

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΣΥΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ

**ΕΠΠΕΔΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΟΥ
ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ, ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΜΟΡΙΩΝ
ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΑΠΝΟΙΑ- ΥΠΟΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΥΘΥΜΙΑΣ ΚΑΛΑΜΠΟΥΚΑ

ΛΑΡΙΣΑ 2010

Στους γονείς μου
Στους καθηγητές μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ- ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Με την περάτωση του παρόντος πονήματος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. *Συρογιαννόπουλο Γεώργιο*, χωρίς την ουσιαστική βοήθεια του οποίου δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής. Επιπλέον, ειλικρινή και πολλά ευχαριστώ οφείλω στον Καθηγητή κ. *Γουργουλιάνη Κωνσταντίνο* που από την αρχή υπήρξε δίπλα μου με τις συμβουλές και τις παραινέσεις του. Θερμά ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή κ. *Γερμενή Αναστάσιο* για τις εύστοχες παρατηρήσεις και υποδείξεις του. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Παιδίατρο- Παιδοπνευμονολόγο κ. *Καδίτη Αθανάσιο*, ο οποίος βοήθησε στο σχεδιασμό και εκτέλεση του ερευνητικού πρωτοκόλλου της διατριβής. Τέλος, ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου τον κ. *Αλεξόπουλο Μανώλη*, που ήταν υπεύθυνος για τη μύησή μου στον κόσμο της παιδιατρικής υπονογραφίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	6
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	19
ΟΡΙΣΜΟΙ.....	19
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	21
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	32
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	32
ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	35
ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	58
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	58
ΕΠΗΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	60
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	81
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	81
 B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	 87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	88
ΥΠΟΘΕΣΗ.....	88
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	93
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	93

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	106
ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	106
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	109
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	109
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	124
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	124
 Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	 132

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τόπος Γέννησης:	Ελασσόνα Λαρίσης
Ημερομηνία γέννησης:	11/01/1974
Διεύθυνση:	Δικωνόμου 2 Αθήνα
Τηλ.:	217 7286400/ 6945467946
Φαξ:	217 7286400
E mail:	kalampoukae@yahoo.com

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

1. Ιδιωτικό επάγγελμα
2. Ειδικός Συνεργάτης του Πανεπιστημίου Αθηνών (Παιδοπνευμονολογικό Εξωτερικό Ιατρείο)
3. Επιστημονικός Συνεργάτης της Ευρωκλινικής Παιδών (Αχαρνών και Λεμεσού-Αθήνα)

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

1999-2000	Τρίμηνη Υποχρεωτική Εκπαίδευση στο Γ. Ν. Βόλου-Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου στο Κ. Υ. Βελεστίου για το Περιφερειακό Ιατρείο Μ. Μοναστηρίου- Παράταση του χρόνου Υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου
-----------	--

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ- ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ- ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

Εγκύκλιες Σπουδές

1986- 1992	1 ^ο Γυμνάσιο και 1 ^ο Λύκειο Βόλου
------------	---

Προπτυχιακή Εκπαίδευση

1992- 1999	Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Βαθμός πτυχίου «Λίαν Καλώς» Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος (1999, Νομαρχία Μαγνησίας)
------------	---

Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση

2000- 2004	Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
2005	Τίτλος Παιδιατρικής Ειδικότητας
2005	Άδεια Ασκήσεως Παιδιατρικής Ειδικότητας, Νομαρχία Λαρίσης

2003- 2004	Εντατικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο «Διαγνωστική Ανοσολογία & Ιστοσυμβατότητα» διάρκειας 48 διδακτικών ωρών.
1999- σήμερα	Συμμετοχή σε 43 (4 από αυτά διεθνή) ιατρικά συνέδρια, μετεκπαιδευτικά μαθήματα και συμπόσια που οργανώθηκαν από επιστημονικούς φορείς.

Ξένες Γλώσσες

Αγγλική (άριστη γνώση)
Γερμανική (ικανοποιητική γνώση)
Γαλλική (ικανοποιητική γνώση)
Ισπανική (ικανοποιητική γνώση)
Πορτογαλλική (ικανοποιητική γνώση)

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Προπτυχιακή Εκπαίδευση

1999- 2000	Εκπαίδευση μαθητών ειδικότητας Νοσηλευτικής Χειρουργείου του ΙΕΚ Βόλου
------------	--

Μετεκπαιδευτικά Προγράμματα

2005- 2006	Εκπαίδευση ειδικευομένων ιατρών της Γενικής Ιατρικής του Γενικού Νοσοκομείου Λιβαδειάς.
1999- σήμερα	43 (4 από αυτά διεθνή) ιατρικά συνέδρια, μετεκπαιδευτικά μαθήματα και συμπόσια που οργανώθηκαν από επιστημονικούς φορείς

ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΕΡΓΟ-

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

2005- 2006	Επικουρικός Παιδίατρος Γενικού Νοσοκομείου Λιβαδειάς
2006- σήμερα	Ιδιωτικό Επάγγελμα Επιμελήτρια Ευρωκλινικής Παιδών (συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών της κλινικής)
2007- σήμερα	Ειδικός Συνεργάτης του Πανεπιστημίου Αθηνών (συμμετοχή στις εργασίες του Παιδοπνευμονολογικού εξωτερικού ιατρείου της Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής του Νοσοκομείου Παιδών «η Αγία Σοφία», καθηγητής κ. Γ. Χρούσος)

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Μέλος της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά του SCI

Συμμετοχή σε 6 δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά, όπως φαίνεται παρακάτω:

1. Kaditis AG, Kalampouka E, Hatzinikolaou S, Lianou L, Papaefthimiou M, Gartagani-Panagiotopoulou P, Zintzaras E, Chrousos G. Associations of tonsillar hypertrophy and snoring with history of wheezing in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar;45(3):275-80.PMID: 20131382
Impact Factor = 1,917
2. Kaditis AG, Lianou L, Hatzinikolaou S, Kalampouka E, Gartagani-Panayiotopoulou P, Zintzaras E, Chrousos G. Tonsillar size in 2- to 14-year-old children with and without snoring. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Dec;44(12):1216-22
Impact Factor = 1,917
3. Kaditis A, Alexopoulos E, Kalampouka E, Hatzi F, Karadonta I, Kyropoulos T, Kaditis DG, Gourgoulisanis K, Syrogiannopoulos GA Nocturnal change of circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in children with snoring. *Sleep Breath*. 2007 Jun 20
Impact Factor =2,999
4. Alexopoulos E, Kaditis A, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Mikraki V, Skenteris N, Gourgoulisanis K. Nasal corticosteroids for children with mild sleep-disordered breathing. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:161–167
Impact Factor = 1,917
5. Kaditis A, Alexopoulos E, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Germanis A, Zintzaras E, Gourgoulisanis K. Morning levels of fibrinogen in children with sleep disordered breathing *ERJ* 2004;24:790-797
Impact Factor =2,999
6. Kaditis A, Alexopoulos E, Kalampouka E, Kostadima E, Germanis A, Zintzaras E, Gourgoulisanis K. 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.
Impact Factor = 8,876

Ξενόγλωσσες Περιλήψεις Ανακοινώσεων σε Διεθνή Συνέδρια

Συμμετοχή συνολικά σε 18 ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια.

Αναλυτικότερα:

1. Kaditis A, Alexopoulos E, Kalampouka E, Karadonta I, Kyropoulos T, Kostadima E, Gourgoulisanis K, Syrogiannopoulos G. Plasma levels of vascular endothelial growth factor in children with sleep-disordered breathing
2. Alexopoulos E, Kaditis A, Stefanidis I, Karadonta I, Kalampouka E, Kostadima E, Kyropoulos T, Gourgoulisanis K, Syrogiannopoulos G. Correlation between morning leptin levels and polysomnography indices in children with sleep-disordered breathing

3. Kaditis A, Alexopoulos E, Damani E, Karadonta I, Kalampouka E, Kostadima E, Tsolakidou A, Syrogiannopoulos G, Gourgoulisanis K. Fasting insulin levels in nonobese children with sleep-disordered breathing
4. Alexopoulos E, Kaditis A, Kalampouka E, Kostadima E, Karadonta I, Angelopoulos N, Gourgoulisanis K. Long-term effects of nasal budesonide administered to children with mild obstructive sleep-disordered breathing
5. Kaditis A, Alexopoulos E, Kalampouka E, Kostadima E, Karadonta I, Angelopoulos N, Gourgoulisanis K. Comparison between evening and morning plasma fibrinogen levels in children with symptoms of obstructive sleep-disordered breathing
6. Alexopoulos E, Kaditis A, Kalampouka E, Kostadima E, Margaritopoulou V, Skenteris N, Angelopoulos N, Germanis A, Gourgoulisanis K. Morning Levels of C-Reactive Protein in Children with Sleep-Disordered Breathing
7. Kaditis A, Alexopoulos E, Ferentinou E, Tsiaka A, Tsiavi P, Rova K, Pantazidou A, Kalampouka E, Skenteris N, Gourgoulisanis K. Comparison of Blood Pressure Measurements in Children with and without Habitual Snoring
8. Anastasiou A, Katsiardanis K, Katsiardani K, Kalampouka E, M Giovanetto. Lyme disease, erythema migrans and their co- existence with Lichen haemorrhagicus: A case report. 5th European Congress of chemotherapy and infection, Oct 2003, Rhodes Greece
9. Alexopoulos E, Kaditis A, Kalambuka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Mikraki V, Skenteris N, Gourgoulisanis K. Nasal budesonide ameliorates symptoms and polysomnography findings in children with chronic nasal obstruction and mild sleep-disordered breathing. 13th European Respiratory Society Annual Congress
10. Alexopoulos E, Kaditis A, Kalampouka E, Kostadima E, Mikraki V, Skenteris N. Delivery device and inhalation technique used in children with recurrent wheezing in central Greece. 13th European Respiratory Society Annual Congress
11. Kaditis A, Alexopoulos E, Kalambuka E, Mikraki V, Skenteris N, Gourgoulisanis K. Correlation of morning plasma fibrinogen levels and polysomnography indices in children with mild to moderate sleep-disordered breathing. 13th European Respiratory Society Annual Congress
12. Anastasiou A, Katsiardani K, Katsiardanis K, Pantazi A, Kalampouka E, Margaritopoulou V. A case of oculo-auriculo-vertebral syndrome. Not recognizable in Greece.
13. Alexopoulos E, Mikraki V, Kalambuka E, Xatzopoulou V, Matafia G, Manetas G, Kostadima E, Kaditis A, Skenteris N. Epidemiology of asthma in children living in Thessaly assessed by the ISAAC questionnaire. XXVII Mediterranean Pediatric Society International Congress, Alicante Spain
14. Alexopoulos E, Kaditis A, Mikraki V, Kalambuka E, Kostadima E, Skenteris N, Gourgoulisanis K. Nasal budesonide as a treatment for primary snoring in children. XXVII Mediterranean Pediatric Society International Congress, Alicante Spain

15. Alexopoulos E, Mikraki V, Kalampuka E, Xatzopoulou V, Matafia G, Kostadima E, Kaditis A, Skenteris N. Correlation between the month of birth and the prevalence of symptoms of allergic rhinitis and eczema in childhood. XXVII Mediterranean Pediatric Society International Congress, Alicante Spain
16. Alexopoulos E, Mikraki V, Kalampuka E, Xatzopoulou V, Kostadima E, Kaditis A, Skenteris N. Socioeconomic status as a risk factor for asthma in children aged 6-7 yrs in Thessaly. 12th European Respiratory Society Annual Congress
17. Anastasiou A, Katsiardani K, Katsiardanis K, Margaritopoulou V, Kalampouka E, Tsaldari X. Mortality from accidents among people under 26 years old in Velesino area. Injury prevention and control, Montreal 2001
18. Anastasiou A, Margaritopoulou V, Kalampouka E, Katsiardani K, Katsiardanis K, Tsaldari X. Death causes concerning inhabitants/ citizens under 26 years old of velesino area in the last three decades. The 23rd International Congress of Pediatrics, 2001, Beijing China: P10-PT427

Όλες οι περιλήψεις δημοσιεύθηκαν στα πρακτικά των συνεδρίων.

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Περιλήψεις Ανακοινώσεων σε Ελληνικά Συνέδρια:

Συμμετοχή σε 41 Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια.

Αναλυτικότερα:

1. Πότσης Γ, Καλανταρίδου Σ, Πασχόπουλος Μ, Υφαντής Θ, Σιαφάκα Β, Καλαμπούκα Ε, Αντωνάκης Γ, Ναβρόζογλου Ι, Σαλβάνος Γ, Μητσέλος Β, Παρασκευαΐδης Ε. Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΥ STATUS ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΠΥΕΛΙΚΟ ΑΛΓΟΣ. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, 2006
2. Πότσης Γ, Καλανταρίδου Σ, Πασχόπουλος Μ, Σιαφάκα Β, Καλαμπούκα Ε, Αντωνάκης Γ, Ναβρόζογλου Ι, Λαβασίδης Α, Σαλβάνος Γ, Μητσέλος Β, Παρασκευαΐδης Ε. Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΑΛΓΟΥΣ ΜΕ ΤΟ ΧΡΟΝΙΟ STRESS. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, 2006
3. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνη Κ, Μήτσου Γ, Μαργαριτοπούλου Β, Καλαβρού Α, Καλαμπούκα Ε, Κατσιαρδάνης Κ, Μπαλαμώτη Ε. ΠΑΙΔΙ- ΕΦΗΒΟΣ. ΤΗΛΕΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΗΜΙΣΗ. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας, 2005: ΕΑ
4. Καδίτης Α, Αλεξόπουλος Ε, Νταμάνη Ε, Τσολακίδου Α, Καραδόντα Ι, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Γουργουλιάνης Κ, Συρογιαννόπουλος Γ. ΠΡΩΙΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΙΝΟ. 43^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2005: RT 128
5. Καδίτης Α, Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Καραδόντα Ι, Αγγελόπουλος Ν, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΒΡΑΔΥΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΩΙΝΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΙΝΟ. 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004:ΕΑ
6. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Κωσταδήμα Ε, Καλαμπούκα Ε, Καραδόντα Ι, Παπαδημητρίου Ε, Αγγελόπουλος Ν, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΑΠΩΤΕΡΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΡΙΝΙΚΟΥ ΕΚΝΕΦΩΜΑΤΟΣ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΗΠΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004:ΕΑ

7. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Καλαμπούκα Ε, Παπαναστασίου Ε, Μολόχας Γ, Χατσίδης Γ, Ανάλατος Α, Μπουλταδάκης Α, Κωσταδήμα Ε, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΟΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗΣ ΕΝΟΥΡΗΣΗΣ. 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004:ΕΑ
8. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνης Κ, Κατσιαρδάνη Κ, Μαργαριτοπούλου Β, Καλαμπούκα Ε, Πανταζή Α, Τάσσιου Ι, Νταρνταγάνη Π, Τσαλδάρη Χ, Ξακουστού Α. ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ. ΑΓΩΓΗ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ. 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004:RT
9. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνης Κ, Κατσιαρδάνη Κ, Μαργαριτοπούλου Β, Καλαμπούκα Ε, Πανταζή Α, Τάσσιου Ι, Νταρνταγάνη Π, Ξακουστού Α. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΓΙΑ ΜΗΤΡΙΚΟ ΘΗΛΑΣΜΟ ΚΑΙ Η ΣΧΟΛΙΚΗ ΕΠΙΔΟΣΗ ΜΑΘΗΤΩΝ Δ' Ε' ΣΤ' ΔΗΜΟΤΙΚΟΥ ΣΧΟΛΕΙΟΥ. 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2004:RT
10. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνη Κ, Γουρνάρη Δ, Μαργαριτοπούλου Β, Τσαλδάρη Χ, Τσαντάκη Α, Καλαμπούκα Ε, Κατσιαρδάνης Κ. Η ΔΙΑΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΨΥΧΑΓΩΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ. ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΗΜΟΥ ΦΕΡΩΝ ΑΠΑΝΤΟΥΝ. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2004
11. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνη Κ, Κατσιαρδάνης Κ, Μαργαριτοπούλου Β, Πανταζή Α, Καλαμπούκα Ε, Τάσσιου Ι, Τσαλδάρη Χ, Γουρνάρη Δ. ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΥΙΟΘΕΤΗΣΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΣΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΜΗΤΡΙΚΟ ΘΗΛΑΣΜΟ, ΜΕΤΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟ- ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΟ ΔΗΜΟ ΦΕΡΩΝ. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής, Ρόδος 2004
12. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Κωσταδήμα Ε, Καλαμπούκα Ε, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ . 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Πνεύμων 2003:ΕΑ110
13. Καδίτης Α, Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. Η ΣΦΥΓΜΙΚΗ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΡΟΧΑΛΗΤΟ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΑΔΕΝΟΕΙΔΩΝ Η/ΚΑΙ ΑΜΥΓΔΑΛΩΝ. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Πνεύμων 2003:ΕΑ45
14. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Μικράκη Β, Αγγελόπουλος Ν, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΤΟ ΡΙΝΙΚΟ ΕΚΝΕΦΩΜΑ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗΣ ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΥΠΝΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΗΠΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:ΕΑ013
15. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Παπαδημητρίου Ε, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. 41^ο Πανελλήνιο
Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:EA074

16. Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Μαργαριτοπούλου Β, Τατσίδου Ε, Χατζοπούλου Β, Καδίτης Α, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:EA086
17. Καδίτης Α, Αλεξόπουλος Ε, Ξηρομερίτης Α, Καλαμπούκα Ε, Τατσίδου Π, Χατζοπούλου Β, Μαργαριτοπούλου Β, Σωτηράκου Σ, Κωσταδήμα Ε, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ ΜΕΤΑ ΑΔΕΝΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ Ή/ΚΑΙ ΑΜΥΓΔΑΛΕΚΤΟΜΗ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:P21
18. Καδίτης Α, Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΝΟ ΔΕΙΓΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΥΠΝΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΗΠΙΑ–ΜΕΤΡΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:P25
19. Κατσιαρδάνη Κ, Κατσιαρδάνης Κ, Αναστασίου Α, Μαργαριτοπούλου Β, Καλαμπούκα Ε, Giovanetto M. ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:P104
20. Καδίτης Α, Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Παπαδημητρίου Ε, Κουτέ Β, Ματαφιά Γ, Χαλβατζά Έ, Κωσταδήμα Ε, Μικράκη Β, Γουργουλιάνης Κ. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ: ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗΝ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:RT028
21. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Κωσταδήμα Ε, Καλαμπούκα Ε, Χατζοπούλου Β, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν. ΟΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΙΣΠΝΟΩΝ ΚΑΙ Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΥΡΙΤΤΟΥΣΑ ΑΝΑΠΝΟΗ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:RT49
22. Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Χατζοπούλου Β, Σωτηράκου Σ, Καδίτης Α, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν. ΑΡΧΙΚΟ ΚΑΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΔΕΙΓΜΑ ΟΥΡΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΜΕ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟ ΤΗΣ ΚΥΣΤΗΣ. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΩΝ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:RT404
23. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνη Κ, Κατσιαρδάνης Κ, Πανταζή Α, Καλαμπούκα Ε, Σαμαρά Μ. ΣΥΝΔΡΟΜΟ GOLDENHAR. ΠΕΡΝΑ ΑΠΑΡΑΤΗΡΗΤΟ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2003:RT435
24. Giovanetto M, Κατσιαρδάνη Κ, Κατσιαρδάνης Κ, Καλαμπούκα Ε, Μαργαριτοπούλου Β, Αναστασίου Α. ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΙΩΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΖΩΑ. ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2003:AA23

25. Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Μαργαριτοπούλου Β, Τατσίδου Ε, Χατζοπούλου Β, Καδίτης Α, Σκεντέρης Ν. ΟΙ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΓΟΝΕΩΝ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥΣ ΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2003:ΑΑ49
26. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνης Κ, Πέππα Γ, Μαργαριτοπούλου Β, Τσαλδάρη Χ, Καλαμπούκα Ε, Βλαχάβα Σ, Σκεντέρης Ν. Η ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΑΙΔΙΩΝ ΓΥΜΝΑΣΙΩΝ ΣΤΗ ΘΕΣΣΑΛΙΑ ΜΕΣΑ ΚΑΙ ΕΞΩ ΑΠΟ ΤΟ ΣΠΙΤΙ. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2003:ΑΑ80
27. Αλεξόπουλος Ε, Μικράκη Β, Καλαμπούκα Ε, Ματαφιά Γ, Κωσταδήμα Ε, Καδίτης Α, Σκεντέρης Ν. Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΡΙΝΟΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΚΖΕΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 6 ΚΑΙ 7 ΕΤΩΝ ΣΤΗ ΘΕΣΣΑΛΙΑ. 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2002:ΕΑ64
28. Αλεξόπουλος Ε, Μικράκη Β, Καλαμπούκα Ε, Ματαφιά Γ, Τατσίδου Ε, Καδίτης Α, Σκεντέρης Ν. Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 6 ΚΑΙ 7 ΕΤΩΝ ΣΤΗ ΘΕΣΣΑΛΙΑ. 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2002:ΑΑ149
29. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Καλαμπούκα Ε, Ματαφιά Γ, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΥΠΟΧΩΡΗΣΗ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗΣ ΕΝΟΥΡΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΜΕ ΡΙΝΙΚΟ ΕΚΝΕΦΩΜΑ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗΣ. 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2002:ΑΑ153
30. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Αθ, Μικράκη Β, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΥΠΙΝΗΛΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2002:ΑΑ161
31. Αναστασίου Α, Καλαμπούκα Ε, Μαργαριτοπούλου Β, Κατσιαρδάνη Κ, Κατσιαρδάνης Κ. ΜΟΝΗΡΗΣ ΚΥΣΤΗ ΔΕΞΙΟΥ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΟΣΤΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΜΕΤΑ ΑΥΤΟΜΑΤΟ ΚΑΤΑΓΜΑ ΣΕ ΕΦΗΒΗ. 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2002:ΑΑ250
32. Αλεξόπουλος Ε, Καλαμπούκα Ε, Χατζοπούλου Β, Ματαφιά Γ, Σωτηράκου Σ, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν. Ο ΜΗΝΑΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ, ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΕΚΖΕΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2002
33. Αναστασίου Α, Καλαμπούκα Ε, Μαργαριτοπούλου Β, Κατσιαρδάνη Κ, Κατσιαρδάνης Κ. ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΗΜΟΥ ΚΑΡΛΑΣ ΑΠΑΝΤΟΥΝ ΠΟΣΟ ΑΣΦΑΛΗΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΧΩΡΟΣ ΦΥΛΑΞΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΑ ΣΠΙΤΙΑ ΤΟΥΣ. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2002
34. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Καλαμπούκα Ε, Μικράκη, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΡΟΧΑΛΗΤΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ. 39^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. 2001:ΑΑ086

35. Αλεξόπουλος Ε, Καδίτης Α, Καλαμπούκα Ε, Κωσταδήμα Ε, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν, Γουργουλιάνης Κ. ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΕΝΟΥΡΗΣΗ ΩΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 2001:ΑΑ171
36. Αναστασίου Α, Κατσιαρδάνης Κ, Κατσιαρδάνη Κ, Καλαμπούκα Ε, Giovanetto Μ. ΧΡΟΝΙΟ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑ ΠΟΥ ΠΡΟΒΑΛΛΕ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΝΟΣΟΥ LYME ΚΑΙ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΤΟΥ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΟΜΑΛΟΥ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΟΥ ΛΕΙΧΗΝΑ. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2001:ΑΑ26
37. Κατσιαρδάνη Κ, Κατσιαρδάνης Κ, Αναστασίου Α, Καλαμπούκα Ε, Μαργαριτοπούλου Β, Giovanetto Μ. ΑΠΛΕΣ ΤΑΚΤΙΚΕΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΑΓΡΟΤΙΚΗΣ – ΗΜΙΑΣΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΗΣ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2001:ΑΑ28
38. Αλεξόπουλος Ε, Ματαφιά Γ, Χατζοπούλου Β, Μανέτας Γ, Καλαμπούκα Ε, Μικράκη Β, Σκεντέρης Ν. ΤΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 6-7 ΕΤΩΝ ΣΤΗ ΛΑΡΙΣΑ. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2001:ΑΑ73
39. Τσαλδάρη Χ, Τσαντάκη Α, Μαργαριτοπούλου Β, Καλαμπούκα Ε, Αναστασίου Α. Η ΞΕΝΗ ΓΛΩΣΣΑ, ΔΕΞΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΠΟΛΙΤΙΣΤΙΚΟ ΕΦΟΔΙΟ, ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΕΙΣΗΤΗΡΙΟ ΜΕΣΑ ΚΑΙ ΕΞΩ ΑΠΟ ΤΑ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΑ ΣΥΝΟΡΑ. 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και προαγωγής της υγείας. 2001
40. Καλαμπούκα Ε, Μαργαριτοπούλου Β, Κατσιαρδάνη Κ, Αναστασίου Α. ΜΕΙΩΣΗ ΘΗΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΒΕΛΕΣΤΙΝΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ. 5^η Επιστημονική Συνάντηση Παιδιάτρων Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης. 2000: 17Ρ
41. Μαργαριτοπούλου Β, Καλαμπούκα Ε, Κατσιαρδάνη Κ, Τσαλδάρη Χ, Αναστασίου Α. ΤΟ ΤΡΟΧΑΙΟ ΑΤΥΧΗΜΑ ΩΣ Η ΚΥΡΙΑ ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ ΚΑΤΩ ΤΩΝ 26 ΧΡΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΟΥ ΒΕΛΕΣΤΙΝΟΥ. 5^η Επιστημονική Συνάντηση Παιδιάτρων Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης. 2000: 18Ρ

Όλες οι περιλήψεις δημοσιεύθηκαν στα πρακτικά των συνεδρίων.



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος “διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο” αναφέρεται σε μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις που συμβαίνουν ή επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τέτοιες παθολογικές καταστάσεις είναι η άπνοια κεντρικού τύπου, η άπνοια της προωρότητας, ο συγγενής υποαερισμός κεντρικού τύπου και το φάσμα των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Οι τελευταίες έχουν κλινικό εύρος που ποικίλλει από μια σχετικά καλοήγη κατάσταση γνωστή ως πρωτοπαθές ροχαλητό έως το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας- υπόπνοιας στον ύπνο. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας- υπόπνοιας χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη και/ ή διαλειπόντως πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού με διαταραχή του κυψελιδικού αερισμού και της αρχιτεκτονικής του ύπνου.

Ο λόγος που το σύνολο των διαταραχών αποφρακτικού τύπου της αναπνοής στον ύπνο κερδίζει ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον είναι ο διαρκώς αυξανόμενος αριθμός μελετών που δείχνουν συσχέτιση των διαταραχών αυτών με καρδιαγγειακές επιπλοκές. Βέβαια, πολλοί προδιαθετικοί παράγοντες του συνδρόμου, όπως το άρρεν φύλο και η παχυσαρκία, προδιαθέτουν επίσης για υπέρταση και καρδιαγγειακές παθήσεις. Ενδείξεις υπάρχουν επίσης, ότι το σύνδρομο έχει επιπλέον σχέση με μεταβολικούς, αγγειακούς, αιματολογικούς και γενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Η πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών που συμμετέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου οδηγεί στην κατανόηση των συνεπειών του. Αυτό οφείλεται και στην πρόοδο που έχει σημειωθεί όσον αφορά στη μελέτη του ύπνου, τη συνεχή καταγραφή των αναπνευστικών παραμέτρων και την ανάπτυξη εξελιγμένων

μοριακών τεχνικών. Ειδικότερα, η μελέτη της παθογένεσης των αποφρακτικών διαταραχών στον ύπνο επικεντρώνεται στη μελέτη φλεγμονωδών και μεταβολικών μηχανισμών σε παιδιά και ενήλικες. Η συσχέτιση ανάμεσα σε φλεγμονώδεις μηχανισμούς και στο σύνδρομο αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών που ενοχοποιούν και εμπλέκουν τόσο εντοπισμένους όσο και συστηματικούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς στην παθοφυσιολογία ενός προβλήματος που αρχικά μοιάζει κυρίως μηχανικό. Οι μηχανισμοί της συστηματικής φλεγμονής μπορούν ίσως να εξηγήσουν και τη βλαπτική επίδραση του συνδρόμου σε απομακρυσμένα όργανα, εξηγώντας και επιπλοκές του συνδρόμου, π.χ. καρδιαγγειακές επιπλοκές [1, 2].

Παρά το μεγάλο αριθμό ερευνητικών δημοσιεύσεων σχετικών με το θέμα, η τεκμηρίωση αιτιακής σχέσης του συνδρόμου με τις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι δύσκολη, αν και η πλειονότητα των περισσότερων, καλά σχεδιασμένων μελετών υποστηρίζει την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης. Η δυσκολία στην τεκμηρίωση αιτιακής σχέσης έγκειται σε τουλάχιστον 4 λόγους. Πρώτον, κάθε συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου και των καρδιαγγειακών επιπλοκών πρέπει να ερμηνεύεται λαμβάνοντας υπ' όψη την ύπαρξη πιθανών κοινών προδιαθετικών παραγόντων, όπως π.χ. η παχυσαρκία. Δεύτερον, τα αποτελέσματα των διάφορων μελετών μπορεί να μην είναι συγκρίσιμα, καθώς οι τεχνικές και μέθοδοι για τη διάγνωση και τη βαρύτητα του συνδρόμου είναι διαφορετικές. Τρίτον, μπορεί να χρειασθούν δεκαετίες για να αναπτυχθεί καρδιαγγειακή νόσος, ως αποτέλεσμα του συνδρόμου. Τέλος, δεν υπάρχει κατάλληλο μοντέλο στα ζώα για τη μελέτη των μακροχρόνιων καρδιαγγειακών επιπλοκών του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας. Τα παιδιά ως πληθυσμιακή ομάδα αποτελούν καλό πρότυπο μελέτης της παραπάνω σχέσης, καθώς, στερούνται νοσημάτων φθοράς ή άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών των οποίων

η συμμετοχή στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών πρέπει να αποκλεισθεί στις αντίστοιχες μελέτες ενηλίκων [2].

Ο αγγειακός παράγοντας αύξησης του ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor- VEGF) είναι μια κυτοκίνη που θεωρείται ότι συμμετέχει στην αθηρογένεση και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών. Μελέτες σε ενήλικους δείχνουν αύξηση των επιπέδων του παράγοντα αυτού σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο [3]. Το ινωδογόνο επίσης συγκαταλέγεται στους παράγοντες που προδιαθέτουν σε αθηρογένεση. Μελέτες σε ενήλικες δείχνουν αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου στο αίμα ασθενών με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή συμμετοχή του στους παθογενετικούς μηχανισμούς που επάγει η άπνοια. Τέλος, τα μόρια προσκόλλησης, και ειδικότερα ο intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένη συγκέντρωση σε ασθενείς με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο και ταυτόχρονα συγκαταλέγονται στους παράγοντες που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της αθηρογένεσης. Για τους παραπάνω παράγοντες υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών στα παιδιά.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να μελετηθεί ο ρόλος των παραπάνω παραγόντων στην παθογένεια του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία σε μια προσπάθεια διευκρίνισης της συσχέτισης μεταξύ υπνικής άπνοιας και των καρδιαγγειακών παθήσεων, μία υπόθεση που υποστηρίζεται από ένα αυξανόμενο αριθμό μελετών που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία και αφορούν ενήλικες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ: ΟΡΙΣΜΟΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Α. Ορισμοί

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ) στα παιδιά αποτελεί διαταραχή της αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου, η οποία χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπόπνοια) και /ή διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια) [4, 5]. Η διακοπή της ροής του αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων και υποξαιμία, ενώ επηρεάζει και την φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου.

Η άπνοια, η απουσία δηλαδή ροής αέρα από την μύτη και το στόμα για διάστημα τουλάχιστον δύο αναπνευστικών κύκλων, διακρίνεται σε κεντρικού, αποφρακτικού ή μικτού τύπου. Η κεντρικού τύπου άπνοια (κεντρική άπνοια) προκαλείται από κεντρικούς νευρολογικούς μηχανισμούς, με αποτέλεσμα την αδυναμία έναρξης της αναπνευστικής προσπάθειας. Η άπνοια κεντρικού τύπου συναντάται κυρίως στα πρόωρα νεογνά και βρέφη, σχετίζεται με την ανωριμότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος και μπορεί να συνοδεύει άλλες επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις, όπως λοίμωξη, υποθερμία, υποξία και ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Η άπνοια αποφρακτικού τύπου (αποφρακτική άπνοια) χαρακτηρίζεται από απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού παρά την συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια. Στην μικτού τύπου άπνοια (μικτή άπνοια) συνυπάρχει κεντρικού και

αποφρακτικού τύπου διακοπή της ροής αέρα χωρίς να παρεμβάλλεται ανάμεσα τους φυσιολογική αναπνοή, συμβαίνει δε σε νεογνά και νεαρά παιδιά. Η άπνοια αποφρακτικού τύπου θεωρείται κλινικά σημαντική άσχετα από την παρουσία αποκορεσμού ή αφύπνισης. Η άπνοια κεντρικού τύπου είναι κλινικά σημαντική εφόσον ακολουθείται από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης κατά 3% ή περισσότερο ή από αφύπνιση. Επίσης αξιολογείται όταν διαρκεί περισσότερο από 20 sec άσχετα από την παρουσία αφύπνισης ή αποκορεσμού.

Η υπόπνοια χαρακτηρίζεται από ελάττωση του εύρους της κυματομορφής της ροής αέρα κατά 50% ή περισσότερο σε σχέση με το εύρος που παρατηρείται στο μεγαλύτερο μέρος του ύπνου για διάστημα τουλάχιστον δύο αναπνευστικών κύκλων. Ως κλινικά σημαντικές θεωρούνται οι υπόπνοιες με διάρκεια μεγαλύτερη εκείνης που έχουν δύο αναπνευστικοί κύκλοι, εφόσον συνοδεύονται από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3% ή από αφύπνιση.

Υποαερισμός είναι η μείωση του κυψελιδικού αερισμού κάτω από το ελάχιστο επίπεδο διατήρησης σε φυσιολογικά επίπεδα των μερικών πιέσεων του διοξειδίου του άνθρακα. Στον μη αποφρακτικού τύπου (κεντρικό) υποαερισμό, ο ανεπαρκής αερισμός οφείλεται σε παθολογικό ερέθισμα από το κεντρικό νευρικό σύστημα προς τα νεύρα των αναπνευστικών μυών, σε νευρομυϊκές διαταραχές ή σε περιοριστική πνευμονοπάθεια. Ο αποφρακτικού τύπου υποαερισμός χαρακτηρίζεται από μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, που οδηγεί σε ανεπαρκή πνευμονικό αερισμό, παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα ερεθίσματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος προς τους αναπνευστικούς μύες.

Το ροχαλητό ή ρεγγασμός (snoring) είναι εισπνευστικός ήχος που δημιουργείται από δονήσεις της σταφυλής, της μαλθακής υπερώας, της γλώσσας και των άλλων μαλακών μορίων της εισόδου του στοματοφάρυγγα. Το πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring) συνιστά την παρουσία ροχαλητού χωρίς συνοδές καταστάσεις 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 των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών (τουλάχιστον για 3 νύχτες την εβδομάδα) [6].

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί σε παιδιά και ενήλικους το σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Οι ασθενείς με σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού παρουσιάζουν ροχαλητό και υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, και εργώδη αναπνοή κατά την διάρκεια του ύπνου, ενώ δεν παρατηρούνται αποφρακτικές άπνοιες, υποξαιμία και υπερκαπνία. Έτσι, η διάγνωση του συνδρόμου αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού γίνεται με τη μέτρηση της ενδοθωρακικής πίεσης με την βοήθεια καθετήρα ο οποίος τοποθετείται στον οισοφάγο.

B. Επιδημιολογία

Το ΣΑΑΥ είναι σύνδρομο που εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, από την νεογνική ως την εφηβική. Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός του στα παιδιά είναι η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Κατά συνέπεια, το

σύνδρομο είναι πιο συχνό στην προσχολική ηλικία, γιατί τότε οι αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις έχουν μεγαλύτερο μέγεθος σε σχέση με το εύρος του αεραγωγού [7]. Όσον αφορά τη συχνότητα του συνδρόμου, ακριβή στοιχεία δεν υπάρχουν. Καθ' εξιν ροχαλητό παρουσιάζουν το 83% έως 100% των παιδιών με ΣΑΑΥ [8, 9]. Γνωρίζοντας λοιπόν την συχνότητα του ροχαλητού που είναι το κύριο σύμπτωμα του συνδρόμου, μπορεί κατά προσέγγιση να υπολογισθεί η μέγιστη συχνότητα του ΣΑΑΥ.

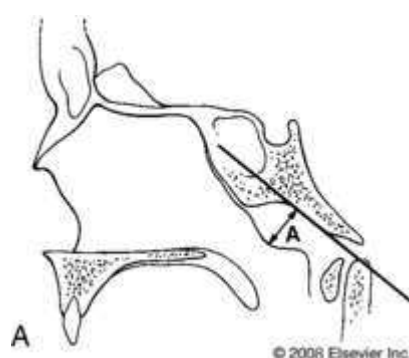
Πολλές μελέτες χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια που μοιράσθηκαν σε γονείς προκειμένου να συλλεχθούν επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν τη συχνότητα του ροχαλητού [10-18]. Η συχνότητα του καθ' εξιν ροχαλητού βρέθηκε να ποικίλλει από 3,2 έως 12,1%, ενώ σε έρευνα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας ήταν 34,5%. Η συχνότητα του ΣΑΑΥ υπολογίζεται σε 0,7-2,9% [10, 11, 19-21]. Σε μελέτη που έγινε στη Θεσσαλία σε 3680 άτομα ηλικίας 1-18 ετών διαπιστώθηκε ιστορικό καθ' εξιν ροχαλητού στο 4,2% των παιδιών και η συχνότητα ΣΑΑΥ ήταν 4,3% [22].

Αν και το ΣΑΑΥ στους ενήλικες είναι συχνότερο στους άνδρες [23], στα παιδιά δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών [11, 21]. Αυτό ενδεχομένως αντικατοπτρίζει την μικρότερη επίδραση των ορμονών του φύλου κατά την προεφηβική ηλικία αλλά και τον κυρίαρχο ρόλο του μεγέθους των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων στην παθογένεια του ΣΑΑΥ στα παιδιά. Η φυλή αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα ο οποίος διαφοροποιεί τον επιπολασμό του συνδρόμου. Έτσι, τα παιδιά ισπανικής καταγωγής παρουσιάζουν συχνότερα συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο από τα λευκά παιδιά. [24] Επίσης, η συχνότητα του συνδρόμου είναι 4-6 φορές μεγαλύτερη στα παιδιά αφροαμερικανικής

καταγωγής σε σχέση με τους καυκάσιους, αλλά 3-5 φορές μεγαλύτερη στα παιδιά με ιστορικό προωρότητας σε σχέση με τα τελειόμηνα [21].

Γ. Παθοφυσιολογία

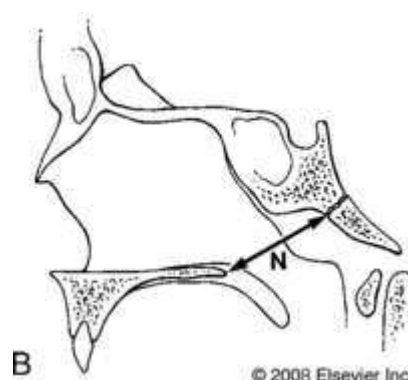
Το ΣΑΑΥ είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού ανατομικών και νευρομυϊκών παραγόντων. Όταν τα τοιχώματα του ανώτερου αεραγωγού συμπέσουν κατά την διάρκεια της εισπνοής το αποτέλεσμα είναι αποφρακτική άπνοια. Ο φαρυγγικός



Εικόνα 1. Μέτρηση αδενοειδών. Μετράται η απόσταση (A) ανάμεσα στο μέγιστο εύρος στο σημείο των αδενοειδών και μιας γραμμής που περνάει από τη βάση του ινιακού. (Από τους *Fujioka M et al. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. AJR 1979;133:401-404.*)

αεραγωγός σε αντίθεση με τον αεραγωγό της μύτης, του λάρυγγα και της τραχείας δεν υποστηρίζεται

από οστέινο ή χόνδρινο σκελετό επειδή τα μαλακά ευένδοτα τοιχώματα του εξυπηρετούν



Εικόνα 2. Μέτρηση ρινοφάρυγγα. Προσδιορίζεται η απόσταση (N) ανάμεσα στο πρόσθιο τοίχωμα της σκληρής υπερώας και της σφηνοειδούς συγχόνδρωσης. (Από τους *Fujioka M et al. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. AJR*

εκτός από τη λειτουργία της αναπνοής και την κατάποση. Ο γενειογλωσσικός, γενειοϋοειδής, στερνοϋοειδής, στερνοθυρεοειδής και θυρεοειδής βοηθούν να διατηρεί ο αεραγωγός την αρχιτεκτονική του δομή και τη βατότητά του, ασκώντας δυνάμεις διάτασης στα μαλακά τοιχώματά του [25]. 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 (υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής, υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών, ρινίτιδα). Έτσι δημιουργούνται δυνάμεις που κάνουν τα τοιχώματα του φάρυγγα να συμπιέζονται, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η ροή του αέρα (αποφρακτική άπνοια).

Το εγκεφαλικό στέλεχος ενεργοποιεί, ταυτόχρονα με τους εισπνευστικούς μύες, και εκείνους που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό αντιτιθέμενοι με αυτόν τον τρόπο στην αρνητική πίεση η οποία επικρατεί ενδοφαρυγγικά κατά την εισπνοή. Η συγχρονισμένη σύσπαση αυτών των μυϊκών ομάδων διατηρεί ανοικτό τον αεραγωγό και επιτρέπει την ανεμπόδιστη είσοδο του αέρα στους πνεύμονες. Όταν η αντίσταση στους ανώτερους αεραγωγούς αυξηθεί, ή ο τόνος των μυών που διαστέλλουν τον φαρυγγικό αεραγωγό ελαττωθεί, όπως συμβαίνει συνήθως κατά τη φάση REM του ύπνου, η αρνητική εισπνευστική πίεση μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και αποφρακτική υπόπνοια ή άπνοια [26, 27]. Επιπρόσθετα, εφόσον τα τοιχώματα του αεραγωγού συμπέσουν και προκληθεί αποφρακτική άπνοια, οι δυνάμεις συνάφειας που αναπτύσσονται μεταξύ των βλεννογόνων των τοιχωμάτων που συμπιέζονται, αποτελούν μία επιπλέον δύναμη που δρα στην κατεύθυνση της συντήρησης της απόφραξης.

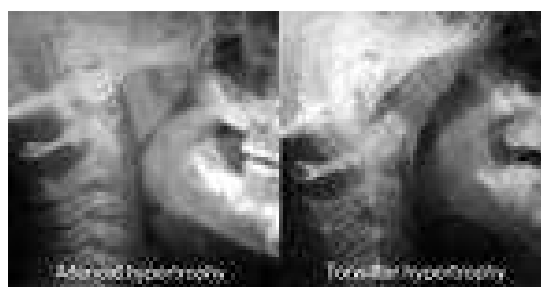
Το ΣΑΑΥ έχει τον υψηλότερο επιπολασμό στις ηλικίες 2-8 ετών, καθώς τότε ο φαρυγγικός λεμφαδενικός ιστός είναι περισσότερο ανεπτυγμένος, περιορίζοντας τον αυλό του ανώτερου αεραγωγού [28]. Το μέγεθος του λεμφικού ιστού στον ανώτερο αεραγωγό αυξάνεται σε όγκο από την γέννηση και μέχρι περίπου την ηλικία των 12 ετών, με την μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στα πρώτα χρόνια της ζωής [29]. Ανάλυση οβελιαίων τομών μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου σε 189 παιδιά

και ενήλικες χωρίς κλινικές ενδείξεις απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού έδειξε ότι η φαρυγγική αμυγδαλή έχει το μέγιστο μέγεθός της στις ηλικίες 7-10 ετών και το ελάχιστο στην ηλικία των 60 ετών [30], ενώ παράλληλα παρατηρείται βαθμιαία αύξηση του μεγέθους του οστέινου σκελετού του ανώτερου αεραγωγού [31].

Μελέτες με μαγνητική τομογραφία σε παιδιά χωρίς ροχαλητό έδειξαν ότι φυσιολογικά η ανάπτυξη του φαρυγγικού λεμφικού ιστού και του οστέινου σκελετού είναι σύμμετρη [32, 33]. Αντίθετα, μεταξύ 3 και 6 ετών, οι παρίσθμιες αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις των παιδιών με ροχαλητό έχουν μέγεθος μεγάλο αναλογικά με το μέγεθος του ανώτερου αεραγωγού, οδηγώντας σε ένα σχετικά στενότερο ανώτερο αεραγωγό [31]. Δηλαδή η δυσανάλογη ανάπτυξη των ιστών αυτών είναι φαινόμενο παθολογικό. Σε μελέτη που έγινε σε παιδιά με ΣΑΑΥ, υπό γενική αναισθησία και παράλυση των σκελετικών μυών, βρέθηκε πως το σημείο του αεραγωγού στο οποίο συχνότερα παρατηρείται απόφραξη είναι το επίπεδο των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων [34] (εικ. 1).

Στους ενήλικες, το ΣΑΑΥ συνυπάρχει και σχετίζεται ισχυρά συνήθως με την παχυσαρκία. Στα παιδιά, η παχυσαρκία αποτελεί επίσης ασθενή παράγοντα κινδύνου για ΣΑΑΥ [35].

Δεδομένης δε της ολοένα αυξανόμενης συχνότητας, κατά τις τελευταίες δύο



Εικόνα 3. Πλάγιες ακτινογραφίες ασθενών με αδενοειδείς εκβλαστήσεις (αριστερά) και υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών (δεξιά)

δεκαετίες, της παιδικής παχυσαρκίας, που έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές αλλαγές σε δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του παιδιατρικού πληθυσμού, είναι φανερό ότι ο παράγων παχυσαρκία αποκτά μεγαλύτερη βαρύτητα στην

παθογένεια του παιδικού ΣΑΑΥ. Στις Η.Π.Α. ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών στις ηλικίες 6- 11 ετών διπλασιάστηκε ενώ στις ηλικίες 12- 17 ετών τριπλασιάστηκε από το 1980 έως το 2000. Συγκεκριμένα, ενώ στις αρχές της δεκαετίας του 90, λιγότερο από το 15% των παιδιών που παραπέμπονταν για έλεγχο πιθανού ΣΑΑΥ ήταν παχύσαρκα, τα τελευταία 2 -3 χρόνια το ποσοστό αυτό έχει ανέβει και φθάνει, σε μερικά κέντρα αναφοράς, το 50% των παιδιατρικών ασθενών [36].

Καθώς η παχυσαρκία έχει σαφή ρόλο στην παθοφυσιολογία της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού (υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών σε συνδυασμό με εναπόθεση λίπους στον τράχηλο), είναι πιθανό η αναλογία μεταξύ παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό και αυτών με ΣΑΑΥ στα παχύσαρκα παιδιά να διαφέρει από τα παιδιά με φυσιολογικό βάρος [37]. Μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό αναφέρει ότι στις ηλικίες ≤ 6 ετών, τα παχύσαρκα ή υπέρβαρα παιδιά έχουν τον ίδιο κίνδυνο για αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο συγκρινόμενα με τα παιδιά φυσιολογικού σωματικού βάρους [38]. Αυτό πιθανόν οφείλεται στο ότι κατά την προσχολική ηλικία η υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών αποτελεί κυρίαρχο ανατομικό αίτιο απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Ο κίνδυνος όμως για τα υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά αρχίζει να αυξάνει στις μεγαλύτερες ηλικίες. Στοιχεία από την προοπτική παιδιατρική μελέτη του Cleveland δείχνουν ξεκάθαρα ότι στα 13-16 έτη της ζωής οι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι έφηβοι έχουν αυξημένο κίνδυνο για αποφρακτική άπνοια συγκρινόμενοι με τους εφήβους φυσιολογικού βάρους [39]. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι αρκετά παιδιά με ΣΑΑΥ και υπερτροφικές αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις παρουσιάζουν ανεπαρκή πρόσληψη βάρους, η οποία βελτιώνεται μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή [34].

Επιπλέον, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζει ο τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού προκειμένου κάποιο παιδί να εμφανίσει ΣΑΑΥ. Ενδείξεις που υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία είναι οι εξής: 1) Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν παρουσιάζουν απόφραξη κατά την εγρήγορση, όταν ο τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού είναι φυσιολογικός. 2) Το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών και της φαρυγγικής αμυγδαλής δε συσχετίζεται πάντοτε με την ύπαρξη ΣΑΑΥ [40-42]. 3) Το ΣΑΑΥ επιμένει σε σημαντικό αριθμό παιδιών μετά την αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή. [43, 44]. Κάποια παιδιά με ΣΑΑΥ που θεραπεύονται με αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή, υποτροπιάζουν στη εφηβεία [45]. Φαίνεται λοιπόν πως το ΣΑΑΥ στα παιδιά είναι μια δυναμική διαδικασία, η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων όταν εκπληρώνεται ένας συνδυασμός ανατομικών και νευρομυϊκών παραγόντων.

Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ή νευρομυϊκές διαταραχές (σύνδρομο Crouzon και Apert, σύνδρομο Pierre Robin, σύνδρομο Down, σύνδρομο Goldenhar, αχονδροπλασία, μυελομηνιγγοκήλη και εγκεφαλική παράλυση. Σε μερικά παιδιά, (π.χ. αυτά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες), ο ανατομικός παράγοντας παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΑΑΥ, ενώ σε άλλα (εγκεφαλική παράλυση, μυϊκή δυστροφία) είναι σημαντικότερος ο νευρομυϊκός παράγοντας.

Επιπρόσθετα, στα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι πιθανό να είναι παθολογικός ο κεντρικός έλεγχος της νευρομυϊκής λειτουργίας του ανώτερου αεραγωγού. Οι μύες του ανώτερου αεραγωγού ενεργοποιούνται από ερεθίσματα όπως η υποξαιμία [46], η υπερκαπνία [46] και η χαμηλή (μικρότερη από την ατμοσφαιρική) πίεση [47, 48]. Όταν η τάση των μυών αυτών είναι ελαττωμένη ή απύσα, η τάση για σύμπτωση των

τοιχωμάτων του αεραγωγού και απόφραξη είναι μεγάλη [49]. Αντίστροφα, ενεργοποίηση των μυών του ανώτερου αεραγωγού με υπερκαπνία [50, 51] ή με ηλεκτρικό ερέθισμα, ελαττώνει την τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του φάρυγγα [52]. Η αύξηση του τόνου των μυών αυτών είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο οι ενήλικοι ασθενείς αντιρροπούν τις επιδράσεις του ανατομικά στενού ανώτερου αεραγωγού όταν βρίσκονται σε εγρήγορση [53], αλλά όχι και κατά την διάρκεια του ύπνου [54].

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός, όπως προκύπτει από συγκριτική μελέτη της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητάς του σε παιδιά με ΣΑΑΥ και φυσιολογικά παιδιά [55]. Βρέθηκε ότι κατά την εγρήγορση, η δραστηριότητά του είναι αυξημένη στα παιδιά με ΣΑΑΥ, διαφορά που πιθανά αντικατοπτρίζει την ύπαρξη αντιρροπιστικού μηχανισμού έναντι του μερικά αποφραγμένου αεραγωγού. Η εξασθένηση της δραστηριότητας του μυός αυτού σε όλα τα παιδιά και ιδιαίτερα σε αυτά που πάσχουν από ΣΑΑΥ κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει σα συνέπεια την απώλεια του αντιρροπιστικού αυτού μηχανισμού.

Σε σχέση με τους ενηλίκους, τα παιδιά εμφανίζουν εντονότερα νευρικά ερεθίσματα προς τους αναπνευστικούς μύες [56-58]. Επομένως, τα φυσιολογικά παιδιά, είναι πιθανό να μπορούν να αντιρροπούν την τάση του ανώτερου αεραγωγού να συμπέσει, μέσω της αύξησης του κεντρικού ερεθίσματος των μυών του ανώτερου αεραγωγού. Με την πάροδο της ηλικίας όμως, η τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του αεραγωγού αυξάνει [59]. Συμπερασματικά, η δράση των μυών του φάρυγγα κατέχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά με υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων κατά την διάρκεια του ύπνου.

Οι ενήλικοι που πάσχουν από ΣΑΑΥ, λόγω της παρατεταμένης υποξαιμίας και υπερκαπνίας κατά τη διάρκεια της νύκτας, παρουσιάζουν ελαττωμένα ερεθίσματα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προς τους αναπνευστικούς μύες κατά την εγρήγορση [60-63]. Αυτό δεν αποτελεί το πρωτοπαθές αίτιο του ΣΑΑΥ, αφού αποκαθίσταται μετά την θεραπεία [64]. Οι ενήλικες που μελετήθηκαν ήταν παχύσαρκοι με συνυπάρχοντα νοσήματα του αναπνευστικού, παράγοντες που πιθανόν επηρέασαν τα αποτελέσματα των μελετών αυτών. Τα παιδιά, λόγω απουσίας της παχυσαρκίας και άλλων συνοδών νοσημάτων και του μικρότερου χρόνου νόσησης από ΣΑΑΥ, παρουσιάζουν φυσιολογική απάντηση στην υπερκαπνία και την υποξαιμία, τόσο κατά την εγρήγορση [65] όσο και κατά τον ύπνο [66]. Παρόλα αυτά, ήπιες διαταραχές μπορεί να παρατηρηθούν σε παιδιά με ΣΑΑΥ κατά την διάρκεια επαναλαμβανόμενων προκλήσεων υπερκαπνίας αμέσως μετά την πρωινή αφύπνιση [67]. Οι διαταραχές αυτές συνήθως υποχωρούν στη διάρκεια της ημέρας.

Οι αποφρακτικές άπνοιες στους ενήλικες σχεδόν πάντοτε τερματίζονται με αφυπνίσεις. Στα παιδιά οι αφυπνίσεις δεν είναι τόσο συχνές. Οι μισές άπνοιες στον nonREM ύπνο και το ένα τρίτο στον ύπνο REM τερματίζονται με αφύπνιση [68]. Όσο μικρότερα είναι τα παιδιά τόσο σπανιότερα οι άπνοιες τερματίζονται με αφύπνιση (στα νεογνά μόνο στο 20% των απνοιών). Η απουσία αφυπνίσεων επιτρέπει να διατηρείται η αρχιτεκτονική του ύπνου και γι' αυτό το λόγο δεν παρατηρείται συχνά υπνηλία κατά την εγρήγορση όπως συμβαίνει στους ενήλικες. Επιπλέον, τα παιδιά έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης από τους ενήλικους, και μάλιστα όσο μικρότερη είναι η ηλικία, τόσο υψηλότερος είναι ο ουδός [69]. Ο ουδός αφύπνισης είναι υψηλότερος στα παιδιά με ΣΑΑΥ, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά και μάλιστα είναι τόσο υψηλότερος όσο βαρύτερο είναι το ΣΑΑΥ (όσο δηλαδή μεγαλύτερος είναι ο δείκτης απνοιών- υποπνοιών) [66]. Θεωρείται ότι ο υψηλός

ουδός αφύπνισης είναι συνέπεια της νυκτερινής υπερκαπνίας, επειδή γίνεται φυσιολογικός μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης κατά την διάρκεια του ύπνου REM σε σχέση με τον nonREM ύπνο, ενώ στα φυσιολογικά παιδιά συμβαίνει το αντίθετο [70]. Ο ύπνος REM είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την ανάπτυξη και την ωρίμανση των μικρών παιδιών [71] και η δυσκολία αφύπνισης πιθανά είναι ένας μηχανισμός που σκοπό έχει να προστατεύει τον ύπνο REM. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ, επιπρόσθετα, παρουσιάζουν αδυναμία αφύπνισης ως απάντηση σε ειδικά αναπνευστικά ερεθίσματα. Ειδικότερα, η υποξαιμία είναι φτωχό ερέθισμα για αφύπνιση, τόσο στα φυσιολογικά, όσο και στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Αντίθετα η υπερκαπνία αφυπνίζει όλα τα παιδιά.

Ενώ οι φλοιώδεις αφυπνίσεις που καταγράφονται στο ηλεκροεγκεφαλογράφημα και ακολουθούν επεισόδια απόφραξης είναι σπάνιες στα παιδιά, οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις που συνοδεύονται από σωματικές κινήσεις [72, 73] ή από διαταραχές του αυτόνομου [74] είναι συχνές. Οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις δεν προκαλούν ημερήσια υπνηλία. Δεν είναι γνωστό αν προκαλούν άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, αλλά πιθανά σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση που εμφανίζουν τα παιδιά με ΣΑΑΥ [75].

Στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ συμμετέχουν επίσης γενετικοί παράγοντες [76-80]. Δεν είναι γνωστό αν οι γενετικοί παράγοντες επιδρούν στην ένταση των ερεθισμάτων στους αναπνευστικούς μύες [62, 78], στον ανατομικό παράγοντα [76, 77] ή και στα δύο. Έχει βρεθεί ότι και η φυλή είναι σημαντικός παράγοντας αφού το ΣΑΑΥ είναι συχνότερο στους Αφροαμερικανούς [79, 81].

Συμπερασματικά, στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά ένα σύνολο παραγόντων επιδρούν σε ένα αεραγωγό, τα τοιχώματα του οποίου έχουν την τάση να συμπίπτουν, με αποτέλεσμα να προκαλούνται αποφρακτικά φαινόμενα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΑΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Α. Κλινική Εικόνα

Το *ροχαλητό (ρεγχασμός)* είναι το συχνότερο και χαρακτηριστικότερο σύμπτωμα του ΣΑΑΥ στη διάρκεια του ύπνου, το οποίο οφείλεται σε μερική απόφραξη του φαρυγγικού αυλού [82-84]. Το 97% των γονέων των παιδιών με ΣΑΑΥ, αναφέρουν ότι τα παιδιά τους παρουσιάζουν ροχαλητό τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας και το 91% αναφέρουν πολύ έντονο ροχαλητό. Πρόκειται για ήχο που παράγεται κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Μπορεί να είναι χαμηλής συχνότητας όταν προκαλείται από δονήσεις της σταφυλής, της μαλακής υπερώας, της γλώσσας και των άλλων μαλακών μορίων της εισόδου του στοματοφάρυγγα ή υψηλότερης συχνότητας, όταν η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών παρεμποδίζει την κίνηση της μαλακής υπερώας [85]. Όταν το ΣΑΑΥ στα παιδιά εκδηλώνεται ως αποφρακτικός υποαερισμός χωρίς πλήρεις άπνοιες, το ροχαλητό είναι συνεχές [86], ενώ όταν εκδηλώνεται και με άπνοιες το ροχαλητό διακόπτεται από επεισόδια σιγής, που τερματίζονται με ηχηρό αναστεναγμό [87-89]

Αρκετά παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένο έργο αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου. Η *εργώδης αναπνοή* περιλαμβάνει εισολκές των μεσοπλευρίων διαστημάτων, του στέρνου, της υπερστερνικής περιοχής και των υπερκλείδιων βόθρων, χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοση προς τα έσω κίνηση του θωρακικού κλωβού κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Φυσιολογικά τόσο το θωρακικό όσο και το κοιλιακό τοίχωμα κινούνται ταυτόχρονα προς τα μέσα στην

εκπνοή ή προς τα έξω στην εισπνοή. Όταν υπάρχει σημαντική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά την εισπνοή, το διάφραγμα συσπάται εντονότερα, το κοιλιακό τοίχωμα κινείται προς τα έξω, αλλά η έντονα αρνητική πίεση προκαλεί «παράδοξη» προς τα έσω κίνηση του θωρακικού κλωβού.

Οι άπνοιες γίνονται αντιληπτές από τους γονείς ως βραχείες παύσεις της αναπνοής [82, 90, 91], αποτελούν δε σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για ύπαρξη ΣΑΑΥ [82, 90, 91]. Δεν αναφέρονται πάντα στον παιδίατρο γιατί δεν γίνεται αντιληπτή η σημασία τους. Εκτός από τις άπνοιες, το παιδί με ΣΑΑΥ μπορεί να εμφανίζει παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού με μικρότερες διακυμάνσεις του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, και χωρίς πολλές αφυπνίσεις. Αυτού του τύπου η διαταραχή μπορεί να συνοδεύεται από όλες τις επιλοκές του συνδρόμου, ακόμα και χωρίς άπνοιες [92], ενώ η κλινική εικόνα μπορεί να είναι και βαρύτερη από του συνδρόμου που συνοδεύεται από άπνοιες [93].

Επίσης, το ΣΑΑΥ μπορεί να συνοδεύεται από *ανήσυχος ύπνο* [8, 87-89, 91]. Ως ανήσυχος ύπνος θεωρούνται οι παρατεταμένες ή επαναλαμβανόμενες κινήσεις και αφυπνίσεις κατά την διάρκεια του ύπνου [94]. Το γεγονός ότι ο ανήσυχος ύπνος υποχωρεί μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή [8, 91, 95] είναι ενδεικτικό του ότι ο ανήσυχος ύπνος είναι χαρακτηριστικό του ΣΑΑΥ. Συχνό σύμπτωμα στους ενηλίκους με ΣΑΑΥ είναι οι συχνές αφυπνίσεις με κατακερματισμό του ύπνου. Αντίθετα, στα παιδιά οι αφυπνίσεις είναι σπανιότερες [68], γιατί ο ουδός αφύπνισής τους είναι υψηλός [66, 69, 70].

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ συχνά λαμβάνουν *ασυνήθιστες θέσεις κατά την διάρκεια του ύπνου*, π.χ. κοιμούνται με έκταση του αυχένα [91, 92] ή με τα κάτω άκρα σε κάμψη και τα γόνατα στο θώρακα [96]. Σε μελέτη βρέθηκε ότι το 65% των παιδιών με

ΣΣΑΥ συγκρινόμενο με το 0% των φυσιολογικών παιδιών λάμβανε ασυνήθιστες θέσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου [91]. Φαίνεται πως με συχνές αλλαγές θέσης ή με ασυνήθιστες θέσεις τα παιδιά με ΣΑΑΥ εξασφαλίζουν καλύτερη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού. Στο 50% των παιδιών με ΣΑΑΥ παρατηρείται *υπερβολική εφίδρωση*, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα φυσιολογικά παιδιά είναι 15% [90]. *Στοματική αναπνοή* παρουσιάζει το 78% των παιδιών με ΣΑΑΥ και το 73% των παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό [87-89]. Το αντίστοιχο ποσοστό στα φυσιολογικά παιδιά είναι 7% [97].

Κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι δυνατό να παρουσιάζουν *υπνηλία, υπερκινητικότητα, διαταραχές της συμπεριφοράς και στοματική αναπνοή.*



Εικόνα 4. Στοματική αναπνοή σε 10χρονο κορίτσι με τυπικό αδενοειδές προσωπείο

Ημερήσια υπνηλία εμφανίζουν συχνά οι ενήλικες με ΣΑΑΥ [98], όπως επίσης και τα παιδιά τα μεγαλύτερα των πέντε ετών [82, 83, 87, 90, 92, 93, 99]. Σε δημοσιευμένες μελέτες, περιορισμός του ύπνου για μία νύχτα ή μία εβδομάδα προκαλεί διάσπαση προσοχής και διαταραχή της συμπεριφοράς προσωρινά [100, 101]. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν διαταραχές συμπεριφοράς και μειωμένη σχολική απόδοση, ενώ έχουν επίσης περιγραφεί συσχετίσεις μεταξύ συνδρόμου και διάσπασης προσοχής και υπερκινητικότητας, καθώς επίσης και επιθετικής συμπεριφοράς. Αντίστοιχες διαταραχές μπορεί να εμφανίζουν παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό, σε μικρότερο, όμως, ποσοστό. [102-106]. Ενδιαφέρον βέβαια παρουσιάζει το γεγονός

ότι δεν εμφανίζουν όλα τα παιδιά με ΣΑΑΥ μαθησιακές διαταραχές, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει τη συμμετοχή και άλλων παραγόντων στη διαδικασία.

Μελέτες αναφέρουν στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια της ημέρας στο 95% των παιδιών με ΣΑΑΥ που φαίνεται να υποχωρεί σχεδόν σε όλα τα παιδιά μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή. [95]. Η συχνότητα της στοματικής αναπνοής είναι η ίδια ανάμεσα στα παιδιά με ΣΑΑΥ ή με πρωτοπαθές ροχαλητό [82].

B. Φυσική Εξέταση

Η φυσική εξέταση του παιδιού με ΣΑΑΥ ποικίλει. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα παιδιά έχουν ήπια έως μέτρια υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών (εικ. 5) και των αδενοειδών εκβλαστήσεων και δεν παρουσιάζουν απαραίτητα δυσκολία στην αναπνοή κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Σημαντική υπερτροφία του λεμφικού ιστού του ανώτερου αεραγωγού μπορεί να διαλάθει κατά την επισκόπηση του φάρυγγα. Συνεπώς, η κλινική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα δεν αποκλείει την ύπαρξη του συνδρόμου. Η φυσική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει οπωσδήποτε εκτίμηση της αύξησης- ανάπτυξης του παιδιού. Παιδιά με ΣΑΑΥ έχει συχνά αναφερθεί ότι εμφανίζουν ανεπαρκή πρόσληψη βάρους και ελλιπή ανάπτυξη [107]. Επιπλέον, η παχυσαρκία στα παιδιά αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΑΑΥ 4,5 φορές [21]. Η κλινική εξέταση αρχίζει με την επισκόπηση του



Εικόνα 5. Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών

ασθενούς. Η στοματική αναπνοή και το αδενοειδές προσωπείο έχουν σημασία. Η



Εικόνα 6. Μικρογναθία
στο πλαίσιο συνδρόμου
Pierre Robin

ένρνη ομιλία είναι ένδειξη ρινικής απόφραξης. Η πλάγια (προφίλ) όψη του προσώπου πρέπει, επίσης, να ελεγχθεί για οπισθογναθία, μικρογναθία (εικ. 6) ή υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου. Όλα τα παραπάνω μπορούν να επηρεάσουν τον ανώτερο αεραγωγό και αποτελούν σημεία κλειδιά για τη διάγνωση. Τα παιδιά πρέπει επίσης να ελέγχονται για σκολίωση ρινικού

διαφράγματος, πάχυνση του ρινικού βλεννογόνου, ρινικούς πολύποδες καθώς και την επαρκή βατότητα των ρινικών χοανών. Στη στοματική κοιλότητα ελέγχεται το μέγεθος και η εμφάνιση της γλώσσας και της μαλθακής υπερώας. Μεγάλο μέγεθος γλώσσας και θολωτή υπερώα ή χαμηλή ευένδοτη υπερώα μπορεί να προδιαθέτουν σε διαταραχές αναπνοής στον ύπνο. Η κατάταξη κατά Mallampati (εικ.7) είναι χρήσιμη στην εκτίμηση [108], ιδιαίτερα σε μεγαλύτερα και παχύσαρκα παιδιά. Ακόμη, πρέπει



Εικόνα 7. Κατάταξη κατά Mallampati

να εκτιμάται η ακεραιότητα της σκληράς υπερώας. Δυσχιδής σταφυλή μπορεί να υποδηλώνει υποβλεννογόνια δυσχιδή υπερώα. Επίσης, πρέπει να εκτιμάται το μέγεθος των αμυγδαλών. Συχνά χρησιμοποιείται κατάταξη 0 έως 4 με βάση το ποσοστό του αεραγωγού που απομένει ελεύθερο στο ύψος των παρίσθμιων

αμυγδαλών (0-25%, 25%-50%, 50%-75% και 75%- 100% στις «φιλούσες» παρίσθμιες αμυγδαλές).

Η καρδιολογική εξέταση είναι συνήθως φυσιολογική. Εντούτοις, σε σοβαρές περιπτώσεις, ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης με έντονο δεύτερο καρδιακό τόνο και συστηματική υπέρταση έχουν αναφερθεί. [75, 109, 110]. Σε παιδιά με ΣΑΑΥ και μη ενδεικτική κλινική εξέταση και σε νεογνά, είναι απαραίτητη και η νευρολογική εκτίμηση, για τον αποκλεισμό νευρολογικού νοσήματος, π.χ. μυϊκή ατροφία που μπορεί να επηρεάζει τον τόνο των μυών του ανώτερου αεραγωγού και να προκαλεί τη διαταραχή [111].

Γ. Διάγνωση

α. Γενικά

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί στοχεύουν στην ανίχνευση ασθενών με αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη επιπλοκών. Οι μέθοδοι που έχουν αξιολογηθεί με επάρκεια είναι το ιστορικό και η φυσική εξέταση, η παλμική οξυμετρία, η πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου, η καρδιοαναπνευστική μελέτη νυκτερινού ύπνου χωρίς επίβλεψη και η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη.

Το *ιστορικό* και η *φυσική εξέταση* δεν μπορούν να διαχωρίσουν τα παιδιά με ΣΑΑΥ από εκείνα με πρωτοπαθές ροχαλητό, αλλά αποτελούν τη δοκιμασία διαλογής για τα άτομα που πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο για ΣΑΑΥ στο εργαστήριο ύπνου [112, 113]. Τα παιδιά χωρίς ροχαλητό έχουν ελάχιστες πιθανότητες να έχουν ΣΑΑΥ. Στα παιδιά με ροχαλητό επιβάλλεται η λήψη εκτενέστερου ιστορικού που θα πρέπει

να περιλαμβάνει στοιχεία για την παρουσία εργώδους αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου, την ύπαρξη απνοιών, κυάνωσης, ανήσυχου ύπνου, νυκτερινής ενούρησης, υπέρμετρης ημερήσιας υπνηλίας, διαταραχών συμπεριφοράς και μαθησιακών δυσκολιών. Κατά την φυσική εξέταση, όπως αναφέρθηκε εκτενώς παραπάνω, θα πρέπει να ελεγχθούν σημεία υπερτροφίας των αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων όπως η στοματική αναπνοή, η απόφραξη της μύτης κατά την διάρκεια της ημέρας και το αδενοειδές προσωπίο. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στα ευρήματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη επιπλοκών του ΣΑΑΥ όπως η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η αυξημένη ένταση του πνευμονικού στοιχείου του δεύτερου καρδιακού τόνου (ενδεικτικό πνευμονικής υπέρτασης), και η ελλιπής ανάπτυξη ή η παχυσαρκία, όπως αναφέρθηκαν και παραπάνω.

Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να δημιουργήσουν ερωτηματολόγια ή να προσδιορίσουν κλινικά κριτήρια που να αντικαθιστούν την πολυκαταγραφική μελέτη στη διάγνωση του ΣΑΑΥ [4, 90]. Μερικές από αυτές απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα των κριτηρίων τους, όταν τα συνέκριναν με τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου [82, 114-117], ενώ άλλες δεν κατάφεραν να καθορίσουν αξιόπιστα προγνωστικά κριτήρια [83, 84, 97, 118, 119]. Πιο πρόσφατα, πιο λεπτομερή ερωτηματολόγια που παρουσιάστηκαν από τον Chervin και τους συνεργάτες [120] και από τον Montgomery-Downs και συνεργάτες [121] έχουν καλύτερη προγνωστική αξία για το ΣΑΑΥ. Παρόλα αυτά, φαίνεται πως τα συγκεκριμένα ερωτηματολόγια έχουν χρήση περισσότερο για ερευνητικούς σκοπούς και δεν είναι αρκετά ακριβή για χρήση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Λόγω της σημασίας τους στην ανίχνευση παιδιών με ΣΑΑΥ, οι οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής αναφέρουν ότι θα πρέπει να λαμβάνεται

λεπτομερές ιστορικό και κλινική εξέταση προς την κατεύθυνση του συνδρόμου σε όλα τα παιδιά κατά τις τακτικές επισκέψεις τους [122]. Σύμφωνα πάντως με μελέτες στις ΗΠΑ, οι γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης (είτε εργάζονται σε πανεπιστημιακά νοσοκομεία είτε είναι ιδιώτες) δεν περιλαμβάνουν στο ιστορικό ερωτήσεις σχετικές με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [123, 124].

Ιδιαίτερα σημαντικές στην ανίχνευση παιδιών με ΣΑΑΥ είναι επίσης η *ηχογράφηση* και *βιντεοσκόπηση* κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου στο σπίτι. Η ηχογράφηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης προκειμένου να πιστοποιήσει την παρουσία ροχαλητού, δεν είναι όμως ικανή να διαχωρίσει το πρωτοπαθές ροχαλητό από το ροχαλητό που συνδέεται με ΣΑΑΥ [125, 126]. Στις παραπάνω μελέτες, βρέθηκε ευαισθησία για την ανίχνευση του συνδρόμου από 71 έως 92%, ειδικότητα από 29 έως 80%, θετική προγνωστική αξία από 50 έως 75% και αρνητική προγνωστική αξία από 73 έως 83%. Κατά συνέπεια, παιδιά με ευρήματα θα πρέπει να εκτιμώνται με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ενώ αντιθέτως, παιδιά χωρίς ευρήματα δε χρήζουν περαιτέρω ελέγχου [126]. Όσον αφορά τη βιντεοσκόπηση, οι Silvan και οι συνεργάτες [127] βαθμολόγησαν σε βιντεοταινία 30 λεπτών 7 παραμέτρους (την ισχύ και την ποιότητα του εισπνευστικού ήχου, τις κινήσεις, τον αριθμό των αφυπνίσεων και των απνοιών, την στοματική αναπνοή και την δυσκολία στην αναπνοή). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και βρέθηκε ευαισθησία 94%, ειδικότητα 68%, θετική προγνωστική αξία 83% και αρνητική προγνωστική αξία 88%. Λόγω χαμηλού κόστους, πιθανόν οι εν λόγω μέθοδοι να αποτελέσουν στο μέλλον χρήσιμο ανιχνευτικό εργαλείο, περαιτέρω μελέτες όμως απαιτούνται για τον προσδιορισμό με ακρίβεια της αξίας τους στην κλινική πράξη.

Η ανεύρεση διαλειπόντως αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης είναι ισχυρή ένδειξη για την ύπαρξη ΣΑΑΥ. [91, 128]. Δεδομένου ότι πολλά παιδιά με σύνδρομο απόφραξης ανώτερου αεραγωγού εμφανίζουν ροχαλητό και αφυπνίσεις χωρίς υποξαιμία, είναι φανερό πως η εν λόγω μέθοδος έχει περιορισμούς στη διάγνωση του συνδρόμου, δεν μπορεί δηλαδή να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση των διαφόρων μορφών του συνδρόμου. Σε ενήλικες με μικρή πιθανότητα να πάσχουν από ΣΑΑΥ, σύμφωνα με το ιστορικό και την κλινική εξέταση, η αρνητική παλμική οξυμετρία αποκλείει με μεγάλη πιθανότητα το ΣΑΑΥ. Σε ενήλικες με μεγάλη πιθανότητα να πάσχουν από ΣΑΑΥ, σύμφωνα με το ιστορικό και την κλινική εξέταση, η θετική παλμική οξυμετρία διαγιγνώσκει με μεγάλη πιθανότητα το ΣΑΑΥ [129]. Στα παιδιά με πιθανό ΣΑΑΥ, αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που χρησιμοποιούν τη μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο [91, 115, 128, 130-133], μόνο μία έχει συγκρίνει την παλμική οξυμετρία με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Σε αυτή την μελέτη [128] η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου υπολογίσθηκε στο 97%, αλλά η αρνητική προγνωστική της αξία ήταν μόνο 53%. Θα μπορούσε συνεπώς κανείς να πει πως η *σφυγμική οξυμετρία* αποτελεί μία αξιόπιστη δοκιμασία διαλογής, επειδή το θετικό της αποτέλεσμα είναι προγνωστικό για παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη, στην περίπτωση όμως αρνητικού αποτελέσματος δεν αποκλείεται η ανεύρεση παθολογικών ευρημάτων στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου [134, 135], οπότε και αυτή πρέπει να πραγματοποιείται. Σε μελέτη δημοσιεύθηκαν οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς του SpO₂ που μετράται στα παιδιά με τα παλμικά οξύμετρα νέας γενεάς [113]. Τιμές SpO₂ μικρότερες από 90% παρατηρούνται σπάνια σε φυσιολογικά παιδιά στη διάρκεια του ύπνου. Οι περιορισμοί της χρησιμοποίησης της σφυγμικής οξυμετρίας

είναι δυνατόν να παρακαμφθούν με το συνδυασμό παλμικής οξυμετρίας και καταγραφής αφυπνίσεων [136].

Η πολυκαταγραφική μελέτη κατά την διάρκεια του μεσημβρινού ύπνου εφαρμόζεται σε αρκετά εργαστήρια. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτής, δεν απαιτείται διανυκτέρευση των παιδιών, συνοδών και τεχνικών στο εργαστήριο, είναι δε μικρότερης διάρκειας, με αποτέλεσμα να είναι οικονομικότερη και πιο εύκολα πραγματοποιήσιμη. Δύο μελέτες από το ίδιο εργαστήριο συγκρίνουν την σύντομη (μίας ώρας) μελέτη μεσημβρινού ύπνου με την πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη [137, 138]. Οι μελέτες αυτές, αν και είχαν μερικά μεθοδολογικά προβλήματα [112], καθόρισαν ότι η ευαισθησία της μεθόδου κυμαινόταν από 68 έως 73%, η ειδικότητα από 60 έως 100%, η θετική προγνωστική αξία από 77 έως 100% και η αρνητική προγνωστική αξία από 16 έως 49%. Λόγω της βραχύτερης διάρκειάς της, προβλήματα που θα εμφανίζονταν στο δεύτερο μισό του ύπνου, που σε αρκετά παιδιά είναι πιο έντονα, μπορεί να μην εντοπισθούν. Επειδή πολλά παιδιά δυσκολεύονται να κοιμηθούν το μεσημέρι, έχουν δοκιμασθεί στέρηση ύπνου και χορήγηση καταστολής για τη διευκόλυνση της επέλευσης του ύπνου. Η στέρηση του ύπνου πριν τη μελέτη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ή επιδεινώνει το ΣΑΑΥ [139], και δεν πρέπει να εφαρμόζεται. Όσον αφορά την καταστολή, αυτή επηρεάζει ομάδες μυών του ανώτερου αεραγωγού και μπορεί επίσης να επηρεάζει το αποτέλεσμα της μελέτης. Στην βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί δύο περιπτώσεις παιδιών ηλικίας 2 ετών με ΣΑΑΥ που παρουσίασαν αναπνευστική ανεπάρκεια όταν τους χορηγήθηκε ένυδρος χλωράλη [140]. Ωστόσο, αν και είναι σαφές ότι η καταστολή επιδεινώνει τα παιδιά με ΣΑΑΥ, δεν είναι γνωστό αν μπορεί να προκαλέσει παθολογικά αποτελέσματα στην πολυκαταγραφική μελέτη σε παιδιά που δεν έχουν ΣΑΑΥ. Συμπερασματικά, η πολυκαταγραφική μελέτη κατά την διάρκεια του μεσημβρινού ύπνου φαίνεται να έχει

ικανοποιητική θετική προγνωστική αξία, ώστε τυχόν παθολογικά ευρήματα να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν και τα παιδιά να οδηγούνται σε θεραπεία του ΣΑΑΥ χωρίς να απαιτείται νέα μελέτη κατά την διάρκεια της νύκτας. Όταν όμως τα αποτελέσματα είναι αρνητικά θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με νυκτερινή πολυκαταγραφική μελέτη [141, 142].

Η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι είναι μια μέθοδος οικονομικότερη από εκείνη στο εργαστήριο ύπνου, χρησιμοποιείται δε ευρύτατα στους ενήλικες. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι τα αποτελέσματα της καρδιοαναπνευστικής μελέτης σε συνδυασμό με βιντεοσκόπηση 8 ωρών είναι παρόμοια με εκείνα της πολυκαταγραφικής μελέτης στο εργαστήριο. [143]. Ο Goodwin και οι συνεργάτες αναφέρουν σε καρδιοαναπνευστική μελέτη σε συνδυασμό με σταδιοποίηση του ύπνου αποτελέσματα παρόμοια με εκείνα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο εργαστήριο σε παιδιά ηλικίας 5 έως 12 χρονών. [144]. Τελικά, φαίνεται πως η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι υποεκτιμά τον αριθμό των αποφρακτικών υποπνοιών και υπερεκτιμά τις κεντρικού τύπου άπνοιες [145]. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή της μεθόδου στην κλινική πράξη.

Η μελέτη της καταγραφής του *ηλεκτροκαρδιογραφήματος* βασίζεται στις μεταβολές των διακυμάνσεων της καρδιακής συχνότητας που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών συμβαμάτων και αποτελεί μέθοδο ανίχνευσης για ΣΑΑΥ [146]. Χρειάζονται βεβαίως περαιτέρω μελέτες για την πιστοποίηση της μεθόδου.

Εργαστηριακά, η ανεύρεση πολυκυτταραιμίας και αντιρροπούμενης μεταβολικής αλκάλωσης μπορεί να ενισχύσουν τη διάγνωση σοβαρού ΣΑΑΥ σε παιδιά. Επιπρόσθετα, παχύσαρκα παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για ΣΑΑΥ μπορεί να

εμφανίζουν και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Τελευταία, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη συσχέτιση του συνδρόμου με υποκείμενους μεταβολικούς και γενετικούς παράγοντες κινδύνου [37, 147].

Η πολυκαταγραφική μελέτη σε όλη την διάρκεια του νυκτερινού ύπνου αποτελεί την μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση του συνδρόμου και τον προσδιορισμό της βαρύτητας του, αφού είναι η μόνη μέθοδος που ποσοτικοποιεί τις ανωμαλίες του αερισμού και του ύπνου [148]. Η Αμερικάνικη Ακαδημία της



Εικόνα 8. Εργαστήριο ύπνου

Παιδιατρικής αποδέχεται τη χρήση της ηχογράφησης και βιντεοσκόπησης καθώς και τη χρήση της παλμικής οξυμετρίας σαν ανιχνευτικές μεθόδους για το σύνδρομο. Εντούτοις, εφόσον οι παραπάνω μέθοδοι δεν είναι ενδεικτικές της ύπαρξης του συνδρόμου σε παιδιά με υποψία ύπαρξης ΣΑΑΥ, πρέπει να πραγματοποιείται πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Χρειάζεται κατάλληλος εξοπλισμός και εκπαιδευμένο προσωπικό για την πραγματοποίησή της.

Στη διάρκεια της μελέτης πραγματοποιείται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, προκειμένου να γίνει σταδιοποίηση του ύπνου, ενώ παρακολουθούνται οι αναπνευστικές κινήσεις. Η Αμερικάνικη Ακαδημία της Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine) έχει εκδώσει συγκεκριμένες οδηγίες για τη σταδιοποίηση του ύπνου και τη βαθμολόγηση των αφυπνίσεων και των αναπνευστικών φαινομένων, μετά από αναθεώρηση της βιβλιογραφίας. [149-152]

Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια της πολυκαταγραφικής μελέτης καταγράφονται (εικ. 8, 9, 10):

1. ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα. Οι πρόσφατες συστάσεις της ΑΑΙΥ είναι F4-M1, C4-M1 και O2-M1 με εναλλακτική πρόταση (F3-M2, C4-M1, O2-M1) [149] σε αντίθεση με την παλαιότερη οδηγία της αναφοράς του C3 ή του C4 σε σχέση με το A1 ή A2 [145]

2. κινήσεις των οφθαλμών (ηλεκτροοφθαλμογράφημα) από ηλεκτρόδια τοποθετημένα κοντά στον έξω κανθό των οφθαλμών.

3. το ηλεκτρομυογράφημα της υπογενειδίου περιοχής

4. το ηλεκτροκαρδιογράφημα με μία ή με περισσότερες απαγωγές

5. η αναπνευστική προσπάθεια. Αυτή ελέγχεται με την καταγραφή των κινήσεων του θώρακα και της κοιλίας μέσω ιμάντων και πιεζοηλεκτρικών ζωνών [153] ή καλωδίων. Η διάταση του καλωδίου ή της ζώνης είναι ανάλογη της αναπνευστικής προσπάθειας και οδηγεί σε μεταβολές ηλεκτρικού σήματος, οι οποίες καταγράφονται. Με τον τρόπο αυτό, διαπιστώνεται η παρουσία ή η απουσία αναπνευστικής προσπάθειας και η ύπαρξη παράδοξης αναπνοής. Αν και πρόκειται για ποιοτική μέθοδο, μπορεί να καταγράψει τις αυξομειώσεις στην ένταση της προσπάθειας. Η χρήση τους είναι ευρύτατη στην παιδιατρική, μπορεί να συνδέονται με υπερεκτίμηση της παράδοξης αναπνοής, εντούτοις σήμερα θεωρείται ότι δεν πρέπει να αποτελούν μέθοδο εκλογής [150], συγκρινόμενες με την επαγωγική πληθυσμογραφία [150, 154]. Με την τελευταία μέθοδο, υπολογίζεται η μεταβολή στην ένταση ρεύματος που διαρρέει συμμάτινο αγωγό, ο οποίος τυλίγεται γύρω από το θώρακα και την κοιλιά. Η μέθοδος αυτή καταγραφής της αναπνευστικής προσπάθειας έχει αυξημένο κόστος [155-158]. Η μόνη ποσοτική μέθοδος καταγραφής της αναπνευστικής προσπάθειας είναι η καταγραφή της ενδοοισοφαγικής πίεσης μέσω σωληναρίου με υγρό, με οισοφάγειο μπαλονάκι ή με στέρεο αγωγό που εισάγονται στον κατώτερο οισοφάγο

διαμέσου της ρινός. Η εν λόγω μέθοδος μετρά με ακρίβεια την οισοφαγική πίεση και την αναπνευστική προσπάθεια [141, 142, 159, 160]. Η μέθοδος είναι επεμβατική και δεν χρησιμοποιείται στη συνήθη κλινική πράξη. Είναι, όμως, η μέθοδος εκλογής στην περίπτωση του συνδρόμου απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και για την διαφοροδιάγνωση των κεντρικών από τις αποφρακτικές άπνοιες. Πιέσεις -10 και -20 cm H₂O ή μικρότερες θεωρούνται παθολογικές [142]. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ο παλμικός ενδιάμεσος χρόνος, χωρίς ακόμα να υπάρχει αρκετή εμπειρία στα παιδιά, και η επαγωγική πνευμογραφία. Η καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας είναι απαραίτητη στις πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου στα παιδιά.

6. η ροή του αέρα από τη μύτη και το στόμα μέσω θερμοαντίστασης, αισθητήρα της ρινικής πίεσης, πνευμοταχογράφου ή επαγωγικής πληθυσμογραφίας. Στα παιδιά καλό θα ήταν να υπάρχουν εναλλακτικές μέθοδοι καταγραφής της ροής του αέρα, γιατί μπορεί κάποια από τις μεθόδους να μην είναι εφαρμόσιμη ή να αποτύχει κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η πιο ακριβής μέθοδος θεωρείται ο πνευμοταχογράφος, είναι όμως δύσχρηστος στα παιδιά, γιατί η προσαρμοζόμενη μάσκα δε γίνεται καλά ανεκτή και προκαλεί μεταβολές, τόσο στην αναπνοή, όσο και στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Οι θερμοαντιστάσεις είναι πολύ πιο εύχρηστες και εκτιμούν ταυτόχρονα τη ροή αέρα από τη μύτη και το στόμα, γεγονός που τους δίδει πλεονέκτημα στις περιπτώσεις που τα παιδιά αναπνέουν από το στόμα. Οι αισθητήρες ρινικής πίεσης τείνουν να υπερεκτιμούν το βαθμό ελάττωσης της ροής του αέρα [161, 162]. Τέλος, η επαγωγική πληθυσμογραφία αποτελεί ένα καλό τρόπο εκτίμησης του αναπνεόμενου όγκου, του συγχρονισμού θώρακα κοιλίας κατά την αναπνοή και των άπνοιών-υποπνοιών, αλλά δεν αποτελεί καλή μέθοδο καταγραφής της παράδοξης αναπνοής, που παρατηρείται σε φυσιολογικά παιδιά μέχρι την ηλικία των 30 μηνών [163].

7. ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο μέσω παλμικής οξυμετρίας τύπου κυματομορφής

8. το τελοεκπνευστικό CO₂ (PETCO₂) ή το διαδερμικό CO₂ (PtcCO₂)

9. η θέση του σώματος μέσω αισθητήρα και με άμεση παρατήρηση

10. οι κινήσεις των άκρων (δεξιού και αριστερού ποδιού) διαμέσου ηλεκτρομυογραφήματος της κνήμης

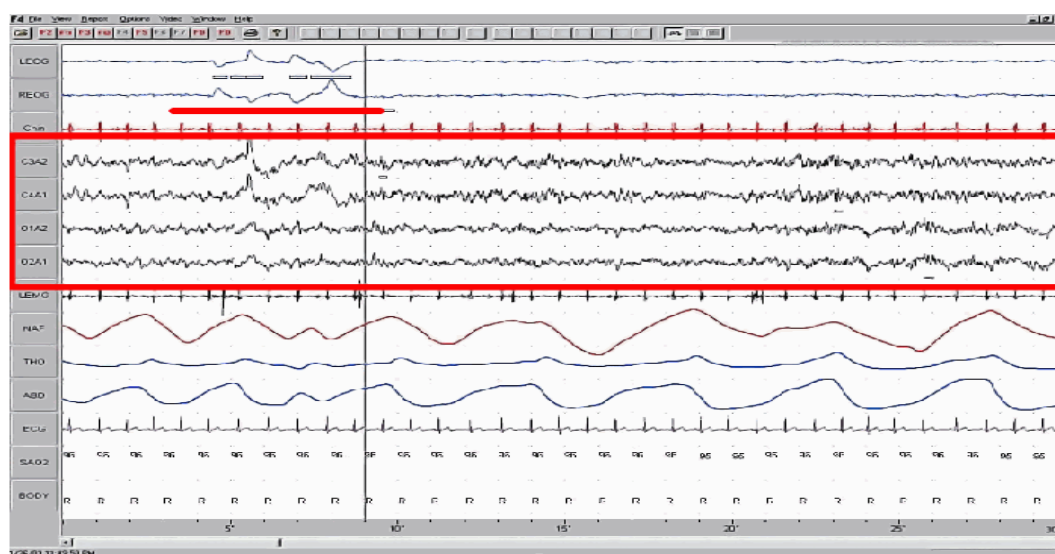
11. το ροχαλητό (συχνότητα και ήχος)

12. η βιντεοσκόπηση με χαμηλό φως και η ηχογράφηση



Εικόνα 9. Αναλύοντας την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Η συνδυασμένη ανάλυση των προηγούμενων παραμέτρων οδηγεί σε ακριβές διαγνωστικό αποτέλεσμα.



Εικόνα 10. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα περιλαμβάνεται στο κόκκινο πλαίσιο, ενώ με την κόκκινη παύλα, σημειώνονται κινήσεις των οφθαλμών (ύπνος REM), ενώ κάτω από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα υπάρχουν οι καταγραφές της ροής του αέρα, των κινήσεων του θώρακα και της κοιλίας, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και της θέσης του σώματος.

β. Ορισμός των αφυπνίσεων

Ως αφύπνιση ορίζεται η αιφνίδια μεταβολή της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής συχνότητας που μπορεί να περιλαμβάνει θ, α και/ή συχνότητες μεγαλύτερες από 16 Hz, αλλά όχι αιχμές, που διαρκούν τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα, με τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα ύπνου να προηγούνται της μεταβολής. Οι αφυπνίσεις μπορεί να είναι αυτόματες ή να σχετίζονται με γεγονότα όπως π.χ. τις παρεμβάσεις του τεχνικού, αναπνευστικά φαινόμενα ή κινήσεις άκρων.

γ. Εκτίμηση του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος και των αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου

Τα αναπνευστικά φαινόμενα μπορεί να οδηγούν σε αύξηση του αριθμού και της διάρκειας των αφυπνίσεων, με αποτέλεσμα κατακερματισμό του ύπνου και διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου. Οι άμεσες συνέπειες των διαταραχών του ύπνου είναι νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως η υπνηλία και η διάσπαση της προσοχής. Εντούτοις, στα παιδιά αυτό δεν παρατηρείται πάντα. Έτσι, παιδιά με ήπιο έως μέτριο ΣΑΑΥ μπορεί να μην έχουν μεταβολή στο δείκτη αφυπνίσεων [164-167]. Επιπρόσθετα, στις ηλεκτροεγκεφαλογραφικές συνέπειες των αναπνευστικών επεισοδίων, κατατάσσονται και μεταβολές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως είναι αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα και αρτηριακή πίεση. Αυτές παρατηρούνται συχνότερα από τις αφυπνίσεις και είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση υποφλοιωδών αφυπνίσεων και την πρόβλεψη νευροαναπτυξιακών διαταραχών ή καρδιαγγειακών επιπλοκών σε παιδιά με ΣΑΑΥ [136, 168].

δ. Παλμικός ενδιάμεσος χρόνος (pulse transit time -PTT)

Ο χρόνος αυτός αναφέρεται στο διάστημα που μεσολαβεί από τη δημιουργία παλμικής πίεσης στην αορτική ρίζα μέχρι την άφιξη της στην περιφέρεια. Υπολογίζεται από το χρόνο που μεσολαβεί ανάμεσα στο κύμα R στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μέχρι την ανίχνευση παλμού στο δάκτυλο με τη χρήση φωτοπληθυσμογραφίας. Ο PTT είναι αντιστρόφως ανάλογος προς την αρτηριακή πίεση. Η αύξηση της πίεσης που συνδέεται με αναπνευστική αφύπνιση έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του PTT [169].

ε. Περιφερειακή αρτηριακή τονομετρία

Η περιφερειακή αρτηριακή τονομετρία (PAT) είναι μια νέα και πολλά υποσχόμενη τεχνική η οποία μετρά το κύμα παλμού με τη χρήση πληθυσμογράφου που περιβάλλει το ένα από τα δάκτυλα εφαρμόζοντας σταθερή πίεση. Η αυξημένη αγγειοσύσπαση, (π.χ. συμπαθητικοτονία), έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του εύρους παλμού. Η PAT παρέχει ένα ευαίσθητο μέτρο των μεταβολών του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια των αφυπνίσεων στον ύπνο. Όπως και ο PTT, έτσι και ο PAT μπορεί να είναι πιο ευαίσθητος στην ανίχνευση αφυπνίσεων στα παιδιά από τις μεταβολές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα [168].

στ. Κυκλική εναλλαγή (Cyclic alternating pattern- CAP)

Ως κυκλική εναλλαγή θεωρούμε ένα φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογραφικό φαινόμενο κατά τη διάρκεια του non-REM ύπνου. Οι μεταβολές της κυκλικής εναλλαγής μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικός δείκτης κατακερματισμού

του ύπνου στη θέση των κλασικά χρησιμοποιούμενων ηλεκτροεγκεφαλογραφικών αφυπνίσεων [170]. Η CAP χαρακτηρίζεται από κυκλικές εναλλαγές των φάσεων «Α» με τις βασικού ρυθμού «Β» φάσεις. Οι φάσεις Α είναι τριών τύπων: Α1, που αντιπροσωπεύουν αργή, συγχρονισμένη δραστηριότητα, και Α2 και Α3 που αφορούν σε σταδιακά λιγότερο συγχρονισμένη δραστηριότητα. Τα τμήματα του non-REM ύπνου χωρίς CAP αναφέρονται ως non-CAP. Στα παιδιά, 2 μελέτες δείχνουν μεγαλύτερη σταθερότητα της CAP σε φυσιολογικά παιδιά σε σύγκριση με παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό και παιδιά με ΣΑΑΥ [171, 172]. Χρειάζονται όμως κι άλλες μελέτες προκειμένου να διευκρινιστεί η σημασία της CAP στην καθημερινή κλινική πράξη.

ζ. Ανίχνευση αναπνευστικών φαινομένων στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Ανίχνευση απνοιών. Ο προτεινόμενος αισθητήρας για την ανίχνευση απνοιών είναι ένας στοματοφαρυγγικός ανιχνευτής διαφοράς θερμοκρασίας (θερμοαντίσταση ή θερμίστορ).



Εικόνα 11. Μικρός ασθενής έτοιμος για πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Εναλλακτικά, ένας μετατροπέας πίεσης αέρα ρινός, το $P_{ET}CO_2$ και η επαγωγική πληθυσμογραφία μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όταν ο παραπάνω αισθητήρας είναι αναξιόπιστος ή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Ανίχνευση υποπνοιών. Ο προτεινόμενος αισθητήρας για την αναγνώριση των υποπνοιών είναι ένας μετατροπέας πίεσης ρινός. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο στοματοφαρυγγικός ανιχνευτής διαφοράς θερμοκρασίας.

Αναπνευστική προσπάθεια. Η μόνη ποσοτική μέθοδος για την καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας είναι η οισοφαγική μανομετρία μέσω σωληναρίου με υγρό, που καταλήγει σε οισοφάγειο μπαλονάκι αλλά είναι επεμβατική και καθίσταται δύσχρηστη στην καθ' ημέρα πράξη. Άλλη έμμεση μέθοδος είναι η επαγωγική πληθυσμογραφία. Συνηθέστερα στα παιδιά και στους ενηλίκους, οι κινήσεις του θώρακα και της κοιλιάς καταγράφονται με τη βοήθεια ελαστικών ζωνών [153] που τοποθετούνται στο θώρακα και την κοιλιά, οι οποίες περιέχουν πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους ή καλώδιο τοποθετημένο σιγμοειδώς, που μπορεί να διαταθεί. Αν και πρόκειται για ποιοτική μέθοδο, μπορεί να καταγράψει τις αυξομειώσεις στην ένταση της προσπάθειας.

Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης. Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η παλμική οξυμετρία. Είναι μέθοδος απλή, αξιόπιστη και δίδει αναπαραγώγιμα αποτελέσματα. Μπορεί να επηρεάζεται εντούτοις από την κίνηση, την πίεση διήθησης, το φως, το βερνίκι νυχιών, τη μεθαιμοσφαιρίνη, την καρβοξυαιμοσφαιρίνη, τη δρεπανοκυττάρωση και την κακή τοποθέτηση του αισθητήρα [173]. Η τιμή του κορεσμού που υπολογίζεται αφορά αίμα από τους πνεύμονες με χρονοκαθυστέρηση από τους πνεύμονες στον ιστό, που στα παιδιά είναι περίπου 5 δευτερόλεπτα. Η ρύθμιση του χρόνου λήψεως σήματος σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μειώνει την πιθανότητα λάθους, αλλά αποτυγχάνει να αναδείξει βραχείας διάρκειας αποκορεσμούς. Στα παιδιά που ο αριθμός των αποκορεσμών μπορεί να είναι σημαντικός, οι μικρότεροι χρόνοι λήψεως τιμών είναι επιθυμητοί. Στα παιδιά, οι

φυσιολογικές βασικές τιμές κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ποικίλλουν από 95% έως 100%, με κατώτερες τιμές έως 84% με 86% και ο αριθμός των αποκορεσμών πάνω από 4% ανά ώρα μπορεί να ποικίλλει από 0 έως 2,6 ανά ώρα. Αν και μικροί αποκορεσμοί (90- 93%) είναι σχετικά συχνοί στα παιδιά κατά τον ύπνο, μπορεί αυτοί να συνδέονται με πτωχή σχολική απόδοση [174].

Κυψελιδικός αερισμός. Αυτός μπορεί να εκτιμηθεί από το τελοεκπνευστικό CO₂ (P_{ET}CO₂) ή το τριχοειδικό (P_{tc}TCO₂) διοξείδιο του άνθρακα [149] μέσω καπνόμετρου. Οι μετρήσεις μπορεί να επηρεάζονται από κακή τοποθέτηση του αισθητήρα, υψηλές αναπνευστικές συχνότητες χωρίς σταθερά επίπεδα εκπνεόμενου CO₂, στοματική αναπνοή, συνύπαρξη οξυγόνου και απόφραξη του οργάνου από εκκρίσεις ή υγρασία. Ο υποαερισμός είναι συχνός σε παιδιά με σύνδρομο Down και ΣΑΑΥ ή παιδιά παχύσαρκα με ΣΑΑΥ.

η. Αναπνευστικές παράμετροι στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Αποφρακτική άπνοια: χαρακτηρίζεται η απουσία ροής αέρα από την μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Αξιολογείται η πτώση >90% του σήματος της ροής αέρα για >90% του όλου επεισοδίου, συγκρινόμενου με τη βασική γραμμή του σήματος προ του επεισοδίου, ενώ υπάρχει αναπνευστική προσπάθεια κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Επειδή τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα από τους ενηλίκους και παρουσιάζουν αποκορεσμούς της αιμοσφαιρίνης ακόμα και με μικρής διάρκειας άπνοιες, όλα τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας διάρκειας ίσης ή μεγαλύτερης από 2 αναπνευστικούς κύκλους θεωρούνται ως κλινικά σημαντικά [175]. Συχνά τα επεισόδια απόφραξης συνοδεύονται από παράδοξη αναπνοή. Η διάρκεια της άπνοιας

υπολογίζεται από το τέλος της φυσιολογικής αναπνοής μέχρι την αρχή της πρώτης αναπνοής που επιτυγχάνει ροή αέρα ίση με τη ροή προ του φαινομένου.

Μικτή άπνοια: Είναι συνδυασμός κεντρικών και αποφρακτικών επεισοδίων. Συνήθως η κεντρική άπνοια προηγείται και η ανάκτηση της αναπνευστικής προσπάθειας συνοδεύεται από απόφραξη του αεραγωγού (άπνοια ή υπόπνοια). Αξιολογείται όταν το σήμα ροής αέρα εκπληρώνει τα κριτήρια διάρκειας και πτώσης για αποφρακτική άπνοια, χωρίς όμως αναπνευστική προσπάθεια στην αρχή του επεισοδίου, με αναπνευστική προσπάθεια στο τέλος του επεισοδίου.

Κεντρική άπνοια: Ως τέτοια χαρακτηρίζεται η απουσία ροής από την μύτη και το στόμα, με ταυτόχρονη απουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Αξιολογείται το επεισόδιο που δε συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια και το οποίο χαρακτηρίζεται από ένα από τα επόμενα: α) το επεισόδιο έχει διάρκεια τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα ή β) το επεισόδιο διαρκεί τουλάχιστον δύο αναπνευστικούς κύκλους και συνοδεύεται από αφύπνιση ή αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης $>3\%$ ή βραδυκαρδία. Οι κεντρικές άπνοιες είναι συχνές στα βρέφη και τα παιδιά, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια του ύπνου REM [176]. Η κλινική σημασία των κεντρικών απνοιών είναι αμφίβολη [177], εκτός αν είναι πολύ συχνές, συνοδεύονται από παρατεταμένες διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων ή εάν ο ασθενής έχει διαταραχές από το ΚΝΣ (π.χ. δυσπλασία Arnold-Chiari).

Υπόπνοια: Αξιολογείται πτώση του σήματος ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα $> 50\%$ συγκρινόμενου με τη βασική γραμμή του σήματος προ του επεισοδίου για τουλάχιστον 90% της διάρκειας του επεισοδίου. Επιπρόσθετα, το επεισόδιο πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον δύο αναπνευστικούς κύκλους και πρέπει να

συνοδεύεται από αφύπνιση ή αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο ή ίσο από 3%. Συχνά τα επεισόδια μερικής απόφραξης συνοδεύονται από παράδοξη αναπνοή.

Αφύπνιση συνδεδεμένη με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια:

Αξιολογείται επεισόδιο που συνοδεύεται από ροχαλητό, θορυβώδη αναπνοή, αύξηση σε $P_{ET}CO_2$ ή $P_{tc}CO_2$ ή αυξημένο έργο αναπνοής επισκοπικά, ενώ διαρκεί τουλάχιστον δύο αναπνευστικούς κύκλους, αν ακολουθούν ένα από τα επόμενα: α) διακριτή ελάττωση του σήματος ροής αέρα από το στόμα και τη μύτη, που όμως δε φτάνει το 50% ή β) υπάρχει προοδευτική αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας κατά τη διάρκεια του επεισοδίου.

Υποαερισμός: Αξιολογείται όταν για περισσότερο από 25% του συνολικού χρόνου ύπνου ανευρίσκεται $CO_2 \geq 50$ mm Hg μετρημένο με τους αισθητήρες $P_{tc}CO_2$ και $PETCO_2$.

Αποκορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης: Αξιολογείται πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση με 3%. Ταυτόχρονη παρακολούθηση του σφυγμικού κύματος επιτρέπει την εξαίρεση των καταγραφωμένων ψευδών αποκορεσμών. Επίσης, υπολογίζεται ο συνολικός χρόνος κατά τον οποίο ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι μικρότερος του 95%, του 90% και του 85%.

Σύνδρομο απόφραξης ανώτερου αεραγωγού: Μία αναπνευστική διαταραχή του ύπνου που συνοδεύεται από ροχαλητό και προκαλεί υπέρμετρη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, εξαιτίας των αφυπνίσεων και του κατακερματισμού του ύπνου.

Δείκτης απνοιών: Μέσος αριθμός αποφρακτικών και/ή κεντρικών απνοιών ανά ώρα ύπνου.

Δείκτης αποφρακτικών απνοιών: Μέσος αριθμός αποφρακτικών απνοιών ανά ώρα ύπνου.

Δείκτης υποπνοιών: Μέσος αριθμός υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

Δείκτης απνοιών- υποπνοιών (*Apnea-hypopnea index -AHI*): Μέσος αριθμός αποφρακτικών απνοιών, μικτών απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

Η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται σύμφωνα με καθορισμένα πρότυπα [178], και η καταγραφή των αφυπνίσεων σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Διαταραχών Ύπνου [179].

θ. Ενδείξεις πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι μέθοδος αναφοράς για την διάγνωση του ΣΑΑΥ, έχει δε ένδειξη στις ακόλουθες περιπτώσεις [178]:

- Σε παιδιά των οποίων οι γονείς αναφέρουν συμπτώματα διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, προκειμένου να διαφοροδιαγνωσθεί το ΣΑΑΥ από το πρωτοπαθές ροχαλητό.
- Σε παιδιά που παρουσιάζουν υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία, πνευμονική καρδιά, πολυκυτταραιμία και καθυστέρηση της σωματικής αύξησης που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια. Η ένδειξη ισχυροποιείται αν τα παιδιά ροχαλίζουν.
- Σε παιδιά που η παρατήρηση των κλινικών τους συμπτωμάτων (άπνοιες, αναπνευστική δυσχέρεια και παράδοξη αναπνοή), άμεσα από ειδικό, ή με κινηματογράφηση, κάνει πιθανή την διάγνωση του ΣΑΑΥ.
- Όταν ο ιατρός δεν είναι βέβαιος ότι το παιδί απαιτεί ιδιαίτερη παρακολούθηση μετεγχειρητικά [180]. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι: ηλικία μικρότερη των 2 ετών, δείκτης

απνοιών-υποπνοιών μεγαλύτερος από 10, ελάχιστο SpO₂ μικρότερο από 70% και υποκείμενα νευρομυϊκά νοσήματα ή κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες [181-184].

- Σε παιδιά με λαρυγγομαλάκυνση των οποίων τα συμπτώματα (σιγμός ή αναπνευστικό έργο) επιδεινώνονται κατά την διάρκεια του ύπνου, ή παρουσιάζουν ανεπαρκή σωματική ανάπτυξη ή πνευμονική καρδιά [185]
- Σε παχύσαρκα παιδιά που παρουσιάζουν ανεξήγητη υπερκαπνία την ημέρα, χρόνιο ροχαλητό, αυξημένο έργο αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου, διαταραγμένο ύπνο, υπνηλία την ημέρα, πολυερυθραιμία ή πνευμονική καρδιά [114, 186].
- Σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία και συμπτώματα ΣΑΑΥ ή συχνές θρομβωτικές κρίσεις στη διάρκεια του ύπνου [187, 188].
- Σε παιδιά με ΣΑΑΥ που κρίθηκε απαραίτητη η εφαρμογή του CPAP, για τη ρύθμισή του.
- Σε παιδιά με επιμένοντα συμπτώματα ΣΑΑΥ μετά την αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή, οπότε και ενδείκνυται επανάληψη της πολυκαταγραφικής μελέτης. Επιπλέον, σε παιδιά μικρότερα του 1 έτους ή παιδιά με βαρύ ΣΑΑΥ και σε παχύσαρκα παιδιά που η θεραπεία που επιλέχθηκε είναι η απώλεια βάρους [118].

Συμπερασματικά, η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η μόνη διαγνωστική τεχνική που ποσοτικοποιεί τις ανωμαλίες της αναπνοής και του ύπνου, που απαντώνται στα σύνδρομα διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [122] και είναι η μέθοδος αναφοράς για την διάγνωση του ΣΑΑΥ. Μπορεί, με αντικειμενικά

κριτήρια, να προσδιορίσει την βαρύτητα του ΣΑΑΥ, των διαταραχών του ύπνου και της ανταλλαγής των αερίων που το συνοδεύουν [122]. Ωστόσο, αν και είναι γενικά παραδεκτό ότι τα παιδιά με έντονα παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών του ΣΑΑΥ, δεν υπάρχουν μελέτες που να συσχετίζουν τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου με την εμφάνιση επιπλοκών [189]. Όλα τα παιδιά δεν εμφανίζουν τις επιπλοκές του συνδρόμου, ακόμα κι αν έχουν βαρύ ΣΑΑΥ. Είναι γνωστό ότι δείκτης απνοιών ίσος με 1 είναι στατιστικά το όριο του φυσιολογικού (η 97^η εκατοστιαία θέση για τον φυσιολογικό ασυμπτωματικό πληθυσμό) [190], αλλά δεν γνωρίζουμε ποιο είναι το όριο που διαχωρίζει το κλινικά σημαντικό σύνδρομο.

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος διαταραχών, από το πρωτοπαθές ροχαλητό και το σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού έως τον αποφρακτικό υποαερισμό και το ΣΑΑΥ [189]. Παράμετροι που να προσδιορίζουν αυτές τις καταστάσεις δεν έχουν καθορισθεί. Δεν έχουν επίσης ορισθεί φυσιολογικές τιμές για ορισμένες βασικές παραμέτρους όπως οι υπόπνοιες [191], η παράδοξη αναπνοή [192], και οι διακυμάνσεις της οισοφαγικής πίεσης [193]. Επιπλέον, δεν υπάρχουν αντικειμενικά κριτήρια που προκύπτουν από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου που να καθορίζουν με σαφήνεια ποια παιδιά θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία και ποια όχι, ή σε ποια παιδιά η θεραπεία μπορεί να αναβληθεί. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να προσδιορισθεί η κλινική σημασία των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου [178].

Καθώς λοιπόν προκύπτουν τα παραπάνω προβλήματα κατά τη διάγνωση του συνδρόμου με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, γίνεται φανερό πως θα έπρεπε

κανείς ίσως να στραφεί, όπως συμβαίνει και με άλλες νόσους, στη θεώρηση ενός συνδυασμού κριτηρίων (κλινικών συμπτωμάτων, παραμέτρων από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και εργαστηριακών ευρημάτων). Τα κριτήρια αυτά θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε *μείζονα* και *ελάσσονα*. Το ροχαλητό (παρουσία δυνατού ροχαλητού τουλάχιστον 3 νύχτες την εβδομάδα θα έπρεπε να αποτελεί *μείζον* κριτήριο. Άλλα τέτοια κριτήρια είναι οι παράμετροι της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, καθώς και ένας αριθμός συμπτωμάτων που συνδέονται με το σύνδρομο, π.χ. επίκτητες μαθησιακές δυσκολίες, προβλήματα συμπεριφοράς όπως υπερκινητικότητα και διάσπαση προσοχής, ημερήσια υπνηλία, ενούρηση, υπέρταση και παχυσαρκία. Στα *ελάσσονα κριτήρια* θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν η CRP, η HDL και η LDL, τα επίπεδα ινσουλίνης, καθώς επίσης και το ιστορικό υποτροπιάζουσών μέσων ωτιτίδων ή συχνών λοιμώξεων του αναπνευστικού. Επιπρόσθετα, κριτήρια θα πρέπει να είναι η υπερτροφία των παρισθμίων αμυγδαλών και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις. Χρειάζονται, όπως είναι ευνόητο, περισσότερες μελέτες επί του θέματος, πριν τέτοια κριτήρια θεσπισθούν, με απώτερο στόχο την καλύτερη και πληρέστερη διερεύνηση των παιδιών με ΣΑΑΥ που θα ωφελούνταν από θεραπεία του. Τα παραπάνω ισχύουν σε παιδιά χωρίς εμφανή νευρομυικά, κρανιοπροσωπικά ή γενετικά σύνδρομα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Επιπλοκές του ΣΑΑΥ

Από την αρχική αναγνώριση και περιγραφή του ΣΑΑΥ στα παιδιά έγινε αντιληπτό ότι συσχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές όπως ανεπαρκή σωματική αύξηση, πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά, καθώς και νευροαναπτυξιακές διαταραχές [93]. Τα τελευταία χρόνια σπάνια παρατηρούνται περιπτώσεις καθυστέρησης της αύξησης λόγω της έγκαιρης διάγνωσης των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή βελτιώνεται ο ρυθμός αύξησης ακόμα και στα παχύσαρκα παιδιά [107]. Φαίνεται ότι ο κυριότερος παράγοντας που είναι υπεύθυνος για την μετεγχειρητική αύξηση του βάρους είναι η ελάττωση του έργου της αναπνοής.

Υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης (και σπανιότερα υπέρταση) έχουν περιγραφεί στα παιδιά με ΣΑΑΥ, η οποία διατηρείται και κατά την εγρήγορση [75, 194]. Παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό που παραπέμπονται για διερεύνηση στο εργαστήριο ύπνου έχουν ως ομάδα υψηλότερη αρτηριακή πίεση σε σχέση με φυσιολογικά παιδιά [195], το ιστορικό ροχαλητού όμως δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υψηλή αρτηριακή πίεση στο γενικό πληθυσμό παιδιών [196].

Αρκετές αναφορές περιπτώσεων στη βιβλιογραφία περιγράφουν παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ τα οποία εμφάνισαν *δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια* (πνευμονική καρδιά) πιθανόν εξαιτίας των νυκτερινών επεισοδίων υποξαιμίας και της σύσπασης του πνευμονικού αγγειακού δικτύου που αυτά προκαλούν [197, 198]. Μελέτες που χρησιμοποίησαν ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία και υπερηχοκαρδιογραφία ανίχνευσαν

ελάττωση του όγκου παλμού της δεξιάς κοιλίας αλλά και αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας [199, 200].

Νέα δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία συσχετίζεται με μεταβολές που είναι δυνατόν να τα προδιαθέτουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την ενηλικίωση. Η αποφρακτική άπνοια- υπόπνοια κατά την παιδική ηλικία έχει συσχετισθεί με χρόνια φλεγμονή (υψηλότερες τιμές C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) [3, 201], μεταβολικές διαταραχές (υψηλότερες τιμές ινσουλίνης, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων) [202], μεταβολές του τοιχώματος των αγγείων [203, 204] αλλά και του μυοκαρδίου [109]. Ενώ στο παρελθόν είχε δοθεί έμφαση στην ανάπτυξη δεξιάς κοιλιακής υπερτροφίας, τώρα γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στη μάζα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας και στο δείκτη απνοιών-υποπνοιών [109].

Αναφέρεται, επίσης, αυξημένη συχνότητα *νευροαναπτυξιακών διαταραχών* όπως μαθησιακές δυσκολίες και πτωχή σχολική επίδοση, προβλήματα συμπεριφοράς, σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής, ενώ ημερήσια υπνηλία και υπερκινητικότητα είναι μερικές ακόμη πιθανές επιπλοκές του ΣΑΑΥ στα παιδιά [205, 206]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι εκτός από τα παιδιά με ΣΑΑΥ και εκείνα με πρωτοπαθές ροχαλητό έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών της συμπεριφοράς και της ανάπτυξης [207]. Είναι άγνωστο εάν οι διαταραχές αυτές είναι πλήρως αναστρέψιμες μετά την θεραπεία.

A. Επιπτώσεις του ΣΑAY

Από την αρχική αναγνώριση και περιγραφή του ΣΑAY στα παιδιά έγινε κατανοητό ότι συνδέεται με επιπλοκές που αφορούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, το μεταβολισμό και τη σωματική ανάπτυξη, γεγονός που τελικά έχει ως αποτέλεσμα κακή ποιότητα ζωής. Σε αυτές τις επιπλοκές φαίνεται πως οδηγούν η διαλείπουσα υποξία, και η υπερκαπνία, οι μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης, καθώς και οι αφυπνίσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο.

α. Επιπλοκές του κατακερματισμού του ύπνου στα παιδιά

Αν και δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες στα παιδιά, φαίνεται από μελέτες ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της διαταραχής του ύπνου ή της ελάττωσής του και του μεγέθους των συμπεριφορικών διαταραχών [120, 131, 206, 208]. Η υπερκινητικότητα και η διάσπαση προσοχής συνδέονται με ανήσυχο ύπνο και η βελτίωση του ύπνου έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της συμπεριφοράς. Η οξεία στέρηση ύπνου για μία νύχτα συνδέεται με διάσπαση προσοχής [100] και η παρατεταμένη στέρηση του ύπνου για επτά νύχτες έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επίταση της διάσπασης προσοχής και επιθετική συμπεριφορά [101]. Εντούτοις, φαίνεται ότι είναι ο κατακερματισμός του ύπνου παρά η συνολική διάρκεια του ύπνου ο παράγοντας που παίζει το σημαντικότερο ρόλο στις διαταραχές της συμπεριφοράς. Με άλλα λόγια, ο κατακερματισμός του ύπνου, όπως σημειώνεται στο παιδιατρικό ΣΑAY και σε άλλες διαταραχές όπως το σύνδρομο περιοδικών κινήσεων των ποδιών, μπορεί να προάγει τη μειωμένη σχολική απόδοση κατά τη διάρκεια της μέρας [209, 210].

β. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

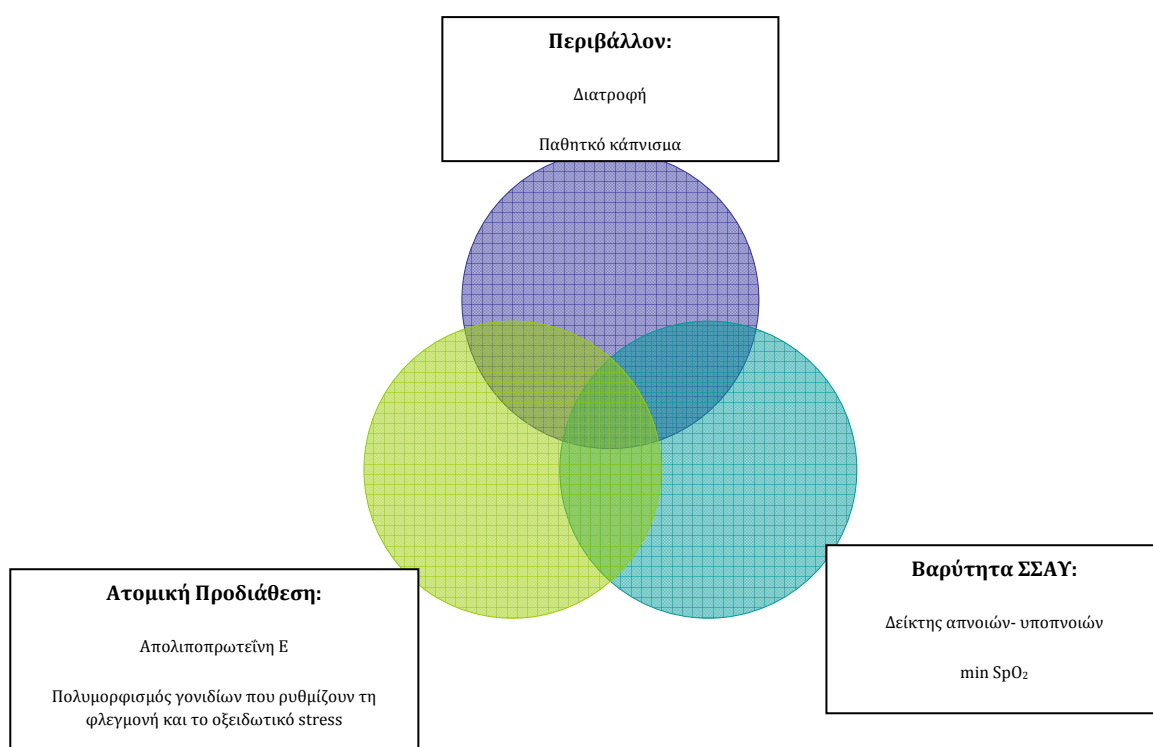
Οι νευροαναπτυξιακές και συμπεριφορικές διαταραχές όπως και η μειωμένη σχολική απόδοση είναι πλέον καλά περιγραφόμενες και τεκμηριωμένες συνέπειες του ΣΑΑΥ στα παιδιά [92, 131, 132, 211-213]. Έχουν διαπιστωθεί συσχετίσεις ανάμεσα στο ΣΑΑΥ και το σύνδρομο υπερκινητικότητας και διάσπασης προσοχής, όπως επίσης και τις μαθησιακές διαταραχές [207, 208, 214-218]. Επιπρόσθετα, οι γονείς αναφέρουν ημερήσια υπνηλία, υπερκινητικότητα και επιθετική συμπεριφορά, αν και σε μικρότερο βαθμό, σε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό, χωρίς την ύπαρξη ΣΑΑΥ [102-106]. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι δεν αναπτύσσουν μαθησιακές διαταραχές όλα τα παιδιά με ΣΑΑΥ, εύρημα που σημαίνει ότι στην πρόκλησή τους συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες.

Μελέτη των Crabtree, Mehl και συνεργατών συσχετίζει τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) με αυξημένη ευαισθησία στην ανάπτυξη νευροαναπτυξιακών διαταραχών [106]. Σήμερα, γίνεται προσπάθεια αναγνώρισης του ρόλου της φλεγμονής σε παχύσαρκα παιδιά, τα οποία είναι επιρρεπή σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές και ΣΑΑΥ. Αν και η παχυσαρκία αποτελεί περισσότερο δείκτη παρά αίτιο χαμηλής ακαδημαϊκής απόδοσης [219-222], είναι σημαντικό να τονισθεί ότι τόσο η παχυσαρκία όσο και το ΣΑΑΥ είναι συστηματικές φλεγμονώδεις νόσοι [1, 223-225]. Από μελέτη παιδιών σχολικής ηλικίας με και χωρίς ροχαλητό προκύπτει ότι όταν το ΣΑΑΥ συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα CRP, η πιθανότητα για μειωμένη σχολική απόδοση είναι σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [226]. Επομένως, τα επίπεδα της CRP θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν πιθανός δείκτης για την εμφάνιση μαθησιακών διαταραχών σε παιδιά με ΣΑΑΥ.

Συζητείται, επίσης, στη βιβλιογραφία ο ρόλος της απολιποπρωτεΐνης E [227]. Αυτή έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Alzheimer, καρδιαγγειακών νοσημάτων και αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο σε ενήλικες. [228, 229]. Βρέθηκε πως η απολιποπρωτεΐνη e4 υπάρχει κυρίως σε παιδιά με ΣΑΑΥ που εμφάνισαν μειωμένες μαθησιακές επιδόσεις [227]. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η θρέψη (π.χ. μητρικός θηλασμός [230], διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων), οι υποτροπιάζουσες ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, η έκθεση σε καπνό τσιγάρου, η φυσική δραστηριότητα και η ένταση της πνευματικής δραστηριότητας, ενδεχομένως επηρεάζουν τόσο την πιθανότητα για εμφάνιση ΣΑΑΥ, καθώς επίσης και μεταβάλλουν την προδιάθεση στις επιπτώσεις του ΣΑΑΥ [225, 230]. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βαρύτητας της νόσου και πιθανών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων όσον αφορά την πιθανότητα νευρογνωσιακών διαταραχών φαίνονται στην Εικόνα 12.

Μετά από αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση, παρατηρείται βελτίωση της συμπεριφοράς και της ικανότητας για μάθηση [91, 164, 231-233]. Δεν είναι ακόμα γνωστό με βεβαιότητα αν η διάρκεια του ΣΑΑΥ προ της θεραπείας του επηρεάζει την αναστρεψιμότητα των συνεπειών του μετά από τη θεραπευτική του αντιμετώπιση. Μπορεί κανείς να υποθέσει ότι όσο μεγαλύτερη η διάρκεια της νόσου, τόσο λιγότερο αναστρέψιμες είναι οι επιπτώσεις της. Ομοίως, η ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου πιθανόν παίζει ρόλο τόσο στη συχνότητα και βαρύτητα των επιπλοκών, όσο και στην αναστρεψιμότητά τους μετά από θεραπεία. Επιπλέον, καθώς η παχυσαρκία έχει επίσης συσχετισθεί με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, είναι αυτονόητο πως όταν αυτή συνυπάρχει με το ΣΑΑΥ, τότε η βελτίωση των διαταραχών αυτών μετά από θεραπεία δεν είναι τόσο εμφανής.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το σύνδρομο δρα αρνητικά στο ΚΝΣ δεν είναι ακόμα καλά κατανοητοί. Πιθανότατα, ο κατακερματισμός του ύπνου σε συνδυασμό με την διαλείπουσα νυχτερινή υποξία που χαρακτηρίζουν το ΣΑΑΥ μεταβάλλουν το νευροχημικό υπόστρωμα του φλοιού του εγκεφάλου με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του [234, 235] και ενδεχομένως την απώλεια νευρικών κυττάρων [236].



Εικόνα 12. Αλληλεπιδράσεις ΣΑΑΥ, περιβάλλοντος και γενετικών παραγόντων όσον αφορά την ανάπτυξη νευρογνωσιακών διαταραχών [237].

γ. Ποιότητα ζωής

Φαίνεται ότι τόσο το ΣΑΑΥ όσο και η παχυσαρκία έχουν επίπτωση στην ποιότητα της ζωής των παιδιών, ιδιαίτερα δε όταν οι καταστάσεις αυτές συνυπάρχουν. Αυτό προκύπτει και από το γεγονός ότι η ποιότητα ζωής βελτιώνεται μετά από τη θεραπεία του συνδρόμου. Καθώς ο κατακερματισμός του ύπνου προκαλεί αυξημένη κόπωση, μπορεί να οδηγεί σε ευερεθιστότητα, κακή διάθεση, ελαττωμένη προσοχή, και μείωση του ενδιαφέροντος στις καθημερινές δραστηριότητες, προβλήματα που μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις σχέσεις του παιδιού με την οικογένεια, το σχολείο, τους φίλους [238].

δ. Ημερήσια υπνηλία

Η συχνότητα της ημερήσιας υπνηλίας στα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν είναι γνωστή, καθώς οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στην παρατήρηση των γονέων, αφού τα παιδιά δεν παραπονιούνται για αυτή. Αρχικά, η συχνότητα αυτή υπολογίζονταν γύρω στο 7% των παιδιών που ελέγχονταν για πιθανό ΣΑΑΥ [239]. Εντούτοις, σε πιο πρόσφατες μελέτες με ερωτηματολόγια που περιείχαν συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με συμπεριφορές που σχετίζονται με ημερήσια υπνηλία ανεβάζουν το εν λόγω ποσοστό σε 40- 50% [240]. Όταν αυτή καταγράφεται με αντικειμενικά κριτήρια, περίπου 13- 20% των παιδιών που πληρούσαν τα κριτήρια για ΣΑΑΥ εμφάνιζαν ημερήσια υπνηλία [241]. Επιπρόσθετα, η παρουσία παχυσαρκίας φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ημερήσιας υπνηλίας [241].

Όπως προκύπτει από μελέτη περισσότερων από 600 παιδιών και 300 ενηλίκων από τους Tauman et al, το ποσοστό των αυτόματων αφυπνίσεων ελαττώνεται καθώς αυξάνεται το ποσοστό των αφυπνίσεων που σχετίζεται με αναπνευστικά φαινόμενα

[166, 242]. Αυτό καταδεικνύει την προσπάθεια για διατήρηση της ομοιόστασης του ύπνου σε παιδιά και ενήλικες με μείωση του αριθμού των μη αναπνευστικών αφυπνίσεων. Παρόλα αυτά, όταν ο δείκτης απνοιών υποπνοιών φτάσει ένα συγκεκριμένο επίπεδο, διαφορετικό στα παιδιά από τους ενήλικες, η υπνηλία αρχίζει να εκδηλώνεται.

ε. Μεταβολικό σύνδρομο, αντίσταση στην ινσουλίνη

Ο όρος «*μεταβολικό σύνδρομο*» χρησιμοποιείται για την περιγραφή ενός συνόλου καταστάσεων που περιλαμβάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και την παχυσαρκία. Ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου μπορεί να φτάνει το 50% σε παιδιά παχύσαρκα και ο κίνδυνος αυτός αυξάνει ανά 0,5 για κάθε μονάδα αύξησης του Δείκτη Μάζας Σώματος [243]. Αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος κατά την παιδική ηλικία είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή [244]. Στους ενήλικες, το ΣΑΑΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου [245]. Στα παχύσαρκα- όχι όμως και στα φυσιολογικού βάρους- παιδιά, το ΣΑΑΥ είναι σημαντικός παράγοντας αντίστασης στην ινσουλίνη και διαταραχής των λιπιδίων του αίματος [246, 247]. Όταν η παχυσαρκία και το ΣΑΑΥ συνυπάρχουν, οι δύο διαταραχές δρουν αθροιστικά και ο κίνδυνος μεταβολικών διαταραχών αυξάνει σημαντικά. Σε μελέτη ενηλίκων, η παρουσία ΣΑΑΥ εξαπλασίασε τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με ενήλικες χωρίς ΣΑΑΥ [248]. Ομοίως έχει αναφερθεί η ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος σε παιδιά με παχυσαρκία και ΣΑΑΥ.

Τέλος, από μελέτες σε ενήλικες, φαίνεται πως το ΣΑΑΥ επιδρά στα επίπεδα της λεπτίνης, η οποία παράγεται στο λιπώδη ιστό και συμμετέχει στη ρύθμιση της όρεξης, του ύπνου, του μεταβολισμού και της ρύθμισης της αναπνοής [249]. Στα παιδιά, τέτοια συσχέτιση δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί [246].

στ. Διαταραχές σωματικής αύξησης

Αν και οι αρχικές περιγραφές του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στα παιδιά περιλάμβαναν ένα δυσανάλογο αριθμό παιδιών με ανεπαρκή αύξηση, αυτό δεν ισχύει πλέον σήμερα, καθώς το ποσοστό των παιδιών με ΣΑΑΥ που εμφανίζουν ανεπαρκή σωματική αύξηση είναι 5% ή και λιγότερο. Σ' αυτό ρόλο σίγουρα έχει παίξει η έγκαιρη διάγνωση της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Παρόλα αυτά, ακόμα και παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης του βάρους μετά από θεραπεία του συνδρόμου [250]. Υποστηρίζεται ότι ο κυριότερος παράγοντας που είναι υπεύθυνος για την μετεγχειρητική αύξηση του βάρους είναι η ελάττωση του έργου της αναπνοής. Μηχανισμοί που πιθανώς εξηγούν την ανεπαρκή αύξηση σε παιδιά με ΣΑΑΥ είναι η ελάττωση των επιπέδων του insulin-like growth factor-I, πρωτεΐνες δεσμευτικές του insulin-like growth factor και ίσως διαταραχές απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης [251].

ζ. Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Το ΣΑΑΥ στα παιδιά, όπως και στους ενήλικες, συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αύξηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας λόγω της αγγειοσύσπασης που προκαλεί η υποξία είναι μια

βαριά επιπλοκή, η οποία είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά [252]. Σήμερα τέτοιες επιπλοκές δεν παρατηρούνται τόσο συχνά, πιθανόν λόγω της έγκαιρης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Ηπιότερες όμως μορφές πνευμονικής καρδιάς που διαδράμουν ασυμπτωματικά είναι συχνότερες.

Έχουν πλέον περιγραφεί στα παιδιά με ΣΑΑΥ αλλαγές στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες [109, 253] και αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης [254]. Στους ενηλίκους, η υπέρταση έχει αποδοθεί στην αύξηση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος. Αυτή είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης κατεχολαμινών και ενδοθηλίνης, λόγω των μεταβολών στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, εξαιτίας της περιοδικής υποξίας που παρατηρείται κατά την διάρκεια του ύπνου [255-262]. Ενδεχομένως, κατά την διάρκεια των απνοιών παρατηρείται αύξηση του συμπαθητικού τόνου, η οποία παραμένει και κατά την εγρήγορση [259]. Η αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ενδεικτική αυξημένου μεταφορτίου, που βρέθηκε στα παιδιά με ΣΑΑΥ [263] ίσως υποδηλώνει την ανάπτυξη συστηματικής υπέρτασης στα παιδιά αυτά. Συστηματική υπέρταση και μάλιστα αύξηση της διαστολικής πίεσης έχει περιγραφεί στα παιδιά με ΣΑΑΥ [75, 264-266], η οποία διατηρείται και κατά την εγρήγορση [75, 195]. Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σχετίζονται με το δείκτη άπνοιας- υπόπνοιας και το δείκτη μάζας σώματος. Υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης παρατηρούνται και στα παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό σε σχέση με παιδιά που δεν εμφανίζουν ροχαλητό [75].

Η διαλείπουσα υποξία κατά τη διάρκεια του ύπνου που συνοδεύει το ΣΑΑΥ στα παιδιά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των πνευμονικών αρτηριακών πιέσεων, τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του ύπνου, γεγονός που μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάποιου βαθμού δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Εντούτοις, η

συχνότητα της πνευμονικής υπέρτασης στο ΣΑΑΥ των παιδιών δεν έχει μελετηθεί συστηματικά [199], οπότε δεν είναι γνωστό ποιοι παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ύπνο ευθύνονται για αυτή τη συσχέτιση.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την πιθανή ανάπτυξη δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε παιδιά με ΣΑΑΥ, υπόθεση που ενισχύεται από την αύξηση στο αίμα διαφόρων μορίων προσκόλλησης. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι αποτέλεσμα έναρξης φλεγμονωδών διεργασιών στα αγγεία. Πολλές είναι οι μελέτες που εμπλέκουν τοπική και συστηματική φλεγμονή στην παθοφυσιολογία ενός αρχικά θεωρούμενου κυρίως ανατομικού προβλήματος. Η CRP που έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο αποτελεί επίσης αξιόπιστο δείκτη συστηματικής φλεγμονής. Σε αρκετές μελέτες, η συγκέντρωση στο πλάσμα της CRP αυξάνει ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους με ΣΑΑΥ, ακόμα και μετά τη διόρθωση για το δείκτη μάζας σώματος [201, 267]. Αυτό όμως δεν ισχύει σε Ελληνόπουλα με αποφρακτική άπνοια ίσως εξαιτίας γενετικών παραγόντων [268].

Στους ενήλικες, ακόμα και το ήπιο ΣΑΑΥ [AHI (1-10)] έχει συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό. Μεταξύ άλλων, η συστηματική υπέρταση, η χρόνια φλεγμονή, και οι μεταβολικές διαταραχές, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και οι μεταβολές στη δομή και λειτουργία του μυοκαρδίου έχουν ενοχοποιηθεί για την αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιαγγειακής νόσου και ΣΑΑΥ. Παρόμοιες διαταραχές έχουν περιγραφεί ακόμη και σε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό.

B. Παθογένεια των καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΑΑΥ

α. ΣΑΑΥ και αγγειακός παράγοντας αύξησης του ενδοθηλίου

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι, καθώς το ΣΑΑΥ σχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές, πιθανόν να υπάρχουν κοινοί μηχανισμοί που προκαλούν τις παραπάνω επιπλοκές, οι οποίοι έχουν ως κοινό υπόβαθρο διεργασίες συστηματικής φλεγμονής. Με την υπόθεση ότι το ΣΑΑΥ οδηγεί στις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις διαμέσου της έκθεσης στη διαλείπουσα υποξαιμία και της επίπτωσής του στην αρχιτεκτονική του ύπνου, το ενδιαφέρον της βιβλιογραφίας στο θέμα στράφηκε προς την κατεύθυνση της κατανόησης των δρόμων που προάγουν τη φλεγμονή.

Ένας από τους μηχανισμούς που φαίνεται να ενέχονται στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΑΑΥ είναι η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, λόγω της διαλείπουσας υποξίας. Το τελικό αποτέλεσμα των μηχανισμών αυτών είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η προαγωγή της αθηρωμάτωσης. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι συγκροτήματα ατόμων με ασύζευκτα ηλεκτρόνια που αντιδρούν πολύ εύκολα με τα νουκλεϊκά οξέα, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Εμποδίζουν, έτσι, το μεταβολισμό των κυττάρων και προκαλούν, κατά συνέπεια, κυτταρική βλάβη. Όταν υπάρχει περίσσεια ελευθέρων ριζών που θέτει σε δοκιμασία τα αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού, τότε η κατάσταση αυτή περιγράφεται ως “οξειδωτικό stress”. Η παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα στα βιολογικά συστήματα. Αυτό που υπολογίζεται είναι διάφοροι βιολογικοί δείκτες που αποτελούν προϊόντα της επίδρασης του οξειδωτικού stress σε βιομόρια. Επιπλέον, μπορεί να προσδιορισθεί η δραστηριότητα του αμυντικού συστήματος ενάντια στην οξείδωση, με τον προσδιορισμό ενζύμων,

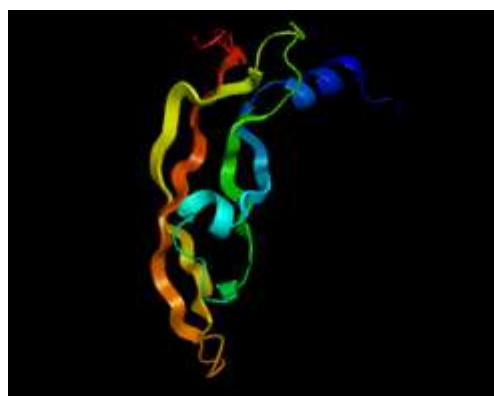
μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών του πλάσματος και της μελατονίνης, που είναι γνωστό πως είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς ενδογενείς παράγοντες εξουδετέρωσης ελευθέρων ριζών.

Η βλάβη λόγω παραγωγής ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια ιδιαίτερα της επαναιμάτωσης μετά από διάστημα υποξίας έχει μελετηθεί στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και μετά από διάφορες χειρουργικές πράξεις, όπου σχετίζεται κλινικά με την έκβαση των μυοκαρδιακών εμφράκτων. Ελεύθερες ρίζες ανιχνεύονται μέσα σε μερικά λεπτά μετά από την αποκατάσταση της κυκλοφορίας στην ισχαιμο καρδιά. Έκθεση του μυοκαρδίου σε ισχαιμία/ επαναιμάτωση είχε σαν αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ιστού του μυοκαρδίου, που αποδόθηκε σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Η έκθεση του μυοκαρδίου σε εξωγενείς ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είχε σαν αποτέλεσμα δυσλειτουργία του μυοκαρδίου παρόμοια με αυτή που προκλήθηκε από ισχαιμία/ επαναιμάτωση. Έτσι, η προληπτική χορήγηση αναστολέων των ελευθέρων ριζών όπως είναι η καταλάση και η SOD ελαττώνει το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών κατά την επαναιμάτωση και μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου.

Είναι πλέον καλά κατανοητό ότι η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που επάγεται από την υποξία επάγει μια διαφοροποιημένη έκφραση ειδικών γονιδίων, που έχει σαν αποτέλεσμα φυσιολογικές και μερικές φορές και παθολογικές συνέπειες. Η προέλευση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου μπορεί να είναι από τις κύριες πηγές τους, δηλαδή τα μιτοχόνδρια, τα λευκοκύτταρα ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα ή εξαιτίας της υποξαιμίας/ επανοξυγόνωσης. Η έκφραση αυτών των γονιδίων εξαρτάται από την ενεργοποίηση των ευαίσθητων στην υποξία μεταβολικών οδών και των μεταγραφόμενων παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες που ενεργοποιούνται από την υποξία είναι ο hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), ο nuclear factor kappa B (NFκB),

ο activator protein-1 (AP-1), ο early growth response-1 (EGR-1), ο nuclear factor-interleukin-6 (NF-IL6) και ο Sp-1.

Ο HIF-1 είναι ο κύριος ρυθμιστής μιας σειράς γονιδίων και εκφράζεται στα περισσότερα, αν όχι σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών ως απάντηση στην υποξία. Επάγει τη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες προάγουν την προσαρμογή σε συνθήκες μειωμένης διάθεσης οξυγόνου. Αυτές συμμετέχουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στην αγγειογένεση, στην αντιδραστικότητα και αναδόμηση των αγγείων, την κυτταρική διήθηση και την επιβίωση των κυττάρων. Μέχρι στιγμής, πάνω από 30 πρωτεϊνικά παράγωγα των γονιδίων- στόχων του HIF-1 έχουν περιγραφεί. Αυτά περιλαμβάνουν τον αγγειακό παράγοντα ανάπτυξης του ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor (VEGF)- εικ. 13) και τον υποδοχέα του FLT-1, που είναι ένας 1B αδρενεργικός υποδοχέας, την ενδοθηλίνη 1, την αιμοξυγενάση, τον TGF- β 3, γλυκολυτικά ένζυμα όπως για παράδειγμα την αλδολάση A, την αλδολάση C, την ενολάση 1, τη γλυκεραλδεϋδ-3-φωσφορική δευδρογονάση, τις εξωκινάσες 1 και 2, τους μεταφορείς γλυκόζης 1 και 3, την ερυθροποιητίνη, τη συνθάση του νιτρικού οξειδίου και πολλά ακόμα.



Εικόνα 13. Κρυσταλλική δομή της Βαμίνης, μορφή VEGF από δηλητήριο φιδιού.

Η αυξημένη έκφραση του VEGF επισυμβαίνει μετά από υποξία με την επαγωγή της μεταγραφής του γονιδίου του, μέσω της δέσμευσης του hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) σε ένα ενεργοποιούμενο κατά την υποξία στοιχείο στην περιοχή 5 του γονιδίου του VEGF. Ο αγγειακός παράγοντας ανάπτυξης του

ενδοθηλίου (VEGF) είναι μία κυτοκίνη που μπορεί να συνεισφέρει στη διαδικασία της αθηρογένεσης και την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Η σύνθεση του παράγοντα αυτού προάγεται από την υποξία και την ιστική φλεγμονή. Πρόκειται για ένα μιτογόνο παράγοντα ειδικό για τα κύτταρα του ενδοθηλίου ο οποίος προάγει την αγγειογένεση [269]. Ακόμη, αποτελεί παράγοντα δεσμευτικό της ηπαρίνης που δρα ειδικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα δια μέσου υποδοχέων της κινάσης της τυροσίνης της μεμβράνης των κυττάρων και συμμετέχει στη ρύθμιση δημιουργίας θρόμβων. Πολλοί τύποι κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, εκκρίνουν VEGF [270]. Μπορεί να χρησιμεύει ως δείκτης υποτροπής όγκου ή ως προγνωστικός παράγοντας [271].

Η έκφραση του VEGF επάγεται *in vivo* σε διάφορα μοντέλα ισχαιμίας του εγκεφάλου, της καρδιάς, των πνευμόνων καθώς επίσης και σε ορισμένους όγκους. Ακόμα και μικρές μεταβολές στη μερική πίεση του οξυγόνου εντός φυσιολογικών ορίων μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές μεταβολές στην έκφραση του γονιδίου αυτού. Αν και η κυτταρική έκφραση του VEGF ενεργοποιείται από την τοπική υποξία, αμφιλεγόμενα αποτελέσματα αναφέρθηκαν πάνω στις επιδράσεις της συστηματικής υποξαιμίας στον κυκλοφορούντα VEGF. Ο Maloney και οι συνεργάτες δεν παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα VEGF σε άτομα που εκτέθηκαν σε υποβαρική υποξία [272]. Ομοίως, αρκετοί ερευνητές ανέφεραν αμετάβλητα επίπεδα VEGF παρά την έκθεση σε διαφορετικού βαθμού είτε βραχείας είτε μακροχρόνιας υποξίας [273]. Αντιθέτως, τα επίπεδα του VEGF ήταν αυξημένα στον ορό ποντικών σε πειραματικά προκαλούμενη υποξία. Στις περισσότερες μελέτες, η μέτρηση του VEGF έχει γίνει σε ορό αντί σε πλάσμα, μέτρηση που δεν αντικατοπτρίζει τη σύνθεσή του σε περιφερειακούς ιστούς. Καθώς ο VEGF εκκρίνεται από αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα κατά τη διαδικασία της παραγωγής θρόμβου, η συγκέντρωσή του στον

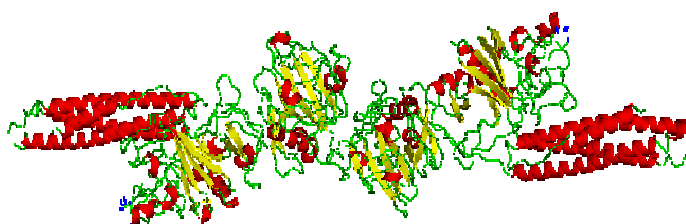
ορό είναι υψηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη συγκέντρωση στο πλάσμα. Συνεπώς, ο VEGF του πλάσματος μπορεί να αντικατοπτρίζει πιο πιστά τον κυκλοφορούντα VEGF [274]. Η υποξία μπορεί να ενέχεται στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νόσων δια μέσου της αυξημένης έκφρασης του VEGF στις αθηροσκληρωτικές βλάβες.

Το ΣΑΑΥ είναι μια συχνή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα υποξία και κυψελιδικό υποαερισμό. Πολλοί ερευνητές αναφέρουν αυξημένα επίπεδα VEGF σε ασθενείς με διαλείπουσα υποξία εξαιτίας ΣΑΑΥ [3, 275-277]. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ με ρινική συνεχή θετική πίεση (continuous positive airway pressure) ή της συνοδού υποξαιμίας με χορήγηση οξυγόνου συνοδεύεται από σημαντική μείωση των πρωινών επιπέδων του VEGF [277, 278]. Εντούτοις, υπάρχουν και μελέτες που αναφέρουν παρόμοια επίπεδα του VEGF σε ενήλικες με και χωρίς ΣΑΑΥ [279]. Υψηλότερα επίπεδα του VEGF έχουν βρεθεί σε παιδιά με ΣΑΑΥ (apnea index >5 επεισόδια ανά ώρα) σε σχέση με μάρτυρες σε μία και μόνη μελέτη που περιλάμβανε παιδιά και ενήλικες [3]. *Θα ήταν λοιπόν σκόπιμο να μελετηθεί περαιτέρω η επίδραση της διαλείπουσας υποξίας του ΣΑΑΥ παιδιών στα επίπεδα του VEGF.*

β. ΣΣΑΥ και ινωδογόνο

Με βάση επιδημιολογικά δεδομένα, ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει θρόμβωση εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Υπάρχει υψηλή θετική συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις του ινωδογόνου και το ΣΑΑΥ. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι επίπεδα ινωδογόνου πάνω από την 50^η εκατοστιαία θέση (300 mg/dL) σχετίζονταν με υψηλότερη συχνότητα ήπιου ΣΑΑΥ (AHI >5) και ακόμη υψηλότερη συχνότητα σοβαρού ΣΑΑΥ (AHI >40).

Συγκεντρώσεις ινωδογόνου >350 mg/dL σχετίζονταν με συχνότερη εμφάνιση βαριάς μορφής ΣΑΑΥ.



Η συγκόλληση αιμοπεταλίων, τα επίπεδα του αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου

Εικόνα 14. Κρυσταλλική δομή τμήματος ινικής, που συντίθεται από το ινωδογόνο. Οι α αλυσοι απεικονίζονται με κόκκινο, ενώ οι β αλυσοι με κίτρινο χρώμα.

και του ινωδογόνου είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και ελαττώνονται μετά από θεραπεία με συνεχή ρινική θετική πίεση στον αεραγωγό (CPAP) [280]. Όπως παρατήρησαν ο Chin και οι συνεργάτες του, έναρξη θεραπείας με CPAP, αποτρέπει την πρωινή αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου που επισυμβαίνει σε ενήλικες ασθενείς με ΣΑΑΥ. Το ινωδογόνο προάγει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο δια μέσου οδού εξαρτώμενης από τα ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) [281]. Η βελτίωση των επιπέδων του ινωδογόνου, καθώς και των ICAM-1 και της E- σελεκτίνης μετά τη θεραπεία με CPAP μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΣΑΑΥ έχει παρατηρηθεί ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα συμπλεγμάτων θρομβίνης- αντιθρομβίνης και D-dimer.

Πολλοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο ΣΑΑΥ και την αυξημένη τάση προς θρόμβωση. Αρχικά, η απελευθέρωση υπεροξειδίων από τα ουδετερόφιλα στους ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορεί να είναι υπέρμετρη. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO και την ευόδωση της δημιουργίας θρόμβου. Έπειτα, τα επίπεδα των κατεχολαμινών είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των

αδρενεργικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων και την ευόδωση της συγκόλλησης. Τρίτον, η ίδια η υπέρταση έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Τέλος, φαίνεται πως υπάρχει γενετική προδιάθεση προς αυξημένη θρόμβωση σε υποομάδα ασθενών με ΣΑΑΥ.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η δημιουργία θρόμβων και αθηρωματικών πλακών ενέχεται στην καρδιαγγειακή νόσο. Μελέτες των επιπέδων ινωδογόνου αποδεικνύουν προοπτική του συσχετίση με την ανάπτυξη εγκεφαλικών, στεφανιαίας νόσου καθώς και με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα [282]. Από μελέτες προκύπτει ότι ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιαγγειακή νόσο, παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου. Η ανεξάρτητη συσχέτιση του ινωδογόνου με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν εξίσου ισχυρή με τη συσχέτιση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας με τη χοληστερόλη του αίματος. Επίσης, έχει τεκμηριωθεί σαφής συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου με την ανάπτυξη εγκεφαλικών και εμφράγματος του μυοκαρδίου, η οποία ήταν σταθερή ακόμα και όταν λαμβάνονταν υπ' όψιν η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα χοληστερόλης του αίματος και το κάπνισμα [282]. Ακόμη, υπάρχει σαφής συσχέτιση των επιπέδων του ινωδογόνου με το κάπνισμα. Τέλος, το ίδιο το ινωδογόνο φαίνεται ότι σχετίζεται με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Έτσι, εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη χοληστερόλη του πλάσματος και το κάπνισμα και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του πλάσματος.

Είναι λοιπόν φανερό ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες για την καρδιαγγειακή νόσο. Ακόμα και με τη συνύπαρξη των κυριότερων παραγόντων κινδύνου (ηλικία, συστολική αρτηριακή πίεση, αιματοκρίτης, επίπεδα χοληστερόλης, βάρος, κάπνισμα, επίπεδα

γλυκόζης, καρδιακή διάταση και υπερτροφία αριστερής κοιλίας εμφανή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα), τα επίπεδα ινωδογόνου είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής νόσου.

Η αναγνώριση του ινωδογόνου ως σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στην καρδιαγγειακή νόσο από επιδημιολογικές μελέτες μπορεί να αντανάκλα την υπερπηκτικότητα και την αυξημένη γλοιότητα του αίματος, ιδιαίτερα σε άτομα με κακή κυκλοφορία λόγω υπερλιπιδαιμίας, υπέρτασης ή ελαττωμένης ανοχής στη γλυκόζη. Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου επηρεάζουν τη συγκόλληση αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την τάση για θρόμβωση σε αγγεία με σοβαρές αθηρωματικές βλάβες.

Φαίνεται ότι κάποιες από τις επιδράσεις των γνωστών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο μεσολαβούνται από τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου. Είναι γνωστό για παράδειγμα ότι η διακοπή καπνίσματος οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου. Είναι ενδιαφέρον το εύρημα ότι μέτρα για τον έλεγχο κλασικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλούν ταυτόχρονη μείωση στα επίπεδα του ινωδογόνου.

Επομένως, τα επίπεδα του ινωδογόνου αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στους ενήλικες εξίσου σημαντικό με τους ήδη γνωστούς και αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το κάπνισμα, τα επίπεδα χοληστερόλης και η υπέρταση. *Θα ήταν λοιπόν χρήσιμη η μέτρηση των τιμών ινωδογόνου σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Η τυχόν αύξησή τους στα παιδιά αυτά θα αποτελούσε ενδεχομένως έναν έμμεσο δείκτη νοσηρότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά την ενηλικίωση.*

γ. ΣΑΑΥ και μόρια προσκόλλησης

Σε φυσιολογική κατάσταση, τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επικαλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων είναι απαραίτητα για την αγγειακή ομοιόσταση. Σχηματίζουν έναν κυτταρικό φραγμό, διατηρούν μία μη θρομβούμενη επιφάνεια, ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο και εμποδίζουν την ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων. Εντούτοις, η επαναδιήθηση/ επανοξυγόνωση που ακολουθεί την περίοδο υποξίας ενεργοποιεί μία ποικιλία κυττάρων, περιλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και των λευκοκυττάρων και προάγει φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Καθώς αυτά τα κύτταρα ενεργοποιούνται, (είτε μέσω υποξίας/ επαναιμάτωσης ή άμεσα λόγω φλεγμονωδών κυτοκινών όπως TNF-α, IL-1, IL-6 και IFN-γ), εκφράζουν μόρια προσκόλλησης τα οποία με τη σειρά τους έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένες αλληλεπιδράσεις ενδοθηλιακών κυττάρων/ λευκοκυττάρων και προσκόλληση στα αγγειακά τοιχώματα, προκαλώντας την έναρξη των διαδικασιών της αθηρογένεσης.

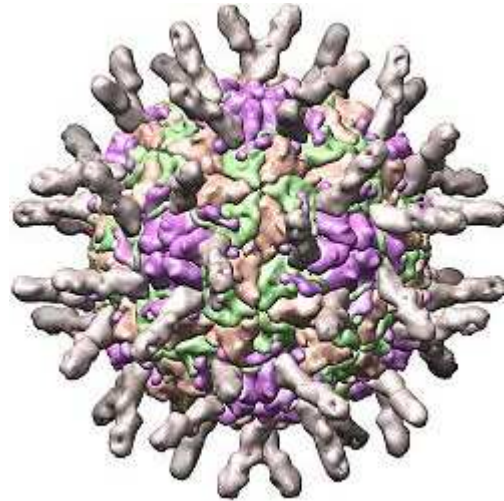
Οι αλληλεπιδράσεις αυτές των ενδοθηλιακών κυττάρων/ λευκοκυττάρων ακολουθούν μία αλληλουχία τριών ανεξάρτητων σταδίων: της επιβράδυνσης της ροής, της σταθερής προσκόλλησης και της μετανάστευσης. Όσον αφορά στην επιβράδυνση, αυτή χαρακτηρίζεται από την ελάττωση της ροής των λευκοκυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος, γεγονός που διευκολύνει τη σύνδεσή τους στο ενδοθήλιο. Η επιβράδυνση των λευκοκυττάρων, για την οποία μεσολαβητές είναι οι σελεκτίνες, επιτρέπει την αλληλεπίδρασή τους με διαμεσολαβητές φλεγμονής που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων και λευκοκυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα τη σταθερή προσκόλληση μεταξύ τους διαμέσου μορίων προσκόλλησης. Στην προσκόλληση αυτή συμμετέχουν οι ιντεγκρίνες (CD18/CD11) πάνω στα λευκοκύτταρα και οι υποδοχείς της

υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών (ενδοκυττάρια μόρια προσκόλλησης και αγγειακά μόρια προσκόλλησης -ICAMs και VCAMs) επάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Την προσκόλληση λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων ακολουθεί η μετανάστευση των λευκοκυττάρων από τα τριχοειδή στο διάμεσο ιστό όπου και απελευθερώνουν λυτικά ένζυμα και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου [283].

Οι σελεκτίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες προσκόλλησης που μεσολαβούν στην επιβράδυνση των κυττάρων. Οι σελεκτίνες διακρίνονται σε σελεκτίνες L, P και E, ανάλογα με τα κύτταρα στα οποία για πρώτη φορά παρατηρήθηκαν. Η L- σελεκτίνη (CD62L) εκφράζεται κυρίως σε λευκοκύτταρα και δεσμεύει ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η E- σελεκτίνη (CD62E) παράγεται αποκλειστικά από ενδοθηλιακά κύτταρα που ενεργοποιούνται από κυτοκίνες και συνδέεται με τους υποδοχείς της στην επιφάνεια λευκοκυττάρων. Η P- σελεκτίνη (CD62P) βρίσκεται αποθηκευμένη σε κοκκία μέσα σε αιμοπετάλια (α- κοκκία) και ενδοθηλιακά κύτταρα (σωμάτια Weibel Palade) και εκφράζεται μόνο μετά από ενεργοποίηση με κυτοκίνες. Έτσι, οι E και P σελεκτίνες αυξάνονται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων, συνδέονται με τους υποδοχείς τους πάνω στα λευκοκύτταρα, τις L- σελεκτίνες.

Οι β- ιντεγκρίνες είναι ετεροδιμερείς πρωτεΐνες που αποτελούνται από διακριτές α υποομάδες που υποδιαίρονται ανάλογα με τη β υποομάδα που διαθέτουν. Οι ιντεγκρίνες των λευκοκυττάρων παρουσιάζονται με τρία ετεροδιμερή μόρια. Οι α υποομάδες περιλαμβάνουν τις CD11a, CD11b και CD11c και η β υποομάδα είναι η CD18. Οι β- ιντεγκρίνες αποτελούν μεσολαβητές της σταθερής προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαμέσου σύνδεσης με ICAMs.

Τα πιο σημαντικά μόρια προσκόλλησης κατά τις αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρων/ ενδοθηλιακών κυττάρων είναι τα ICAMs. Το ICAM-1 (CD54) (εικ. 15) αυξάνεται σημαντικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα σαν απάντηση στην υποξία και σε διαμεσολαβητές φλεγμονής, όπως είναι για παράδειγμα ο TNF-α. Πρόκειται για τον κύριο μεσολαβητή της σταθερής προσκόλλησης πολυμορφοπύρηνων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαμέσου CD11b/CD18, CD11c/CD18 και CD11a/CD18 αντίστοιχα.



Όπως προκύπτει από μελέτες, τα μόρια **Εικόνα 15.** Το ICAM-1 (CD54) προσκόλλησης παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Έχει βρεθεί αυξημένο ποσοστό έκφρασης των CD15 (ειδικός υποδοχέας των σελεκτινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα) και των CD11c (ειδικός υποδοχέας για το ICAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα) σε μονοκύτταρα ασθενών με ΣΑΑΥ. Μπορεί λοιπόν κανείς να υποθέσει ότι η αυξημένη επιβράδυνση και η σταθερή προσκόλληση των λευκοκυττάρων ενέχονται στη παθογένεση των επιπλοκών του ΣΑΑΥ. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα μονοκύτταρα των ασθενών με ΣΑΑΥ προσκολλώνται πολύ πιο έντονα σε μη ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα σε καλλιέργειες κυττάρων, γεγονός που ενισχύει την παραπάνω υπόθεση. Φαίνεται επίσης πως η αυξημένη έκφραση των CD15 σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της υποξίας. Έτσι, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση των CD15 μετά από έκθεση των μονοκυττάρων υγιών μαρτύρων σε υποξία *in vitro* [284]. Η θεραπεία με CPAP ελάττωσε το ποσοστό της έκφρασης των CD15 και CD11c, ελάττωσε τη βασική παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου

από τα μονοκύτταρα CD11c και επέτεινε τις αλληλεπιδράσεις των μονοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων σε καλλιέργειες.

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην κυκλοφορία ασθενών με ΣΑΑΥ [285, 286]. Η αυξημένη έκφραση των μορίων αυτών αντικατοπτρίζει ενεργοποίηση του ενδοθηλίου. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συγκέντρωση των ICAM-1, VCAM-1, L- σελεκτίνης και E- σελεκτίνης, γεγονός που συνεπάγεται ενεργοποίηση του ενδοθηλίου αυτών των ασθενών. Σε μελέτη ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο και με ή χωρίς ΣΑΑΥ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση των ICAM-1, VCAM-1, και E- σελεκτίνης στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, όχι όμως και της L-σελεκτίνης [287]. Οι παραπάνω μελέτες αναφέρονται σε ενήλικες, θέτουν όμως ερωτηματικά για το τι συμβαίνει σε παιδιά με ΣΑΑΥ, όσον αφορά στα μόρια προσκόλλησης. *Συνεπώς, περισσότερα ερευνητικά δεδομένα απαιτούνται σχετικά με την έκφραση των μορίων προσκόλλησης σε παιδιά με άπνοια στον ύπνο.*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Θεραπεία του ΣΑΑΥ

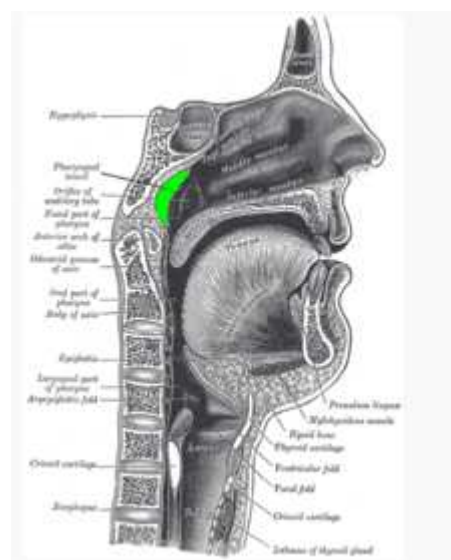
Το ΣΑΑΥ στα παιδιά σχετίζεται συχνότερα με αδενοειδείς εκβλαστήσεις και υπερτροφία παρισθμίων αμυγδαλών, ακόμα και όταν είναι παρούσα παχυσαρκία. Έτσι, η κλασική θεραπεία για το ΣΑΑΥ είναι η χειρουργική αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρισθμίων αμυγδαλών (αδενοτομή -αμυγδαλεκτομή - ΑΑΕ). Πρόσφατα όμως, έχει γίνει προφανές ότι τα πρότερα θεωρούμενα ευνοϊκά αποτελέσματα μιας τέτοιας επέμβασης δεν είναι τελικά και τόσο ευνοϊκά [288-291], ιδιαίτερα σε εκείνα τα παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ ή με παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, το ποσοστό του παραμένοντος μετά από επέμβαση ήπιου ΣΑΑΥ ανέρχεται σε 45- 50%, ενώ ένα 20-25% των παιδιών εμφανίζει μέτριο προς βαρύ ΣΑΑΥ ακόμη και μετά την επέμβαση.

Καθώς η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι το κύριο εργαλείο για τη διάγνωση του συνδρόμου, είναι σκόπιμο αυτή να πραγματοποιείται σε παιδιά με υπόνοια για το σύνδρομο, όπως αναλύθηκε παραπάνω. Εντούτοις, δεν είναι σαφώς καθορισμένο το όριο των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα παιδιά με ΣΑΑΥ που είναι κλινικά σημαντικό. Είναι, συνεπώς, πολλές φορές δύσκολο να αποφασισθεί αν ένα παιδί με ήπιας μορφής ΣΑΑΥ πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία. Ο βασικός δείκτης που χρησιμοποιείται για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων είναι ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (ΔΑΑΥ) δηλ. ο αριθμός αποφρακτικών και μεικτών απνοιών καθώς και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου [292]. Οι προτεινόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις του ΣΑΑΥ στα παιδιά είναι η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή, η χρήση ρινικών κορτικοστεροειδών

και η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στον αεραγωγό, ενώ προσωρινή ανακούφιση μπορεί να προσφέρει η χορήγηση O₂.

Α. Αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή

Η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του μέτριου-σοβαρού ΣΑΑΥ (ΔΑΑΥ > 5 επεισόδια/ώρα) στα παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών ή/και αμυγδαλών είναι η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή [293]. Μετά την επέμβαση παρατηρείται υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων και βελτίωση των ευρημάτων της



Εικόνα 16. Η θέση των αδενοειδών εκβλαστησεων (πράσινο χρώμα).

πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου [118]. Για το ΣΑΑΥ, μεγαλύτερη σημασία έχει το σχετικό μέγεθος και η κατασκευή του ανώτερου αεραγωγού κι όχι τόσο το απόλυτο μέγεθος του ιστού των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Στο παρελθόν είχε προταθεί η αδενοτομή μόνη ως θεραπεία για ορισμένα τουλάχιστον παιδιά με ΣΑΑΥ [294]. Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι πολλά από τα παιδιά που υποβλήθηκαν μόνο σε αδενοτομή, στη συνέχεια αναγκαστικά υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή γιατί τα συμπτώματα επέμεναν [97].

Φαίνεται πως το 93-97% των παιδιών με ΣΑΑΥ βελτιώνεται μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή ενώ στο 50- 80% των παιδιών η επέμβαση οδηγεί σε πλήρη θεραπεία του συνδρόμου [293]. Η αποτελεσματικότητα της επέμβασης σχετίζεται με την βαρύτητα του ΣΑΑΥ και τους υποκείμενους



Εικόνα 17.

Παρασκευάσματα
αμυγδαλεκτομής

παράγοντες κινδύνου. Παιδιά με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας μεγαλύτερο από 19 [118] ή παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [295] έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εξακολουθούν να εμφανίζουν μετά την επέμβαση παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, τις

περισσότερες φορές όμως με ηπιότερα ευρήματα. Όμως πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ακόμη και τα παχύσαρκα παιδιά παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου μετεγχειρητικά [290], ενώ επιπλέον παρατηρείται σημαντική ελάττωση του επιπέδου της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων [296].

Οι επιπλοκές της επέμβασης είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν αιμορραγία, απόφραξη του αεραγωγού, στένωση του ρινοφάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, ναυτία και εμετούς, πόνο, φλεγμονή, αφυδάτωση, πυρετό και υπνηλία [184, 297]. Η θνησιμότητα ανέρχεται σε 1/4000 έως 1/27000 [298], ενώ η νοσηρότητα 8-34% [183, 184, 299-302]. Η μικρή ηλικία (<2 ετών), οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, η υποτονία, η ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη, η πνευμονική καρδιά, η υπερβολική παχυσαρκία, το ιστορικό προωρότητας και το βαρύ ΣΑΑΥ προδιαθέτουν στην εμφάνιση επιπλοκών κατά την επέμβαση [184, 300, 301]. Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν στενή παρακολούθηση μετά την επέμβαση για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών.

Β. Τοπικά ρινικά κορτικοστεροειδή

Τα τοπικά ρινικά κορτικοστεροειδή έχουν χορηγηθεί σε παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ, όπως τεκμηριώνεται από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ($\Delta\text{ΑΑΥ} = 1\text{-}5$ επεισόδια/ώρα) και άρα χωρίς ένδειξη χειρουργικής επέμβασης, τα οποία όμως εμφανίζουν σημαντικά συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο [303-305]. Χορηγούμενα για διάστημα 4-6 εβδομάδων, βελτιώνουν τα συμπτώματα και τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης, ενώ τα ευεργετικά τους αποτελέσματα φαίνεται ότι οφείλονται σε μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων, αλλά και της χρόνιας φλεγμονής του ρινικού βλενογόνου [306].

Γ. Συνεχής ρινική θετική πίεση στον αεραγωγό (CPAP)

Το CPAP στα παιδιά δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής.

Η χρήση του ενδείκνυται σε εκείνα με συνεχιζόμενα συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας και ευρήματα στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, παρά την αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή και τη χρήση ρινικών κορτικοστεροειδών [293].

Ιδιαίτερη ένδειξη για χρήση θετικής ρινικής πίεσης έχουν τα παιδιά με δείκτη μάζας σώματος συμβατό με παχυσαρκία, όταν δεν



Εικόνα 18. Μηχάνημα CPAP

ανταποκρίνονται στα υπόλοιπα θεραπευτικά μέτρα, όπως και εκείνα με νευρομυϊκά νοσήματα και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες [237] [307, 308].. Επίσης, ένδειξη υπάρχει όταν η αδενοειδεκτομή/ αμυγδαλεκτομή αντενδείκνυνται για ιατρικούς

λόγους. Η τιμή του ΔΑΑΥ πάνω από την οποία συνιστάται η χρήση θετικής ρινικής πίεσης στα παιδιά δεν έχει προσδιορισθεί όμως η νοσηρότητα η σχετιζόμενη με τη διαταραχή φαίνεται να αυξάνει για τιμές μεγαλύτερες των 5 επεισοδίων/ώρα [309].

Το CPAP μπορεί να εφαρμοσθεί σε βρέφη και παιδιά όλων των ηλικιών [307, 308, 310, 311] καθώς πλέον κυκλοφορούν ρινικές προσωπίδες για όλες τις ηλικίες. Συνήθως είναι δυνατή η εκπαίδευση του μικρού ασθενούς και των γονέων του στη σωστή εφαρμογή της συσκευής [307], αλλά η συμμόρφωση των παιδιών στην καθημερινή τοποθέτηση είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα στην συνέχεια [307, 308].



Εικόνα 19. Εφαρμογή του CPAP

Υποπλασία του μέσου προσώπου έχει αναφερθεί με την παρατεταμένη χρήση του, κυρίως σε παιδιά με νευρομυϊκά προβλήματα [312]. Σπάνια, προκαλεί ερεθισμό του δέρματος και των οφθαλμών, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζονται υψηλές πιέσεις [308].

Καθώς το παιδί αναπτύσσεται, απαιτείται αναπροσαρμογή των απαραίτητων πιέσεών του [307].

Δ. Χορήγηση οξυγόνου

Πρόκειται για ανακουφιστική θεραπευτική προσέγγιση εν αναμονή της επέμβασης σε παιδιά με βαρύτατο ΣΑΑΥ. Βελτιώνει τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης των παιδιών κατά την διάρκεια του ύπνου και σε μερικά παιδιά μειώνει τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας [313, 314]. Στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιστατικά κυψελιδικού υποαερισμού μετά τη χρήση οξυγόνου [314], και για το λόγο αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Ε. Επανορθωτικές επεμβάσεις

Ασθενείς με ειδικά προβλήματα όπως κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, τα σύνδρομα Down, Crouzon, Apert (εικ. 18), Treacher-Collins και Pierre-Robin (εικ. 19), εγκεφαλική παράλυση και άλλα που δεν μπορούν να θεραπευθούν μόνο με αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή ή με



Εικόνα 20. Παιδί με σύνδρομο Apert

αερισμό με συνεχή θετική πίεση αντιμετωπίζονται με ειδικές χειρουργικές επεμβάσεις. Οι επεμβάσεις αυτές είναι συνήθως πλαστικές της σταφυλής, της



Εικόνα 21.
Σύνδρομο Pierre-Robin

επιγλωττίδας, του φάρυγγα, της υπερώας, της γλώσσας και του διαφράγματος, κογχεκτομή και μετατόπιση προς τα εμπρός της κάτω γνάθου [315] και ορθοδοντικές επεμβάσεις. Συνήθως εκτελούνται σε συνδυασμό με αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή. Συνηθέστερα εκτελείται η σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική, κατά την οποία εξαιρείται το κατώτερο τμήμα του μαλακού υπερώιου ιστίου με σύγχρονη αμυγδαλεκτομή.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Υπόθεση

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ) κατά την παιδική ηλικία αποτελεί διαταραχή της αναπνοής, η οποία χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπόπνοια) και /ή διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια) [4, 5]. Την τελευταία δεκαετία, αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν επικεντρωθεί στην τεκμηρίωση σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα στο σύνδρομο άπνοιας- υπόπνοιας στον ύπνο και την καρδιαγγειακή νόσο σε ενήλικες, καθώς επίσης και στην κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων το ΣΑΑΥ συμμετέχει στην παθοφυσιολογία και τις επιπλοκές της καρδιαγγειακής νόσου. Αυτός είναι και ο λόγος που το σύνολο των διαταραχών αποφρακτικού τύπου της αναπνοής στον ύπνο κερδίζει ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον του ιατρικού κόσμου. Ενδείξεις υπάρχουν επίσης, ότι το σύνδρομο έχει επιπλέον σχέση με μεταβολικούς, αγγειακούς, αιματολογικούς και γενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Η συστηματική υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και το εγκεφαλικό έχουν συσχετισθεί με διαταραχές του ύπνου, ακόμα και σε ασθενείς με ήπιες αυξήσεις του δείκτη απνοιών υποπνοιών (AHI: 1- 10 επεισόδια /ώρα) [316]. Η πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών που συμμετέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου οδηγεί στην κατανόηση των συνεπειών του. Αυτό οφείλεται και στην πρόοδο που έχει σημειωθεί όσον αφορά στη μελέτη του ύπνου, τη συνεχή καταγραφή των αναπνευστικών παραμέτρων και την ανάπτυξη εξελιγμένων μοριακών τεχνικών. Ειδικότερα, η μελέτη της παθογένεσης των αποφρακτικών

διαταραχών στον ύπνο επικεντρώνεται στη μελέτη φλεγμονωδών και μεταβολικών μηχανισμών σε παιδιά και ενήλικες [202]. Η συσχέτιση ανάμεσα σε φλεγμονώδεις μηχανισμούς και στο σύνδρομο αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών που ενοχοποιούν και εμπλέκουν τόσο εντοπισμένους όσο και συστηματικούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς στην παθοφυσιολογία ενός προβλήματος που αρχικά μοιάζει κυρίως μηχανικό. Οι μηχανισμοί της συστηματικής φλεγμονής μπορούν ίσως να ερμηνεύσουν και τη βλαπτική επίδραση του συνδρόμου σε απομακρυσμένα όργανα, όπως είναι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές [1, 2]. Επίσης, η συστηματική υπέρταση και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου φαίνεται να σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ καρδιαγγειακής νόσου και άπνοιας στον ύπνο [75, 203].

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης του ενδοθηλίου (VEGF) είναι μία κυτοκίνη που προάγει την αγγειογένεση και μπορεί να συμβάλλει στη διαδικασία της αθηρογένεσης και της ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Ο παράγων αυτός επάγεται από την υποξία και την ιστική φλεγμονή. Από μελέτες ενηλίκων με αποφρακτική άπνοια- υπόπνοια, έχει βρεθεί αύξηση των τιμών του. Σε μία μόνο μελέτη από τον Valipour και τους συνεργάτες, βρέθηκαν παρόμοιες συγκεντρώσεις του VEGF στο πλάσμα σε ενήλικες με και χωρίς αποφρακτική άπνοια στον ύπνο [279]. Έχει δειχθεί ότι η θεραπεία του ΣΑΑΥ με συνεχή ρινική θετική πίεση στον αεραγωγό (CPAP) ή της συνυπάρχουσας υποξαιμίας με χορήγηση οξυγόνου συνοδεύονται από σημαντική μείωση των πρωινών επιπέδων του VEGF [277, 278]. Φαίνεται πως τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα απελευθερώνουν VEGF κατά τη διάρκεια της δημιουργίας θρόμβου και γι' αυτό το λόγο οι μετρούμενες συγκεντρώσεις του παράγοντα είναι υψηλότερες στον όρο απ' ό,τι στο πλάσμα.

Μία δημοσίευση συμπεριέλαβε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (AI ≥ 5 επεισόδια/ ώρα), στα οποία και ανιχνεύθηκαν υψηλότερα επίπεδα VEGF σε σχέση με παιδιά μάρτυρες [3].

Επιπρόσθετα, ανάμεσα στους παράγοντες που αποτελούν προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ενήλικες περιλαμβάνονται και τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου [282, 317, 318]. Τα επίπεδα του ινωδογόνου, βέβαια, επηρεάζονται από παράγοντες που είναι γνωστό ότι προδιαθέτουν σε καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως είναι η παχυσαρκία, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα [282, 318]. Έτσι, οι αυξημένες τιμές ινωδογόνου σε ενήλικες με ΣΑΑΥ μπορεί απλά να οφείλονται στην επίδραση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα που συνυπάρχουν στους ασθενείς αυτούς και να μην είναι αμιγώς το αποτέλεσμα του ΣΑΑΥ.

Τέλος, μελέτες έχουν δείξει πως οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά μπορεί να έχουν επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Στα παιδιά παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, καθώς επίσης και για αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, όπως είναι η υπέρταση, το κάπνισμα ή ο σακχαρώδης διαβήτης παρατηρούνται σπάνια. Αποτελούν λοιπόν τα παιδιά μία πληθυσμιακή ομάδα κατάλληλη για τη διερεύνηση και μελέτη παθοφυσιολογικών συσχετίσεων μεταξύ του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας- υπόπνοιας στον ύπνο, της καρδιαγγειακής νόσου και του ινωδογόνου.

Καθώς η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων που οδηγεί από την αποφρακτική άπνοια- υπόπνοια στον ύπνο στην αθηρογένεση είναι άγνωστη, έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις για την παθογένεση των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Μία από τις επικρατέστερες φαίνεται να είναι η υπόθεση του αυξημένου οξειδωτικού stress. Η νυχτερινή διαλείπουσα υποξία αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες (π.χ. τον πυρηνικό παράγοντα kB- nuclear factor kB), γεγονός που οδηγεί στην απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής και αυξημένη έκφραση ενδοθηλιακών και λευκοκυτταρικών μορίων προσκόλλησης. Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή βλάβη [319].

Υπάρχουν μελέτες σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια και υπόπνοια στον ύπνο οι οποίες ανίχνευσαν αυξημένα επίπεδα μορίων προσκόλλησης, γεγονός που ενδεχομένως αντικατοπτρίζει την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση. Συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του ενδοκυττάρου μορίου προσκόλλησης-1 (cICAM-1) και τη βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο σε παιδιά με ροχαλητό δε διαπιστώθηκε σε μία μόνο μελέτη. Εντούτοις, είναι πιθανό μία μόνο μέτρηση των cICAM-1 στο πλάσμα να μην αντιπροσωπεύει την πιθανή κατάσταση της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης στα παιδιά με ΣΑΑΥ.

Με βάση τα παραπάνω, στην παρούσα διατριβή διερευνήσαμε τα εξής ερωτήματα:

1. «Μπορεί η διαλείπουσα υποξία του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο να επηρεάσει τα επίπεδα του VEGF σε παιδιά με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας- υπόπνοιας;»
2. «Είναι δυνατόν το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο να επηρεάσει τα επίπεδα του ινωδογόνου σε παιδιά με ΣΑΑΥ σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες;»

3. «Έχουν τα παιδιά με ΣΑΑΥ υψηλότερα επίπεδα του cICAM-1 σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες;»

Για τη διερεύνηση των παραπάνω ερωτημάτων, μετρήθηκαν τα πρωινά επίπεδα του VEGF στο πλάσμα παιδιών με αποφρακτική υπνική άπνοια ποικίλλης βαρύτητας. Υποθέσαμε πως η βαρύτητα του συνδρόμου σχετίζεται με τη συγκέντρωση του VEGF στο πλάσμα μετά την πρωινή αφύπνιση.

Επιπλέον, συγκρίναμε τις πρωινές τιμές ινωδογόνου σε παιδιά με και χωρίς ροχαλητό. Η υπόθεση ήταν ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερες τιμές ινωδογόνου σε σχέση με τους μάρτυρες χωρίς ροχαλητό και ότι αυτά τα επίπεδα σχετίζονται με τη βαρύτητα της διαταραχής στην αναπνοή.

Τέλος, μετρήθηκαν τα επίπεδα του cICAM-1 σε πρωινό δείγμα αίματος σε παιδιά με ροχαλητό που παραπέμφθηκαν για πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Η υπόθεση ήταν ότι όσο βαρύτερο το ΣΑΑΥ, τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η συγκέντρωση του cICAM-1 πλάσματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

A. Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Στη μελέτη πήραν μέρος παιδιά ηλικίας 2 έως 14 ετών που παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για διερεύνηση και αντιμετώπιση συμπτωμάτων διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (καθ'έξιν ροχαλητό για περισσότερες από 3 νύχτες την εβδομάδα ή άπνοιες ή εργώδης αναπνοή στον ύπνο τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες). Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν είτε παιδιά χωρίς ροχαλητό, είτε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό ($\Delta AY < 1$ επεισόδιο/ώρα). Κριτήρια εξαίρεσης από τη μελέτη αποτέλεσαν η οξεία ή χρόνια φλεγμονή, η πνευμονική νόσος συνοδευόμενη από υποξαιμία, καρδιαγγειακή νόσος και νευρομυϊκές, κρανιοπροσωπικές ή γενετικές διαταραχές.

B. Κλινική αξιολόγηση: Λήψη ιστορικού

Η συγκατάθεση των γονέων των παιδιών που έλαβαν μέρος στην μελέτη ελήφθη. Διενεργήθηκε συνέντευξη των γονέων (ή και των μεγαλύτερων παιδιών) και κατά την διάρκειά της συμπληρώθηκε δομημένο ερωτηματολόγιο (πίνακας σελ.). Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με ναι ή όχι ή με επιλογή από κλίμακα δύο ή τεσσάρων βαθμίδων. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε ερωτήσεις σχετικές με την παρουσία συμπτωμάτων διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο τους τελευταίους έξι μήνες (συχνότητα του ροχαλητού, δυσχέρεια στην αναπνοή και παρατήρηση απνοιών στον

ύπνο), το ατομικό αναμνηστικό (ιστορικό χρόνιας ρινικής απόφραξης, παθήσεων του κατώτερου αναπνευστικού, προηγηθείσα αδενοτομή ή αμυγδαλεκτομή) και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς (ροχαλητό, αδενοτομή ή αμυγδαλεκτομή, χρόνια ρινίτιδα ή άσθμα). Η χρόνια ρινική απόφραξη ορίστηκε ως το ιστορικό ρινικής απόφραξης τουλάχιστον τις μισές ημέρες κατά το διάστημα των τελευταίων έξι μηνών ή ως διάγνωση χρόνιας ρινίτιδας από ειδικό. Το θετικό ιστορικό νόσου του κατώτερου αναπνευστικού προσδιορίζεται από την ύπαρξη επίμονου βήχα με τα κρυολογήματα που διαρκεί συνήθως περισσότερο από 10 ημέρες, την χρήση βρογχοδιασταλτικών στο παρελθόν, ή την διάγνωση άσθματος από ειδικό.

A. Δημογραφικά στοιχεία

1. Ημερομηνία
2. Ημερομηνία γέννησης
3. Ηλικία
4. Φύλο α. Αγόρι β. Κορίτσι

B. Ατομικό ιατρικό ιστορικό

5. Διάγνωση βρογχιολίτιδας, συριγμού, βρογχικού άσθματος από ειδικό
α. Ναι β. Όχι
6. Χρήση βρογχοδιασταλτικών τώρα ή στο παρελθόν
α. Ναι β. Όχι
7. Βήχας >10 μέρες που συνοδεύει κρυολόγημα
α. Ναι β. Όχι
8. Κλινική υποψία νόσου κατώτερων αεραγωγών (5 ή 6 ή 7=1)
α. Ναι β. Όχι
9. Ιστορικό εκζέματος
α. Ναι β. Όχι
10. Διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας από ειδικό
11. Διάγνωση υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων από ειδικό
α. Ναι β. Όχι
12. Αποφραγμένη μύτη για περισσότερο από το μισό διάστημα των τελευταίων 6 μηνών
α. Ναι β. Όχι
13. Αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της ημέρας
α. Ναι (τουλάχιστο μια φορά την εβδομάδα) β. Όχι (λιγότερο συχνά)
Για πόσους μήνες /έτος_____
14. Αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της νύκτας
α. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) β. Όχι (λιγότερο συχνά)
αν ναι για πόσους μήνες / χρόνο_____
15. Ιστορικό ύποπτο για χρόνια ρινίτιδα, ή 10, 11, 12, 13 ή 14=1
α. Ναι β. Όχι
16. Ιστορικό ύποπτο για ατοπία ή 8,9 ή 15=1
α. Ναι β. Όχι
17. Μεγάλες αμυγδαλές (διάγνωση από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
18. Αδενοειδεκτομή
α. Ναι β. Όχι

19. Αμυγδαλεκτομή α. Ναι β. Όχι
20. Παθητικό κάπνισμα α. Ναι β. Όχι
21. Ιστορικό χρόνιας νευρομυϊκής διαταραχής (μυϊκή δυστροφία, επιληψία, Arnold-Chiari, εγκεφαλική παράλυση, κ.ά.) α. Ναι β. Όχι
22. Ιστορικό συνδρόμου που περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (π.χ. Down) α. Ναι β. Όχι
23. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας ρινίτιδα _____
24. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας μέση ωτίτιδα _____
25. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας αμυγδαλίτιδα _____
26. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας βρογχολίτιδα ή βρογχίτιδα _____
27. Χρόνιο νόσημα του αναπνευστικού εκτός από άσθμα α. Ναι β. Όχι
28. Προβλήματα ομιλίας (που επισημαίνουν οι γονείς) α. Ναι β. Όχι
29. Προβλήματα ομιλίας (διάγνωση από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
30. Αναπτυξιακές διαταραχές (που επισημαίνουν οι γονείς) α. Ναι β. Όχι
31. Αναπτυξιακές διαταραχές (διάγνωση από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
32. Προβλήματα ακοής α. Ναι β. Όχι
33. Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες (>3/6 μήνες ή >6/έτος) α. Ναι β. Όχι
34. Το παιδί σας λαμβάνει κάποια φαρμακευτική αγωγή; _____
35. Οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα υγείας α. Ναι β. Όχι
- Προσδιορίστε _____

Γ. Οικογενειακό ιστορικό

37. Ροχαλίζει ο πατέρας α. Ναι β. Όχι
38. Ροχαλίζει η μητέρα α. Ναι β. Όχι
39. Ροχαλίζει ο παππούς από τον πατέρα α. Ναι β. Όχι
40. Ροχαλίζει η γιαγιά από τον πατέρα α. Ναι β. Όχι
41. Ροχαλίζει ο παππούς από την μητέρα α. Ναι β. Όχι
42. Ροχαλίζει η γιαγιά από τη μητέρα α. Ναι β. Όχι

43. Ροχαλίζουν τα αδέλφια	α. Ναι	β. Όχι
44. Πατέρας υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό)	α. Ναι	β. Όχι
45. Μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό)	α. Ναι	β. Όχι
46. Αδέρφια υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό)	α. Ναι	β. Όχι
47. Παππούς από τον πατέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό)	α. Ναι	β. Όχι
48. Γιαγιά από τον πατέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό)	α. Ναι	β. Όχι
49. Παππούς από τη μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό)	α. Ναι	β. Όχι
50. Γιαγιά από τη μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό)	α. Ναι	β. Όχι
51. Πατέρας: αδενοειδεκτομή	α. Ναι	β. Όχι
52. Μητέρα: αδενοειδεκτομή	α. Ναι	β. Όχι
53. Αδέλφια: αδενοειδεκτομή	α. Ναι	β. Όχι
54. Πατέρας: αμυγδαλεκτομή	α. Ναι	β. Όχι
55. Μητέρα: αμυγδαλεκτομή	α. Ναι	β. Όχι
56. Αδέλφια: αμυγδαλεκτομή	α. Ναι	β. Όχι
57. Πατέρας: ιστορικό άσθματος	α. Ναι	β. Όχι
58. Μητέρα: ιστορικό άσθματος	α. Ναι	β. Όχι
59. Αδέλφια: ιστορικό άσθματος	α. Ναι	β. Όχι
60. Ο παππούς από τον πατέρα: ιστορικό άσθματος	α. Ναι	β. Όχι
61. Η γιαγιά από τον πατέρα : ιστορικό άσθματος	α. Ναι	β. Όχι
62. Ο παππούς από την μητέρα : ιστορικό άσθματος	α. Ναι	β. Όχι
63. Η γιαγιά από τη μητέρα : ιστορικό άσθματος	α. Ναι	β. Όχι
64. Πατέρας: Αλλεργική ρινίτιδα	α. Ναι	β. Όχι
65. Μητέρα : Αλλεργική ρινίτιδα	α. Ναι	β. Όχι
66. Αδέλφια : Αλλεργική ρινίτιδα	α. Ναι	β. Όχι
67. Ο παππούς από τον πατέρα: Αλλεργική ρινίτιδα	α. Ναι	β. Όχι
68. Η γιαγιά από τον πατέρα: Αλλεργική ρινίτιδα	α. Ναι	β. Όχι
69. Ο παππούς από την μητέρα : Αλλεργική ρινίτιδα	α. Ναι	β. Όχι
70. Η γιαγιά από τη μητέρα : Αλλεργική ρινίτιδα	α. Ναι	β. Όχι
71. Ο πατέρας χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος	α. Ναι	β. Όχι

72. Η μητέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος α. Ναι β. Όχι
73. Τα αδέλφια χειρουργήθηκαν για σκολίωση ρινικού διαφράγματος α. Ναι β. Όχι
74. Ο παππούς από τον πατέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι
75. Η γιαγιά από τον πατέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι
76. Ο παππούς από την μητέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι
77. Η γιαγιά από την μητέρα χειρουργήθηκε από σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι

Δ. Εκτίμηση κινδύνου για ΣΑΑΥ

78. Εργώδης αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου
0=ποτέ 1= μαζί με κρυολόγημα <μια φορά την εβδομάδα
2= τουλάχιστο μια φορά την εβδομάδα 3= κάθε βράδυ
79. Σταματά η αναπνοή του παιδιού σας κατά τη διάρκεια του ύπνου
α. Ναι β. Όχι
80. Ροχαλίζει το παιδί κατά τη διάρκεια του ύπνου
0= ποτέ 1= με κρυολόγημα ή <από μια φορά την εβδομάδα
2=τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα 3= κάθε βράδυ
81. Δείκτης ΣΑΑΥ = $[1,42 \times (66)] + [1,41 \times (67)] + [0,71 \times (68)] - 3,83 =$ _____
82. Εκτίμηση κινδύνου ΣΑΑΥ
1=Υψηλός κίνδυνος (O.S.A. score>3,5)
2=ενδιάμεσος κίνδυνος (-1< O.S.A. score <3,5)
3=χαμηλός κίνδυνος (O.S.A. score<-1)
83. Αν 80 (ροχαλητό)=2 ή 3, 79 (άπνοια)=1, 78 (εργώδης αναπνοή)=2 ή 3:
από ποια ηλικία ξεκίνησαν τα συμπτώματα _____
84. Διάρκεια των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (78,79,80)_____

Ε. Συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ.

86. Ανήσυχος ύπνος

α = Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) β = Όχι (μια φορά την εβδομάδα)

87. Αφυπνίσσεις α. Ναι β. Όχι
88. Εφιάλτες α. Ναι β. Όχι
89. Έντονη εφίδρωση κατά τη διάρκεια του ύπνου α. Ναι
β. Όχι
90. Τα χείλη του παιδιού σας γίνονται μπλέ ή βυσσινί κατά τη διάρκεια του ύπνου;
(κυάνωση) α. Ναι β. Όχι
91. Ναυτία/εμμετός το πρωί 1=ναι(τουλάχιστο μια φορά την εβδομάδα)
2= όχι (<από μια φορά την εβδομάδα)
93. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση του δασκάλου)
α. Ναι β. Όχι
94. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση των γονέων)
α. Ναι β. Όχι
95. Υπερκινητικότητα (εντύπωση του δασκάλου) α. Ναι β. Όχι
96. Υπερκινητικότητα στο σπίτι (εντύπωση των γονέων) α. Ναι β. Όχι
97. Έχει το παιδί σας υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας α. Ναι β. Όχι
98. Παίρνει ο ύπνος το παιδί στο σχολείο α. Ναι β. Όχι
99. Παίρνει ο ύπνος το παιδί όταν βλέπει τηλεόραση α. Ναι β. Όχι
100. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας (σε ώρες) _____
101. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας (σε ώρες) _____
102. Ιστορικό νυχτερινής ενούρησης 0=ποτέ 1=<από μια φορά την εβδομάδα
2= τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα 3= κάθε βράδυ

Μέχρι ποια ηλικία _____

103. Φτωχή όρεξη α. Ναι β. Όχι
104. Μαθησιακές δυσκολίες

ΣΤ. Φυσική εξέταση

105. Βάρος σε κιλά _____
106. Ύψος σε cm _____
107. Επιφάνεια σώματος _____
108. Δείκτης μάζας σώματος _____

109. Ρινική συμφόρηση α. Ναι β. Όχι
110. Αναπνοή με το στόμα α. Ναι β. Όχι
111. Θολωτή υπερώα α. Ναι β. Όχι
112. Μέγεθος αμυγδαλών: 0 ή +1. Οι αμυγδαλές βρίσκονται στους αμυγδαλικούς βόθρους χωρίς να περιορίζουν το μέγεθος του αεραγωγού (0) ή βρίσκονται μόλις έξω από τις κρύπτες αποφράσσοντας λιγότερο από το 25% του εύρους του αεραγωγού (+1)
- +2. Οι αμυγδαλές είναι άμεσα ορατές και περιορίζουν το εύρους του αεραγωγού κατά 25-50%.
- +3. Οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρους του αεραγωγού κατά 50-75%
- +4. Οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρους του αεραγωγού περισσότερο από 75%.
113. Εκτίμηση από ορθοδοντικό - κεφαλομετρία
114. Καρδιολογική εκτίμηση ECG - ECHO
115. Αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια εγρήγορσης
116. Αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια του ύπνου
117. Αέρια αίματος
118. Ερμηνεία μελέτης ύπνου
-

Γ. Κλινική αξιολόγηση: Φυσική εξέταση

Όλα τα παιδιά υπεβλήθησαν σε λεπτομερή κλινική εξέταση και το μέγεθος των αμυγδαλών βαθμολογήθηκε από 0 έως 4+ [320]. Ως 0 ορίστηκαν η μη ύπαρξη αμυγδαλών, ως 1 αμυγδαλές που περιορίζονταν στους αμυγδαλικούς βόθρους ή που περιόριζαν τον αεραγωγό κατά $< 25\%$, ως 2 αμυγδαλές που περιόριζαν τον αεραγωγό κατά $25-50\%$, ως 3 αμυγδαλές που περιόριζαν τον αεραγωγό κατά $50-75\%$ και ως 4 αμυγδαλές που περιόριζαν τον αεραγωγό $>75\%$. Μετρήθηκε το σωματικό βάρος (Wt) και το ύψος (Ht) και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (BMI)

Wt (σε kg)

BMI = _____

Ht² (σε cm²)

Προκειμένου να διορθωθεί ο δείκτης μάζας σώματος για το φύλο και την ηλικία του παιδιού, υπολογίστηκε είτε ο σχετικός δείκτης μάζας σώματος είτε το z-score.

Μετρούμενη τιμή BMI x 100

Σχετικός δείκτης μάζας σώματος = _____

Μέση τιμή BMI για το φύλο και την ηλικία

BMI z- score = αριθμός σταθερών αποκλίσεων που απέχει ο BMI από την αναμενόμενη μέση τιμή για το φύλο και την ηλικία

Οι παράμετροι για τη διόρθωση του δείκτη μάζας σώματος ελήφθησαν από τους δημοσιευμένους πίνακες σωματικής αύξησης παιδιών και εφήβων των ΗΠΑ (CDC 2000).

Δ. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Σε όλα τα παιδιά με συμπτώματα αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο πραγματοποιήθηκε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τα παιδιά συνοδεύονταν από ένα γονέα και η μελέτη επιβλεπόταν σε όλη την διάρκεια της νύκτας. Για αυτή χρησιμοποιήθηκε το σύστημα πολύύπνογραφίας Alice-4 (Healthdyne, Marietta, GA, USA).

Κατά τη μελέτη καταγράφονταν κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, ροή του αέρα από την μύτη και το στόμα (με ανιχνευτή θερμότητας τριών σημείων) και κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με παλμικό οξύμετρο (Pulsox 7, Minolta, Osaka, Japan), ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (C3/A2, C4/A1 και O1/ A2), δεξιό και αριστερό ηλεκτροφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης.

Ο συνολικός χρόνος ύπνου υπολογίστηκε με βάση τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα καθώς επίσης και την αναφορά του ιατρού που επέβλεπε τη μελέτη. Τα στάδια και η αρχιτεκτονική του ύπνου [321] αναλύθηκαν σύμφωνα με καθορισμένα κριτήρια, ενώ οι αφυπνίσεις προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τις προτάσεις της Αμερικανικής Εταιρίας Διαταραχών Ύπνου [179].

Ως *αποφρακτική άπνοια* χαρακτηρίστηκε η απουσία ροής από την μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Επειδή τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα αναπνοής από τους ενηλίκους και συχνά εμφανίζουν αποκορεσμούς ακόμα και με μικρής διάρκειας άπνοιες, καταγράφηκαν όλα τα επεισόδια διάρκειας μεγαλύτερης από δύο αναπνευστικούς κύκλους [178, 190].

Ως *αποφρακτική υπόπνοια* χαρακτηρίστηκε η μείωση κατά τουλάχιστον 50% της ροής του αέρα από την μύτη και το στόμα, με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, η οποία συνοδεύθηκε από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση από 4% ή αφύπνιση.

Ως *δείκτης αποφρακτικών απνοιών (ΔΑΑ ή ΑΙ)* ορίστηκε ο αριθμός των αποφρακτικών και μικτών απνοιών ανά ώρα ύπνου. Ως *δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (ΔΑΑΥ ή ΑΗΙ)* ορίστηκε ο αριθμός των αποφρακτικών και μικτών απνοιών και αποφρακτικών υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

Ως *δείκτης αποκορεσμών* ορίστηκε ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 4%. Καταγράφηκε, επίσης, το ελάχιστο SpO₂ (nadir SpO₂) και υπολογίστηκε το ποσοστό του ύπνου με SpO₂ μικρότερο από 95%. Μετρήσεις του SpO₂ που συνοδευόταν από αδύναμο σφυγμικό κύμα δεν υπολογίσθηκαν.

Η *διάγνωση ΣΑΑΥ* στα παιδιά τέθηκε εφόσον εκπλήρωναν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Δείκτης αποφρακτικών απνοιών (ΔΑΑ) μεγαλύτερος από 1 επεισόδιο/ώρα
2. Δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (ΔΑΑΥ) μεγαλύτερος από 5 επεισόδια/ώρα

3. Ελάχιστο SrO_2 μικρότερο από 90% [81, 118, 190, 322].

Ε. Εργαστηριακές μετρήσεις

Όλα τα παιδιά υπεβλήθησαν σε πρωινή αιμοληψία. Καθώς τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα απελευθερώνουν VEGF κατά τη δημιουργία θρόμβου, οι μετρήσεις για το VEGF πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα πλάσματος. Τα δείγματα αίματος τοποθετούνταν σε φιαλίδια με EDTA και φυγοκεντρούνταν άμεσα για τη συλλογή του πλάσματος. Το πλάσμα φυλασσόταν σε καταψύκτη στους -70°C μέχρι την πραγματοποίηση των μετρήσεων. Για τον υπολογισμό του VEGF χρησιμοποιήθηκε εμπορικό κιτ ανοσοενζυμικής μεθόδου (ELISA- Human VEGF; BioSource Europe S.A., Nivelles, Belgium). Το ελάχιστο ανιχνεύσιμο επίπεδο VEGF με τη μέθοδο αυτή ήταν 5 pg/mL . Ο συντελεστής μεταβλητότητας των μετρήσεων για τη συγκεκριμένη μέθοδο ήταν 5.5% στα 87.4 pg/mL , 3.7% στα 345 pg/mL και 4.9% στα 938 pg/mL .

Το ινωδογόνο στο πλάσμα του αίματος υπολογίστηκε με μέθοδο του εμπορίου που βασίζεται στην περίσσεια θρομβίνης που μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική (IL Coagulation Systems, Lexington, MA, USA). Μετρήθηκαν επίσης τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης.

Όσον αφορά τη συγκέντρωση του cICAM-1 (circulating intercellular adhesion molecule- 1), αυτή μετρήθηκε σε ορό αίματος που συλλέχθηκε με άμεση φυγοκέντρωση του αίματος μετά την αιμοληψία και συντηρήθηκε σε καταψύκτη στους -70°C μέχρι την πραγματοποίηση των μετρήσεων. Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος μέτρησης ήταν επίσης ανοσοενζυμική μέθοδος (Human sICAM-1 ELISA;

Bender Med Systems, Vienna, Austria). Η χαμηλότερα μετρούμενη τιμή με τη μέθοδο ήταν 2.17 ng/mL, με συντελεστή μεταβλητότητας των μετρήσεων 7,66%.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Ανάλυση στοιχείων και στατιστική ανάλυση

A. VEGF

Μελετήθηκαν τρεις ομάδες παιδιών:

1. παιδιά με καθ' ἑξιν ροχαλητό και $\Delta AAY < 5$ επεισόδια/ ώρα
2. παιδιά με καθ' ἑξιν ροχαλητό και $\Delta AY \geq 5$ επεισόδια/ ώρα
3. παιδιά χωρίς ροχαλητό.

Το τεστ Kruskal–Wallis χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τριών ομάδων ως προς τα ποσοτικά χαρακτηριστικά τους επειδή η κατανομή τους είναι μη κανονική. Το χ^2 -test (Yate's correction) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ομάδων ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά τους. Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman χρησιμοποιήθηκε για τη συσχέτιση των πρωινών τιμών του VEGF με το δείκτη μάζας σώματος και τις παραμέτρους της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

Για την ανίχνευση ανεξάρτητων μεταβλητών πρόβλεψης των πρωινών τιμών του VEGF, πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική εξάρτηση (SPSS 10.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Οι πρωινές τιμές του VEGF μετατράπηκαν λογαριθμικά, ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή. Η συγκέντρωση του VEGF σε πρωινά δείγματα μετά τη λογαριθμική μετατροπή αποτέλεσαν την εξαρτημένη μεταβλητή και ο ΔAAY (ή το % ποσοτότης διάρκειας του ύπνου με κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $< 90\%$), η ηλικία, το φύλο και ο σχετικός δείκτης μάζας σώματος ήταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές του μοντέλου πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

B. Ινωδογόνο

Μελετήθηκαν 3 ομάδες παιδιών:

1. παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY \geq 5$ επεισόδια/ ώρα (μέτριο- σοβαρό ΣΑAY)
2. παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY < 5$ επεισόδια/ ώρα (ήπιο ΣΑAY ή πρωτοπαθές ροχαλητό, και
3. παιδιά χωρίς ροχαλητό

Για τα ποσοτικά χαρακτηριστικά και τις τιμές του ινωδογόνου, οι τρεις ομάδες μελέτης αρχικά συγκρίθηκαν με το Kruskal-Wallis test. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U-test (με Bonferroni correction) για την ανίχνευση διαφορών ανάμεσα στις ομάδες ανά δύο. Για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά, οι τρεις ομάδες ασθενών συγκρίθηκαν με το χ^2 (Yate's correction).

Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των τιμών του ινωδογόνου όλων των παιδιών με ροχαλητό και των δεικτών βαρύτητας του ΣΑAY.

Γ. cICAM- 1

Οι συγκεντρώσεις του ορού του cICAM-1 μετατράπηκαν λογαριθμικά για να προσεγγίσουν την κανονική κατανομή. Οι τρεις ομάδες των παιδιών συγκρίθηκαν ως προς τα πρωινά επίπεδα του cICAM-1 και μελετήθηκαν παράγοντες που μπορεί να τα επηρεάζουν. Η σύγκριση των ομάδων για τις ποσοτικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία one- way ANOVA, ενώ για τις ποιοτικές

μεταβλητές με το χ^2 τεστ (Yate's correction). Χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτιση του Pearson για την ανάδειξη συσχετίσεων ανάμεσα στα πρωινά επίπεδα του cICAM και 1) το z- score του Δείκτη Μάζας Σώματος και 2) τις παραμέτρους της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Πολλαπλή γραμμική εξάρτηση εφρμόσθηκε για την ανίχνευση παραμέτρων προγνωστικών των λογαριθμικά μετασχηματισμένων τιμών cICAM (SPSS version 10.0, SPSS, Chicago, IL). Η ηλικία, το φύλο, το z- score του Δείκτη Μάζας Σώματος και ο Δείκτης Απνοιών- Υποπνοιών, ο Δείκτης Αναπνευστικών Αφυπνίσεων (αφυπνίσεις σχετιζόμενες με άπνοια- υπόπνοια) ή η ελάχιστη τιμή κορεσμού της αιμοσφαιρίνης εισήχθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές στο μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Αποτελέσματα

1. Αγγειακός παράγοντας ανάπτυξης του ενδοθηλίου

1. α. Χαρακτηριστικά των ασθενών και αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Συνολικά 100 ασθενείς συμμετείχαν στην πρώτη φάση της διατριβής: 20 παιδιά με ροχαλητό και $\Delta\text{AAY} \geq 5$ επεισόδια /ώρα (ηλικίες από 1,9 ως 13 έτη), 55 ασθενείς εμφάνιζαν ροχαλητό και $\Delta\text{AAY} < 5$ επεισόδια /ώρα (ηλικίες από 2 ως 13 έτη) και 25 άτομα χωρίς ροχαλητό (ηλικίες από 3 ως 13 έτη). Η συχνότητα των συμπτωμάτων της διαταραχής του ύπνου στις τρεις ομάδες παιδιών που μελετήθηκαν και οι παράμετροι της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα παιδιά με $\Delta\text{AAY} < 5$ επεισόδια /ώρα ή $\Delta\text{AAY} \geq 5$ επεισόδια /ώρα συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Τα κλινικά συμπτώματα και οι παράμετροι της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στις τρεις ομάδες ασθενών στις οποίες μετρήθηκε ο VEGF

	Παιδιά με ροχαλητό και AHI\geq5 επεισόδια/ώρα (n=20)	Παιδιά με ροχαλητό και AHI<5 επεισόδια/ώρα (n=55)	Παιδιά χωρίς ροχαλητό (n=25)
Ροχαλητό>3 νύχτες/ εβδομάδα	20 (100%)	55 (100%)	0 (0%)
Απνοια>3 νύχτες/εβδομάδα	16 (80%)	28 (51%)	0 (0%)
Δυσκολία στην αναπνοή > 3 νύχτες /εβδομάδα	17 (85%)	37 (67%)	0 (0%)
Δείκτης Απνοιών - AI (επεισόδια/ώρα)	2,9 (0,7- 116,7)	0,6 (0- 2,3)	-
Δείκτης Απνοιών Υποπνοιων - AHI (επεισόδια/ώρα)	9,6 (5-45,4)	1,9 (0,2- 4,9)	-
Δείκτης αναπνευστικών κινήσεων/ αφυπνίσεων (επεισόδια/ώρα)	2,2 (0,7- 16,3)	0,7 (0- 2,2)	-
Δείκτης αποκορεσμού (>4%) της αιμοσφαιρίνης (επεισόδια/ώρα)	9,4 (3,3- 49)	1,5 (0- 4,4)	-
Ελάχιστο SaO₂ (%)	84 (69- 91)	91 (81- 94)	-
% χρόνος με SaO₂ <90%	0,3 (0- 5,6)	0 (0- 0,26)	-

1. β. Αποτελέσματα μετρήσεων του VEGF

Οι τρεις ομάδες ασθενών ήταν όμοιες όσον αφορά τους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις τιμές του VEGF (πίνακας 4). Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες όσον αφορά στα επίπεδα του VEGF (Εικ. 22). Οι μέσες πρωινές τιμές του VEGF (\pm σταθερή απόκλιση) ήταν $35,4 \pm 42,5$ pg/mL σε παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AAY \geq 5$ επεισόδια /ώρα, $46,7 \pm 54,5$ pg/mL σε παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AAY < 5$ επεισόδια/ ώρα και $50,7 \pm 37,1$ pg/mL σε άτομα χωρίς ροχαλητό. Δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα πρωινά επίπεδα του VEGF και το σχετικό δείκτη μάζας σώματος ($r = -0.04$, $p > 0.05$), τον ΔAAY ($r = -0.15$, $p > 0.05$), το δείκτη αφυπνίσεων ($r = -0.17$, $p > 0.05$), τον ελάχιστο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ($r = 0.04$, $p > 0.05$), το δείκτη αποκορεσμών ($r = -0.2$, $p > 0.05$) και το επί τοις εκατό ποσοστό ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης $< 90\%$ ($r = -0.06$, $p > 0.05$). Πολλαπλή γραμμική εξάρτηση έδειξε ότι ο ΔAAY (ή ο ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο), η ηλικία, το φύλο και ο σχετικός Δείκτης Μάζας Σώματος δεν είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των πρωινών επιπέδων του VEGF (μετά από λογαριθμική προσαρμογή αυτών) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Μοντέλα γραμμικής εξάρτησης για την αναζήτηση σημαντικών παραγόντων πρόβλεψης των πρωινών επιπέδων VEGF σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	B	p
<hr/>		
<i>Μοντέλο 1</i>	<i>r² = 0.04</i>	<i>p=0.571</i>
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών	-0.126	0.316
Ηλικία	0.121	0.351
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	-0.003	0.978
Σχετικός δείκτης μάζας σώματος	-0.074	0.543
<hr/>		
<i>Μοντέλο 2</i>	<i>r² = 0.03</i>	<i>p=0.699</i>
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο	-0.037	0.76
Ηλικία	0.151	0.27
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	0.012	0.92
Σχετικός δείκτης μάζας σώματος	0.045	0.734
<hr/>		

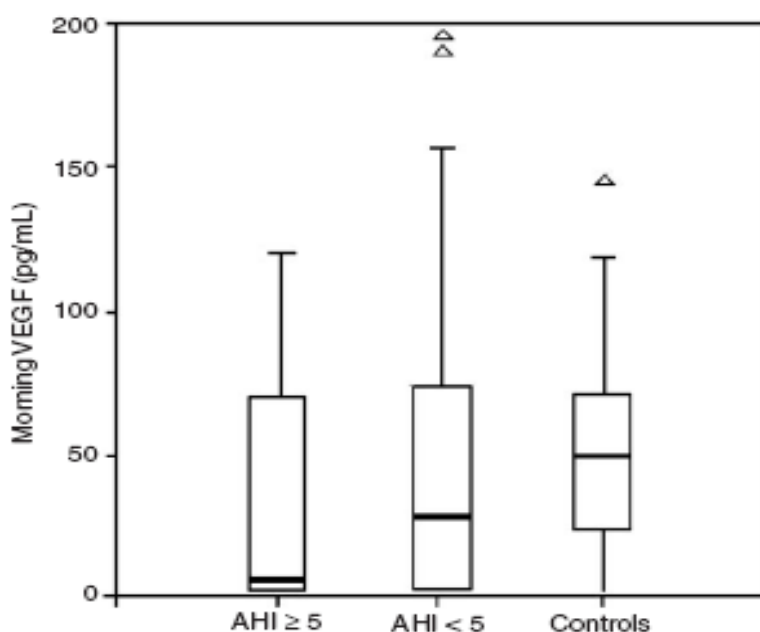
Πίνακας 4. Στατιστική σύγκριση ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών όσον αφορά τα επίπεδα του VEGF και τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα αυτά

	Παιδιά με ροχαλητό και AHI \geq 5 επεισόδια/ώρα (n=20)	Παιδιά με ροχαλητό και AHI<5 επεισόδια/ώρα (n=55)	Μάρτυρες χωρίς ροχαλητό (n=25)
Ηλικία (χρόνια)	5 (1,9-13)	6 (2-13)	6,5 (3- 13)
Φύλο, θήλυ (%)	9 (45%)	26 (47,3%)	11 (44%)
Σχετικός ΔΜΣ * (%)	102,5 (71,5- 147,3)	115,5 (86,2- 180,8)	105,9 (78,2- 184,6)
Πρωινά επίπεδα VEGF (pg/ml)	7,7 (2,5- 120,5)	25,1 (2,5- 198,4)	48,4 (2,5- 147,7)

Όπου $p < 0,05$ για όλες τις συγκρινόμενες ομάδες

* ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

Εικόνα 22. Boxplots που αναπαριστούν το εύρος των πρωινών επιπέδων του VEGF (pg/ml) σε: παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό και $\Delta AAY \geq 5$ επεισόδια/ ώρα (n= 20), παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό και $\Delta AAY < 5$ επεισόδια/ ώρα (n= 55) και παιδιά χωρίς ροχαλητό (n= 25). Τα επίπεδα του VEGF είναι παρόμοια στις 3 ομάδες παιδιών ($p > 0,05$). Οι οριζόντιες γραμμές αντιπροσωπεύουν τις διάμεσες τιμές του VEGF. Τα ανώτερα και τα κατώτερα σημεία των τετραγώνων αντιπροσωπεύουν την 25^η και 75^η εκατοστιαία θέση. Οι παύλες αντιπροσωπεύουν τις ανώτερες και κατώτερες τιμές. Τα τρίγωνα αντιπροσωπεύουν τιμές εκτός ορίων.



2. Ινωδογόνο

2. α. Χαρακτηριστικά ασθενών και αποτελέσματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Σε αυτή τη φάση της διατριβής μελετήθηκαν 91 παιδιά με ροχαλητό και 23 χωρίς ροχαλητό. Από τους ασθενείς με ροχαλητό, 31 είχαν $\Delta AY > 5$ επεισόδια/ ώρα και 61 εμφάνισαν $\Delta AY \leq 5$ επεισόδια/ ώρα. Η συχνότητα συμπτωμάτων διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο, το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών και οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης στον ύπνο στις τρεις ομάδες παιδιών παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών παρατηρήθηκε σε 88 από τα 91 παιδιά (97%) με ροχαλητό, όχι όμως και στα παιδιά χωρίς ροχαλητό. Στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια της μέρας ή της νύκτας αναφέρθηκε σε 84 από τα 91 (92%) παιδιά με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, αλλά σε κανένα από εκείνα χωρίς ροχαλητό. Η αναλογία παιδιών με στοματική αναπνοή που εκτίθονταν σε καπνό τσιγάρου και παιδιών με στοματική αναπνοή που δεν εκτίθονταν ήταν περίπου η ίδια (80,3% έναντι 79,2%, $p > 0.05$).

Οι τρεις ομάδες μελέτης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του ινωδογόνου, ως προς τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (Πίνακας 6). Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες παιδιών όσον αφορά την ηλικία ($p = 0,003$). Τα παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY > 5$ επεισόδια/ ώρα είχαν μικρότερη ηλικία σε σχέση με τα παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY \leq 5$ επεισόδια /ώρα. ($p < 0.0001$). Τα διάμεσα z-scores για το δείκτη μάζας σώματος ήταν: 1,04 (0–1,28), 1,04 (0–1,65) και 1,15

(0,27–1,48) στα παιδιά χωρίς ροχαλητό, εκείνα με $\Delta AY \leq 5$ επεισόδια/ ώρα και εκείνα τα παιδιά με $\Delta AY \geq 5$ επεισόδια/ ώρα, αντίστοιχα ($p > 0,05$).

Πίνακας 5. Συχνότητα συμπτωμάτων διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο, μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών και αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στις 3 ομάδες παιδιών στα οποία μετρήθηκε το ινωδογόνο

	Παιδιά χωρίς ροχαλητό	Πρωτοπαθές ροχαλητό ή ήπιο ΣΑAY ($\Delta AY \leq 5$ επεισόδια/ώρα)	Μέτριο- σοβαρό ΣΑAY ($\Delta AY > 5$ επεισόδια/ ώρα)
Αριθμός ασθενών	23	61	30
Ηλικία* (έτη)	6.5 (3- 10)	7 (4-9)	4.5 (3- 6)
Θήλεα	7 (30)	20 (33)	13 (43)
Ροχαλητό >3 νύχτες/εβδομάδα (%)	0 (0)	61 (100)	30 (100)
Άπνοια >3 νύχτες/εβδομάδα (%)	0 (0)	15 (25)	18 (60)
Δυσκολία στην αναπνοή >3 νύχτες/εβδομάδα (%)	0 (0)	22 (36)	21 (70)
Στοματική αναπνοή τη νύχτα ή τη μέρα (%)	0 (0)	56 (92)	28 (93)
Μέγεθος αμυγδαλών			
≤ 2+ (%)	23	22	7
> 2+ (%)	0	39	23
ΔAY^{\S} επεισόδια/ ώρα		1.8 (1- 3.3)	8.5 (6.4- 14.4)
Δείκτης Αναπνευστικών Αφυπνίσεων (επεισόδια/ ώρα)		0.8 (0.4- 1.4)	3.5 (2.7- 4.6)
Δείκτης Αποκορεσμού της Αιμοσφαιρίνης ($\geq 4\%$) επεισόδια/ ώρα		1.8 (0.9- 2.8)	8.2 (6.4- 13.2)
Ελάχιστο SpO_2^{\ddagger} %		90 (88- 92)	85 (81- 88)
% χρόνος ύπνου με $SpO_2 < 95\%$		0.5 (0.2- 0.8)	3.9 (2.3- 5.2)

* $p < 0.05$ για τη σύγκριση ανάμεσα σε παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY \leq 5$ επεισόδια/ ώρα και σε παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY > 5$ επεισόδια/ ώρα

§ Δείκτης απνοιών- υποπνοιών

2. β. Αποτελέσματα μετρήσεων ινωδογόνου

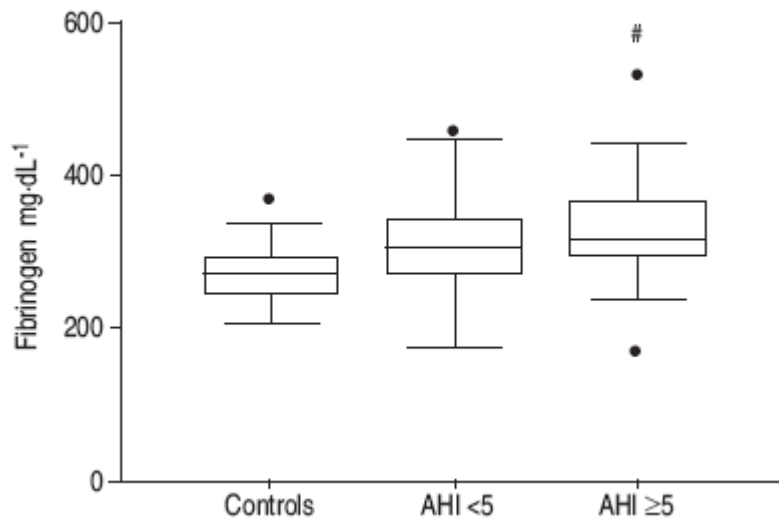
Όταν οι τρεις ομάδες ασθενών συγκρίθηκαν σε σχέση με τις τιμές του ινωδογόνου, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,002$). Οι τιμές του ινωδογόνου σε παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ ήταν ανάλογες με εκείνες των παιδιών με ήπιο ΣΑΑΥ-πρωτοπαθές ροχαλητό (μέση τιμή ινωδογόνου 318 mg/dL (168–593) έναντι 307 mg/dL (177–452), αντίστοιχα· $p > 0,05$). Εντούτοις, και οι δύο ομάδες των παιδιών με ροχαλητό είχαν υψηλότερες τιμές σε σχέση με τα παιδιά χωρίς ροχαλητό: $p = 0,003$ για τη σύγκριση των ατόμων χωρίς ροχαλητό έναντι αυτών με $\Delta AY \geq 5$ επεισόδια/ώρα και $p = 0,006$ έναντι αυτών με $\Delta AY < 5$ επεισόδια/ώρα (Πίνακας 7 και Εικόνα 23).

Πίνακας 6. Συγκρίσεις των τριών ομάδων παιδιών, όσον αφορά τα επίπεδα ινωδογόνου και τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα αυτά.

	Παιδιά χωρίς ροχαλητό	Πρωτοπαθές ροχαλητό ή ήπιο ΣΑΑΥ ($\Delta AY \leq 5$ επεισόδια/ώρα)	Μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ ($\Delta AY > 5$ επεισόδια/ώρα)
Αριθμός ασθενών	23	61	30
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	17 (16.1- 17.8)	17.4 (16.3-19)	18 (15.7- 18.6)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	103±11.2	104±9.6	102±8.2
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	64±5.8	68±8.9	69±9.6
Παθητικό κάπνισμα	10 (43)	32 (52)	19 (63)
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	71 (59- 96)	59 (48- 70)	52 (49- 71)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	169 (155- 186)	167 (148-192)	153 (103- 196)
Ινωδογόνο [†] (mg/dl)	271 (244- 294)	307 (269- 346)	318 (290- 374)

[†] $p < 0.05$ για τη σύγκριση ανάμεσα σε παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ ή παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό-ήπιο ΣΑΑΥ έναντι των παιδιών χωρίς ροχαλητό

Εικόνα 23. Επίπεδα ινωδογόνου σε παιδιά χωρίς ροχαλητό, σε παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY \leq 5$ επεισόδια/ ώρα και ροχαλητό και $\Delta AY > 5$ επεισόδια/ ώρα. Οι οριζόντιες γραμμές αναπαριστούν διάμεσες τιμές.

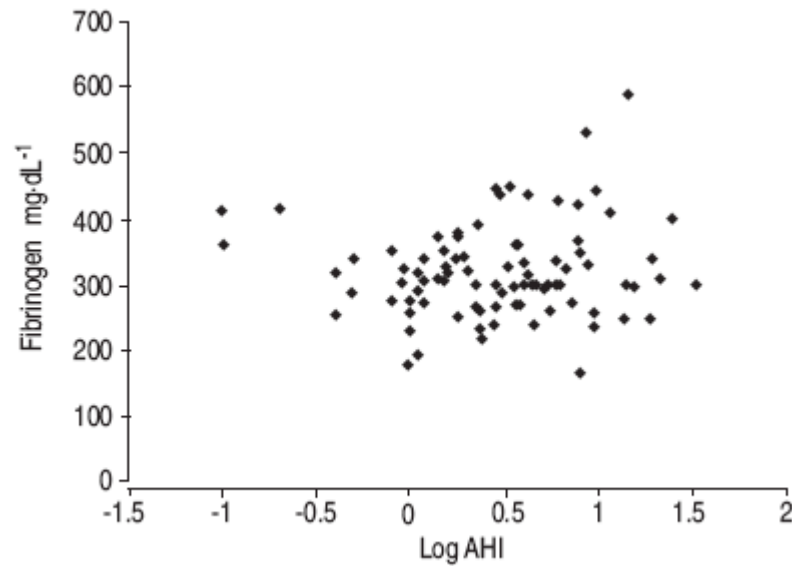


Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα του ινωδογόνου και τον ΔAY ($r=0,13$, $p>0,05$ - Εικ. 24), το δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($r=0,09$, $p>0,05$), το δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης ($r=0,11$, $p>0,05$) ή τον % χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$ ($r=0,07$, $p>0,05$). Πολλαπλή γραμμική εξάρτηση έδειξε ότι ο ΔAAY (ή ο ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο), η ηλικία, το φύλο και ο σχετικός Δείκτης Μάζας Σώματος δεν είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των πρωινών επιπέδων του ινωδογόνου (μετά από λογαριθμική προσαρμογή αυτών).

Πίνακας 7. Μοντέλα γραμμικής εξάρτησης για την αναζήτηση σημαντικών παραγόντων πρόβλεψης των πρωινών επιπέδων ινωδογόνου (λογαριθμική μετατροπή) σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	β	p
<hr/>		
<i>Μοντέλο 1</i>	<i>$r^2 = 0,026$</i>	<i>$p=0,730$</i>
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών	0,152	0,214
Ηλικία	0,072	0,570
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	-0,083	0,464
Δείκτης μάζας σώματος	-0,011	0,928
<hr/>		
<i>Μοντέλο 2</i>	<i>$r^2 = 0,007$</i>	<i>$p=0,971$</i>
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο	-0,046	0,704
Ηλικία	0,028	0,821
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	-0,067	0,564
Δείκτης μάζας σώματος	-0,009	0,941
<hr/>		

Εικόνα 24. Επίπεδα ινωδογόνου έναντι του ΔΑΥ μετά λογαριθμική μετατροπή σε 91 παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό.



3. cICAM-1

3. α. Χαρακτηριστικά των ασθενών

Στη φάση αυτή της μελέτης, συμπεριλήφθηκαν 74 παιδιά χωρίς αδενοειδεκτομή ή αμυγδαλεκτομή. Το εύρος των ηλικιών των παιδιών ήταν από 3- 13 έτη. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης του ύπνου συνοψίζονται στον πίνακα 8. Ο ΔΑΥ κυμαινόταν από 0.2 έως 42.3 επεισόδια ανά ώρα. Δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά την ηλικία, την αναλογία αγοριών- κοριτσιών, το z- score του Δείκτη Μάζας Σώματος ή την αναλογία των παχύσαρκων παιδιών ανάμεσα στις τρεις ομάδες παιδιών.

3. β. Αποτελέσματα μετρήσεων του cICAM

1. Οι μέσες τιμές του cICAM (\pm σταθερή απόκλιση) σε πρωινά δείγματα αίματος σε παιδιά με μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ, παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ και παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό ήταν $289,5 \pm 120,2$ (81,9- 541), $274,8 \pm 138,6$ (73,7- 561) και $248,8 \pm 110,7$ (74,2- 475), αντίστοιχα.

2. Οι αντίστοιχες τιμές μετά λογαριθμική μετατροπή ήταν: $2,41 \pm 0,23$ (μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ), $2,37 \pm 0,27$ (ήπιο ΣΑΑΥ) και $2,34 \pm 0,24$ (πρωτοπαθές ροχαλητό).

3. Παρόλο που υπήρχε μία τάση για αυξανόμενα επίπεδα cICAM-1 καθώς η βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο αυξανόταν, η τάση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$).

Οι τιμές του cICAM μετά από λογαριθμική προσαρμογή δε συσχετιζόταν με τις παραμέτρους της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ή το z- score του Δείκτη Μάζας Σώματος ($p > 0,05$) (Πίνακας 10). Στα 2 μοντέλα γραμμικής εξάρτησης που δοκιμάστηκαν, ο ΔΑΥ και η ελάχιστη τιμή του SpO_2 δεν ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τις λογαριθμισμένες πρωινές τιμές cICAM-1 (Πίνακας 9). Επιπλέον, όσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία του παιδιού τόσο χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα cICAM-1.

Πίνακας 8. Συγκρίσεις των τριών ομάδων των ασθενών όσον αφορά τα επίπεδα cICAM και τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα αυτά.

	Πρωτοπαθές ροχαλητό (ΔΑΥ<1 επεισόδια/ ώρα)	Ήπιο ΣΑΑΥ (ΔΑΥ 1-5 επεισόδια/ ώρα)	Μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ (ΔΑΥ >5 επεισόδια/ ώρα)
Αριθμός ασθενών	19	30	25
Ηλικία	7,1±3	6,3±2	5,5±1,8
Θήλεα (%)	6 (31,6)	13 (43,3)	10 (40)
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m²) z- score	0,76±0,92	1,28±1,23	0,66±1,4
Παχύσαρκοι ασθενείς (%)	2 (10,5)	12 (40)	8 (32)
Δείκτης απνοιών- υποπνοιών (επεισόδια/ ώρα)	0,69±0,21	3±0,95	11.2±8
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων (επεισόδια/ ώρα)	0,4±0,18	1,4±0,6	4,4±4,4
Δείκτης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (≥ 4%) (επεισόδια/ ώρα)	0,83±0,78	2,6±1,5	10,8±8,3
Ελάχιστο SaO₂ %*	92±2,5	89,4±3,3	82,9±6,9
% χρόνος ύπνου με SaO₂ <95%*	0,57±1,26	2,2±3,9	11,1±11,3
cICAM-1 (ng/ml)	248,8±110,7	274,8±138,6	289,5±120,2
log cICAM-1	2,34±0,24	2,37±0,27	2,41±0,23

* p < 0.05 για συγκρίσεις ασθενών με μέτριο- σοβαρό ή ήπιο ΣΑΑΥ έναντι εκείνων με πρωτοπαθές ροχαλητό

Πίνακας 9. Η συσχέτιση των επιπέδων των cICAM (λογαριθμική μετατροπή) με το z- score του Δείκτη Μάζας Σώματος και τις παραμέτρους της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

	Τιμές του r για τα log cICAM	p- value
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m²) z-score	-0,14	> 0,05
Δείκτης απνοιών- υποπνοιών (επεισόδια/ ώρα)	-0,08	> 0,05
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων (επεισόδια/ ώρα)	0,07	> 0,05
Δείκτης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης $\geq 4\%$ (επεισόδια/ ώρα)	-0,08	> 0,05
Ελάχιστο SpO₂ %	-0,06	> 0,05
% χρόνος ύπνου με SpO₂ <95%	0,06	> 0,05

Πίνακας 10. Μοντέλα γραμμικής εξάρτησης για την αναζήτηση σημαντικών παραγόντων πρόβλεψης των πρωινών επιπέδων log cICAM-1 (λογαριθμική μετατροπή) σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	β	p
<hr/>		
<i>Μοντέλο 1</i>	<i>$r^2 = 0,142$</i>	<i>$p=0,031$</i>
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών	-0,179	0,131
Ηλικία	-0,361	0,003
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	-0,003	0,978
z-score δείκτη μάζας σώματος	-0,153	0,180
<hr/>		
<i>Μοντέλο 2</i>	<i>$r^2 = 0,122$</i>	<i>$p=0,069$</i>
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο	0,033	0,783
Ηλικία	-0,34	0,006
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	0,049	0,679
z-score δείκτη μάζας σώματος	-0,138	0,241
<hr/>		

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συζήτηση

Στην πρώτη φάση της παρούσας διατριβής, μετρήθηκαν οι πρωινές τιμές του VEGF στο πλάσμα παιδιών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο ποικίλης βαρύτητας. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις του VEGF με τη βαρύτητα του συνδρόμου, εύρημα που συμφωνεί και με τα αποτελέσματα μίας μελέτης σε ενήλικες με ΣΑΑΥ [279].

Η αποφρακτική άπνοια – υπόπνοια στον ύπνο έχει συσχετισθεί σε ενήλικες με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί προκειμένου να εξηγηθεί η εν λόγω σχέση [316, 323, 324]. Επίμονη αύξηση των συγκεντρώσεων του VEGF θα μπορούσε να αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηρογένεσης και στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και νυκτερινή υποξαιμία [275-278]. Εντούτοις, δεν έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα VEGF σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας- υπόπνοιας στον ύπνο.

Ο VEGF αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα- κλειδί για την προαγωγή της αγγειογένεσης και η σύνθεσή του επάγεται από την υποξία. Σε ενήλικες με ΣΑΑΥ και υποξαιμία, χορήγηση οξυγόνου στα 2L/min κατά τη διάρκεια του ύπνου είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων του VEGF στον ορό τους [277]. Οι συγκεντρώσεις του VEGF στον ορό είναι παρόμοιες σε υγιείς ενήλικες και παιδιά [3]. Σε μελέτη του Gozal και των συνεργατών του [3], παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις VEGF στον ορό σε σχέση με παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ (220 ± 112 έναντι

66± 23 pg/mL), ενώ επιπρόσθετα, τα επίπεδα του VEGF συσχετίστηκαν με το δείκτη διαταραχής της αναπνοής και τη διάρκεια της νυκτερινής υποξαιμίας. Στην παρούσα μελέτη, δε βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων του VEGF με τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του VEGF έγινε σε πλάσμα, σε αντίθεση με τον προσδιορισμό του VEGF σε δείγματα ορού στη μελέτη του Gozal. Οι μετρήσεις σε δείγματα πλάσματος εξασφαλίζουν ότι δε θα αυξηθούν τα επίπεδα του VEGF τεχνητά εξαιτίας έκκρισης του παράγοντα κατά τη διαδικασία της πήξης του αίματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μεθοδολογική αυτή διαφορά κατά πάσα πιθανότητα οφείλονται οι υψηλότερες συγκεντρώσεις VEGF στη μελέτη του Gozal συγκριτικά με τα παρόντα αποτελέσματα. Τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη του Gozal είχαν πιο σοβαρή και παρατεταμένη νυκτερινή υποξαιμία, γεγονός που θα μπορούσε επίσης να ερμηνεύσει τη διαφορά των συγκεντρώσεων του VEGF ανάμεσα σε παιδιά με και χωρίς ΣΑΑΥ και ενδεχομένως την απουσία τέτοιας διαφοράς στη δική μας μελέτη.

Αντίθετα, στη δεύτερη φάση της διατριβής διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ ή πρωτοπαθές ροχαλητό είχαν υψηλότερες πρωινές τιμές ινωδογόνου συγκριτικά με τα άτομα χωρίς ροχαλητό στη διάρκεια του ύπνου. Είναι γνωστό ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου αποτελούν σημαντικό προγνωστικό δείκτη για μελλοντική καρδιαγγειακή νόσο [282, 318]. Η συσχέτιση του ΣΑΑΥ και των επιπέδων του ινωδογόνου έχει προταθεί ως ένας από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ενδεχομένως ερμηνεύουν την επιδημιολογική σχέση ανάμεσα στο ΣΑΑΥ και την καρδιαγγειακή νόσο [316]. Η παθοφυσιολογική διαταραχή που εξηγεί τις υψηλότερες τιμές ινωδογόνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σχέση με τα υγιή άτομα χωρίς ΣΑΑΥ δεν είναι καλά κατανοητή [325]. Η αιμοσυμπύκνωση θα μπορούσε να

είναι υπεύθυνη για την μεταβολή αυτή [326]. Οι ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένη απέκκριση άλατος και ύδατος διαμέσου των νεφρών, φαινόμενο που μπορεί να αναστραφεί μετά από συνεχή θετική ρινική πίεση στον αεραγωγό [327]. Επιπλέον, τα επίπεδα του ινωδογόνου στους ενήλικες σχετίζονται θετικά και στατιστικώς σημαντικά με την υπέρταση, τη δυσανεξία στη γλυκόζη, την υψηλή χοληστερόλη του ορού και το κάπνισμα τσιγάρου [282, 318]. Έτσι, τα αναφερόμενα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σε μελέτες ενηλίκων μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα της επίδρασης άλλων συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Όπως αναφέρθηκε στο Ειδικό Μέρος, το ΣΑΑΥ στα παιδιά περιλαμβάνει ένα μεγάλο φάσμα διαταραχών, που ποικίλλουν από το πρωτοπαθές ροχαλητό έως το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας- υπόπνοιας, ανάλογα με τη σοβαρότητα της αύξησης της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου [328]. Το ινωδογόνο στην διατριβή αυτή υπολογίστηκε σε τρεις ομάδες παιδιών: παιδιά με καθ' ἑξιν ροχαλητό και ΔΑΥ <5 επεισόδια/ ώρα, παιδιά με καθ' ἑξιν ροχαλητό και ΔΑΥ ≥ 5 επεισόδια/ ώρα και άτομα χωρίς ροχαλητό. Σχεδόν όλα τα παιδιά με ροχαλητό είχαν υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών.

Οι τρεις ομάδες παιδιών δεν είχαν σημαντικές διαφορές ως προς την κατανομή παραγόντων που ενδεχομένως επηρεάζουν τις τιμές του ινωδογόνου. Έτσι, η αναλογία αγοριών : κοριτσιών και η συχνότητα παθητικού καπνίσματος ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες. Το παθητικό κάπνισμα προκαλεί φλεγμονή στο ρινικό βλεννογόνο και μέσω αυτού του μηχανισμού θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα ινωδογόνου.

Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου έχουν συσχετισθεί με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ σε μελέτες ενηλίκων ασθενών με το σύνδρομο [326, 329-331]. Όμως, τα επίπεδα του ινωδογόνου στους ενήλικες επηρεάζονται και από άλλους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [282, 318], οι οποίοι δεν παρατηρούνται στα παιδιά. Σε μελέτες ενηλίκων διαπιστώθηκαν μέσες τιμές ινωδογόνου υψηλότερες κατά 50- 80 mg/dL σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τους μάρτυρες [330], ενώ ανάλογη διαφορά παρατηρήθηκε σε ασθενείς με και χωρίς ΣΑΑΥ [331]. Επίσης, διαπιστώθηκαν ήπιες αλλά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα του ινωδογόνου και το δείκτη διαταραχής της αναπνοής ή το ελάχιστο SpO₂ σε ενήλικες με εγκεφαλικό και ΣΑΑΥ [330].

Στη δική μας μελέτη, οι μέσες τιμές του ινωδογόνου ήταν κατά 62 mg/dL υψηλότερες σε παιδιά με ροχαλητό και ΔΑΥ ≥ 5 επεισόδια/ ώρα και κατά 41 mg/L υψηλότερες σε παιδιά με ροχαλητό και ΔΑΥ < 5 επεισόδια/ ώρα, συγκρινόμενες με τις μέσες τιμές ινωδογόνου σε παιδιά χωρίς ροχαλητό, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν συσχετίσεις με τους δείκτες βαρύτητας του ΣΑΑΥ. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι δεν συμπεριελήφθησαν αρκετοί ασθενείς με βαρύ ΣΑΑΥ, καθώς τα περισσότερα παιδιά είχαν ΔΑΥ < 20 επεισόδια/ ώρα. Εναλλακτικά, η απουσία συσχετίσεων ανάμεσα στα επίπεδα του ινωδογόνου και των παραμέτρων της βαρύτητας του ΣΑΑΥ μπορεί να υποδηλώνει περιορισμούς των παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο να περιγράψουν τη διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον, η έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και των διαφόρων προθρομβωτικών παραγόντων είναι ο κανόνας, και όχι η εξαίρεση, στις μελέτες ενηλίκων. Μικρός μόνο αριθμός μελετών έχουν περιγράψει συσχετίσεις

μεταξύ των αιμοστατικών παραγόντων και των δεικτών βαρύτητας του ΣΑΑΥ μολονότι τα επίπεδα των παραγόντων αυτών σε κάθε μελέτη ανάμεσα σε ασθενείς με και χωρίς ροχαλητό είναι διαφορετικά [332].

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο το ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σε ενήλικες είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και εγκεφαλικό. Ακόμα και όταν συνυπάρχουν άλλοι ισχυροί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως είναι η παχυσαρκία, η μεγάλη ηλικία, η υπέρταση και η δυσανεξία στη γλυκόζη, τιμή ινωδογόνου στα ανώτερα φυσιολογικά όρια έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου [282]. Ομοίως, ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένο κίνδυνο για συστηματική υπέρταση, στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό [316, 323, 333].

Όπως προαναφέρθηκε, το ΣΑΑΥ συνοδεύεται από αύξηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου σε μονοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα, λόγω της υποξίας και του οξειδωτικού stress εξαιτίας της διαλείπουσας υποξίας. Επίσης, παρατηρείται αύξηση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης σε μονοκύτταρα και των επιπέδων του ICAM- 1, αγγειακών κυτταρικών μορίων προσκόλλησης-1 (VCAM-1) και της L- σελεκτίνης (L-selectin). Τέλος, το ΣΑΑΥ συνοδεύεται από αύξηση της προσκόλλησης των μονοκυττάρων σε ενδοθηλιακά κύτταρα σε κυτταροκαλλιέργειες [284, 286, 287, 334]. Η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, η αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης και η προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να προάγει τη φλεγμονή στα αγγεία, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και να οδηγήσει σε αθηρωματικές βλάβες [335-337]. Ως δείκτες που αντανακλούν τη φλεγμονή αυτή έχουν προταθεί η C -αντιδρώσα πρωτεΐνη και το ινωδογόνο. Το ινωδογόνο ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσεως και αυξημένες τιμές

του σε ενήλικες με ΣΑΑΥ μπορεί να υποδηλώνει αγγειακή φλεγμονή. Υψηλότερες τιμές της C -αντιδρώσας πρωτεΐνης προβλέπουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερες τιμές C -αντιδρώσας πρωτεΐνης σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΣΑΑΥ [338, 339]. Υψηλότερες τιμές C -αντιδρώσας πρωτεΐνης έχουν περιγραφεί σε παιδιά με ΣΑΑΥ συγκριτικά με υγιή παιδιά χωρίς ροχαλητό [340].

Το ΣΑΑΥ φαίνεται ότι έχει συνέπειες τόσο στην αρτηριακή πίεση όσο και στη δομή και λειτουργία της καρδιάς. Παιδιά με ροχαλητό και $\Delta AY \geq 5$ επεισόδια/ώρα είχαν αυξημένη μέση διαστολική πίεση συγκρινόμενα με παιδιά χωρίς ροχαλητό. Επιπλέον, παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό ($\Delta AY < 1$ επεισόδιο/ώρα) έχουν υψηλότερη ημερήσια συστολική και διαστολική πίεση συγκρινόμενα με υγιή παιδιά χωρίς ροχαλητό [341]. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης [342]. Τα παιδιά με βαρύ σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας- υπόπνοιας είναι ενδεχόμενο να εμφανίσουν πνευμονική καρδιά, προφανώς λόγω της επαναλαμβανόμενης υποξίας και υπερκαπνίας κατά τη διάρκεια του ύπνου [343, 344]. Η υπερηχοκαρδιογραφία και η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία καταδεικνύουν ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης δεξιάς κοιλίας που βελτιώνεται μετά από αδενο-αμυγδαλεκτομή [345, 346], ενώ το ΣΑΑΥ έχει συσχετισθεί με αναδόμηση του κοιλιακού μυοκαρδίου και υπερτροφία που αφορά τόσο στη δεξιά όσο και την αριστερή κοιλία [109].

Τέλος, η διαλείπουσα υποξία κατά τη διάρκεια της νύκτας μπορεί να επάγει την έκφραση του ICAM- 1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα [319] αν και οι μέχρι στιγμής αναφορές στη βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν συσχέτιση των επιπέδων του ICAM- 1 με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ [347]. Στην παρούσα μελέτη, δε διαπιστώθηκε διαφορά

στη συγκέντρωση του ICAM- 1 στις τρεις ομάδες παιδιών που παρουσίαζαν ροχαλητό. Φαίνεται πως ενώ στους ενήλικες με ΣΑΑΥ τα αυξημένα επίπεδα του ICAM- 1 εκφράζουν την επίμονη φλεγμονή του ενδοθηλίου [348, 349], στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, αυτό δεν ανιχνεύεται.

Η επίδραση του ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία στη λειτουργία του ενδοθηλίου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Σε μελέτη του O' Brien και των συνεργατών [347], βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της P-σελεκτίνης και της βαρύτητας του ΣΑΑΥ. Η P-σελεκτίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συμμετέχει στην προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αντιθέτως, στην ίδια μελέτη, τα επίπεδα του cICAM- 1 στον ορό παιδιών με ΣΑΑΥ ήταν υψηλότερα μεν σε σχέση με εκείνα των παιδιών χωρίς ροχαλητό, η διαφορά δε αυτή δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Δε βρέθηκε δηλαδή συσχέτιση της συγκέντρωσης του cICAM- 1 με τις παραμέτρους βαρύτητας του ΣΑΑΥ. Συνεπώς, φαίνεται πως τα επίπεδα του cICAM- 1 δεν επηρεάζονται από τη διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια της νύκτας που συμβαίνει στο ΣΑΑΥ. Υπάρχει βέβαια και η πιθανότητα τα επίπεδα του cICAM- 1 να μην αντιπροσωπεύουν πλήρως την έκφραση του μορίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Σε ενήλικες με ΣΑΑΥ, περιγράφεται διαφορά στα επίπεδα του cICAM- 1 σε σχέση με ενήλικες χωρίς ΣΑΑΥ. Το γεγονός αυτό έχει δύο πιθανές εξηγήσεις: α) η διάρκεια του συνδρόμου στα παιδιά είναι κατά πολλά χρόνια μικρότερη συγκριτικά με τους ενήλικες και για το λόγο αυτό μπορεί να μην επηρεάζει τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων β) η διαλείπουσα νυχτερινή υποξία είναι πολύ σοβαρότερη στους ενήλικες σε σχέση με τα παιδιά [285, 287, 347].

Από όλα τα παραπάνω συνάγονται τα εξής:

- Σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του VEGF κατά την πρωινή έγερση και τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ σε παιδιά με καθ' έξιν ροχαλητό δε διαπιστώθηκε. Σε συμφωνία με τα ευρήματα σε μελέτες με ενήλικους, από την παρούσα διατριβή προκύπτει ότι ο VEGF δε διαδραματίζει πάντοτε σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο στο ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία.
- Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου σε σχέση με τα άτομα χωρίς ροχαλητό, παρότι δεν αναδείχθηκε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων αυτών με τους δείκτες βαρύτητας του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας- υπόπνοιας. Επίμονη αύξηση των συγκεντρώσεων ινωδογόνου για πολλά έτη σε παιδιά με άπνοιες κατά τον ύπνο μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα στην ενήλικη ζωή.
- Τα επίπεδα του ICAM- 1 στον ορό παιδιών με ΣΑΑΥ δε διαφέρουν σημαντικά από τα αντίστοιχα επίπεδα ατόμων χωρίς ροχαλητό, όπως έχει διαπιστωθεί ότι ισχύει και σε μια δεύτερη παιδιατρική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ.

Συνοπτικά, η διαλείπουσα νυκτερινή υποξία που συνοδεύει τη διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου έχει ποικίλη επίδραση στους μηχανισμούς φλεγμονής και αδιευκρίνιστες μέχρι σήμερα μακροπρόθεσμες συνέπειες στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Βιβλιογραφία

1. Amin and e. al, *Inflammatory Association with Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome*.
2. Leung, R. and D. Bradley, *Sleep Apnea and Cardiovascular Disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**: p. 2147-2165.
3. Gozal, D., A.J. Lipton, and K.L. Jones, *Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea*. SLEEP, 2002. **25**(1): p. 59-65.
4. Pediatrics, A.A.o., *Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. Pediatrics, 2002. **109**: p. 704-12.
5. Schechter, M.S., *Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics, 2002. **109**: p. e69.
6. Thorpy, M.C. and M.N. Rochester, *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. 1990: American Association of Sleep Disorders Associations.
7. Jeans, W., et al., *A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children*. Br J Radiol, 1981. **54**(638): p. 117-21.
8. Ahlqvist-Rastad, J., E. Hultcrantz, and H. Svanholm, *Children with tonsillar obstruction: indications for and efficacy of tonsillectomy*. Acta Paediatr Scand, 1988. **77**(6): p. 831-5.
9. Swift, A.C., *Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children*. J Laryngol Otol, 1988. **102**(5): p. 419-22.
10. Ali, N.J., D.J. Pitson, and J.R. Stradling, *Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds*. Arch Dis Child, 1993. **68**(3): p. 360-6.
11. Gislason, T. and B. Benediktsdottir, *Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence*. Chest, 1995. **107**(4): p. 963-6.
12. Owen, G.O., R.J. Canter, and A. Robinson, *Overnight pulse oximetry in snoring and non-snoring children*. Clin Otolaryngol, 1995. **20**(5): p. 402-6.
13. Hultcrantz, E., B. Lofstrand-Tidestrom, and J. Ahlqvist-Rastad, *The epidemiology of sleep related breathing disorder in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1995. **32 Suppl**: p. S63-6.
14. Teculescu, D.B., et al., *Snoring in French preschool children*. Pediatr Pulmonol, 1992. **13**(4): p. 239-44.
15. Corbo, G.M., et al., *Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking*. 1989. **299**(6714): p. 1491-4.

16. Ferreira, A.M., et al., *Snoring in Portuguese primary school children*. Pediatrics, 2000. **106(5)**: p. E64.
17. Brunetti, L., et al., *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy*. Chest, 2001. **120(6)**: p. 1930-5.
18. Lu, L.R., J.K. Peat, and C.E. Sullivan, *Snoring in preschool children: prevalence and association with nocturnal cough and asthma*. Chest, 2003. **124(2)**: p. 587-93.
19. Rosen, C.L., 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. **142(4)**: p. 383-9.
20. Castronovo, V., et al., *Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community*. J Pediatr, 2003. **142(4)**: p. 377-82.
21. Redline, S., et al., *Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159(5 Pt 1)**: p. 1527-32.
22. Kaditis, A.G., et al., *Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children*. Pediatr Pulmonol, 2004. **37(6)**: p. 499-509.
23. Redline, S., et al., *Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149(3 Pt 1)**: p. 722-6.
24. Goodwin, J.L., et al., *Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study*. Chest, 2003. **124(1)**: p. 196-203.
25. Van de Graaff, W.B., et al., *Respiratory activity and reflexes of hyoid muscles in the dog*. Fed Proc, 1982. **41**: p. 1507.
26. Remmers, J.E., et al., *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep*. J Appl Physiol, 1978. **44**: p. 931-938.
27. Brouillette, R.T. and B.T. Thach, *A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency*. J Appl Physiol, 1979. **46(4)**: p. 772-9.
28. Jeans, W.D., et al., *A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children*. Br J Radiol, 1981. **54**: p. 117-121.
29. Vaughn, V.C., *Growth and development*. Nelson Textbook of Pediatrics, ed. V.V. Behrman RE. 1983, Philadelphia,: PA Saunders. p. 10-38.
30. Vogler, R.C., F.J. Li, and T.K. Pilgram, *Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2000. **25**: p. 392-395.

31. Arens, R., et al., *Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(4): p. 698-703.
32. Arens, R., et al., *Linear dimensions of the upper airway structure during development: assessment by magnetic resonance imaging*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(1): p. 117-22.
33. Fregosi, R. and S. Quan, *MRI of pharyngeal airway in children with sleep-disordered breathing*. J Appl Physiol, 2005. **99**(6): p. 2470.
34. Isono, S., et al., *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. **157**(4 Pt 1): p. 1204-12.
35. Marcus, C.L., et al., *Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents*. Pediatr Pulmonol, 1996. **21**(3): p. 176-83.
36. Gozal, D., et al., *Secular trends in obesity and parentally reported daytime sleepiness among children referred to a pediatric sleep center for snoring and suspected sleep-disordered breathing (SDB)*. Sleep, 2006. **29**: p. A74.
37. Verhulst, S.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. **92**:: p. 205-208.
38. Kaditis, A.G., et al., *Adiposity in relation to age as predictor of severity of sleep apnea in children with snoring*. Sleep Breath, 2008. **12**: p. 25-31.
39. Ievers-Landis, C. and S. Redline, *Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**: p. 436-441.
40. Fernbach, S.K., et al., *Radiologic evaluation of adenoids and tonsils in children with obstructive sleep apnea: plain films and fluoroscopy*. Pediatr Radiol, 1983. **13**(5): p. 258-65.
41. Mahboubi, S., et al., *The lateral neck radiograph in adenotonsillar hyperplasia*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1985. **10**(1): p. 67-73.
42. Laurikainen, E., et al., *Radiological parameters of the bony nasopharynx and the adenotonsillar size compared with sleep apnea episodes in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1987. **12**(3): p. 303-10.
43. Suen, J.S., J.E. Arnold, and L.J. Brooks, *Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **121**(5): p. 525-30.
44. Apostolidou, M.T., et al., *Obesity and persisting sleep apnea after adenotonsillectomy in greek children*. Chest, 2008. **134**(6): p. 1149-55.
45. Guilleminault, C., et al., *Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents*. J Pediatr, 1989. **114**(6): p. 997-9.

46. Weiner, D., et al., *Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles*. J Appl Physiol, 1982. **52**(3): p. 530-6.
47. Widdicombe, J.G., *Reflexes from the upper respiratory tract*, in *Handbook of Physiology-The Respiratory System II*. American Physiological Society, N.S. Cherniack and J.G. Widdicombe, Editors. 1986: Bethesda, MD. p. 363-394.
48. Aronson, R.M., et al., *Upper airway and respiratory muscle responses to continuous negative airway pressure*. J Appl Physiol, 1989. **66**(3): p. 1373-82.
49. Brouillette, R.T. and B.T. Thach, *A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency*. J Appl Physiol, 1979. **46**(4): p. 772-9.
50. Hudgel, D.W., C. Hendricks, and A. Dudley, *Alteration in obstructive apnea pattern induced by changes in oxygen- and carbon-dioxide-inspired concentrations*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(1): p. 16-9.
51. Schwartz, A.R., et al., *Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO₂*. J Appl Physiol, 1993. **74**(4): p. 1597-605.
52. Schwartz, A.R., et al., *Effect of electrical stimulation of the hypoglossal nerve on airflow mechanics in the isolated upper airway*. Am Rev Respir Dis, 1993. **147**(5): p. 1144-50.
53. Mezzanotte, W.S., D.J. Tangel, and D.P. White, *Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism)*. J Clin Invest, 1992. **89**(5): p. 1571-9.
54. Mezzanotte, W.S., D.J. Tangel, and D.P. White, *Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(6 Pt 1): p. 1880-7.
55. Katz, E.S. and D.P. White, *Genioglossus Activity in Children with Obstructive Sleep Apnea During Wakefulness and Sleep Onset*. Am J Respir Crit Care Med, 2003.
56. Gozal, D., et al., *Maturation differences in step vs. ramp hypoxic and hypercapnic ventilatory responses*. J Appl Physiol, 1994. **76**(5): p. 1968-75.
57. Marcus, C.L., et al., *Developmental pattern of hypercapnic and hypoxic ventilatory responses from childhood to adulthood*. J Appl Physiol, 1994. **76**(1): p. 314-20.
58. Springer, C., D.M. Cooper, and K. Wasserman, *Evidence that maturation of the peripheral chemoreceptors is not complete in childhood*. Respir Physiol, 1988. **74**(1): p. 55-64.
59. Marcus, C.L., et al., *Developmental changes in response to subatmospheric pressure loading of the upper airway*. J Appl Physiol, 1999. **87**(2): p. 626-33.

60. Garay, S.M., et al., *Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1981. **124**(4): p. 451-7.
61. Kunitomo, F., et al., *Abnormal breathing during sleep and chemical control of breathing during wakefulness in patients with sleep apnea syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1989. **139**(1): p. 164-9.
62. el Bayadi, S., et al., *A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions*. Chest, 1990. **98**(3): p. 554-9.
63. Benlloch, E., et al., *Ventilatory pattern at rest and response to hypercapnic stimulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Respiration, 1995. **62**(1): p. 4-9.
64. Guilleminault, C. and J. Cumiskey, *Progressive improvement of apnea index and ventilatory response to CO₂ after tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1982. **126**(1): p. 14-20.
65. Marcus, C.L., et al., *Ventilatory responses during wakefulness in children with obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 715-21.
66. Marcus, C.L., et al., *Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea*. J Appl Physiol, 1998. **84**(6): p. 1926-36.
67. Gozal, D., et al., *Ventilatory response to consecutive short hypercapnic challenges in children with obstructive sleep apnea*. J Appl Physiol, 1995. **79**(5): p. 1608-14.
68. McNamara, F., F.G. Issa, and C.E. Sullivan, *Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children*. J Appl Physiol, 1996. **81**(6): p. 2651-7.
69. Busby, K.A., L. Mercier, and R.T. Pivik, *Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep*. Psychophysiology, 1994. **31**(2): p. 182-8.
70. Marcus, C.L., et al., *Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea*. J Appl Physiol, 1999. **87**(4): p. 1448-54.
71. Roffwarg, H.P., J.N. Muzio, and W.C. Dement, *Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle*. Science, 1966. **152**: p. 604-619.
72. Praud, J.P., et al., *Sleep-related abdominal muscle behavior during partial or complete obstructed breathing in prepubertal children*. Pediatr Res, 1989. **26**(4): p. 347-50.
73. Mograss, M.A., F.M. Ducharme, and R.T. Brouillette, *Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(6 Pt 1): p. 1690-6.

74. Aljadeff, G., et al., *Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea*. Sleep, 1997. **20**(2): p. 151-7.
75. Marcus, C.L., M.G. Greene, and J.L. Carroll, *Blood pressure in children with obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(4 Pt 1): p. 1098-103.
76. Douglas, N.J., M. Luke, and R. Mathur, *Is the sleep apnoea/hypopnoea syndrome inherited?* Thorax, 1993. **48**(7): p. 719-21.
77. Guilleminault, C., et al., *Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome*. Chest, 1995. **107**(6): p. 1545-51.
78. Redline, S., et al., *Ventilatory-control abnormalities in familial sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(1): p. 155-60.
79. Redline, S., et al., *Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(5 Pt 1): p. 1527-32.
80. Yoshizawa, T., et al., *Genetics and obstructive sleep apnea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing*. Intern Med, 1993. **32**(2): p. 94-7.
81. Rosen, C.L., 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. **142**(4): p. 383-9.
82. Carroll, J.L., et al., *Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children*. Chest, 1995. **108**(3): p. 610-8.
83. Leach, J., et al., *Polysomnographic and clinical findings in children with obstructive sleep apnea*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. **118**(7): p. 741-4.
84. Wang, R.C., et al., *Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **118**(1): p. 69-73.
85. Ferber, R. and M. Kryger, *Principles and Practice of Sleep Medicine in the child*. 1995, Harvard University, Boston, Massachusetts: W.B. Saunders Company. 253.
86. Konno, A., K. Togawa, and T. Hoshino, *The effect of nasal obstruction in infancy and early childhood upon ventilation*. Laryngoscope, 1980. **90**(4): p. 699-707.
87. Frank, Y., et al., *Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations*. Pediatrics, 1983. **71**(5): p. 737-42.
88. Guilleminault, C., R. Korobkin, and R. Winkle, *A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome*. Lung, 1981. **159**(5): p. 275-87.

89. Potsic, W.P., et al., *Relief of upper airway obstruction by adenotonsillectomy*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1986. **94**(4): p. 476-80.
90. Brouillette, R., et al., *A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children*. J Pediatr, 1984. **105**: p. 10-14.
91. Stradling, J.R., et al., *Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children*. Lancet, 1990. **335**(8684): p. 249-53.
92. Guilleminault, C., et al., *Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning*. Eur J Pediatr, 1982. **139**(3): p. 165-71.
93. Brouillette, R.T., S.K. Fernbach, and C.E. Hunt, *Obstructive sleep apnea in infants and children*. J Pediatr, 1982. **100**(1): p. 31-40.
94. Diagnostic Classification Steering Committee and M. Thorpy, (Chairman): *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, MN, American Association of Sleep Disorders Associations. 1990.
95. Swift, A.C., *Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children*. J Laryngol Otol, 1988. **102**(5): p. 419-22.
96. Phillips, D.E. and J.H. Rogers, *Down's syndrome with lingual tonsil hypertrophy producing sleep apnoea*. J Laryngol Otol, 1988. **102**(11): p. 1054-5.
97. Nieminen, P., U. Tolonen, and H. Lopponen, *Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **126**(4): p. 481-6.
98. Guilleminault, C., A. Tilkian, and W.C. Dement, *The sleep apnea syndromes*. Annu Rev Med, 1976. **27**: p. 465-84.
99. Richardson, M.A., et al., *Evaluation of tonsils and adenoids in Sleep Apnea syndrome*. Laryngoscope, 1980. **90**(7 Pt 1): p. 1106-10.
100. Fallone, G., et al., *Effects of acute sleep restriction on behavior, sustained attention, and response inhibition in children*. Percept Mot Skills, 2001. **93**: p. 213-229.
101. Fallone, G., et al., *Prolonged sleep restriction in 11-and 12-year-old children: effects on behaviour, sleepiness, and mood*. Sleep, 2000. **23**: p. A28.
102. O'Brien, L.M., et al., *Neurobehavioral correlates of sleepdisordered breathing in children*. J Sleep Res, 2004. **13**: p. 165-172.
103. Beebe, D.W., *Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review*. Sleep, 2006. **29**: p. 1115-1134.

104. Gottlieb, D.J., et al., *Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors*. Pediatrics, 2003. **112**: p. 870-877.
105. Melendres, M.C., et al., *Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing*. Pediatrics, 2004. **114**: p. 768-775.
106. Crabtree, V.M., et al., *Sleep-disordered breathing and obesity: implications for children's spatial reasoning*. Sleep, 2005. **28**: p. A100.
107. Marcus, C.L., et al., *Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome*. J Pediatr, 1994. **125**(4): p. 556-62.
108. Mallampati, S.R., et al., *A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study*. Can Anaesth Soc J, 1985. **32**: p. 429-434.
109. Amin, R.S., et al., *Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 1395-1399.
110. Amin, R.S., et al., *Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**: p. 950-956.
111. Muzumdar, H. and R. Arens, *Diagnostic Issues in Pediatric Obstructive Sleep Apnea*. Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**: p. 263-273.
112. Schechter, M.S., *Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics, 2002. **109**(4): p. e69.
113. Urschitz, M.S., et al., *Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children*. Chest, 2003. **123**(1): p. 96-101.
114. Silvestri, J.M., et al., *Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders*. Pediatr Pulmonol, 1993. **16**(2): p. 124-9.
115. Van Someren, V.H., et al., *Identification of hypoxaemia in children having tonsillectomy and adenoidectomy*. Clin Otolaryngol, 1990. **15**(3): p. 263-71.
116. van Someren, V., et al., *Are sleep studies worth doing?* Arch Dis Child, 2000. **83**(1): p. 76-81.
117. Croft, C.B., et al., *Obstructive sleep apnoea in children undergoing routine tonsillectomy and adenoidectomy*. Clin Otolaryngol, 1990. **15**(4): p. 307-14.
118. Suen, J.S., J.E. Arnold, and L.J. Brooks, *Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **121**(5): p. 525-30.
119. Nieminen, P., et al., *Snoring children: factors predicting sleep apnea*. Acta Otolaryngol Suppl, 1997. **529**: p. 190-4.

120. Chervin, R.D., et al., *Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems*. Sleep Med, 2000. **1**: p. 21–32.
121. Montgomery-Downs, H.E., et al., *Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates*. Sleep, 2004. **27**: p. 87–94.
122. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics, 2002. **109**(4): p. 704-12.
123. Chervin, R.D., et al., *Sleep problems seldom addressed at two general pediatric clinics*. Pediatrics, 2001. **107**(6): p. 1375-80.
124. Owens, J.A., *The practice of pediatric sleep medicine: results of a community survey*. Pediatrics, 2001. **108**(3): p. E51.
125. Lamm, C., J. Mandeli, and M. Kattan, *Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children*. Pediatr Pulmonol, 1999. **27**: p. 267–272.
126. Goldstein, N.A., et al., *Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **111**: p. 611–617.
127. Sivan, Y., A. Kornecki, and T. Schonfeld, *Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children*. Eur Respir J, 1996. **9**(10): p. 2127-31.
128. Brouillette, R.T., et al., *Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea*. Pediatrics, 2000. **105**(2): p. 405-12.
129. Pack, A.I., *Simplifying the diagnosis of obstructive sleep apnea*. Ann Intern Med, 1993. **119**(6): p. 528-9.
130. Owen, G.O., R.J. Canter, and A. Robinson, *Overnight pulse oximetry in snoring and non-snoring children*. Clin Otolaryngol, 1995. **20**(5): p. 402-6.
131. Ali, N.J., D. Pitson, and J.R. Stradling, *Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning*. Eur J Pediatr, 1996. **155**(1): p. 56-62.
132. Gozal, D., *Sleep-disordered breathing and school performance in children*. Pediatrics, 1998. **102**(3 Pt 1): p. 616-20.
133. Vavrina, J., *Computer assisted pulse oximetry for detecting children with obstructive sleep apnea syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1995. **33**(3): p. 239-48.
134. Mead, J., N. Peterson, and G. Grimby, *Pulmonary ventilation measured from body surface movements*. Science, 1967. **156**(780): p. 1383-4.

135. Sharp, J.T., et al., *Use of the respiratory magnetometer in diagnosis and classification of sleep apnea*. Chest, 1980. **77**(3): p. 350-3.
136. Katz, E.S., et al., *Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep-disordered breathing*. Pediatr Res, 2003. **53**: p. 580–588.
137. Marcus, C.L., T.G. Keens, and S.L. Ward, *Comparison of nap and overnight polysomnography in children*. Pediatr Pulmonol, 1992. **13**(1): p. 16-21.
138. Saeed, M.M., et al., *Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies?* Chest, 2000. **118**(2): p. 360-5.
139. Canet, E., et al., *Effects of sleep deprivation on respiratory events during sleep in healthy infants*. J Appl Physiol, 1989. **66**(3): p. 1158-63.
140. Biban, P., et al., *Adverse effect of chloral hydrate in two young children with obstructive sleep apnea*. Pediatrics, 1993. **92**(3): p. 461-3.
141. Strollo, P.J., Jr. and M.H. Sanders, *Significance and treatment of nonapneic snoring*. Sleep, 1993. **16**(5): p. 403-8.
142. Guilleminault, C., et al., *A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome*. Chest, 1993. **104**(3): p. 781-7.
143. Jacob, S.V., et al., *Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy*. Pediatr Pulmonol, 1995. **20**(4): p. 241-52.
144. Goodwin, J.L., 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. **24**: p. 937–944.
145. American Thoracic Society, *Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(2): p. 866-78.
146. Shouldice, R.B., et al., *Detection of obstructive sleep apnea in pediatric subjects using surface lead electrocardiogram features*. Sleep, 2004. **27**: p. 784–792.
147. Kalra, M. and R. Chakraborty, *Genetic susceptibility to obstructive sleep apnea in the obese child*. Sleep Med, 2007. **8**: p. 169–175.
148. Pulmonology, S.o.P., S.o.O.S.A. Syndrome, and A.A.o. Pediatrics, *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics, 2002. **109**: p. 704–712.
149. Iber, C., et al., *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, ed. A.A.o.S. Medicine. 2007, Westchester, IL.

150. Redline, S., et al., *The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity*. J Clin Sleep Med, 2007. **3**: p. 169–200.
151. Grigg-Damberger, M., et al., *The visual PROCEEDINGS OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY VOL 5 2008 scoring of sleep and arousal in infants and children*. J Clin Sleep Med, 2007. **3**: p. 201–240.
152. Bonnet, M.H., et al., *The scoring of arousal in sleep: reliability, validity, and alternatives*. J Clin Sleep Med, 2007. **3**: p. 133–145.
153. Konno, K. and J. Mead, *Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing*. J Appl Physiol, 1967. **22**(3): p. 407–22.
154. Traeger, N., et al., *Polysomnographic values in children 2–9 years old: additional data and review of the literature*. Pediatr Pulmonol, 2005. **40**: p. 22–30.
155. Duffty, P., et al., *Respiratory induction plethysmography (Respirace): an evaluation of its use in the infant*. Am Rev Respir Dis, 1981. **123**(5): p. 542–6.
156. Adams, J.A., et al., *Tidal volume measurements in newborns using respiratory inductive plethysmography*. Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(3): p. 585–88.
157. Tabachnik, E., et al., *Measurement of ventilation in children using the respiratory inductive plethysmograph*. J Pediatr, 1981. **99**(6): p. 895–9.
158. Warren, R.H. and S.H. Alderson, *Calibration of computer-assisted (Respicomp) respiratory inductive plethysmography in newborns*. Am Rev Respir Dis, 1985. **131**(4): p. 564–7.
159. Guilleminault, C., *Obstructive sleep apnea syndrome and its treatment in children: areas of agreement and controversy*. Pediatr Pulmonol, 1987. **3**(6): p. 429–36.
160. Konno, A., T. Hoshino, and K. Togawa, *Influence of upper airway obstruction by enlarged tonsils and adenoids upon recurrent infection of the lower airway in childhood*. Laryngoscope, 1980. **90**(10 Pt 1): p. 1709–16.
161. Trang, H., V. Leske, and C. Gaultier, *Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**: p. 464–468.
162. Norman, R., et al., *Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor*. Sleep, 1997. **20**: p. 1175–1184.
163. Gaultier, C., et al., *Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children*. J Dev Physiol, 1987. **9**: p. 391–397.
164. Chervin, R., et al., *Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy*. Pediatrics, 2006. **117**: p. e769–e778.

165. Goh, D., P. Galster, and C. Marcus, *Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**: p. 682–686.
166. Tauman, R., et al., *Sleep pressure score: a new index of sleep disruption in snoring children*. Sleep, 2004. **27**: p. 274–278.
167. Scholle, S. and G. Zwacka, *Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children*. Clin Neurophysiol, 2001. **112**: p. 984–991.
168. Tauman, R., et al., *Peripheral arterial tonometry events and lectroencephalographic arousals in children*. Sleep, 2004. **27**: p. 502–506.
169. Pitson, D., et al., *Use of pulse transit time as a measure of inspiratory effort in patients with obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J, 1995. **8**: p. 1669–1674.
170. Terzano, M., et al., *The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep*. Sleep, 1985. **8**: p. 137–145.
171. Lopes, M. and C. Guilleminault, *Chronic snoring and sleep in children: a demonstration of sleep disruption*. Pediatrics, 2006. **118**: p. e741–e746.
172. Kheirandish-Gozal, L., et al., *Reduced NREM sleep instability in children with sleep disordered breathing*. Sleep, 2007. **30**: p. 450–457.
173. Poets, C. and D. Southall, *Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern*. Pediatrics, 1994. **93**: p. 737–746.
174. Urschitz, M., et al., *Nocturnal arterial oxygen saturation and academic performance in a community sample of children*. Pediatrics, 2005. **115**: p. e204–e209.
175. Papastamelos, C., et al., *Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood*. J Appl Physiol, 1995. **78**(1): p. 179–84.
176. Carskadon, M.A., et al., *Respiration during sleep in children*. West J Med, 1978. **128**(6): p. 477–81.
177. Weese-Mayer, D.E., et al., *Assessing clinical significance of apnea exceeding fifteen seconds with event recording*. J Pediatr, 1990. **117**(4): p. 568–74.
178. *Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children*. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(2): p. 866–78.
179. *EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association*. Sleep, 1992. **15**(2): p. 173–84.
180. Feinberg, I., *Changes in sleep cycle patterns with age*. J Psychiatr Res, 1974. **10**(3–4): p. 283–306.

181. Schafer, M.E., *Upper airway obstruction and sleep disorders in children with craniofacial anomalies*. Clin Plast Surg, 1982. **9**(4): p. 555-67.
182. Shprintzen, R.J., *Pharyngeal flap surgery and the pediatric upper airway*. Int Anesthesiol Clin, 1988. **26**(1): p. 79-88.
183. McColley, S.A., et al., *Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. **118**(9): p. 940-3.
184. Rosen, G.M., et al., *Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated?* Pediatrics, 1994. **93**(5): p. 784-8.
185. Marcus, C.L., D.M. Crockett, and S.L. Ward, *Evaluation of epiglottoplasty as treatment for severe laryngomalacia*. J Pediatr, 1990. **117**(5): p. 706-10.
186. Mallory, G.B., Jr., D.H. Fiser, and R. Jackson, *Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents*. J Pediatr, 1989. **115**(6): p. 892-7.
187. Samuels, M.P., et al., *Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease*. Arch Dis Child, 1992. **67**(7): p. 925-9.
188. Maddern, B.R., et al., *Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1989. **98**(3): p. 174-8.
189. *Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity*. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(4): p. 1381-7.
190. Marcus, C.L., et al., *Normal polysomnographic values for children and adolescents*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(5 Pt 1): p. 1235-9.
191. Acebo, C., et al., *Sleep, breathing, and cephalometrics in older children and young adults. Part I -- Normative values*. Chest, 1996. **109**(3): p. 664-72.
192. Gaultier, C., et al., *Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children*. J Dev Physiol, 1987. **9**(5): p. 391-7.
193. Guilleminault, C., et al., *Recognition of sleep-disordered breathing in children*. Pediatrics, 1996. **98**(5): p. 871-82.
194. Enright, P.L., et al., *Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(9): p. 901-4.
195. Kwok, K.L., D.K. Ng, and Y.F. Cheung, *BP and arterial distensibility in children with primary snoring*. Chest, 2003. **123**(5): p. 1561-6.

196. Kaditis, A.G., et al., *Comparison of blood pressure measurements in children with and without habitual snoring*. *Pediatr Pulmonol*, 2005. **39**(5): p. 408-14.
197. Hunt, C.E. and R.T. Brouillette, *Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale*. *Pediatr Cardiol*, 1982. **3**(3): p. 249-56.
198. Steier, M. and S.C. Shapiro, *Cor pulmonale from airway obstruction in children*. *Jama*, 1973. **225**(1): p. 67.
199. Tal, A., et al., *Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment*. *Pediatr Pulmonol*, 1988. **4**(3): p. 139-43.
200. Sofer, S., et al., *Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up*. *Chest*, 1988. **93**(1): p. 119-22.
201. Tauman, R., et al., *Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing*. *Pediatrics*, 2004. **113**(6): p. e564-569.
202. de la Eva, R.C., et al., *Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects*. *J Pediatr*, 2002. **140**(6): p. 654-9.
203. Amin, R.S., et al., *Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **169**(8): p. 950-6.
204. Amin, R., et al., *Carotid artery structure and stiffness in children with obstructive sleep apnea*. *Proc Am Thorac Soc*, 2005. **5**: p. A528.
205. Gozal, D. and D.W. Pope, Jr., *Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years*. *Pediatrics*, 2001. **107**(6): p. 1394-9.
206. O'Brien, L.M., et al., *Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Pediatrics*, 2003. **111**(3): p. 554-63.
207. O'Brien, L.M., et al., *Neurobehavioral implications of habitual snoring in children*. *Pediatrics*, 2004. **114**(1): p. 44-9.
208. Chervin, R.D. and K.H. Archbold, *Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing*. *Sleep*, 2001. **24**(3): p. 313-20.
209. Stores, G., *Practitioner Review: assessment and treatment of sleep disorders in children and adolescents*. *J Child Psychol Psychiatry*, 1996. **37**: p. 907-925.
210. Crabtree, V., et al., *Periodic limb movement disorder of sleep in children*. *J Sleep Res*, 2003. **12**: p. 73-81.

211. Weissbluth, M., et al., *Signs of airway obstruction during sleep and behavioral, developmental, and academic problems*. J Dev Behav Pediatr, 1983. **4**(2): p. 119-21.
212. Urschitz, M.S., et al., *Habitual snoring, intermittent hypoxia, and impaired behavior in primary school children*. Pediatrics, 2004. **114**: p. 1041-1048.
213. Owens, J., et al., *Sleep and daytime behavior in children with obstructive sleep apnea and behavioral sleep disorders*. Pediatrics, 1998. **102**: p. 1178-1182.
214. Stein, M., et al., *Sleep and behavior problems in school-aged children*. Pediatrics, 2001. **107**: p. e60.
215. Kaplan, B., et al., *Sleep disturbance in preschool-aged hyperactive and nonhyperactive children*. Pediatrics, 1987. **80**: p. 839-844.
216. Chervin, R.D., et al., *Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children*. Sleep, 1997. **20**(12): p. 1185-92.
217. Chervin, R., et al., *Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleepdisordered breathing*. Pediatrics, 2002. **109**: p. 449-456.
218. O'Brien, L.M. and D. Gozal, *Sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder*. Minerva Pediatr, 2004. **56**: p. 585-601.
219. Li, X., *A study of intelligence and personality in children with simple obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1995. **19**: p. 355-357.
220. Falkner, N., et al., *Social, educational, and psychological correlates of weight status in adolescents*. Obes Res, 2001. **9**: p. 32-42.
221. Datar, A., R. Sturm, and J. Magnabosco, *Childhood overweight and academic performance: national study of kindergartners and first-graders*. Obes Res, 2004. **12**: p. 58-68.
222. Mellbin, T. and J. Vuille, *Rapidly developing overweight in school children as an indicator of psychosocial stress*. Acta Paediatr Scand, 1989. **78**: p. 568-575.
223. Zaldivar, F., et al., *Body fat and circulating leukocytes in children*. Int J Obes (Lond), 2006. **30**: p. 906-911.
224. Cindik, N., et al., *Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions*. Acta Paediatr Scand, 2005. **94**: p. 1732-1737.
225. Gozal, D. and L. Kheirandish, *Oxidant stress and inflammation in the snoring child: confluent pathways to upper airway pathogenesis and end-organ morbidity*. Sleep Med Rev, 2006. **10**: p. 83-96.
226. Gozal, D., et al., *C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**: p. 188-193.

227. Gozal, D., et al., *APOE e4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children*. Neurology, 2007. **69**: p. 243–249.
228. Kadotani, H., et al., *Association between apolipoprotein E e4 and sleep-disordered breathing in adults*. JAMA, 2001. **285**: p. 2888–2890.
229. Gottlieb, D., et al., *APOE e4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study*. Neurology, 2004. **63**: p. 664–668.
230. Montgomery-Downs, H., et al., *Infant feeding methods and childhood sleep-disordered breathing*. Pediatrics, 2007. **120**: p. 1030–1035.
231. Montgomery-Downs, H., V. Crabtree, and D. Gozal, *Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J, 2005. **25**: p. 336–342.
232. Friedman, B., et al., *Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep, 2003. **26**: p. 999–1005.
233. Constantin, E., et al., *Adenotonsillectomy improves sleep, breathing, and quality of life but not behavior*. J Pediatr, 2007. **150**: p. 540–546.
234. Beebe, D. and D. Gozal, *Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits*. J Sleep Res, 2002. **11**: p. 1–16.
235. Bass, J., et al., *The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence*. Pediatrics, 2004. **114**: p. 805–816.
236. Gozal, D., J. Daniel, and G. Dohanich, *Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat*. J Neurosci, 2001. **21**: p. 2442–2450.
237. Capdevila, O.S., et al., *Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Complications, Management, and Long-term Outcomes*. Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 274–82.
238. Crabtree, V., J. Varni, and D. Gozal, *Health-related quality of life and depressive symptoms in children with suspected sleep-disordered breathing*. Sleep, 2004. **27**: p. 1131–1138.
239. Carroll, J.L., et al., *Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children*. Chest, 1995. **108**: p. 610–618.
240. Chervin, R., et al., *Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care*. Sleep, 2006. **29**: p. 495–503.
241. Gozal, D., M. Wang, and D.J. Pope, *Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea*. Pediatrics, 2001. **108**: p. 693–697.

242. Tauman, R., et al., *Reciprocal interactions between spontaneous and respiratory arousals in adults with suspected sleep-disordered breathing*. Sleep Med, 2006. **7**: p. 229–234.
243. Weiss, R., et al., *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N Engl J Med, 2004. **350**: p. 2362–2374.
244. Srinivasan, S., L. Myers, and G. Berenson, *Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study*. Diabetes, 2002. **51**: p. 204–209.
245. Punjabi, N., et al., *Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 677–682.
246. Tauman, R., et al., *Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children*. Pediatrics, 2005. **116**: p. e66–e73.
247. Kaditis, A., et al., *Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children*. Pediatr Pulmonol, 2005. **40**: p. 515–523.
248. Redline, S., et al., *Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**: p. 401–408.
249. Tatsumi, K., et al., *Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome*. Chest, 2005. **127**: p. 716–721.
250. Roemmich, J., 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. **117**: p. e200–e208.
251. Nieminen, P., et al., *Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea*. Pediatrics, 2002. **109**: p. e55.
252. Shiomi, T., et al., *Obstructed breathing in children during sleep monitored by echocardiography*. Acta Paediatr, 1993. **82**(10): p. 863-71.
253. Amin, R., et al., *Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing*. Am J Cardiol, 2005. **95**: p. 801–804.
254. Marcus, C.L., M.G. Greene, and J.L. Carroll, *Blood pressure in children with obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**: p. 1098–1103.
255. Eisenberg, E., R. Zimlichman, and P. Lavie, *Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome*. N Engl J Med, 1990. **322**(13): p. 932-3.
256. Fletcher, E.C., G. Bao, and R. Li, *Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia*. Hypertension, 1999. **34**(2): p. 309-14.

257. Fletcher, E.C., *Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure*. Respir Physiol, 2000. **119**(2-3): p. 189-97.
258. Peled, N., et al., *Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Hypertens, 1998. **11**(11 Pt 1): p. 1284-9.
259. Phillips, B.G. and V.K. Somers, *Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea*. Respir Physiol, 2000. **119**(2-3): p. 181-7.
260. Carlson, J.T., et al., *Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea*. Chest, 1993. **103**(6): p. 1763-8.
261. Horio, T., et al., *Effect of hypoxia on plasma immunoreactive endothelin-1 concentration in anesthetized rats*. Metabolism, 1991. **40**(10): p. 999-1001.
262. Somers, V.K., et al., *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. J Clin Invest, 1995. **96**(4): p. 1897-904.
263. Amin, R.S., et al., *Echocardiographic changes in children with obstructive sleep apnea*. Sleep, 2000. **23**: p. A99.
264. Guilleminault, C., et al., *Sleep apnea in eight children*. Pediatrics, 1976. **58**(1): p. 23-30.
265. Serratto, M., V.J. Harris, and I. Carr, *Upper airways obstruction. Presentation with systemic hypertension*. Arch Dis Child, 1981. **56**(2): p. 153-5.
266. Kohyama, J., J.S. Ohinata, and T. Hasegawa, *Blood pressure in sleep disordered breathing*. Arch Dis Child, 2003. **88**(2): p. 139-42.
267. Larkin, E., et al., *Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration*. Circulation, 2005. **111**: p. 1978– 1984.
268. Kaditis, A., et al., *Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**: p. 282–286.
269. Ferrara, N., *Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis*. Am J Physiol Cell Physiol, 2001. **280**: p. C1358–66.
270. Dvorak, H., et al., *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability, and angiogenesis*. Am. J. Pathol, 1995. **146**: p. 1029–1039.
271. Xu, F. and J. Severinghaus, *Rat brain expression in alveolar hypoxia: possible role in high altitude cerebral edema*. J Appl Physiol, 1998. **85**: p. 53-57.
272. Maloney, J., et al., *Plasma vascular endothelial growth factor in acute mountain sickness*. Chest, 2000. **118**: p. 47–52.

273. Walter, R., et al., *Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man*. Eur J Appl Physiol, 2001. **85**(1–2): p. 113–7.
274. Jelkmann, W., *Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor*. Clin Chem, 2001. **47**(4): p. 617–23.
275. Imagawa, S., et al., *Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome*. Blood, 2001. **15,98**(4): p. 1255–7.
276. Schulz, R., et al., *Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(1): p. 67–70.
277. Teramoto, S., et al., *Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Intern Med, 2003. **42**: p. 6.
278. Lavie, L., et al., *Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 1624–8.
279. Valipour, A., et al., *Circulating plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with sleep disordered breathing*. Respir Med, 2004. **98**: p. 1180–6.
280. Bokinsky, G., et al., *Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation*. Chest, 1995. **108**: p. 625– 630.
281. Languino, L., et al., *Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1 dependent pathway*. Cell, 1993. **73**: p. 1423–1434.
282. Wilhelmsen, L., et al., *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction*. N Engl J Med, 1984. **311**: p. 501–505.
283. Walzog, B. and P. Gaetgens, *Adhesion molecules: the path to a new understanding of acute inflammation*. News Physiol Sci, 2000. **15**: p. 107-113.
284. Dyugovskaya, L., P. Lavie, and L. Lavie, *Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 934-939.
285. Chin, K., et al., *Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Med, 2000. **109**: p. 562-567.
286. Ohga, E., et al., *Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome*. J Appl Physiol, 1999. **87**: p. 10-14.

287. El-Solh, A., et al., *Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea*. Chest, 2002. **121**: p. 1541-1547.
288. Tauman, R., et al., *Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy*. J Pediatr, 2006. **149**: p. 803 –808.
289. Guilleminault, C., et al., *Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **136**: p. 169 – 175.
290. Mitchell, R.B. and J. Kelly, *Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **137**(1): p. 43-8.
291. Amin, R.S., et al., *Growth velocity predicts recurrence of sleep disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**: p. 654-659.
292. American Academy of Pediatrics, *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics, 2002. **109**(4): p. 704-12.
293. Lipton, A.J. and D. Gozal, *Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how?* Sleep Med Rev, 2003. **7**(1): p. 61-80.
294. Nishimura, T., et al., *Effect of surgery on obstructive sleep apnea*. Acta Otolaryngol Suppl, 1996. **523**: p. 231-3.
295. Rosen, C.L., et al., *Persistence of sleep disordered breathing in children post-tonsillectomy*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**: p. A184.
296. Gozal, D., O. Sans Capdevila, and L. Kheirandish-Gozal, *Metabolic Alterations in Obstructive Sleep Apnea among Non-Obese and Obese Prepubertal Children*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. doi:10.1164/rccm.200711-1670OC.
297. Galvis, A.G., *Pulmonary edema complicating relief of upper airway obstruction*. Am J Emerg Med, 1987. **5**(4): p. 294-7.
298. Rowe, L.D., *Tonsils and adenoids: when is surgery indicated?: In: Common Problems of the Head and Neck*. Philadelphia: WB Saunders. 1995: p. 107-109.
299. Williams, E.F., 3rd, et al., *The effects of adenotonsillectomy on growth in young children*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1991. **104**(4): p. 509-16.
300. Ruboyianes, J.M. and R.M. Cruz, *Pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea*. Ear Nose Throat J, 1996. **75**(7): p. 430-3.
301. McGowan, F.X., et al., *Adenotonsillectomy for upper airway obstruction carries increased risk in children with a history of prematurity*. Pediatr Pulmonol, 1992. **13**(4): p. 222-6.

302. Paradise, J.L., et al., *Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children*. Pediatrics, 2002. **110**(1 Pt 1): p. 7-15.
303. Brouillette, R.T., et al., *Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea*. J Pediatr, 2001. **138**(6): p. 838-44.
304. Alexopoulos, E.I., et al., *Nasal corticosteroids for children with snoring*. Pediatr Pulmonol, 2004. **38**: p. 161-167.
305. Kheirandish, L. and D. Gozal, *Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics, 2008. **122**: p. e149-e155.
306. Goldbart, A.D., et al., *Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea*. Pediatr Res, 2005. **57**(2): p. 232-6.
307. Marcus, C.L., et al., *Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea*. J Pediatr, 1995. **127**(1): p. 88-94.
308. Waters, K.A., et al., *Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(2): p. 780-5.
309. Larkin, E.K., et al., *Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration*. Circulation, 2005. **111**(15): p. 1978-84.
310. Guilleminault, C., et al., *Home nasal continuous positive airway pressure in infants with sleep-disordered breathing*. J Pediatr, 1995. **127**(6): p. 905-12.
311. McNamara, F. and C.E. Sullivan, *Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure*. Chest, 1999. **116**(1): p. 10-6.
312. Li, K.K., R.W. Riley, and C. Guilleminault, *An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia*. Chest, 2000. **117**(3): p. 916-8.
313. Aljadeff, G., et al., *Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(1): p. 51-5.
314. Marcus, C.L., et al., *Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(4 Pt 1): p. 1297-301.
315. Cohen, S.R., et al., *Alternatives to tracheostomy in infants and children with obstructive sleep apnea*. J Pediatr Surg, 1999. **34**: p. 182-186.
316. Shahar, E., et al., *Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**: p. 19-25.

317. Thaulow, E., et al., *Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men*. *Circulation*, 1991. **84**: p. 613–617.
318. Kannel, W., et al., *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study*. *JAMA*, 1987. **258**: p. 1183–1186.
319. Lavie, L., *Obstructive sleep apnoea syndrome- an oxidative stress disorder*. *Sleep Med Rev*, 2003. **7**: p. 35-51.
320. Brodsky, L., *Modern assessment of tonsils and adenoids*. *Pediatr Clin North Am*, 1989. **36**(6): p. 1551-69.
321. Rechtschaffen, A. and A. Kales, *A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles (CA):UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
322. Morton, S., et al., *Predictors of sleep-disordered breathing in children with a history of tonsillectomy and/or adenoidectomy*. *Sleep*, 2001. **24**(7): p. 823-9.
323. Nieto, F.J., et al., *Association of sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study*. *JAMA*, 2000. **283**: p. 1829–36.
324. Kraiczi, H., et al., *Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apneainduced hypoxemia during sleep*. *Chest*, 2001. **119**: p. 1085–91.
325. Shamsuzzaman, A.S. and V.K. Somers, *Fibrinogen, stroke, and obstructive sleep apnea: an evolving paradigm of cardiovascular risk*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**: p. 2018–2020.
326. Chin, K., et al., *Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**: p. 1972–1976.
327. Krieger, J., et al., *Renal function in patients with obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure*. *Arch Intern Med*, 1988. **148**: p. 1337–1340.
328. Society, A.T., *Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**: p. 1381–1387.
329. Schafer, H., et al., *Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea*. *Chest*, 2002. **122**: p. 829–839.
330. Wessendorf, T.E., et al., *Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**: p. 2039–2042.
331. Reinhart, W.H., et al., *Blood viscosity and platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure*. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2002. **27**: p. 201–207.

332. von Kanel, R. and J.E. Dimsdale, *Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease*. Chest, 2003. **124**: p. 1956–1967.
333. Young, T., et al., *Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension*. Arch Intern Med, 1997. **157**: p. 1746–1752.
334. Schulz, R., et al., *Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**: p. 566–570.
335. O'Brien, K.D., et al., *Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content*. Circulation, 1996. **93**: p. 672–682.
336. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men*. Lancet, 1998. **351**: p. 88–92.
337. Morisaki, N., et al., *New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease*. Atherosclerosis, 1997. **131**: p. 43–48.
338. Shamsuzzaman, A.S., et al., *Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation, 2002. **105**: p. 2462–2464.
339. Yokoe, T., et al., *Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure*. Circulation, 2003. **107**: p. 1129–1134.
340. Tauman, R., et al., *Plasma C reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing*. Pediatrics, 2004. **113**: p. E564–E569.
341. Kwok, K.L., D.K. Ng, and Y.F. Cheung, *BP and arterial distensibility in children with primary snoring*. Chest, 2003. **123**: p. 1561–1566.
342. Amin, R.S., et al., *Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**: p. 950–956.
343. Brown, O.E., S.C. Manning, and B. Ridenour, *Cor pulmonale secondary to tonsillar and adenoidal hypertrophy: management considerations*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1988. **16**: p. 131–139.
344. Steier, M. and S.C. Shapiro, *Cor pulmonale from airway obstruction in children*. JAMA, 1973. **225**: p. 67.
345. Sofer, S., et al., *Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up*. Chest, 1988. **93**: p. 119–122.

- 346. Tal, A., et al., *Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment*. *Pediatr Pulmonol*, 1988. **4**: p. 139–143.
- 347. O'Brien, L.M., et al., *Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing*. *Chest*, 2006. **129**: p. 947–953.
- 348. Ohga, E., et al., *Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8 and MCP-1*. *J Appl Physiol*, 2003. **94**: p. 179-184.
- 349. Tailor, A. and D.N. Granger, *Role of adhesion molecules in vascular regulation and damage*. *Curr Hypertens Rep*, 2000. **2**: p. 78-83.