑΑΥ, όπως το φύλο της ηλικίας ή την παχυσαρκία. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε αυτούς τους τομείς.

Βιβλιογραφία

1. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. 2, Sleep Physiology.
2. Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. pp. 91–100.
3. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13–23.
4. Krieger J. Respiratory physiology: Breathing in normal subjects. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000. pp. 229–241.
5. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschiodtz G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, Lassen NA. Cerebral O₂ metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *Journal of Applied Physiology*. 1991b;70(6):2597–2601.
6. Cianci T, Zoccoli G, Lenzi P, Franzini C. Loss of integrative control of peripheral circulation during desynchronized sleep. *American Journal of Physiology*. 1991;261(2 Pt 2):R373–R377
7. Parker KP, Dunbar SB. Cardiac nursing. In: Woods SL, Froelicher ESS, Motzer SU, Bridges E, editors. Sleep. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 197–219.
8. Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ. Chronobiology: Biological Timekeeping. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2004.
9. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends in Neuroscience*. 2005b;28(3):152–157.
10. Szymusiak R. Sleep Research Society. SRS Basics of Sleep Guide. Westchester, IL: Sleep Research Society; 2005. Thermoregulation and sleep; pp. 119–126.
11. Adair RH, Bauchner H. Sleep problems in childhood. *Current Problems in Pediatrics*. 1993;23(4):142, 147–170.
12. Davis KF, Parker KP, Montgomery GL. Sleep in infants and young children: Part one: Normal sleep. *Journal of Pediatric Health Care*. 2004;18(2):65–71.
13. Sheldon SH. Sleep in infants and children. In: Lee-Choing TK, Sateia MJ, Carskadon MA, editors. Sleep Medicine. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002. pp. 99–103.
14. Anders TF, Sadeh A, Appareddy V. Normal sleep in neonates and children. In: Ferber RKM, editor. Principles and Practice of Sleep Medicine in the Child. Philadelphia: Saunders; 1995. pp. 7–18.
15. Roffward HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*. 1966;152(3722):604–619.
16. Jenni OG, O'Connor BB. Children's sleep: An interplay between culture and biology. *Pediatrics*. 2005;115(1 Suppl):204–216.
17. Beltramini AU, Hertzog ME. Sleep and bedtime behavior in preschool-aged children. *Pediatrics*. 1983;71(2):153–158.

18. Gaudreau H, Carrier J, Montplaisir J. Age-related modifications of NREM sleep EEG: From childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*. 2001;10(3):165–172.
19. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993;16(3):258–262.
20. Mercer PW, Merritt SL, Cowell JM. Differences in reported sleep need among adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 1998;23(5):259–263.
21. Carskadon MA, Harvey K, Duke P, Anders TF, Litt IF, Dement WC. Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep*. 1980;2(4):453–460.
22. Carskadon MA. The second decade. In: Guilleminault C, editor. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park, CA: Addison-Wesley; 1982. pp. 99–125.
23. Carskadon MA, Orav EJ, Dement WC. Evolution of sleep and daytime sleepiness in adolescents. In: Guilleminault CLE, editor. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution*. New York: Raven Press; 1983. pp. 201–216.
24. Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB, Czeisler CA. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology*. 1998;275(5 Pt 2):R1478–R1487. Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB, Czeisler CA. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology*. 1998;275(5 Pt 2):R1478–R1487.
25. Ancoli-Israel S. Sleep Research Society. *SRS Basics of Sleep Guide*. Westchester, IL: Sleep Research Society; 2005. Normal human sleep at different ages: Sleep in older adults; pp. 21–26.
26. Bliwise D. Normal aging. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. pp. 24–38
27. Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*. 2000;17(3):285–311.
28. Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*. 2000;17(3):285–311.
29. Laberge L, Petit D, Simard C, Vitaro F, Tremblay RE, Montplaisir J. Development of sleep patterns in early adolescence. *Journal of Sleep Research*. 2001;10(1):59–67.
30. Bixler EO, Kales A, Jacoby JA, Soldatos CR, Vela-Bueno A. Nocturnal sleep and wakefulness: Effects of age and sex in normal sleepers. *International Journal of Neuroscience*. 1984;23(1):33–42.
31. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: A review for the primary care practitioner. *Sleep: Supplement*. 2000;23(1):S23–S30. discussion S36–S38.
32. Kobayashi R, Kohsaka M, Fukuda N, Honma H, Sakakibara S, Koyama T. Gender differences in the sleep of middle-aged individuals. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998;52(2):186–187.
33. Karacan IH, Agnew H, Williams RL, Webb W, Ross J. Characteristics of sleep patterns during late pregnancy and postpartum periods. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1968;297(6656):1101–1102.

34. Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, Albertario CL, Schulman H, Fein AM. Sleep in normal late pregnancy. *Sleep*. 1992;15(3):246–251.
35. Lee KA, Zaffke ME. Longitudinal changes in fatigue and energy during pregnancy and the postpartum period. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*
36. Driver HS, Shapiro CM. A longitudinal study of sleep stages in young women during pregnancy and postpartum. *Sleep*. 1992;15(5):449–453.
37. Piotto M, Gambadauro A, Rocchi A, Lelii M, Madini B, Cerrato L, Chironi F, Belhaj Y, Patria MF. Pediatric Sleep Respiratory Disorders: A Narrative Review of Epidemiology and Risk Factors. *Children (Basel)*. 2023 May 27;10(6):955
38. Mason GM, Lokhandwala S, Riggins T, Spencer RMC. Sleep and human cognitive development. *Sleep Med Rev*. 2021 Jun;57:101472.
39. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017 Feb;47(2):29-42.
40. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, Larramona H, Miano S, Narang I, Trang H, Tsaoussoglou M, Vandebussche N, Villa MP, Van Waardenburg D, Weber S, Verhulst S. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):69-94.
41. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin*. 2007 Sep;2(3):433-444.
42. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976. 27:465-84.
43. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Schechter MS, Sheldon SH, Spruyt K, Ward SD, Lehmann C, Shiffman RN; American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):576-84.
44. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007 Jul. 132(1):325-37.
45. White DP. The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Jan. 34(1):1-6.
46. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1. 168(5):522-30.
47. Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev*. 2008 Oct. 12(5):339-46.
48. Ergenekon AP, Gokdemir Y, Ersu R. Medical Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children. *J Clin Med*. 2023 Jul 30. 12 (15)
49. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*. 2002 Mar. 11(1):1-16.
50. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2009 Jan. 123(1):13-8.

51. Guilleminault C, Huang YS, Glanann C, Li K, Chan A. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Feb. 136(2):169-75.
52. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2005 Feb. 25(2):336-42.
53. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, et al. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension.* 2008 Nov. 52(5):841-6.
54. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr.* 1994 Oct. 125(4):556-62.
55. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr.* 1999 Jul. 135(1):76-80.
56. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol.* 1988. 4(3):139-43.
57. Bonnet MH. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep.* 1985. 8(1):11-9.
58. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics.* 1998 Sep. 102(3 Pt 1):616-20
59. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008 Mar. 9(3):254-9.
60. Beck SE, Marcus CL. PEDIATRIC POLYSOMNOGRAPHY. *Sleep Med Clin.* 2009 Sep;4(3):393-406
61. Asghari A, Mohammadi F. Is Apnea-Hypopnea Index a proper measure for Obstructive Sleep Apnea severity? *Med J Islam Repub Iran.* 2013 Aug;27(3):161-2.
62. M.E. Cataletto, A.J Lipton, T.D Murphy, M.L Windle, D. Serebrisky, Childhood sleep apnea, Work up
63. Marcus CL, Radcliffe J, Konstantinopoulou S, Beck SE, Cornaglia MA, Traylor J, et al. Effects of positive airway pressure therapy on neurobehavioral outcomes in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 1. 185(9):998-1003.
64. Reeves-Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Feb. 151(2 Pt 1)
65. Gay PC, Herold DL, Olson EJ. A randomized, double-blind clinical trial comparing continuous positive airway pressure with a novel bilevel pressure system for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2003 Nov 1. 26(7):864-9
66. Guideline] Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015 Jul 15. 11(7):773-827.
67. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep.* 2006 Feb 1. 29(2):244-62.

68. Marcus CL. Nasal steroids as treatment for obstructive sleep apnea: Don't throw away the scalpel yet. *J Pediatr*. 2001 Jun. 138(6):795-7.
69. Tapia IE, Shults J, Cielo CM, et al. A Trial of Intranasal Corticosteroids to Treat Childhood SAA Syndrome. *Chest*. 2022 Oct. 162 (4):899-919.
70. Harrison P. Steroids No Cure for Obstructive Sleep Apnea in Children. *Medscape Medical News*. 2022 Jul 18.
71. Mukhatiyar P, Nandalike K, Cohen HW, Sin S, Gangar M, Bent JP, et al. Intracapsular and Extracapsular Tonsillectomy and Adenoidectomy in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jan 1. 142 (1):25-31.
72. Chervin RD, Ellenberg SS, Hou X, Marcus CL, Garetz SL, Katz ES, et al. Prognosis for Spontaneous Resolution of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Chest*. 2015 Mar 26.
73. Fehrm J, Nerfeldt P, Browaldh N, Friberg D. Effectiveness of Adenotonsillectomy vs Watchful Waiting in Young Children With Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jul 1. 146 (7):647-54.
74. Taylor HG, Bowen SR, Beebe DW, Hodges E, Amin R, Arens R, et al. Cognitive Effects of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea. *Pediatrics*. 2016 Aug. 138 (2).
75. Lee CH, Kang KT, Chiu SN, Chang IS, Weng WC, Lee PL, et al. Association of Adenotonsillectomy With Blood Pressure Among Hypertensive and Nonhypertensive Children With Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr 1. 144 (4):300-307.
76. Sheen D, Abdulateef S. Uvulopalatopharyngoplasty. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2021 May;33(2):295-303.
77. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*. 2013 Oct;40(5):302-9.
78. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*. 2013 Oct;40(5):302-9.
79. La Ferla K, Reimann C, Jelkmann W, HellwigBürgel T: Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kB. *FASEB J* 2002;16:1811–1813.
80. Haase VH: Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299:F1–F13.
81. Bruegge K, Jelkmann W, Metzen E: Hydroxylation of hypoxia-inducible transcription factors and chemical compounds targeting the HIF-hydroxylases. *Curr Med Chem* 2007;14:1853–1862.
82. Nagel S, Talbot NP, Mecinovic J, Smith TG, Buchan AM, Schofield CJ: Therapeutic manipulation of the HIF hydroxylases. *Antioxid Redox Signal* 2010;12:481–501.
83. Nangaku M, Izuhara Y, Takizawa S, Yamashita T, Fujii-Kuriyama Y, Ohneda O, Yamamoto M, van Ypersele de Strihou C, Hirayama N, Miyata T: A novel class of prolyl hydroxylase inhibitors induces angiogenesis and exerts organ protection against ischemia. *Arter*
84. Koury MJ, Koury ST, Kopsombut P, Bondurant MC: In vitro maturation of nascent reticulocytes to erythrocytes. *Blood* 2005;105:2168–2174.
85. Elliott S, Sinclair A: The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics* 2012;6: 163–189.

86. Frank SJ: Receptor dimerization in GH and erythropoietin action – it takes two to tango, but how? *Endocrinology* 2002;143:2–10.
87. Huang LJ, Constantinescu SN, Lodish HF: The Nterminal domain of Janus kinase 2 is required for Golgi processing and cell surface expression of erythropoietin receptor. *Mol Cell* 2001;8:1327–1338.
88. Gross AW, Lodish HF: Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *J Biol Chem* 2006;281:2024–2032.
89. Jelkmann W: The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (Epo) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rhEpo and NESP. *Eur J Haematol* 2002;69:265–274
90. Sinclair AM, Coxon A, McCaffery I, Kaufman S, Paweletz K, Liu L, Busse L, Swift S, Elliott S, Begley CG: Functional erythropoietin receptor is undetectable in endothelial, cardiac, neuronal, and renal cells. *Blood* 2010;115:4264–4272.
91. Elliott S, Busse L, Swift S, McCaffery I, Rossi J, Kassner P, Begley CG: Lack of expression and function of erythropoietin receptors in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2733–2745.
92. O Asada N, Takase M, Nakamura J, Oguchi A, Asada M, Suzuki N, Yamamura K, Nagoshi N, Shibata S, Rao TN, Fehling HJ, Fukatsu A, Minegishi N, Kita T, Kimura T, Okano H, Yamamoto M, Yanagita M: Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 2011;121:3981–3990.
93. Locatelli F, Del VL: An expert opinion on the current treatment of anemia in patients with kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:495–503.
94. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T: Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116:4754–4761.
95. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K: Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobinsurvival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:727–736.
96. Besarab A, Hörl WH, Silverberg D: Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist* 2009;14 (suppl 1):22–33.
97. Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, Gaber R, Katzir Z, Konen E, Kushnir T, Girelli D, Campostrini N, Fibach E, Goitein O: Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol* 2012;89:87–93
98. Winnicki M, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P, Accurso V, Olson E, Davison D, Somers VK. Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2004 Sep;17(9):783-6
99. Félez M, Grau N, Ruiz A, Guardiola E, Sanjuas C, Estirado C, Navarro-Muñoz M, Pascual A, Orozco-Levi M, Gea J. Increased Urinary Erythropoietin Excretion in Severe Sleep Apnea-Hypoapnea Syndrome: The Effect of CPAP. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 May;54(5):255-259.
100. Z. Ehsan, S.L. Ishman, Pediatric Obstructive Sleep Apnea, *Otolaryngol Clin North Am*. 49 (2016) 1449-1464. doi: 10.1016/j.otc.2016.07.001.
101. A.C. Bitners, R. Arens, Evaluation and Management of Children with Obstructive

- Sleep Apnea Syndrome, 198 Lung (2020) 257-270. doi: 10.1007/s00408-020-00342-5
102. G.K. Mousailidis, V.A. Lachanas, C.E. Skoulakis, A. Sakellariou, S.T. Exarchos, A.G. Kaditis, J.G. Bizakis, Cross-cultural adaptation and validation of the Greek ΣAAY-18 questionnaire in children undergoing polysomnography, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 78 (2014) 2097-2102.
 103. V.A. Lachanas, G.K. Mousailidis, C.E. Skoulakis, N. Papandreou, S. Exarchos, E.I., Alexopoulos, J.G. Bizakis, Validation of the Greek OSD-6 quality of life questionnaire in children undergoing polysomnography, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 78 (2014) 1342-1347.
 104. D. Gozal, Serum, urine, and breath related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real?, *Curr Opin Pulm Med.* 18 (2012) 561-567.
 105. G.K. Mousailidis, V.A. Lachanas, A. Vasdeki, E.I. Alexopoulos, A.G. Kaditis, E. Petinaki, N.A.A. Balatsos, J.G. Bizakis, C.E. Skoulakis, Urine concentrations changes of cysteinyl leukotrienes in non-obese children with obstructive sleep apnea undergoing adenotonsillectomy, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 115 (2018) 149-152
 106. B. McGrath, J. Lerman, Pediatric sleep-disordered breathing: an update on diagnostic testing, *Curr Opin Anaesthesiol.* 30 (2017) 357-361.
 107. K.U. Eckardt, W. Hartmann, U. Vetter, F. Pohlandt, R. Burghardt, A. Kurtz, Serum immunoreactive erythropoietin of children in health and disease, *Eur J Pediatr.* 149 (1990) 459-464.
 108. H. Donato, Erythropoietin: an update on the therapeutic use in newborn infants and children, *Expert Opin Pharmacother.* 6 (2005) 723-34
 109. M. Winnicki, A. Shamsuzzaman, P. Lanfranchi, V. Accurso, E. Olson, D. Davison, V.K. Somers, Erythropoietin and obstructive sleep apnea, *Am J Hypertens.* 17 (2004) 783-786.
 110. X.B. Zhang, Y.M. Zeng, H.Q. Zeng, H.P. Zhang, H.L. Wang, Erythropoietin levels in patients with sleep apnea: a meta-analysis, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 274 (2017) 2505-2512.
 111. W.E. Fleming, A. Ferouz-Colborn A, M.K. Samoszuk, A. Azad, J. Lu, J.D. Riley, A.B. Cruz, S. Podolak, D.J. Clark, K.R. Bray, P.C. Southwick, Blood biomarkers of endocrine, immune, inflammatory, and metabolic systems in obstructive sleep apnea., *Clin Biochem.* 49 (2016) 854-861.
 112. W.E. Fleming, J.E.C. Holty, R.K. Bogan, D. Hwang, A.S. Ferouz-Colborn, R. Budhiraja, S. Redline, E. Mensah-Osman, N.I. Osman, Q. Li, A. Azad, S. Podolak, M.K. Samoszuk, A.B. Cruz, Y. Bai, J. Lu, J.S. Riley, P.C. Southwick, Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea, *Nat. Sci. Sleep.* 10 (2018) 159–167.
 113. R.B. Berry, R. Budhiraja, D.J. Gottlieb, D. Gozal, C. Iber, V.K. Kapur, C.L. Marcus, R. Mehra, S. Parthasarathy, S.F. Quan, S. Redline, K.P. Strohl, S.L. Davidson Ward, M.M. Tangredi, Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine., *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 8 (2012) 597–619.
 114. C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chesson, S.F. Quan, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st edition. City: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

115. E. Pangou, C. Befani, I. Mylonis, M. Samiotaki, G. Panayotou, G. Simos, P. Liakos, HIF-2 α phosphorylation by CK1 δ promotes erythropoietin secretion in liver cancer cells under hypoxia., *J. Cell Sci.* 129 (2016) 4213–4226.
116. C.M. Baldassari, S. Choi, Mild Obstructive Sleep Apnea in Children: What is the Best Management Option?, *Laryngoscope*. (2018) doi: 10.1002/lary.27157
117. Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, Finder JD, Kissel J, et al. Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018 Oct. 142 (Suppl 2).