

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

**«Δείκτες φλεγμονής σε εξαιρεθέντα αδενοειδικό και
αμυγδαλικό ιστό παιδιών με αποφρακτική διαταραχή
της αναπνοής στον ύπνο»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Σ. ΧΑΪΔΑΣ
Ιατρός**

Λάρισα 2010

Τριμελής Επιτροπή

Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ (επιβλέπων)

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗΣ

Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Γ. ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής

Επταμελής Επιτροπή

Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ (επιβλέπων)

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗΣ

Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Γ. ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής

Α. ΓΕΡΜΕΝΗΣ

Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας

Γ. ΜΠΙΖΑΚΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Η. ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Βιομαθηματικών - Βιομετρίας

Ζ. ΔΑΝΙΗΛ

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

Βιογραφικό σημείωμα	6
Συντομογραφίες	17
Πρόλογος	18
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
1. Εισαγωγή	22
1.1. Ορισμοί	22
1.2. Ιστορική αναδρομή	23
2. Επιδημιολογία	25
2.1. Συχνότητα ροχαλητού	25
2.2. Συχνότητα ΣΑΑΥ	27
3. Παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ	29
3.1. Εισαγωγή	29
3.2. Ανατομικοί παράγοντες και παθοφυσιολογία ΣΑΑΥ	30
3.3. Λειτουργικοί παράγοντες και παθοφυσιολογία ΣΑΑΥ	34
3.4. Ο ρόλος των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων	42
3.5. Άλλοι παράγοντες κινδύνου	43
4. Ανατομία – φυσιολογία και αίτια διόγκωσης φαρυγγικής και παρίσθμιων αμυγδαλών	45
4.1. Ανατομία	45
4.2. Φυσιολογία	47
4.3. Αίτια διόγκωσης φαρυγγικής και παρίσθμιων αμυγδαλών	48
5. Κλινική εικόνα του ΣΑΑΥ	49
5.1. Συμπτώματα	49
5.2. Επιπλοκές	51
6. Διάγνωση του ΣΑΑΥ	61
6.1. Ιστορικό και κλινική εξέταση	61
6.2. Μέθοδοι εκτίμησης του ανώτερου αεραγωγού	66
6.3. Ηχογράφηση ή βιντεοσκοπήση	68
6.4. Παλμική οξυμετρία	69
6.5. Πολυκαταγραφική μελέτη σύντομου μεσημβρινού ύπνου	70
6.6. Καρδιαναπνευστική μελέτη κατ' οίκον	71
6.7. Εργαστηριακές εξετάσεις	72
6.8. Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου	72
6.9. Σύνοψη	77
7. Θεραπεία του ΣΑΑΥ	78
7.1. Χειρουργική θεραπεία	78
7.2. Μη χειρουργική θεραπεία	82
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	88
1. Υπόθεση της διατριβής	89
2. Υλικό και μέθοδοι	92
2.1. Υπόθεση 1 ^η	92
2.2. Υπόθεση 2 ^η	95
3. Αποτελέσματα	102
3.1. Υπόθεση 1 ^η	102
3.2. Υπόθεση 2 ^η	107

4. Συζήτηση	115
5. Συμπεράσματα	122
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	123
1. Ελληνική	124
2. Αγγλική	126
Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	128

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

Όνοματεπώνυμο: Κωνσταντίνος Χαϊδάς

Διεύθυνση κατοικίας: Αειμνήστου 32, Τ.Κ. 41335, Λάρισα

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6974760953

Email: konchaidas@yahoo.gr

Ημερομηνία γέννησης: 19 Νοεμβρίου 1980

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Στρατιωτική θητεία: 2/2009 – 1/2010 ως ιατρός άνευ ειδικότητας

ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

Ιούλιος 2006 – σήμερα: Υποψήφιος διδάκτωρ του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Οκτώβριος 1999 – Ιούλιος 2005: Πτυχίο στην Ιατρική σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με επίδοση 7.39 / 10 (λίαν καλώς).

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ:

2007: Έπαινος καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης βιβλιογραφικής ανασκοπήσεως στο 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας για την εργασία: «Μετεγχειρητικός πόνος: σύγχρονες μέθοδοι αντιμετώπισής του».

1999: Εισαγωγή ως 4^{ος} κατά σειρά κατάταξης στην Ιατρική σχολή Α.Π.Θ. με Πανελλήνιες Εξετάσεις.

1999: Βραβείο από την Ένωση Ελλήνων Χημικών για την επίδοση στον 13^ο Πανελλήνιο Μαθητικό Διαγωνισμό Χημείας.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

Ιούνιος 2008 - Δεκέμβριος 2008: Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στη Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Ιούλιος 2007 - Ιούνιος 2008: Συνεργάτης της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Ιανουάριος 2006 - Ιούλιος 2007: Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Αγίας Λάρισας.

1 - 31 Αυγούστου 2005: Πρακτική άσκηση στο τμήμα Ωτορινολαρυγγολογίας του πανεπιστημιακού νοσοκομείου "Santariskiu" στο Vilnius Λιθουανίας, μέσω της συμμετοχής σε πρόγραμμα της I.F.M.S.A.(International Federation of Medical Students' Associations). Παρακολούθηση πολλών ωτορινολαρυγγολογικών χειρουργικών επεμβάσεων και συμμετοχή ως βοηθός σε αρκετές από αυτές, υπό την επίβλεψη του καθηγητή και των βοηθών υπεύθυνων ιατρών.

1 - 15 Ιουλίου 2005: Εθελοντική πρακτική άσκηση στα πλαίσια του προγράμματος «ιατρική απόβαση στα ακριτικά νησιά» στο Γενικό Νοσοκομείο της Κω. Απόκτηση εξειδικευμένων γνώσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας εστιάζοντας στις λειτουργίες της Ω.Ρ.Λ. κλινικής του νοσοκομείου σε καθημερινή βάση και παρακολούθηση των εργασιών των εξωτερικών ιατρείων της Ω.Ρ.Λ.

1 - 15 Αυγούστου 2004: Εθελοντική πρακτική άσκηση στα πλαίσια του προγράμματος «ιατρική απόβαση στα ακριτικά νησιά» στο Κέντρο Υγείας Αρχάγγελου Ρόδου. Παρακολούθηση των εργασιών του Κέντρου Υγείας και του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών.

1 - 15 Ιουλίου 2003: Εθελοντική πρακτική άσκηση στα πλαίσια του προγράμματος «ιατρική απόβαση στα ακριτικά νησιά» στο Κέντρο Υγείας Νεάπολης Λασιθίου Κρήτης. Απόκτηση γνώσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:

1. Kaditis AG, Alexopoulos E, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Tsilioni I, Kiropoulos TS, Zintzaras E, Gourgoulialis K. "Urine concentrations of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing". Chest. 2009 Jun; 135(6):1496-501.
2. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Hatzi F, Chaidas K, Kostopoulou T, Tzigeroglou A, Gourgoulialis K. "Urine levels of catecholamines in Greek children with obstructive sleep- disordered breathing". Pediatr Pulmonol. 2009 Jan; 44(1):38-45.
3. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Apostolidis TI, Gourgoulialis K, Kaditis AG. "Obesity and persisting sleep apnea after adenotonsillectomy in Greek children". Chest. 2008 Dec; 134(6):1149-55.
4. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, Alexopoulos EI, Apostolidou M, Apostolidis T, Koukoulis G, Gourgoulialis K. "Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea". Chest. 2008 Aug; 134(2):324-31.

5. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, Liakos N, Chaidas K, Boultsadakis E, Apostolidis T, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. "Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children". *Pediatr Pulmonol*. 2008 Jun; 43(6):550-60.
6. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Karadonta I, Chaidas K, Gourgoulisanis K, Zintzaras E, Syrogiannopoulos GA. "Adiposity in relation to age as predictor of severity of sleep apnea in children with snoring". *Sleep Breath*. 2008 Mar; 12(1):25-31.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

Διεθνή:

1. E.I. Alexopoulos, A.G. Kaditis, E. Damani, F. Hatzi, K. Chaidas, E. Kostadima, T. Kostopoulou, A. Tzigeroglou, K. Gourgoulisanis, G. A. Syrogiannopoulos. "Urine catecholamines in children with obstructive sleep-disordered breathing". *ATS 2007 international conference*, May 18-23, San Francisco, California.
2. A. Kaditis, E. Alexopoulos, K. Chaidas, F. Hatzi, E. Kostadima, K. Gourgoulisanis, G. Syrogiannopoulos. "Preoperative parameters predicting outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep-disordered breathing in children". *17th ERS annual congress*, September 15-19, 2007, Stockholm, Sweden.
3. A. Kaditis, E. Alexopoulos, K. Chaidas, G. Ntamagka, A. Karathanasi, E. Kostadima, M. Apostolidi, E. Boultsadakis, T. Apostolidis, K. Gourgoulisanis. "Urine uric acid excretion in obese and nonobese children with obstructive sleep-disordered breathing". *18th ERS annual congress*, October 2008, Berlin, Germany.

4. E. Alexopoulos, F. Hatzi, A. Kaditis, K. Chaidas, E. Kostadima, E. Boultsadakis, K. Gourgoulisanis, G. Syrogiannopoulos. "Interleukin-6 and C-reactive protein serum levels in children with obstructive sleep-disordered breathing". 18th ERS annual congress, October 2008, Berlin, Germany.
5. A.G. Kaditis, E. Alexopoulos, K. Chaidas, M. G. Ioannou, M. Apostolidou, G. Ntamagka, T. Apostolidis, G. Koukoulis, K. Gourgoulisanis. "Cysteinyl Leukotriene Receptors in Tonsillar Tissue of Children with Obstructive Sleep Apnea". ATS 2008 international conference, May 16-21, Torondo, Canada.
6. E. Alexopoulos, A.G. Kaditis, M. Ntalapascha, K. Chaidas, A. Karathanasi, F. Hatzi, E. Liritsi, K. Papageorgiou, E. Zakynthinos, K. Gourgoulisanis. "Left Ventricle Systolic Function in Children with Obstructive Sleep-Disordered Breathing". ATS 2008 international conference, May 16-21 Torondo, Canada.
7. A. Kaditis, K. Chaidas, E. Alexopoulos, G. Ntamagka, A. Karathanasi, E. Boultsadakis, T. Kiropoulos, I. Tsilioni, K. Gourgoulisanis. "Urine concentrations of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing". ATS 2009 international conference, May 15-20 California, USA.
8. E. Alexopoulos, G. Ntamagka, E. Gougoura, K. Chaidas, A. Karathanasi, E. Kostadima, P. Liakos, A. Kaditis, K. Gourgoulisanis. "Metabolites of nitric oxide in greek children with obstructive sleep- disordered breathing". ATS 2009 international conference, May 15-20 California, USA.

Ελληνικά:

1. Ε. Παπακρίβου, Α. Γιαγλάρας, Κ. Χαϊδός, Β. Τσιμπόλη, Γ. Γεωργιάδης. «Οι παθήσεις του μαστού σε νοσοκομείο της περιφέρειας. Αναδρομική μελέτη». 11ο Παγκύπριο Χειρουργικό Συνέδριο, 13-14 Δεκεμβρίου 2008, Λευκωσία.

2. Κ. Χαϊδάς, Γ. Νταμάγκα, Α. Καραθανάση, Ε. Αλεξόπουλος, Μ. Ιωάννου, Γ. Κουκούλης, Α. Καδίτης, Κ. Γουργουλιάνης. «Υποδοχείς κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στον αμυγδαλικό ιστό παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ)». 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, 20-23 Νοεμβρίου 2008, Αλεξανδρούπολη.
3. Γ. Νταμάγκα, Κ. Χαϊδάς, Α. Καραθανάση, Ε. Αλεξόπουλος, Α. Καδίτης, Κ. Γουργουλιάνης. «Απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα παχύσαρκων και μη παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο». 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, 20-23 Νοεμβρίου 2008, Αλεξανδρούπολη.
4. Α. Καραθανάση, Μ. Νταλαπάσχα, Κ. Χαϊδάς, Γ. Νταμάγκα, Ε. Αλεξόπουλος, Ε. Ζακυνθινός, Α. Καδίτης, Κ. Γουργουλιάνης. «Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο». 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, 20-23 Νοεμβρίου 2008, Αλεξανδρούπολη.
5. Αν. Σιδηράς, Κ. Χαϊδάς, Α. Φωτόπουλος, Ζ. Καλαϊτζάκης, Κ. Τσέλιου, ΑΙ. Sidiras, Ι. Παρώδης, Μ. Μακρής. «Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ρινορραγίας στο ΚΥ-Γενικό Νοσοκομείο Κω». 33^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5 Μαΐου 2007, Αθήνα.
6. Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαϊτζάκης, Κ. Χαϊδάς, Χ. Τσεπραλίδου, Γ. Ζαχαροπούλου, Μ. Κατσικερού, Ε. Κυριακάκης. «Μελέτη ενημέρωσης νησιωτικού πληθυσμού για τους προδιαθεσικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου». 33^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5 Μαΐου 2007, Αθήνα.
7. Α. Σιδηράς, Φ. Κατσαβούνη, ΑΙ. Sidiras, Κ. Τσέλιου, Ι. Παρώδης, Κ. Χαϊδάς, Α. Καλαντζή, Μ. Κατσικερού. «Καρδιακή ανακοπή ενηλίκου και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση: νεότερα δεδομένα». 33^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5 Μαΐου 2007, Αθήνα.

8. Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαϊτζάκης, Ι. Παρώδης, Κ. Τσέλιου, Κ. Χαϊδάς, Σ. Κόκκαλη, Ν. Λυμπερόπουλος. «Βιοηθική και φοιτητές ιατρικής». 33^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5 Μαΐου 2007, Αθήνα.
9. Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαϊτζάκης, Α. Φωτόπουλος, ΑΙ. Sidiras, Ι. Παρώδης, Κ. Χαϊδάς, Μ. Γαβριηλίδης, Π. Μητσάκης, Μ. Μακρής. «Αντιμετώπιση κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης στο ΚΥ-Γενικό Νοσοκομείο Κω-ΤΕΠ». 33^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5 Μαΐου 2007, Αθήνα.
10. Σιδηράς Α, Χαϊδάς Κ, Παρώδης Ι, Τσέλιου Κ, Κατσικερού Μ, Κυριακάκης Ε. «Ολιγαιμικό shock: αντιμετώπιση». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
11. Σιδηράς Α, Παρώδης Ι, Χαϊδάς Κ, Λυμπερόπουλος Ν, Τσέλιου Κ, Τσεπραηλίδου Χ, Ζαχαροπούλου Γ. «Περιστατικά αναφυλακτικών αντιδράσεων στο Κ.Υ.-Γενικό Νοσοκομείο Κω: επιδημιολογικά χαρακτηριστικά». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
12. Σιδηράς Α, Παρώδης Ι, Χαϊδάς Κ, Τσέλιου Κ, Ζαχαροπούλου Γ, Τσεπραηλίδου Χ. «Καρκίνος του μαστού: νεότερα δεδομένα». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
13. Σιδηράς Α, Χαϊδάς Κ, Παρώδης Ι, Τσέλιου Κ, Τσεπραηλίδου Χ, Ζαχαροπούλου Γ. «Μετεγχειρητικές λοιμώξεις». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
14. Σιδηράς Α, Παρώδης Ι, Χαϊδάς Κ, Τσέλιου Κ. «Μετεγχειρητικός πόνος: σύγχρονες μέθοδοι αντιμετώπισής του». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
15. Σιδηράς Α, Λυμπερόπουλος Ν, Παρώδης Ι, Χαϊδάς Κ, Τσέλιου Κ, Κατσικερού Μ, Κυριακάκης Ε. «Διαγνωστική και θεραπευτική επείγουσα

γαστροσκόπηση». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

16. Σιδηράς Α, Λυμπερόπουλος Ν, Τσέλιου Κ, Κυριακάκης Ε, Χαϊδάς Κ, Παρώδης Ι. «Επιπλοκές του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ)». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

17. Σιδηράς Α, Χαϊδάς Κ, Παρώδης Ι, Τσέλιου Κ, Κυριακάκης Ε, Κατσικερού Μ, Τσίγγος Π. «Η ρινορραγία ως επείγον περιστατικό στο Κ.Υ.-Γενικό Νοσοκομείο Κω: επιδημιολογική καταγραφή». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

18. Σιδηράς Α, Τσίγγος Π, Παρώδης Ι, Χαϊδάς Κ, Τσέλιου Κ, Τσεπραηλίδου Χ, Ζαχαροπούλου Γ. «Κατακλίσεις: συντηρητική και χειρουργική αντιμετώπιση». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

19. Σιδηράς Α, Κατσικερού Μ, Χαϊδάς Κ, Παρώδης Ι, Τσέλιου Κ. «Νυχτερινή ενούρηση: σύμπτωμα ή ασθένεια;». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

20. Σιδηράς Α, Χαϊδάς Κ, Παρώδης Ι, Τσέλιου Κ, Κατσικερού Μ, Κυριακάκης Ε. «Ολιγαϊμικό shock: αντιμετώπιση». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

21. Σιδηράς Α, Τσέλιου Κ, Ζαχαροπούλου Γ, Τσεπραηλίδου Χ, Παρώδης Ι, Χαϊδάς Κ. «Οστεοπόρωση: νεότερα δεδομένα στην πρόληψη». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

22. Σιδηράς Α, Παρώδης Ι, Χαϊδάς Κ, Τσέλιου Κ. «Περιοχικές χημειοθεραπείες». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.

23. Σιδηράς Α, Τσέλιου Κ, Λυμπερόπουλος Ν, Παρώδης Ι, Χαϊδός Κ, Τσίγγος Π, Κυριακάκης Ε, Κατσικερού Μ. «Πρόληψη στεφανιαίας νόσου (ΣΝ): νεότερα δεδομένα». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
24. Σιδηράς Α, Τσέλιου Κ, Τσίγγος Π, Παρώδης Ι, Χαϊδός Κ, Τσίγγος Π, Κυριακάκης Ε, Λυμπερόπουλος Ν. «Τεστ Παπανικολάου: διερεύνηση στάσης κι απόψεων του γυναικείου πληθυσμού». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
25. Σιδηράς Α, Χαϊδός Κ, Τσέλιου Κ, Παρώδης Ι, Τσεπραηλίδου Χ, Ζαχαροπούλου Γ. «Φυματίωση: διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας». 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 20-22 Απριλίου 2007, Αθήνα.
26. Αν. Σιδηράς, Ζ. Καλαϊτζάκης, Α. Πετράκης, Κ. Χαϊδός, Κ. Τσέλιου, Αλ. Σιδηράς, Ν. Μαυροειδής, Μ. Μακρής. «Αντιμετώπιση του κοιλιακού άλγους στο Κ.Υ. Κω». 32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-13 Μαΐου 2006, Αθήνα.
27. Κ. Χαϊδός, Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαϊτζάκης, Ν. Λυμπερόπουλος, Χ. Τσεπραηλίδου, Γ. Ζαχαροπούλου. «Ετήσια καταγραφή περιστατικών αλλεργικών αντιδράσεων στο Κ.Υ.- Γ.Ν.Κω». 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 5-7 Μαΐου 2006, Λάρισα.
28. Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαϊτζάκης, Κ. Χαϊδός, Ν. Λυμπερόπουλος, Β. Παπαευθυμίου, Γ. Ζαχαροπούλου, Χ. Τσεπραηλίδου. «Περιστατικά τροχαίων ατυχημάτων στο Κ.Υ.- Γ.Ν. Κω». 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 5-7 Μαΐου 2006, Λάρισα.
29. Α. Σιδηράς, Κ. Χαϊδός, Ζ. Καλαϊτζάκης, Ν. Λυμπερόπουλος, Β. Παπαευθυμίου, Χ. Τσεπραηλίδου, Γ. Ζαχαροπούλου. «Το κοιλιακό άλγος ως κύριο σύμπτωμα ασθενών προσερχόμενων στο Κ.Υ.-Γ.Ν. Κω». 12^ο

Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 5-7 Μαΐου 2006, Λάρισα.

30.Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαιτζάκης, Κ. Χαϊδάς, Ν. Λυμπερόπουλος, Χ. Τούντας, Κ. Γκάσταρης. «Στατιστική μελέτη τραυμάτων στο Κ.Υ.-Γ.Ν. Κω». 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 5-7 Μαΐου 2006, Λάρισα.

31.Α. Σιδηράς, Β. Παπαευθυμίου, Κ. Χαϊδάς, Ζ. Καλαιτζάκης, Μ. Κατσικερού, Ε. Κυριακάκης, Κ. Γκάσταρης. «Επίπεδο ενημέρωσης για τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (Σ.Μ.Ν.) σε φοιτητές Σχολών Επαγγελματιών Υγείας». 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 5-7 Μαΐου 2006, Λάρισα.

32.Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαιτζάκης, Κ. Χαϊδάς, Ε. Κυριακάκης, Μ. Κατσικερού, Κ. Γκάσταρης, Χ. Τούντας. «Διερεύνηση γνώσεων φοιτητών στις πρώτες βοήθειες και ΚΑΡ.ΠΑ.». 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 5-7 Μαΐου 2006, Λάρισα.

33.Α. Σιδηράς, Ζ. Καλαιτζάκης, Κ. Χαϊδάς, Ν. Λυμπερόπουλος, Μ. Κατσικερού, Ε. Κυριακάκης, Χ. Τούντας. «Η οξεία μέθη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Τ.Ε.Π.) επαρχιακού νοσοκομείου». 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 5-7 Μαΐου 2006, Λάρισα.

34.Γ. Σοφίδης, Χ. Σπυρίδου, Κ. Χαϊδάς, Α. Ψαθά, Φ. Ζογλοπίτης, Θ. Κοντακιώτης. «Ηλεκτροχειρουργική έναντι κρυοθεραπείας στην επεμβατική βρογχοσκόπηση στην αντιμετώπιση του βρογχογενούς καρκίνου του πνεύμονα». 10^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 14-16 Μαΐου 2004, Θεσσαλονίκη.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ:

Συμμετοχή σε περισσότερα από 85 διεθνή κι ελληνικά συνέδρια.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

Συμμετοχή ως εξεταστής πρακτικού μέρους στις εξετάσεις Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης των αποφοίτων Ι.Ε.Κ. της ειδικότητας «Ειδικός εφαρμογών Διαιτητικής» κατά τις περιόδους Μάιος – Ιούλιος 2007 και Μάιος – Ιούλιος 2008.

ΛΟΙΠΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ:

Ιούλιος 2008 – σήμερα: Ερμηνεία και σταδιοποίηση πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Ιούνιος 2007 – Δεκέμβριος 2008: Participation in the AstraZeneca Eurosmart study (D5890L00022). A Pan-European, open label, randomised study comparing the efficacy and cost-effectiveness of Sympicort Maintenance And Reliever Therapy (Sympicort SMART) using a maintenance dose of Symbicort 160/4.5 µg of 1 or 2 inhalations twice daily in the treatment of persistent asthma.

Σεπτέμβριος 2007 – Ιούνιος 2008: Συμμετοχή σε πρόγραμμα της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για έγκαιρη διάγνωση και αποκατάσταση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε κατοίκους της υπαίθρου της περιφέρειας Θεσσαλίας.

Νοέμβριος 2005 – Ιούνιος 2008: Πραγματοποίηση περισσότερων από 200 πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:

Αγγλικά: πολύ καλή γνώση (First Certificate in English)

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ:

ΣΑΑΥ: Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο
ΑΔΑΥ: Αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο
UARS: Upper Airway Resistance Syndrome (σύνδρομο αυξημένης αντίστασης ανώτερου αεραγωγού)
ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΑΝΣ: Αυτόνομο νευρικό σύστημα
ΟΑΗΙ: Obstructive Apnea - Hypopnea Index (δείκτης αποφρακτικών απνοιών - υποπνοιών)
ΑΗΙ: Apnea - Hypopnea Index (δείκτης απνοιών - υποπνοιών)
ΑΙ: Apnea Index (δείκτης απνοιών)
ΗΙ: Hypopnea Index (δείκτης υποπνοιών)
RDI: Respiratory Disturbance Index (δείκτης αναπνευστικών διαταραχών)
ODI: Obstructive Disturbance Index (δείκτης αποφρακτικών διαταραχών)
TST: Total Sleep Time (συνολική διάρκεια ύπνου)
MRI: Magnetic Resonance Imaging (μαγνητική τομογραφία)
BMI: Body Mass Index (δείκτης μάζας σώματος)
ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΜΓ: Ηλεκτρομυογράφημα
ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΗΟΓ: Ηλεκτροοφθαλμογράφημα
FRC: Functional Residual Capacity (υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα)
AASM: American Academy of Sleep Medicine (Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου)
Pcrit: Κρίσιμη πίεση σύγκλεισης του φάρυγγα
SpO₂: Κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο
PTT: Pulse Transit Time (χρόνος μετάδοσης σφυγμικού κύματος)
CRP: C - αντιδρώσα πρωτεΐνη
IL-6: Ιντερλευκίνη – 6
CysLTs: Κυστεϊνυλικά λευκοτριένια
LTR: Υποδοχείς κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων
LT1-R: Υποδοχείς κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων τύπου 1
LT2-R: Υποδοχείς κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων τύπου 2

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ) στα παιδιά περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων, από το πρωτοπαθές ροχαλητό και το σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού μέχρι το ΣΑΑΥ. Αφορά περίπου στο 10% του συνόλου των παιδιών. Ορισμένα από τα παιδιά αυτά (1-3% του συνόλου) πάσχουν από ΣΑΑΥ, ενώ τα υπόλοιπα (7-9%) εμφανίζουν πρωτοπαθές ροχαλητό. Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπόπνοια) και/ή διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια). Η διακοπή της ροής αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων και υποξαιμία, ενώ επηρεάζει και τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου.

Η παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά είναι ακόμη ελάχιστα κατανοητή. Φαίνεται πως διάφοροι ανατομικοί παράγοντες (συχνότερα οι υπερτροφικές αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις) επιδρούν σε έναν αεραγωγό, τα τοιχώματα του οποίου έχουν την τάση να συμπιέζονται, με αποτέλεσμα να προκαλούνται αποφρακτικά φαινόμενα. Τα παιδιά με ΑΔΑΥ εμφανίζουν ημερήσια και νυχτερινά συμπτώματα, σημαντικότερα από τα οποία είναι το καθ' ἑξιν ροχαλητό, η εργώδης αναπνοή και οι άπνοιες στον ύπνο. Το ΣΑΑΥ είναι δυνατόν να συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές προσβάλλοντας το ΚΝΣ, το καρδιαγγειακό και μεταβολικό σύστημα και τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών, με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη ποιότητα ζωής. Μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι η ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ενώ η θεραπεία είναι συνήθως χειρουργική (συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή).

Το ΣΑΑΥ όπως γίνεται κατανοητό είναι σημαντική νοσολογική οντότητα στην παιδική ηλικία και είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση επιπλοκών σε διάφορα συστήματα. Για το λόγο αυτό έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία του, ώστε να προληφθούν ή να εξλειφθούν οι επιπτώσεις του στα παιδιά. Είναι λοιπόν φανερό η ανάγκη πλήρους κατανόησης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού, που είναι υπεύθυνος για την εμφάνισή του στα παιδιά, με σκοπό την επακόλουθη

εύρεση αποτελεσματικότερων και μη επεμβατικών μεθόδων θεραπείας. Αν και το ΣΑΑΥ αποτελεί φαινομενικά ένα πλήρως μηχανικό πρόβλημα, πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τοπική και συστηματική φλεγμονή για συμμετοχή στην παθοφυσιολογία του. Στην παρούσα διατριβή αντικείμενο μελέτης αποτελεί ο ρόλος των κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων στην εμφάνιση και διατήρηση της φλεγμονής, τα οποία όπως είναι γνωστό αποτελούν μείζονες μεσολαβητές της φλεγμονής στον ανώτερο αεραγωγό, ιδιαίτερα στο άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα.

Στο σημείο αυτό όμως αισθάνομαι πραγματικά την ανάγκη να εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη σε ορισμένους καταξιωμένους δασκάλους και συναδέλφους, χωρίς την ουσιαστική συμβολή των οποίων θα ήταν αδύνατη η πραγματοποίηση αυτής της διατριβής.

Καταρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Πνευμονολογίας και Πρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, ο οποίος με ιδιαίτερη φροντίδα, υπομονή κι επιμονή με ενθάρρυνε να ασχοληθώ γενικά με την επιστημονική έρευνα και υπήρξε ουσιαστικός αρωγός καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου για την εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στον Καθηγητή Ω.Ρ.Λ. του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Θεοχάρη Αποστολίδη και στον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Γεώργιο Κουκούλη για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράστασή τους, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Παιδίατρο – Παιδοπνευμονολόγο κύριο Αθανάσιο Καδίτη, ο οποίος υπήρξε ο σημαντικότερος καθοδηγητής μου στη σύλληψη της ιδέας της παρούσας διατριβής και συνέβαλλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση, τόσο του ερευνητικού, όσο και του συγγραφικού σκέλους της.

Ευχαριστώ τέλος τον Επιμελητή Α' της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας κύριο Εμμανουήλ Αλεξόπουλο για την πολύπλευρη βοήθεια που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειας αυτής, καθώς και την Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής κ. Μαρία Ιωάννου για τη συμβολή της στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Στους γονείς μου, Σεραφείμ και Ιωάννα...

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Το **σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ)** στα παιδιά αποτελεί διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα πλήρη (άπνοια) ή μερική απόφραξη (υπόπνοια) του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου. Η διακοπή της ροής του αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων και υποξαιμία, ενώ επηρεάζει και τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου (1). Ο όρος **αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ)** στην παιδική ηλικία έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει ένα φάσμα διαταραχών που εκτείνεται από το πρωτοπαθές ροχαλητό και το σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού ως το ΣΑΑΥ (2). Το καθ' ἑξιν ροχαλητό είναι η πιο κοινή κλινική εκδήλωση των διαταραχών αυτών (3, 4).

Ροχαλητό ή ρεγχασμός. Πρόκειται για ήχο εισπνευστικό που παράγεται από δονήσεις της σταφυλής, της μαλακής υπερώας, της γλώσσας και των άλλων μαλακών μορίων της εισόδου του στοματοφάρυγγα. Ο όρος **πρωτοπαθές ροχαλητό** περιγράφει την παρουσία ροχαλητού χωρίς παθολογικά ευρήματα (όπως άπνοια ή υπόπνοια, υποαερισμό, υποξαιμία, υπερκαπνία, μεγάλο αριθμό αφυπνίσεων, διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου ή ημερήσια συμπτώματα), εκτός από αυτά που αποδίδονται άμεσα στην υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών (3).

Το **σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού (UARS - Upper Airway Resistance Syndrome)** χαρακτηρίζεται από νυχτερινό ροχαλητό, αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού κατά την εισπνοή αέρα (εργώδης αναπνοή) και υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία λόγω συχνών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών αφυπνίσεων και κατακερματισμό της αρχιτεκτονικής του ύπνου, αλλά χωρίς να παρατηρούνται αποφρακτικές άπνοιες, υποξαιμία και υπερκαπνία (5).

Άπνοια. Είναι η απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα. Στην *κεντρικού τύπου άπνοια* παρατηρείται μη επαρκής διέγερση των αναπνευστικών μυών από το αναπνευστικό κέντρο με αποτέλεσμα τη διακοπή της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα και την απουσία

αναπνευστικής προσπάθειας ή κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Στην *αποφρακτικού τύπου άπνοια* η διακοπή της ροής αέρα από τις ανώτερες αεροφόρες οδούς οφείλεται σε σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού παρά τη συνεχιζόμενη σύσπαση των αναπνευστικών μυών (θώρακα, κοιλιάς). Στη *μικτού τύπου άπνοια* συνυπάρχει κεντρική και αποφρακτική άπνοια χωρίς να παρεμβάλλεται ανάμεσά τους φυσιολογική αναπνοή. Συνυπάρχει δηλαδή μειωμένη αποστολή νευρικών ώσεων προς τους αναπνευστικούς μύες και απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.

Υπόπνοια. Είναι η μείωση της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα κατά τουλάχιστον 50%, η οποία συνοδεύεται από αποκορεσμό κατά τουλάχιστον 4% ή ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση. Μπορεί επίσης να ταξινομηθεί σε κεντρική, αποφρακτική και μικτή (6).

Υποαερισμός. Χαρακτηρίζεται η μείωση του κυψελιδικού αερισμού κάτω από το ελάχιστο επίπεδο που είναι απαραίτητο για να διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα οι μερικές πιέσεις του διοξειδίου του άνθρακα και δευτερευόντως του οξυγόνου στο αίμα. Στον *μη αποφρακτικού τύπου (κεντρικό) υποαερισμό*, ο ανεπαρκής αερισμός οφείλεται σε ανεπαρκές ερέθισμα από το ΚΝΣ προς τα νεύρα των αναπνευστικών μυών (π.χ. νευρομυϊκές διαταραχές). Ο *αποφρακτικού τύπου υποαερισμός* χαρακτηρίζεται από μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού που οδηγεί σε ανεπαρκή πνευμονικό αερισμό, παρά τις φυσιολογικές ή αυξημένες νευρικές ώσεις του ΚΝΣ προς τους αναπνευστικούς μύες.

1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη αναφορά αναπνευστικών διαταραχών συνδεδεμένων με τον ύπνο σε παιδιά έγινε το 1836 (7), όταν ο Charles Dickens στο βιβλίο του 'The Posthumous Papers of the Pickwick Club' περιέγραψε ένα δεκάχρονο υπέρβαρο αγόρι που περνούσε τον περισσότερο χρόνο του κοιμώμενο, περιγραφή όμοια με πρόσφατες αναφορές ασθενών με ΣΑΑΥ. Το 1889 ο Hill συσχέτισε το ροχαλητό με την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και πρότεινε ως θεραπεία την αμυγδαλεκτομή και την αδενοειδεκτομή (8). Το 1892 ο William Osler στο ιατρικό του εγχειρίδιο περιέγραψε το ΣΑΑΥ στα παιδιά, αναφέροντας τα ημερήσια συμπτώματα και τις ιδιαίτερες διαταραχές

στη μορφή του ύπνου αυτών των παιδιών (9). Πέρασαν 64 χρόνια μέχρι οι Spector και Bautista να επισημάνουν ότι τα παιδιά με υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών κινδυνεύουν από διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (10).

Τη δεκαετία του 1960 αρκετές αναφορές περιέγραψαν παιδιά στα οποία η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού συσχετίστηκε με την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης (11-13). Οι αναφορές αυτές οδήγησαν στην αναγνώριση του ΣΑΑΥ και στη διεξαγωγή μελετών σχετικών με την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία και τη θεραπεία του. Ο όρος «αποφρακτική άπνοια στον ύπνο» εισήχθη στη βιβλιογραφία το 1965. Μέχρι το 1975 οι αναφορές στην αποφρακτική άπνοια στον ύπνο στα παιδιά έδιναν έμφαση στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης ως επιπλοκής της διαλείπουσας υποξίας. Από το 1976 εμφανίζεται στη βιβλιογραφία η άποψη ότι το σύνδρομο αφορά πολύ περισσότερα παιδιά από αυτά που εμφάνιζαν σοβαρές επιπλοκές (14). Την ίδια χρονιά ο Guilleminault (15) κατέγραψε την πρώτη σειρά 8 παιδιών με ΣΑΑΥ, διαγνωσμένο με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στη συνέχεια ο ίδιος συγγραφέας (16) δημοσίευσε μια σειρά 50 παιδιών κι εφήβων με ΣΑΑΥ, συμπεραίνοντας ότι το σύνδρομο δεν ήταν τόσο σπάνιο όσο θεωρούνταν έως τότε. Ακολούθησαν κι άλλες μεγάλες σειρές περιστατικών (17), ενώ η πρώτη μελέτη με ομάδα ελέγχου από φυσιολογικά παιδιά που αφορούσε τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία δημοσιεύθηκε το 1984 (18). Παρά τα 35 περίπου έτη που παρήλθαν από την αρχική περιγραφή του ΣΑΑΥ, μόλις το 2002 δημοσιεύθηκαν κάποιες στοιχειώδεις θέσεις ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπισή του (3).

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το ΣΑΑΥ στα παιδιά εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, από τη νεογνική έως και την εφηβική. Πιστεύεται ότι είναι συχνότερο στην προσχολική ηλικία (3 - 6 ετών), γιατί τότε η φαρυγγική και οι παρίσθμιες αμυγδαλές είναι μεγαλύτερες σε μέγεθος, συγκριτικά με το εύρος του ανώτερου αεραγωγού (19). Το πρωτοπαθές ροχαλητό και το ΣΑΑΥ αποτελούν τις δύο ακραίες κλινικές καταστάσεις ενός ευρέος φάσματος αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού.

2.1. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΡΟΧΑΛΗΤΟΥ

Όσον αφορά το καθ' έξιν ροχαλητό, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σε διάφορες χώρες, οι περισσότερες από τις οποίες συγκέντρωσαν στοιχεία από ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από γονείς. Η συχνότητα του ροχαλητού σε παιδιά διαφόρων ηλικιών κυμαίνεται από 2,4% έως 34,5% (20) (Πίνακας 1). Στη Θεσσαλία, σε μελέτη που έγινε σε 3.680 παιδιά ηλικίας 1-18 ετών βρέθηκε ότι καθ' έξιν ροχαλητό (κάθε βράδυ) εμφάνιζε το 4,2% των παιδιών (21). Τα αποτελέσματα των μελετών παρουσιάζουν ετερογένεια, πιθανώς λόγω των διαφορών στον ορισμό του καθ' έξιν ροχαλητού και στην υποκειμενική εκτίμηση του συμπτώματος από τους γονείς. Μετά-ανάλυση των αποτελεσμάτων όλων των μελετών έδειξε ότι η μέση συχνότητα εμφάνισης του καθ' έξιν ροχαλητού στα παιδιά είναι 7,45% (20). Η πλειοψηφία των παιδιών με ροχαλητό δεν εμφανίζει ΣΑΑΥ (22). Φαίνεται ότι τα μεγαλύτερα παιδιά (σχολικής ηλικίας) είναι λιγότερο πιθανό σε σχέση με τα μικρότερα (προσχολικής ηλικίας) να ροχαλίζουν (23, 24). Όμως η συχνότητα του ροχαλητού σε εφήβους και ενήλικες είναι μεγαλύτερη από εκείνη σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας (25), υποδηλώνοντας ότι η συχνότητα του ροχαλητού αυξάνεται μετά από κάποια ηλικία. Σύμφωνα πάντως με τη μετά-ανάλυση των Lumeng και Chervin δεν υπάρχει συσχέτιση ηλικίας - συχνότητας στα παιδιά, όσον αφορά γενικά τα συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο (20).

Πίνακας 1. Συχνότητα καθ' ἑξιν ροχαλητού με βάση τον ορισμό του.

Ορισμός	Αριθμός παιδιών	Τόπος διεξαγωγής	Ηλικία	Συχνότητα (%)
Κάθε βράδυ	3.680	Ελλάδα	1-18 έτη	4,2
	1.211	Τουρκία	6-13 έτη	2,4
	895	Ιταλία	3-11 έτη	4,9
	325	Σουηδία	4 έτη	6,2
Σχεδόν κάθε βράδυ	1.014	Η.Π.Α.	13-16 έτη	6,0
≥6 ημ/βδομ	3.047	Χονγκ Κονγκ	6-12 έτη	10,9
>4 ημ/βδομ	985	Αυστραλία	4-12 έτη	15,2
≥4 ημ/βδομ	974	Αυστραλία	2-5 έτη	10,5
≥κάθε 2 ^η νύκτα	200	Σιγκαπούρη	6,4±4 έτη	14,5
Τις περισσότερες νύκτες	1.008	Ταϊλάνδη	6-13 έτη	8,5
	782	Μ. Βρετανία	4-5 έτη	12,1
	782	Μ. Βρετανία	4-5 έτη	11,4
	755	Ταϊλάνδη	9-10 έτη	6,9
>μισό χρόνο	1.038	Η.Π.Α.	2,0-13,9 έτη	17,1
>3 ημ/βδομ	10.279	Σιγκαπούρη	4-7 έτη	6,0
	1.198	Τουρκία	3-11 έτη	3,3
≥3 ημ/βδομ	5.728	Η.Π.Α.	5-7 έτη	11,7
	3.871	Κορέα	15-18 έτη	11,2
	2.900	Ιράν	11-17 έτη	7,9
	1.844	Σουηδία	5-7 έτη	7,5
	944	Η.Π.Α.	2 βδομ-2 έτη	5,3
Συχνά (often)	25.703	Γαλλία	17-20 έτη	4,6
	2.209	Ιταλία	10-15 έτη	5,6
	2.147	Τουρκία	5-13 έτη	7,0
	1.784	Τουρκία	4-17 έτη	4,1
	1.615	Ιταλία	6-13 έτη	7,3
	454	Ισλανδία	6 μήνες-6 έτη	3,2
	447	Ιταλία	3-6 έτη	34,5
	190	Γαλλία	5-6 έτη	10,0
	100	Ισπανία	12-16 έτη	14,8
Συχνά (frequently)	1.494	Η.Π.Α.	4-11 έτη	10,5
	1.144	Γερμανία	9,6±0,7 έτη	10,1
	976	Πορτογαλία	6-11 έτη	8,8
Μερικές φορές	245	Μ. Βρετανία	0-10 έτη	27,0
≥1 ημ/βδομ	850	Η.Π.Α.	8-11 έτη	17,0
Ναι/όχι (έντονο)	3.045	Βέλγιο	6-13 έτη	2,5
Ναι/όχι	1.650	Αυστραλία	0-17 έτη	14,2
	200	Ρωσία	2-4 μήνες	5,0
Ναι/όχι (τις τελευταίες 2 βδομάδες)	1.585	Ν. Ζηλανδία	1-6 μήνες	26,1
	179	Ταϊβάν	10-19 έτη	26,3
	141	Η.Π.Α.	4-8 μήνες	12,0
Μη διαθέσιμος	5.979	Κίνα	2-12 έτη	5,6

Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5(2):242-52.

2.2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΑΑΥ

Καθ' ἑξίν ροχαλητό εμφανίζει το 83-100% των παιδιών με ΣΑΑΥ (26) και με βάση τα προηγούμενα μπορεί να υπολογιστεί κατά προσέγγιση η μέγιστη συχνότητα του ΣΑΑΥ. Οι περισσότερες μελέτες έχουν καταγράψει παραπλήσια συχνότητα του ΣΑΑΥ, περίπου 2% (0,7-2,9%) (20) και στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται περιληπτικά οι κυριότερες από αυτές. Με βάση μια μελέτη που έγινε στη Θεσσαλία μπορούμε να πούμε ότι η συχνότητα του ΣΑΑΥ (AHI > 5 επεισόδια/ώρα) στα παιδιά της χώρας μας είναι 4,3% (21). Ωστόσο στις εργασίες αυτές, ο αριθμός των παιδιών που μελετήθηκαν με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ήταν μικρός και τα παιδιά αυτά ήταν μικρό ποσοστό από το συνολικό δείγμα ατόμων με ροχαλητό. Συνυπολογίζοντας και την απουσία ομοφωνίας για το εύρος των φυσιολογικών ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (1), προκύπτει το συμπέρασμα ότι η πραγματική συχνότητα του ΣΑΑΥ δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί με ακρίβεια.

2.2.1. Επίδραση του φύλου στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Σε αντίθεση με τους ενήλικες όπου το ΣΑΑΥ είναι συχνότερο στους άνδρες (27), στα παιδιά δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των δύο φύλων (24, 28, 29). Αυτό ίσως συμβαίνει λόγω μικρότερης επίδρασης των ορμονών του φύλου κατά την προεφηβική ηλικία, αλλά και λόγω του κυρίαρχου ρόλου του μεγέθους της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών στην παθογένεια του ΣΑΑΥ στα παιδιά. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι στη μετά-ανάλυση των Lumeng και Chervin (20) διαπιστώθηκε ότι το ΣΑΑΥ παρατηρείται συχνότερα στα αγόρια.

2.2.2. Επίδραση της φυλής στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Το ΣΑΑΥ εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά αφροαμερικανικής καταγωγής σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (20, 29, 30) (πιθανώς λόγω σωματικών και κοινωνικοοικονομικών διαφορών) και με 3-5 φορές μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά με ιστορικό προωρότητας σε σύγκριση με τελειόμηνα (30). Επίσης με βάση αναφορές γονέων, τα παιδιά ισπανικής καταγωγής παρουσιάζουν συχνότερα συμπτώματα διαταραχής

αναπνοής στον ύπνο σε σχέση με τα λευκά παιδιά (31), αν και δεν έχει βρεθεί σημαντική διαφορά στο μέσο δείκτη αναπνευστικών διαταραχών (32). Μια μελέτη από τη Σιγκαπούρη αναφέρει υψηλότερο επιπολασμό του καθ' ύπνυ ροχαλητού στους Malay, συγκριτικά με τους Κινέζους και τους Ινδούς (33).

2.2.3. Επίδραση της παχυσαρκίας στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Παρόλο που η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΣΑΑΥ, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στα παχύσαρκα παιδιά συγκριτικά με εκείνα που έχουν φυσιολογικό βάρος (29), τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν φυσιολογικό ή και μειωμένο σωματικό βάρος, το οποίο συχνά αυξάνεται μετά τη θεραπεία (34).

Πίνακας 2. Ορισμός του ΣΑΑΥ ανά μελέτη και εκτιμώμενη συχνότητα στον πληθυσμό.

Κριτήρια για διάγνωση ΣΑΑΥ	Τόπος διεξαγωγής	Αριθμός παιδιών	Ηλικία	Συχνότητα (%)
AHI \geq 10	Η.Π.Α.	126	2-18 έτη	1,6
RDI \geq 10	Ισπανία	100	12-16 έτη	2,0
AHI \geq 5 ή AI \geq 1	Ελλάδα	3.680	1-18 έτη	4,3
AHI \geq 5	Η.Π.Α.	5.728	5-7 έτη	5,7
AHI \geq 5	Η.Π.Α.	850	8-11 έτη	2,5
AHI $>$ 3	Ιταλία	895	3-11 έτη	1,0
AHI $>$ 3	Τουρκία	1.198	3-11 έτη	0,9
AHI \geq 1	Ταϊλάνδη	755	9-10 έτη	1,3
AHI \geq 1	Ταϊλάνδη	1.008	6-13 έτη	0,7
AHI $>$ 1	Σιγκαπούρη	200	6,4 \pm 4 έτη	0,1
ODI \geq 5	Ιταλία	604	3-6 έτη	13,0
ODI $>$ 3	Ισλανδία	454	6 μήνες-6 έτη	2,9
Στο ανώτερο 5% όσον αφορά νυκτερινές κινήσεις, αριθμό αποκορεσμών οξυγόνου και συχνότητα σφύξεων	Μ. Βρετανία	782	4-5 έτη	0,9

Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5(2):242-52.

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο φαρυγγικός αεραγωγός σε αντίθεση με τον αεραγωγό της μύτης, του λάρυγγα και της τραχείας δεν υποστηρίζεται από οστέινο ή χόνδρινο σκελετό. Τα τοιχώματα του αεραγωγού αποτελούνται από μαλακούς ιστούς, ώστε να είναι δυνατόν να εξυπηρετείται εκτός από τη λειτουργία της αναπνοής και η κατάποση. Ο γενειογλωσσικός, ο γενειοϋοειδής, ο στερνοϋοειδής, ο στερνοθυρεοειδής και ο θυρεοειδής μυς συμβάλλουν στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής δομής και της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού.

Κατά την εισπνοή, η σύσπαση του διαφράγματος δημιουργεί αρνητική (αναρροφητική) πίεση στην περιοχή του φάρυγγα. Η αρνητική αυτή πίεση γίνεται ακόμη αρνητικότερη όταν συνυπάρχει αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Έτσι δημιουργούνται δυνάμεις που κάνουν τα τοιχώματα του φάρυγγα να συμπιέπουν με αποτέλεσμα διακοπή της ροής αέρα (αποφρακτική άπνοια) ή ελάττωσή της (αποφρακτική υπόπνοια). Το εγκεφαλικό στέλεχος ενεργοποιεί παράλληλα με τους εισπνευστικούς μύες και εκείνους που διατείνουν τα τοιχώματα του ανώτερου αεραγωγού και οι οποίοι αντιτίθενται στην αρνητική πίεση που επικρατεί εντός του φάρυγγα κατά την εισπνοή. Η συγχρονισμένη σύσπαση αυτών των μυϊκών ομάδων διατηρεί ανοικτό τον αεραγωγό και επιτρέπει την ανεμπόδιστη είσοδο αέρα στους πνεύμονες. Όταν η αντίσταση στον ανώτερο αεραγωγό αυξηθεί ή η τάση των μυών που διαστέλλουν τον φαρυγγικό αεραγωγό ελαττωθεί (ύπνος), τότε η αρνητική εισπνευστική πίεση μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και αποφρακτική υπόπνοια ή άπνοια αντίστοιχα (35).

Εφόσον τα τοιχώματα του αεραγωγού συμπέσουν και προκληθεί αποφρακτική άπνοια, οι δυνάμεις συνάφειας των βλεννογόνων των τοιχωμάτων που συμπιέπουν αποτελούν μια επιπλέον δύναμη που δρα προς την κατεύθυνση της συντήρησης της απόφραξης (36).

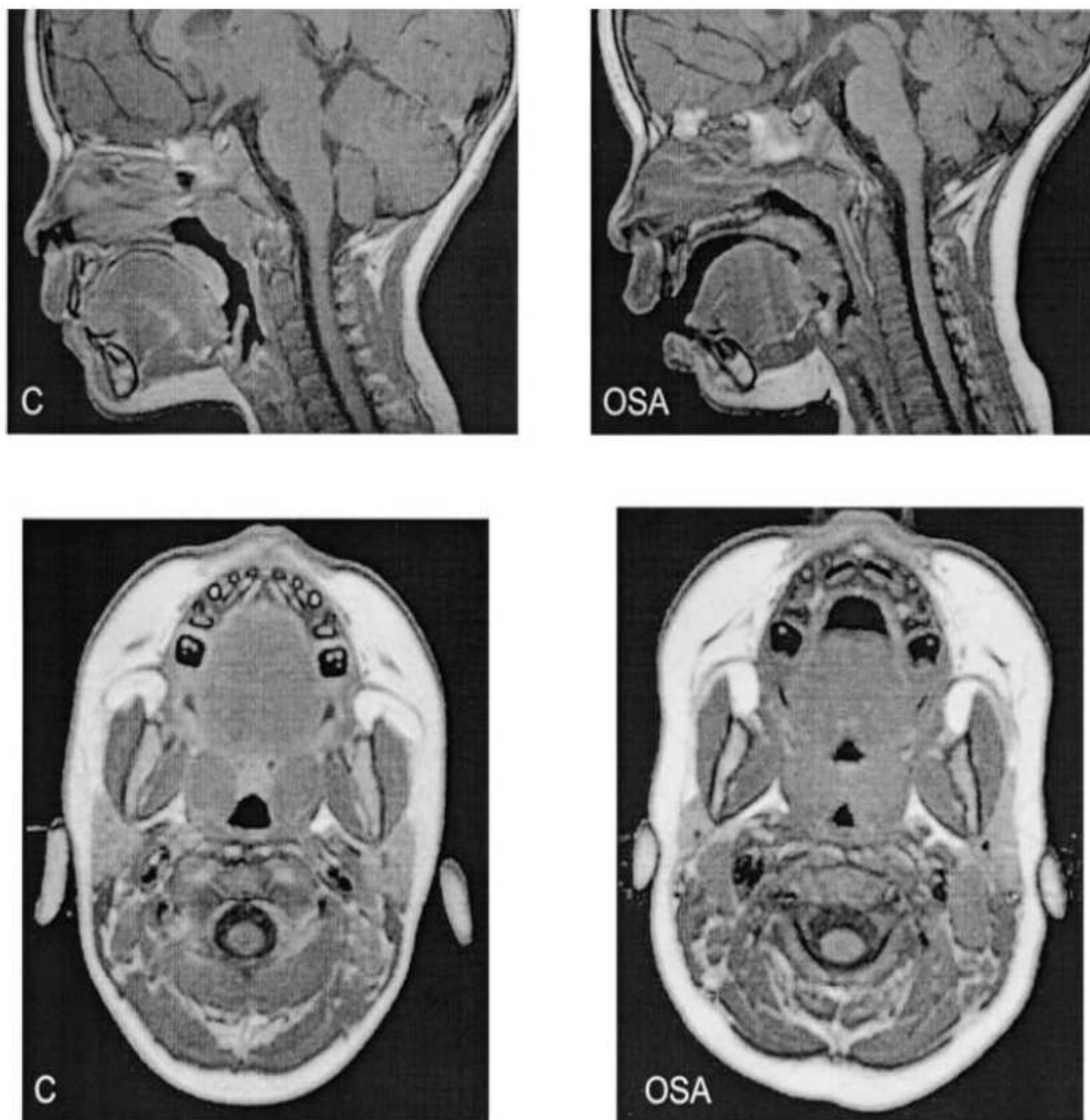
3.2. ΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΑΥ

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν ανώτερο αεραγωγό με μικρότερο εύρος σε σύγκριση με τα υγιή, τόσο κατά την εγρήγορση (37), όσο και υπό αναισθησία (38) ή παράλυση (39) όπως έχει αποδειχθεί με κεφαλομετρία (40), ακουστική ανάκλαση (37), ενδοσκόπηση (39) και μαγνητική τομογραφία (MRI) (38, 41). Ωστόσο δεν έχει γίνει ανάλογη σύγκριση με παιδιά που εμφανίζουν καθ' ἑξιν ροχαλητό. Γίνεται κατανοητό, με βάση όσα αναφέρθηκαν, ότι ανατομικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού αυξάνοντας την αντίσταση στη ροή αέρα μπορεί δυνητικά να προκαλέσουν ΣΑΑΥ στα παιδιά.

3.2.1. Διαταραχές μαλακών ιστών και αυλού φάρυγγα

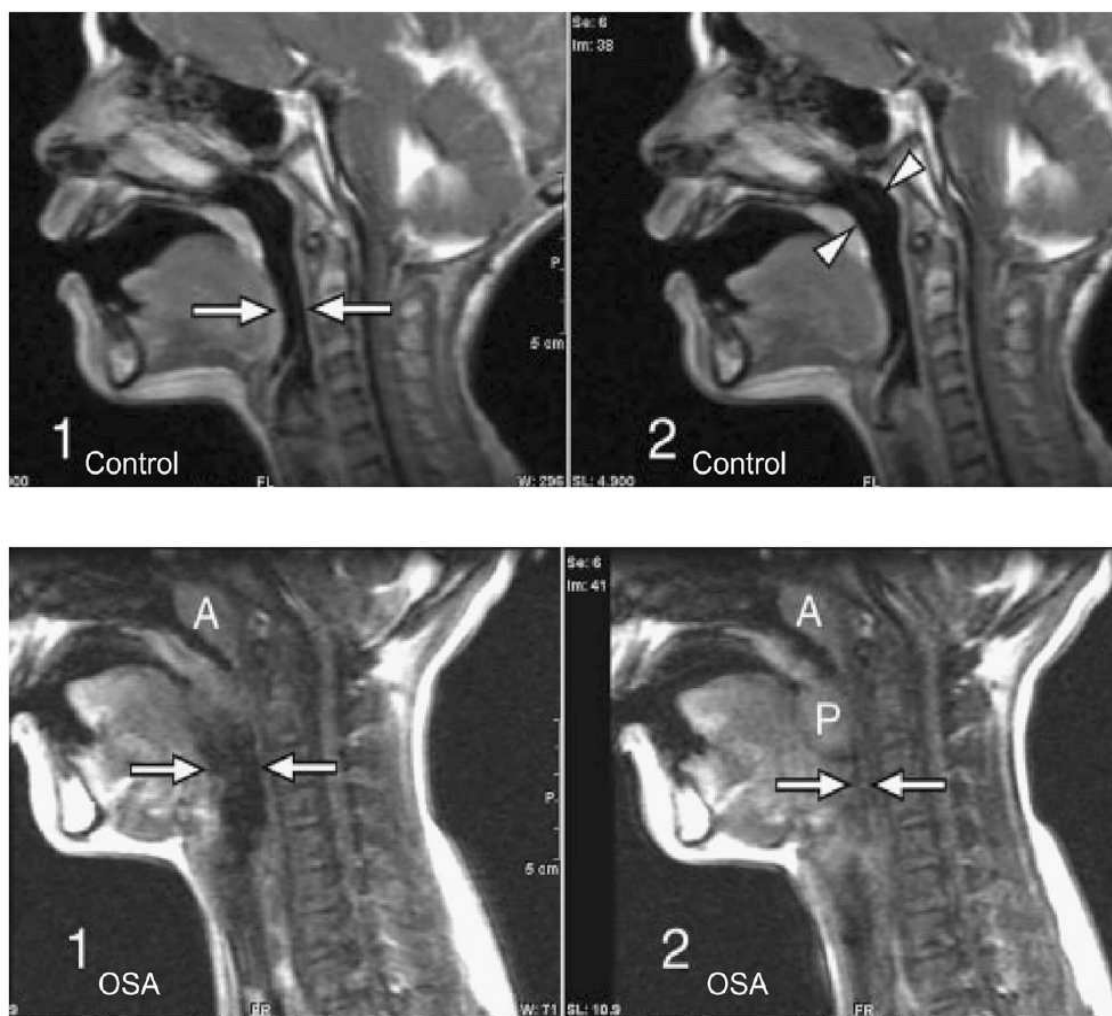
Η υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση του ΣΑΑΥ, γεγονός που επιβεβαιώνεται από το ότι πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού και βελτιώνονται μετά από αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή (42) (Εικόνα 1). Ο μεγαλύτερος επιπολασμός του ΣΑΑΥ στα παιδιά πιθανώς εμφανίζεται μεταξύ 3-6 ετών και συμπίπτει με την περίοδο που η φαρυγγική και οι παρίσθμιες αμυγδαλές έχουν το μεγαλύτερο μέγεθος αναλογικά με τα ανατομικά όρια του ανώτερου αεραγωγού, οδηγώντας σε περιορισμό του εύρους του αυλού του (19).

Σε μελέτη που έγινε σε παιδιά με ΣΑΑΥ υπό γενική αναισθησία και παράλυση των σκελετικών μυών βρέθηκε πως το σημείο που τα τοιχώματα του φάρυγγα συμπίπτουν διαλειπόντως κατά την εισπνοή είναι στο επίπεδο των αδενοειδών εκβλαστήσεων (39), ενώ στα φυσιολογικά παιδιά είναι στο επίπεδο της μαλακής υπερώας (39). Παρόλα αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν γενικά σε όλο το μήκος του φάρυγγα αυξημένη τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων (39). Στα παιδιά αυτά παρατηρείται επίσης μεγαλύτερη δυναμική εισπνευστική στένωση του αεραγωγού κατά την αναπνοή συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες (41) (Εικόνα 2). Αυτό υποδηλώνει ότι έχουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις της ενδοαυλικής πίεσης λόγω αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού και/ή αυξημένη ενδοτικότητα των τοιχωμάτων του φάρυγγα.



Εικόνα 1. Μαγνητική τομογραφία (μέση οβελιαία τομή και τομή στο επίπεδο του άξονα) σε παιδί με ΣΑΑΥ και σε φυσιολογικό παιδί. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν στενότερο ρινοφαρυγγικό (πάνω δεξιά) και στοματοφαρυγγικό αεραγωγό (κάτω δεξιά).

Εικόνα από βιβλιογραφική παραπομπή (38).



Εικόνα 2.

Πάνω: Φυσιολογικός άρρεν μάρτυρας 3 ετών. Οβελιαίες τομές από διάφορα σημεία κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου δείχνουν απουσία μεταβολής της διαμέτρου του αεραγωγού στο επίπεδο του υποφάρυγγα (βέλη στο παράθυρο 1) ή του ρινοφάρυγγα (βέλη στο παράθυρο 2).

Κάτω: Άρρεν ασθενής με ΣΑΑΥ 11 ετών. Οβελιαίες τομές από διάφορα σημεία κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου καταδεικνύουν σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού στο επίπεδο του υποφάρυγγα (βέλη στα παράθυρα 1 και 2). Οι παρίσθημες αμυγδαλές (P στο παράθυρο 2) είναι διογκωμένες και φαίνεται να μετακινούνται προς τα κάτω και έσω κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου για να αποφράξουν τον αεραγωγό (παράθυρο 2). Οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις είναι επίσης διογκωμένες (A στα παράθυρα 1 και 2).

Εικόνα από βιβλιογραφική παραπομπή (41).

3.2.2. Ο ρόλος της ρινικής απόφραξης

Στα παιδιά με ΣΑΑΥ έχει βρεθεί με τη βοήθεια πρόσθιας ρινομετρίας αυξημένη ρινική αντίσταση (43). Η ρινική αντίσταση μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της ροής αέρα χωρίς να επηρεάζεται η τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού (44), ενώ έχει εμπλακεί και σε συμπτωματικές περιπτώσεις συνδρόμου αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού (45). Η ρινική απόφραξη είναι μια συχνή αιτία αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, αν και πολλές φορές παραβλέπεται. Είναι ιδιαίτερα σημαντική στα βρέφη με υποχρεωτική ρινική αναπνοή (46). Σοβαρή ρινική απόφραξη εξαιτίας αλλεργικής ρινίτιδας, όγκων, ευμεγέθων ρινικών πολυπόδων, μεγενθυμένων ρινικών κογχών ή σκολίωσης ρινικού διαφράγματος μπορεί να προκαλέσει στοματική αναπνοή και ΣΑΑΥ (47).

3.2.3. Διαταραχές οστέινου σκελετού

Έχει παρατηρηθεί πως παιδιά με κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες όπως υποπλασία ή οπίσθια θέση της κάτω γνάθου πάσχουν συχνά από ΣΑΑΥ (48). Το προσωπικό κρανίο προστατεύει τον ανώτερο αεραγωγό και επομένως οποιαδήποτε δυσμορφία όπως ατρησία χοάνης, μικρογναθία, υποπλασία γνάθου και άλλες διαταραχές της βάσης του κρανίου, μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική απόφραξη (49).

Δυσμορφίες οστών στο επίπεδο του ρινοφάρυγγα μπορούν να μειώσουν την προσθιοπίσθια διάμετρό του και ίσως συμβάλλουν στο επίμονο ροχαλητό μετά από αδενοειδεκτομή σε μερικά παιδιά με υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής (49). Η μη φυσιολογική ραχιαίο-ουραία θέση του υοειδούς οστού συμβάλλει στην εμφάνιση αναπνευστικών διαταραχών κατά τη διάρκεια του ύπνου και γι' αυτό μερικά παιδιά παρουσιάζουν την τάση να κοιμούνται με τον αυχένα σε θέση υπερέκτασης, η οποία ανυψώνει το υοειδές οστό και προσφέρει προσωρινή ανακούφιση (49).

Όμως και η χρόνια στοματική αναπνοή στα παιδιά συχνά οδηγεί σε οστικές ανωμαλίες. Η προς τα κάτω κίνηση της κάτω γνάθου επιδρά στη φατνιοδοντική μορφολογία, με αποτέλεσμα μεγάλο υπερώιο τόξο, στενή άνω γνάθο, οπισθογναθία και αυξημένο μήκος του κατώτερου προσωπικού κρανίου. Το σύνολο των ευρημάτων αυτών έχει ονομαστεί "long face

syndrome” και παρατηρείται σε αρκετά παιδιά με ΣΑΑΥ (40). Συνεπώς, η χρόνια στοματική αναπνοή έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στην κρανιοπροσωπική ανάπτυξη, αλλά και γενικότερα στην ανάπτυξη και λειτουργία του ανώτερου αεραγωγού, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΑΑΥ.

Η συμβολή των σκελετικών ανωμαλιών στην ανάπτυξη ΣΑΑΥ σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά έχει αμφισβητηθεί από μερικές μελέτες. Ο Arens και οι συνεργάτες του (38) δε βρήκαν διαφορές μεταξύ παιδιών με ΣΑΑΥ και υγιών μαρτύρων, όσον αφορά τις διαστάσεις της άνω και κάτω γνάθου. Ωστόσο, κεφαλομετρικές μελέτες σε παιδιά με ΣΑΑΥ, που εκτίμησαν συγχρόνως τόσο το μέγεθος, όσο και τη σχετική θέση του προσωπικού κρανίου, ανέφεραν συχνή παρουσία στενότερης άνω γνάθου (50), οπίσθιας θέσης της κάτω γνάθου (40), μεγαλύτερου μήκους του κατώτερου προσωπικού κρανίου (40) και ουραίας θέσης του υοειδούς οστού (51). Μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν τις κρανιοπροσωπικές μετρήσεις με τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου εμφάνισαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (52, 53).

3.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΑΥ

Παρόλο που το ΣΑΑΥ στα παιδιά συνδέεται με υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών, δεν οφείλεται μόνο σε αυτή. Διάφορες ενδείξεις στηρίζουν την άποψη ότι ο ανατομικός παράγοντας πρέπει να συνοδεύεται από λειτουργικές διαταραχές για να εμφανίσει κάποιο παιδί ΣΑΑΥ. Κατ’ αρχάς, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν παρουσιάζουν απόφραξη στην εγρήγορση, όταν ο τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού είναι αυξημένος. Επίσης μελέτες έχουν αποτύχει να συσχετίσουν το μέγεθος του ανώτερου αεραγωγού ή των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων με το ΣΑΑΥ (53-55). Επιπλέον ένα μικρό ποσοστό παιδιών με αμυγδαλική και αδενοειδική υπερτροφία, αλλά χωρίς άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ δε θεραπεύεται με αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή (42), ενώ κάποια παιδιά με ΣΑΑΥ που θεραπεύονται αρχικά με τη χειρουργική επέμβαση, υποτροπιάζουν αργότερα στην εφηβεία (52). Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι το ΣΑΑΥ είναι πολυπαραγοντική νόσος, τα συμπτώματα της

οποίας εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα ενός συνδυασμού ανατομικών και λειτουργικών διαταραχών (Σχήμα 2).

3.3.1. Ο ρόλος του ΚΝΣ

Οι ενήλικες με ΣΑΑΥ εμφανίζουν ελαττωμένα ερεθίσματα από το ΚΝΣ προς τους αναπνευστικούς μύες κατά την εγρήγορση (56). Αυτό αποδίδεται στην παρατεταμένη υποξαιμία και υπερκαπνία κατά τη διάρκεια της νύχτας και δεν αποτελεί το πρωτοπαθές αίτιο του ΣΑΑΥ, αφού αποκαθίσταται μετά τη θεραπεία (57). Ανάλογες μελέτες σε παιδιά με ΣΑΑΥ έδειξαν φυσιολογική αναπνευστική απάντηση στην υπερκαπνία και την υποξαιμία, τόσο στην εγρήγορση (58), όσο και στον ύπνο (59). Η διαφορά αυτή μεταξύ παιδιών και ενηλίκων αποδίδεται στην απουσία παχυσαρκίας ή άλλων συνοδών νοσημάτων, καθώς και στο σχετικά μικρότερο χρονικό διάστημα νόσησης από ΣΑΑΥ. Παρόλα αυτά μπορεί να παρατηρηθούν σε παιδιά με ΣΑΑΥ ήπιες διαταραχές στις απαντήσεις σε επαναλαμβανόμενες προκλήσεις υπερκαπνίας αμέσως μετά την πρωινή αφύπνιση (60), οι οποίες συνήθως υποχωρούν στη διάρκεια της ημέρας.

Σειρά μελετών έχουν επιβεβαιώσει το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το ΚΝΣ στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Οι μύες του φάρυγγα δραστηριοποιούνται κατόπιν ερεθισμάτων όπως υποξαιμία, υπερκαπνία και υπατμοσφαιρική πίεση. Δεδομένα που δείχνουν ότι η ενεργοποίηση των μυών του ανώτερου αεραγωγού ως απάντηση στην εφαρμογή αρνητικής (υπατμοσφαιρικής) πίεσης είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης του ΚΝΣ είναι τα εξής:

- 1) Η απάντηση στην τάση σύμπτωσης του ανώτερου αεραγωγού διαφέρει πολύ στον ύπνο σε σχέση με την εγρήγορση (61), γεγονός που αποτελεί ένδειξη συμμετοχής ανώτερων κέντρων του ΚΝΣ.
- 2) Μελέτες λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού δείχνουν ενεργοποίηση κέντρων του ΚΝΣ ως απάντηση στην αρνητική ενδοαυλική πίεση του ανώτερου αεραγωγού (62).
- 3) Οι ηλεκτρομυογραφικές απαντήσεις των μυών του ανώτερου αεραγωγού στην υπερκαπνία και στο εισπνευστικό φορτίο αρνητικής πίεσης είναι παρόμοιες (63).

Τα άτομα με αποφρακτικό περιορισμό της ροής αέρα έχουν ανώτερο αεραγωγό με αυξημένη τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του (64) ή αντίσταση κατά μήκος του (65). Ο Gold (66) απέδειξε ότι τα υγιή παιδιά έχουν την ικανότητα να ανθίστανται στη σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού λόγω διατήρησης των νευρικών απαντήσεων του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο, ενώ αυτές οι δυναμικές απαντήσεις του ανώτερου αεραγωγού ελαττώνονται σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Υπάρχει η άποψη ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν διαταραχές στον κεντρικό έλεγχο της δραστηριότητας των μυών του φάρυγγα με επακόλουθο τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του (67).

Ο ρόλος του ασταθούς ελέγχου του αερισμού στη παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά δεν έχει προς το παρόν καθοριστεί πλήρως. Στα παιδιά τα αποφρακτικά επεισόδια εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στο REM στάδιο του ύπνου (68), όταν ο έλεγχος του αερισμού είναι λιγότερο σημαντικός, σε αντίθεση με τους ενήλικες, στους οποίους εμφανίζονται κυρίως στο non-REM στάδιο του ύπνου (69). Ωστόσο, η μεταβλητότητα του ΗΜΓ του γενειογλωσσικού μυός είναι μεγαλύτερη στο REM στάδιο ύπνου, μέτρια στο στάδιο 2 και μικρότερη στον ύπνο βραδέων κυμάτων (70).

3.3.2. Ο ρόλος του νευρομυϊκού τόνου του ανώτερου αεραγωγού

Όπως αναφέρθηκε, παρόλο ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ χαρακτηρίζονται από φυσιολογικά ερεθίσματα του ΚΝΣ προς τους αναπνευστικούς μύες, είναι πιθανό να είναι παθολογικός ο κεντρικός έλεγχος της νευρομυϊκής λειτουργίας του ανώτερου αεραγωγού. Οι μύες του φάρυγγα είναι επικουρικοί αναπνευστικοί και ενεργοποιούνται από ερεθίσματα όπως η υποξαιμία, η υπερκαπνία και η χαμηλή (υπατμοσφαιρική) πίεση (61). Όταν η δραστηριότητα των μυών αυτών είναι ελαττωμένη ή απύσχα, ο ανώτερος αεραγωγός είναι επιρρεπής σε σύμπτωση των τοιχωμάτων του και απόφραξη (35). Αντιστρόφως, ενεργοποίηση των μυών με υπερκαπνία (71) ή με ηλεκτρικό ερέθισμα ελαττώνει την τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού (72). Επομένως, η αύξηση του νευρομυϊκού τόνου του ανώτερου αεραγωγού ίσως είναι ένας μηχανισμός αντιστάθμισης του στενού αυλού του, ενώ η τάση των τοιχωμάτων του φάρυγγα να συμπέσουν είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βαθμό δραστηριότητας των μυών του. Πράγματι, ο μηχανισμός αντιρροπιστικής αύξησης του τόνου των μυών του ανώτερου

αεραγωγού έχει βρεθεί σε ενήλικες κατά την εγρήγορση (73), αλλά όχι και κατά τη διάρκεια του ύπνου (74). Στα παιδιά δεν έχουν γίνει παρόμοιες μελέτες λόγω των επεμβατικών μεθόδων που απαιτούνται.

Από τους μύες του ανώτερου αεραγωγού οι οποίοι συμβάλλουν στη διατήρηση της βατότητάς του, ο πιο εύκολα αξιολογήσιμος όσον αφορά τη δράση του είναι ο γενειογλωσσικός. Η δράση του γενειογλωσσικού οδηγεί σε πρόπτωση της γλώσσας (δηλαδή μετατόπιση προς τα εμπρός), αύξηση του μεγέθους του στοματοφάρυγγα και μείωση της τάσης σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού (75). Σε μελέτη της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός σε παιδιά με ΣΑΑΥ και σε φυσιολογικά παιδιά βρέθηκε ότι κατά την εγρήγορση στα πρώτα εμφανιζόταν αυξημένη δραστηριότητα του μυός (76). Η παρατήρηση αυτή πιθανώς αντικατοπτρίζει την ύπαρξη αντιρροπιστικού μηχανισμού έναντι του μερικά αποφραγμένου αεραγωγού. Με τη βοήθεια ακουστικής φαρυγγομετρίας βρέθηκε επίσης ότι τοπική αναισθησία του ανώτερου αεραγωγού μειώνει το εύρος του κατά την εγρήγορση σε παιδιά με ΣΑΑΥ σε σχέση με φυσιολογικά παιδιά, υποδηλώνοντας ότι μηχανοϋποδοχείς του βλεννογόνου αποτελούν τμήμα του αντανακλαστικού τόξου που ελέγχει τον τόνο των διατεινόντων το φάρυγγα μυών (77).

Κατά την έλευση του ύπνου η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός προοδευτικά εξασθενεί σε όλα τα παιδιά, αλλά ιδιαίτερα σε αυτά που πάσχουν από ΣΑΑΥ (74, 76), σημείο απώλειας των αντιρροπιστικών μηχανισμών. Η μείωση της δραστηριότητας του μυός στα παιδιά με ΣΑΑΥ συσχετίζεται με μείωση του εύρους του ανώτερου αεραγωγού, αύξηση της αντίστασης στη ροή αέρα και τελικά με επεισόδια απόφραξης (70). Ωστόσο ακόμα και στον REM ύπνο, ο γενειογλωσσικός μυς εξακολουθεί να εμφανίζει κάποια, έστω και μειωμένη, δραστηριότητα, γεγονός που υποδηλώνει ότι διατηρούνται, έστω μερικώς, μηχανισμοί αντιρρόπησης της αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Η συχνότερη εμφάνιση διαταραχών αναπνοής κατά τον REM ύπνο, πιθανώς σχετίζεται και με τη γενικότερη μυϊκή ατονία και τον σχετικά μικρότερο πνευμονικό όγκο που παρατηρούνται στο στάδιο αυτό (78).

Η μέτρηση της σχέσης της ενδοαυλικής πίεσης στον ανώτερο αεραγωγό και της ροής αέρα αποτελεί ένα μη επεμβατικό μέσο εκτίμησης της λειτουργίας του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο (79). Με τη βοήθεια

τέτοιων μετρήσεων αποδείχθηκε ότι τα παιδιά με καθ' ἑξιν ροχαλητό εμφανίζουν μικρότερη τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του φάρυγγα συγκριτικά με ενήλικες με καθ' ἑξιν ροχαλητό (80), κάτι που ισχύει και για τα υγιή παιδιά σε σχέση με υγιείς ενήλικες. Επιπλέον τα παιδιά καταφέρνουν να διατηρούν βατό τον ανώτερο αεραγωγό ακόμα και όταν η πίεση του αέρα είναι μικρότερη από την ατμοσφαιρική (81), ενώ έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν και εντονότερα νευρικά ερεθίσματα προς τους αναπνευστικούς μύες σε σχέση με τους ενήλικες (80). Συνεπώς, τα φυσιολογικά παιδιά είναι πιθανό να έχουν την ικανότητα να αντιρροπούν την τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού αυξάνοντας τα ερεθίσματα από το ΚΝΣ προς τους μύες του φάρυγγα. Η τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας (81), κάτι που ερμηνεύει ίσως και την αύξηση του επιπολασμού του ροχαλητού και του ΣΑΑΥ σε εφήβους και ενήλικες συγκριτικά με παιδιά προεφηβικής ηλικίας (25).

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τη βατότητα του αεραγωγού είναι ανεπαρκείς στα παιδιά με ΣΑΑΥ (82). Ωστόσο, οι μύες του φάρυγγα στα παιδιά αυτά μπορούν να ενεργοποιηθούν από εξωγενώς χορηγούμενο CO₂ (59). Είναι συνεπώς πιθανό ότι στα παιδιά με ΣΑΑΥ διατηρούνται, έστω και σε μικρότερο βαθμό, τα αντανεκλαστικά του ανώτερου αεραγωγού. Αυτό επιτρέπει τη μερική αντιρρόπηση της αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού και αποτρέπει την πλήρη σύμπτωση των τοιχωμάτων (άπνοια). Αν αυτό συνδυαστεί με αυξημένο ουδό αφύπνισης στα διάφορα ερεθίσματα όπως στο αυξημένο εισπνευστικό φορτίο και σε επακόλουθη υπερκαπνία και υποξαιμία (παθολογικός μηχανισμός αφύπνισης), οδηγεί σε παρατεταμένη μερική απόφραξη του αεραγωγού. Έτσι εξηγείται το πρότυπο του αποφρακτικού υποαερισμού που παρατηρείται στα παιδιά με ΣΑΑΥ (82) σε σύγκριση με τους ενήλικες, οι οποίοι εμφανίζουν κυρίως αποφρακτικές άπνοιες.

Συμπερασματικά, οι μύες του φάρυγγα μέσω της δράσης τους, έχουν κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου σε παιδιά με ανατομικά στενότερο ανώτερο αεραγωγό. Παιδιά με νευρομυϊκές παθήσεις που προκαλούν γενικευμένη υποτονία (π.χ. μυϊκή δυστροφία) ή υπέρτονίες (π.χ. εγκεφαλική παράλυση) εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα σοβαρής μορφής ΣΑΑΥ (83).

3.3.3. Ο ρόλος των αφύπνισεων

Κάθε αφύπνιση έχει ως αποτέλεσμα αντανακλαστική ενεργοποίηση των μυών που διατείνουν το φάρυγγα και ενεργοποίηση του ΚΝΣ, ενώ ποικίλλει από ορατή διέγερση στο ΗΕΓ έως λεπτές μεταβολές του ΑΝΣ. Η αφύπνιση οδηγεί άμεσα σε διάνοιξη τον ανώτερο αεραγωγό και βελτίωση των διαταραχών ανταλλαγής αερίων, αλλά ταυτόχρονα θεωρείται ότι προκαλεί διαταραχή της μικρο-αρχιτεκτονικής του ύπνου (84).

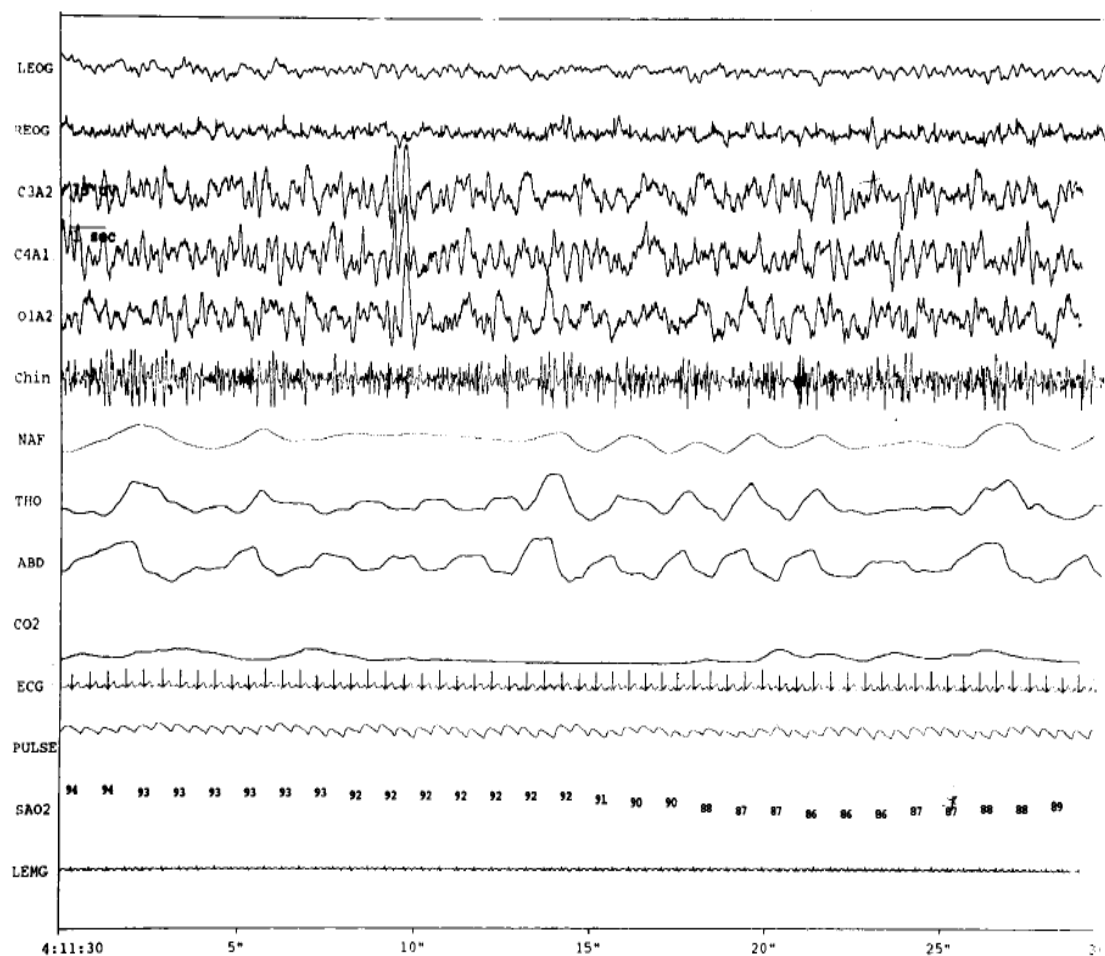
Σε αντίθεση με τους ενήλικες, στους οποίους οι αποφρακτικές άπνοιες σχεδόν πάντα ακολουθούνται από αφύπνισεις, στα παιδιά η εικόνα της απάντησης στις αποφρακτικές άπνοιες είναι διαφορετική. Στα παιδιά με ΣΑΑΥ οι αφύπνισεις δεν είναι τόσο συχνές και συγκεκριμένα βρέθηκε ότι μόνο οι μισές άπνοιες στον non-REM ύπνο και το ένα τρίτο αυτών στον REM ύπνο τερματίζονται με αφύπνιση (85). Όσο μικρότερα είναι τα παιδιά, τόσο σπανιότερα οι άπνοιες τερματίζονται με αφύπνιση και στα νεογνά το ποσοστό των άπνοιών που συνοδεύονται από αφύπνιση είναι μόνο 18% (85). Η απουσία αφύπνισεων έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του ύπνου, γεγονός που εξηγεί γιατί στα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν παρατηρείται συχνά ημερήσια υπνηλία, όπως συμβαίνει στους ενήλικες (86).

Γενικά, τα παιδιά έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης από τους ενήλικες και μάλιστα όσο μικρότερη είναι η ηλικία, τόσο υψηλότερος είναι ο ουδός (87). Ωστόσο, οι σχετιζόμενες με την ηλικία διαφορές στον ουδό αφύπνισης δεν είναι ο μοναδικός λόγος για την απουσία αφύπνισεων στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Τα παιδιά αυτά εμφανίζουν επιπλέον αδυναμία αφύπνισης ως απάντηση σε ειδικά αναπνευστικά ερεθίσματα. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η υποξαιμία είναι πτωχό ερέθισμα για αφύπνιση τόσο στα παιδιά με ΣΑΑΥ, όσο και στα φυσιολογικά (59). Η υπερκαπνία οδηγεί σε αφύπνιση όλα τα παιδιά, αλλά εκείνα με ΣΑΑΥ αφυπνίζονται σε υψηλότερη PCO₂ από τα φυσιολογικά (59). Ο υψηλός ουδός αφύπνισης ως απάντηση στην υπερκαπνία γίνεται φυσιολογικός μετά από θεραπεία και γι' αυτό θεωρείται ότι είναι δευτεροπαθής στη χρόνια νυχτερινή υπερκαπνία. Παρομοίως, στα παιδιά με ΣΑΑΥ απαιτείται υψηλότερο φορτίο εισπνευστικής αντίστασης σε σχέση με τα φυσιολογικά για να οδηγηθούν σε αφύπνιση (88), κάτι που ίσως είναι δευτεροπαθές και οφείλεται στο διαρκώς αυξημένο έργο αναπνοής που

απαιτείται για την υπερνίκηση της αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ο ουδός αφύπνισης σε ακουστικά ερεθίσματα δε διαφέρει μεταξύ παιδιών με ΣΑΑΥ και μαρτύρων, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν έχουν γενικό έλλειμμα αφύπνισης (89).

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης σε σύγκριση με τα φυσιολογικά και μάλιστα αυτός γίνεται υψηλότερος όσο αυξάνεται η βαρύτητα του ΣΑΑΥ (59). Τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης κατά το REM στάδιο ύπνου σε σύγκριση με το non-REM στάδιο, ενώ στα φυσιολογικά παιδιά συμβαίνει το αντίθετο (88). Στους ενήλικες οι άπνοιες είναι συχνότερες στον non-REM ύπνο (69). Αντίθετα, το ΣΑΑΥ στα παιδιά συσχετίζεται περισσότερο με τον REM ύπνο (68), ο οποίος είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την ανάπτυξη και ωρίμανση των μικρών παιδιών (90). Συνεπώς, ο αυξημένος ουδός αφύπνισης και η παρεπόμενη δυσκολία αφύπνισης κατά τον REM ύπνο είναι πιθανώς ένας προστατευτικός μηχανισμός για τη διαφύλαξη αυτού του σημαντικού σταδίου ύπνου.

Οι φλοιώδεις αφυπνίσεις που καταγράφονται στο ΗΕΓ και ακολουθούν αποφρακτικά επεισόδια είναι σπάνιες στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες (Σχήμα 1). Οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις όμως, που συνοδεύονται από σωματικές κινήσεις (91) ή από διαταραχές του ΑΝΣ (92) είναι συχνές. Επιπρόσθετα, είναι πιθανό να υπάρχουν και λεπτές διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου, όπως ελαττωμένες αυτόματες αφυπνίσεις (93), αυξημένος ύπνος βραδένων κυμάτων (93), μεταβολές ΗΕΓ συνδεδεμένες με τον αναπνευστικό κύκλο (94) και άλλες οι οποίες δεν μπορούν να ανιχνευτούν με τη συνήθη πολυκαταγραφική μελέτη (95). Οι διαταραχές αυτές της αρχιτεκτονικής του ύπνου δεν προκαλούν ημερήσια υπνηλία, αλλά ίσως προκαλούν άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές.



Σχήμα 1.

Τμήμα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου σε θήλυ 18 μηνών με ΣΑΑΥ. Η ασθενής έχει μια σύντομη αποφρακτική άπνοια διάρκειας 8 δευτερολέπτων. Παρά τη σύντομη διάρκεια του επεισοδίου, συνδέεται με σημαντικό αποκορεσμό (86%). Σημειώνεται επίσης απουσία ΗΕΓ διέγερσης ως απάντηση στην απόφραξη. Ο SaO₂ στην έναρξη του επεισοδίου είναι ελαφρώς χαμηλός εξαιτίας προηγούμενης άπνοιας. Παρατηρείται επιπλέον μια δεύτερη απόφραξη διάρκειας ενός αναπνευστικού κύκλου. Το κανάλι μέτρησης τελοεκπνευστικού PCO₂ είναι μερικώς αποφραγμένο και δε συλλέγει καλά στην συγκεκριμένη εποχή (epoch).

Σχήμα από βιβλιογραφική παραπομπή (83).

3.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστεί ως συσχετιζόμενοι με ΣΑΑΥ (96, 97). Δεν είναι γνωστό αν οι παράγοντες αυτοί επιδρούν στην ένταση των ερεθισμάτων στους αναπνευστικούς μύες (56), στον ανατομικό παράγοντα (98) ή και στα δύο.

Το πάχος του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας έχει προσδιοριστεί ως εθνικός παράγοντας κινδύνου στους Αφροαμερικανούς, ενώ το μήκος της βάσης του κρανίου ως εθνικός παράγοντας κινδύνου στους Ασιάτες της Άπω Ανατολής (99, 100). Οι Αφροαμερικανοί και οι Ασιάτες Άπω Ανατολής έχει αποδειχθεί ότι βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΑΑΥ συγκριτικά με Καυκάσιους αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος (5, 29, 30, 96, 97, 99, 100). Το οικογενειακό κληρονομικό χαρακτηριστικό της δολιχοκεφαλίας έχει επίσης εμπλακεί ως παράγοντας κινδύνου, ανεξάρτητα από τη φυλή (5, 101).

Οικογενείς περιπτώσεις διαταραχών αναπνοής στον ύπνο έχουν παρατηρηθεί σε όλες τις φυλές. Βρίσκονται σε εξέλιξη γενετικές έρευνες, παρόλο που δεν υπάρχει προς το παρόν ξεκάθαρη απόδειξη για συγκεκριμένη γονιδιακή περιοχή, ως υπεύθυνη για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΑΥ. Οι ισχυρότερες προς το παρόν ενδείξεις συνδέονται με το μορφότυπο του προσώπου (96). Το 1986, ο Guilleminault (102) μελετώντας πέντε διαφορετικές οικογένειες με βρέφη που υπέφεραν από ΣΑΑΥ, βρήκε ότι υπήρχαν σε αυτές ενήλικες που είχαν επίσης ΣΑΑΥ. Ο κεφαλομετρικός ακτινολογικός έλεγχος αποκάλυψε ότι ένας αριθμός μελών της κάθε οικογένειας είχε παθολογικά ελαττωμένο εύρος ανώτερου αεραγωγού και η στένωση εντοπιζόταν συνήθως στην οπισθογλωσσική περιοχή. Ακολούθησαν νεότερες μελέτες (5, 97, 98) και είναι πλέον ξεκάθαρο ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ΣΑΑΥ σε μια οικογένεια, της οποίας ένα τουλάχιστον μέλος πάσχει από αυτό.

3.5. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3.5.1. Παχυσαρκία

Είναι γνωστό ότι στους ενήλικες το ΣΑΑΥ συνδέεται συνήθως με παχυσαρκία και μάλιστα η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο είναι αμφίδρομη (103, 104). Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για τα παιδιά (29, 105) και σύμφωνα με μια μελέτη η βαρύτητα του ΣΑΑΥ είναι ανάλογη με το βαθμό της παχυσαρκίας (105).

Έχει βρεθεί ότι η βαρύτητα του ΣΑΑΥ που εκφράζεται με το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI), συσχετίζεται με τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα μετά από νηστεία, ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος (106). Η μελέτη αυτή αποτελεί ένδειξη ύπαρξης και στα παιδιά αμφίδρομης σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Αξίζει να σημειωθεί πως τα περισσότερα παχύσαρκα παιδιά που εμφανίζουν ΣΑΑΥ έχουν επίσης και υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών. Χειρουργική αφαίρεση τους οδηγεί σε σημαντική βελτίωση του AHI, αλλά το ΣΑΑΥ, έστω και σε πιο ήπια μορφή, παραμένει στο 76% των παιδιών (107).

Δεν έχει αποδειχθεί σχέση ανάμεσα στο ΣΑΑΥ και μετρήσεις της κατανομής του λίπους (108). Ωστόσο, μελέτες σε ενήλικες υποδηλώνουν ότι αυξημένη εναπόθεση λίπους στα παραφαρυγγικά διαστήματα πλησίον αλλά και εντός της μαλακής υπερώας, συμβάλλει σε απόφραξη του αεραγωγού. Τα παχύσαρκα παιδιά έχουν επίσης μικρότερους πνευμονικούς όγκους, γεγονός που αυξάνει την τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού και τις διαταραχές ανταλλαγής αερίων (109). Παρόλα αυτά, τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν είναι παχύσαρκα και μάλιστα αρκετά παρουσιάζουν ανεπαρκή πρόσληψη βάρους.

3.5.2. Στέρηση ύπνου

Η στέρηση του ύπνου στους ενήλικες επιμηκύνει τη διάρκεια των απνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου (110). Παρόμοιο εύρημα αναφέρθηκε και σε βρέφη κατόπιν πειραματικά προκαλούμενης διάσπασης του ύπνου (111).

3.5.3. Παθητικό κάπνισμα

Η έκθεση σε καπνό τσιγάρου συνδέεται επίσης με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία. Ο Corbo και οι συνεργάτες του (24) έδειξαν ότι υπάρχει δόσοεξαρτώμενη επίδραση στο ροχαλητό των παιδιών ανάλογα με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν οι γονείς τους. Σε μια άλλη μελέτη, ο Ali (28) κατέδειξε την παρουσία δόσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ παθητικού καπνίσματος και καθ' ἑξιν ροχαλητού, ιδιαίτερα όσον αφορά το κάπνισμα από την πλευρά της μητέρας. Η σχέση αυτή πιθανώς οφείλεται στο μειωμένο εύρος του φάρυγγα, εξαιτίας της φλεγμονής και του οιδήματος του βλεννογόνου που προκαλούνται από το παθητικό κάπνισμα (109).



Σχήμα 2.

Το ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία προκύπτει από ένα συνδυασμό στένωσης του ανώτερου αεραγωγού, παθολογικού νευρομυϊκού τόνου του φάρυγγα και άλλων λιγότερο κατανοητών παραγόντων.

4. ΑΝΑΤΟΜΙΑ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΦΑΡΥΓΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΙΣΘΜΙΩΝ ΑΜΥΓΔΑΛΩΝ

4.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Η συσσώρευση λεμφοεπιθηλιακού ιστού σε ορισμένες θέσεις του φάρυγγα σχηματίζει τις καλούμενες αμυγδαλές, οι οποίες διατάσσονται σε ένα νοητό δακτύλιο που ονομάζεται λεμφικός δακτύλιος του Waldeyer. Οι αμυγδαλές του φάρυγγα περιλαμβάνουν τις παρίσθμιες, τη φαρυγγική, τη γλωσσική, τη σαλπινγική, καθώς και τις πλάγιες δέσμες.

4.1.1. Ανατομία φαρυγγικής αμυγδαλής

Η φαρυγγική αμυγδαλή είναι μάζα από κρυπτικό λεμφικό ιστό, που καταλαμβάνει την οροφή του ρινοφάρυγγα και τον βόθρο του Rosenmüller. Δεν έχει γνήσιες κρύπτες αλλά υποτυπώδεις, στις οποίες εκβάλλουν οι αδένες του βλεννογόνου. Η επιφάνεια της φαρυγγικής αμυγδαλής καλύπτεται από κροσσωτό και κατά θέσεις πλακώδες επιθήλιο. Διαφέρει σε μέγεθος μεταξύ των ατόμων και ανάλογα με την ηλικία (112).

4.1.2. Ανατομία παρίσθμιων αμυγδαλών

Η παρίσθμια αμυγδαλή σε κάθε πλευρά καταλαμβάνει τον αμυγδαλικό βόθρο. Ο αμυγδαλικός βόθρος είναι τριγωνικός σε σχήμα και αφορίζεται από την πρόσθια και την οπίσθια παρίσθμια καμάρα, ενώ ο πυθμένας του έχει ως υπόστρωμα τον άνω σφιγκτήρα μυ του φάρυγγα.

Ο άνω πόλος της αμυγδαλής απέχει από την οροφή του αμυγδαλικού βόθρου και ο κενός χώρος μεταξύ τους ονομάζεται υπεραμυγδαλικός βόθρος. Η αμυγδαλή περιβάλλεται από κάψα συνδετικού ιστού, την αμυγδαλική κάψα, η οποία δημιουργεί προσεκβολές, σαν διαφράγματα, μέσα στον αμυγδαλικό ιστό και τον διαχωρίζει από τη φαρυγγική περιτονία. Το επιθήλιο των αμυγδαλών καταδύεται μέσα στο παρέγχυμα των αμυγδαλών μεταξύ των διαφραγμάτων και σχηματίζει τις αμυγδαλικές κρύπτες. Οι κρύπτες (10-20 σε αριθμό) είναι σωληνοειδούς μορφής, έχουν σημαντικό βάθος και πολλαπλές διακλαδώσεις και αυξάνουν έτσι πολύ την έκταση του επιθηλίου που φθάνει περίπου τα 300cm². Σε ορισμένες θέσεις ο βλεννογόνος είναι πολύ λεπτός ή

λείπει εντελώς επιτρέποντας τη μετανάστευση λεμφοκυττάρων μέσα στο επιθήλιο των κρυπτών. Ο χώρος μεταξύ των διαφραγμάτων και του βλεννογόνου των κρυπτών είναι γεμάτος από λεμφαδενοειδή ιστό πλούσιο σε λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοβλάστες. Το περιεχόμενο των κρυπτών, το αμυγδαλικό βύσμα, αποτελούμενο από επιθήλια, ινική, λευκοκύτταρα και υπολείμματα τροφών, αποβάλλεται κατά τη σύσπαση των καμαρών και της γλώσσας που γίνεται κατά την κατάποση.

Η ιστολογική και λειτουργική δομή της παρίσθμιας αμυγδαλής χαρακτηρίζεται από τα λεμφοθυλάκια. Κάθε λεμφοθυλάκιο αποτελείται από την κρύπτη και τον περιβάλλοντα λεμφαδενοειδή ιστό, ο οποίος σχηματίζει τα λεμφοζήδια. Τα λεμφοθυλάκια χωρίζονται μεταξύ τους με τα ινώδη διαφράγματα της αμυγδαλικής κάψας, ο δε αριθμός τους για κάθε παρίσθμια αμυγδαλή ανέρχεται σε 10-12.

Η υφή της παρίσθμιας αμυγδαλής φαίνεται στην ιστολογική εξέταση λεπτών τομών, όπου αναγνωρίζονται:

1. Τα διαφράγματα της αμυγδαλικής κάψας μέσα στο αμυγδαλικό παρέγχυμα όπου υπάρχουν αγγεία, νεύρα και απαγωγά λεμφαγγεία.
2. Το δικτυωτό στρώμα, μεταξύ βλεννογόνου και κάψας, που περιέχει τα δικτυωτά κύτταρα και τις ίνες τους και αποτελεί το στηρικτικό υπόστρωμα μέσα στο οποίο βρίσκονται λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα.
3. Τα πρωτογενή λεμφοζήδια, που είναι σφαιρικές συγκεντρώσεις λεμφοκυττάρων.
4. Τα δευτερογενή λεμφοζήδια, προερχόμενα από τα πρωτογενή, που εμφανίζουν άφθονες μιτώσεις στην περιφερική τους ζώνη και θεωρούνται πηγή παραγωγής λεμφοκυττάρων (βλαστικά ή αντιδραστικά κέντρα).

Τα βλαστικά κέντρα που βρίσκονται κοντά στις κρύπτες περιέχουν Β λεμφοκύτταρα, τα οποία θεωρείται ότι έρχονται σε πρώτη επαφή με τα αντιγόνα του στόματος. Επίσης ανευρίσκονται διάσπαρτα λεμφοκύτταρα δίπλα στο επιθήλιο των κρυπτών, που το διηθούν και συμβιώνουν με τα επιθηλιακά κύτταρα. Μέσα στο παρέγχυμα υπάρχουν Τ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοβλάστες, σιτευτικά κύτταρα και πλασματοκύτταρα (112).

4.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η φυσιολογική λειτουργία του λεμφικού δακτυλίου του Waldeyer

Η λειτουργία του λεμφικού δακτυλίου δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί μέχρι σήμερα. Υποστηρίζεται ότι ο κρυπτικός λεμφικός ιστός του ρινοφάρυγγα αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, λόγω της αντιγονικής του λειτουργίας. Η αμυντική λειτουργία των αμυγδαλών, ιδίως στα πρώτα χρόνια της ζωής, δικαιολογείται από την παρουσία κυτταρικών αντισωμάτων στο επιθήλιο και στο παρέγχυμα των κρυπτών.

Στις αμυγδαλές, όπως και σε όλο το λεμφικό ιστό του σώματος, σχηματίζονται Β και Τ λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα Β λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα με το σχηματισμό των αντισωμάτων είναι υπεύθυνα για τη χυμική ανοσία, ενώ τα Τ λεμφοκύτταρα με το σχηματισμό των ευαισθητοποιημένων λεμφοκυττάρων είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία. Τα αντισώματα ενεργούν για την καταστροφή των αντιγόνων με άμεση προσβολή μέσω ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος ή του αφυλακτικού συστήματος. Τα ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα συνδέονται με το αντιγόνο και η ένωση αυτή οδηγεί σε μια σειρά αντιδράσεων με τις οποίες εξουδετερώνεται το αντιγόνο. Η συγκέντρωση αντισωμάτων στο βλεννογόνο του φάρυγγα, που παράγονται από το λεμφικό ιστό των αμυγδαλών, κυρίως της φαρυγγικής και των παρίσθμιων, προκαλείται από αντιγόνα που εισέρχονται από τον ρινοφάρυγγα και τον στοματοφάρυγγα.

Η αμυντική λειτουργία του λεμφικού ιστού μειώνεται σε χρόνιες φλεγμονές και σε υπερπλασία ή απλασία των αμυγδαλών που οφείλεται στην επίδραση των ορμονών της υπόφυσης. Η αμφισβήτηση της αμυντικής και προστατευτικής λειτουργίας των αμυγδαλών έγκειται στο γεγονός ότι δεν παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των αναπνευστικών λοιμώξεων μετά από αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή (112, 113).

4.3. ΑΙΤΙΑ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΦΑΡΥΓΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΙΣΘΜΙΩΝ ΑΜΥΓΔΑΛΩΝ

4.3.1. Υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής

Η υπερτροφία του λεμφαδενοειδούς ιστού του ρινοφάρυγγα και ιδίως της φαρυγγικής αμυγδαλής είναι πολύ συχνή στην παιδική ηλικία και κατ'εξοχήν στην ηλικία των 3-6 ετών. Με την πάροδο της ηλικίας η φαρυγγική αμυγδαλή βαθμιαία ατροφεί και μετά την εφηβεία κατά κανόνα δεν προκαλεί ενοχλήματα. Θεωρείται ότι οφείλεται σε ιδιοσυστασιακούς παράγοντες στα πλαίσια γενικευμένης λεμφαδενοειδούς υπερτροφίας ή ότι είναι αποτέλεσμα αντισταθμιστικής αντίδρασης του λεμφικού ιστού σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Είναι η πιο συχνή αιτία δυσχέρειας της ρινικής αναπνοής και ροχαλητού στα παιδιά και κύριος προδιαθετικός παράγοντας της εκκριτικής ωτίτιδας. Τα συμπτώματα που προκαλεί είναι ανάλογα με την ηλικία, τη γενική κατάσταση του παιδιού και την ανατομία του ρινοφάρυγγα. Ιδιαίτερη σημασία έχει όχι μόνο το απόλυτο μέγεθος των αδενοειδών αλλά κυρίως η σχέση του μεγέθους τους με το ρινοφάρυγγα. Η σχέση αυτή καθορίζει το εύρος του οπισθορινικού αεραγωγού (112).

4.3.2. Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών

Η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών είναι έντονη στην παιδική ηλικία και συνεχίζεται μέχρι την εφηβική ηλικία μετά την οποία αρχίζει να υποχωρεί στην πλειονότητα των ατόμων. Η ακριβής αιτία αυτών των μεταβολών είναι άγνωστη, ενώ ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες όπως κληρονομικοί, ορμονικοί, διαιτητικοί και φλεγμονώδεις. Η αύξηση του μεγέθους των αμυγδαλών οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των κυττάρων του παρεγχύματος λόγω της υπερδραστηριότητας των βλαστικών κέντρων των θυλακίων. Όταν η υπερτροφία είναι αποτέλεσμα αντιδραστικών μεταβολών μετά από συχνές λοιμώξεις, τότε οφείλεται σε αύξηση του συνδετικού ιστού της αμυγδαλικής κάψας ή σε εναποθέσεις κυτταρικής ινικής και αλάτων που αποφράσσουν τις αμυγδαλικές κρύπτες. Η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών έχει κλινική σημασία μόνο στις περιπτώσεις που προκαλούν μηχανική απόφραξη του ισθμού του φάρυγγα και δυσκολεύουν επομένως την αναπνοή και τη σίτιση (113).

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Η κλινική εικόνα των παιδιών με ΣΑΑΥ ποικίλλει και μπορεί να διακριθεί σε άμεσα συμπτώματα και δευτερογενείς επιπλοκές.

5.1. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Το **ροχαλητό** είναι το πιο συχνό νυχτερινό σύμπτωμα των παιδιών με ΣΑΑΥ (114, 115). Το 97% των γονέων παιδιών με ΣΑΑΥ και το 96% των γονέων παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό αναφέρουν ότι τα παιδιά τους παρουσιάζουν το σύμπτωμα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδος. Το 91% των γονέων, τόσο παιδιών με ΣΑΑΥ, όσο και παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό αναφέρουν πολύ έντονο ροχαλητό (114). Ωστόσο, σοβαρό ΣΑΑΥ μπορεί να υπάρχει και με ελάχιστο ροχαλητό.

Στα παιδιά υπάρχουν δύο πρότυπα αποφρακτικού τύπου διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, αυτό της αποφρακτικής άπνοιας και αυτό της παρατεινόμενης μερικής απόφραξης. Η αποφρακτική άπνοια συνοδεύεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους απόφραξης, σημαντικού βαθμού περιοδικές διακυμάνσεις στην ενδοθωρακική πίεση, αφυπνίσεις και επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (116). Αντίθετα, σε παρατεινόμενη μερική απόφραξη παρατηρούνται μικρές μόνο διακυμάνσεις στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και λιγότερες αφυπνίσεις. Όταν το ΣΑΑΥ εκδηλώνεται ως αποφρακτικός υποαερισμός (μερική απόφραξη), τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν συνεχές ροχαλητό (116), ενώ όταν εκδηλώνεται με άπνοιες παρουσιάζουν ροχαλητό διακοπτόμενο από απνοϊκές παύσεις, οι οποίες ακολουθούνται από ηχηρό αναστεναγμό και πιθανώς αφύπνιση (16, 17). Τα παιδιά με σοβαρό αποφρακτικό υποαερισμό, παρόλο που δεν παρουσιάζουν αποφρακτικές άπνοιες, είναι δυνατό να εμφανίσουν βαρύτερη κλινική εικόνα σε σύγκριση με τα παιδιά με άπνοιες (117) και επιπλέον όλες τις γνωστές επιπλοκές του ΣΑΑΥ (118).

Οι **άπνοιες** όταν παρατηρούνται από τους γονείς αποτελούν άλλο ένα σημαντικό εύρημα ενδεικτικό του ΣΑΑΥ (18, 114, 119), αν και συχνά δεν αναφέρονται στον παιδίατρο, γιατί δε γίνεται αντιληπτή η σημασία τους. Πολλοί γονείς αλλάζουν τη θέση σώματος των παιδιών τους όταν

παρατηρήσουν άπνοια ή επιβλέπουν τα παιδιά στον ύπνο φοβούμενοι μήπως οι άπνοιες οδηγήσουν σε παρατεταμένη παύση της αναπνοής και ενδεχομένως θάνατο (114). Ωστόσο, ακόμα και σε περιπτώσεις σοβαρής μορφής ΣΑΑΥ, σπάνια παρατηρείται κυάνωση.

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένο έργο αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου στην προσπάθεια να υπερνικήσουν την αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού (120). Εμφανίζουν λοιπόν **εργώδη αναπνοή**, η οποία κλινικά γίνεται φανερή από αναπέταση των ρινικών πτερυγίων, εισολκή του στέρνου, των μεσοπλεύριων διαστημάτων, της υπερστερνικής περιοχής και των υπερκλειδίων βόθρων, χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών και κυρίως παράδοξη προς τα έσω κίνηση του θωρακικού κλωβού. Φυσιολογικά ο θώρακας και το κοιλιακό τοίχωμα κινούνται συγχρόνως προς τα έξω κατά την εισπνευστική φάση της αναπνοής. Όταν όμως υπάρχει σημαντική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και επακόλουθη αύξηση της αντίστασης στη ροή αέρα, το διάφραγμα συσπάται εντονότερα, το κοιλιακό τοίχωμα κινείται προς τα έξω, ενώ η έντονα αρνητική πίεση που αναπτύσσεται προκαλεί «παράδοξη» προς τα έσω κίνηση του θωρακικού κλωβού. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παράδοξη αυτή κίνηση του θωρακικού κλωβού ως ένα βαθμό είναι φυσιολογική κατά τον REM ύπνο στα παιδιά μέχρι την ηλικία των τριών ετών. Μετά την ηλικία αυτή όμως είναι παθολογικό εύρημα, που οδηγεί στην υποψία ΣΑΑΥ (121).

Πολλά από τα παιδιά με ΣΑΑΥ αναπνέουν από το στόμα, τόσο κατά τη διάρκεια της νύχτας, όσο και της ημέρας (4, 122), κάτι που πρέπει να οδηγεί σε υποψία ΣΑΑΥ, καθώς η **στοματική αναπνοή** εμφανίζεται στο 78% αυτών με ΣΑΑΥ και στο 73% εκείνων με πρωτοπαθές ροχαλητό, σε αντίθεση με το μόλις 7% των φυσιολογικών παιδιών (123). Αποτέλεσμα της αναπνοής από το στόμα είναι μερικά από τα παιδιά αυτά να παραπονιούνται για ξηροστομία. Ο Swift και οι συνεργάτες του παρατήρησαν στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια της μέρας στο 95% των παιδιών με ΣΑΑΥ (26). Το σύμπτωμα αυτό αποδίδεται κυρίως στην υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών, κάτι που αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η στοματική αναπνοή διακόπτεται σχεδόν σε όλα τα παιδιά κατόπιν αμυγδαλεκτομής και/ή αδενοειδεκτομής (26). Η συχνότητα της στοματικής αναπνοής είναι η ίδια ανάμεσα στα παιδιά με ΣΑΑΥ ή πρωτοπαθές ροχαλητό (114).

Αρκετές μελέτες αναφέρουν παρουσία **ανήσυχου ύπνου** στα παιδιά με ΣΑΑΥ (16-18, 119). Με τον όρο ανήσυχος ύπνος εννοούμε παρατεταμένες ή επαναλαμβανόμενες κινήσεις και αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τα ευρήματα αυτά εξαφανίζονται μετά από θεραπεία του ΣΑΑΥ (26, 119), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο ανήσυχος ύπνος σχετίζεται με αυτό.

Έχει παρατηρηθεί ότι πολλές φορές τα παιδιά με ΣΑΑΥ λαμβάνουν **ασυνήθιστες (παράξενες) θέσεις** κατά τη διάρκεια του ύπνου, με υπερέκταση για παράδειγμα του αυχένα (118, 119), τα κάτω άκρα σε κάμψη και τα γόνατα να ακουμπούν στο θώρακα (124), ενώ παχύσαρκα παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ προτιμούν να κοιμούνται καθισμένα κατακόρυφα ή στηριζόμενα σε μαξιλάρια. Με τον τρόπο αυτό τα παιδιά προσπαθούν να μεγιστοποιήσουν τη διάμετρο του ανώτερου αεραγωγού (και να εξασφαλίσουν τη βατότητά του) με άγνωστο ωστόσο μηχανισμό. Ο Stradling και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι 65% των παιδιών με ΣΑΑΥ λάμβαναν ασυνήθιστες θέσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου, σε αντίθεση με το 0% των φυσιολογικών παιδιών (119).

Υπερβολική εφίδρωση κατά τον ύπνο αναφέρεται στο 50% των παιδιών με ΣΑΑΥ σε σχέση με το 15% των φυσιολογικών (18). Άλλα προβλήματα σχετιζόμενα με τον ύπνο που έχουν παρατηρηθεί σε παιδιά με ΣΑΑΥ περιλαμβάνουν εφιάλτες, υπνοβασία και παραϋπνίες (125). Επίσης ως συμπτώματα του ΣΑΑΥ έχουν αναφερθεί η πρωινή ναυτία και ο έμετος, η δυσκολία κατάποσης και η ελαττωμένη όρεξη.

5.2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Το ΣΑΑΥ και γενικότερα οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές επηρεάζοντας το ΚΝΣ, το καρδιαγγειακό σύστημα, το μεταβολισμό και τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών, με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη ποιότητα ζωής. Η νοσηρότητα που προκαλείται από το ΣΑΑΥ, ήταν ήδη γνωστή από την περίοδο που αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά η ύπαρξή του (117). Οι επιπλοκές αυτές δεν παρατηρούνται τόσο συχνά στις μέρες μας, πιθανότατα λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας.

5.2.1. Ατελής σωματική αύξηση

Σύμφωνα με παλαιότερες αναφορές πάνω από το 50% των παιδιών με ΣΑΑΥ εμφανίζουν ανεπαρκή θρέψη (126), ενώ πιο πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι αυτό αφορά λιγότερο από 25% των παιδιών με ΣΑΑΥ (127), πιθανώς λόγω έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Στα παιδιά αυτά συμβαίνει σημαντική άνοδος του ρυθμού σωματικής αύξησης μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή (34, 128) και είναι αξιοσημείωτο ότι αύξηση βάρους παρατηρείται ακόμα και σε παιδιά, που πριν την εγχείρηση ήταν παχύσαρκα (129).

Στους υποκείμενους μηχανισμούς που θεωρούνται υπεύθυνοι για την ελαττωμένη ανάπτυξη στα παιδιά με ΣΑΑΥ περιλαμβάνονται η ανορεξία και η δυσκαταποσία εξαιτίας αδενοειδικής και αμυγδαλικής υπερτροφίας (119), τα μειωμένα επίπεδα IGF-I και η μειωμένη ή τροποποιημένη νυχτερινή έκκριση αυξητικής ορμόνης (128, 130), καθώς και το αυξημένο μεταβολικό κόστος της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου λόγω αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας (34), παρόλο που το τελευταίο έχει αμφισβητηθεί (131). Η Marcus και οι συνεργάτες της βρήκαν σημαντικά αυξημένη ενεργειακή δαπάνη κατά τον ύπνο σε παιδιά με ΣΑΑΥ, ενώ οι αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις έγιναν φυσιολογικές μετεγχειρητικά με επακόλουθο κέρδος στο βάρος του σώματος, χωρίς να μεταβάλλονται οι προσλαμβανόμενες θερμίδες (34).

Είναι ενδιαφέρον ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές στην έκκριση ορμονών ανάπτυξης κατά τη νύχτα (130) και παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και στους ενήλικες (132). Παρομοίως, τα επίπεδα στο πλάσμα του IGF-I είναι μειωμένα σε παιδιά με ΣΑΑΥ και γίνονται πάλι φυσιολογικά ύστερα από αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή (128), υποδηλώνοντας ότι ενδοκρινείς - ορμονικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην αυξημένη μετεγχειρητική ανάπτυξη. Συνεπώς, η ανεπαρκής θρέψη και σωματική ανάπτυξη οφείλονται σε συνδυασμό αυξημένης ενεργειακής δαπάνης εξαιτίας αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας και διάσπασης της οδού ορμονών αύξησης - σωματομεδίνης.

5.2.2. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Οι πρώτες αναφορές μειωμένης διανοητικής λειτουργίας σε παιδιά με αμυγδαλική και αδενοειδική υπερτροφία χρονολογούνται από το 1889, όταν ο Hill αναφέρθηκε σε «μερικές αιτίες καθυστέρησης και ηλιθιότητας σε παιδιά» (8). Από τότε δημοσιεύτηκαν πολλές μελέτες που αποδεικνύουν την ύπαρξη μαθησιακών δυσκολιών σε παιδιά με ΣΑΑΥ, καθώς και εκτεταμένων διαταραχών συμπεριφοράς όπως ανησυχία, επιθετικότητα, υπερκινητικότητα, ημερήσια υπνηλία και πτωχή απόδοση στα τεστ (133), οι περισσότερες από τις οποίες βασίστηκαν σε λήψη ιστορικού από τους γονείς των παιδιών. Δύο ξεχωριστές μελέτες, αξιολογώντας συνολικά περισσότερα από 2500 παιδιά, ανέφεραν συχνότερη εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας, υπερκινητικότητας και επιθετικής συμπεριφοράς σε παιδιά με καθ' έξιν ροχαλητό συγκριτικά με μάρτυρες (28, 134). Το ίδιο έδειξαν και πιο πρόσφατες μελέτες βασιζόμενες σε αναφορές γονέων, για παιδιά με καθ' έξιν ροχαλητό, αν και σε μικρότερη έκταση συγκριτικά με παιδιά που είχαν ΣΑΑΥ (133).

Οι ενήλικες με ΣΑΑΥ εμφανίζουν συχνά υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία (135). Αρκετές μελέτες όμως έδειξαν ότι στα παιδιά το σύμπτωμα αυτό είναι πιο σπάνιο, παρατηρούμενο μόνο στο 7-10% αυτών, ενώ εμφανίζεται με κάπως μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά άνω των 5 ετών και σε παχύσαρκα παιδιά (28, 136). Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη μελέτη (137) υποστηρίζει ότι η συχνότητα της υπέρμετρης ημερήσιας υπνηλίας είναι υψηλότερη και κυμαίνεται μεταξύ 40 και 50%. Η μικρότερη συχνότητα εμφάνισης της ημερήσιας υπνηλίας στα παιδιά αποδίδεται στο γεγονός ότι ο ουδός αφύπνισής τους είναι υψηλός (59, 87, 88) σε σύγκριση με τους ενήλικες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι αφυπνίσεις τους να είναι σπάνιες (85) σε αντίθεση με τους ενήλικες όπου σχεδόν κάθε αποφρακτική άπνοια τερματίζεται με αφύπνιση. Με αυτό τον τρόπο τα παιδιά διατηρούν την αρχιτεκτονική του ύπνου (68) και παρουσιάζουν λιγότερη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Οι περισσότερες προαναφερθείσες μελέτες βασίστηκαν σε αναφορές γονέων και όχι σε αντικειμενικά κριτήρια και συνεπώς δεν ήταν δυνατό να διαχωρίσουν τα παιδιά με ΣΑΑΥ από εκείνα με πρωτοπαθές ροχαλητό. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που προσπάθησαν να εκτιμήσουν αντικειμενικά την επίδραση των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο στη συμπεριφορά και τη

διανοητική λειτουργία των παιδιών. Σε μία από αυτές ο Gozal (138) πραγματοποίησε διαγνωστικό έλεγχο για διαταραχές αναπνοής στον ύπνο σε μαθητές της πρώτης τάξης του δημοτικού που ανήκαν στο χειρότερο 10% της τάξης τους με βάση τις σχολικές επιδόσεις. Μια εξαιρετικά υψηλή αναλογία (18%) αυτών είχε μελέτη ύπνου κατ' οίκον ενδεικτική ΣΑΑΥ, ποσοστό 6 ως 9 φορές υψηλότερο από το προβλεπόμενο. Τα παιδιά που θεραπεύονταν με αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή είχαν σημαντική βελτίωση στις σχολικές επιδόσεις τους το επόμενο έτος, ενώ δεν παρατηρούνταν καμία μεταβολή στις επιδόσεις των παιδιών που αφέθηκαν χωρίς θεραπεία.

Αντίστροφη σχέση μεταξύ μνήμης, ικανότητας μάθησης και βαρύτητας ΣΑΑΥ έχει επίσης αναφερθεί (139). Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο έχουν άμεση επίδραση στη μάθηση ή αν η ελαττωμένη σχολική απόδοση είναι δευτεροπαθής (δηλαδή επακόλουθο) λόγω διαταραχών συμπεριφοράς. Πιθανοί μεσολαβητές μέσω των οποίων οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο μπορούν να συμβάλλουν στην πτωχή σχολική απόδοση είναι οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές, οι διαταραχές συμπεριφοράς, η ημερήσια υπνηλία και τα προβλήματα ακοής (140).

Προκαταρκτικές μαρτυρίες υποδηλώνουν ότι αν οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο αφεθούν χωρίς θεραπεία, μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμα επιβλαβείς επιδράσεις στη σχολική επίδοση (141). Τα παιδιά που ροχαλίζουν παρουσιάζουν ελαττωμένη οργανωτική ικανότητα και δυσκολεύονται να συγκεντρωθούν και να αναζητήσουν με ευέλικτο τρόπο τη λύση ενός προβλήματος. Η ελαττωμένη οργανωτική ικανότητα εμφανίζεται ως η πιο σημαντική αναπτυξιακή βλάβη σε διαταραχές αναπνοής στον ύπνο που αφέθηκαν χωρίς θεραπεία σε ενήλικες (142), αλλά και σε παιδιά (140).

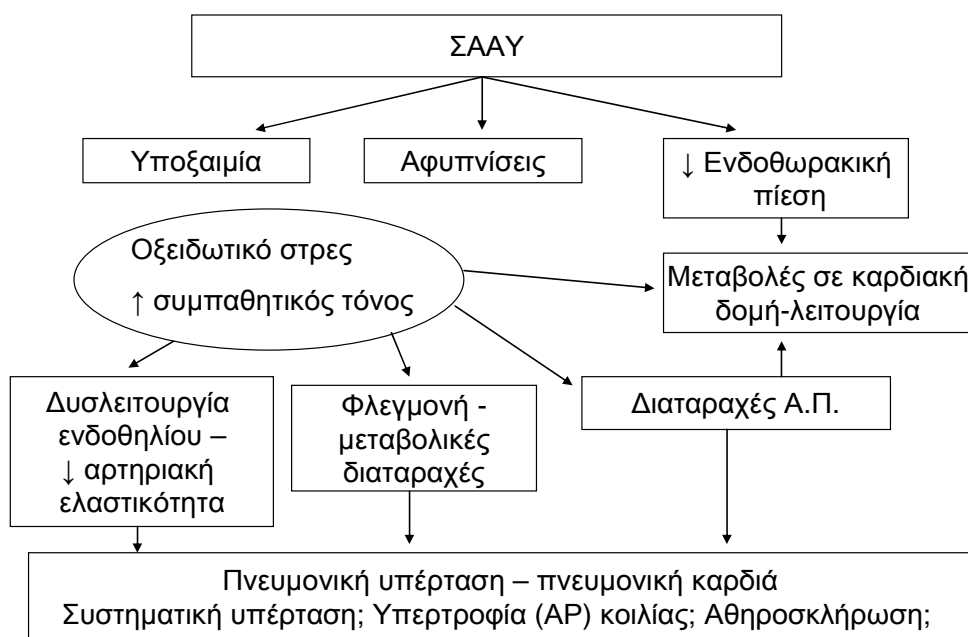
Αντίθετα, έχουν αναφερθεί βελτιώσεις στην ικανότητα μάθησης και τη συμπεριφορά των παιδιών, έπειτα από θεραπεία του ΣΑΑΥ (119, 138, 139, 143), υποδηλώνοντας ότι οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι τουλάχιστον μερικώς αναστρέψιμες, υπό τον όρο ότι η θεραπεία πραγματοποιείται έγκαιρα (141). Είναι πιθανό ότι μακροπρόθεσμα παραμένουν υπολειμματικές διαταραχές ακόμα και ύστερα από θεραπεία, καθώς έχει βρεθεί ότι μικρά παιδιά που ροχαλίζουν συχνά και έντονα στον ύπνο τους είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για πτωχή σχολική επίδοση τα επόμενα χρόνια, ακόμα και αρκετό καιρό μετά τη διακοπή του ροχαλητού (141).

Οι ακριβείς μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο δεν είναι ξεκάθαροι, αλλά πιθανότατα περιλαμβάνουν διαλείπουσα υποξία , επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις με επακόλουθη διάσπαση του ύπνου και κυψελιδικό υποαερισμό με επακόλουθη υπερκαπνία (140, 144). Οι διαταραχές αυτές θεωρείται ότι προκαλούν δυσλειτουργία του προμετωπιαίου εγκεφαλικού φλοιού, πιθανώς μέσω μεταβολών εντός του νευροχημικού υποστρώματός του, με συνέπεια διαταραχές στις γνωσιακές λειτουργίες (140, 145). Επιπλέον, ίσως προκαλούν και απώλεια νευρικών κυττάρων (146).

Είναι κλινικά δύσκολο να διαχωριστούν οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές που οφείλονται σε διαλείπουσα υποξία ή γενικά κυψελιδικό υποαερισμό από εκείνες που οφείλονται σε διάσπαση ή στέρηση του ύπνου. Γι' αυτό ο ιδιαίτερος ρόλος που διαδραματίζει καθένας από αυτούς τους παράγοντες σε σχέση με τη νευροαναπτυξιακή νοσηρότητα δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Είναι προτιμότερο να αναφέρονται οι επιπλοκές αυτές ως σύνολο, παρά να αποδίδονται σε οποιοδήποτε από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς ξεχωριστά. Το πιο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της σχέσης μεταξύ ΣΑΑΥ και νευροαναπτυξιακής λειτουργίας είναι ότι δεν εμφανίζουν στην πράξη όλα τα παιδιά με ΣΑΑΥ νευροαναπτυξιακές διαταραχές, υποδηλώνοντας ότι ίσως παίζουν ρόλο κι άλλοι παράγοντες στη διαδικασία αυτή.

5.2.3. Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Το ΣΑΑΥ συνδέεται με διαταραχές ανταλλαγής αερίων, αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου και υπερβολικά αρνητικές διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης (άμεσες συνέπειες). Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε ένα δεύτερο κύκλο μεταβολών (π.χ. δυσλειτουργία ενδοθελίου, φλεγμονή, μεταβολικές διαταραχές), ενδεχομένως μέσω οξειδωτικού στρες και αυξημένου συμπαθητικού τόνου. Αν το ΣΑΑΥ παραμείνει χωρίς θεραπεία, μπορεί να εμφανιστούν καρδιαγγειακές επιπλοκές και κυρίως πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά (Σχήμα 3). Παλαιότερα τέτοιες επιπλοκές συνόδευαν συχνά το ΣΑΑΥ, αλλά πλέον δεν είναι τόσο συχνές ή διαδράμουν ασυμπτωματικά, πιθανώς λόγω της έγκαιρης θεραπευτικής αντιμετώπισης.



Σχήμα 3. Αναπαράσταση μια απλοποιημένης προσέγγισης της αλυσίδας των πιθανών γεγονότων που οδηγούν από το ΣΑΑΥ στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών.

5.2.3.A. Επιδράσεις στη συστηματική αρτηριακή πίεση

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες σε ενήλικες υποστηρίζουν ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ διαταραχών αναπνοής στον ύπνο και υπέρτασης (147) και συγκεκριμένα ότι οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο στους ενήλικες αποτελούν παράγοντα κινδύνου για παρουσία υπέρτασης ή μελλοντική ανάπτυξη της κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Όπως είναι γνωστό η αρτηριακή πίεση μεταβάλλεται καθώς το παιδί αναπτύσσεται και εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και το ύψος (148). Για το λόγο αυτό, οι περισσότερες παιδιατρικές μελέτες θέλοντας να συγκρίνουν την αρτηριακή πίεση μεταξύ παιδιών διαφορετικής ηλικίας, φύλου και ύψους, χρησιμοποιούν ως κριτήριο την 95η εκατοστιαία θέση.

Είναι δύσκολο να συνδυαστούν τα αποτελέσματα όλων των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί εξαιτίας της μεγάλης ετερογένειας που

εμφανίζουν, όσον αφορά την ακολουθούμενη μεθοδολογία. Μετά-ανάλυσή τους (149) αποκάλυψε έλλειψη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ αρτηριακής πίεσης (συστολικής και διαστολικής) και ΣΑΑΥ. Ωστόσο φαίνεται να υπάρχει μια τάση για υψηλότερη συστηματική πίεση και κυρίως διαστολική, όσο μεγαλύτερη είναι η βαρύτητα του ΣΑΑΥ στα παιδιά.

Δεν είναι αρκετά κατανοητό πώς οι επαναλαμβανόμενες νυχτερινές περιοδικές μεταβολές της πίεσης που συνδέονται με αποφρακτικές άπνοιες, οδηγούν σε παρατεταμένη αύξησή της κατά τη διάρκεια της ημέρας (150). Οι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος (ακόμα και κατά την εγρήγορση) (150), η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (151, 152) και η γενετική προδιάθεση, που μάλιστα ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή (153, 154).

5.2.3.B. Επιδράσεις στην καρδιακή δομή και λειτουργία

Το ΣΑΑΥ, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, μέσω των μεταβολών που προκαλεί, έχει επίδραση στο προφορτίο και το μεταφορτίο των καρδιακών κοιλοτήτων (Σχήμα 3). Από πολύ παλιά υπήρχαν αναφορές για εμφάνιση πνευμονικής καρδιάς και πνευμονικής υπέρτασης σε παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ (155, 156). Ο Tal και οι συνεργάτες του (157) κάνοντας ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία βρήκαν δυσλειτουργία της κίνησης του καρδιακού τοιχώματος στο 45% και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας στο 37% των παιδιών με ΣΑΑΥ, αν και μόνο το 7% είχε κλινικές ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης, ενώ όλα τα παιδιά παρουσίασαν βελτίωση κατόπιν συνδυασμένης αμυγδαλεκτομής και αδενοειδεκτομής. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ότι στα παιδιά με ΣΑΑΥ μπορεί να επηρεαστεί όχι μόνο η δεξιά αλλά και η αριστερή κοιλία (158).

5.2.3.Γ. Επιδράσεις στο αγγειακό τοίχωμα – προδιάθεση για αθηροσκλήρωση

Η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου πιθανότατα έχει ως αποτέλεσμα τη μακράς διάρκειας παρουσία οξειδωτικού στρες και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Το γεγονός αυτό πιθανώς προάγει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη χρόνια φλεγμονή, τη δυσλειτουργία του

ενδοθηλίου και τη μειωμένη ελαστικότητα του αρτηριακού τοιχώματος οδηγώντας τελικά σε ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (Σχήμα 3).

Η αθηροσκλήρωση δεν περιλαμβάνει μόνο τη διαδικασία συσσώρευσης λίπους στο αγγειακό τοίχωμα, αλλά χαρακτηρίζεται επίσης από χαμηλού βαθμού αγγειακή φλεγμονή (159). Αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες σχετικά με τη σχέση ΣΑΑΥ - αθηροσκλήρωσης σε ενήλικες, τα διαθέσιμα δεδομένα στα παιδιά είναι περιορισμένα. Κάποιες μελέτες εκτίμησαν την πιθανή παρουσία χρόνιας συστηματικής φλεγμονής σε παιδιά με ΣΑΑΥ, με κριτήριο τα επίπεδα της CRP στον ορό ή το πλάσμα (160-163). Στις περισσότερες από αυτές, ο δείκτης μάζας σώματος ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την τιμή της CRP. Το τελικό συμπέρασμα της ανάλυσης των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών είναι ότι τα παχύσαρκα παιδιά με μεγαλύτερης βαρύτητας ΣΑΑΥ είναι πιο πιθανό να εμφανίζουν χρόνια συστηματική φλεγμονή, συγκριτικά με αδύνατα παιδιά με ήπιας μορφής ΣΑΑΥ (164).

Η CRP παρέχει μια συνολική εικόνα της ενεργοποίησης προφλεγμονωδών κυτταροκινών (165) και μάλιστα ίσως παίζει και άμεσο ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, εξαιτίας των επιδράσεων της (166, 167). Είναι άγνωστο αν τα σχετιζόμενα με ΣΑΑΥ, μακράς διάρκειας αυξημένα επίπεδα CRP στην παιδική ηλικία, συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στην ενήλικη ζωή.

5.2.4. Νυχτερινή ενούρηση

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ενούρηση κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου των παιδιών αποτελεί επιπλοκή του ΣΑΑΥ (3, 118). Η συσχέτιση των δύο αυτών νοσημάτων στηρίζεται στην παρατήρηση ότι η ενούρηση βελτιώνεται ή και υποχωρεί πλήρως μετά τη θεραπεία του ΣΑΑΥ (26, 168, 169), μολονότι αυτό αμφισβητείται από μερικούς συγγραφείς (170). Ο Brooks (171) διαπίστωσε ότι παιδιά με περισσότερα από ένα αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου εμφάνιζαν σε υψηλότερο ποσοστό νυχτερινή ενούρηση σε σχέση με εκείνα που είχαν μέχρι ένα επεισόδιο ανά ώρα ύπνου. Ωστόσο η εμφάνιση της ενούρησης δε σχετιζόταν με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.

Οι μηχανισμοί που πιθανώς εμπλέκονται στην εμφάνιση νυχτερινής ενούρησης στα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι οι εξής:

α) Η υπέρμετρη παραγωγή ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου (172). Όπως είναι γνωστό, τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας σχετίζονται με αρνητική ενδοθωρακική πίεση, αυξημένη φλεβική επιστροφή, διάταση του δεξιού κόλπου και έκκριση κοιλιακού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου (173). Την έκκριση του κοιλιακού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου προάγει και η υποξαιμία, που συνοδεύει κεντρικού ή αποφρακτικού τύπου άπνοιες (174). Το πεπτίδιο αυτό αυξάνει την αποβολή νατρίου από τους νεφρούς και συγχρόνως τον όγκο των ούρων (173). Η θεραπεία του ΣΑΑΥ αυξάνει την έκκριση ρενίνης και αλδοστερόνης και παράλληλα μειώνει τη συγκέντρωση του κοιλιακού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου, την αποβολή νατρίου και τον όγκο των ούρων (173, 175).

β) Ο αυξημένος ουδός αφύπνισης σε διάφορα ερεθίσματα στα παιδιά με ΣΑΑΥ (81, 88), πιθανώς λόγω προσπάθειας διατήρησης της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Χαρακτηριστικά ο Weider αναφέρει ότι πολλά παιδιά που εμφάνιζαν ενούρηση επειδή δεν μπορούσαν να αφυπνισθούν για να ουρήσουν, μετά από αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή ξυπνούσαν και πήγαιναν στην τουαλέτα αποφεύγοντας την ενούρηση (176).

γ) Η αδυναμία αύξησης των επιπέδων της αντιδιουρητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια του ύπνου σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες και η επακόλουθη αύξηση του όγκου των ούρων μέχρι και 4 φορές περισσότερο από τη λειτουργική χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης (177). Ωστόσο μια άλλη μελέτη αμφισβητεί τη θεωρία αυτή (178).

δ) Η αύξηση της πίεσης της ουροδόχου κύστης λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης που δημιουργείται από την εργώδη αναπνευστική προσπάθεια έναντι του αποφραγμένου ανώτερου αεραγωγού. Με κυστεομετρία έχει προσδιοριστεί ότι η πίεση της κύστης κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να αυξηθεί έως τα 60cm H₂O όταν υπάρχει εργώδης αναπνοή λόγω απόφραξης του αεραγωγού, σε σχέση με τη φυσιολογική πίεση των 5cm H₂O (179). Αντίθετα οι ουροδυναμικές μελέτες κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν διαφέρουν στα παιδιά με ενούρηση από αυτά χωρίς ενούρηση (180).

5.2.5. Ενδοκρινολογικές επιπλοκές

Το ΣΑΑΥ έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο στους ενήλικες (181). Στα μικρά παιδιά όμως, τόσο η αντίσταση στην ινσουλίνη, όσο και η δυσλιπιδαιμία φαίνεται να καθορίζονται από το βαθμό παχυσαρκίας και η συμβολή του ΣΑΑΥ δεν είναι σημαντική (182, 183). Ωστόσο, παρόμοια με ό,τι συμβαίνει στους ενήλικες, η συνύπαρξη παχυσαρκίας και ΣΑΑΥ στα παιδιά αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο για μεταβολικές διαταραχές (106). Σε μια μελέτη σε εφήβους η παρουσία ΣΑΑΥ αύξησε έξι φορές τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου, συγκριτικά με εκείνους χωρίς ΣΑΑΥ (184). Επίσης έχει βρεθεί ότι παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη μη αλκοολικής κίρρωσης του ήπατος (185).

Ένα από τα θέματα που προκύπτουν και σχετίζονται με ΣΑΑΥ στους ενήλικες είναι η συσσώρευση σπλαγχνικού λιπώδους ιστού και η απελευθέρωση ποικίλων ενεργών χημικών ενώσεων από τον ιστό αυτό, οι οποίες αθροιστικά αναφέρονται ως αδιποκίνες. Μεταξύ των αδιποκινών, η λεπτίνη είναι εκείνη που όπως διαφαίνεται υφίσταται τροποποίηση από το ΣΑΑΥ και επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης, του ύπνου, της μεταβολικής ομοιόστασης και του αναπνευστικού ελέγχου (186). Διάφορες μελέτες υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα λεπτίνης μεταβάλλονται σε ενήλικες με ΣΑΑΥ (187, 188). Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων λεπτίνης σε παιδιά με ΣΑΑΥ, ανεξάρτητα από το βαθμό παχυσαρκίας (189). Παρόλο ότι η σημασία των ευρημάτων αυτών πρέπει να επαληθευτεί, κρίνεται σκόπιμο να τονιστεί ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ήταν ελαττωμένα σε παχύσαρκα παιδιά, αλλά δεν επηρεάζονταν από το ΣΑΑΥ, καθώς και ότι οι συγκεντρώσεις ρεισιστίνης δεν επηρεάζονταν ούτε από το ΣΑΑΥ, ούτε από την παχυσαρκία (189).

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Ο στόχος των διαγνωστικών μεθόδων που έχουν αναπτυχθεί είναι η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που εμφανίζουν ΣΑΑΥ και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη επιπλοκών της νόσου, καθώς και η αποφυγή μη απαραίτητης θεραπευτικής παρέμβασης σε εκείνους που δε διατρέχουν τέτοιο κίνδυνο. Επίσης η αναγνώριση των παιδιών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με τη θεραπεία, ώστε να ληφθούν κατάλληλες προφυλάξεις (3).

6.1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

6.1.1. Ιστορικό

Η λήψη ιστορικού κατά τις τακτικές επισκέψεις ιατρικής περίθαλψης πρέπει να περιλαμβάνει και έλεγχο για τυχόν εμφάνιση ροχαλητού κατά τη διάρκεια του ύπνου, σύμφωνα και με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (3). Ωστόσο, οι ιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης συχνά το παραλείπουν. Το ΣΑΑΥ είναι σπάνιο σε παιδιά με απουσία ροχαλητού, αλλά αν αναφερθεί παρουσία νυχτερινού ροχαλητού, επιβάλλεται να ληφθεί στη συνέχεια ένα λεπτομερέστερο ιστορικό. Αυτό πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες όσον αφορά την ύπαρξη κατά τη διάρκεια του ύπνου εργώδους αναπνοής, απνοιών, εφίδρωσης, ενούρησης, κυάνωσης, ανήσυχου ύπνου, υπέρμετρης ημερήσιας υπνηλίας, διαταραχών συμπεριφοράς και μαθησιακών δυσκολιών.

6.1.2. Κλινική εξέταση

Κάθε παιδί που θεωρείται ύποπτο για παρουσία ΣΑΑΥ πρέπει να υποβάλλεται σε λεπτομερή κλινική εξέταση, που περιλαμβάνει εκτίμηση της συνολικής εμφάνισης του παιδιού. Η φυσική εξέταση αρχίζει με γενική επισκόπηση του ασθενούς, με ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν ύπαρξη στοματικής αναπνοής ή αδενοειδούς προσωπείου, καθώς και κρανιοπροσωπικών χαρακτηριστικών όπως οπισθογναθία, μικρογναθία και υποπλασία μέσου προσώπου, που μπορούν να επηρεάσουν τη ρινοφαρυγγική και στοματοφαρυγγική επικοινωνία.

Η μύτη εκτιμάται για πιθανή ασυμμετρία των ρωθώνων, σκολίωση διαφράγματος, σύμπτωση ρινικών βαλβίδων κατά την εισπνοή και συμφόρηση βλεννογόνου (Εικόνα 3). Σε βρέφη πρέπει επίσης να εξετασθεί πιθανή παρουσία ρινοδακρυϊκών κύστεων, στένωσης των ρωθώνων ή ατρησίας χοανών. Σε μεγαλύτερα παιδιά, ο εξεταστής οφείλει να αποκλείσει την ύπαρξη ρινικών πολυπόδων και υπερτροφίας ρινικών κογχών.

Η στοματική κοιλότητα πρέπει να εξετάζεται για το μέγεθος και την εμφάνιση της γλώσσας και της μαλακής υπερώας. Μια μεγάλη γλώσσα ή/και μια υπερώα επιμηκυμένη ή με μεγάλο τόξο ίσως προδιαθέτουν σε ΣΑΑΥ. Η ταξινόμηση του Mallampati είναι χρήσιμη στην εκτίμηση αυτή (190), ιδιαίτερα για μεγαλύτερα και παχύσαρκα παιδιά. Η κλίμακα Mallampati προσδιορίζεται με επισκόπηση της ανατομίας της στοματικής κοιλότητας και βασίζεται στην ορατότητα της βάσης της σταφυλής, των παρίσθμιων καμαρών και της μαλακής υπερώας:

Τάξη 1: Πλήρης ορατότητα αμυγδαλών, σταφυλής και μαλακής υπερώας.

Τάξη 2: Ορατότητα άνω ήμισυ αμυγδαλών, σταφυλής και μαλακής υπερώας.

Τάξη 3: Ορατότητα βάσης σταφυλής, μαλακής και σκληρής υπερώας.

Τάξη 4: Ορατότητα μόνο σκληρής υπερώας.

Η ακεραιότητα της σκληρής υπερώας πρέπει επίσης να εξεταστεί, καθώς μια δισχιδής σταφυλή ίσως σχετίζεται με υποβλεννογόνια σχισμή της υπερώας. Η εκτίμηση του μεγέθους των αμυγδαλών είναι πρωταρχικής σημασίας και για το σκοπό αυτό συχνά χρησιμοποιείται μια κλίμακα από 0 ως ένα μέγιστο 4+ όταν οι αμυγδαλές φτάνουν στη μέση γραμμή (191) (Εικόνα 4). Η διαπίστωση αμυγδαλικής υπερτροφίας σε εξέταση ρουτίνας πρέπει να παρακινεί τους ιατρούς να ρωτήσουν τους γονείς για πιθανή ύπαρξη ροχαλητού και άλλων συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ στα παιδιά τους.

Η φυσική εξέταση πρέπει επιπλέον να περιλαμβάνει εκτίμηση της σωματικής αύξησης του παιδιού. Συχνά αναφέρεται ότι παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν ανεπαρκή σωματική αύξηση και ελαττωμένη πρόσληψη βάρους (34). Αλλά και η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΑΑΥ κατά 4,5 φορές (29). Η καρδιακή εξέταση είναι συνήθως φυσιολογική. Ωστόσο, σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να βρεθεί αυξημένη ένταση του πνευμονικού στοιχείου του δεύτερου καρδιακού τόνου (ενδεικτικό πνευμονικής υπέρτασης) και συστηματική υπέρταση (192). Απαιτείται επίσης

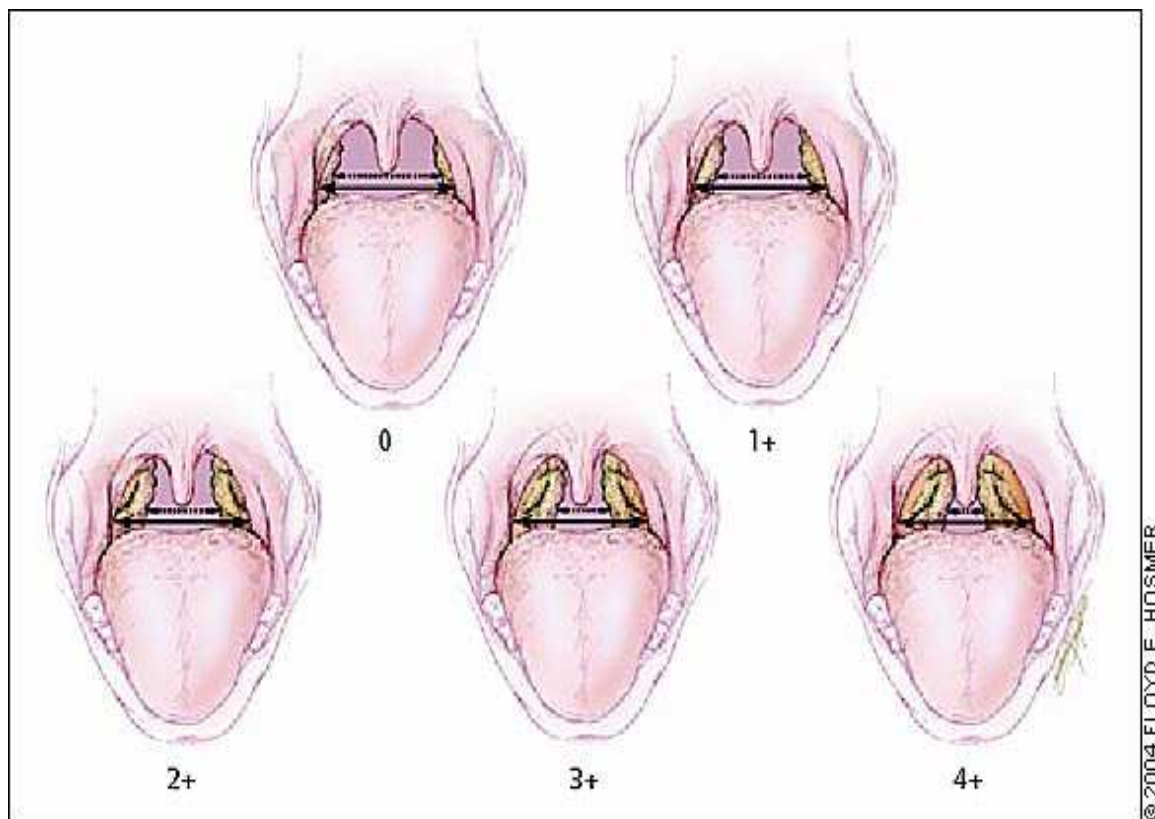
νευρολογική εξέταση για να αποκλειστεί κάθε νευρολογική βλάβη όπως νωτιαία μυϊκή ατροφία που προσβάλλει το μυϊκό τόνο του ανώτερου αεραγωγού και ίσως συμβάλλει στη εμφάνιση διαταραχών αναπνοής.

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα παιδιά εμφανίζονται να έχουν ήπια προς μέτρια διογκωμένες αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις και δεν παρουσιάζουν απαραίτητα δυσχέρεια αναπνοής κατά την εξέταση. Επιπλέον σημαντική υπερτροφία του λεμφικού ιστού στον ανώτερο αεραγωγό, ιδιαίτερα στην οπισθοϋπερώια περιοχή, συχνά δεν εκτιμάται με άμεση εξέταση του στοματοφάρυγγα. Γι' αυτό, μια φυσική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα δεν αποκλείει το ΣΑΑΥ. Αντιστρόφως, διογκωμένες αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις μπορεί να είναι φυσιολογικό εύρημα σε μικρά παιδιά και δεν είναι απαραίτητα διαγνωστικό για ΣΑΑΥ. Ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι το μέγεθος της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών δε σχετίζεται με την παρουσία ή τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ (53-55), πιθανώς λόγω συμμετοχής και νευρομυικών παραγόντων, εκτός από ανατομικούς στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ.



Εικόνα 3.

Απεικόνιση αρκετών ανατομικών διαταραχών σε ένα παιδί 7 ετών, όπως ασυμμετρία των ρωθώνων, μεγεθυμένη βάση και σκολίωση προς τα δεξιά του ρινικού διαφράγματος και στενή και με μεγάλο τόξο υπερώα. Έχει τοποθετηθεί στοματική προθετική συσκευή για να διευρύνει τη γναθιαία κοιλότητα, να ελαττώσει το ύψος της μαλακής υπερώας και να μεγεθύνει τις διαστάσεις των ρινικών οστών.



Εικόνα 4.

Τυποποιημένη κλίμακα βαθμολόγησης της αμυγδαλικής υπερτροφίας.

(0) Οι αμυγδαλές βρίσκονται πλήρως εντός των αμυγδαλικών βόθρων.

(1+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από 25% της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα, όπως μετριέται μεταξύ των πρόσθιων παρίσθμιων καμαρών.

(2+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από 50% της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα.

(3+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από 75% της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα.

(4+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν 75% ή περισσότερο της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα.

Εικόνα από βιβλιογραφική παραπομπή (193).

6.1.3. Αξιοπιστία ιστορικού και κλινικής εξέτασης για την ανίχνευση του ΣΑΑΥ

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη χρησιμότητα του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης στη διάκριση του πρωτοπαθούς ροχαλητού από το ΣΑΑΥ στα παιδιά και όλες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αξιόπιστη διάκριση και ο καθορισμός των ασθενών που χρήζουν θεραπείας είναι αδύνατο να συμβούν με βάση μόνο το ιστορικό και/ή τη φυσική εξέταση (3, 18, 114, 115). Ωστόσο, το ιστορικό και η κλινική εξέταση αποτελούν τη δοκιμασία διαλογής για τα παιδιά που θα υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο για ΣΑΑΥ στο εργαστήριο ύπνου (3).

Πίνακας 3. Συχνότητα και θετική προγνωστική αξία των συμπτωμάτων κι ευρημάτων σε παιδιά με ΣΑΑΥ.

Συμπτώματα– ευρήματα	Θετική προγνωστική αξία (%)	Συχνότητα (%)
Μέτριο ροχαλητό	29	48
Έντονο ροχαλητό	31	44
Παρατήρηση απνοιών	32	88
Ημερήσια υπνηλία	33	20
Στοματική αναπνοή	30	36
Ενούρηση	46	44
Μέγεθος αμυγδαλών 1+	0	0
Μέγεθος αμυγδαλών 2+	37	88
Μέγεθος αμυγδαλών 3+	30	12
Βάρος > 90%	26	28
10% < Βάρος < 90%	33	52
Βάρος < 10%	33	20

Wang RC, Elkins TP, Keech D et al. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118(1):69-73.

6.2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ

6.2.1. Ενδοσκόπηση - λαρυγγοσκόπηση

Η τεχνική αυτή παρέχει δυναμική εκτίμηση του αεραγωγού και εντόπιση της περιοχής της απόφραξης και συνήθως εκτελείται υπό νάρκωση ή γενική αναισθησία. Ο Isono και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την ενδοσκόπηση για να εντοπίσουν την περιοχή μέγιστου περιορισμού του αεραγωγού σε παιδιά με ΣΑΑΥ (39). Η περιοχή προσδιορίστηκε στο επίπεδο των αδενοειδών εκβλαστήσεων και της μαλακής υπερώας. Στην κλινική πράξη, η ενδοσκόπηση του ανώτερου αεραγωγού συνήθως πραγματοποιείται μόνο σε παιδιά με περίπλοκη δομή αεραγωγού και αυξημένη τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του. Σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, που προηγουμένως υποβλήθηκαν σε επιδιόρθωση των ανωμαλιών αυτών, οι ρινικές δίοδοι όπως επίσης και η στοματική κοιλότητα πρέπει να εκτιμώνται προσεκτικά με ενδοσκόπηση γιατί τα παιδιά αυτά ίσως διατρέχουν κίνδυνο υποτροπής του ΣΑΑΥ (194).

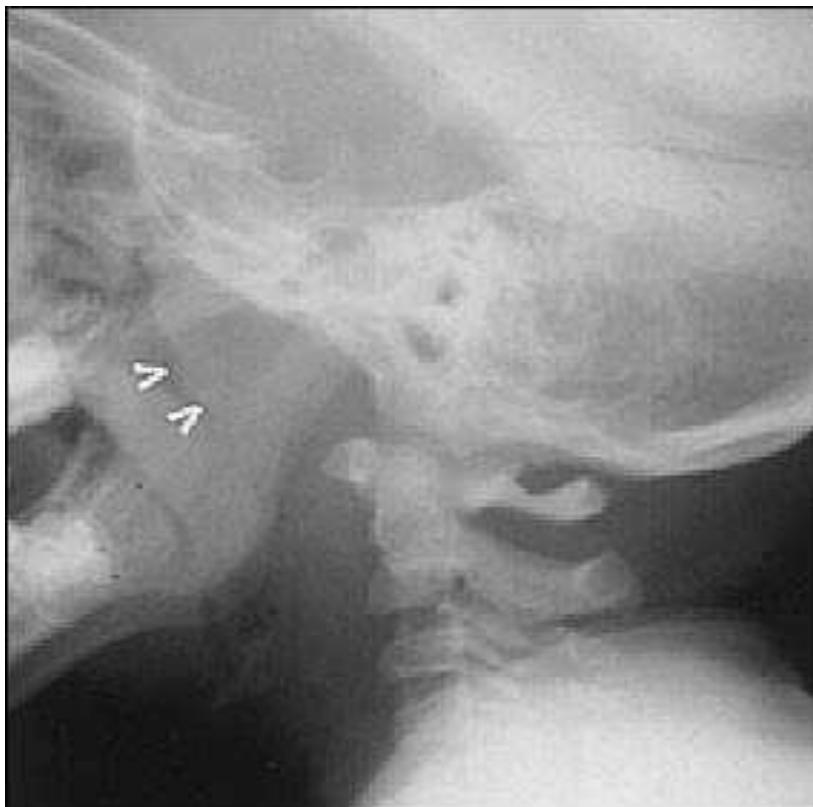
6.2.2. Φαρυγγομετρία

Η ακουστική φαρυγγομετρία, μία μη επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα για να εκτιμήσει εγκάρσιες τομές του ανώτερου αεραγωγού, έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε ενήλικες, αλλά η εφαρμογή της σε παιδιά είναι περιορισμένη (37, 77).

6.2.3. Απεικονιστική εκτίμηση

Ποικίλες απεικονιστικές τεχνικές είναι διαθέσιμες για την εκτίμηση του ανώτερου αεραγωγού σε παιδιά με ΣΑΑΥ, όπως πλάγια ακτινογραφία τραχήλου (195), κεφαλομετρία, ακτινοσκόπηση, υπολογιστική τομογραφία (CT) και μαγνητική τομογραφία (MRI) (38, 196). Με τη βοήθεια των μεθόδων αυτών έχει βρεθεί ότι ο ανώτερος αεραγωγός παιδιών με ΣΑΑΥ είναι μικρότερος κατά μέσο όρο, συγκριτικά με φυσιολογικά παιδιά. Η MRI είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, επειδή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τρισδιάστατη απεικόνιση ολόκληρου του ανώτερου αεραγωγού (συμπεριλαμβάνοντας μαλακούς ιστούς και σκελετικές δομές) (38, 197), όπως επίσης και για εκτίμηση της αναπνευστικής δυναμικής του ανώτερου αεραγωγού (198).

Η χρήση των αναφερθέντων απεικονιστικών τεχνικών ως διαγνωστικών εργαλείων, εξαρτάται από την κατάσταση του κάθε παιδιού. Μια πλάγια ακτινογραφία τραχήλου είναι απλή και μπορεί να πραγματοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πράξη για να εκτιμηθεί το μέγεθος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού (195) (Εικόνα 5). Άλλες απεικονιστικές τεχνικές πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε πιο περίπλοκες περιπτώσεις όπως όταν εμπλέκονται διαταραχές στην ανάπτυξη του προσωπικού κρανίου ή νευρολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν την τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού.



Εικόνα 5.

Πλάγια ακτινογραφία τραχήλου. Τα βέλη δείχνουν διογκωμένο αδενοειδικό ιστό στον οπίσθιο ρινοφάρυγγα, που οδηγεί σε στένωση του ανώτερου αεραγωγού.

Εικόνα από βιβλιογραφική παραπομπή (193).

6.2.4. Εκτίμηση της τάσης σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού

Λειτουργικές μελέτες εκτίμησης της τάσης σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού υποδηλώνουν ότι αυτή είναι αυξημένη στα παιδιά με ΣΑΑΥ, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (39, 67). Το μοντέλο του ανώτερου αεραγωγού ως μια αντίσταση Starling έχει προσφέρει κάποιες γνώσεις, όσον αφορά τις μηχανικές ιδιότητες του ανώτερου αεραγωγού ως αγωγού δυνάμενου να εμφανίσει σύμπτωση των τοιχωμάτων του. Μετρώντας τις μεταβολές στη μέγιστη εισπνευστική ροή κατά τη διάρκεια συνεχούς εξωτερικής εφαρμογής θετικής ή αρνητικής πίεσης, μπορεί να υπολογιστεί η διαφορά πίεσης σύμπτωσης του ανώτερου αεραγωγού. Η μέτρηση αυτή είναι γνωστή ως κρίσιμη πίεση σύγκλισης του φάρυγγα (P_{crit}) και επηρεάζεται τόσο από ανατομικούς, όσο κι από μη ανατομικούς μηχανισμούς (π.χ. νευρομυϊκός τόνος, ιδιότητες των ιστών) (199).

Ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν συχνά θετική P_{crit} , υποδηλώνοντας ότι ο αεραγωγός θα μπορούσε να συμπέσει κατά τη διάρκεια του ύπνου, εξαιτίας ακόμα και ήπιας αρνητικής εισπνευστικής πίεσης (64), αν δεν προστατεύεται από τη δράση διασταλτικών μυών. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και σε παιδιά, όπου η P_{crit} σχετίζεται με τη βαρύτητα των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο (67, 81). Επιπρόσθετα με τη μέτρηση της P_{crit} , μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκτίμηση της τάσης σύμπτωσης του ανώτερου αεραγωγού απεικονιστικές τεχνικές, όπως η ακτινοσκόπηση και η MRI, της οποίας οι εικόνες συσχετίζονται με τις αναπνευστικές κινήσεις (respiratory-gated MRI) (198, 200). Προς το παρόν ωστόσο, με εξαίρεση την ακτινοσκόπηση, οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται κυρίως για κλινική έρευνα και όχι ως μέθοδοι ρουτίνας για διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά.

6.3. ΗΧΟΓΡΑΦΗΣΗ Ή ΒΙΝΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η ολονύχτια ηχογράφηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να τεκμηριώσει την παρουσία ροχαλητού, αλλά δεν είναι ικανή να διαχωρίσει αξιόπιστα το πρωτοπαθές ροχαλητό από το ροχαλητό που σχετίζεται με σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού και ΣΑΑΥ (201, 202). Στις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, η ευαισθησία κυμαινόταν

από 71% έως 94%, η ειδικότητα από 29% ως 80%, η θετική προγνωστική αξία από 50% ως 75% και η αρνητική προγνωστική αξία από 73% ως 88%. Γι' αυτό παιδιά με θετικά ευρήματα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη πολυκαταγραφική εκτίμηση για αξιολόγηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ, ενώ παιδιά με αρνητικά αποτελέσματα πιθανώς δε χρειάζονται περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο (202).

Μια μελέτη συγκρίνοντας βιντεοσκοπήσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου κατ' οίκον με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο εργαστήριο, κατέδειξε ότι μία σύντομη βιντεοταινία 30 λεπτών μπορεί αξιόπιστα να διακρίνει το ΣΑΑΥ στα παιδιά με ευαισθησία 94%, ειδικότητα 68%, θετική προγνωστική αξία 83% και αρνητική προγνωστική αξία 88% (203). Οι μέθοδοι αυτές (ηχογράφηση και βιντεοσκοπήση) ίσως εφαρμοσθούν μελλοντικά λόγω του χαμηλού κόστους σε σχέση με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, αλλά προς το παρόν απαιτείται επιπρόσθετη έρευνα για να προσδιοριστεί με ακρίβεια η αξία τους στην κλινική πράξη (3).

6.4. ΠΑΛΜΙΚΗ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ

Το εύρημα των διαλειπόντων αποκορεσμών οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου στα παιδιά αποτελεί ισχυρή ένδειξη ύπαρξης ΣΑΑΥ (119, 204). Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη μέτρηση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο σε παιδιά με πιθανό ΣΑΑΥ (119, 138, 204), αλλά μόνο μία έχει συγκρίνει την παλμική οξυμετρία με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στη μελέτη αυτή (204) η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου ήταν 97% και η αρνητική προγνωστική αξία ήταν μόλις 47%. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η παλμική οξυμετρία προβάλλει ως αξιόπιστη δοκιμασία διαλογής για ΣΑΑΥ στην περίπτωση θετικών αποτελεσμάτων, ενώ σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος το παιδί πρέπει να υποβάλλεται σε πολυκαταγραφική μελέτη για αποκλεισμό του ΣΑΑΥ (3).

Η εμφάνιση στην αγορά παλμικών οξυμέτρων νέας γενιάς με μείωση των ψευδών καταγραφών κατά την κίνηση ίσως οδηγήσει σε συχνότερη χρήση της μεθόδου για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκαν οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς του SpO₂ που μετράται με τα παλμικά οξυμέτρα νέας γενιάς, σύμφωνα με τις οποίες σπάνια παρατηρείται

στα φυσιολογικά παιδιά SpO_2 μικρότερος από 90% (205). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τις δυσκολίες στην τεχνική εφαρμογή της μεθόδου αυτής κατ' οίκον και κατανοώντας ότι πολλά παιδιά με σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού εμφανίζουν ροχαλητό και αφυπνίσεις χωρίς υποξαιμία, συμπεραίνουμε πως η μέθοδος αυτή έχει σημαντικούς περιορισμούς. Είναι πιθανό ότι οι διάφοροι περιορισμοί θα ξεπεραστούν μελλοντικά με συνδυασμένη καταγραφή της παλμικής οξυμετρίας και των αφυπνίσεων χρησιμοποιώντας νέες μεθόδους όπως τη μέτρηση του χρόνου μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (92).

Ο χρόνος μετάδοσης σφυγμικού κύματος (PTT) εκτιμά το χρόνο που μεσολαβεί ανάμεσα στη δημιουργία του σφυγμικού κύματος στην αορτική ρίζα μέχρι την άφιξη του στην περιφέρεια. Αυτός υπολογίζεται από το χρόνο ανάμεσα στο κύμα R του ΗΚΓ και την ανίχνευση του σφυγμού στο δάκτυλο μέσω φωτοπληθυσμογραφίας. Ο PTT είναι αντιστρόφως ανάλογος της αρτηριακής πίεσης. Αύξηση της αρτηριακής πίεσης συνδεδεμένη με αναπνευστική αφύπνιση έχει ως αποτέλεσμα μείωση του PTT (206). Ο Katz και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι ο αριθμός των διεγέρσεων που μετρήθηκαν με βάση τον PTT (6,8/ώρα) ήταν υψηλότερος από εκείνες που μετρήθηκαν μέσω ΗΚΓ (2,2/ώρα) σε παιδιά με σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού (92). Η σημασία της παραμέτρου αυτής για την πρόγνωση κλινικών επιπτώσεων σε παιδιά με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο και ΣΑΑΥ δεν έχει ακόμα διερευνηθεί.

6.5. ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΝΤΟΜΟΥ ΜΕΣΗΜΒΡΙΝΟΥ ΥΠΝΟΥ

Η διεξαγωγή πολυκαταγραφικής μελέτης κατά τη διάρκεια του σύντομου μεσημβρινού ύπνου έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτεί διανυκτέρευση στο εργαστήριο για τα παιδιά, τους συνοδούς και το προσωπικό και διαρκεί λιγότερο χρόνο, γεγονός που την καθιστά πιο προσιτή και οικονομική. Σύμφωνα με δύο μελέτες που συνέκριναν τη σύντομη (μιας ώρας) μελέτη μεσημβρινού ύπνου με τη νυχτερινή μελέτη ύπνου (207, 208), η μέθοδος αυτή έχει ευαισθησία 68-73%, ειδικότητα 60-100%, θετική προγνωστική αξία 77-100% και αρνητική προγνωστική αξία 17-49%.

Η διαφορά στην προγνωστική αξία μεταξύ μεσημβρινής και ολονύχτιας μελέτης πιθανώς αποδίδεται στην ελαττωμένη διάρκεια του REM ύπνου και στο μειωμένο συνολικό χρόνο ύπνου της μεσημβρινής μελέτης. Οι ολονύχτιες καταγραφές σε παιδιά με ΣΑΑΥ καταδεικνύουν σοβαρότερες διαταραχές σε σχέση με τις μεσημβρινές μελέτες ύπνου, γεγονός που οφείλεται στην εντονότερη εμφάνιση των διαταραχών αναπνοής κατά το δεύτερο μισό του νυκτερινού ύπνου και κυρίως κατά τη διάρκεια του σταδίου REM. Η μεσημβρινή μελέτη φαίνεται να έχει ικανοποιητική θετική προγνωστική αξία και γι' αυτό μπορεί να θεωρηθεί διαγνωστική σε περίπτωση παθολογικών αποτελεσμάτων, παρόλο που ίσως υποεκτιμά τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Αντίθετα, αν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά, πρέπει να πραγματοποιείται για επιβεβαίωση και ολονύχτια καταγραφή (4).

Πρόβλημα στην εφαρμογή της μελέτης κατά τη διάρκεια του μεσημβρινού ύπνου μπορεί να δημιουργήσει η δυσκολία των παιδιών να κοιμηθούν το μεσημέρι. Η στέρηση ύπνου πριν τη μελέτη δεν πρέπει να εφαρμόζεται ως λύση, γιατί προκαλεί ή επιδεινώνει το ΣΑΑΥ (209). Ορισμένα εργαστήρια χορηγούν κατασταλτική φαρμακευτική αγωγή για να επέλθει ευκολότερα ο ύπνος, αλλά αυτή επηρεάζει τους μύες που διατηρούν ανοικτό τον αεραγωγό κατά την εισπνοή και καλύτερα να αποφεύγεται.

6.6. ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ

Η καρδιοαναπνευστική μελέτη κατ' οίκον σε παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα, συγκρινόμενη με την πολυκαταγραφική μελέτη που πραγματοποιείται στο εργαστήριο (210, 211). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αυτές ήταν πιο σύνθετος από αυτόν που διατίθεται στο εμπόριο και περιλάμβανε αναπνευστικό επαγωγικό πληθυσμογράφο (μία μέθοδος για προσδιορισμό του αερισμού χωρίς ρινοστοματικούς αισθητήρες), παλμικό οξύμετρο κυματομορφής, ηχογράφηση και βιντεοσκόπηση. Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, η καρδιοαναπνευστική μελέτη κατ' οίκον υποεκτιμά τον αριθμό των αποφρακτικών υποπνοιών και υπερεκτιμά τις κεντρικού τύπου άπνοιες (212). Οι καρδιοαναπνευστικές μελέτες σε παιδιά κατ' οίκον είναι σίγουρα οικονομικότερες και παρέχουν καλύτερες συνθήκες για το παιδί σε σύγκριση

με το εργαστήριο, αλλά η χρησιμότητα τους στη διάγνωση του ΣΑΑΥ σε μη ερευνητικό επίπεδο δεν έχει ακόμα αποδειχθεί.

6.7. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η πολυκυτταραιμία και η αντισταθμιστική μεταβολική αλκάλωση ίσως συμβάλλουν στη διάγνωση μακράς διάρκειας και βαριάς μορφής ΣΑΑΥ στα παιδιά. Επιπρόσθετα, παχύσαρκα παιδιά με κίνδυνο για ΣΑΑΥ μπορεί να εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Πρόσφατα η προσοχή έχει εστιαστεί στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και των υποκείμενων μεταβολικών και γενετικών παραγόντων κινδύνου, κυρίως για ανάπτυξη καρδιαγγειακών και νευροαναπτυξιακών επιπλοκών (213, 214).

Το ΣΑΑΥ συσχετίζεται με μια ομάδα προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων, των οποίων έχει αναγνωριστεί η σημασία στην ανάπτυξη αγγειοπάθειας. Σύμφωνα με μελέτες σε παιδιά με ΣΑΑΥ παρατηρείται δυσλειτουργία ενδοθηλίου και αύξηση σε CRP, IL-6, ινωδογόνο και αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου (215-217). Είναι πιθανό ότι στο μέλλον με τη βοήθεια βιολογικών δεικτών, όπως ανίχνευση συγκεκριμένων τύπων πρωτεΐνης στα ούρα ή στο πλάσμα, θα μπορούν να αναγνωριστούν παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακής ή νευροαναπτυξιακής νοσηρότητας σε παρουσία ΣΑΑΥ. Παρομοίως, η γνώση τέτοιας γενετικής προδιάθεσης ίσως κατευθύνει σε νέες μορφές θεραπείας για προστασία από τις επιβλαβείς συνέπειες του ΣΑΑΥ στα παιδιά.

6.8. ΠΛΗΡΗΣ ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΟΥ ΥΠΝΟΥ

Η ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η μόνη διαγνωστική μέθοδος που ποσοτικοποιεί τις διαταραχές αερισμού και ύπνου που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ και προς το παρόν αποτελεί τη συνιστώμενη μέθοδο για τη διάγνωση και τον προσδιορισμό της βαρύτητάς του (3). Η μελέτη ύπνου μπορεί να πραγματοποιηθεί με σχετική ευκολία σε παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει κατάλληλος εξοπλισμός και άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό.

Το 1996 η Αμερικανική Εταιρία Θώρακα δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για την πραγματοποίηση μελέτης ύπνου στα παιδιά (1). Οι οδηγίες

αυτές περιλάμβαναν καταγραφή ΗΕΓ κατά τον ύπνο για τη σταδιοποίησή του και παρακολούθηση της αναπνοής για την ανίχνευση των αναπνευστικών συμβάντων. Πρόσφατα (2007) η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου (AASM) δημοσίευσε νέες, τροποποιημένες γενικές κατευθυντήριες οδηγίες, όσον αφορά τη σταδιοποίηση του ύπνου και τη βαθμολόγηση (scoring) των σχετικών αναπνευστικών συμβάντων (218).

Οι παράμετροι που παρακολουθούνται και καταγράφονται σε μια πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι οι ακόλουθες (χωρίς να αποκλείεται η καταγραφή επιπρόσθετων παραμέτρων):

- 1. Ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα (ΗΕΓ).** Η Αμερικανική Ακαδημία Ύπνου προτείνει τις απαγωγές F4-M1, C4-M1 και O2-M1 κι εναλλακτικά τις F3-M2, C4-M1, O2-M1 (218).
- 2. Οφθαλμικές κινήσεις (ΗΟΓ)** από ηλεκτρόδια τοποθετημένα κοντά στον έξω κανθό κάθε οφθαλμού, ένα εκατοστό επάνω από τον οριζόντιο άξονα στο δεξιό οφθαλμό και ένα εκατοστό κάτω από τον οριζόντιο άξονα στον αριστερό οφθαλμό (1).
- 3. Ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα (ΗΜΓ)** της υπογενειδίου περιοχής από ένα ηλεκτρόδιο τοποθετημένο στο κέντρο της περιοχής αυτής και άλλα δύο δεξιά και αριστερά του προηγούμενου (1).
- 4. Κινήσεις κάτω άκρων** μέσω ΗΜΓ κνήμης. Το ΗΜΓ κνήμης είναι χρήσιμο για την καταγραφή των αφυπνίσεων και της υπερβολικής κινητικότητας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον το ΗΕΓ, το ΗΟΓ και το ΗΜΓ υπογενείου και κνήμης είναι απαραίτητα για τη σταδιοποίηση του ύπνου.
- 5. Καρδιακή λειτουργία** μέσω της απαγωγής II (218). Καταγράφεται ο ρυθμός και η συχνότητα της καρδιάς, προκειμένου να ανιχνευτούν πιθανές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο.
- 6. Αναπνευστική προσπάθεια** με βάση τις κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, μέσω μετρητών έντασης, πιεζοηλεκτρικών ζωνών, επαγωγικής πληθυσμογραφίας, μέτρησης της ηλεκτρικής αντίστασης του θωρακικού τοιχώματος και ενδοοισοφάγειας πίεσης (1). Οι μετρήσεις της αναπνευστικής προσπάθειας είναι σημαντικές για το διαχωρισμό των κεντρικών από τα αποφρακτικά επεισόδια και για την κατηγοριοποίηση των υποπνοιών και των συνδεόμενων με την αναπνευστική προσπάθεια αφυπνίσεων.

7. Ρινική και/ή στοματική ροή αέρα μέσω ανιχνευτή θερμότητας, μετατροπέα ρινικής πίεσης ή πνευμοταχογράφου ή επαγωγικού πληθυσμογράφου (218).

8. Κορεσμός σε οξυγόνο (SpO_2) μέσω παλμικής οξυμετρίας περιλαμβάνοντας κυματομορφή (1), με μέσο χρόνο όχι περισσότερο από τρία δευτερόλεπτα (218).

9. Εκτίμηση αερισμού μέσω τελοεκπνευστικού CO_2 ($PETCO_2$) ή διαδερμικού CO_2 ($PtcCO_2$). Ο εκπνεόμενος αέρας συλλέγεται μέσω καπνομέτρου και τα επίπεδα του CO_2 υπολογίζονται με φασματοσκόπιο μάζας-υπέρυθρων. Σε περιπτώσεις που η διατήρηση του ρινικού καθετήρα είναι δύσκολη (π.χ. σε μικρά παιδιά) είναι χρήσιμη η καταγραφή του $PtcCO_2$. Η μέτρηση του διαδερμικού CO_2 γίνεται με θέρμανση της επιφάνειας του δέρματος, οπότε το αίμα των τριχοειδών αρτηριοποιείται και μοιάζει αρκετά με την τάση του αρτηριακού CO_2 .

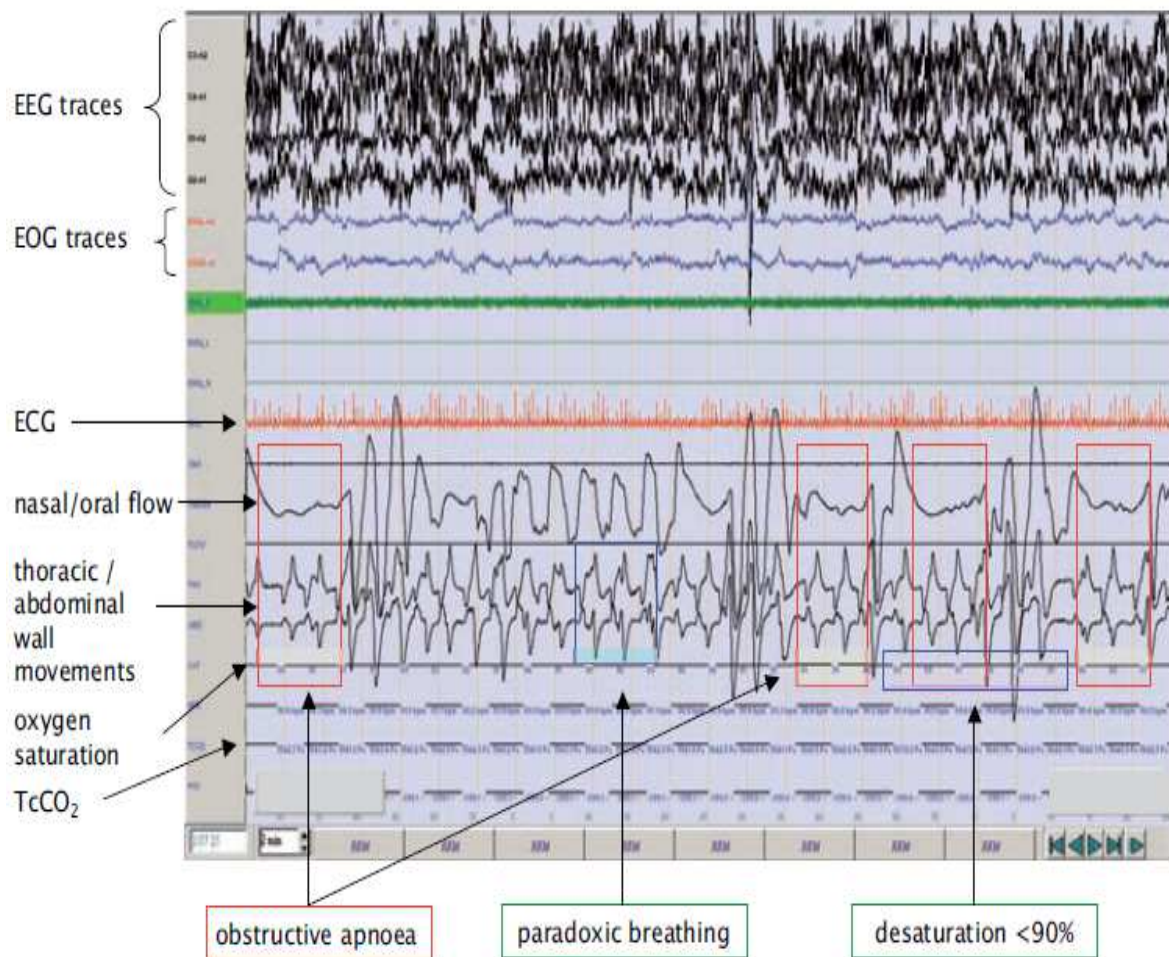
10. Θέση σώματος μέσω αισθητήρα και άμεσης παρατήρησης.

11. Ροχαλητό ή δόνηση (συχνότητα και/ή ένταση).

12. Οπτικοακουστική καταγραφή με υπέρυθρης ακτινοβολίας ή χαμηλού φωτισμού εξοπλισμό. Είναι σημαντική, ιδιαίτερα όταν ο ειδικός ιατρός δεν είναι παρών κατά τη διάρκεια της μελέτης, καθώς παρέχει πληροφορίες για τη συμπεριφορά του παιδιού κατά τον ύπνο, το ροχαλητό, τις θέσεις του ύπνου που συνδέονται με αναπνευστικά επεισόδια και βοηθά στην διάκριση ύπνου-εγρήγορσης και στην αξιολόγηση αμφίβολων επεισοδίων (91).

6.8.1. Φυσιολογικές τιμές πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Οι φυσιολογικές τιμές της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου προέρχονται από αρκετές μελέτες σε σύνολο περισσότερων από 700 παιδιά, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί ως τώρα (121, 219-222). Ωστόσο, μερικές από τις μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθοδολογίες, ειδικά για μετρήσεις της αναπνευστικής προσπάθειας και της ροής αέρα, ενώ διαφέρουν ελαφρώς και οι ορισμοί άπνοιας και υπόπνοιας. Γι' αυτό, τα δεδομένα κάποιων τιμών δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα (Πίνακας 4). Ο κλινικός ιατρός που αξιολογεί μελέτες ύπνου στο εργαστήριο, πρέπει να είναι εξοικειωμένος με τα στοιχεία αυτά και τις μεθοδολογίες που ακολουθήθηκαν για να συλλεχθούν.



Εικόνα 6.

Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε παιδί με ΣΑΑΥ και συχνές αποφρακτικές άπνοιες και αποκορεσμούς. Παρατηρούνται τέσσερις αποφρακτικές άπνοιες με απουσία ρινοστοματικής ροής αέρα (προσδιορισμένης με ανιχνευτή θερμότητας), αλλά παρουσία προσπάθειας του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Μεταξύ των αποφρακτικών άπνοιών υπάρχει παράδοξη αναπνοή με κινήσεις του θωρακικού τοιχώματος σε ασυμφωνία με τις κινήσεις του κοιλιακού τοιχώματος. Με μωβ τετράγωνο σημειώνεται μια περίοδος σημαντικού αποκορεσμού. Εικόνα από βιβλιογραφική παραπομπή (223).

Πίνακας 4. Φυσιολογικές τιμές πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου σε παιδιά.

	First Author					
	Marcus and Witmans	Uliel	Traeger	Montgomery-Downs	Verhulst	
No. of Subjects	45	70	66	542		60
Age range, yr	1.1-17.4	1-15	2.5-9.4	3.2-8.6 3-5, n=173 ≥6, n=369		6-16
HI, events/h	0.1±0.1	0	0.3±0.5	0.03±0.07	0.10±0.18	
AI, /h	0.1±0.5			0.86±0.75	0.5±0.52	
OAI, events/h		0.02/0.1	0.1±0.03	0.03±0.10	0.05±0.11	0.06±0.16
AHI, events/h	0.2±0.6		0.4±0.6	0.9±0.78	0.68±0.75	1.98±1.39
OAHl, events/h				0.08±0.16	0.14±0.22	0.08±0.17
%TST SpO2>95%				99.6±0.95		
SpO2 nadir, %	96±2	94.6±2.2	92±3	92.7±4.5	92.6±3.6	91.8±2.7
SpO2 lower limit, %	92	90	86	84	85	86
ODI, events/h	0.3±0.7			0.29±0.35	0.47±0.96	0.8±0.9
PETCO2%		0.29±0.2				
TST>50mm Hg	0.5±4.0	4		4.0±15.3	2.0±7.1	
Sleep latency, min				24.1±25.6	23±25.3	45.6±29.4
Sleep efficiency, %		90.8±6.5	89±8	90±7	89.3±7.5	80.5±8.5
Arousals, events/h			8.8±3.8	9.3±4.8		6.1±1.8
RERAs, events/h				0.92±2.0		1.2±1.0

Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5(2):263-73.

6.8.2. Πολυκαταγραφικά κριτήρια για διάγνωση ΣΑΑΥ

Η παρουσία της νόσου στα παιδιά έχει βασιστεί σε κάποιες αυθαίρετα καθορισμένες διαχωριστικές τιμές του ΑΗΙ, οι οποίες είναι χαμηλότερες σε σχέση με αυτές των ενηλίκων (170, 224). Το τυπικό όριο του ΑΗΙ για διάγνωση ΣΑΑΥ στα παιδιά κυμαίνεται από 1-5 επεισόδια ανά ώρα.

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ πρέπει να γίνεται όταν οι τιμές των αναπνευστικών παραμέτρων ξεπερνούν τη μέση τιμή + 2 σταθερές αποκλίσεις των μετρήσεων σε φυσιολογικά παιδιά. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις ακόλουθες παραμέτρους: δείκτη απνοιών και απνοιών-υποπνοιών, διαταραχές ανταλλαγής αερίων και αριθμό των αφυπνίσεων που σχετίζονται με αναπνευστικά επεισόδια. Γι' αυτό, όταν οποιαδήποτε από αυτές τις παραμέτρους είναι παθολογική, μπορεί να τεθεί η διάγνωση ΣΑΑΥ και να σχεδιαστεί ένα κλινικό θεραπευτικό πλάνο με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου, το ιστορικό και τα φυσικά ευρήματα (225).

6.9. ΣΥΝΟΨΗ

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ βασίζεται στο ιστορικό, τα φυσικά ευρήματα και την ολονύχτια μελέτη ύπνου σε εργαστήριο. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για καλύτερη κατανόηση των υπαίτιων υποκείμενων μηχανισμών που συνδέονται με νοσηρότητα και κυρίως όσον αφορά νευροαναπτυξιακές, μεταβολικές και καρδιαγγειακές επιπτώσεις.

Παρομοίως, είναι απαραίτητες μελέτες που να επιβεβαιώνουν τη σχέση των επιπλοκών του ΣΑΑΥ με παραμέτρους της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, ώστε να συμβάλλουν στην διατύπωση - βασισμένων σε ενδείξεις - γενικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση παιδιών με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο. Μελλοντικές μελέτες που να εξετάζουν τη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και βιολογικών δεικτών όπως οι κυτταροκίνες (226, 227) ή οι πρωτεΐνες στα ούρα (228) ίσως επιτρέψουν μια πιο επιλεκτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών μελετών ύπνου κατ' οίκον θα μπορούσε να μειώσει το κόστος διάγνωσης και να καταστήσει πιο προσιτό το διαγνωστικό έλεγχο, επιτρέποντας ευκολότερη πρόσβαση σε κατάλληλη θεραπεία.

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

7.1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική θεραπεία του ΣΑΑΥ επικεντρώνεται στην ανακούφιση της απόφραξης του αεραγωγού στην οπισθογλωσσική περιοχή, τη μύτη και/ή την οπισθοϋπερώια περιοχή.

7.1.1. Αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά, η χειρουργική αφαίρεση των υπερτροφικών αμυγδαλών και/ή των αδενοειδών εκβλαστήσεων αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη πραγματοποίηση μόνο της μίας ή της άλλης επέμβασης (123, 229).

Η χειρουργική επέμβαση ενδεχομένως επιδρά και στις τρεις προαναφερθείσες περιοχές, δηλαδή στην οπισθογλωσσική, στην οπισθοϋπερώια και στη μύτη. Ο παραδοσιακός τρόπος εκτέλεσής της είναι η τεχνική με συλληπτικό ή ψυχρό μαχαίρι. Νέες τεχνικές όπως ο μονοπολικός ή διπολικός ηλεκτροκαυτηριασμός και η μικροχειρουργική αφαίρεση ιστού έχουν αναφερθεί ως ισοδύναμες με παρόμοιο ποσοστό αποτελεσματικότητας και μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως ο πόνος και η αιμορραγία, αλλά με το πλεονέκτημα της μικρότερης απώλειας αίματος διεγχειρητικά, συγκριτικά με τις παραδοσιακές τεχνικές (230-232).

Ο καθορισμός της μικρότερης δυνατής ηλικίας για εκτέλεση επέμβασης αποτελεί αντικείμενο αμφισβητήσεων. Ωστόσο, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η εγχείρηση πρέπει να εκτελείται το νωρίτερο σε ηλικία 2 ετών.

Το ΣΑΑΥ είναι το αποτέλεσμα του σχετικού μεγέθους και της δομής των συστατικών μερών του ανώτερου αεραγωγού και όχι του απόλυτου μεγέθους του αμυγδαλικού και αδενοειδικού ιστού. Γι' αυτό ακόμα και παιδιά με συνυπάρχουσες νοσολογικές καταστάσεις όπως σύνδρομο Down (48) και παχυσαρκία (233) εμφανίζουν βελτίωση μετεγχειρητικά, ακόμα κι όταν τελικά απαιτείται επιπρόσθετη θεραπεία.

Η αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή οδηγεί σε θεραπεία του ΣΑΑΥ στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετά-

ανάλυση 14 μελετών (234), το ποσοστό επιτυχίας της χειρουργικής θεραπείας με βάση τα ευρήματα πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου προ και μετά της εγχείρησης είναι 82,9%. Η αναλογία αυτή είναι πανομοιότυπη μεταξύ των μελετών και υποδηλώνει ότι το ΣΑΑΥ παραμένει μετεγχειρητικά σχεδόν στο 20% των παιδιών. Φυσικά το ποσοστό αυτό επηρεάζεται από τον ορισμό του ΣΑΑΥ και από το είδος της χειρουργικής τεχνικής που ακολουθήθηκε. Επίσης τα δεδομένα από τις μελέτες αυτές δε διαχωρίζονται ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και είναι πιθανό οι περιπτώσεις αποτυχίας της χειρουργικής επέμβασης να οφείλονται στην παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Αντίθετα, με βάση μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια έκβασης τα μετεγχειρητικά συμπτώματα και όχι τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, η αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων στο 97% των παιδιών με ΣΑΑΥ (235).

Η αποτελεσματικότητα της επέμβασης επηρεάζεται από τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και υποκείμενους παράγοντες κινδύνου. Παιδιά με δείκτη αναπνευστικών διαταραχών > 19 επεισόδια/ώρα (42) ή παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχών αναπνοής στον ύπνο (236) έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάζουν παθολογικά ευρήματα στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου μετά την εγχείρηση. Η αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για παραμονή του ΣΑΑΥ μετεγχειρητικά, με βάση την προεγχειρητική μελέτη ύπνου και/ή άλλους παράγοντες κινδύνου, θα μπορούσε να οδηγήσει σε τακτική μετεγχειρητική παρακολούθηση τους.

Η χειρουργική εξαίρεση της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών συνοδεύεται ορισμένες φορές από διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές, οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 5. Το ποσοστό νοσηρότητας σε παιδιά με ΣΑΑΥ μετεγχειρητικά κυμαίνεται από 18 ως 34%, ενώ η συνολική θνησιμότητα ποικίλλει από 1/4000 έως 1/27000 περιπτώσεις (235).

Αρκετοί παράγοντες κινδύνου για μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές σε παιδιά με ΣΑΑΥ που υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή έχουν αναγνωριστεί και αναφέρονται στον Πίνακα 6. Με τον όρο κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες αναφέρονται όσες επηρεάζουν το φάρυγγα και ιδιαίτερα η υποπλασία του μέσου προσώπου και η οπίσθια θέση της κάτω γνάθου. Στις νευρομυϊκές διαταραχές υπάγονται όσες προκαλούν

υποτονία όπως η εγκεφαλική παράλυση. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να νοσηλεύονται όλη τη νύχτα μετά την εγχείρηση και να παρακολουθούνται διαρκώς με παλμική οξυμετρία για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών (3).

Πίνακας 5.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΜΥΓΔΑΛΕΚΤΟΜΗΣ / ΑΔΕΝΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
<ul style="list-style-type: none"> • Σχετιζόμενες με την αναισθησία επιπλοκές • Αιμορραγία (διεγχειρητική-μετεγχειρητική) • Απόφραξη αεραγωγού • Ρινοφαρυγγική στένωση • Πνευμονικό οίδημα • Πόνος (τοπικός, οδυνοφαγία, ωταλγία) • Ναυτία και έμετοι • Πυρετός • Υπνηλία • Μόλυνση/φλεγμονή • Αφυδάτωση • Πτωχή λήψη τροφής • Αναπνευστικές διαταραχές

Πίνακας 6.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΣΑΑΥ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΜΥΓΔΑΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ/Η ΑΔΕΝΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ
<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία < 3 ετών • Βαριάς μορφής ΣΑΑΥ σύμφωνα με τη μελέτη ύπνου • Καρδιακές επιπλοκές του ΣΑΑΥ (π.χ. δεξιά κοιλιακή υπερτροφία) • Ατελής σωματική αύξηση • Παχυσαρκία • Προωρότητα • Πρόσφατη αναπνευστική λοίμωξη • Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες • Νευρομυϊκές διαταραχές • Ιστορικό τραυματισμού του ανώτερου αεραγωγού • Συνοδές πλαστικές επεμβάσεις (π.χ. σταφυλο-υπερώιο-φαρυγγοπλαστική)

7.1.2. Εναλλακτικές χειρουργικές επεμβάσεις

Σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες συχνά απαιτείται πρόσθετη χειρουργική επέμβαση εκτός από τη συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή, η οποία είναι ανάλογη του επιπέδου και του τύπου της απόφραξης που προκαλεί η κάθε διαταραχή (237). Για παράδειγμα στις χειρουργικές επιλογές σε περίπτωση μικρογναθίας περιλαμβάνονται επιμήκυνση άνω και κάτω γνάθου και γλωσσοπηξία, ενώ σε παιδιά με μεσοπροσωπική υποπλασία ενδείκνυται κρανιοπροσωπική επιμήκυνση.

Η σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική μόνη ή σε συνδυασμό με αφαίρεση της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών ενδείκνυται σε παιδιά με εγκεφαλική δυσλειτουργία και υποτονία μυών του ανώτερου αεραγωγού (238), με σύνδρομο Down (239) και όταν υπάρχει ευμεγέθους μαλακή υπερώα και μακριά σταφυλή.

Σε περίπτωση ρινικής απόφραξης παραδοσιακά εκτελείται μείωση του όγκου του βλεννογόνου των κατώτερων ρινικών κογχών, πλαστική διαφράγματος και εγχείρηση ρινικών βαλβίδων, ενώ πρόσφατα βρέθηκε ότι η τεχνική ταχείας διαστολής της γνάθου αυξάνει τον όγκο της ρινικής κοιλότητας και συνεπώς μειώνει τη ρινική αντίσταση (240). Λόγω επιδράσεων στην κρανιακή ανάπτυξη, οι εκτεταμένες εγχειρήσεις ρινός σε μικρά παιδιά τείνουν να περιοριστούν, παρόλο που η σμίκρυνση των κογχών εμφανίζεται να επιδρά σε πολύ μικρό βαθμό. Σε περίπτωση ύπαρξης υπερτροφικών ρινικών κογχών μπορεί να γίνει θεραπεία με θερμοκαυτηρίαση των ρινικών κογχών, ταυτόχρονα με αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή κι ενώ το παιδί είναι υπό γενική αναισθησία. Παράλειψή της έχει βρεθεί ότι επιδρά αρνητικά στο τελικό αποτέλεσμα (229).

Η τραχειοστομία αποτελεί την τελευταία θεραπευτική επιλογή για την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, λόγω των ενδεχόμενων επιπλοκών της. Πραγματοποιείται σε παιδιά με σοβαρής μορφής ΣΑΑΥ, τα οποία δε βελτιώθηκαν με άλλες χειρουργικές ή μη θεραπείες, καθώς και σε περιπτώσεις όπου οι υπόλοιπες επιλογές αντενδிகνύονται ή είναι μη ανεκτές. Συχνά είναι απαραίτητη σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.

7.1.3. Επανελέγχος ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία για ΣΑΑΥ

Μετά την αρχική θεραπεία, όλοι οι ασθενείς πρέπει να επανελέγχονται κλινικά για τυχόν ύπαρξη σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ. Ασθενείς με ήπιο προς μέτριο ΣΑΑΥ, που έχουν πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων, δε χρειάζονται αντικειμενικό έλεγχο για τεκμηρίωση της ίασης. Αντίθετα, ασθενείς με επιμένοντα συμπτώματα, με σοβαρής μορφής ΣΑΑΥ (42) ή με παχυσαρκία απαιτούν αντικειμενικό επανελέγχο με ολονύχτια μελέτη ύπνου για να καθοριστεί αν χρειάζονται πρόσθετη θεραπεία όπως CPAP. Συνίσταται επανεκτίμηση 6-8 εβδομάδες μετά την εγχείρηση, ώστε να εξασφαλιστεί η πλήρης προσαρμογή του ανώτερου αεραγωγού, όπως και του καρδιαγγειακού και του κεντρικού νευρικού συστήματος στη νέα ελαττωμένη αντίσταση της ροής αέρα (3).

7.2. ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική εξαίρεση των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων είναι αποτελεσματική στο 82,9% των παιδιών με ΣΑΑΥ (234). Ωστόσο, σχεδόν 20% των παιδιών δεν ανταποκρίνεται σε αυτή τη θεραπευτική επιλογή, ενώ είναι σημαντικός και ο αριθμός των παιδιών που εμφανίζουν διεγχειρητικές και/ή μετεγχειρητικές επιπλοκές (Πίνακας 6). Γίνεται λοιπόν κατανοητή η ανάγκη αναζήτησης άλλων, μη χειρουργικών μορφών θεραπείας με σκοπό την πλήρη ίαση του συνόλου των παιδιών με ΣΑΑΥ και την αποφυγή των κινδύνων που προκύπτουν από την χειρουργική θεραπεία.

7.2.1. Φαρμακευτική αγωγή (κορτικοστεροειδή και αναστολείς λευκοτριενίων)

7.2.1.A. Ρόλος φλεγμονής στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ

Αν και το ΣΑΑΥ αποτελεί φαινομενικά ένα πλήρως μηχανικό πρόβλημα, πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τη συμμετοχή τοπικής και συστηματικής φλεγμονής στην παθοφυσιολογία του (162, 241, 242). Το ροχαλητό συνοδεύεται από συχνότητες δόνησης, που οδηγούν σε μηχανικό ερεθισμό και ήπιες ιστικές βλάβες (242, 243). Με αυτό τον τρόπο προάγεται η τοπική φλεγμονή και δημιουργείται υποεπιθηλιακό οίδημα (244) με διήθηση

της περιοχής με πλασματοκύτταρα (245). Το αποτέλεσμα είναι μεγέθυνση του λεμφικού ιστού του ανώτερου αεραγωγού και τελικά διαλείπουσα, πλήρης ή μερική, απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου (246).

Επιπρόσθετα με την τοπική φλεγμονή, υπάρχουν ενδείξεις για την παρουσία χρόνιας, συστηματικής φλεγμονής σε παιδιά με ΑΔΑΥ. Τα επίπεδα της CRP στον ορό, που είναι ένας ευαίσθητος δείκτης για συστηματική φλεγμονή, έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένα σε παιδιά με ΑΔΑΥ (160, 162), αν και υπάρχουν μελέτες που δεν αναπαρήγαγαν το εύρημα αυτό (161, 163). Η αύξηση της CRP υποδηλώνει ότι ενδεχομένως συστηματικές διαδικασίες είτε εκκινούν, είτε διατηρούν την τοπική φλεγμονώδη εξεργασία (247). Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της CRP στα παιδιά σχετίζονται με τη βαρύτητα των αναπνευστικών διαταραχών κατά τη διάρκεια του ύπνου (160).

Στην εμφάνιση φλεγμονής μπορεί επίσης να συμβάλλει η διαλείπουσα υποξία μέσω αύξησης της σύνθεσης και έκφρασης των ICAM-1 και IL-8 που επιτυγχάνεται με ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα μεταγραφής (NF)-κΒ (248). Οι ICAM-1 και IL8 είναι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, που είναι υπεύθυνοι για την μετανάστευση και την προσκόλληση των φαγοκυττάρων (λευκοκυττάρων) στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η συμμετοχή φλεγμονής στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της αποφρακτικής άπνοιας οδήγησε στη σκέψη χρήσης αντιφλεγμονωδών παραγόντων όπως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς λευκοτριενίων για τη θεραπεία της.

7.2.1.B. Ρόλος κορτικοστεροειδών

Αρχικά μελετήθηκαν τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, χωρίς όμως να παρουσιάσουν κάποιο ουσιαστικό όφελος. Η χορήγηση συστηματικά πρεδνιζολόνης για 5 ημέρες ήταν αναποτελεσματική στην προσπάθεια μείωσης της βαρύτητας του ΣΑΑΥ στα παιδιά (249). Επακόλουθες μελέτες εξετάζοντας τη χρήση τοπικά ρινικών κορτικοστεροειδών κατέδειξαν βελτίωση των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και των κλινικών συμπτωμάτων, αλλά όχι πλήρη και οριστική ίαση σε παιδιά με ΣΑΑΥ (169, 250-252).

Τα κορτικοστεροειδή μέσω της λεμφολυτικής ή αντιφλεγμονώδους δράσης τους, ίσως μειώνουν το μέγεθος της φαρυγγικής αμυγδαλής ή

ελαττώνουν το βαθμό φλεγμονής του ρινικού βλεννογόνου και με τον τρόπο αυτό ελαττώνουν τελικά την εισπνευστική αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού (169, 250, 253). Η χρήση τοπικά ρινικών κορτικοστεροειδών είναι ασφαλής, τόσο για παιδιά, όσο και για ενήλικες και δεν έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες συνδεδεμένες με χορήγηση κορτικοστεροειδών (250, 251, 254, 255).

Η βιολογική δράση των γλυκοκορτικοστεροειδών επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης των ενδοκυτταρικών υποδοχέων γλυκοκορτικοστεροειδών (CGRs). Έχουν αναγνωριστεί δύο τύποι GCR, οι οποίοι έχουν ονομαστεί GCRα και GCRβ. Και οι δύο προέρχονται από το ίδιο γονίδιο μέσω εναλλακτικού «ψαλιδίσματος» του αρχικού αντιγράφου GCR. Η ευνοϊκή απάντηση στη θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή πιθανώς σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση υποδοχέων γλυκοκορτικοστεροειδών, που έχει παρατηρηθεί στον αδενοειδικό και αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΣΑΑΥ, σε σύγκριση με παιδιά με υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα (256).

7.2.1.Γ. Ρόλος αναστολέων λευκοτριενίων

Χορήγηση αναστολέων λευκοτριενίων για 16 εβδομάδες σε παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ οδήγησε σε μέτρια βελτίωση και μείωση του μεγέθους των αδενοειδών (247). Πρόσφατα βρέθηκε ότι ο συνδυασμός ρινικής βουδεσονίδης και μοντελουκάστης από το στόμα είναι αποτελεσματικός σε περιπτώσεις επιμένου ΣΑΑΥ μετά από αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή (257). Ο συνδυασμός ρινικών κορτικοστεροειδών και αναστολέων λευκοτριενίων θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμη πρόσθετη θεραπευτική επιλογή σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, ελαττώνοντας το ροχαλητό και μετριάζοντας τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο σε παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ.

Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια (CysLTs) αποτελούν μείζονες μεσολαβητές της φλεγμονής στον ανώτερο αεραγωγό, ιδιαίτερα στο άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα. Έχουν ισχυρή συσταλτική δράση στους βρόγχους κι επίσης αυξάνουν τη μικροαγγειακή διαπερατότητα, την έκκριση βλέννης και τη «συσσώρευση» εωσινόφιλων.

Στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ παρατηρούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων (C4, D4, E4) και

αυξημένη έκφραση των υποδοχέων τους LT1-R και LT2-R, συγκριτικά με παιδιά με υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα (247, 258). Η έκφραση των LT1-R και LT2-R παρατηρήθηκε κυρίως στην επιθηλιακή στοιβάδα και στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές εντός του αμυγδαλικού παρεγχύματος, γεγονός που πιθανώς απεικονίζει την περιοχή που προκλήθηκε το τραύμα λόγω δόνησης. Έχει προταθεί ότι το μηχανικό στρες λόγω των δονήσεων του ροχαλητού και η σχετιζόμενη τοπική φλεγμονή ίσως συμβάλλουν σε αύξηση έκφρασης των LTR στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό και σε επιτάχυνση της διόγκωσης του λεμφικού ιστού του φάρυγγα. Μερική επιβεβαίωση της υπόθεσης αυτής αποτελεί η σημαντική μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αναπνευστικών διαταραχών κατά τον ύπνο σε παιδιά με ήπια ΑΔΑΥ μετά από χορήγηση μοντελουκάστης για 16 εβδομάδες (247). Η μοντελουκάστη είναι ένας ανταγωνιστής του LT1-R, που χορηγείται από το στόμα και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας.

Επίσης έχει βρεθεί ότι ο LT1-R εκφράζεται κυρίως στα μυελοϋπεροξειδάση (+) κύτταρα εντός του λεμφικού ιστού του φάρυγγα (247). Προτάθηκε ότι η αυξημένη έκφραση LTR από μυελοϋπεροξειδάση (+) κύτταρα όπως ουδετερόφιλα και εωσινόφιλα ίσως συνδέεται με αδενοειδική και αμυγδαλική υπερτροφία. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από το υψηλότερο ποσοστό ουδετερόφιλων, που βρέθηκε στα πτύελα παιδιών με ΑΔΑΥ σε σχέση με μάρτυρες (259).

Επιπρόσθετα, έχουν ανιχνευτεί αυξημένες συγκεντρώσεις CysLTs στο ρινικά εκπνεόμενο συμπύκνωμα αέρα παιδιών με OAH > 5 επεισόδια/ώρα, υποδηλώνοντας την παρουσία αυξημένης φλεγμονής στον ανώτερο αεραγωγό των παιδιών, η οποία συσχετίζεται με τη βαρύτητα και τη συχνότητα των αποφρακτικών επεισοδίων κατά τον ύπνο (260). Οι συγκεντρώσεις των CysLTs ήταν αυξημένες ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων συγχυτικών παραγόντων όπως ατοπίας, ρινίτιδας, άσθματος ή προηγούμενου ιστορικού άλλων αλλεργιών. Αυξημένα επίπεδα CysLTs στο ρινικά εκπνεόμενο συμπύκνωμα αέρα έχουν αναφερθεί και σε παιδιά με βρογχικό άσθμα (261, 262).

Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μια ενεργός και επαγωγίμη βιοσυνθετική οδός για τα λευκοτριένια B₄ και C₄ στα επιθηλιακά κύτταρα των

ανθρώπινων βρόγχων. Στους ασθματικούς κατώτερους αεραγωγούς τα CysLTs μπορούν ακολουθώντας να δράσουν σε μια ποικιλία φλεγμονωδών κυττάρων όπως εωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Υποθέτουμε ότι παρόμοια γεγονότα συμβαίνουν στον ανώτερο αεραγωγό παιδιών με ΣΑΑΥ.

7.2.2. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (CPAP και BiPAP)

Η CPAP αποτελεί θεραπεία δεύτερης γραμμής για παιδιά με ΣΑΑΥ και συνίσταται: α) σε απουσία αδеноειδικής και αμυγδαλικής υπερτροφίας, β) σε παρουσία συγκεκριμένων αντενδείξεων για εγχείρηση, γ) σε επιμονή του ΣΑΑΥ μετά την εγχείρηση (3). Η CPAP είναι συχνά χρήσιμη σε παιδιά με ΣΑΑΥ και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ενώ σε παιδιά με ΣΑΑΥ και νευρομυϊκή νόσο, η εφαρμογή BiPAP εξασφαλίζει υποβοήθηση του κυψελιδικού αερισμού.

Η CPAP χορηγείται από μια ηλεκτρονική συσκευή μέσω ρινικής μάσκας, προκαλώντας διάνοιξη του αεραγωγού και βελτίωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας των πνευμόνων. Η απαιτούμενη πίεση ποικίλει στο κάθε παιδί και επιπλέον μεταβάλλεται με την ανάπτυξη. Γι' αυτό πρέπει πριν την έναρξη της θεραπείας να προσδιορίζεται η κατάλληλη πίεση και στη συνέχεια να ακολουθούν περιοδικοί επανέλεγχοι της πίεσης στο εργαστήριο ύπνου (263). Κάτι ανάλογο ισχύει και για την επιλογή κατάλληλης ρινικής μάσκας, για την οποία απαιτείται προσεκτική εκτίμηση πριν την έναρξη, αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον ανά εξάμηνο).

Η δραστηριότητα της CPAP έχει μελετηθεί στα παιδιά και έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του ΣΑΑΥ (5, 263-265), αλλά όχι όσο η εγχείρηση (266), ενώ παρέχει προσωρινή θεραπεία σε περιπτώσεις όπως η μετεγχειρητική απόφραξη του αεραγωγού (264).

Η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι καθοριστικής σημασίας. Συνήθως δεν είναι δύσκολη η αρχική εκπαίδευση του παιδιού και των γονέων για τη σωστή εφαρμογή της συσκευής, αλλά το μεγαλύτερο πρόβλημα αποτελεί η διατήρηση της συμμόρφωσης σε καθημερινό επίπεδο και για μεγάλο χρονικό διάστημα, όσο δηλαδή απαιτείται συνήθως για τη θεραπεία με CPAP. Το ποσοστό των παιδιών που δυσκολεύονται να ανεκτούν τη συσκευή φτάνει περίπου το 20% (263).

Η εφαρμογή CPAP στα παιδιά είναι γενικά ασφαλής, αν και έχουν αναφερθεί ορισμένες επιπλοκές όπως υποπλασία του μέσου προσώπου λόγω παρατεταμένης χρήσης της κυρίως σε παιδιά με νευρομυϊκές διαταραχές ή πολύ μικρής ηλικίας (267) και ερεθισμός του δέρματος και των οφθαλμών, ιδιαίτερα σε εφαρμογή υψηλών πιέσεων (268).

7.2.3. Χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου

Η χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου μέσω ρινικού σωλήνα έχει χρησιμοποιηθεί ως προσωρινό μέτρο ανακούφισης σε ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ που αναμένουν εγχείρηση. Σύμφωνα με μελέτες βελτιώνει την οξυγόνωση κατά τον ύπνο σε όλα τα παιδιά και συνδέεται με σχετική μείωση του δείκτη αναπνευστικών διαταραχών (RDI) σε μερικά από αυτά (269, 270). Ωστόσο, η θεραπεία με οξυγόνο δεν αποτρέπει την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο και τα επακόλουθα προβλήματα εξαιτίας αυτής, όπως τη διάσπαση του ύπνου και το αυξημένο έργο αναπνοής. Εκτός αυτού, μπορεί να προκαλέσει σοβαρό κυψελιδικό υποαερισμό (270) και γι' αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε παιδιά με ΣΑΑΥ με ταυτόχρονη διαρκή παρακολούθηση τους (3).

7.2.4. Άλλες μορφές θεραπείας

Έχουν προταθεί διάφορα πρόσθετα μέτρα για τη θεραπεία των παιδιών με ΣΑΑΥ, χωρίς ωστόσο να έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Η αποφυγή του καπνού του τσιγάρου και άλλων βλαβερών ουσιών της ατμόσφαιρας, ο έλεγχος για πιθανή αλλεργία και η θεραπεία συνυπάρχουσας ρινίτιδας ίσως παρέχουν κάποια βοήθεια. Σε παχύσαρκα παιδιά, η απώλεια βάρους βοηθά σημαντικά. Φυσικά, η εφαρμογή συμπληρωματικών θεραπειών όπως οι ανωτέρω δεν πρέπει να καθυστερεί την ειδική θεραπεία του ΣΑΑΥ (3).

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι το αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της αντίστασης του αεραγωγού και της αρνητικής ενδοαυλικής πίεσης. Η αντίσταση του αεραγωγού καθορίζεται από ανατομικούς παράγοντες, την τάση σύμπτωσης του φάρυγγα και το νευρομυϊκό τόνο του, ενώ η αρνητική ενδοαυλική πίεση προκαλείται από τους εισπνευστικούς μύες (271). Οι υπερτροφικές αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις είναι σημαντικοί ανατομικοί παράγοντες, που αυξάνουν την αντίσταση στη ροή του αέρα σε παιδιά με ΑΔΑΥ. Φυσιολογικά, οι μαλακοί ιστοί του ρινοφάρυγγα και του στοματοφάρυγγα αναπτύσσονται αναλογικά με τον κρανιακό σκελετό (272). Ωστόσο, στα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ η φαρυγγική και οι παρίσθμιες αμυγδαλές είναι δυσανάλογες σε μέγεθος σε σχέση με τον αυλό του αεραγωγού και η αιτία είναι άγνωστη (273).

Πρόσφατες αναφορές (247, 250, 251, 257, 258) υποδηλώνουν ότι το ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία δεν είναι μόνο μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ μηχανικών δυνάμεων, αλλά στην παθογένεσή του συμβάλλει και η φλεγμονή. Ο Goldbart και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με ΑΔΑΥ έχουν αυξημένη έκφραση των υποδοχέων κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων LT1-R και LT2-R και υψηλότερες συγκεντρώσεις λευκοτριενίων C4, D4, E4 στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό, συγκριτικά με παιδιά με υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα (247, 258). Η χορήγηση είτε μοντελουκάστης από το στόμα, ενός αναστολέα του υποδοχέα CysLTs, είτε ενός ρινικού κορτικοστεροειδούς, συνδέεται με μείωση της βαρύτητας της ΑΔΑΥ και η επίδραση αυτή έχει αποδοθεί σε ελάττωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων (247, 274). Παρόλα αυτά, ο συνδυασμός ρινικού κορτικοστεροειδούς και μοντελουκάστης είναι δραστικός στη βελτίωση των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ακόμα και σε παιδιά με παραμένουσα ΑΔΑΥ μετά από χειρουργική εξαίρεση της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών (257). Επιπλέον, έχουν ανιχνευτεί αυξημένες συγκεντρώσεις CysLTs στο ρινικά εκπνεόμενο συμπύκνωμα αέρα παιδιών με OAHl > 5

επεισόδια / ώρα (260). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι φλεγμονώδεις εξεργασίες σχετιζόμενες με CysLTs πιθανώς επιδρούν στο τοίχωμα του ανώτερου αεραγωγού παιδιών με ΑΔΑΥ και προκαλούν οίδημα ρινικού βλεννογόνου κι αυξημένη τάση σύμπτωσης του φάρυγγα (260).

Είναι αξιοσημείωτο ότι στα παιδιά με άσθμα ή ιογενή συριγμό (π.χ. βρογχιολίτιδα) παρατηρείται ενεργός φλεγμονή των κατώτερων αεραγωγών, η οποία απεικονίζεται με αυξημένα επίπεδα λευκοτριενίου E₄ στα ούρα και τα οποία ελαττώνονται μετά από λύση των αναπνευστικών συμπτωμάτων (275, 276).

Στα πλαίσια της προσπάθειας κατανόησης του ακριβούς ρόλου της φλεγμονής και συγκεκριμένα της δράσης των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στην παθογένεση του ΣΑΑΥ σκοπός της παρούσας διατριβής (πρώτο σκέλος) είναι να ερευνηθεί η σχέση μεταξύ των επιπέδων CysLTs στα ούρα και της βαρύτητας της ΑΔΑΥ στα παιδιά.

Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση ότι όσο μεγαλύτερη είναι η απέκκριση CysLTs στα ούρα, τόσο μεγαλύτερη είναι και η βαρύτητα της ΑΔΑΥ.

Διπλής χρώσης ανοσοϊστοχημεία για LT1-R και μυελοϋπεροξειδάση έδειξε ότι ο υποδοχέας αυτός βρίσκεται κυρίως στα μυελοϋπεροξειδάση (+) κύτταρα (247). Προτάθηκε ότι η αυξημένη έκφραση υποδοχέων κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων από μυελοϋπεροξειδάση (+) κύτταρα όπως ουδετερόφιλα και εωσινόφιλα ίσως συνδέεται με υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών (247). Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από το υψηλότερο ποσοστό ουδετερόφιλων, που βρέθηκε στα πτύελα παιδιών με ΣΑΑΥ σε σχέση με παιδιά χωρίς άπνοια (259).

Η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων CysLTs στον αδενοειδικό και αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ έχει συνδεθεί με το επαναλαμβανόμενο μηχανικό στρες λόγω των δονήσεων του ροχαλητού και πιθανώς με αυξανόμενη, χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή (216, 247, 258). Παρόλα αυτά, η συστηματική φλεγμονή σε παιδιά με ΑΔΑΥ δεν έχει ομόφωνα τεκμηριωθεί από όλες τις μελέτες (161, 163) και η ασυμφωνία αυτή μεταξύ των δημοσιευμένων ερευνών έχει αποδοθεί σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (216).

Συνεπώς οι στόχοι του δεύτερου σκέλους της παρούσας διατριβής είναι:

- I. να αναπαράγει τα ευρήματα του Goldbart και των συνεργατών του σε έναν πληθυσμό με διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο και περιβαλλοντικές επιδράσεις, συγκριτικά με τα προηγούμενως μελετηθέντα παιδιά,
- II. να χαρακτηρίσει τα κύτταρα που εκφράζουν τους υποδοχείς κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων στον λεμφικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ και
- III. να εκτιμήσει εάν οι συμμετέχοντες με ΑΔΑΥ και αυξημένο αριθμό LTR έχουν επιπλέον αυξημένα επίπεδα CRP ορού σε σχέση με τους μάρτυρες.

Σε προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες οι LTR έχουν εντοπιστεί μέσω ανοσοφθορισμού στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων (247, 258).

Για το λόγο αυτό, διατυπώσαμε την υπόθεση ότι *οι LTR-1 και LTR-2 εκφράζονται από T λεμφοκύτταρα, τα οποία αποτελούν τον κύριο κυτταρικό πληθυσμό στο λεμφικό ιστό των εξωλεμφοζιδιακών περιοχών.*

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. ΥΠΟΘΕΣΗ 1η

2.1.1 Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Στη μελέτη συμμετείχαν παιδιά, που παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για πολυκαταγραφική μελέτη λόγω συμπτωμάτων ΑΔΑΥ. Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν παιδιά με ιστορικό υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας και χωρίς ροχαλητό.

Κριτήρια αποκλεισμού τόσο για ασθενείς, όσο και για μάρτυρες, ήταν η παρουσία: α) καρδιαγγειακών, νευρομυϊκών ή γενετικών διαταραχών, β) οξέων συμπτωμάτων ή σημείων βρογχικού άσθματος ή λοίμωξης αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχιολίτιδας), γ) συμπτωμάτων ή σημείων άλλων οξέων ή χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών, δ) εκζέματος, ε) χρήσης αντιϊσταμινικών, ρινικών κορτικοστεροειδών ή αναστολέων υποδοχέων κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων.

2.1.2. Ιστορικό και κλινική εξέταση

Λήφθηκε λεπτομερές ιστορικό και πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση όλων των συστημάτων σε όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη. Μετρήθηκε το ύψος και το βάρος και υπολογίστηκε το BMI z score (277). Το μέγεθος των αμυγδαλών βαθμολογήθηκε από 0 έως 4+ με άμεση επισκόπηση του στοματοφάρυγγα (191). Οι αμυγδαλές χαρακτηρίστηκαν ως υπερτροφικές όταν το μέγεθός τους ήταν μεγαλύτερο από 2+.

2.1.3. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Τα παιδιά με ΑΔΑΥ υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Εικόνα 7). Καταγράφηκαν οι ακόλουθες παράμετροι: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (C3/A2, C4/A1, O1/A2), δεξιό κι αριστερό ηλεκτροφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης, θέση

σώματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (με πιεζοηλεκτρικούς μετατροπείς), ρινοστοματική ροή αέρα (με ανιχνευτή θερμότητας τριών σημείων) και κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Οι αφυπνίσεις και τα στάδια του ύπνου προσδιορίστηκαν με βάση καθορισμένα κριτήρια (278, 279).

Η αποφρακτική άπνοια ορίσθηκε ως η απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος διάρκειας τουλάχιστον δύο αναπνευστικών κύκλων (1). Η υπόπνοια χαρακτηριζόταν από μείωση κατά τουλάχιστον 50% της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα σε σύγκριση με τη συνήθη ροή με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος και συνοδεία αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $\geq 4\%$ ή ΗΕΓ αφύπνισης (1). Ο ΟΑΗΙ ήταν ο μέσος αριθμός υποπνοιών, καθώς και αποφρακτικών και μικτών (με κεντρική και αποφρακτική συνιστώσα) απνοιών ανά ώρα ύπνου.



Εικόνα 7. Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2.1.4. Μέτρηση των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στα ούρα

Τα παιδιά με ΑΔΑΥ έδιναν δείγμα ούρων το πρωί μετά την πολυκαταγραφική μελέτη. Τα δείγματα ούρων φυγοκεντρώνταν και το υπερκείμενο μεταφερόταν σε καθαρά φιαλίδια. Μέρος κάθε δείγματος χρησιμοποιήθηκε για μέτρηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης στα ούρα. Στο υπόλοιπο δείγμα ούρων προστέθηκε ινδομεθακίνη σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 10μg/dL κι έπειτα το δείγμα ψύχθηκε στους -70°C μέχρι να πραγματοποιηθεί η μέτρηση κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων.

Για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των CysLTs επιλέχθηκε ανοσοενζυμική μέθοδος, που περιελάμβανε μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των λευκοτριενίων C4, D4 και E4 (Correlate-EIA Cysteinyl Leukotriene kit; Assay Designs Inc; Ann Arbor, MI). Κάθε δείγμα μετρήθηκε δύο φορές. Το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των λευκοτριενίων C4, D4 και E4 δεσμεύει με ανταγωνιστικό τρόπο είτε τα CysLTs του δείγματος, είτε ένα μόριο αλκαλικής φωσφατάσης, το οποίο έχει ένα λευκοτριένιο C4 ομοιοπολικά συζευγμένο. Η τελευταία αντίδραση καταλύεται από ένζυμο που παράγει κίτρινο χρώμα, η ένταση του οποίου είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση των CysLTs στο δείγμα ούρων. Το ελάχιστο όριο ανίχνευσης της μεθόδου είναι 26,6 pg/mL και οι συντελεστές διακύμανσης των μετρήσεων για ταυτόχρονες, διαδοχικές μετρήσεις είναι 4,6 και 4,6 - 8,3%, αντίστοιχα. Τα επίπεδα CysLTs στα ούρα εκφράζονται σε pg/mL ανά mg/dL κρεατινίνης ούρων προκειμένου να ληφθεί υπόψιν η αραίωση των ούρων.

2.1.5. Ανάλυση δεδομένων

Σχεδιάστηκαν τέσσερις ομάδες συμμετεχόντων:

- α) μάρτυρες χωρίς ροχαλητό και με OAH1 < 2 επεισόδια/ώρα,
- β) παιδιά με ροχαλητό και OAH1 < 2 επεισόδια/ώρα (πρωτοπαθές ροχαλητό),
- γ) παιδιά με ροχαλητό και OAH1 ≥ 2 επεισόδια/ώρα και < 5 επεισόδια/ώρα (ήπια ΑΔΑΥ),
- δ) παιδιά με ροχαλητό και OAH1 ≥ 5 επεισόδια/ώρα (μέτρια - σοβαρή ΑΔΑΥ) (219).

Οι τέσσερις ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν όσον αφορά τα

χαρακτηριστικά των παιδιών, τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και τα επίπεδα κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων. Οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και οι συγκεντρώσεις των CysLTs μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά (φυσικός λογάριθμος) για να προσεγγίζουν την κανονική κατανομή.

Για συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε one - way analysis of variance ακολουθούμενη από post hoc tests για συγκρίσεις των ομάδων κατά ζεύγη (Bonferroni's test), ενώ για ποιοτικά χαρακτηριστικά εφαρμόστηκε η μέθοδος χ^2 (Yates correction). Για να εκτιμήσουμε τη συσχέτιση ανάμεσα στο φυσικό λογάριθμο των συγκεντρώσεων CysLTs στα ούρα (lnCysLTs) και στους δείκτες της μελέτης ύπνου ή το z score του δείκτη μάζας σώματος (BMI z score) εφαρμόστηκε συσχέτιση Pearson's. Για να εκτιμήσουμε το επίπεδο του lnCysLTs στα ούρα ως προγνωστικό παράγοντα του φυσικού λογαρίθμου του OAHl (lnOAHl) χρησιμοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί ο lnCysLTs, το φύλο, η ηλικία, το μέγεθος των αμυγδαλών και το BMI z score ως προγνωστικοί δείκτες του lnOAHl.

2.2. ΥΠΟΘΕΣΗ 2η

2.2.1 Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Για τη συμμετοχή στη μελέτη επιλέχθηκαν παιδιά, τα οποία είχαν υποβληθεί σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και στη συνέχεια σε συνδυασμένη αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή λόγω παρουσίας ΑΔΑΥ. Ενδείξεις για πραγματοποίηση εγχείρησης αποτελούσαν τα εξής: α) υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων (αμυγδαλές > 2+ και αδενοειδείς εκβλαστήσεις > 1+) (191), β) συμπτώματα ΑΔΑΥ > 3 νύχτες/εβδομάδα και γ) δείκτης απνοιών - υποπνοιών > 1 επεισόδιο/ώρα. Ως μάρτυρες στη μελέτη συμμετείχαν παιδιά χωρίς συμπτώματα ΑΔΑΥ, τα οποία υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή (\pm αδενοειδεκτομή) λόγω υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας ή μέσης ωτίτιδας και στα οποία πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη τόσο για ασθενείς, όσο και για

μάρτυρες ήταν: α) καρδιαγγειακές, νευρομυϊκές ή γενετικές διαταραχές, β) συμπτώματα ή σημεία οξέων ή χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών και γ) σύγχρονη χρήση ρινικών κορτικοστεροειδών ή αναστολέων των υποδοχέων κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων.

2.2.2. Ιστορικό και κλινική εξέταση

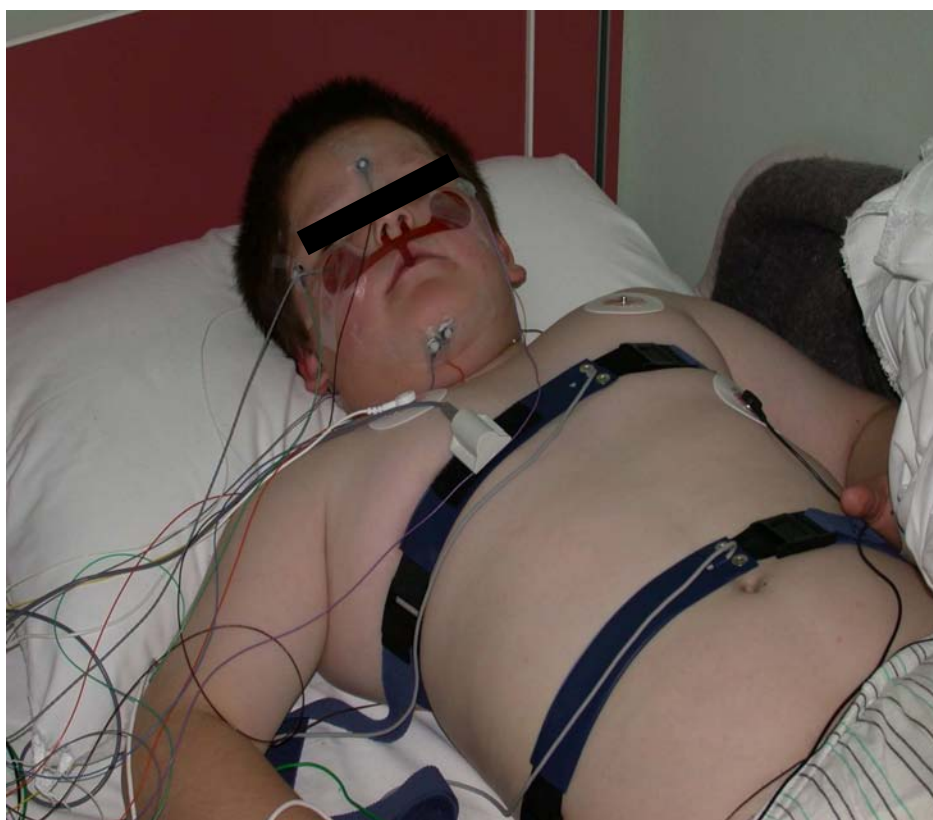
Προεγχειρητικά, πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια των γονέων, αλλά και των μεγαλύτερων σε ηλικία παιδιών, λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού εστιάζοντας κυρίως στην ύπαρξη συμπτωμάτων ΑΔΑΥ, ενώ ακολούθησε λεπτομερής φυσική εξέταση όλων των συστημάτων. Καταγράφηκαν συμπτώματα και σημεία όπως πυρετός, βήχας, ωταλγία, φαρυγγίτιδα, έμετος, διάρροια, δυσουρία, δερματικό εξάνθημα και αρθραλγία. Οι γονείς ρωτήθηκαν επίσης σχετικά με την ύπαρξη πιθανής διάγνωσης νόσου του συνδετικού ιστού στο ιατρικό ιστορικό του παιδιού τους. Η χρόνια ρινική απόφραξη ορίσθηκε ως η παρουσία συμφορημένης ρινός τουλάχιστον τις μισές ημέρες κατά το διάστημα των τελευταίων έξι μηνών ή ως διάγνωση χρόνιας ρινίτιδας από ειδικό ιατρό. Επίσης μετρήθηκε το ύψος και το βάρος και υπολογίστηκε το BMI z score (277). Το μέγεθος των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων βαθμολογήθηκε από 0 ως 4+ με άμεση και έμμεση μέσω κατόπτρου (trans - oral mirror visualization) επισκόπηση, αντίστοιχα (191).

2.2.3. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Σε όλα τα παιδιά (ασθενείς και μάρτυρες) έγινε προεγχειρητικά ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Εικόνες 8 και 9). Χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό σύστημα Alice 4 (Healthdyne; Marietta, GA) και καταγράφηκαν οι ακόλουθες παράμετροι: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (C3/A2, C4/A1, O1/A2), δεξιό κι αριστερό ηλεκτροφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης, θέση σώματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (με πιεζοηλεκτρικούς μετατροπείς), ρινοστοματική ροή αέρα (με ανιχνευτή θερμότητας τριών σημείων) και κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Οι αφυπνίσεις και τα

στάδια του ύπνου προσδιορίστηκαν με βάση καθορισμένα κριτήρια (278, 279).

Η αποφρακτική άπνοια ορίστηκε ως η απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος διάρκειας τουλάχιστον δύο αναπνευστικών κύκλων (1). Η υπόπνοια χαρακτηριζόταν από α) μείωση κατά τουλάχιστον 50% της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα σε σύγκριση με τη συνήθη ροή, β) ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος και γ) συνοδεία αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $\geq 4\%$ ή ΗΕΓ αφύπνισης (1).



Εικόνα 8.

Πραγματοποίηση ολονύχτιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου σε άρρεν 10 ετών στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.



Εικόνα 9.

Πραγματοποίηση ολονύχτιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου σε άρρεν 5 ετών στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2.2.4. Μέτρηση CRP

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 8.00 και 10.00 π.μ., ενώ ο ορός απομονώθηκε από το δείγμα αίματος και διατηρήθηκε στους - 70°C μέχρι τον προσδιορισμό της CRP. Τα επίπεδα της CRP στον ορό ποσοτικοποιήθηκαν με μία υψηλής ευαισθησίας, ανοσονεφελομετρική μέθοδο με κατώτερο όριο ανίχνευσης 0,0175 mg/dL (N High Sensitivity CRP; Dade Behring, Marburg, Germany).

2.2.5. Ανοσοϊστοχημεία

Πραγματοποιήθηκε χρώση ανοσοϋπεροξειδάσης με άμεσα αντισώματα έναντι των LT1-R (1:400) και LT2-R (1:1000) (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI), CD3 (1:50), CD4 (1:25), CD8 (1:50), CD68 (1:50) και μυελοϋπεροξειδάσης (1:50) (DAKO, Glostrup, Denmark). Η εξέταση των ιστοτεμαχίων πραγματοποιήθηκε με οπτικό μικροσκόπιο. Ο αμυγδαλικός ιστός μονιμοποιήθηκε σε ρυθμιστικό διάλυμα φορμόλης 4% και εγκλείστηκε σε παραφίνη. Ο ιστός κόπηκε σε τεμάχια των 3μm με τη βοήθεια ενός μικροτόμου Leica RM2145 και αποξηράνθηκε παραμένοντας στους 60°C για μία νύχτα.

Μετά από αφαίρεση της παραφίνης με ξυλόλη, τα ιστοτεμάχια υγροποιήθηκαν ξανά σε διάλυμα αιθανόλης και επωάσθηκαν για 15 λεπτά σε διάλυμα H₂O₂ 0,3% σε αιθανόλη για να μπλοκαρισθεί η ενδογενής υπεροξειδάση. Πριν τη χρώση επετεύχθη η επανάκτηση του αντιγόνου χρησιμοποιώντας ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού άλατος 0,01M (PH 6) που θερμάνθηκε σε ένα φούρνο μικροκυμάτων για 20 λεπτά. Μετά την επανάκτηση του αντιγόνου τα ιστοτεμάχια ψύχθηκαν και πλύθηκαν τρεις φορές σε φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα (phosphate buffered saline, PBS). Ακολούθως, επωάσθηκαν με κάθε αντίσωμα για όλη τη νύχτα στους 4°C.

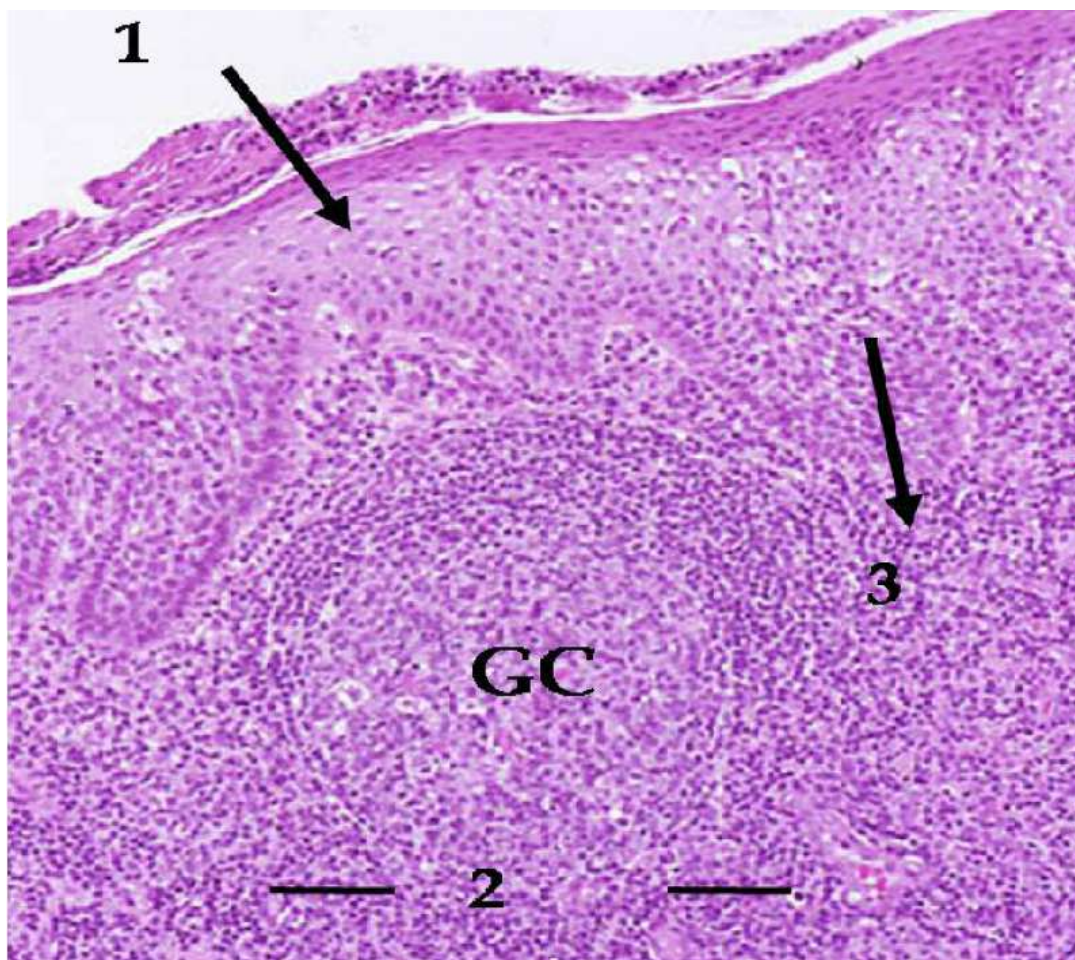
Μετά την πλύση των ιστοτεμαχίων με PBS προστέθηκε Envision fluid (polymer - peroxidase method) (En Vision+ / HRP; DAKO) κι ακολούθησε επώαση για 30 λεπτά. Τα δεσμευμένα αντισώματα έγιναν ορατά χρησιμοποιώντας 3,3'- διάλυμα (DAKO) διαμινοβενζιδίνης (DAB). Τέλος, τα τεμάχια χρωματίσθηκαν επίσης με αιματοξυλίνη για αντίθεση με το χρώμα του

αντισώματος (Merck, Darmstadt, Germany). Πλακίδια για σύγκριση προετοιμάσθηκαν ακολουθώντας όλη τη διαδικασία, αλλά παραλείποντας το αρχικό αντίσωμα έναντι των LT1-R και LT2-R. Η φυσιολογική ιστολογία του αμυγδαλικού ιστού παρουσιάζεται στην Εικόνα 10.

Η ταυτόχρονη συνεντόπιση δύο αντιγόνων (π.χ. LT1-R και CD3) σε έναν ιστό με μεγάλη κυτταροβρίθεια όπως ο αμυγδαλικός είναι δύσκολη. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκαν μελέτες διπλού έμμεσου ανοσοφθορισμού χρησιμοποιώντας τα ίδια αντισώματα έναντι LT1-R (1:200), LT2-R (1:200) και CD3 (παν-δείκτης T κυττάρων) (1:50). Για την ανίχνευση της ανοσοδραστικότητας χρησιμοποιήθηκαν φθορίζοντα δευτερογενή αντισώματα (anti- mouse, anti- rabbit) (1:500) (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) σε μικροσκόπιο φθορισμού (Zeiss) με ψηφιακή κάμερα.

2.2.6. Στατιστική ανάλυση

Οι δύο ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν όσον αφορά τα ατομικά χαρακτηριστικά των παιδιών, τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, την παρουσία υποδοχέων λευκοτριενίων και τα επίπεδα CRP στον ορό. Για συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Student's t test, ενώ για ποιοτικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκε μέθοδος χ^2 (Yate's correction).



Εικόνα 10.

Η φυσιολογική ιστολογία του αμυγδαλικού ιστού περιλαμβάνει μια στοιβάδα πλακώδους επιθηλίου (1), που επικαλύπτει το χόριο. Ο αμυγδαλικός λεμφικός ιστός συγκροτείται από λεμφοζίδια (2) με βλαστικά κέντρα (GC) και εξωλεμφοζιδιακές - παραφλοιώδεις περιοχές (3). Τα λεμφοκύτταρα στα λεμφοζίδια είναι της οικογένειας των Β - κυττάρων, ενώ οι εξωλεμφοζιδιακές - παραφλοιώδεις περιοχές περιλαμβάνουν κυρίως Τ - λεμφοκύτταρα.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. ΥΠΟΘΕΣΗ 1η

3.1.1. Χαρακτηριστικά παιδιών και ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Για συμμετοχή στη μελέτη εξετάστηκαν αρχικά 100 παιδιά, από τα οποία τα 8 αποκλείστηκαν, λόγω οξέων συμπτωμάτων βρογχικού άσθματος (3), χρήσης αντιϊσταμινικών ή μοντελουκάστης (3) και ιστορικού εκζέματος (2). Συνεπώς συμμετείχαν στη μελέτη συνολικά 92 παιδιά (43 θήλεα, 46,7%). Στον Πίνακα 7 απεικονίζονται τα χαρακτηριστικά τους. Από το σύνολο των παιδιών, 18 ήταν μάρτυρες χωρίς ροχαλητό (μέση ηλικία $6,4 \pm 2,5$ έτη), 26 είχαν πρωτοπαθές ροχαλητό (μέση ηλικία $7 \pm 2,6$ έτη), 29 είχαν ήπια ΑΔΑΥ (μέση ηλικία $5,1 \pm 1,5$ έτη) και 19 είχαν μέτρια - σοβαρή ΑΔΑΥ (μέση ηλικία $5,4 \pm 1,6$ έτη). Οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου απεικονίζονται στον Πίνακα 8. Οι τέσσερις ομάδες της μελέτης ήταν παρόμοιες όσον αφορά το ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας ή βρογχικού άσθματος, χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και την παρουσία παχυσαρκίας. Υπήρχε μια οριακά σημαντική διαφορά στη συχνότητα αμυγδαλικής υπερτροφίας μεταξύ των ομάδων ($p = 0,07$).

3.1.2. Επίπεδα CysLTs και βαρύτητα ΑΔΑΥ

Οι τέσσερις ομάδες της μελέτης είχαν σημαντικές διαφορές, όσον αφορά τα επίπεδα των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων (CysLTs) στα ούρα ($p < 0,01$) (Πίνακας 7). Τα παιδιά με μέτρια - σοβαρή ΑΔΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα InCysLTs από εκείνα με ήπια ΑΔΑΥ ($p < 0,01$), πρωτοπαθές ροχαλητό ($p < 0,05$) ή τους μάρτυρες ($p < 0,001$). Ο InCysLTs συσχετιζόταν σημαντικά με τον InOAHl ($r = 0,40$, $p < 0,01$). Επίσης υπήρχαν σημαντικές συσχετίσεις του InCysLTs με τις λογαριθμικά μετασχηματισμένες τιμές του δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($r = 0,35$, $p < 0,01$), του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ($r = 0,37$, $p < 0,01$) και του

ελάχιστου κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ($r = -0,34$, $p < 0,01$), αλλά όχι με το BMI z score ($r = -0,04$, $p > 0,05$). Γραμμική παλινδρόμηση έδειξε ότι ο lnOAHl στην παρούσα έρευνα ίσως προβλέπεται επαρκώς από την εξίσωση:

$$\ln\text{OAHl} = -1,78 + 1,21 \times (\ln\text{CysLTs}), \quad (r = 0,40, p < 0,01)$$

Η σχέση μεταξύ CysLTs και OAHl απεικονίζεται στο Σχήμα 4. Όταν εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, ο lnCysLTs, το μέγεθος των αμυγδαλών και το BMI z score ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του lnOAHl ($p < 0,01$).

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά των παιδιών και επίπεδα CysLTs στα ούρα *.

Μεταβλητές	Μάρτυρες (n= 18)	Παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό (n= 26)	Παιδιά με ήπια ΑΔΑΥ (n= 29)	Παιδιά με μέτρια- σοβαρή ΑΔΑΥ (n= 19)
Αλλεργική ρινίτιδα	5 (27,8)	7 (26,9)	7 (24,1)	6 (31,6)
Άσθμα	5 (27,8)	3 (11,5)	5 (17,2)	5 (26,3)
BMI z score	0,85 ± 1,45	0,33 ± 1,43	0,29 ± 1,5	1,43 ± 1,8
Παχυσαρκία	5 (27,8)	5 (19,2)	7 (24,1)	9 (47,4)
Μέγεθος αμυγδαλών >2+	11 (61,1)	12 (46,2)	16 (55,2)	16 (84,2)
Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	3 (16,7)	1 (3,8)	2 (6,9)	1 (5,3)
CysLTs στα ούρα, ♦ pg/mL ανά mg/dL κρεατινίνης ούρων	6,64 ± 1,77	8,46 ± 2,03	8,14 ± 2,27	12,45 ± 7,46
lnCysLTs ♦	1,86 ± 0,28	2,11 ± 0,25	2,06 ± 0,26	2,39 ± 0,51

* Οι τιμές δίνονται ως αριθμός (%) ή μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

♦ $p < 0,05$ για σύγκριση της ομάδας μέτριας - σοβαρής ΑΔΑΥ με την ομάδα ήπιας ΑΔΑΥ, πρωτοπαθούς ροχαλητού και ελέγχου.

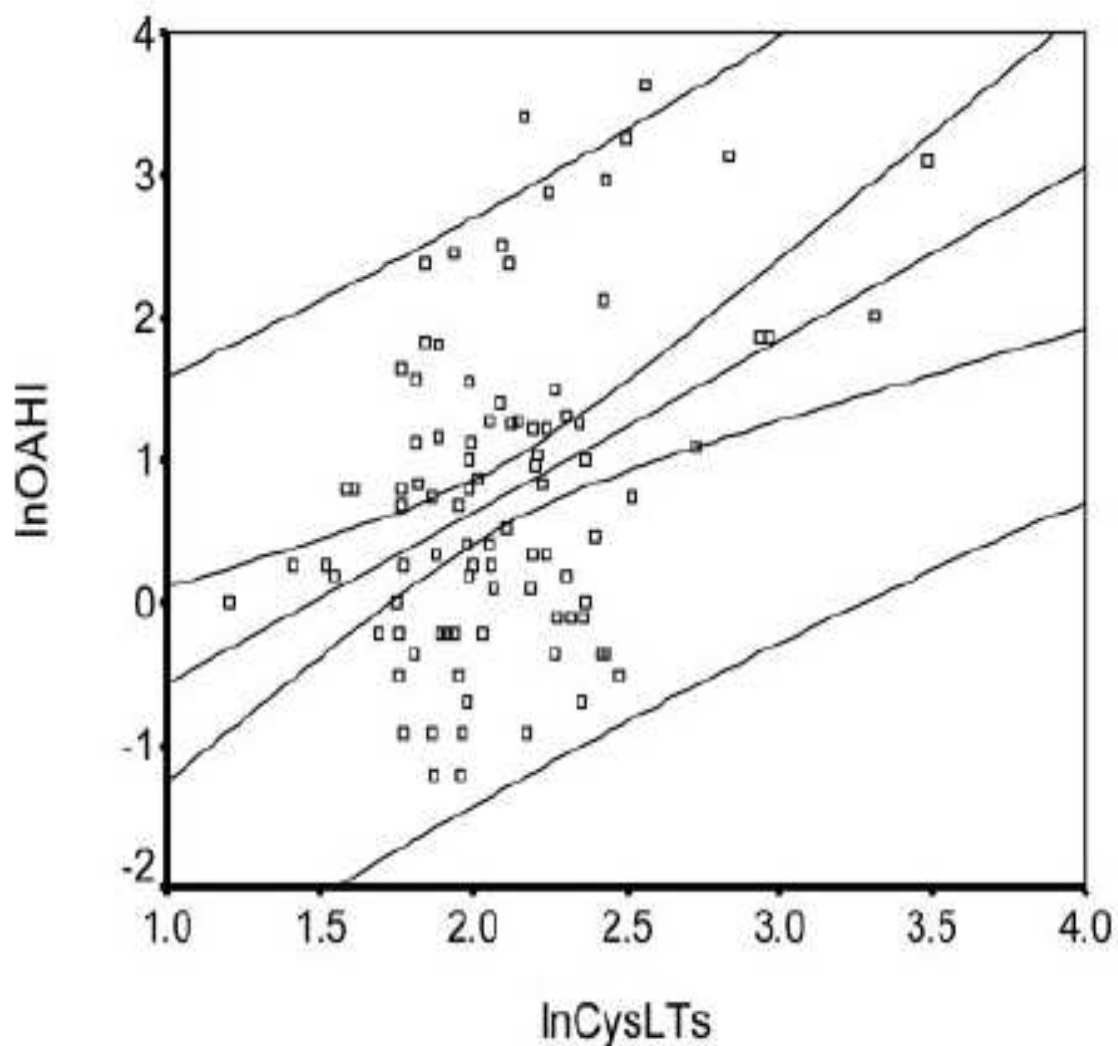
Πίνακας 8. Τιμές δεικτών πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα παιδιά της διατριβής *.

Μεταβλητές	Μάρτυρες (n= 18)	Παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό (n= 26)	Παιδιά με ήπια ΑΔΑΥ (n= 29)	Παιδιά με μέτρια- σοβαρή ΑΔΑΥ (n= 19)
ΟΑΗΙ, ♦ επεισόδια/ώρα	0,7 ± 0,3	1,1 ± 0,3	2,9 ± 0,8	14,4 ± 9,6
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, ♦ επεισόδια/ώρα	0,4 ± 0,3	0,6 ± 0,2	1,6 ± 0,5	4,5 ± 3,3
Ελάχιστο SpO ₂ , ♦ %	91,7 ± 1,9	90,3 ± 3	88,8 ± 2,4	81,7 ± 6
Δείκτης αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (≥4%), ♦ επεισόδια/ώρα	0,8 ± 0,7	1,7 ± 0,8	3,3 ± 1,2	20,8 ± 18,1

* Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

SpO₂ = κορεσμός με παλμικό οξύμετρο

♦ p < 0,001 για σύγκριση της ομάδας μέτριας - σοβαρής ΑΔΑΥ με την ομάδα ήπιας ΑΔΑΥ, πρωτοπαθούς ροχαλητού και ελέγχου.



Σχήμα 4.

Ο $\ln\text{CysLTs}$, μετρημένος σε pg/mL ανά mg/dL κρεατινίνης ούρων, συσχετίζεται σημαντικά με τον λογαριθμικά μετασχηματισμένο OAHl σε 92 παιδιά με ΑΔΑΥ ($r = 0,40$, $p < 0,01$). Έχει σχεδιαστεί η γραμμή γραμμικής παλινδρόμησης και επίσης απεικονίζονται τα κατά 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για την προβλεπόμενη τιμή, καθώς και τα κατά 95% διαστήματα πρόβλεψης.

3.2. ΥΠΟΘΕΣΗ 2η

3.2.1. Χαρακτηριστικά παιδιών και ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Στο δεύτερο σκέλος της έρευνας συμμετείχαν 15 παιδιά, τα οποία υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή εξαιτίας ΑΔΑΥ, αφού έγινε προεγχειρητικά πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Όλα τα παιδιά της ομάδας αυτής εμφάνιζαν ροχαλητό συχνότερα από 3 νύχτες την εβδομάδα. Επίσης κατά την ίδια χρονική περίοδο συμπεριλήφθηκαν ως μάρτυρες στη μελέτη 11 παιδιά χωρίς συμπτώματα ΑΔΑΥ, τα οποία οδηγήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή (\pm αδενοειδεκτομή) λόγω υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας ή ωτίτιδας και επίσης υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου προ της εγχείρησης (ομάδα ελέγχου).

Τα χαρακτηριστικά των παιδιών, τα αποτελέσματα της προεγχειρητικής ολονύχτιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και ο τύπος της εγχείρησης απεικονίζονται στους Πίνακες 9 και 10. Ο προεγχειρητικός δείκτης απνοιών – υποπνοιών (AHI) κυμάνθηκε μεταξύ 1,4 και 21,8 επεισόδια ανά ώρα ύπνου στους ασθενείς και μεταξύ 0,2 και 0,9 επεισόδια ανά ώρα ύπνου στους μάρτυρες. Οι δύο ομάδες της μελέτης δεν είχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία κατά την εγχείρηση, την αναλογία θηλέων - αρρένων, το BMI z score, την αναλογία παχύσαρκων παιδιών, το μέγεθος αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων και τον τύπο της εγχείρησης (συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή ή αμυγδαλεκτομή χωρίς αδενοειδεκτομή). Τα παιδιά με ΑΔΑΥ είχαν συχνότερα ιστορικό χρόνιας ρινικής απόφραξης συγκριτικά με τους μάρτυρες ($p = 0,04$).

3.2.2. Ανοσοϊστοχημεία

3.2.2.A. Παιδιά με ΑΔΑΥ:

Σε όλα τα παιδιά με ΑΔΑΥ ανιχνεύτηκε στον αμυγδαλικό λεμφικό ιστό ανοσοδραστικότητα των LT1-R και LT2-R σε επιθηλιακά κύτταρα και σε κύτταρα των εξωλεμφοζιδιακών περιοχών, ανάμεσα στα λεμφοζίδια (Εικόνες 11Α και 11C). Τα κύτταρα αυτά ήταν CD3+ T λεμφοκύτταρα (Εικόνα 12Α).

Ανοσοϊστοχημική ανάλυση με CD4 και CD8 αντισώματα έδειξε ότι τα T λεμφοκύτταρα ήταν κυρίως CD4+ (Εικόνα 12B). Μόνο λίγα από αυτά ήταν CD8+ T λεμφοκύτταρα (Εικόνα 12C). Δεν εντοπίστηκε ανοσοχρώση στα λεμφικά κύτταρα των βλαστικών κέντρων. Ωστόσο, λίγα κύτταρα εντός των βλαστικών κέντρων εμφάνισαν θετική χρώση για LT1-R και LT2-R (Εικόνες 11A και 11C). Τα κύτταρα αυτά βρέθηκε ότι είναι CD68+ μακροφάγα.

3.2.2.B. Μάρτυρες:

Σε δείγματα ιστών από μάρτυρες χωρίς ΑΔΑΥ παρατηρήθηκε ανοσοέκφραση των LT1-R και LT2-R στα επιθηλιακά κύτταρα (Εικόνες 11B και 11D). Σε κανένα παιδί της ομάδας ελέγχου δεν ανιχνεύτηκε ανοσοδραστικότητα στον αμυγδαλικό λεμφικό ιστό (εξωλεμφοζιδιακές περιοχές ή βλαστικά κέντρα) (Εικόνες 11B και 11D). Λίγα κύτταρα εντός των βλαστικών κέντρων εμφάνισαν ανοσοδραστικότητα για LT1-R και LT2-R. Τα κύτταρα αυτά ήταν CD68+ μακροφάγα.

Τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημείας και για τις δύο ομάδες παιδιών απεικονίζονται στον Πίνακα 11 ($p = 0,001$ για συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων της μελέτης σχετικά με την παρουσία των LT1-R και LT2-R στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές του αμυγδαλικού ιστού). Στον αμυγδαλικό ιστό τόσο των παιδιών με ΑΔΑΥ, όσο και των μαρτύρων, αναγνωρίστηκαν ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (κύτταρα που παράγουν μυελοϋπεροξειδάση) που εκφράζουν τους LT1-R και LT2-R εντός μικρών αγγείων ανάμεσα στους χιτώνες παρακείμενων λεμφοζιδίων. Λίγα από αυτά διασκορπίζονταν επίσης και στα βλαστικά κέντρα.

3.2.2.Γ. Συνεντόπιση των LT1-R ή LT2-R με CD3 μέσω μικροσκοπίου φθορισμού:

Μελέτες διπλού έμμεσου ανοσοφθορισμού στον λεμφικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ επιβεβαίωσαν ότι οι LT1-R ή LT2-R εκφράζονται από τα CD3+ λεμφοκύτταρα που βρίσκονται κυρίως στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές του αμυγδαλικού ιστού. Αντιπροσωπευτικό τμήμα του αμυγδαλικού ιστού με χρώση έναντι LT1-R και CD3 απεικονίζεται στην Εικόνα 13.

3.2.3. Επίπεδα CRP ορού

Τα παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ) και οι μάρτυρες δεν είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, όσον αφορά τα επίπεδα της CRP στον ορό. Συγκεκριμένα η προεγχειρητική μέση (\pm σταθερή απόκλιση) τιμή των επιπέδων CRP στον ορό του αίματος στην ομάδα παιδιών με ΑΔΑΥ και στην ομάδα ελέγχου ήταν:

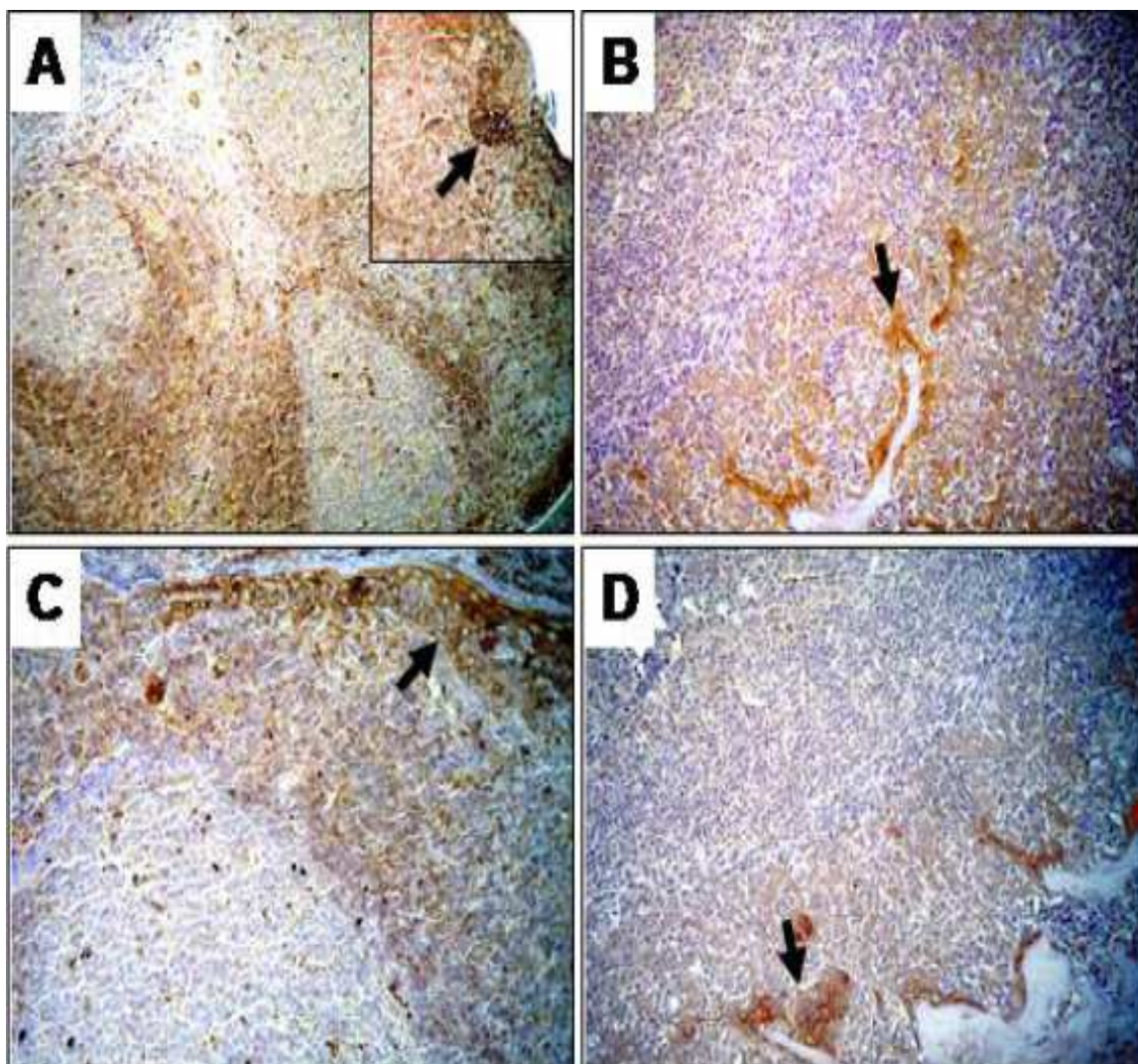
$0,11 \pm 0,15$ έναντι $0,09 \pm 0,15$ mg/dL, αντίστοιχα ($p = 0,83$).

Πίνακας 9. Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά παιδιών που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή λόγω ΑΔΑΥ και μαρτύρων που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή (\pm αδενοειδεκτομή) εξαιτίας άλλων ενδείξεων. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

	Παιδιά με ΑΔΑΥ n=15	Μάρτυρες n=11	p
Ηλικία κατά την εγχείρηση, έτη	6,4 \pm 2,1	7,5 \pm 2,8	0,28
Φύλο, θήλυ (%)	5 (33,3)	4 (36,4)	1,00
Χρόνια ρινική απόφραξη (%)	13 (86,7)	5 (45,5)	0,04
BMI z score	0,8 \pm 1,4	0,7 \pm 1	0,8
Παχύσαρκοι (%)	6 (40)	2 (18,2)	0,39
Μέγεθος αμυγδαλών $\leq 2+$ (%) $> 2+$ (%)	1 (6,7) 14 (93,3)	0 (0) 11 (100)	1,00
Μέγεθος αδενοειδών 1+ (%) $\geq 2+$ (%)	0 (0) 15 (100)	2 (18,2) 9 (81,8)	0,17
Τύπος εγχείρησης (%) Αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή Αμυγδαλεκτομή μόνο	15 (100) 0 (0)	10 (90,9) 1 (9,1)	0,42

Πίνακας 10. Προεγχειρητικοί δείκτες μελέτης ύπνου σε παιδιά με ΑΔΑΥ και σε μάρτυρες που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή (\pm αδενοειδεκτομή) για άλλες ενδείξεις. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

	Παιδιά με ΑΔΑΥ n=15	Μάρτυρες n=11	p
ΑΗΙ, επεισόδια/ώρα	9,6 \pm 5,6	0,7 \pm 0,3	< 0,001
Ελάχιστο SpO ₂ , %	82,7 \pm 6,6	92 \pm 1,2	< 0,001
Δείκτης αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ($\geq 4\%$), επεισόδια/ώρα	9,1 \pm 5,8	0,63 \pm 0,26	< 0,001
Ποσοστό του χρόνου ύπνου με SaO ₂ <95%	6,4 \pm 7,7	0,35 \pm 0,23	0,021
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, επεισόδια/ώρα	4 \pm 3	0,49 \pm 0,21	0,001

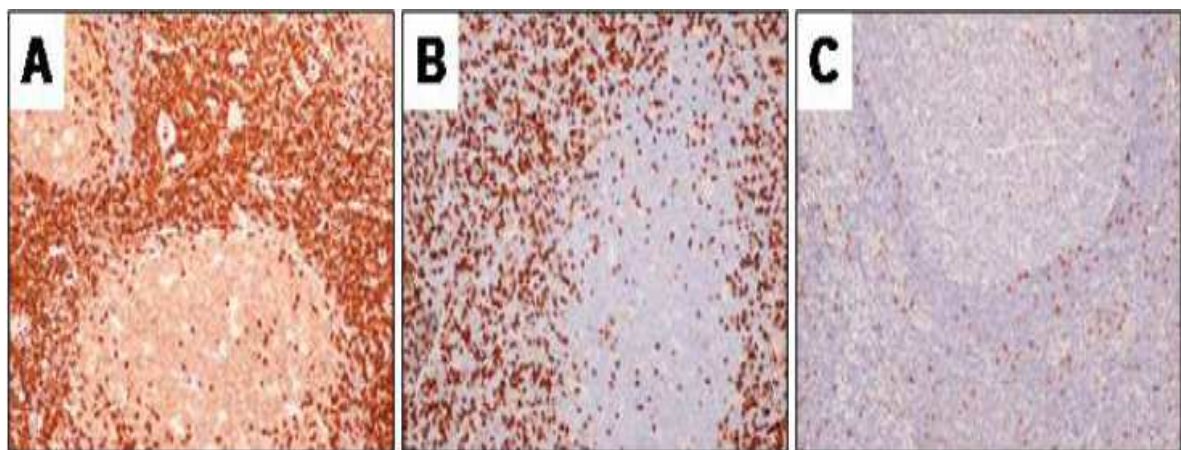


Εικόνα 11.

Ανοσοϊστοχημεία (ανοσοϋπεροξειδάση, DAB χρωμογόνο) για τους υποδοχείς κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων LT1-R (A, B) και LT2-R (C, D) σε παιδιά με ΑΔΑΥ (A, C) και μάρτυρες (B, D). Υπάρχει αυξημένη ανοσοδραστικότητα (καφέ χρώμα) για LT1-R και LT2-R στις επιθηλιακές στοιβάδες και των δύο ομάδων της μελέτης (μαύρα βέλη) και στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές των παιδιών με ΑΔΑΥ (A, C). Φαίνονται λίγα κύτταρα με θετική χρώση για LT1-R και LT2-R εντός των βλαστικών κέντρων της ομάδας με ΑΔΑΥ (A, C). Τα κύτταρα αυτά βρέθηκε ότι είναι CD68+ μακροφάγα.

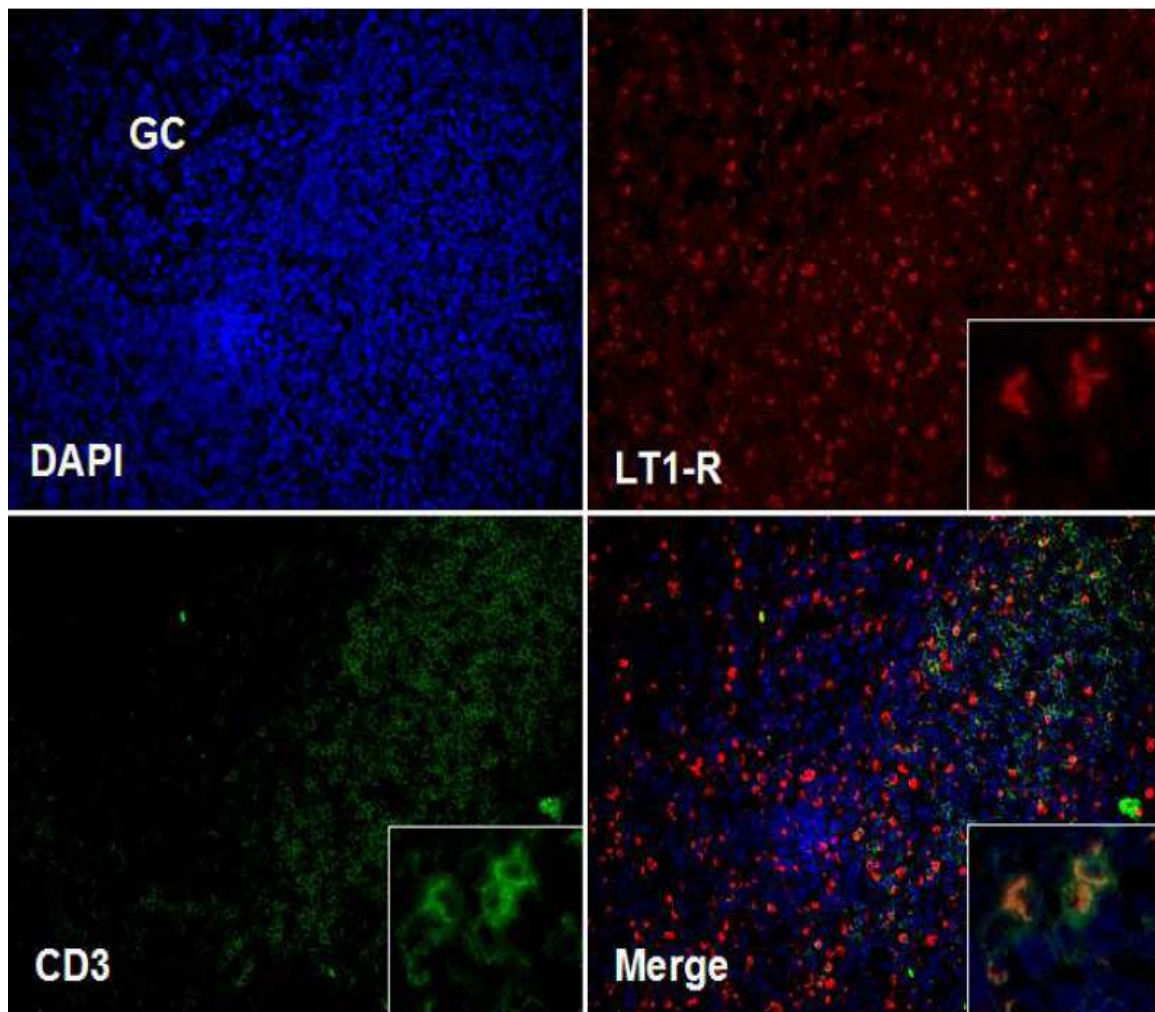
Πίνακας 11. Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημείας για την έκφραση των LT1-R και LT2-R στις αμυγδαλές ασθενών με ΑΔΑΥ και μαρτύρων.

	Επιθηλιακές στοιβάδες	Εξωλεμφοζιδια κές περιοχές	Μακροφάγα στα βλαστικά κέντρα
LT1-R και LT2-R σε ασθενείς με ΑΔΑΥ	Ναι	Ναι	Ναι
LT1-R και LT2-R σε μάρτυρες	Ναι	Όχι	Ναι



Εικόνα 12.

Τα κύτταρα μεταξύ των λεμφοζιδίων, που εκφράζουν τους LT1-R και LT2-R σε παιδιά με ΑΔΑΥ είναι CD3+ Τ λεμφοκύτταρα (Α). Ανοσοϊστοχημική ανάλυση με CD4 και CD8 αντισώματα έδειξε ότι τα Τ λεμφοκύτταρα ήταν κυρίως CD4+ (Β) και μόνο λίγα από αυτά ήταν CD8+ (C) (ανοσοϋπεροξειδάση, DAB χρωμογόνο).



Εικόνα 13.

Το άνω αριστερά παράθυρο παρουσιάζει φθορίζουσα DAPI χρώση ενός αμυγδαλικού βλαστικού κέντρου (GC) και της παρακείμενης εξωλεμφοζιδιακής περιοχής ενός ασθενούς, που υποβλήθηκε σε αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή λόγω ΑΔΑΥ. Το άνω δεξιά και το κάτω αριστερά παράθυρο (ίδιο ιστοτεμάχιο) υποδηλώνουν ότι η ανοσοδραστικότητα για LT1-R (κόκκινο χρώμα) και CD3 (πράσινο χρώμα) εντοπίζεται κυρίως στην αμυγδαλική εξωλεμφοζιδιακή περιοχή. Συνενώνοντας (οπτική σύνθεση) τις τρεις εικόνες (κάτω δεξιά παράθυρο) αποκαλύπτεται ότι ο LT1-R εκφράζεται από μια υποομάδα των CD3+ αμυγδαλικών λεμφοκυττάρων (πορτοκαλί-κίτρινο χρώμα). Τα ένθετα είναι σε υψηλή μεγέθυνση (πρωτότυπη μεγέθυνση των παραθύρων $\times 200$ και των ένθετων $\times 1000$). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για LT2-R και CD3 στην ίδια αμυγδαλή.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κυστεΐνυλικά λευκοτριένια έχουν κυρίως μελετηθεί για το ρόλο τους στο άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα (280, 281). Ωστόσο, πρόσφατα δημοσιευμένες έρευνες έχουν αποκαλύψει αυξημένη δραστηριότητα CysLTs στον ανώτερο αεραγωγό παιδιών με ΑΔΑΥ (247, 258, 260).

Ο Goldbart και οι συνεργάτες του (247) μελέτησαν τον αδενοειδικό και τον αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ και παιδιών με υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα, που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή. Διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης λευκοτριενίων στην ομάδα των παιδιών με ΑΔΑΥ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (παιδιά με υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα). Η αύξηση αυτή αφορούσε τόσο τα επίπεδα LT_{B4}, όσο και τα επίπεδα LT_{C4} / D₄ / E₄ και υποδηλώνει ότι στον ανώτερο αεραγωγό των παιδιών αυτών είναι παρούσα μια ενεργός φλεγμονώδης διαδικασία.

Σε μία άλλη μελέτη (260) συλλέχθηκε ρινικά εκπνεόμενο συμπύκνωμα αέρα από παιδιά με μέτρια – σοβαρή ΑΔΑΥ (AHI > 5 επεισόδια ανά ώρα ύπνου), από παιδιά με ήπια ΑΔΑΥ (AHI < 5 επεισόδια ανά ώρα ύπνου) και από μάρτυρες χωρίς ροχαλητό και εκτιμήθηκαν τα επίπεδα των CysLTs. Βρέθηκε ότι στα παιδιά με μέτρια – σοβαρή ΑΔΑΥ τόσο τα επίπεδα LT_{B4} όσο εκείνα των υπόλοιπων κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων (LT_{C4}/D₄/E₄) ήταν αυξημένα σε σύγκριση με τα επίπεδα των παιδιών με ήπια ΑΔΑΥ και των μαρτύρων ($p < 0,01$). Τα παιδιά με ήπια ΑΔΑΥ είχαν με τη σειρά τους υψηλότερα επίπεδα CysLTs, συγκριτικά με εκείνα των μαρτύρων ($p < 0,01$). Αντιθέτως οι συγκεντρώσεις προσταγλανδίνης – 2 (PGE₂) ήταν παρόμοιες και στις τρεις ομάδες παιδιών της μελέτης. Η συγκέντρωση των κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων στο ρινικά εκπνεόμενο συμπύκνωμα αέρα ήταν αυξημένη στα παιδιά με βαρύτερης μορφής ΑΔΑΥ, υποδηλώνοντας την παρουσία αυξημένης φλεγμονής στον ανώτερο αεραγωγό των παιδιών, σε συσχέτιση με τη βαρύτητα και τη συχνότητα των αποφρακτικών επεισοδίων του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Στο πρώτο σκέλος της παρούσας έρευνας μελετήσαμε τα επίπεδα των

CysLTs στα ούρα και βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ. Συγκεκριμένα, τα παιδιά με μέτρια – σοβαρή ΑΔΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα InCysLTs από εκείνα με ήπια ΑΔΑΥ ($p < 0,01$), πρωτοπαθές ροχαλητό ($p < 0,05$) και τους μάρτυρες ($p < 0,001$). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των CysLTs, το μέγεθος των αμυγδαλών και το BMI z score ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του ΟΑΗΙ.

Στο δεύτερο σκέλος της έρευνάς μας μελετήσαμε την έκφραση των LT1-R και LT2-R στο αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ και τα αποτελέσματα είναι στο μεγαλύτερο μέρος σε συμφωνία με τα ευρήματα των δύο προηγούμενων αναφορών για το συγκεκριμένο θέμα (247, 258).

Στην πρώτη από αυτές (258) μελετήθηκε η έκφραση των LTR στον αμυγδαλικό ιστό παιδιών που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή είτε λόγω ΣΑΑΥ, είτε λόγω υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας. Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει αυξημένη έκφραση των LT1-R και LT2-R στην ομάδα των παιδιών με ΣΑΑΥ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και μάλιστα οι υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στην επιθηλιακή στοιβάδα και στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές του αμυγδαλικού ιστού, ενώ είναι ελάχιστοι στα βλαστικά κέντρα.

Στη δεύτερη μελέτη (247) ο Goldbart και οι συνεργάτες του απομόνωσαν αδενοειδικό και αμυγδαλικό ιστό από 20 παιδιά με ΑΔΑΥ και 18 παιδιά με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του λεμφικού ιστού του ανώτερου αεραγωγού. Εξέτασαν την έκφραση των LTR στους δύο τύπους λεμφικού ιστού και ανιχνεύθηκε ανοσοδραστικότητα των LTR σε επιθηλιακά κύτταρα τόσο του αμυγδαλικού, όσο και του αδενοειδικού ιστού και σε κύτταρα των εξωλεμφοζιδιακών περιοχών του αμυγδαλικού παρεγχύματος, αλλά όχι σε κύτταρα των βλαστικών κέντρων. Η έκφραση των LT1-R και LT2-R στον αδενοειδικό και αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$). Επιπλέον, η συγκέντρωση των υποδοχέων κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στον αδενοειδικό ιστό ήταν υψηλότερη από ότι στον αμυγδαλικό ιστό σε παιδιά με ΑΔΑΥ ($p = 0,02$).

Τόσο οι προηγούμενες έρευνες, όσο και η παρούσα έχουν αναγνωρίσει ανοσοχρώση για LT1-R και LT2-R στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές του λεμφικού ιστού του φάρυγγα σε παιδιά με υπνική άπνοια, αλλά όχι σε παιδιά της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας η χρήση ανοσοϊστοχημείας και διπλού έμμεσου ανοσοφθορισμού μας επέτρεψε να

καθορίσουμε τον τύπο των κυττάρων, που εκφράζουν τους LT1-R και LT2-R σε ασθενείς με ΑΔΑΥ. Τα κύτταρα με υποδοχείς κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων είναι Τ λεμφοκύτταρα (κυρίως CD4+), ο επικρατέστερος κυτταρικός πληθυσμός στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές. Παρόλο που ασθενείς και μάρτυρες διέφεραν στην έκφραση των υποδοχέων λευκοτριενίων, ήταν παρόμοιοι όσον αφορά τα επίπεδα CRP ορού. Το εύρημα αυτό δεν επαληθεύει την υπόθεση ότι η έκφραση LT1-R και LT2-R συνδέεται με χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή (247).

Η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο είναι αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων (271) ανάμεσα:

- α) στην αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού όπως καθορίζεται από ανατομικούς παράγοντες,
- β) το νευρομυϊκό τόνο του ανώτερου αεραγωγού που τροποποιεί την αντίσταση του αεραγωγού,
- γ) την αρνητική ενδοαυλική πίεση που προκαλείται κυρίως από εισπνευστική σύσπαση του διαφράγματος.

Οι υπερτροφικές αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις αυξάνουν την αντίσταση στη ροή αέρα σε παιδιά με ΑΔΑΥ (273). Η βελτίωση της ΑΔΑΥ στη μικρή ηλικία μετά από θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή ή μοντελουκάστη υποστηρίζει την υπόθεση μιας ανοσολογικής ή φλεγμονώδους συνιστώσας στην παθογένεια της υπνικής άπνοιας στα παιδιά (169, 246, 247, 250, 251, 257). Αλλά πώς η φλεγμονή του αεραγωγού επηρεάζει την αντίσταση στη ροή αέρα;

Οι ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν φλεγμονή του ρινικού και φαρυγγικού βλεννογόνου (242, 245, 282). Επιπλέον, το καθ' ἑξιν ροχαλητό σε παιδιά συνδέεται με χρόνια ρινική απόφραξη (21), η οποία ίσως είναι ενδεικτική παρουσίας φλεγμονής του βλεννογόνου, συμβάλλοντας έτσι στη ρινική αντίσταση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συμμετέχοντες με ΑΔΑΥ στο δεύτερο σκέλος της διατριβής είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα χρόνιας ρινικής απόφραξης σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στο ρινικά εκπνεόμενο συμπύκνωμα αέρα παιδιών με καθ' ἑξιν ροχαλητό και AHI > 5 επεισόδια ανά ώρα πιθανότατα υποδηλώνουν ρινική και φαρυγγική φλεγμονή, η οποία πιθανώς προάγει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού (260, 283).

Ο ακριβής τύπος ή τύποι των κυττάρων που ενδεχομένως συνθέτουν CysLTs στο φαρυγγικό αεραγωγό είναι άγνωστος. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μια ενεργός και επαγωγίμη βιοσυνθετική οδός για τα λευκοτριένια B₄ και C₄ στα επιθηλιακά κύτταρα των ανθρώπινων βρόγχων (284). Στους ασθματικούς κατώτερους αεραγωγούς τα CysLTs μπορούν ακολούθως να δράσουν σε μια ποικιλία φλεγμονωδών κυττάρων όπως ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (285). Ενδεχομένως παρόμοια γεγονότα συμβαίνουν στον ανώτερο αεραγωγό παιδιών με ΣΑΑΥ. Είναι ενδιαφέρον ότι ο Li και οι συνεργάτες του (259) βρήκαν αυξημένο ποσοστό ουδετερόφιλων σε προκλητά πτύελα που συλλέχθηκαν από παιδιά με ΣΑΑΥ και ο βαθμός ουδετεροφιλικής φλεγμονής συνδεόταν με τη βαρύτητα των διαταραχών αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τοπική φλεγμονή συνδεόμενη με λευκοτριένια θα μπορούσε να οδηγήσει σε οίδημα του ρινικού βλεννογόνου και σε αυξημένη τάση σύμπτωσης του φάρυγγα προάγοντας την ΑΔΑΥ. Η υπόθεση αυτή είναι σύμφωνη με το εύρημα της παρούσας έρευνας ότι τα επίπεδα CysLTs στα ούρα, καθώς και το μέγεθος των αμυγδαλών και το BMI z score είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του ΟΑΗΙ.

Στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων σε παιδιά με ήπια ΑΔΑΥ (AHI < 5 επεισόδια/ώρα) που ακολούθησαν αγωγή 16 εβδομάδων με μοντελουκάστη από το στόμα (247). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι LT1-R και LT2-R συμβάλλουν στη διόγκωση του φαρυγγικού λεμφικού ιστού, ενός σημαντικού ανατομικού παράγοντα, που συμβάλλει στην αυξημένη αντίσταση στη ροή αέρα. Η επίδραση της μοντελουκάστης στη θεραπεία της ήπιας υπνικής άπνοιας οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός ότι προκαλεί μειωμένη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα και αυξημένο αποπτωτικό θάνατο των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων μετά τη δέσμευση του φαρμάκου στον LT1-R (286). Γι' αυτό τα CysLTs ίσως εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΔΑΥ αυξάνοντας τη φλεγμονή του ανώτερου αεραγωγού (αυξημένη αντίσταση και τάση σύμπτωσης του αεραγωγού) και διογκώνοντας τον αδενοειδικό και αμυγδαλικό ιστό (αυξημένη αντίσταση αεραγωγού).

Βέβαια δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο η βιοσύνθεση CysLTs να είναι επακόλουθο της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά

τον ύπνο και όχι να προηγείται της ΑΔΑΥ. Το μηχανικό στρες λόγω των δονήσεων που προκαλεί το ροχαλητό και η συνδεδεμένη τοπική φλεγμονή ίσως συμβάλλουν σε ενεργοποίηση της βιοσύνθεσης CysLTs και σε αυξημένη έκφραση των LTR στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό (247). Εκτίμηση του μυϊκού ιστού σε βιοψίες από τη μαλακή υπερώα και τις αμυγδαλικές καμάρες ενηλίκων με υπνική άπνοια έχει δείξει απονευρωτικές μεταβολές και διήθηση από CD4+ T λεμφοκύτταρα, σε αντίθεση με τη διήθηση και από CD4+ και από CD8+ T κύτταρα, η οποία έχει αναγνωριστεί στο φαρυγγικό βλεννογόνο (242). Αυξημένος αριθμός T λεμφοκυττάρων έχει επίσης βρεθεί στο χόριο του βλεννογόνου της σταφυλής ενηλίκων με υπνική άπνοια (287). Με άλλα λόγια, η φλεγμονή στο φαρυγγικό βλεννογόνο ενηλίκων με ΑΔΑΥ προκαλείται από διαφορετικά κύτταρα, συγκριτικά με τη φλεγμονή εντός του μυϊκού ιστού του ανώτερου αεραγωγού, η οποία ίσως είναι το αποτέλεσμα μηχανικού τραύματος από το ροχαλητό κι ενδεχομένως συμβάλλει σε αυξημένη τάση σύμπτωσης του φάρυγγα (283).

Στη μελέτη του Goldbart και των συνεργατών του βρέθηκε ότι ο LT1-R εκφράζεται από μυελοϋπεροξειδάση (+) κύτταρα (247). Στην παρούσα διατριβή, ανοσοϊστοχημεία στον αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ ή μαρτύρων αποκάλυψε ότι ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα που παράγουν μυελοϋπεροξειδάση βρισκόταν κυρίως σε μικρά αγγεία στα διαστήματα μεταξύ των λεμφοζιδίων. Η ιστοπαθολογική εμπειρία δείχνει ότι η εκτεταμένη αμυγδαλική διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα είναι ασυνήθιστη, εκτός από περιπτώσεις πυώδους αμυγδαλίτιδας.

Είναι γνωστό ότι τα παιδιά με υπνική άπνοια έχουν υψηλή συχνότητα αλλεργικής ευαισθητοποίησης και ότι η συχνότητα ατοπίας στο 1ο έτος της ζωής όπως αυτή καθορίζεται με δερμοαντιδράσεις σχετίζεται με καθ' ἑξιν ροχαλητό (288, 289). Η έκθεση των T και B λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε ιντερλευκίνη - 4, μια κυτταροκίνη που χαρακτηρίζει την αλλεργική φλεγμονή, προάγει την έκφραση των LT1-R και LT2-R (290). Επίσης τα T λεμφοκύτταρα είναι τα κύρια φλεγμονώδη κύτταρα στο φαρυγγικό βλεννογόνο ενηλίκων με ΣΑΑΥ (242, 287) κι εκφράζουν τους LT1-R και LT2-R στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ (όπως βρέθηκε στο δεύτερο σκέλος της έρευνας μας). Συνεπώς μπορεί να θεωρηθεί ότι η ατοπική προδιάθεση σε παιδιά με ΑΔΑΥ και η επακόλουθη ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα μπορεί

να αυξήσει τους υποδοχείς CysLTs στα αμυγδαλικά T λεμφοκύτταρα και τελικά να οδηγήσει σε υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού και σε ΑΔΑΥ. Πράγματι, η υψηλότερη διάδοση της χρόνιας ρινικής απόφραξης στην ομάδα των παιδιών με ΑΔΑΥ, συγκριτικά με τους μάρτυρες στο δεύτερο σκέλος της διατριβής, ίσως οφείλεται σε υποκείμενη αλλεργία.

Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι πρόωρη έκθεση στον αναπνευστικό συγκυτιακό ιστό (RSV) αυξάνει τον πολλαπλασιασμό του αδενοειδικού και αμυγδαλικού ιστού μέσω ενεργοποίησης των εξαρτώμενων παθολογικών οδών του νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF) και του υποδοχέα της νευροκινίνης - 1 (291). Είναι αξιοσημείωτο ότι το λευκοτριένιο E4 είναι αυξημένο στα ούρα βρεφών με RSV βρογχιολίτιδα. Επιπλέον, παιδιά με ιστορικό RSV βρογχιολίτιδας στη βρεφική ηλικία έχουν υψηλότερο ΟΑΗΙ από ό,τι μάρτυρες χωρίς ανάλογο ιστορικό (292, 293).

Η χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, ως συνέπεια νυχτερινής διαλείπουσας υποξαιμίας και οξειδωτικού στρες μπορεί να παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΑΔΑΥ στα παιδιά (294). Ακόμη, η συστηματική φλεγμονή είναι δυνατόν να πυροδοτεί τοπική φλεγμονή στον ανώτερο αεραγωγό (247). Πράγματι, μερικές μελέτες σε παιδιά έχουν αναφέρει μια συσχέτιση μεταξύ επιπέδων CRP στο αίμα και ΑΔΑΥ (160, 162), ωστόσο άλλες δεν αναπαρήγαγαν το εύρημα αυτό (161, 163). Οι πρώτες έρευνες (160, 162) πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά που ζουν στις ΗΠΑ, ενώ οι δεύτερες (161, 163) έλαβαν χώρα σε παιδιά από την Ελλάδα και την Αυστραλία. Οι ασυμφωνίες στα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών ίσως οφείλονται σε γενετικές διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων στις μελέτες και σε ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων (216).

Στο δεύτερο σκέλος της παρούσας διατριβής παρέχουμε δεδομένα για συχνότερη έκφραση των LT1-R και LT2-R στις αμυγδαλές παιδιών με ΑΔΑΥ από την Ελλάδα συγκριτικά με μάρτυρες, ένα εύρημα που είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των μελετών του Goldbart και των συνεργατών του σε παιδιά από τις ΗΠΑ (247, 258). Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς και οι μάρτυρες δε διέφεραν στα επίπεδα της CRP στον ορό. Επομένως, η συστηματική φλεγμονή πιθανώς δε συνδέεται με την αυξημένη έκφραση των υποδοχέων CysLTs, που παρατηρείται στο φαρυγγικό λεμφικό ιστό.

Άλλες καταστάσεις εκτός από την ΑΔΑΥ όπως έκζεμα, άσθμα και

ιογενής συριγμός (π.χ. βρογχιολίτιδα) ίσως συνδέονται με αυξημένη απέκκριση CysLTs στα ούρα και ιδιαίτερα του λευκοτριενίου E₄ (275, 276, 292, 295). Ωστόσο, στο πρώτο σκέλος της παρούσας έρευνας δεν πήραν μέρος παιδιά με έκζεμα ή οξεία φλεγμονή αεραγωγού ή συμπτώματα που απαιτούν χρήση αντιϊσταμινικών και ρινικών κορτικοστεροειδών. Επιπρόσθετα, οι τέσσερις ομάδες συμμετεχόντων δε διέφεραν σημαντικά όσον αφορά το ιστορικό άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας και τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Συμπερασματικά, στο πρώτο σκέλος της διατριβής αναγνωρίσθηκε μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στην απέκκριση των CysLTs στα ούρα και στη βαρύτητα της ΑΔΑΥ στα παιδιά. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η αυξημένη δραστηριότητα λευκοτριενίων στον ανώτερο αεραγωγό ίσως συμβάλλει στην παθογένεση του ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία ή εναλλακτικά ότι η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου προάγει τη βιοσύνθεση CysLTs.

Επιπρόσθετα, στο δεύτερο σκέλος της παρούσας διατριβής η έκφραση των LTR στον αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΑΔΑΥ επιβεβαιώθηκε σε μια ομάδα ατόμων με διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο και περιβαλλοντικές επιδράσεις, συγκριτικά με συμμετέχοντες προηγούμενων δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών από τις Η.Π.Α. Οι LT1-R και LT2-R εκφράζονται κυρίως από T λεμφοκύτταρα εντός των αμυγδαλικών εξωλεμφοζιδιακών περιοχών σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο και η παρουσία τους πιθανώς δε συνδέεται με συστηματική φλεγμονή. Παρόλο ότι δημοσιευμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή του ανώτερου αεραγωγού σε ενήλικες είναι πιθανότατα επακόλουθο διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου, προτείνουμε ότι η έκφραση LT1-R και LT2-R στον αμυγδαλικό ιστό κατά την παιδική ηλικία ίσως να είναι αποτέλεσμα αλλεργικής ευαισθητοποίησης, που οδηγεί σε υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού. Η υπόθεση αυτή απαιτεί περαιτέρω έλεγχο.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα ευρήματα, που παρουσιάστηκαν και αναλύθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Η απέκκριση CysLTs στα ούρα σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ στα παιδιά.
2. Τα επίπεδα των CysLTs στα ούρα, το μέγεθος των αμυγδαλών και το BMI z score είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του ΟΑΗΙ.
3. Τα προϊόντα της παθολογικής οδού της 5- λιποξυγενάσης συμμετέχουν στην παθογένεση της ΑΔΑΥ στην παιδική ηλικία.
4. Οι αμυγδαλές παιδιών με ΑΔΑΥ εμφανίζουν αυξημένη έκφραση υποδοχέων λευκοτριενίων στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές και συγκεκριμένα στα T - λεμφοκύτταρα.
5. Η αύξηση των υποδοχέων LT1-R και LT2-R δε συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της CRP.
6. Η αυξημένη έκφραση των LT1-R και LT2-R ίσως προάγει την αμυγδαλική υπερτροφία σε παιδιά με ΑΔΑΥ.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

1. ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Σκοπός:

- 1) Να ερευνηθεί η σχέση μεταξύ των επιπέδων CysLTs στα ούρα και της βαρύτητας της ΑΔΑΥ στα παιδιά.
- 2) Να χαρακτηριστούν τα κυττάρα που εκφράζουν τους LT1-R και LT2-R στον αμυγδαλικό ιστό και να μετρηθούν τα επίπεδα CRP ορού σε παιδιά με και χωρίς ΑΔΑΥ.

Υλικό:

- 1) 19 παιδιά με μέτρια-σοβαρή ΑΔΑΥ (μέση ηλικία $5,4 \pm 1,6$ έτη, $OAHI=14,4 \pm 9,6$ επεισόδια/ώρα), 29 παιδιά με ήπια ΑΔΑΥ ($5,1 \pm 1,5$ έτη, $OAHI=2,9 \pm 0,8$ επεισόδια/ώρα), 26 παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό ($7 \pm 2,6$ έτη, $OAHI=1,1 \pm 0,3$ επεισόδια/ώρα) και 18 μάρτυρες ($6,4 \pm 2,5$ έτη, $OAHI=0,7 \pm 0,3$ επεισόδια/ώρα).
- 2) 15 παιδιά που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή λόγω ΑΔΑΥ (μέση ηλικία $6,4 \pm 2,1$ έτη, $AHI=9,6 \pm 5,6$ επεισόδια/ώρα) και 11 μάρτυρες που χειρουργήθηκαν λόγω υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας/ωτίτιδας (μέση ηλικία $7,5 \pm 2,8$ έτη, $AHI=0,7 \pm 0,3$ επεισόδια/ώρα).

Μέθοδος:

- 1) Μετρήθηκαν οι πρωινές συγκεντρώσεις των CysLTs στα ούρα σε παιδιά με συμπτώματα ΑΔΑΥ και σε μάρτυρες με υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα και χωρίς ροχαλητό, που υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, εκφραζόμενες σε pg/mL ανά mg/dL κρεατινίνης ούρων.
- 2) Χρησιμοποιήθηκε ανοσοϊστοχημεία με αντισώματα έναντι των LT1-R και LT2-R για να εξεταστούν οι αμυγδαλές των παιδιών των δύο ομάδων. Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε προεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μέτρηση των πρωινών επιπέδων CRP ορού.

Αποτελέσματα:

- 1) Τα παιδιά με μέτρια-σοβαρή ΑΔΑΥ είχαν υψηλότερα επίπεδα InCysLTs στα ούρα σε σύγκριση με εκείνα με ήπια ΑΔΑΥ, πρωτοπαθές ροχαλητό ή τους μάρτυρες ($2,39 \pm 0,51$ έναντι $2,06 \pm 0,26$, $2,11 \pm 0,25$ και $1,86 \pm 0,28$ αντίστοιχα, $p < 0,05$). Ο InCysLTs, το μέγεθος των αμυγδαλών και το BMI z score ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του InOAHl ($p < 0,01$).
- 2) Ανιχνεύτηκε ανοσοαντιδραστικότητα για LT1-R και LT2-R στις εξωλεμφοζιδιακές περιοχές του αμυγδαλικού ιστού όλων των παιδιών με ΑΔΑΥ, αλλά όχι στους μάρτυρες. Τα κύτταρα που εξέφραζαν τους υποδοχείς λευκοτριενίων ήταν T-λεμφοκύτταρα. Σε καμία από τις δύο ομάδες παιδιών δεν παρατηρήθηκε ανοσοαντιδραστικότητα στα βλαστικά κέντρα του αμυγδαλικού ιστού. Τα παιδιά με ΑΔΑΥ και οι μάρτυρες είχαν παρόμοια επίπεδα CRP: $0,11 \pm 0,15$ έναντι $0,09 \pm 0,15$ mg/dL, αντίστοιχα ($p > 0,05$).

Συμπεράσματα:

- 1) Η απέκκριση CysLTs στα ούρα σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ στα παιδιά. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι τα προϊόντα της παθολογικής οδού της 5-λιποξυγενάσης συμμετέχουν στην παθογένεση της ΑΔΑΥ στην παιδική ηλικία.
- 2) Οι αμυγδαλές παιδιών με ΑΔΑΥ εμφανίζουν αυξημένη έκφραση υποδοχέων λευκοτριενίων στα T-λεμφοκύτταρα, χωρίς συνοδό αύξηση στα επίπεδα CRP. Η αυξημένη έκφραση των LT1-R και LT2-R ίσως προάγει την αμυγδαλική υπερτροφία σε παιδιά με ΑΔΑΥ.

2. ΑΓΓΛΙΚΗ

Objectives:

- 1) To investigate the relationship between urine levels of CysLTs and severity of SDB in children.
- 2) To characterize cells expressing LT1-R and LT2-R in tonsillar tissue and assess serum CRP levels in children with and without SDB.

Material:

- 1) Nineteen children with moderate-to-severe SDB (mean [\pm SD] age, 5.4 ± 1.6 years; OAHl: 14.4 ± 9.6 episodes/h), 29 subjects with mild SDB (5.1 ± 1.5 years; OAHl: 2.9 ± 0.8 episodes/h), 26 children with primary snoring (PS) [7 ± 2.6 years; OAHl: 1.1 ± 0.3 episodes/h] and 18 control subjects (6.4 ± 2.5 years; OAHl: 0.7 ± 0.3 episodes/h) were studied.
- 2) Fifteen children (mean age \pm SD: 6.4 ± 2.1 years; AHI: 9.6 ± 5.6 episodes/h) who had tonsillectomy (\pm adenoidectomy) because of SDB and 11 control subjects (7.5 ± 2.8 years; 0.7 ± 0.3 episodes/h) who were operated for recurrent tonsillitis/otitis.

Methods:

- 1) Morning urine concentrations of CysLTs were measured in children with symptoms of SDB and in control subjects with recurrent tonsillitis and without snoring who underwent polysomnography and were expressed in pg/mL per mg/dL of urine creatinine.
- 2) Immunohistochemistry with LT1-R and LT2-R antibodies was used to examine tonsils from children of both groups. All participants underwent preoperative polysomnography and measurement of morning serum CRP.

Results:

- 1) Children with moderate-to-severe SDB had higher log-transformed urine CysLTs levels than those with mild SDB, PS, or control subjects (2.39 ± 0.51 vs 2.06 ± 0.26 vs 2.11 ± 0.25 vs 1.86 ± 0.28 ; $p < 0.05$). Log-

transformed CysLTs concentration, tonsillar size, and body mass index z score were significant predictors of log-transformed OAHl ($p<0.01$).

- 2) Immunoreactivity for LT1-R and LT2-R was detected in tonsillar extrafollicular areas of all subjects with SDB but not of controls. Cells expressing leukotriene receptors were CD3+ lymphocytes. Children with SDB and controls were similar regarding CRP levels: 0.11 ± 0.15 versus 0.09 ± 0.15 mg/dL, respectively ($p>0.05$).

Conclusions:

- 1) Urine excretion of CysLTs is related to SDB severity in children. This finding indicates that 5-lipoxygenase pathway products participate in the pathogenesis of obstructive sleep apnea in childhood.
- 2) Tonsils of children with SDB but not of controls have enhanced expression of cysteinyl leukotriene receptors in T lymphocytes without an associated increase in serum CRP concentration. Upregulation of LT1-R and LT2-R could potentially promote tonsillar enlargement in children with obstructive sleep apnea.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):866-78.
2. American Thoracic Society. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Oct;160(4):1381-7.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002 Apr;109(4):704-12.
4. Schechter MS. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002 Apr;109(4):e69.
5. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996 Nov;98(5):871-82.
6. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992 Nov;146(5 Pt 1):1235-9.
7. Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick club 1836.
8. Hill W. On some causes of backwardness and stupidity in children. *Br Med J* 1889;II:711-2.
9. Osler W. Chronic tonsillitis. In *The Principles and Practice of Medicine*. New York: Appleton and Co; 1892.
10. Spector S, Bautista AG. Respiratory obstruction caused by acute tonsillitis and acute adenoiditis. *NY State J Med* 1956;56:2118.
11. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1967 Sep 7;277(10):506-11.
12. Noonan J. Reversible cor pulmonale due to hypertrophied tonsils and adenoids: studies in two cases. *Circulation* 1965;32(suppl II):164.
13. Menashe V, Farrehi F, Miller M. Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction. *J Pediatr* 1965;67:198-202.
14. Jaffee IS. Adenotonsillectomy as the treatment of serious medical conditions: five case reports. *Laryngoscope* 1974 Jul;84(7):1135-41.
15. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976 Jul;58(1):23-30.

16. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*1981;159(5):275-87.
17. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP, Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics*1983 May;71(5):737-42.
18. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr*1984;105:10-4.
19. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol*1981 Feb;54(638):117-21.
20. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*2008 Feb 15;5(2):242-52.
21. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*2004 Jun;37(6):499-509.
22. Topol HI, Brooks LJ. Follow-up of primary snoring in children. *J Pediatr*2001 Feb;138(2):291-3.
23. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in istanbul. *Chest*2004 Jul;126(1):19-24.
24. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *Bmj*1989 Dec 16;299(6714):1491-4.
25. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R, Dell'Orco V, Perucci CA, et al. Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics*2001 Nov;108(5):1149-54.
26. Swift AC. Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol*1988 May;102(5):419-22.
27. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*1994 Mar;149(3 Pt 1):722-6.
28. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*1993 Mar;68(3):360-6.
29. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*1999 May;159(5 Pt 1):1527-32.

30. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003 Apr;142(4):383-9.
31. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Chest* 2003 Jul;124(1):196-203.
32. Mulvaney SA, Goodwin JL, Morgan WJ, Rosen GR, Quan SF, Kaemingk KL. Behavior problems associated with sleep disordered breathing in school-aged children--the Tucson children's assessment of sleep apnea study. *J Pediatr Psychol* 2006 Apr;31(3):322-30.
33. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol* 2004 Sep;38(3):210-6.
34. 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.
35. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 1979 Apr;46(4):772-9.
36. Wilson SL, Thach BT, Brouillette RT, Abu-Osba YK. Upper airway patency in the human infant: influence of airway pressure and posture. *J Appl Physiol* 1980 Mar;48(3):500-4.
37. Monahan KJ, Larkin EK, Rosen CL, Graham G, Redline S. Utility of noninvasive pharyngometry in epidemiologic studies of childhood sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jun 1;165(11):1499-503.
38. Arens R, McDonough JM, Costantino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug 15;164(4):698-703.
39. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1204-12.
40. Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung L, Takahasi Y, Kohno M, Nakajima I, et al. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young children with obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J* 2000 Jul;79(7):499-502, 5-6.
41. Donnelly LF, Surdulescu V, Chini BA, Casper KA, Poe SA, Amin RS. Upper airway motion depicted at cine MR imaging performed during sleep: comparison between young Patients with and those without obstructive sleep apnea. *Radiology* 2003 Apr;227(1):239-45.

42. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*1995 May;121(5):525-30.
43. Rizzi M, Onorato J, Andreoli A, Colombo S, Pecis M, Marchisio P, et al. Nasal resistances are useful in identifying children with severe obstructive sleep apnea before polysomnography. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*2002 Aug 1;65(1):7-13.
44. Wilhoit SC, Suratt PM. Effect of nasal obstruction on upper airway muscle activation in normal subjects. *Chest*1987 Dec;92(6):1053-5.
45. Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, Chowdhuri S. Chronic insomnia, premenopausal women and sleep disordered breathing: part 2. Comparison of nondrug treatment trials in normal breathing and UARS post menopausal women complaining of chronic insomnia. *J Psychosom Res*2002 Jul;53(1):617-23.
46. Wong KS, Lin JL. An underrecognized cause of respiratory distress in a neonate. *Cmaj*2006 May 23;174(11):1558-9.
47. Salib RJ, Sadek SA, Dutt SN, Pearman K. Antrochoanal polyp presenting with obstructive sleep apnoea and cachexia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*2000 Aug 31;54(2-3):163-6.
48. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics*1991 Jul;88(1):132-9.
49. Finkelstein Y, Wexler D, Berger G, Nachmany A, Shapiro-Feinberg M, Ophir D. Anatomical basis of sleep-related breathing abnormalities in children with nasal obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*2000 May;126(5):593-600.
50. Lofstrand-Tidestrom B, Thilander B, Ahlqvist-Rastad J, Jakobsson O, Hultcrantz E. Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children. *Eur J Orthod*1999 Aug;21(4):323-32.
51. Ozdemir H, Altin R, Sogut A, Cinar F, Mahmutyazicioglu K, Kart L, et al. Craniofacial differences according to AHI scores of children with obstructive sleep apnoea syndrome: cephalometric study in 39 patients. *Pediatr Radiol*2004 May;34(5):393-9.
52. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr*1989 Jun;114(6):997-9.
53. Laurikainen E, Erkinjuntti M, Alihanka J, Rikalainen H, Suonpaa. Radiological parameters of the bony nasopharynx and the adenotonsillar size compared with sleep apnea episodes in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*1987 Feb;12(3):303-10.

54. Laurikainen E, Aitasalo K, Erkinjuntti M, Wanne O. Sleep apnea syndrome in children--secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Acta Otolaryngol Suppl*1992;492:38-41.
55. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child*2002 Aug;87(2):156-9.
56. el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, Rosenberg C, Saliski W, Boucher MA, et al. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest*1990 Sep;98(3):554-9.
57. Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*1994 Nov;7(11):2005-10.
58. Marcus CL, Gozal D, Arens R, Basinski DJ, Omlin KJ, Keens TG, et al. Ventilatory responses during wakefulness in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*1994 Mar;149(3 Pt 1):715-21.
59. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*1998 Jun;84(6):1926-36.
60. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Ben-Ari JH, Aljadeff G, Harper RM, et al. Ventilatory response to consecutive short hypercapnic challenges in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*1995 Nov;79(5):1608-14.
61. Aronson RM, Onal E, Carley DW, Lopata M. Upper airway and respiratory muscle responses to continuous negative airway pressure. *J Appl Physiol*1989 Mar;66(3):1373-82.
62. Gozal D, Omidvar O, Kirlew KA, Hathout GM, Hamilton R, Lufkin RB, et al. Identification of human brain regions underlying responses to resistive inspiratory loading with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*1995 Jul 3;92(14):6607-11.
63. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Mechanisms of control of alae nasi muscle activity. *J Appl Physiol*1992 Mar;72(3):925-33.
64. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*1991 Jun;143(6):1300-3.
65. Morris LG, Burschtin O, Lebowitz RA, Jacobs JB, Lee KC. Nasal obstruction and sleep-disordered breathing: a study using acoustic rhinometry. *Am J Rhinol*2005 Jan-Feb;19(1):33-9.
66. Gold AR, Marcus CL, Dipalo F, Gold MS. Upper airway collapsibility during sleep in upper airway resistance syndrome. *Chest*2002 May;121(5):1531-40.

67. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, Loughlin GM, Smith PL, Schwartz AR. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*1994 Aug;77(2):918-24.
68. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Aug;162(2 Pt 1):682-6.
69. Charbonneau M, Marin JM, Olha A, Kimoff RJ, Levy RD, Cosio MG. Changes in obstructive sleep apnea characteristics through the night. *Chest*1994 Dec;106(6):1695-701.
70. Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*2004 Sep 1;170(5):553-60.
71. Schwartz AR, Thut DC, Brower RG, Gauda EB, Roach D, Permutt S, et al. Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO₂. *J Appl Physiol*1993 Apr;74(4):1597-605.
72. Schwartz AR, Thut DC, Russ B, Seelagy M, Yuan X, Brower RG, et al. Effect of electrical stimulation of the hypoglossal nerve on airflow mechanics in the isolated upper airway. *Am Rev Respir Dis*1993 May;147(5):1144-50.
73. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest*1992 May;89(5):1571-9.
74. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med*1996 Jun;153(6 Pt 1):1880-7.
75. Oliven A, O'Hearn DJ, Boudewyns A, Odeh M, De Backer W, van de Heyning P, et al. Upper airway response to electrical stimulation of the genioglossus in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*2003 Nov;95(5):2023-9.
76. Katz ES, White DP. Genioglossus activity in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep onset. *Am J Respir Crit Care Med*2003 Sep 15;168(6):664-70.
77. Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med*2004 Jan 15;169(2):163-7.
78. Henderson-Smart DJ, Read DJ. Reduced lung volume during behavioral active sleep in the newborn. *J Appl Physiol*1979 Jun;46(6):1081-5.
79. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*1988 Feb;64(2):789-95.

80. Marcus CL, Glomb WB, Basinski DJ, Davidson SL, Keens TG. Developmental pattern of hypercapnic and hypoxic ventilatory responses from childhood to adulthood. *J Appl Physiol*1994 Jan;76(1):314-20.
81. Marcus CL, Lutz J, Hamer A, Smith PL, Schwartz A. Developmental changes in response to subatmospheric pressure loading of the upper airway. *J Appl Physiol*1999 Aug;87(2):626-33.
82. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol*2000 Feb;119(2-3):143-54.
83. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*2001 Jul 1;164(1):16-30.
84. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*2004 Mar 1;169(5):623-33.
85. McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol*1996 Dec;81(6):2651-7.
86. Ferber R, Kryger M. Principles and practice of sleep medicine in the child1995.
87. Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology*1994 Mar;31(2):182-8.
88. Marcus CL, Moreira GA, Bamford O, Lutz J. Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea. *J Appl Physiol*1999 Oct;87(4):1448-54.
89. Moreira GA, Tufik S, Nery LE, Lutz J, Verfaille K, Luan X, et al. Acoustic arousal responses in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*2005 Oct;40(4):300-5.
90. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*1966;152:604-19.
91. Mograss MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med*1994 Dec;150(6 Pt 1):1690-6.
92. Katz ES, Lutz J, Black C, Marcus CL. Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res*2003 Apr;53(4):580-8.
93. Tauman R, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Sleep pressure score: a new index of sleep disruption in snoring children. *Sleep*2004 Mar 15;27(2):274-8.
94. Chervin RD, Burns JW, Subotic NS, Roussi C, Thelen B, Ruzicka DL. Correlates of respiratory cycle-related EEG changes in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*2004 Feb 1;27(1):116-21.

95. Bandla HP, Gozal D. Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children. *Pediatr Pulmonol*2000 May;29(5):359-65.
96. Gaultier C, Guilleminault C. Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review. *Sleep Med*2001 Jul;2(4):281-95.
97. Ovchinsky A, Rao M, Lotwin I, Goldstein NA. The familial aggregation of pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*2002 Jul;128(7):815-8.
98. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*1995 Jun;107(6):1545-51.
99. Ng TP, Seow A, Tan WC. Prevalence of snoring and sleep breathing-related disorders in Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J*1998 Jul;12(1):198-203.
100. Li KK, Kushida C, Adornado B. Obstructive sleep apnea syndrome in the Asian population. *Sleep*1999;22:104-5.
101. Guilleminault C, Quo SD. Sleep-disordered breathing. A view at the beginning of the new Millennium. *Dent Clin North Am*2001 Oct;45(4):643-56.
102. Guilleminault C, Heldt G, Powell N, Riley R. Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants and their families. *Lancet*1986 Feb 22;1(8478):402-7.
103. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*2000 Jul;279(1):H234-7.
104. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*1999 Aug 17;100(7):706-12.
105. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*1996 Mar;21(3):176-83.
106. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr*2002 Jun;140(6):654-9.
107. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg*2007 Jul;137(1):43-8.
108. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child*2007 Mar;92(3):205-8.

109. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*2008 Feb 15;5(2):253-62.
110. Guilleminault C, Silvestri R, Mondini S, Coburn S. Aging and sleep apnea: action of benzodiazepine, acetazolamide, alcohol, and sleep deprivation in a healthy elderly group. *J Gerontol*1984 Nov;39(6):655-61.
111. Ramet J, Praud JP, D'Allest AM, Dehan M, Gaultier C. Trigeminal airstream stimulation. Maturation-related cardiac and respiratory responses during REM sleep in human infants. *Chest*1990 Jul;98(1):92-6.
112. Δανιηλίδης I, editor. Κλινική ωτορινολαρυγγολογία και στοιχεία χειρουργικής κεφαλής και τραχήλου. 1η ed2002.
113. Σκεύας Α, editor. Επίτομη ωτορινολαρυγγολογία. 3η ed2002.
114. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*1995 Sep;108(3):610-8.
115. Wang RC, Elkins TP, Keech D, Wauquier A, Hubbard D. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*1998 Jan;118(1):69-73.
116. Konno A, Togawa K, Hoshino T. The effect of nasal obstruction in infancy and early childhood upon ventilation. *Laryngoscope*1980 Apr;90(4):699-707.
117. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr*1982 Jan;100(1):31-40.
118. Guilleminault C, Winkle R, Korobkin R, Simmons B. Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning. *Eur J Pediatr*1982 Nov;139(3):165-71.
119. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet*1990 Feb 3;335(8684):249-53.
120. Carroll JL. Obstructive sleep-disordered breathing in children: new controversies, new directions. *Clin Chest Med*2003 Jun;24(2):261-82.
121. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol*2005 Jul;40(1):22-30.
122. Li AM, Hui S, Wong E, Cheung A, Fok TF. Obstructive sleep apnoea in children with adenotonsillar hypertrophy: prospective study. *Hong Kong Med J*2001 Sep;7(3):236-40.
123. Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*2000 Apr;126(4):481-6.

124. Phillips DE, Rogers JH. Down's syndrome with lingual tonsil hypertrophy producing sleep apnoea. *J Laryngol Otol*1988 Nov;102(11):1054-5.
125. Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin RD. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics*2003 Jan;111(1):e17-25.
126. Ahlqvist-Rastad J, Hultcrantz E, Melander H, Svanholm H. Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*1992 Jul;24(1):55-61.
127. Bonuck K, Parikh S, Bassila M. Growth failure and sleep disordered breathing: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*2006 May;70(5):769-78.
128. 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.
129. Roemmich JN, Barkley JE, D'Andrea L, Nikova M, Rogol AD, Carskadon MA, et al. Increases in overweight after adenotonsillectomy in overweight children with obstructive sleep-disordered breathing are associated with decreases in motor activity and hyperactivity. *Pediatrics*2006 Feb;117(2):e200-8.
130. Waters KA, Kirjavainen T, Jimenez M, Cowell CT, Sillence DO, Sullivan CE. Overnight growth hormone secretion in achondroplasia: deconvolution analysis, correlation with sleep state, and changes after treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*1996 Mar;39(3):547-53.
131. Bland RM, Bulgarelli S, Ventham JC, Jackson D, Reilly JJ, Paton JY. Total energy expenditure in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*2001 Jul;18(1):164-9.
132. Cooper BG, White JE, Ashworth LA, Alberti KG, Gibson GJ. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep*1995 Apr;18(3):172-9.
133. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep*2006 Sep 1;29(9):1115-34.
134. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D, Gomes A, Pissarra C, Cesar H, et al. Snoring in Portuguese primary school children. *Pediatrics*2000 Nov;106(5):E64.
135. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*1976;27:465-84.
136. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*2004 Sep;114(3):768-75.

137. Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, Burns JW, Giordani BJ, Dillon JE, et al. Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care. *Sleep*2006 Apr 1;29(4):495-503.
138. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*1998 Sep;102(3 Pt 1):616-20.
139. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr*1996 Jan;155(1):56-62.
140. O'Brien LM, Gozal D. Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnoea in children: facts and theory. *Paediatr Respir Rev*2002 Mar;3(1):3-9.
141. Gozal D, Pope DW, Jr. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics*2001 Jun;107(6):1394-9.
142. Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Perret JE, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*1995 Jan;18(1):43-52.
143. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*2006 Apr;117(4):e769-78.
144. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Complications, Management, and Long-term Outcomes. *Proc Am Thorac Soc*2008 Feb;5(2):274-82.
145. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics*2004 Sep;114(3):805-16.
146. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med*2006 Aug;3(8):e301.
147. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama*2000 Apr 12;283(14):1829-36.
148. National High Blood Pressure Education Program Working Group. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*2004 Aug;114(2 Suppl):555-76.
149. Zintzaras E, Kadir AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*2007 Feb;161(2):172-8.

150. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000 Feb;119(2-3):181-7.
151. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003 Apr;16(4):274-80.
152. Barcelo A, Elorza MA, Barbe F, Santos C, Mayorals LR, Agusti AG. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J* 2001 Apr;17(4):728-32.
153. Bostrom KB, Hedner J, Melander O, Grote L, Gullberg B, Rastam L, et al. Interaction between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and obstructive sleep apnoea as a mechanism for hypertension. *J Hypertens* 2007 Apr;25(4):779-83.
154. Zhang J, Zhao B, Gesongluobu, Sun Y, Wu Y, Pei W, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion (I/D) polymorphism in hypertensive patients with different degrees of obstructive sleep apnea. *Hypertens Res* 2000 Sep;23(5):407-11.
155. Massumi RA, Sarin RK, Pooya M, Reichelderfer TR, Fraga JR, Rios JC, et al. Tonsillar hypertrophy, airway obstruction, alveolar hypoventilation, and cor pulmonale in twin brothers. *Dis Chest* 1969 Feb;55(2):110-4.
156. Steier M, Shapiro SC. Cor pulmonale from airway obstruction in children. *Jama* 1973 Jul 2;225(1):67.
157. 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.
158. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2005 Mar 15;95(6):801-4.
159. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
160. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004 Jun;113(6):e564-9.
161. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germenis A, Zintzaras E, et al. Morning Levels of C-Reactive Protein in Children with Obstructive Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Feb 1;171(3):282-6.
162. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005 Apr 19;111(15):1978-84.

163. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health*2006 May;42(5):277-82.
164. Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation, and apnea: what is the future for our children? *Am J Respir Crit Care Med*2005 Feb 1;171(3):202-3.
165. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*2001 Apr 3;103(13):1813-8.
166. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*2001 May 29;103(21):2531-4.
167. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*2000 Sep;20(9):2094-9.
168. Sakai J, Hebert F. Secondary enuresis associated with obstructive sleep apnea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*2000 Feb;39(2):140-1.
169. Demain JG, Goetz DW. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics*1995 Mar;95(3):355-64.
170. Carroll J. Sleep-related upper-airway obstruction in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*1996:617-47.
171. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr*2003 May;142(5):515-8.
172. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis--background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*2000(206):1-44.
173. Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G, Peter JD. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)*1991 May;80(5):443-9.
174. Baertschi AJ, Adams JM, Sullivan MP. Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am J Physiol*1988 Aug;255(2 Pt 2):H295-300.
175. Rodenstein DO, D'Odemont JP, Pieters T, Aubert-Tulkens G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis*1992 Jun;145(6):1367-71.
176. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*1991 Sep;105(3):427-32.

177. Norgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clin Pediatr (Phila)*1993 Jul;Spec No:5-9.
178. Lackgren G, Neveus T, Stenberg A. Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatr*1997 Apr;86(4):385-90.
179. Yokoyama O, Lee SW, Ohkawa M, Amano T, Ishiura Y, Furuta H. Enuresis in an adult female with obstructive sleep apnea. *Urology*1995 Jan;45(1):150-4.
180. Norgaard JP, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. *J Pediatr*1989 Apr;114(4 Pt 2):705-10.
181. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*2002 Mar 1;165(5):670-6.
182. Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics*2005 Jul;116(1):e66-73.
183. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Karadonta I, Kostadima E, Tsolakidou A, et al. Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol*2005 Dec;40(6):515-23.
184. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between Metabolic Syndrome and Sleep-disordered Breathing in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*2007 Aug 15;176(4):401-8.
185. Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest*2008 Jan;133(1):92-9.
186. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res*2007 Jul 6;101(1):27-39.
187. Barcelo A, Barbe F, Llompart E, de la Pena M, Duran-Cantolla J, Ladarria A, et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*2005 Jan 15;171(2):183-7.
188. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*2005 Mar;127(3):716-21.
189. Tauman R, Serpero LD, Capdevila OS, O'Brien LM, Goldbart AD, Kheirandish-Gozal L, et al. Adipokines in children with sleep disordered breathing. *Sleep*2007 Apr 1;30(4):443-9.
190. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*1985 Jul;32(4):429-34.

191. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*1989 Dec;36(6):1551-69.
192. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*2004 Apr 15;169(8):950-6.
193. Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician*2004 Mar 1;69(5):1147-54.
194. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics*1994 May;93(5):784-8.
195. Cohen LM, Koltai PJ, Scott JR. Lateral cervical radiographs and adenoid size: do they correlate? *Ear Nose Throat J*1992 Dec;71(12):638-42.
196. Fujioka M, Young LW, Girdany BR. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *Am J Roentgenol*1979 Sep;133(3):401-4.
197. Fregosi RF, Quan SF, Kaemingk KL, Morgan WJ, Goodwin JL, Cabrera R, et al. Sleep-disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Physiol*2003 Nov;95(5):2030-8.
198. Arens R, Sin S, McDonough JM, Palmer JM, Dominguez T, Meyer H, et al. Changes in upper airway size during tidal breathing in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*2005 Jun 1;171(11):1298-304.
199. Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol*1988 Feb;64(2):535-42.
200. Donnelly LF, Strife JL, Myer CM, 3rd. Is sedation safe during dynamic sleep fluoroscopy of children with obstructive sleep apnea? *AJR Am J Roentgenol*2001 Nov;177(5):1031-4.
201. Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol*1999 Apr;27(4):267-72.
202. Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg*1994 Nov;111(5):611-7.
203. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J*1996 Oct;9(10):2127-31.
204. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*2000 Feb;105(2):405-12.

205. Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest*2003 Jan;123(1):96-101.
206. Pitson DJ, Sandell A, van den Hout R, Stradling JR. Use of pulse transit time as a measure of inspiratory effort in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*1995 Oct;8(10):1669-74.
207. Marcus CL, Keens TG, Ward SL. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol*1992 May;13(1):16-21.
208. Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest*2000 Aug;118(2):360-5.
209. Canet E, Gaultier C, D'Allest AM, Dehan M. Effects of sleep deprivation on respiratory events during sleep in healthy infants. *J Appl Physiol*1989 Mar;66(3):1158-63.
210. Brouillette RT, Jacob SV, Morielli A, Mograss M, Lafontaine V, Ducharme F, et al. There's no place like home: evaluation of obstructive sleep apnea in the child's home. *Pediatr Pulmonol Suppl*1995;11:86-8.
211. Goodwin JL, Enright PL, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Fregosi RF, et al. Feasibility of using unattended polysomnography in children for research--report of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep*2001 Dec 15;24(8):937-44.
212. Zucconi M, Calori G, Castronovo V, Ferini-Strambi L. Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study. *Chest*2003 Aug;124(2):602-7.
213. Kalra M, Chakraborty R. Genetic susceptibility to obstructive sleep apnea in the obese child. *Sleep Med*2007 Mar;8(2):169-75.
214. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman RP, Van Gaal L, De Backer WA, et al. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr*2007 Jun;150(6):608-12.
215. O'Brien L M, Serpero LD, Tauman R, Gozal D. Plasma Adhesion Molecules in Children With Sleep-Disordered Breathing. *Chest*2006 Apr;129(4):947-53.
216. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med*2007 Jul 15;176(2):188-93.
217. Bravo Mde L, Serpero LD, Barcelo A, Barbe F, Agusti A, Gozal D. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep Breath*2007 Sep;11(3):177-85.

218. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, Medicine ftAAoS. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. . In: Pediatrics AAo, editor.; Westchester2007.
219. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics*2006 Mar;117(3):741-53.
220. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest*2004 Mar;125(3):872-8.
221. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*2007 Feb;42(2):159-67.
222. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med*2003 Dec 15;168(12):1540.
223. Wildhaber JH, Moeller A. Sleep and respiration in children: time to wake up! *Swiss Med Wkly*2007 Dec 22;137(49-50):689-94.
224. Ward SL, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in infants and young children. *J Clin Neurophysiol*1996 May;13(3):198-207.
225. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*2008 Feb 15;5(2):263-73.
226. 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.
227. Mehra R, Storer-Isser A, Kirchner HL, Johnson N, Jenny N, Tracy RP, et al. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med*2006 Sep 18;166(16):1725-31.
228. Krishna J, Shah ZA, Merchant M, Klein JB, Gozal D. Urinary protein expression patterns in children with sleep-disordered breathing: preliminary findings. *Sleep Med*2006 Apr;7(3):221-7.
229. Guilleminault C, Li KK, Khramtsov A, Pelayo R, Martinez S. Sleep disordered breathing: surgical outcomes in prepubertal children. *Laryngoscope*2004 Jan;114(1):132-7.
230. Stoker KE, Don DM, Kang DR, Haupt MS, Magit A, Madgy DN. Pediatric total tonsillectomy using coblation compared to conventional electrosurgery: a prospective, controlled single-blind study. *Otolaryngol Head Neck Surg*2004 Jun;130(6):666-75.
231. Mixson CM, Weinberger PM, Austin MB. Comparison of microdebrider subcapsular tonsillectomy to harmonic scalpel and electrocautery total tonsillectomy. *Am J Otolaryngol*2007 Jan-Feb;28(1):13-7.

232. Raut VV, Bhat N, Sinnathuray AR, Kinsella JB, Stevenson M, Toner JG. Bipolar scissors versus cold dissection for pediatric tonsillectomy--a prospective, randomized pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*2002 May 31;64(1):9-15.
233. Kudoh F, Sanai A. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on obese children with sleep-associated breathing disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*1996;523:216-8.
234. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*2006 Jun;134(6):979-84.
235. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev*2003 Feb;7(1):61-80.
236. Rosen CL, Morton S, Larkin E, Aylor J, Clark K, O'Malla B, et al. Persistence of sleep disordered breathing in children post-tonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med*2001;163:A184.
237. Burstein FD, Cohen SR, Scott PH, Teague GR, Montgomery GL, Kattos AV. Surgical therapy for severe refractory sleep apnea in infants and children: application of the airway zone concept. *Plast Reconstr Surg*1995 Jul;96(1):34-41.
238. Kerschner JE, Lynch JB, Kleiner H, Flanary VA, Rice TB. Uvulopalatopharyngoplasty with tonsillectomy and adenoidectomy as a treatment for obstructive sleep apnea in neurologically impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*2002 Feb 25;62(3):229-35.
239. Strome M. Obstructive sleep apnea in Down syndrome children: a surgical approach. *Laryngoscope*1986 Dec;96(12):1340-2.
240. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*2004 Jun 15;27(4):761-6.
241. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look at thee? *Chest*2004 Jul;126(1):1-2.
242. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*2004 Sep 1;170(5):541-6.
243. Cohn M, Hesla PE, Kiel M. Vibration frequency of snoring in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*1986(89):529S.
244. Saul S, Kimmelman CP, Brooks JS. Histopathology of sleep apnea. *Trans Am Laryngol Assoc*1988(109):222-5.
245. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*1996 Aug;106(8):1018-20.

246. Arens R. Is It Time to Consider a New Treatment for Children with Sleep-disordered Breathing? *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Aug 1;172(3):264-5.
247. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Aug 1;172(3):364-70.
248. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003 Jan;94(1):179-84.
249. Al-Ghamdi SA, Manoukian JJ, Morielli A, Oudjhane K, Ducharme FM, Brouillette RT. Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Laryngoscope* 1997 Oct;107(10):1382-7.
250. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001 Jun;138(6):838-44.
251. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos NV, Mikraki V, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol* 2004 Aug;38(2):161-7.
252. Criscuoli G, D'Amora S, Ripa G, Cinquegrana G, Mansi N, Impagliazzo N, et al. Frequency of surgery among children who have adenotonsillar hypertrophy and improve after treatment with nasal beclomethasone. *Pediatrics* 2003 Mar;111(3):E236-8.
253. 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.
254. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999 May 10;159(9):941-55.
255. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics* 2003 Jul;112(1 Pt 1):96-100.
256. Goldbart AD, Veling MC, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Gozal D. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 2005 Feb;57(2):232-6.
257. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics* 2006 Jan;117(1):e61-6.
258. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest* 2004 Jul;126(1):13-8.

259. Li AM, Hung E, Tsang T, Yin J, So HK, Wong E, et al. Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007 Jan;62(1):75-9.
260. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006 Jul;130(1):143-8.
261. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, Bush A, Wilson NM, Barnes PJ. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Nov 15;166(10):1345-9.
262. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, Alinovi R, Pasquale MF, Piacentini G, et al. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Feb;113(2):257-63.
263. Marcus CL, Ward SL, Mallory GB, Rosen CL, Beckerman RC, Weese-Mayer DE, et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995 Jul;127(1):88-94.
264. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999 Jul;116(1):10-6.
265. Marcus CL, Rosen G, Ward SL, Halbower AC, Sterni L, Lutz J, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):e442-51.
266. Guilleminault C, Nino-Murcia G, Heldt G, Baldwin R, Hutchinson D. Alternative treatment to tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome: nasal continuous positive airway pressure in young children. *Pediatrics* 1986 Nov;78(5):797-802.
267. Li KK, Riley RW, Guilleminault C. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia. *Chest* 2000 Mar;117(3):916-8.
268. Waters KA, Everett FM, Bruderer JW, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug;152(2):780-5.
269. Aljadeff G, Gozal D, Bailey-Wahl SL, Burrell B, Keens TG, Ward SL. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jan;153(1):51-5.
270. Marcus CL, Carroll JL, Bamford O, Pyzik P, Loughlin GM. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Oct;152(4 Pt 1):1297-301.
271. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004 Aug 1;27(5):997-1019.

272. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Hernandez ME, Maislin G, Schwab RJ, et al. Linear dimensions of the upper airway structure during development: assessment by magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 1;165(1):117-22.
273. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Rubin NK, Carroll ME, Pack AI, et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Jan 1;167(1):65-70.
274. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study. *Pediatrics* 2007 Jun;119(6):e1392-7.
275. Rabinovitch N, Zhang L, Gelfand EW. Urine leukotriene E4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Sep;118(3):635-40.
276. Oommen A, Grigg J. Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze. *Eur Respir J* 2003 Jan;21(1):149-54.
277. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002 Jan;109(1):45-60.
278. American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992 Apr;15(2):173-84.
279. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
280. Wenzel SE. The role of leukotrienes in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003 Aug-Sep;69(2-3):145-55.
281. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004 Mar 1;116(5):338-44.
282. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1995 Feb;105(2):175-7.
283. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 15;166(4):479-84.
284. Jame AJ, Lackie PM, Cazaly AM, Sayers I, Penrose JF, Holgate ST, et al. Human bronchial epithelial cells express an active and inducible biosynthetic pathway for leukotrienes B4 and C4. *Clin Exp Allergy* 2007 Jun;37(6):880-92.

285. Zhu J, Qiu YS, Figueroa DJ, Bandi V, Galczenski H, Hamada K, et al. Localization and upregulation of cysteinyl leukotriene-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol*2005 Dec;33(6):531-40.
286. Spinozzi F, Russano AM, Piattoni S, Agea E, Bistoni O, de Benedictis D, et al. Biological effects of montelukast, a cysteinyl-leukotriene receptor-antagonist, on T lymphocytes. *Clin Exp Allergy*2004 Dec;34(12):1876-82.
287. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Muller A, Verse T, et al. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*2002 Aug 15;166(4):501-9.
288. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest*1997 Jan;111(1):170-3.
289. Kalra M, Lemasters G, Bernstein D, Wilson K, Levin L, Cohen A, et al. Atopy as a Risk Factor for Habitual Snoring at Age 1 Year. *Chest*2006 Apr;129(4):942-6.
290. Early SB, Barekzi E, Negri J, Hise K, Borish L, Steinke JW. Concordant modulation of cysteinyl leukotriene receptor expression by IL-4 and IFN-gamma on peripheral immune cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*2007 Jun;36(6):715-20.
291. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, Goldman JL, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, et al. Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*2007 Oct;62(4):489-94.
292. Piedimonte G, Renzetti G, Auais A, Di Marco A, Tripodi S, Colistro F, et al. Leukotriene synthesis during respiratory syncytial virus bronchiolitis: influence of age and atopy. *Pediatr Pulmonol*2005 Oct;40(4):285-91.
293. Snow A, Dayyat E, Montgomery-Downs HE, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: A potential late consequence of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Sleep*2008;31(Abstract Supplement):A75.
294. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*2003 Feb;7(1):35-51.
295. Oymar K, Aksnes L. Increased levels of urinary leukotriene E4 in children with severe atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy*2005 Jan;60(1):86-9.