



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΥΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ

Διδακτορική Διατριβή

" Σύγκριση πιθανών παραγόντων αγγειακής βλάβης σε παιδιά με διαταραχή της αναπνοής του ύπνου πριν τη βραδινή κατάκλιση και μετά την πρωινή αφύπνιση "

υπό

ΙΩΑΝΝΑΣ Σ. ΚΑΡΑΔΟΝΤΑ

Παιδίατρος -Εξειδικευόμενη Νεογνολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2010

© 2010 Ιωάννα Καραδόντα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Δρ. Γ. Συρογιαννόπουλος, Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Δρ. Α. Γερμενής, Καθηγητής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Δρ. Ν. Σκεντέρης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής :

- | | |
|---|---|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | Δρ. Γ. Συρογιαννόπουλος
Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 2^{ος} Εξεταστής | Δρ. Α. Γερμενής
Καθηγητής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Δρ. Ν. Σκεντέρης
Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 4^{ος} Εξεταστής | Δρ. Κ. Γουργουλιάνης
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 5^{ος} Εξεταστής | Δρ. Γ. Νταλέκος
Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 6^{ος} Εξεταστής | Δρ. Ν. Σακελλαρίδης
Καθηγητής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 7^{ος} Εξεταστής | Δρ. Φ. Τρυποκιάδης
Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Ιωάννα Καραδόντα

Τόπος Γέννησης: Λάρισα

Ημερομηνία Γέννησεως: 30-8-1975

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Προπτυχιακή Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Νis Σερβίας

Μεταπτυχιακή

1-9-2001 - 17-7-2003: Ειδικευόμενη Παιδιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

2-1-2005 - 16-8-2005: Ιατρός στους Παιδικούς Σταθμούς του Δήμου Λάρισας.

17-8-2005 - 16-8-2007: Ειδικευόμενη Παιδιατρικής στο Γ.Ν.Παίδων Πατρών <<Καραμανδάνειο>>.

23-4-2008 - 1-7-2008: Επικουρικός Ιατρός ειδικότητας Παιδιατρικής στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας στη Μ.Ε.Ν. Νεογνών.

2-7-2008 – σήμερα: εξειδίκευση στη Μ.Ε.Ν. Νεογνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....13

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή και ιστορική αναδρομή.....18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο: βασικές έννοιες.....21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Φυσιολογία του ύπνου

1. Εισαγωγή.....25

2. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στη διάρκεια του ύπνου.....27

3. Ο υπνικός κύκλος.....29

4. Μεταβολές της αρχιτεκτονικής του ύπνου με την ηλικία.....30

5. Η βιολογική σημασία του ύπνου.....32

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Το αναπνευστικό και το κυκλοφορικό σύστημα κατά την εγρήγορση

και τον ύπνο

1. Η αναπνοή κατά την εγρήγορση.....35

2. Ρύθμιση του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού κατά τον
φυσιολογικό ύπνο.....35

3. Αρχιτεκτονική του ύπνου και διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο στην παιδική ηλικία.....	37
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και ΣΑΑΥ

1. Μηχανική του θωρακικού τοιχώματος και ο ρόλος του στη διαταραχή της αναπνοής του ύπνου.....	39
2. Ανατομία του ανώτερου αεραγωγού και ο ρόλος του στις διαταραχές της αναπνοής του ύπνου.....	41
3. Τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού και ύπνος	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Διάγνωση του ΣΑΑΥ

1. Εισαγωγή.....	46
2. Ιστορικό	47
3. Κλινική εξέταση.....	48
4. Απεικονιστικές εξετάσεις αξιολόγησης του ανώτερου αεραγωγού.....	48
5. Ακουστική καταγραφή ρεγχασμού.....	49
6. Βιντεοσκόπηση.....	49
7. Νυχτερινή παλμική οξυμετρία.....	50
8. Πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου.....	50
9. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο σπίτι.....	50
10. Πλήρης νυκτερινή πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.....	51

11. Αξιολόγηση των ευρημάτων της παιδιατρικής πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα παιδιά.....	54
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Παθογένεια του ΣΑΑΥ στα παιδιά

1. Σύνοψη βασικών παθογενετικών μηχανισμών.....	57
2. Ο ρόλος της αφύπνισης στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού.....	59
3. Προδιαθεσικοί παράγοντες – αιτιολογία.....	60

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Επιδημιολογία και κλινική εικόνα αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο

1. Επιπολασμός των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο.....	66
2. Κλινικά συμπτώματα στη διάρκεια του ύπνου.....	66
3. Κλινικά συμπτώματα στη διάρκεια της εγρήγορσης.....	67
4. Κλινικοί τύποι ΣΑΑΥ.....	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Επιπλοκές των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία

1.Εισαγωγή.....	72
2. Αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	74
3. Επιπτώσεις των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου	

στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης	75
4. Μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του μυοκαρδίου.....	78
5. Επιπτώσεις των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου στην αρτηριακή διατασιμότητα.....	81
6. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.....	81
7. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και ο ρόλος του οξειδωτικού stress.....	85
8. Η συστηματική φλεγμονή ως πιθανός παράγοντας αγγειακής βλάβης σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου	85
9. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης.....	87
10. Το ινωδογόνο ως πιθανός παράγοντας αγγειακής βλάβης σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου	88
11. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης ως πιθανός παράγοντας αγγειακής βλάβης σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου.....	89
12. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και τοπική φλεγμονή.....	91
13. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου, ορμόνες και μεταβολική δυσλειτουργία.....	92
14. Αντίσταση στην λεπτίνη.....	94
15. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και αντίσταση στην ινσουλίνη.....	94

16. Ανεπαρκή θρέψη σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου.....	99
17. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου.....	99
18. Νυκτερινή ενούρηση.....	101

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Θεραπεία του ΣΑΑΥ στα παιδιά

1. Εισαγωγή.....	102
2. Συντηρητική-φαρμακευτική.....	102
3. Χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου.....	103
4. Χειρουργική αντιμετώπιση.....	103
5. Συνεχής θετική πίεση στον ανώτερο αεραγωγό.....	105

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Σκοπός και υπόθεση της διατριβής.....	108
---------------------------------------	-----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ασθενείς της διατριβής

1. Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη.....	110
2. Λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση.....	111

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

1. Τεχνικές λεπτομέρειες.....118
2. Ορισμοί και ανάλυση της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.....119

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Συλλογή δειγμάτων και εργαστηριακές μέθοδοι

1. Συλλογή δειγμάτων.....121
2. Εργαστηριακές μέθοδοι.....121

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Στατιστική Ανάλυση

1. Διαμόρφωση υπο-ομάδων ασθενών και σύγκριση μεταξύ τους ως προς τα χαρακτηριστικά τους.....122
2. Σύγκριση υπο-ομάδων ως προς τις μελετώμενες παραμέτρους της μελέτης (outcome measures).....123
3. Συσχέτιση μεταβολών ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης.....123

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Αποτελέσματα I:

Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων ινωδογόνου σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

1. Εισαγωγή.....	124
2. Χαρακτηριστικά ασθενών.....	124
3. Ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης.....	127
4. Συγκρίσεις ομάδων ως προς τα επίπεδα ινωδογόνου.....	128
5. Συσχέτιση της % μεταβολής των επιπέδων ινωδογόνου με τη βαρύτητα της διαταραχής.....	131

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Αποτελέσματα II:

Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

1.Εισαγωγή.....	132
2. Χαρακτηριστικά ασθενών.....	132
3. Ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης.....	135
4. Συγκρίσεις ομάδων ως προς τα πρωινά και βραδινά επίπεδα CRP.....	136
5. Συσχέτιση των πρωινών επιπέδων CRP με τη βαρύτητα της διαταραχής και το δείκτη μάζας σώματος.....	139

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Αποτελέσματα III:

Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων ινσουλίνης νηστείας σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

1.Εισαγωγή	141
------------------	-----

2. Χαρακτηριστικά ασθενών.....	141
3. Ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης.....	143
4. Συγκρίσεις ομάδων ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.....	145
5. Συσχέτιση των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης με τη βαρύτητα της διαταραχής και το δείκτη μάζας σώματος.....	149

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Συζήτηση

1. Μεταβολή επιπέδων ινωδογόνου στη διάρκεια της νύχτας και αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.....	152
2. Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.....	154
3. Σύνδρομο αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο σε μη παχύσαρκα παιδιά και επίπεδα ινσουλίνης νηστείας	157
Περίληψη.....	161
Βιβλιογραφία.....	165

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο αφορά μια ομάδα καταστάσεων που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο έχει αναγνωριστεί ως μια κλινική οντότητα, η οποία αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά οδηγεί σε υψηλά ποσοστά νοσηρότητας. Περιλαμβάνει μια σειρά διαβαθμίσεων της νόσου αρχίζοντας από το πρωτοπαθές ή απλό ροχαλητό, ως το σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αναπνευστικού και την πλέον σοβαρή εκδήλωση της νόσου στα παιδιά, το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ, Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS). Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή ολικής απόφραξης του ανώτερου αναπνευστικού κατά τη διάρκεια του ύπνου που οδηγούν σε διαταραχή του φυσιολογικού αερισμού. Η υπέρτροφια της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών αλλά και η παχυσαρκία είναι τα συχνότερα αίτια του συνδρόμου.

Σχεδόν ταυτόχρονα με την αρχική περιγραφή του ΣΑΑΥ στα παιδιά έγινε κατανοητό ότι η διαταραχή αυτή σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές όπως ανεπαρκής αύξηση και η πνευμονική υπέρταση. Νέα βιβλιογραφικά δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά σχετίζεται με ενεργοποίηση σειράς παθοφυσιολογικών μηχανισμών που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την ενηλικίωση: αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ανωμαλίες στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αίματος, διαταραχές στη δομή και λειτουργικότητα του μυοκαρδίου, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, χρόνια συστηματική φλεγμονή, μεταβολικές διαταραχές. Τα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Στα παιδιά είναι ασυνήθης η παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η υπέρταση, οι υπερλιπιδαιμίες και το κάπνισμα. Έτσι είναι ευκολότερο σε έναν τέτοιο πληθυσμό να διερευνηθεί η επίδραση της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο στα επίπεδα του ινωδογόνου, της CRP και η αντίσταση στη ινσουλίνη.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή αξιολογήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων του ινωδογόνου, της CRP και της ινσουλίνης με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και η μεταβολή τους στη διάρκεια της νύκτας σε παιδιά με ροχαλητό.

Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση της παρούσης διατριβής θα ήθελα να εκφράσω την βαθιά ευγνωμοσύνη μου σε όλους όσους με βοήθησαν στην πραγματοποίησή της.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή και Διευθυντή της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεώργιο Συρογιαννόπουλο για την καθοδήγησή του στην εκπόνηση της διατριβής.

Ευχαριστώ τον Πρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Καθηγητή και Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη για τη διάθεση του Εργαστηρίου Ύπνου προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Ανοσολογίας κ. Αναστάσιο Γερμενή για την υποστήριξη στην ολοκλήρωση των εργαστηριακών αναλύσεων.

Ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Νικόλαο Σκεντέρη για την υποστήριξη του κατά την εκπόνηση της διατριβής.

Ευχαριστώ τον Παιδίατρο-Παιδοπνευμονολόγο κ.Αθανάσιο Καδίτη για τη συμβολή του στην επιλογή του θέματος της διατριβής, το σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου και την ανάλυση των ερευνητικών δεδομένων.

Ευχαριστώ τον Επιμελητή Α΄ Παιδιατρικής κ. Ε. Αλεξόπουλο για τη συμβολή του στην ανάλυση των μελετών ύπνου.

Ευχαριστώ τους μικρούς ασθενείς και τους γονείς τους, για τη συμμετοχή τους στην έρευνα αυτή.

Δημοσιεύσεις σχετικές με το αντικείμενο της διατριβής:

1. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Karadonta I, Kostadima E, Tsolakidou A, Gourgoulianis K, Syrogiannopoulos GA. Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol* 2005 Dec;40(6):515-23.
2. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Karadonta I, Chaidas K, Gourgoulianis K, Zintzaras E, Syrogiannopoulos GA. Adiposity in relation to age as predictor of severity of sleep apnea in children with snoring. *Sleep Breath* 2008 Mar;:25-31.
3. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Hatzi F, Karadonta I, Kyropoulos T, Kaditis DG, Gourgoulianis K, Syrogiannopoulos GA. Nocturnal change of circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in children with snoring. *Sleep Breath* 2007 Dec;11(4):267-74.
4. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Karadonta I, Kostadima E, Kiropoulos T, Gourgoulianis K, Syrogiannopoulos GA. Obstructive sleep-disordered breathing and plasma levels of vascular endothelial growth factor in children. *Respir Med* 2006 May;100(5):835-40.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή και ιστορική αναδρομή

Τα τελευταία χρόνια ένας αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων στη διεθνή βιβλιογραφία αφορά στην αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Ο ανήσυχος ύπνος των παιδιών που πάσχουν από τη διαταραχή αυτή συνοδευόμενος από συχνές αφυπνίσεις, θορυβώδη αναπνοή (ρεγχασμό) και αναπνευστική δυσχέρεια συχνά οδηγεί τους γονείς στην αναζήτηση ιατρικής συμβουλής. Η μετρίου έως σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής του ύπνου περιγράφεται με τον όρο "Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο" (ΣΑΑΥ) [1].

Το ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία συσχετίζεται με παθογενετικούς παράγοντες, όπως υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών και της φαρυγγικής αμυγδαλής (αδενοειδείς εκβλαστήσεις), παχυσαρκία, νευρομυϊκές παθήσεις, καθώς και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες. Υπολογίζεται ότι το ΣΑΑΥ εμφανίζεται στο 2% των παιδιών [3]. Αν η διαταραχή δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα είναι δυνατόν να εμφανισθούν επιπλοκές, όπως ανεπαρκής σωματική αύξηση, νυχτερινή ενούρηση, σύνδρομο υπερκινητικότητας-διάσπασης προσοχής, προβλήματα συμπεριφοράς, μαθησιακές δυσκολίες και, σε σοβαρές περιπτώσεις, πνευμονική υπέρταση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Διαγνωστικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί και στοχεύουν στην ανίχνευση ασθενών με αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι: το ιστορικό, η φυσική εξέταση, η βιντεοσκόπηση του ύπνου, η νυκτερινή οξυμετρία, η πολυκαταγραφική μελέτη του μεσημβρινού ύπνου, η καρδιοαναπνευστική μελέτη νυκτερινού ύπνου στο σπίτι χωρίς επίβλεψη, καθώς και η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο ύπνου. Η διάγνωση του συνδρόμου δεν τίθεται αξιόπιστα με βάση μόνο τα κλινικά συμπτώματα. Η νυκτερινή πολυκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο ύπνου είναι η διαγνωστική μέθοδος αναφοράς [2].

Στόχος της θεραπείας στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου είναι η πρόληψη και η αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών. Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης. Οι θεραπευτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή, η απώλεια βάρους στα παχύσαρκα παιδιά και σε επιπλεγμένα περιστατικά συνεχής θετική ρινική πίεση. Η παρατεταμένη χορήγηση ρινικών κορτικοστεροειδών έχει πρόσφατα περιγραφεί στη βιβλιογραφία ως μια αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης του ΣΑΑΥ ήπιας βαρύτητας.

Ανατρέχοντας σε ιστορικά κείμενα αναγνωρίζονται περιγραφές που φαίνεται ότι αναφέρονται στο ΣΑΑΥ. Ιδιαίτερα η περιγραφή του Έλληνα ιστορικού και

φιλόσοφου Αθηναίου (170-230 π.Χ.) πιθανόν αποτελεί την πρώτη μέχρι σήμερα γνωστή αναφορά της διαταραχής. Ο Αθηναίος περιέγραψε αρκετά άτομα που έπασχαν από ΣΑΑΥ. Ανάμεσά τους συγκαταλέγονται πέντε βασιλείς της δυναστείας των Πτολεμαίων, οι οποίοι κυβέρνησαν την Αίγυπτο κατά την ελληνιστική περίοδο σε διάστημα έξι γενεών. Τον τέταρτο αιώνα π.Χ. αναφέρεται ότι ο Διονύσιος, τύραννος της Ηράκλειας, που έπασχε από παχυσαρκία, ζούσε με το φόβο της άπνοιας. Για να αντιμετωπίσει τον φόβο αυτό, είχε αναθέσει στους συνοδούς του να τον ενοχλούν με βελόνες στο κοιλιακό του τοίχωμα στη διάρκεια του ύπνου, ώστε να ξυπνά κάθε φορά που διαπίστωναν ότι παρουσίαζε δυσκολία να αναπνεύσει.

Στη λογοτεχνία πρώτος ο Charles Dickens στο έργο του «The Posthumous Papers of the Pickwick Club» (1836) περιγράφει με ακρίβεια τα συμπτώματα του συνδρόμου μέσα από την εντυπωσιακή περιγραφή του παχύσαρκου αγοριού Joe. Ο Joe ζύγιζε 280 lbs, 130 kg και ήταν υπερβολικά νυσταλέος «... Ένα παχύ αγόρι με κόκκινο πρόσωπο, πάντα κοιμισμένος... στον κρότο των τεράστιων πυροβόλων στη διάρκεια μιας στρατιωτικής άσκησης όλοι τινάχθηκαν όρθιοι εκτός από το παχύ αγόρι, που συνέχιζε να κοιμάται σαν ο κρότος του πυροβόλου να ήταν το συνηθισμένο νανούρισμά του... να είστε καλοί μαζί του... να τον τσιμπήσετε στο πόδι αν τίποτε άλλο δεν τον ξυπνά... Το ροχαλητό του χοντρού αγοριού ακούγεται σαν ένας χαμηλός και μονότονος ήχος από την απομακρυσμένη κουζίνα» (Εικόνα 1). Η παρατηρητικότητα του Dickens ήταν τόσο μεγάλη και η λεπτομερής περιγραφή των συμπτωμάτων τόσο ακριβής ώστε οι ερευνητές SC Burwell, ED Robin, RD Whaley χρησιμοποίησαν τον όρο «Σύνδρομο Pickwick».



Εικόνα 1. " The Pickwick Papers" Chap. IV, Charles Dickens (1836)

Οι πρώτες τεκμηριωμένες ιατρικές περιγραφές των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ έγιναν το 1781 από τον J.Fothegril και το 1810 από τον W.Wadd. Το 1889 ο W. Hill συσχέτισε το ροχαλητό με την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Το 1877 ο Dr William Broadbent αναφέρει: «όταν ένα άτομο πέφτει σε βαθύ ύπνο και ροχαλίζει δυνατά, πολύ συχνά αυτό που συμβαίνει είναι ότι κατά διαστήματα η εισπνοή αποτυγχάνει να υπερβεί την αντίσταση του φάρυγγα, ένα φαινόμενο του

οποίου ακουστικό σημείο αποτελεί ο ρεγχασμός. Απόλυτη ησυχία παρεμβάλλεται μεταξύ δύο, τριών ή και τεσσάρων αναπνευστικών περιόδων κατά τις οποίες παρατηρούνται αναποτελεσματικές κινήσεις του θώρακα, ενώ τελικά ο αέρας καταφέρνει να εισέλθει και ένα δυνατό ρουθούνισμα ακούγεται».

Το 1965 ο Dr Gastault στη Γαλλία και ο Jung στη Γερμανία, ταυτόχρονα έκαναν τη σημαντική παρατήρηση ότι οι ασθενείς με ρεγχασμό παρουσίαζαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας στην διάρκεια του ύπνου. Και οι δύο ερευνητικές ομάδες κατέγραψαν αυτόν τον τύπο της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με σύνδρομο Pickwick στους οποίους συνυπήρχαν παχυσαρκία και αναπνευστική ανεπάρκεια με υπερκαπνία. Το 1969, ο Dr Kuhlo διαπίστωσε σημαντική κλινική βελτίωση στους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια οι οποίοι υποβάλλονταν σε τραχειοτομή. Με βάση την παρατήρηση αυτή διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οι άπνοιες στη διάρκεια του ύπνου οφείλονται σε επαναλαμβανόμενη σύμπτωση των τοιχωμάτων του φαρυγγικού αεραγωγού. Το 1978 ο Dr John Remmers περιέγραψε την αλληλεπίδραση μεταξύ του ύπνου, των αναπνευστικών μυών του θώρακα και των μυών των ανώτερων αεραγωγών, η οποία και επιβεβαίωσε την υπόθεση της σύμπτωσης των τοιχωμάτων και της απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών που οδηγεί σε διακοπή της ροής αέρα (άπνοια). Το 1981 ο Colin Sullivan πρότεινε την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (continuous positive airway pressure – CPAP) ως μέθοδο για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ.

Το 1975 ο Guilleminault και η ομάδα του χρησιμοποίησαν την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου κατά διάρκεια της νύκτας σε 8 παιδιατρικούς ασθενείς 5-14 ετών για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Τα κλινικά συμπτώματα που περιέγραψαν, εκτός από την θορυβώδη αναπνοή (ρεγχασμό), ήταν η ημερήσια υπνηλία, η μειωμένη σχολική απόδοση, η υπερκινητικότητα, η πρωινή κεφαλαλγία, η νυχτερινή ενούρηση και οι διαταραχές της θρέψης. Λίγοι μόνο ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ παρουσίαζαν πολυκυτταραιμία και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι περισσότεροι είχαν απλώς υπνηλία και επαναλαμβανόμενα επεισόδια επιπόλαιης αναπνοής (υπόπνοια) ή πλήρους διακοπής της αναπνευστικής προσπάθειας (άπνοια) [1].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο: Βασικές έννοιες

Ο όρος ρεγχασμός προέρχεται από το ρήμα ρέγγω, που σημαίνει ροχαλίζω. Πρόκειται για ήχο που παράγεται κατά τη διάρκεια της εισπνοής από τη δόνηση των τοιχωμάτων του στοματοφάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μπορεί να είναι ήχος χαμηλής συχνότητας, προερχόμενος από δονήσεις της σταφυλής, μαλακής υπερώας, γλώσσας ή υψηλότερης συχνότητας όταν, παρεμποδίζεται η κίνηση της μαλακής υπερώας, λόγω της υπερτροφίας των αμυγδαλών και της φαρυγγικής αμυγδαλής. Οι κραδασμοί αυτοί προκαλούνται εξαιτίας της μερικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, λόγω μορφολογικών και λειτουργικών μεταβολών των ανώτερων αεροφόρων οδών. Η ελαττωμένη διάμετρος ανώτερου αεραγωγού έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία υπερβολικά αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης και συνεπώς πολύ αρνητικής ενδοφαρυγγικής πίεσης. Η αρνητική ενδοθωρακική πίεση και ενδοφαρυγγική πίεση αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της προσπάθειας να υπερκερασθεί το κώλυμα στη ροή αέρα [4].

Ο ρεγχασμός είναι συχνό και μερικές φορές το μόνο σύμπτωμα ενός φάσματος βαρύτητας διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Η διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο περιγράφει μια σειρά από νοσολογικές οντότητες οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου. Οι διαβαθμίσεις της νόσου αρχίζουν από το πρωτοπαθές ή απλό ροχαλητό, και καταλήγουν στο σύνδρομο αυξημένης αντίστασης ανώτερου αναπνευστικού και στην πλέον σοβαρή εκδήλωση της νόσου στα παιδιά, το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου (ΣΑΑΥ). Η ταξινόμηση των διαταραχών του ύπνου γίνεται με βάση την ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (polysomnography PSG) [1,5,6].

Άπνοια είναι η απουσία ροής αέρα διαμέσου των ανώτερων αεροφόρων οδών και διακρίνεται σε κεντρικού, αποφρακτικού και μεικτού τύπου.

Η αποφρακτική άπνοια χαρακτηρίζεται από απουσία ροής αέρα διαμέσου της μύτης ή του στόματος με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Επειδή τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα από τους ενήλικους και παρουσιάζουν αποκορεσμούς της αιμοσφαιρίνης ακόμα και με μικρής διάρκειας άπνοιες, όλα τα επεισόδια διάρκειας ίσης ή μεγαλύτερης των δύο αναπνευστικών κύκλων θεωρούνται ως κλινικά σημαντικά. Η περιστασιακή διακοπή της ροής του αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων, υποξαιμία και επηρεάζει τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου [1,2]. Φυσιολογικά τόσο το θωρακικό όσο και το κοιλιακό τοίχωμα κινούνται ταυτόχρονα προς τα μέσα ή προς τα έξω. Συχνά τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας συνοδεύονται από παράδοξη προς τα έξω

κίνηση του θωρακικού κλωβού κατά τη διάρκεια της εισπνοής ως αποτέλεσμα της προσπάθειας να μετακινηθεί αέρας μέσω του στενωμένου ανώτερου αεραγωγού. Όταν ανοίξει ο αεραγωγός, οι κινήσεις του θωρακικού κλωβού και οι κοιλιακές κινήσεις γίνονται και πάλι συμφασικές [4].

Μεικτού τύπου άπνοια (μεικτή άπνοια) χαρακτηρίζεται η άπνοια κατά την οποία συνυπάρχουν κεντρικού και αποφρακτικού τύπου στοιχεία χωρίς να παρεμβάλλεται ανάμεσά τους φυσιολογική αναπνοή. Συνήθως αυτή αρχίζει ως κεντρικού τύπου και συνεχίζεται ως αποφρακτικού [1,4].

Η άπνοια κεντρικού τύπου (κεντρική άπνοια) χαρακτηρίζεται από διακοπή της ροής αέρα διαμέσου των ανώτερων αεραγωγών η οποία δε συνοδεύεται από αναπνευστικές κινήσεις ή ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών. Οι κεντρικές άπνοιες στα παιδιά είναι κλινικά σημαντικές εφόσον είναι μεγαλύτερες από 20 δευτερόλεπτα σε διάρκεια ή εάν συνδέονται με αποκορεσμό, βραδυκαρδία ή αφύπνιση. Οι κεντρικές άπνοιες είναι συχνές σε βρέφη και παιδιά και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του REM ύπνου. Εντούτοις, κεντρικές άπνοιες 20 δευτερολέπτων μπορεί να υπάρχουν στα φυσιολογικά παιδιά, ιδιαίτερα μετά από κίνηση του σώματος ή στεναγμούς και ο σχετικός παροδικός αποκορεσμός δεν είναι ασυνήθιστος. Σε αντίθεση με τις κεντρικές άπνοιες, οι αποφρακτικές άπνοιες είναι σπάνιες σε φυσιολογικά παιδιά [1].

Υποαερισμός είναι η μείωση του κυψελιδικού αερισμού, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να διατηρηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα αλλά και του οξυγόνου στο αίμα. Στον αποφρακτικό υποαερισμό η μερική απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών οδηγεί σε κυψελιδικό υποαερισμό. Ακριβώς όπως η άπνοια, ο κυψελιδικός υποαερισμός μπορεί να συμβεί από μη αποφρακτικά αίτια (χαμηλότερο κεντρικό αναπνευστικό ερέθισμα, νευρομυϊκές ανωμαλίες ή περιοριστικές πνευμονοπάθειες ή από αποφρακτικά αίτια (μερική απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών που προκαλούν ανεπαρκή πνευμονικό αερισμό) [10]. Αποφρακτικός υποαερισμός διαγιγνώσκεται όταν το PaCO₂ είναι μεγαλύτερο από 50 mmHg για περισσότερο από 10% του συνολικού χρόνου ύπνου ή όταν το PaCO₂ είναι μεγαλύτερο από 45 mmHg για περισσότερο από 60% του συνολικού χρόνου ύπνου, παρά την παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας. Ως διάρκεια υποαερισμού περιγράφεται ο συνολικός χρόνος κατά τον οποίο η τιμή του PaCO₂ είναι μεγαλύτερη από 50 mmHg [7,8].

Αποφρακτική υπόπνοια ονομάζεται η ελάττωση του ηλεκτρικού σήματος της ροής κατά τουλάχιστον 50%, η οποία συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση του 3% ή από ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση. Διακρίνεται σε υπόπνοια κεντρικού τύπου και αποφρακτικού τύπου. Συχνά τα επεισόδια αποφρακτικής υπόπνοιας συνοδεύονται από παράδοξη αναπνοή [7,8].

Δείκτης απνοιών–υποπνοιών (AHI, apnea-hypopnea index): είναι ο αριθμός των επεισοδίων απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Ο δείκτης των επεισοδίων απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα αποτελεί μια από τις παραμέτρους αξιολόγησης της βαρύτητας της διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο. Ένας δείκτης απνοιών-υποπνοιών μεγαλύτερος του ένα θεωρείται παθολογικός και συνιστά ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση [1,2,4].

Ο φυσιολογικός αρτηριακός κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι 96-100% κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία [1]. Ο παροδικός αποκορεσμός σε συνδυασμό με κεντρική άπνοια ή περιοδική αναπνοή είναι συχνό εύρημα κατά την παιδική ηλικία, ειδικά στα βρέφη [2]. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, υπάρχει σχετική υπερκαπνία έναντι της εγρήγορσης. Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης $SpO_2 < 92\%$ θεωρείται παθολογικός. Επεισόδιο αποκορεσμού είναι πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση του 3% [5].

Πρωτοπαθής ρεγχασμός: παρουσία ρεγχασμού που δε συνοδεύεται από αποφρακτικές άπνοιες ή υπόπνοιες, υποαερισμό και διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων (υποξαιμία ή/και υπερκαπνία), μεγάλο αριθμό αφυπνίσεων, διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου ή από συμπτώματα στη διάρκεια της ημέρας. Αν και ο πρωτοπαθής ρεγχασμός είναι συνήθως καλοήθης, υπάρχουν ενδείξεις ότι ενδεχομένως σχετίζεται με την ανάπτυξη νευροαναπτυξιακών διαταραχών [1].

Σύνδρομο αυξημένης αντίστασης των ανώτερων αεραγωγών: χαρακτηρίζεται από ρεγχασμό, εργώδη αναπνοή, χωρίς άπνοια ή υπόπνοια και χωρίς διαταραχές των αερίων αίματος στην πολυκαταγραφική μελέτη. Οι συχνές αφυπνίσεις έχουν ως αποτέλεσμα υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, υπερκινητικότητα και μειωμένη προσοχή. Ασύγχρονες κινήσεις του θωρακικού κλωβού και του κοιλιακού τοιχώματος και ουσιαστική μείωση της ροής του αέρα δεν παρατηρούνται. Οι αφυπνίσεις στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συνδέονται με την έντονη αναπνευστική προσπάθεια λόγω της αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, όπως είναι δυνατόν να διαπιστωθεί με συνεχή καταγραφή της οισοφαγικής πίεσης. Κατά συνέπεια, το σύνδρομο αυξημένης αντίστασης των ανώτερων αεραγωγών μπορεί να εντοπιστεί μόνο μετρώντας το έργο της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, με τη χρήση οισοφαγικής μανομετρικής πίεσης [1,2,6].

Η μέτριου–σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο περιγράφεται με τον όρο **σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ)**. Το ΣΑΑΥ στα παιδιά χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής απόφραξης (αποφρακτική υπόπνοια) και/ή πλήρους απόφραξης (αποφρακτική άπνοια) του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια της νύχτας με συχνότητα > 5επεισόδια/ώρα. Η διακοπή της ροής του αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων και υποξαιμία, ενώ επηρεάζει και την φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου. Επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας και αποφρακτικής υπόπνοιας συχνά

συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Αν και η αποφρακτική άπνοια μπορεί να συνοδεύεται με μεγαλύτερους αποκορεσμούς της αιμοσφαιρίνης, η διάκριση της άπνοιας από την υπόπνοια δεν έχει σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση που θα επιλεγεί [1].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Φυσιολογία του ύπνου

1. Εισαγωγή

Ο ύπνος είναι μια φυσιολογική λειτουργία της ζωής. Το φαινόμενο του ύπνου απασχόλησε τους ανθρώπους από αρχαιοτάτων χρόνων, αλλά πάντα παρέμενε ένα φαινόμενο τυλιγμένο στο μυστήριο. Οι αρχαίοι Έλληνες τον θεωρούσαν αδερφό του θανάτου. Σύμφωνα με τον Ησίοδο στη Θεογονία, ο Ύπνος και ο δίδυμος αδερφός του, ο Θάνατος, ήταν «δεινοί Θεοί» που κατοικούσαν στον Τάρταρο, παιδιά της Νύχτας και του Ερέβους. Κατά τον Όμηρο, τόπος κατοικίας του Ύπνου ήταν η νήσος Λήμνος, ενώ μεταγενέστεροι συγγραφείς του απέδιδαν μια δική του φανταστική πατρίδα, τη «Νήσο των Ονείρων». Ο Ύπνος λατρευόταν πολύ στην κυρίως Ελλάδα (Εικόνα 2,3).



Εικόνα 2. Χυτή προτομή του Ύπνου στο Μουσείο Πούσκιν της Μόσχας

Η θεώρηση του ύπνου ως κατάστασης ελάχιστης δραστηριότητας, άλλαξε μόλις το δεύτερο μισό του 20ου αιώνα: αρχικά το 1953, έγινε η πρώτη σύγχρονη τεκμηριωμένη ιατρική περιγραφή των φάσεων του ύπνου από τους Aserinski και Kleitman του Πανεπιστημίου του Σικάγου, οι οποίοι παρατήρησαν την περιοδική επέλευση ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (Rapid Eye Movements, REM) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στα επόμενα χρόνια, η φάση αυτή του ύπνου η οποία

ονομάστηκε REM συνδέθηκε με την ονειρική δραστηριότητα, αλλά και με μείωση στο ελάχιστο του μυϊκού τόνου, υπό τον έλεγχο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Στο παρελθόν η εκτίμηση της κατάστασης ύπνου - εγρήγορσης βασιζόταν μόνο στην παρατήρηση. Το 1929 πρώτος ο Berger τοποθετώντας ηλεκτρόδια στο τριχωτό της κεφαλής ανίχνευσε την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Η δραστηριότητα αυτή είναι πιο έντονη κατά την εγρήγορση σε σχέση με τον ύπνο. Το 1968, οι Rechtschaffen και Kales δημοσίευσαν μια συστηματική ανάλυση των σταδίων του ύπνου, πράγμα το οποίο όχι μόνο έβαλε τέλος στη θεωρία ότι ο ύπνος είναι μια κατάσταση χωρίς δραστηριότητα, αλλά επέτρεψε την καθιέρωση αξιόπιστων κριτηρίων για τη μελέτη του στο εργαστήριο.



Εικόνα 3. John William Waterhouse (1874): Ο Ύπνος και ο αδερφός του Θάνατος

2. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στη διάρκεια του ύπνου

Με την ανακάλυψη των γρήγορων οφθαλμικών κινήσεων έγινε σαφές ότι ο ύπνος δεν αποτελεί μια ενιαία κατάσταση, αλλά ότι διακρίνεται σε δυο ποιοτικά διαφορετικές καταστάσεις: τον ύπνο REM (Rapid Eye Movements, ταχείες οφθαλμικές κινήσεις) και τον ύπνο NREM (non-Rapid Eye Movements, χωρίς ταχείες οφθαλμικές κινήσεις), που εναλλάσσονται κατά τη διάρκειά του. Τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά όπως και τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά τους είναι τελείως διαφορετικά. Ο NREM ύπνος καθιερώθηκε να υποδιαιρείται σε τέσσερα επιμέρους στάδια (1 έως 4) που αντιπροσωπεύουν τη διαδοχική μετάβαση από την κατάσταση του ελαφρού ύπνου στο βαθύ ύπνο βραδέων κυμάτων. Οι αλλαγές της δραστηριότητας του εγκεφάλου περιγράφονται από χαρακτηριστικά κύματα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος [9].

Κατά την εγρήγορση, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) είναι χαμηλού δυναμικού και αποτελείται από ένα μείγμα υψηλών συχνοτήτων (>13Hz, β-ρυθμός), το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) είναι υψηλού δυναμικού και καταγράφονται έντονες οφθαλμικές κινήσεις. Όταν το άτομο αρχίζει να ηρεμεί και κρατάει τα μάτια κλειστά, στο HEΓ εμφανίζονται σειρές κυμάτων α (8-13Hz, α-ρυθμός) που προοδευτικά πυκνώνουν για να δώσουν τελικά τη θέση τους στο στάδιο 1 του NREM ύπνου [10]. Ο NREM ύπνος χωρίζεται ηλεκτροεγκεφαλογραφικά σε τέσσερα στάδια:

- 1) Στάδιο 1 - εισαγωγή του ύπνου
- 2) Στάδιο 2- ελαφρύς ύπνος
- 3) Στάδιο 3- βαθύς ύπνος
- 4) Στάδιο 4- πολύ βαθύς ύπνος

Το NREM στάδιο 1 αποτελεί τη μεταβατική φάση από την εγρήγορση στον ύπνο και συνήθως διαρκεί 1 έως 10 λεπτά. Το HEΓ παρουσιάζει δραστηριότητα χαμηλού δυναμικού και υψηλών συχνοτήτων εμφανίζει κύματα θήτα (συχνότητας 4-7 Hz κύκλος το δευτερόλεπτο). Το ΗΜΓ δείχνει μείωση του μυϊκού τόνου και στο ηλεκτροφθαλμογράφημα καταγράφονται αργές εκκρεμοειδείς κινήσεις των οφθαλμών. Η θερμοκρασία του σώματος ελαττώνεται, οι μύες χαλαρώνουν. Το άτομο χάνει σταδιακά την αντίληψη του περιβάλλοντός του, αλλά μπορεί να επανέλθει πολύ εύκολα στην εγρήγορση. Από όσους αφυπνίζονται στο στάδιο αυτό άλλοι ανακαλούν ότι είχαν τελείως αποκοιμηθεί, ενώ άλλοι ότι απλά είχαν μισοκοιμηθεί [9,10].

Καθώς ο ύπνος προχωρεί στο NREM στάδιο 2, παρουσιάζονται διαρκώς αυξανόμενα κύματα θ και δ, όπως και ειδικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές κυματομορφές: οι υπνικές άτρακτοι (spindles, βραχυχρόνιοι ημιτονοειδείς ρυθμοί

12 έως 16 Hz) και τα συμπλέγματα K (μεμονωμένα οξύαιχμα κύματα δ υψηλού δυναμικού με απότομη μετάβαση από αρνητική σε θετική φάση). Τα συμπλέγματα K και οι υπνικές άτρακτοι, αν και τυπικά ευρήματα του σταδίου 2, μπορούν να παρατηρηθούν και στα στάδια 3 και 4. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στο στάδιο 2 είναι χαμηλού δυναμικού και μικτής συχνότητας. Το ηλεκτρομυογράφημα καταγράφει τονική δραστηριότητα, αλλά σε χαμηλότερο επίπεδο από ό,τι στην εγρήγορση. Εμφανίζονται βραδείες οφθαλμικές κινήσεις και ο ρυθμός της αναπνοής και της καρδιάς είναι πιο αργός σε σχέση με την εγρήγορση. Κάθε περίπου 2 λεπτά το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καταγράφει συμπλέγματα K. Η εμφάνιση των συμπλεγμάτων K σηματοδοτεί την έναρξη του βαθέος ύπνου [10].

Τα NREM στάδια 3 και 4 ονομάζονται στάδια του βαθέος ύπνου ή και ύπνου μεγάλων βραδέων κυμάτων (slow wave sleep-SWS) ή δέλτα κυμάτων. Τα κύματα δ είναι υψηλού δυναμικού (πάνω από 75 μ V) και χαμηλής συχνότητας (0,5-3 Hz). Η μυική δραστηριότητα στα στάδια αυτά βρίσκεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και οι οφθαλμικές κινήσεις είναι σπάνιες ή απύσυχες. Η διάκριση μεταξύ του σταδίου 3 και του σταδίου 4 βασίζεται στην πυκνότητα των δ κυμάτων σε κάθε εποχή (τμήμα του ΗΕΓ διάρκειας 30 sec). Ποσοστό υψηλότερο του 50% χαρακτηρίζει το στάδιο 4.

Στο στάδιο του βαθέος ύπνου η αναπνοή γίνεται πιο ομαλή. Η αρτηριακή πίεση πέφτει και ο ρυθμός της καρδιάς επιβραδύνεται κατά τουλάχιστον 20-30% σε σχέση με την εγρήγορση. Ο βαθύς ύπνος δίνει την ευκαιρία στον οργανισμό να ανανεωθεί. Η ροή του αίματος κατευθύνεται προς τους μύες περισσότερο και λιγότερο προς τον εγκέφαλο, του οποίου η θερμοκρασία ελαττώνεται. Κατά την είσοδο στο στάδιο αυτό, η υπόφυση απελευθερώνει ώσεις αυξητικής ορμόνης. Ένα νέο υγιές άτομο ξοδεύει το 20% του συνολικού χρόνου ύπνου σε διαλείμματα βαθέος ύπνου μέγιστης διάρκειας μισής ώρας το καθένα. Αντίθετα, ο ύπνος βραδέων κυμάτων απουσιάζει σε άτομα άνω των 65 ετών. Αν η διάρκεια του βαθέος ύπνου ελαττωθεί, το άτομο ξυπνά κουρασμένο, ανεξάρτητα από το χρόνο που παρέμεινε στο κρεβάτι. Όταν ένα άτομο που έχει στερηθεί τον ύπνο μπορέσει να κοιμηθεί, η διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων είναι αναλογικά μεγαλύτερη, κάτι που υποδηλώνει την αναγκαιότητα του σταδίου αυτού. Ο εγκέφαλος αντιδρά πιο νωθρά στα εξωτερικά ερεθίσματα και η αφύπνιση είναι πιο δύσκολη. Η αφύπνιση κατά το στάδιο αυτό είναι δύσκολη, και όταν επιτυγχάνεται, ο αφυπνιζόμενος είναι συγχυτικός [11].

Ο ύπνος REM είναι, επίσης, απαραίτητος για να ξεκουραστεί ο εγκέφαλος [41,144]. Ο περιορισμός του με οποιονδήποτε τρόπο έχει επιπτώσεις στην ψυχοσωματική και διανοητική κατάσταση του ατόμου, οι οποίες είναι ανατάξιμες, όταν ο ύπνος επανέλθει στο φυσιολογικό. Τα όνειρα εμφανίζονται στο στάδιο του REM ύπνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο REM ύπνος ευοδώνει την μάθηση και τη μνήμη. Ενώ έχει φανεί ότι η ικανότητα της εκμάθησης βελτιώνεται σημαντικά μετά τον νυχτερινό ύπνο, τα οφέλη αυτά χάνονται αν το άτομο αφυπνισθεί στη

φάση του REM ύπνου. Από την άλλη πλευρά, εφόσον ο ίδιος αριθμός αφυπνίσεων συμβεί στη φάση του ύπνου βραδέων κυμάτων, η ικανότητα εκμάθησης δεν θα επηρεασθεί. Αυτά τα ευρήματα εξηγούν γιατί οι μαθητές που διαβάζουν όλο το βράδυ εν όψει εξετάσεων έχουν μικρότερη ικανότητα ανάκλησης πληροφοριών, σε σχέση με τους συμμαθητές τους που κοιμούνται φυσιολογικά [12].

Ο ύπνος REM χαρακτηρίζεται με τη φράση «παράδοξος ύπνος» γιατί, παρά την πλήρη μυική ατονία, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στη φάση αυτή εμφανίζει συνήθως εικόνα εγρήγορσης ή σταδίου 1 με υψηλές συχνότητες και χαμηλά δυναμικά. Ο ύπνος REM σχετίζεται ιδιαίτερα με την ονειρική δραστηριότητα. Η θερμοκρασία του σώματος και η αρτηριακή πίεση αυξάνουν και η λειτουργία της αναπνοής και της καρδιάς επιταχύνονται, αγγίζοντας επίπεδα ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι δύο φορές πιο δραστήριο από την εγρήγορση [13].

Παρά την αύξηση αυτής της δραστηριότητας, το σώμα δεν κινείται σχεδόν καθόλου με εξαίρεση κάποια παροδικά τινάγματα (μυοκλονίες). Στο στάδιο αυτό παρατηρείται πλήρης ατονία των μυών, με εξαίρεση τους οφθαλμικούς μύες και τους μύες που συμμετέχουν στην λειτουργία της αναπνοής. Χαρακτηριστικό του σταδίου αυτού είναι οι ταχείες οφθαλμικές κινήσεις στο ηλεκτροφθαλμογράφημα. Για τον ύπνο REM ιδιαίτερη σημασία έχουν οι χολινεργικοί νευρώνες της κοιλιακής επιφάνειας της καλύπτρας της γέφυρας. Οι ταχείες οφθαλμικές κινήσεις σχετίζονται με αναστολή των σεροτονινεργικών νευρώνων των πυρήνων της ραφής, των νοραδρενεργικών πυρήνων του υπομέλανα τόπου, καθώς και των ντοπαμινεργικών συστημάτων, με αποτέλεσμα να κυριαρχεί η χολινεργική δραστηριότητα. Η μυική ατονία προκαλείται από την ενεργοποίηση των γεφυρικών χολινεργικών πυρήνων που βρίσκονται στον υπομέλανα τόπο. Συμπερασματικά, ο ύπνος REM μπορεί να θεωρηθεί ως αποτέλεσμα της τελικής ισορροπίας μεταξύ της χολινεργικής ενεργοποίησης και της μονοαμινεργικής αναστολής [13].

Η αφύπνιση αναγνωρίζεται ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ως αιφνίδια μεταβολή της συχνότητας του ΗΕΓ, η οποία μοιάζει με τη συχνότητα της τυπικής εγρήγορσης ή ως μετάπτωση σε ύπνο ελαφρότερου σταδίου, δηλαδή συχνότητας α ή θ. Η διάρκεια της μεταβολής αυτής θα πρέπει να υπερβαίνει τα 3 δευτερόλεπτα.

3. Ο υπνικός κύκλος

Οι Dement και Kleitman ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν ότι ο ύπνος συνίσταται από μια κυκλική εναλλαγή των φάσεων REM και NREM κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αυτή η περιοδική διαδοχή των σταδίων του ύπνου, η οποία ολοκληρώνεται με μια περίοδο REM, ονομάζεται υπνικός κύκλος. Η διάρκειά του κυμαίνεται από 70 έως 120 λεπτά και επαναλαμβάνεται 4-6 φορές κατά τη

διάρκεια της νύχτας. Ο τυπικός υπνικός κύκλος ενός νεαρού ενήλικα αρχίζει με μια βραχεία περίοδο σταδίου 1 και κλιμακωτά γίνεται βαθύτερος καταλήγοντας στα στάδια 3 και 4. Περίπου 90 λεπτά μετά την έναρξη του ύπνου επέρχεται η πρώτη περίοδος REM. Ο χρόνος από την αρχή του ύπνου μέχρι την πρώτη εμφάνιση της φάσης REM ονομάζεται λανθάνων χρόνος έναρξης του REM (REM latency) και έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία. Ασυνήθιστα βραχύς χρόνος έναρξης του REM ύπνου υποδηλώνει ψυχιατρική παθολογία [14].

Οι υπνικοί κύκλοι κατά τη διάρκεια της νύχτας δε διατηρούν σταθερή την εσωτερική τους αρχιτεκτονική. Έτσι, όσο προχωρεί η νύχτα οι περίοδοι του REM ύπνου τείνουν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια. Ενώ αρχικά η περίοδος REM μπορεί να διαρκεί λιγότερο από ένα λεπτό, στο τέλος της νύχτας μπορεί να ξεπεράσει τα 30 λεπτά. Το αντίθετο συμβαίνει με τον ύπνο βραδέων κυμάτων (ιδίως το στάδιο 4), ο οποίος ενώ αφθονεί νωρίς τη νύχτα, λιγοστεύει με την πάροδο του χρόνου (μέχρι πλήρους εξάλειψης του σταδίου 4 προς το ξημέρωμα). Συνολικά ο REM ύπνος καταλαμβάνει το 20-25% του νυχτερινού ύπνου, το στάδιο 2 το 50-60%, τα στάδια 3 και 4 το 10-20% και το στάδιο 1 το 5-10% του συνολικού χρόνου ύπνου [14].

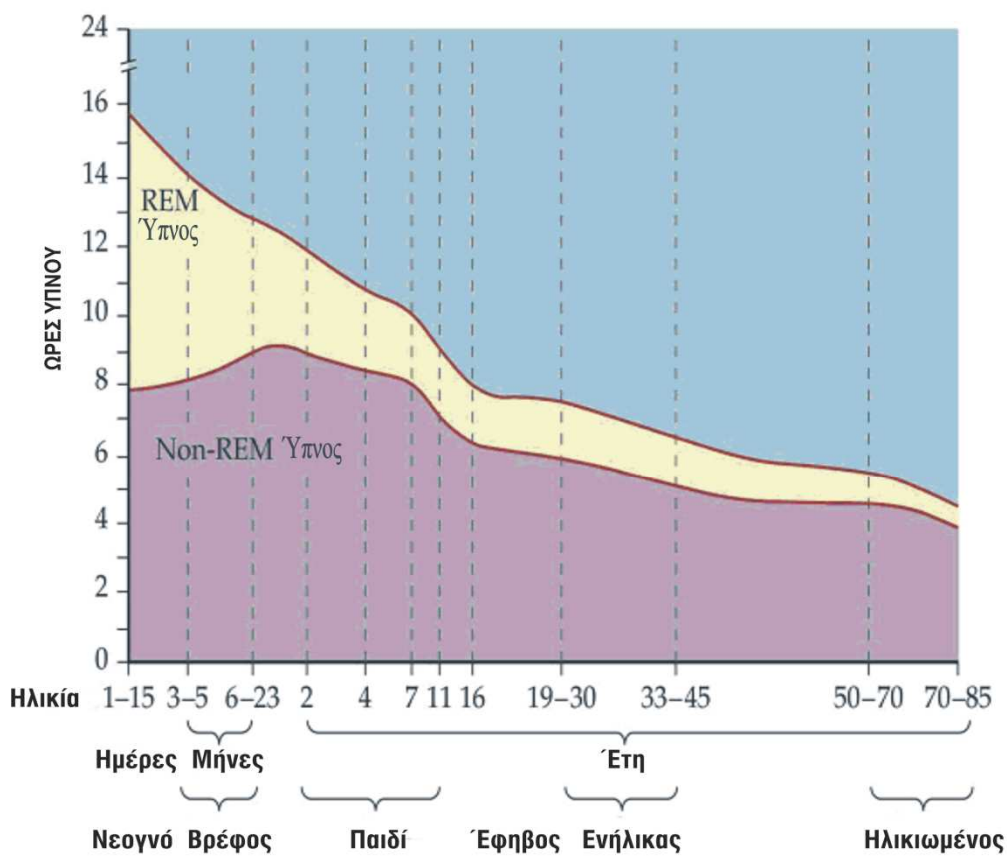
4. Μεταβολές της αρχιτεκτονικής του ύπνου με την ηλικία

Η αρχιτεκτονική του ύπνου στην παιδική ηλικία διαφέρει σε σχέση με τους ενήλικες. Η δομή και η κατανομή του REM ύπνου αλλάζει με την ηλικία και την ανάπτυξη του παιδιού (Εικόνα 4). Στα νεογνά καταγράφεται υπεροχή του ενεργού ύπνου, μία κατάσταση ανάλογη με τον REM ύπνο. Αντίθετα, στους ενήλικες ο NREM ύπνος συμβαίνει πάντα στο ξεκίνημα της νύχτας και ακολουθεί ο REM μετά από 90 λεπτά του υπνικού κύκλου. Τα τελειόμηνα νεογνά περνούν το 80-90% του χρόνου τους σε κατάσταση ύπνου. Ένα νεογνό κοιμάται οκτώ φορές την ημέρα και συνολικά 18 ώρες το 24ωρο. Σε αυτά, ο ενεργός ύπνος (REM) μπορεί εμφανιστεί μέχρι και στα δύο τρίτα του συνολικού χρόνου του ύπνου, ενώ μόνο σε 20-25% του χρόνου ύπνου των ενηλίκων. Το ποσοστό REM μειώνεται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και συνεχίζει να μειώνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης και του γήρατος. Ο κύκλος εναλλαγής μεταξύ REM και NREM ύπνου στο νεογνό είναι μικρότερος και συνήθως διαρκεί λιγότερο από μια ώρα. Στην ηλικία των τεσσάρων εβδομάδων η διάρκεια των φάσεων του ύπνου του νεογέννητου αρχίζει να γίνεται μεγαλύτερη [15,21].

Τα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών ξοδεύουν 50 % του χρόνου ύπνου τους στον ενεργό ύπνο των γρήγορων οφθαλμικών κινήσεων (REM), έναντι 20% των ενηλίκων. Ο ύπνος σε αυτή την ηλικία αρχίζει με τη REM φάση και αποτελεί το 50% του συνολικού χρόνου του ύπνου. Μέχρι την ηλικία των 6 μηνών ο NREM ύπνος δεν μπορεί να υποδιαιρεθεί στα τέσσερα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά στάδια

του ώριμου ύπνου. Από την ηλικία των 6 μηνών ο NREM ύπνος είναι συχνότερος και έχει μεγαλύτερη διάρκεια. Το ΗΕΓ του ύπνου αρχίζει να εμφανίζει τυπικότερα στάδια μετά την αρχική περίοδο που τυπικά διαρκεί 10-20 λεπτά.

Μετά τους 6 μήνες, η αρχιτεκτονική ύπνου του βρέφους μοιάζει πολύ με αυτή ενός ενήλικου. Στη φάση αυτή τα περισσότερα βρέφη κοιμούνται κατά τη διάρκεια της νύχτας και έχουν επίσης μικρές περιόδους ύπνου και το απόγευμα. Μετά από έναν ή δύο κύκλους NREM ύπνου, ξεκινά ο REM ύπνος σε 60 με 90 λεπτά. Στο πρώτο 1/3 της νύχτας επικρατεί συνήθως ο βαθύς ύπνος (NREM στάδιο 3 και 4). Στο τελευταίο 1/2 της νύχτας κυριαρχεί το στάδιο 2 του NREM και ο REM ύπνος. Τα βρέφη και τα νήπια έχουν περισσότερο REM ύπνο από τα μεγαλύτερα παιδιά, καθώς και διαφορετική χρονική κατανομή του [16].



BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, Fourth Edition, Figure 14.17 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

Εικόνα 4. Μεταβολές της αρχιτεκτονικής του ύπνου με την ηλικία

Στην προσχολική ηλικία οι περίοδοι ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας γίνονται σταδιακά συντομότερες και στην ηλικία των 6 ετών τα περισσότερα παιδιά είναι σε εγρήγορση σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και κοιμούνται περίπου 10 ώρες τη νύχτα. Η διάρκεια ύπνου στα παιδιά άνω των 5 ετών ποικίλλει αρκετά μεταξύ τους. Η διάρκεια επηρεάζεται από τη μέρα (εργάσιμη ή αργία), την εποχή αλλά και από τις συνήθειες της οικογένειας.

Στα παιδιά ο ύπνος βραδέων κυμάτων NREM στάδια 3 και 4 εξακολουθεί να κυριαρχεί και είναι το βασικό στάδιο στο πρώτο τρίτο της νύχτας, ενώ ελαττώνεται προοδευτικά κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Από τα 7 έτη μέχρι την εφηβεία η νυχτερινή παραγωγή μελατονίνης φθάνει στη μεγαλύτερη τιμή που παρατηρείται σε όλη τη διάρκεια ζωής και ο ύπνος είναι βαθύς και αναζωογονητικός.

Η εφηβεία είναι περίοδος που χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη και ο οργανισμός έχει ανάγκη από μια επιπλέον ώρα ύπνου σε σχέση με την παιδική ηλικία. Στο τέλος της εφηβείας ο REM ύπνος αποτελεί το 15 -20 % του συνολικού ύπνου, το στάδιο 1 αποτελεί το 5% -10%, το στάδιο 2 το 50%-60% και τα στάδια 3 και 4 το 10%-20% [17].

Στην πρώιμη ενήλικη ζωή το στάδιο του REM ύπνου εμφανίζεται περίπου 3-5 φορές τη νύχτα ή κάθε 90 λεπτά. Το πρώτο επεισόδιο REM ύπνου διαρκεί λίγα μόνο λεπτά, αλλά στη συνέχεια η διάρκεια αυτή αυξάνεται σταδιακά μέχρι το τέλος της νύχτας. Το τελευταίο επεισόδιο του REM ύπνου μπορεί να διαρκέσει έως και μισή ώρα. Συνολικά, στους νεαρούς ενήλικες ο REM ύπνος συνιστά το 25% του ολικού χρόνου ύπνου. Αν κάποιος που έχει στερηθεί το REM ύπνο αφηθεί, τότε το ποσοστό αυτού του σταδίου στο συνολικό χρόνο ύπνου αυξάνει. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται φαινόμενο αναπλήρωσης του REM ύπνου. Στην πρώιμη ενήλικη ζωή η αρχιτεκτονική του ύπνου φαίνεται πως είναι αμετάβλητη, στην πραγματικότητα όμως παρουσιάζει βραδεία εξέλιξη. Μεταξύ της ηλικίας 20 και 30 ετών η αναλογία του βαθέος ύπνου μειώνεται στο μισό, ενώ ο αριθμός των νυχτερινών αφυπνίσεων διπλασιάζεται. Στην ηλικία των 40 ετών το στάδιο 4 έχει σχεδόν εκλείψει [17].

5. Η βιολογική σημασία του ύπνου

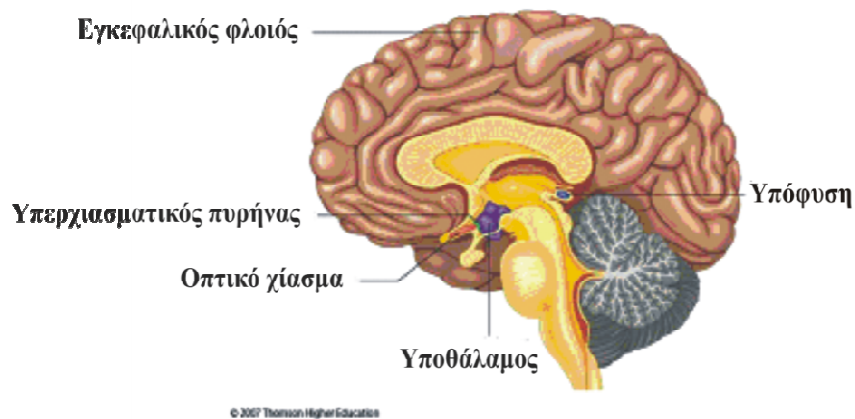
Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 50 ετών, έχουν διευρυνθεί οι γνώσεις μας για τη δομή του ύπνου, τη βιολογική ρύθμισή του και τη σημασία του για την ομοιόσταση του ανθρώπινου σώματος [18]. Μεταξύ των ερμηνειών που δίνονται για τη βιολογική λειτουργία του ύπνου, 2 υποθέσεις ξεχωρίζουν: πρώτον, ότι ο ύπνος είναι σημαντικός για την αναδιοργάνωση του μεταβολισμού του εγκεφάλου και, δεύτερον, ο ύπνος εξυπηρετεί τη σταθεροποίηση της μνήμης και της μάθησης [12]. Η στέρηση ή ο περιορισμός του ύπνου οδηγούν σε αντισταθμιστική απάντηση με αυξημένες ανάγκες για ύπνο. Μολονότι η ενδογενής φύση του ύπνου και η ρύθμισή του έχουν περιγραφεί, σε γενικές γραμμές, ο κάθε ανθρώπινος οργανισμός έχει ιδιαίτερα ατομικά χαρακτηριστικά ως προς τη δομή του ύπνου και τη δυνατότητα να αντισταθμίζει αποκλίσεις από το «φυσιολογικό» ύπνο. Η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων αντανακλάται στις προτιμώμενες ώρες για τον ύπνο τους. Οι "άνθρωποι του πρωινού" προτιμούν να ξυπνούν νωρίς το πρωί συγκρινόμενοι με τους "άνθρώπους νύχτας" που

προτιμούν να κοιμούνται ως αργά το πρωί και να εργάζονται στη διάρκεια της νύχτας.

Αν και η περισσότερη έρευνα για τη βιολογία ύπνου έχει πραγματοποιηθεί στους ενήλικους, υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για την αρχιτεκτονική του ύπνου στα παιδιά και στους εφήβους, καθώς και για τη λειτουργία που ο ύπνος εξυπηρετεί. Είναι πολύ πιθανό, ότι κατά την παιδική ηλικία, όπως και κατά την ενήλικη ζωή, υπάρχουν σημαντικές διαφορές από παιδί σε παιδί όσον αφορά στη ρύθμιση του ύπνου και τα χαρακτηριστικά του.

Συγκεκριμένες ανατομικές δομές και χημικά μόρια του εγκεφάλου ευθύνονται για την εναλλαγή των σταδίων του ύπνου και της εγρήγορσης. Ο εγκέφαλος διαθέτει έναν μηχανισμό παρόμοιο με αυτόν του καρδιακού βηματοδότη, ο οποίος επιτρέπει τον προγραμματισμό του ημερήσιου ρυθμού εναλλαγής ύπνου και εγρήγορσης. Το κέντρο επαγωγής ύπνου – αφύπνισης εντοπίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα. Η ομάδα αυτών των κυττάρων ανήκει στον υποθάλαμο, ο οποίος ελέγχει επίσης την όρεξη και τη θερμοκρασία του σώματος. Το εσωτερικό αυτό βιολογικό ρολόι εγκαθιδρύεται και προγραμματίζεται σταδιακά μέσα στους πρώτους μήνες της ζωής και ελέγχει τις αυξομειώσεις βιολογικών παραμέτρων, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η αρτηριακή πίεση και η έκκριση ορμονών. Το βιολογικό ρολόι αυξάνει τη διάθεση για ύπνο τη χρονική περίοδο ανάμεσα στα μεσάνυχτα και την αυγή και σε μικρότερο βαθμό μετά το μεσημέρι. Ο υπερχιασματικός πυρήνας αποτελεί μέρος του υποθαλάμου, που είναι το εγκεφαλικό κέντρο το υπεύθυνο για τη ρύθμιση της όρεξης και άλλων βιολογικών λειτουργιών. Εφόσον αυτή η μικροσκοπική περιοχή καταστραφεί, η φυσιολογική εναλλαγή ύπνου-εγρήγορσης διαταράσσεται και ο ύπνος παύει να ακολουθεί ένα σταθερό πρόγραμμα (Εικόνα 5) [18,19].

Το κέντρο του υπερχιασματικού πυρήνα είναι αυτορυθμιζόμενο, ενώ η εντόπισή του στον υποθάλαμο του επιτρέπει να ανταποκρίνεται σε μια μεγάλη ποικιλία εξωτερικών ερεθισμάτων ώστε να μπορεί να λειτουργεί με βάση έναν κύκλο 24 ωρών. Σημαντικοί χρονικοί σηματοδότες είναι το φως, γνωσιακά ερεθίσματα, καθώς και η μελατονίνη. Το φως είναι ο κύριος χρονικός «σηματοδότης» του υπερχιασματικού πυρήνα. Όταν εθελοντές εκτέθηκαν σε φωτεινά ερεθίσματα στο εργαστήριο, σε χρονικές φάσεις που δεν αντιστοιχούσαν στις μεταβολές του φυσικού φωτισμού στο εξωτερικό περιβάλλον, διαπιστώθηκε πως προσάρμοσαν τους μηχανισμούς χρονορύθμισης με βάση τις νέες εξωτερικές ενδείξεις. Η σημασία του φωτός στη χρονική ρύθμιση της εναλλαγής ύπνου-αφύπνισης αντικατροπτίζεται και στα προβλήματα ύπνου που παρουσιάζονται στους τυφλούς.



Εικόνα 5. Ο υπερχιασματικός πυρήνας βρίσκεται μπροστά από τον υποθάλαμο και πάνω από το οπτικό χίασμα. Ρυθμίζει τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης ελέγχοντας την δραστηριότητα άλλων περιοχών του εγκεφάλου.

Επιπλέον τα κύτταρα του υπερχιασματικού πυρήνα διαθέτουν υποδοχείς για τη μελατονίνη, μια ορμόνη που παράγεται με προβλέψιμο ημερήσιο ρυθμό από τον αδένα της επίφυσης. Τα επίπεδα της μελατονίνης αυξάνονται μόλις σκοτεινιάσει και παρουσιάζουν κάμψη με την αυγή. Η ορμόνη αυτή προκαλεί υπνηλία και πιστεύεται ότι οι κυκλικές μεταβολές των επιπέδων της ακολουθούν τις αυξομειώσεις της έντασης του φωτός και συντελούν στον σωστό χρονικό προγραμματισμό των διαδικασιών επαγωγής του ύπνου και της αφύπνισης [9,20].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Το αναπνευστικό και το κυκλοφορικό σύστημα κατά την εγρήγορση και τον ύπνο

1. Η αναπνοή κατά την εγρήγορση

Η εγρήγορση ρυθμίζεται από τη δραστηριότητα του ανιόντος δικτυωτού ενεργοποιητικού σχηματισμού που ξεκινά από τη γέφυρα και τον μέσο εγκέφαλο. Ο ανιών δικτυωτός σχηματισμός ενεργοποιεί τον εγκεφαλικό φλοιό μέσω δύο οδών, της πρόσθιας οδού και της οπίσθιας οδού. Η πρόσθια οδός διέρχεται από τον υποθάλαμο, την υποθαλάμια χώρα και τον πρόσθιο εγκέφαλο πριν καταλήξει ακτινοειδώς στον εγκεφαλικό φλοιό. Η οπίσθια οδός διέρχεται από τον θάλαμο και κατόπιν καταλήγει στο φλοιό. Κατά την εγρήγορση, ο ανιών δικτυωτός σχηματισμός αρχικά εκπολώνει τους θαλαμικούς δικτυωτούς νευρώνες και, στη συνέχεια προκαλεί την μη συγχρονισμένη ενεργοποίηση του φλοιού. Τα, νευρωνικά συστήματα που προάγουν την εγρήγορση μέσω του ανιόντος δικτυωτού σχηματισμού είναι οι νοραδρενεργικοί νευρώνες στον υπομέλανα τόπο και τη γέφυρα, οι σεροτονινεργικοί νευρώνες, που εδράζονται στους πυρήνες της οπίσθιας ραφής και οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες, στην κοιλιακή καλύπτρα του μέσου εγκέφαλου, οι οποίοι είναι πολύ σημαντικοί για την αφύπνιση. Ο ύπνος εξαρτάται από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον εγκεφαλικό φλοιό και στον κεντρικό δικτυωτό σχηματισμό. Ο ύπνος ξεκινάει όταν η διέγερση του φλοιού του εγκεφάλου από το δικτυωτό σχηματισμό κατασταλεί [22].

Βασική λειτουργία της αναπνοής είναι ο κυψελιδικός αερισμός, δηλαδή η αποβολή του CO₂. Ο έλεγχος της αναπνοής επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση της ακούσιας μεταβολικής ρύθμισης από το εγκεφαλικό στέλεχος (κεντρικοί χημειοϋποδοχείς, που ερεθίζονται από το CO₂ και το pH του ENY και περιφερικοί χημειοϋποδοχείς, που ερεθίζονται από το O₂) και του εκούσιου ελέγχου από τον εγκεφαλικό φλοιό, ο οποίος εξαρτάται από το επίπεδο εγρήγορσης. Φυσιολογικά, κατά την εγρήγορση, όταν το CO₂ αυξάνεται, αυξάνεται και ο κυψελιδικός αερισμός.

2. Ρύθμιση του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού κατά τον φυσιολογικό ύπνο

Όλοι αναπνέουμε αποτελεσματικότερα κατά την εγρήγορση συγκριτικά με τον ύπνο. Κατά το πέρασμα από την εγρήγορση στον NREM ύπνο υπάρχουν εναλλαγές στη ρύθμιση του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού. Η μείωση του

αερισμού που παρατηρείται στη διάρκεια του ύπνου οφείλεται στην άρση των ερεθισμάτων της εγρήγορσης από τον φλοιό, αλλά και σε άλλους παράγοντες, όπως στην αύξηση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού λόγω της μείωσης του τόνου των μυών του φάρυγγα και του λάρυγγα [22,23].

Μεταβολές στην ρύθμιση του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού κατά τη μετάβαση από τα στάδια 1 μέχρι 4 του NREM ύπνου αντικατοπτρίζουν τις αλλαγές στον έλεγχο του αναπνευστικού κέντρου. Στα βαθύτερα στάδια του NREM ύπνου η ρύθμιση της αναπνοής καθορίζεται από το μεταβολικό ρυθμό, με αποτέλεσμα πολύ ρυθμική αναπνοή. Ο τόνος του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνει, ενώ ο τόνος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ο καρδιακός ρυθμός, η αρτηριακή πίεση, ο όγκος παλμού, η καρδιακή παροχή και η συστηματική αγγειακή αντίσταση ελαττώνονται. Ως συνέπεια αυτών, το καρδιαγγειακό σύστημα είναι σε μια κατάσταση αιμοδυναμικής σταθερότητας και το καρδιακό έργο μειώνεται σε σύγκριση με την εγρήγορση. Η παράλληλη μείωση της δραστηριότητας του αναπνευστικού κέντρου και του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο πραγματοποιείται μέσω των αναπνευστικών και καρδιαγγειακών συμπαθητικών νευρώνων του στελέχους του εγκεφάλου. Η αύξηση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας και η μείωση της συμπαθητικής φαίνεται ότι συμβάλλει στην αύξηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου έναντι της εγρήγορσης [24].

Μολονότι ο NREM ύπνος χαρακτηρίζεται από σχετική σταθερότητα του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού και αυτόνομου νευρικού συστήματος, διακόπτεται περιοδικά από αυτόματες αφυπνίσεις. Οι αφυπνίσεις συνδέονται με απότομη αύξηση της ευαισθησίας των χημειοϋποδοχέων και αύξηση της δραστηριότητας του αναπνευστικού κέντρου. Επίσης, συνοδεύονται από αύξηση του αερισμού, ο οποίος υπερβαίνει το αναμενόμενο επίπεδο με βάση το PaCO₂ του ατμοσφαιρικού αέρα. Οι απότομες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση του αίματος και του καρδιακού ρυθμού οφείλονται σε αντίστοιχες αυξήσεις της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και σε ελάττωση της δραστηριότητας του πνευμονογαστρικού. Η αφύπνιση επομένως είναι μια παροδική κατάσταση με ευδιάκριτες αλλαγές στην αναπνευστική και καρδιακή δραστηριότητα [25].

Κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου τα τενόντια αντακλαστικά και ο μυϊκός τόνος διατηρούνται, ενώ στον REM ύπνο καταργούνται εντελώς. Κατά τον NREM ύπνο, οι οφθαλμοί παραμένουν ακίνητοι ή εκτελούν αργές εκκρεμοειδείς κινήσεις και οι κόρες των οφθαλμών βρίσκονται σε διαρκή μύση. Το αντίθετο συμβαίνει κατά το REM ύπνο, στον οποίο κατά περιόδους παρατηρείται μυδρίαση σύντομης διάρκειας.

Κατά τη μετάβαση από τον NREM στον REM ύπνο σημειώνονται ποικίλες μεταβολές στην δραστηριότητα του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού. Η

αναπνοή εξαρτάται λιγότερο από τα μεταβολικά ερεθίσματα. Ο συνδυασμός ελάττωσης της ευαισθησίας των χημειούποδοχέων και του τόνου των αναπνευστικών μυών οδηγεί σε μείωση του κυψελιδικού αερισμού και αύξηση του PaCO₂. Συνεπώς, ο REM ύπνος συνοδεύεται μερικώς από άρρυθμη αναπνοή. Πιστεύεται ότι το συμπαθητικό σύστημα είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της καρδιαγγειακής ομοιόστασης, καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου αλλά κυρίως κατά τη REM φάση. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια του REM ύπνου παρατηρείται περιφερικός αγγειόσπασμος και αυξημένη συμπαθητική αγγειοκινητική δραστηριότητα. Επίσης παρατηρούνται αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού, του ρυθμού της αναπνοής, της θερμοκρασίας του σώματος και του εγκεφάλου, της κατανάλωσης οξυγόνου από τους ιστούς, της αιματικής ροής στον φλοιό του εγκεφάλου και της δραστηριότητας των εγκεφαλικών νευρώνων. Η αναπνοή γίνεται ακανόνιστη, με μεταβαλλόμενη αναπνευστική συχνότητα και αναπνεόμενο όγκο αέρα και συχνές κεντρικές άπνοιες. Ο REM ύπνος συνδέεται επίσης με μείωση του τόνου των μεσοπλευρίων μυών και των μυών των ανώτερων αεραγωγών [26].

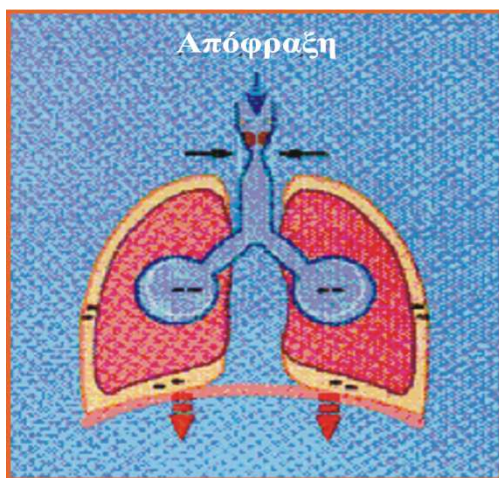
3. Αρχιτεκτονική του ύπνου και διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο στην παιδική ηλικία

Ο Daniel Y και οι συνεργάτες του μελέτησαν την αρχιτεκτονική του ύπνου σε ομάδα παιδιών με ΣΑΑΥ και δεν ανίχνευσαν διαφορές έναντι της ομάδας των υγιών μαρτύρων. Διαφορές στην αρχιτεκτονική του ύπνου επίσης δεν παρατηρούνται πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης αδενοειδών εκβλαστήσεων και παρίσθμιων αμυγδαλών σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Ενώ οι ενήλικες που πάσχουν από ΣΑΑΥ συχνά έχουν κατακερματισμένο ύπνο, αυτό δεν ισχύει για τα παιδιά και τους εφήβους. Η διαφορά αυτή μεταξύ τους ίσως σχετίζεται με τη μειωμένη συχνότητα φλοιϊκών αφυπνίσεων ως απάντηση στην αποφρακτική άπνοια κατά την παιδική ηλικία [27].

Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ τα περισσότερα (55%) επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας εμφανίζονται στη διάρκεια της REM φάσης του ύπνου. Στη NREM φάση του ύπνου παρουσιάζονται μόνο το 5% των επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας. Τα επεισόδια άπνοιας που συμβαίνουν στη REM φάση είναι μεγαλύτερης διάρκειας από εκείνα στην NREM και συνδέονται με πιο σοβαρούς αποκορεσμούς της αιμοσφαιρίνης. Οι λόγοι που τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας συμβαίνουν στη REM φάση του ύπνου είναι η μυϊκή υποτονία και μειωμένη αναπνευστική ανταπόκριση στην υποξία και στην υπερκαπνία, που παρατηρούνται σε αυτό το στάδιο του ύπνου [27].

Οι κινήσεις του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος είναι ασύγχρονες κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, σε αντίθεση με τον NREM ύπνο. Η έκπτυξη της κοιλιάς κατά τη διάρκεια της εισπνοής συνοδεύεται σχεδόν πάντα με προς τα έσω

κίνηση των πλευρών κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, ενώ κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου οι πλευρές και η κοιλιά εκπύσσονται μαζί. Στα νεογνά και μικρά βρέφη η παράδοξη κινητικότητα του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, φαίνεται ότι είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης δραστηριότητας των μεσοπλευρίων μυών. Οι ασύγχρονες κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος προδιαθέτουν σε επεισόδια άπνοιας μειώνοντας τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και αυξάνοντας την πιθανότητα υποξίας. Επίσης, αντισταθμιστική αύξηση της δραστηριότητας του διαφράγματος οδηγεί σε πολύ αρνητική ενδοθωρακική πίεση. Εξαιρετικά αρνητικές πιέσεις στον αυλό των ανώτερων αναπνευστικών οδών κατά τη διάρκεια της εισπνοής προδιαθέτουν σε σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα δηλαδή σε αποφρακτική άπνοια (Εικόνα 6) [28].



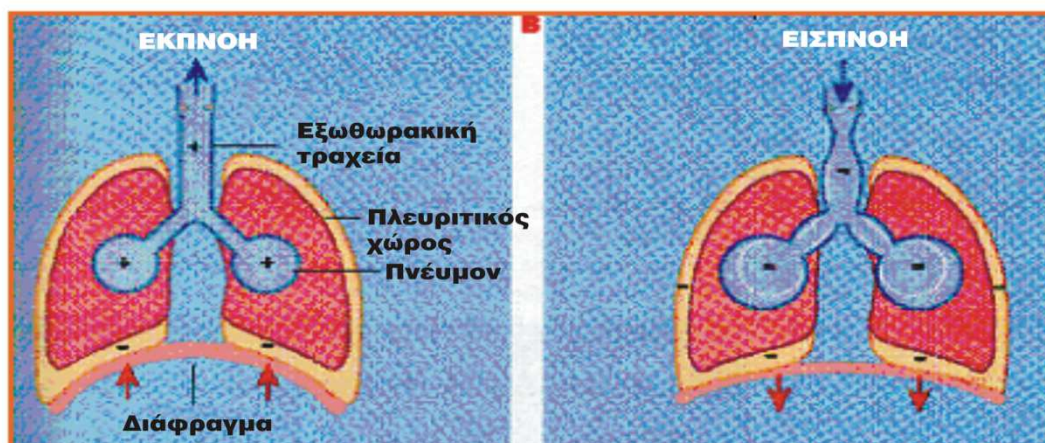
Εικόνα 6. Απόφραξη του ανώτερου (εξωθωρακικού) αεραγωγού κατά την εισπνοή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

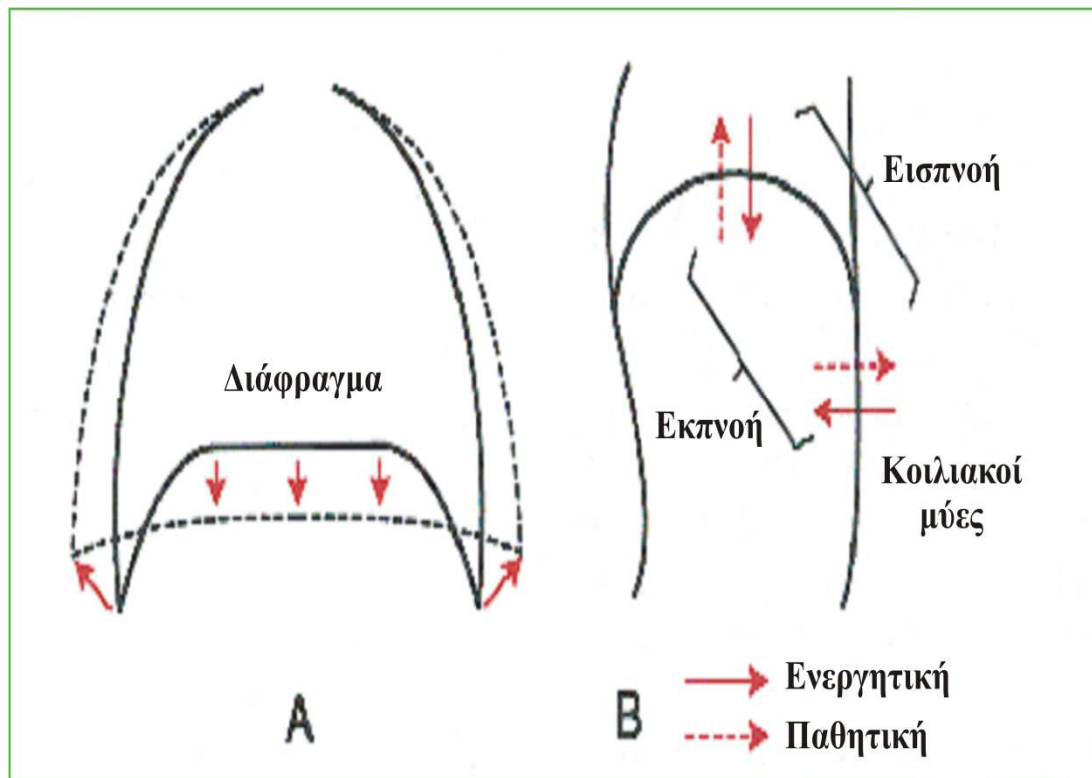
Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και ΣΑΑΥ

1. Μηχανική του θωρακικού τοιχώματος και ο ρόλος του στη διαταραχή της αναπνοής του ύπνου

Κατά την ήρεμη φυσιολογική εισπνοή, το θολωτό διάφραγμα κατεβαίνει κατά 1 περίπου εκατοστό, το κοιλιακό περιεχόμενο απωθείται προς τα εμπρός και κάτω, οι έξω μεσοπλευρικοί μύες ανεβάζουν τις πλευρές, ενώ ελαττώνεται η ενδοθωρακική πίεση και αυξάνεται ο όγκος της θωρακικής κοιλότητας. Η εκπνοή είναι φαινόμενο παθητικό (Εικόνα 7). Οι πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα είναι δομές ελαστικές που τείνουν να επανέλθουν στη θέση ισορροπίας τους μετά την ενεργητική έκπτυξή τους κατά την εισπνοή. Στη διάρκεια της εκπνοής το διάφραγμα ανεβαίνει, οι πλευρές κατεβαίνουν και ο όγκος της θωρακικής κοιλότητας και των πνευμόνων μειώνεται. Οι κύριοι μύες της εκπνοής είναι οι μύες του κοιλιακού τοιχώματος με τους οποίους αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση, ενώ το διάφραγμα ωθείται προς τα επάνω. Οι έσω μεσοπλευρικοί μύες υποβοηθούν την ενεργητική εκπνοή με την ώθηση των πλευρών προς τα κάτω και έσω (η δράση τους είναι αντίθετη προς εκείνη των έξω μεσοπλευρίων μυών) ελαττώνοντας έτσι τον όγκο του θώρακα (Εικόνα 8) [28].



Εικόνα 7. Φυσιολογικός αναπνευστικός κύκλος



Εικόνα 8. Το διάφραγμα και οι μεσοπλεύριοι μύες, κινητήριες δυνάμεις της θωρακικής αντλίας

Το θωρακικό τοίχωμα και ο ανώτερος αεραγωγός αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της βρεφικής και παιδικής ηλικίας ανάλογα με τις ανάγκες του αναπτυσσόμενου οργανισμού. Στο νεογέννητο ο ευένδοτος θωρακικός κλωβός επιτρέπει τη διέλευσή του από το γεννητικό σωλήνα χωρίς τραυματισμούς. Επιπλέον, αυτή η συμπίεση βοηθά στην αποβολή του πνευμονικού υγρού. Στην νεογνική και βρεφική ηλικία το ευένδοτο θωρακικό τοίχωμα αποτελεί μηχανικό μειονέκτημα κατά την αναπνοή. Αυτή είναι μια βασική αιτία της παράδοξης κίνησης του θωρακικού τοιχώματος κατά την εισπνοή με αποτέλεσμα αύξηση του έργου της αναπνοής ειδικά κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, όταν ο τόνος των μεσοπλεύριων μυών μειώνεται. Με την οστεοποίηση του στέρνου και των σπονδύλων, η οποία αρχίζει ενδομητρίως και συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 25, ετών, το θωρακικό τοίχωμα γίνεται περισσότερο δύσκαμπτο. Η παράδοξη κίνηση, του θωρακικού τοιχώματος στη διάρκεια του REM ύπνου κατά την εισπνοή παρατηρείται σε φυσιολογικά παιδιά μέχρι τουλάχιστον την ηλικία των 2,5 ετών. Τα παιδιά με απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών εμφανίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό παράδοξη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου [21].

Το σχήμα του θωρακικού κλωβού αλλάζει κατά τη διάρκεια της πρώτης παιδικής ηλικίας. Στα βρέφη οι πλευρές έχουν οριζόντια διεύθυνση και έτσι το αποτέλεσμα είναι ένας κυκλικός θώρακας με μικρή δυνατότητα για περαιτέρω έκπτυξη στην εισπνοή. Αυτό έχει ως συνέπεια η έκπτυξη των πλευρών του θωρακικού κλωβού

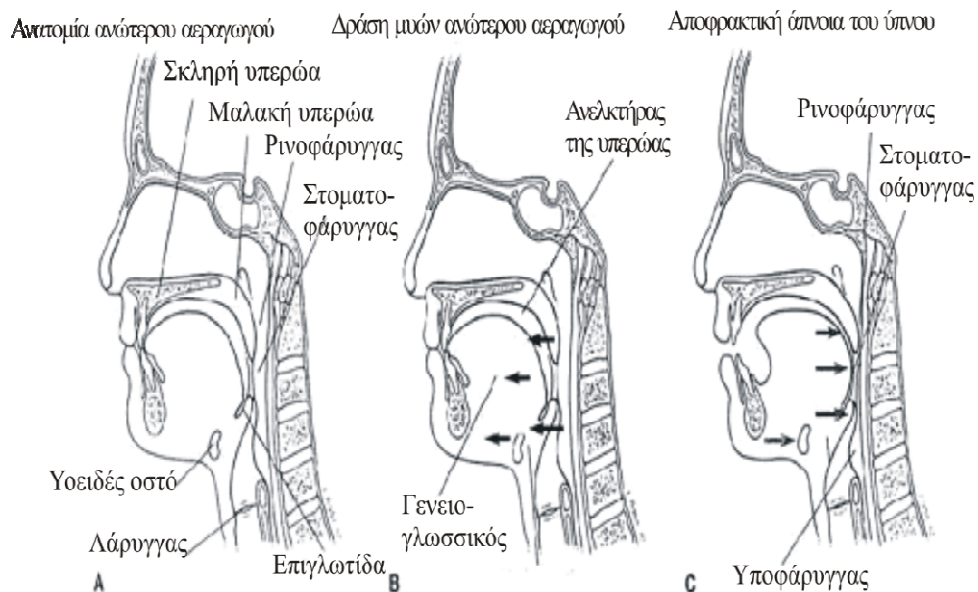
να συμβάλλει στον αναπνεόμενο όγκο κατά τη διάρκεια του ήρεμου/NREM ύπνου μόνο κατά το ένα τρίτο στην ηλικία του ενός μηνός, συγκριτικά με τα δύο τρίτα στα μεγαλύτερα παιδιά. Στην ηλικία των 2 ετών η μυική ισχύς και η μυική μάζα αναπτύσσονται αρκετά και προσομοιάζουν με εκείνες των μεγαλύτερων παιδιών. Αν και τα βρέφη μπορούν να δημιουργήσουν υψηλές εισπνευστικές πιέσεις, για να επιτευχθεί αυτό το διάφραγμα λειτουργεί κοντά στα όρια της κόπωσης.

2. Ανατομία του ανώτερου αεραγωγού και ο ρόλος του στις διαταραχές της αναπνοής του ύπνου

Ο φάρυγγας εκτείνεται από τη βάση του κρανίου μέχρι το στόμιο του οισοφάγου. Είναι ένας χωνοειδής ινομυώδης σωλήνας καλυμμένος από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο. Ο μυικός αυτός αυλός εξυπηρετεί τρεις λειτουργίες: την αναπνοή, την κατάποση και την ομιλία. Οι μεγάλοι αεραγωγοί που έχουν ως μοναδική λειτουργία την αναπνοή, όπως η τραχεία, είναι ημιάκαμπτοι και έτσι τα τοιχώματά τους συμπιέτουν μόνο ελαφρώς. Αντίθετα, οι αυλοί που υπηρετούν την κατάποση πρέπει να διαθέτουν διατασιμότητα και συγχρονισμένο περισταλτισμό για την προώθηση του βλωμού της τροφής, ενώ και η ομιλία απαιτεί λεπτή ρύθμιση της ροής αέρα. Ο φάρυγγας ανταποκρίνεται σε αυτούς τους ρόλους ικανοποιητικά κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, όχι όμως και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η μυική υποτονία, χαρακτηριστικό του ύπνου, αποτελεί βασική διαταραχή στο ΣΑΑΥ[29].

Ανατομικά, ο φάρυγγας αποτελείται από τρία τμήματα: τον ρινοφάρυγγα ή επιφάρυγγα, τον στοματοφάρυγγα και τον υποφάρυγγα ή μεσοφάρυγγα (Εικόνα 9). Στην οροφή του επιφάρυγγα και στο οπίσθιο άνω τμήμα του εντοπίζεται η φαρυγγική αμυγδαλή. Στα πλάγια τοιχώματα του επιφάρυγγα εκβάλλει δεξιά και αριστερά η ευσταχιανή σάλπιγγα με το φαρυγγικό στόμιό της. Η σαλπιγγική αμυγδαλή βρίσκεται αντίστοιχα προς το φαρυγγικό στόμιο της ευσταχιανής σάλπιγγας. Ο στοματοφάρυγγας οριοθετείται μεταξύ της μαλακής υπερώας και του οπίσθιου τμήματος της βάσης της γλώσσας. Ο υποφάρυγγας ή μεσοφάρυγγας καταλαμβάνει θέση όπισθεν και άνω του λάρυγγα και περιλαμβάνει το χώρο μεταξύ του άνω χείλους της επιγλωττίδας και του κάτω χείλους της οπίσθιας επιφάνειας του σώματος του κρικοειδούς χόνδρου, όπου και μεταπίπτει στον οισοφάγο.

Οι μύες των ανώτερων αεραγωγών συμμετέχουν σε δραστηριότητες όπως η κατάποση, η προστασία των αεραγωγών, η ομιλία, ο βήχας και η αναπνοή. Η αναπνευστική λειτουργία επιτυγχάνεται με τη βοήθεια 24 ζευγών μυών, τα οποία λειτουργούν συνεργικά. Οι αναπνευστικοί μύες διεγείρονται από ερθίσματα προερχόμενα από το προμηκικό αναπνευστικό κέντρο ώστε να διατηρούν ρυθμική δραστηριότητα.



Εικόνα 9. Ανατομία του ανώτερου αεραγωγού και ο ρόλος του στις διαταραχές της αναπνοής του ύπνου

Η μαλακή υπερώα είναι μια μυική δομή που αποτελείται από πέντε διαφορετικές γραμμωτές μυικές ομάδες. Ο γλωσσοϋπερώιος σχηματίζει την πρόσθια παρίσθια καμάρα και η λειτουργία του είναι να μετακινεί την υπερώα προς τα κάτω και εμπρός, διευκολύνοντας έτσι την διόδo αέρα από τη μύτη, τη φυσιολογική οδό αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο φαρυγγοϋπερώιος σχηματίζει την οπίσθια καμάρα και μετακινεί την υπερώα προς τα κάτω. Ο ανελκτήρας της υπερώας ανασηκώνει τη μαλακή υπερώα, διευκολύνοντας τη στοματική αναπνοή. Ο διατείνων τη μαλακή υπερώα διατείνει την υπερώα κατά το πλάγιο επίπεδο και έτσι συμβάλλει στην ακαμψία της. Ο σταφυλίτης μυς βραχύνει την υπερώα και συμμετέχει στον αποκλεισμό του ρινοφάρυγγα. Οι περισσότεροι από αυτούς τους μύες της υπερώας είναι γνήσιοι αναπνευστικοί μύες, με αυξήσεις της ηλεκτρομυογραφικής τους δραστηριότητας κατά την εισπνοή. Ωστόσο, ο διατείνων τη μαλακή υπερώα δεν εμφανίζει καμία μεταβολή στη δραστηριότητά του κατά τον αναπνευστικό κύκλο και παραμένει ασαφές το κατά πόσο έχει αναπνευστικό ρόλο. Η ρινική αναπνοή σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του γλωσσοϋπερώιου και του φαρυγγοϋπερώιου και ελαττωμένη δραστηριότητα του ανελκτήρα της υπερώας κατά την εισπνοή, μεταβολές που είναι αντανακλαστικά συντονισμένες για να διευκολύνουν τη ρινική ροή, ενισχύοντας τους αναπνευστικούς ρόλους των μυών αυτών. Οι μεταβολές στο μυικό τόνο είναι ιδιαίτερα έντονες στην ύπτια θέση, προκειμένου να εξουδετερώσουν την επίδραση της βαρύτητας στη μαλακή υπερώα και τη γλώσσα.

Οι μύες της γλώσσας είναι γραμμωτοί, νευρώνονται όλοι από το υπογλώσσιο νεύρο και διακρίνονται σε αυτόχθονες και ετερόχθονες. Στους αυτόχθονες μύες ανήκουν ο εγκάρσιος γλωσσικός, ο άνω και κάτω επιμήκης και ο κάθετος

γλωσσικός, οι οποίοι δεν έχουν καμία σταθερή πρόσφυση σε οστά, αλλά βρίσκονται μέσα στη γλώσσα. Ετερόχθονες μύες είναι ο βελονογλωσσικός, ο γενειογλωσσικός και ο υογλωσσικός, οι οποίοι εκφύονται από σταθερές θέσεις του σκελετού. Ο κύριος μυς της γλώσσας είναι ο γενειογλωσσικός, ο οποίος προωθεί τη γλώσσα προς τα έξω και διατείνεται σε κάθε εισπνοή και ιδιαίτερα με τη ρινική αναπνοή. Ο γενειογλωσσικός, επίσης, συσπάται κατά την κατάκλιση, αυξάνοντας τη διάμετρο της οπισθογλωσσικής αεροφόρου οδού.

Οι μύες που επηρεάζουν τη θέση του υοειδούς οστού είναι ο γενειοϋοειδής και ο στερνοϋοειδής. Οι περισσότεροι μύες συσπώνται έντονα κατά τη φάση της εισπνοής, διατείνονται και ισχυροποιούν τους ανώτερους αεραγωγούς [28]. Σκοπός τους είναι να εξισορροπήσουν την τάση για σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα που δημιουργείται κατά την εισπνοή λόγω της αρνητικής ενδοαυλικής πίεσης. Οι μύες που διεγείρονται κατά την εισπνοή ονομάζονται εισπνευστικοί φασικοί μύες. Πιο σημαντικοί είναι ο γενειογλωσσικός και ο γενειοϋοειδής και μικρή τονική δραστηριότητα αυτών υπάρχει και κατά την εκπνοή. Τονικοί μύες (π.χ. ο διατείνων την υπερώα) είναι αυτοί που ενεργοποιούνται καθόλου ή ελάχιστα κατά την εισπνοή. Οι τονικοί μύες θεωρούνται πολύ σημαντικοί για τη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού [28].

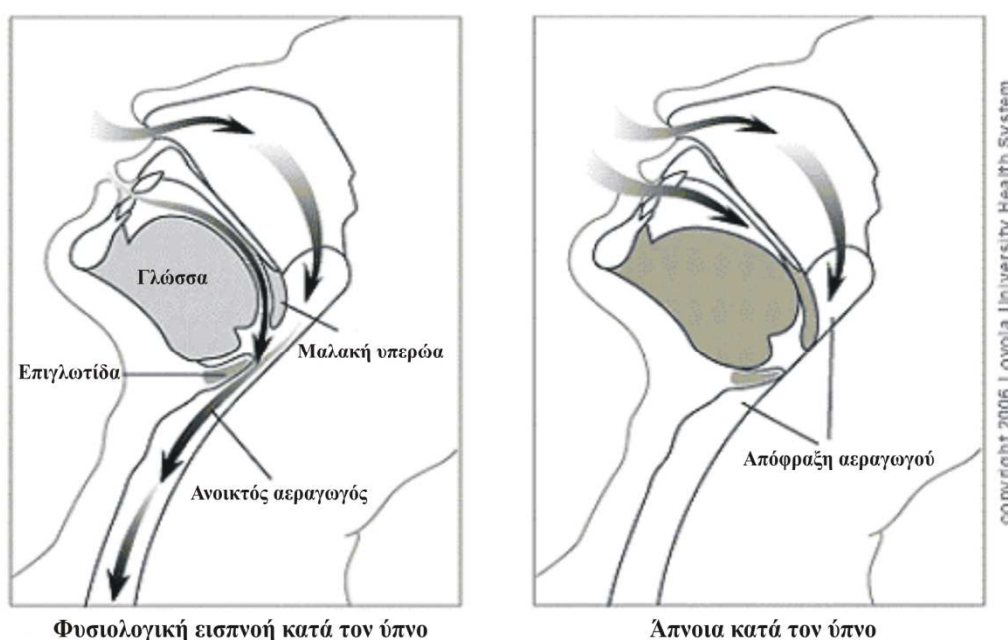
Η δραστηριότητα των μυών του ανώτερου αεραγωγού τροποποιείται ανάλογα με την απαιτούμενη απάντηση σε ποικιλία ερεθισμάτων, όπως η υποξία, η υπερκαπνία, η ενδοθωρακική πίεση και η μηχανική κατάσταση του θωρακικού τοιχώματος. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν σημαντικά τη δραστηριότητα των μυών της περιοχής του φάρυγγα, όπως η νάρκωση, το επίπεδο συνείδησης, ορμόνες και η θέση του σώματος [28].

3. Τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού και ύπνος

Ο ύπνος στα φυσιολογικά άτομα επηρεάζει τη δραστηριότητα των μυών του φάρυγγα κατά διαφορετικό τρόπο. Σε μερικούς μύες η δραστηριότητα διατηρείται ενώ σε άλλους μειώνεται. Ο ύπνος γενικά προκαλεί υποτονία των γραμμωτών μυών συμπεριλαμβανομένων και των μυών που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό. Μελέτες δείχνουν ότι ο ηλεκτρομυογραφικός τόνος του γενειογλωσσικού δε μεταβάλλεται κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον NREM ύπνο, αλλά ελαττώνεται στον ύπνο REM [29].

Οι μύες του ανώτερου αεραγωγού λειτουργούν στο ΣΑΑΥ στο 40% της μέγιστης απόδοσής τους συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα στα οποία οι εν λόγω μύες λειτουργούν στο 12%. Η διαφορά αυτή στη μυική δραστηριότητα είναι αντιρροπιστική ώστε να διατηρηθεί ανοικτός ο ρινοφαρυγγικός αυλός. Θεωρητικά σε ασθενείς με ΣΑΑΥ αν δεν υπήρχε συνεχής μυική δραστηριότητα θα εκδήλωνονταν άπνοιες ακόμα και κατά την εγρήγορση. Πρέπει να σημειωθεί

ότι ακόμη μεγαλύτερη μείωση του μυϊκού τόνου συγκριτικά με τον NREM ύπνο παρατηρείται σχεδόν σε όλους τους μύες του σώματος κατά τον REM ύπνο συμπεριλαμβανομένων των μεσοπλευρίων αναπνευστικών μυών, με αποτέλεσμα να επικρατεί η διαφραγματική αναπνοή. Ακόμη και η λειτουργία του διαφράγματος μπορεί παροδικά να ανασταλεί οδηγώντας σε μικρές περιόδους κεντρικής άπνοιας. Οι μεταβολές αυτές έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία γιατί σε πάσχοντες από νοσήματα του κυκλοφορικού ή του αναπνευστικού μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρότατες διαταραχές [29].



Εικόνα 10. Όταν στη διάρκεια του ύπνου (και ειδικά στη φάση REM) ο τόνος των μυών που διατηρούν τον φαρυγγικό αεραγωγό ανοικτό ελαττωθεί, η αρνητική εισπνευστική πίεση μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού του με αποτέλεσμα να ελαττώνεται (αποφρακτική υπόπνοια) ή να διακόπτεται πλήρως η ροή του αέρα (αποφρακτική άπνοια). Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931-938

Επομένως, η βατότητα του αυλού του φάρυγγα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη δραστηριότητα των μυών που διατείνουν τα τοιχώματά του. Όσο διάστημα οι μύες αυτοί δρουν αποτελεσματικά η βατότητα του φάρυγγα διατηρείται. Όταν όμως η δραστηριότητά τους ελαττωθεί (ύπνος) επέρχεται στένωση του αεραγωγού (Εικόνα 10). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί που αφορούν στη βατότητα του αεραγωγού είναι παθολογικοί στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Είναι πιθανό ότι μικρή ή καθυστερημένη απάντηση των μυών των ανώτερων

αναπνευστικών οδών στην υπερκαπνία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αστάθεια του ανώτερου αεραγωγού. Αν αυτό συμβεί σε άτομο με ευρύ φαρυγγικό αυλό, τότε θα έχουμε μικρή αύξηση της αντίστασης του φάρυγγα. Όταν όμως η μείωση συμβεί σε άτομο με προϋπάρχουσα στένωση, θα επέλθει σύμπτωση των τοιχωμάτων και αποφρακτική άπνοια (Εικόνα 10) [28].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Διάγνωση του ΣΑΑΥ

1. Εισαγωγή

Η διαγνωστική προσέγγιση της διαταραχής της αναπνοής του ύπνου στην παιδική ηλικία πραγματοποιείται αρχικά με τη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση, στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσει ακόμη και βιντεοσκόπηση του παιδιού κατά τη διάρκεια του ύπνου από τους γονείς και ολοκληρώνεται με την πολυπαραγοντική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (Polysomnography, PSG). Το ατομικό ιστορικό και η κλινική εξέταση μπορεί να είναι αρκετή για τα παιδιά που εμφανώς εκδηλώνουν το σύνδρομο, αλλά όχι για τα παιδιά που είναι ψευδώς αρνητικά κατά την αρχική κλινική αξιολόγηση. Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η νυκτερινή βιντεοσκόπηση και η παλμική οξυμετρία, έχουν περιορισμένη χρησιμότητα δεδομένου ότι υποστηρίζουν τη διάγνωση, αλλά έχουν υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Κατά συνέπεια, είναι χρήσιμες για αρχικό έλεγχο εάν η πολυκαταγραφική μελέτη δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί. Η πολυκαταγραφική μελέτη συστήνεται και σε αυτές τις περιπτώσεις από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, εάν οι μελέτες διαλογής είναι αρνητικές. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αποτελεί την καλύτερη διαγνωστική μέθοδο για τη διερεύνηση των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου στα παιδιά. Στόχος της είναι η διάγνωση των διαταραχών της αναπνοής, η ανίχνευση των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών του ΣΑΑΥ και η αποφυγή περιττών χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο [30]. Διαγνωστικές μέθοδοι αξιολόγησης των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου είναι οι ακόλουθες:

Ιστορικό

Κλινική εξέταση

Αξιολόγηση των ανώτερων αεραγωγών

1. ενδοσκόπηση/λαρυγγοσκόπηση
2. φαρυγγοσκόπηση

Απεικονιστικές εξετάσεις

1. πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου
2. κεφαλομετρία με απλή ακτινογραφία κρανίου
3. μαγνητική τομογραφία

Μελέτες διάγνωσης διαλείπουσας απόφραξης των αεραγωγών

- 1.κλινικό ερωτηματολόγιο
- 2.καταγραφή ροχαλητού
- 3.βιντεοσκόπηση κατά τον ύπνο
- 4.νυχτερινή παλμική οξυμετρία
- 5.βραχείας διάρκειας πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου
- 6.πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

2. Ιστορικό

Στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου είναι απίθανη η έλλειψη ρεγχασμού. Εάν το ιστορικό είναι θετικό για νυχτερινό ρεγχασμό, πρέπει να συλλεχθούν πληροφορίες για την παρουσία αναπνευστικής δυσχέρειας κατά τη διάρκεια του ύπνου, άπνοιας, κυάνωσης, παράδοξης αναπνοής, νυχτερινής ενούρησης και νευρογνωσιακών διαταραχών. Οι γονείς αναφέρουν συχνές αφυπνίσεις και ανήσυχο ύπνο, ενώ οι έφηβοι και τα παιδιά σχολικής ηλικίας μπορεί να περιγράψουν αίσθηση ασφυξίας κατά τη διάρκεια της νύχτας. Δύσκολη πρωινή έγερση είναι συχνή σε παιδιά με ΣΑΑΥ και απαιτούνται πολλαπλές προσπάθειες από την οικογένεια για να σηκωθούν από το κρεβάτι τους. Επιπλέον, οι έφηβοι με ΣΑΑΥ αναφέρουν υπερβολική πρωινή υπνηλία και δυσκολία να μείνουν άγρυπνοι ή να διατηρήσουν εστιασμένη την προσοχή τους [30].

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους το ιστορικό μπορεί να είναι παραπλανητικό. Η ηχηρότητα του ρεγχασμού δεν συσχετίζεται απαραίτητως με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Κατά συνέπεια, τα παιδιά μπορούν να έχουν σημαντικής έντασης ρεγχασμό χωρίς άπνοια. Παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν απόφραξη του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, ο οποίος εμφανίζεται κυρίως στις πρώτες πρωινές ώρες όταν οι γονείς δεν παρατηρούν τα παιδιά τους και οδηγούνται έτσι σε υποτίμηση της άπνοιας.

Ερωτηματολόγια διαλογής παιδιών με ΣΑΑΥ που βασίστηκαν στο ιστορικό έχουν μελετηθεί για τη δυνατότητά τους να ανιχνεύσουν το ΣΑΑΥ, αλλά δεν είναι δυνατή η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΣΑΑΥ και πρωτοπαθούς ρεγχασμού. Πρόσφατα, περιεκτικότερα ερωτηματολόγια, που αναπτύχθηκαν από τους Chervin και τους συνεργάτες, καθώς και τους Montgomery-Downs και συνεργάτες, παρουσιάζουν καλύτερη πρόβλεψη του ΣΑΑΥ [30,31]. Εντούτοις, αυτά είναι χρησιμότερα για ερευνητικούς σκοπούς και δεν είναι αρκετά ακριβή για την αξιολόγηση κάθε παιδιού μεμονωμένα.

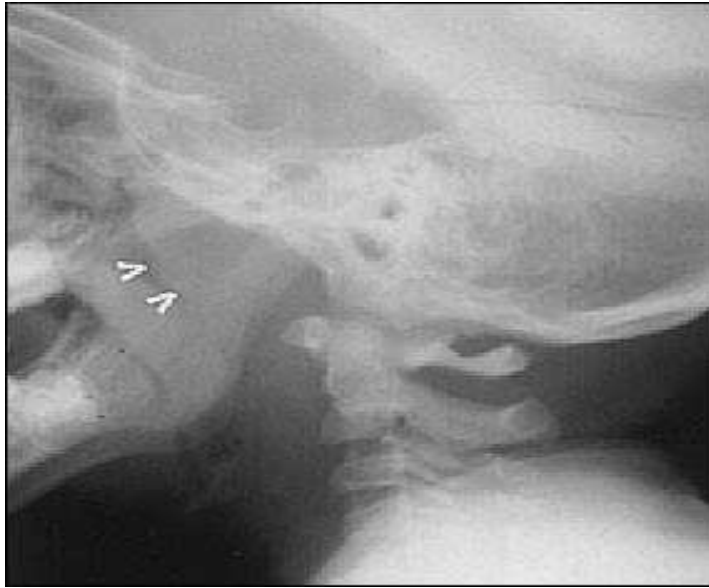
3. Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση αρχίζει με την επισκόπηση του παιδιού. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι το αδενοειδές προσωπείο, η ένρρινη ομιλία, το περικογχικό οίδημα και, ενδεχομένως, υποπλασία του μέσου προσώπου ή επιπέδωση της γέφυρας της ρινός. Η ορθοδοντική εξέταση βοηθά στον εντοπισμό μικρογναθισμού, προγναθισμού ή περιορισμού της κινητικότητας της κάτω γνάθου. Βραχύς αυχέννας με μεγάλη περίμετρο προδιαθέτουν τους εφήβους σε ΣΑΑΥ, επειδή επηρεάζουν την βατότητα του επιφάρυγγα και του στοματοφάρυγγα. Η εξέταση του στοματοφάρυγγα μπορεί να αποκαλύψει πιθανή υπερτροφία των παρισθμίων αμυγδαλών. Η εξέταση της ρινός περιλαμβάνει έλεγχο της βατότητας των ρινικών χοανών ή παρουσία αλλεργικής ρινίτιδας, ρινικών πολύποδων και παρέκκλισης του ρινικού διαφράγματος. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και η αξιολόγηση των καρδιακών τόνων είναι απαραίτητα στοιχεία της φυσικής εξέτασης του παιδιού με πιθανό ΣΑΑΥ. Η αύξηση της έντασης του πνευμονικού στοιχείου του δεύτερου τόνου είναι ενδεικτική πνευμονικής υπέρτασης. Τέλος, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει εάν η σωματική αύξηση του παιδιού είναι αντίστοιχη της ηλικίας του, καθώς η άπνοια στον ύπνο σχετίζεται με ανεπαρκή ρυθμό αύξησης βάρους αλλά και ύψους [30].

4. Απεικονιστικές εξετάσεις αξιολόγησης του ανώτερου αεραγωγού

Για την αξιολόγηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού και τη διαφορική διάγνωση των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου διάφορες ακτινολογικές τεχνικές είναι διαθέσιμες. Στην κλινική πράξη και στην έρευνα χρησιμοποιούνται η πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου, η κεφαλομετρία και η μαγνητική τομογραφία. Όλες οι ανωτέρω ακτινολογικές τεχνικές έχουν καταδείξει ότι, γενικά, το μέγεθος του ανώτερου αεραγωγού παιδιών με ΣΑΑΥ είναι μικρότερο συγκρινόμενο με εκείνο των φυσιολογικών παιδιών.

Η πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου βοηθάει στην αξιολόγηση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων (Εικόνα 11). Η κεφαλομετρία χρησιμοποιείται σε πιο επιλεγμένες περιπτώσεις, όπως οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα ήταν χρήσιμο να ζητηθεί η γνώμη ορθοδοντικού ή γναθοχειρουργού [170]. Η μαγνητική τομογραφία είναι ιδιαίτερα διαγνωστική επειδή παρέχει τρισδιάστατη απεικόνιση ολόκληρου του ανώτερου αεραγωγού (συμπεριλαμβανομένων των μαλακών μορίων και της δομής του σκελετού). Επίσης βοηθάει στην αξιολόγηση των κινήσεων του τοιχώματος των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών κινήσεων [30].



Εικόνα 11. Πλάγια ακτινογραφία τραχήλου. Τα βέλη δείχνουν τον προεξέχοντα ιστό των αδενοειδών στο ύψος του ρινοφάρυγγα, ο οποίος ελαττώνει το εύρος του αυλού του ρινοφάρυγγα.

5. Ακουστική καταγραφή του ρεγχασμού

Η ολονύκτια ακουστική καταγραφή μπορεί να τεκμηριώσει την παρουσία ρεγχασμού, αλλά δεν επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ήπιου, μέτριου, σοβαρού ΣΑΑΥ και του συνδρόμου αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Τα παιδιά με θετική εξέταση πρέπει να υποβληθούν σε μια πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου για την αξιολόγηση της βαρύτητας της διαταραχής της αναπνοής του ύπνου, ενώ παιδιά με αρνητικά αποτελέσματα πιθανώς να μην απαιτήσουν περαιτέρω διερεύνηση [182].

6. Βιντεοσκόπηση

Η μελέτη των Sivan και συνεργατών συνέκρινε τα αποτελέσματα της βιντεοσκόπησης με αυτά της πολυκαταγραφικής μελέτης. Έδειξε ότι μια σύντομη βιντεοσκόπηση στο σπίτι (30 λεπτών) κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να αποκαλύψει το σοβαρό ΣΑΑΥ στα παιδιά, με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 68%. Αυτή η μελέτη είναι ενθαρρυντική, αλλά περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα για να επικυρωθεί η χρησιμότητά της στην καθημερινή κλινική πράξη. Επίσης, η καταγραφή σε βίντεο υποβοηθά την ανάλυση της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Έτσι, μπορεί να διαπιστωθεί εάν το παιδί παρουσιάζει ροχαλητό σε συγκεκριμένη θέση του σώματος [33].

7. Νυχτερινή παλμική οξυμετρία

Η νυχτερινή καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO₂) είναι μια εξέταση ελάχιστα δαπανηρή. Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να διαγνωστεί αξιόπιστα η βαρύτητα της διαταραχής της αναπνοής του ύπνου μόνο από τις μεταβολές του κορεσμού, με τη χρήση ενός απλού οξύμετρου. Η ανίχνευση διαλειπόντων αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου σε παιδιά είναι ενδεικτική ΣΑΑΥ. Εντούτοις, είναι γνωστό ότι πολλά παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο έχουν αφυπνίσεις χωρίς υποξαιμία και συνεπώς η χρήση μόνο παλμικής οξυμετρίας έχει σημαντικούς περιορισμούς. Είναι πιθανόν ότι αυτοί οι περιορισμοί θα παρακαμφθούν στο μέλλον με την εισαγωγή νέων τεχνικών, όπως η μέτρηση του χρόνου διέλευσης του σφυγμικού κύματος [35].

8. Πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου

Η πολυκαταγραφική μελέτη του μεσημβρινού ύπνου είναι ελκυστική διαγνωστική μέθοδος διότι μπορεί να εκτελεσθεί την ημέρα και είναι εύκολη για τους ασθενείς και το προσωπικό του εργαστηρίου. Οι Marcus και συνεργάτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της νυχτερινής πολυκαταγραφικής μελέτης με αυτά της διερεύνησης του μεσημβρινού ύπνου σε 40 ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως 16 ετών, των οποίων τα 2/3 είχαν λάβει χλωράλη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η διερεύνηση του μεσημβρινού ύπνου είχε ευαισθησία της τάξης 74% και ειδικότητα 100% για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Στα παιδιά με διαταραχή της αναπνοής του ύπνου η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ανέδειξε μεγαλύτερες ανωμαλίες από όσες η μελέτη του μεσημβρινού ύπνου. Οι τεχνικοί περιορισμοί μιας μεσημβρινής πολυκαταγραφικής μελέτης συχνά οφείλονται στην απουσία ύπνου REM, στη διάρκεια του οποίου εμφανίζονται πολλές άπνοιες. Έτσι, συχνά πρέπει να συμπληρωθεί με νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Κατά συνέπεια, η πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου μπορεί να είναι χρήσιμη εάν τα αποτελέσματα είναι θετικά, αν και μπορεί να υποεκτιμήσει τη σοβαρότητα της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Ολονύκτια μελέτη ύπνου πρέπει να διεξαχθεί εάν τα αποτελέσματα της μελέτης μεσημβρινού ύπνου είναι αρνητικά [36].

9. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο σπίτι

Μία μόνο δημοσίευση συνέκρινε τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης στο σπίτι με τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης σε εργαστήριο ύπνου. Η πολυκαταγραφική μελέτη στο σπίτι απέδωσε όμοια αποτελέσματα με την πολυκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε στο σπίτι ήταν

σχετικά περίπλοκος. Η μελέτη ύπνου στο σπίτι επιτρέπει στους ασθενείς να κοιμηθούν στο δικό τους κρεβάτι και, ενδεχομένως, να έχουν καλύτερη ποιότητα ύπνου από ό,τι στο άγνωστο σε αυτούς δωμάτιο ενός εργαστηρίου ύπνου. Επίσης, η μελέτη ύπνου στο σπίτι είναι πολύ φθηνότερη συγκρινόμενη με το κόστος της παραμονής στο νοσοκομείο για μια νύχτα [37].

10. Πλήρης νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Η νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη έχει προταθεί από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής ως η διαγνωστική μέθοδος αναφοράς για την αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Η πολυκαταγραφική μελέτη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΣΑΑΥ, την εκτίμηση της βαρύτητας, τη συσχέτιση της ανταλλαγής αερίων με διαταραχές στον ύπνο και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η μελέτη ύπνου μπορεί να διακρίνει το πρωτοπαθές ροχαλητό από το ΣΑΑΥ.

Τεχνικές προδιαγραφές για την εκτέλεση στο εργαστήριο ύπνου της νυχτερινής πολυκαταγραφικής μελέτης έχει δημοσιεύσει η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος. Μπορεί να πραγματοποιηθεί ικανοποιητικά σε παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας υπό τον όρο ότι χρησιμοποιείται ο κατάλληλος εξοπλισμός και εκπαιδευμένο προσωπικό. Σε χώρο ξεχωριστό από το δωμάτιο του ασθενούς βρίσκονται εγκατεστημένα τα καταγραφικά μηχανήματα όπου το προσωπικό παρακολουθεί τη μελέτη σε όλη τη διάρκειά της. Ο χώρος παρακολούθησης έχει οπτική επαφή με τα δωμάτια ύπνου και επικοινωνεί με σύστημα ενδοεπικοινωνίας και κουδούνι. Τα καλώδια που συνδέουν το καταγραφικό μηχανήμα με τον εξεταζόμενο είναι εντοιχισμένα ή καλυμμένα. Το καταγραφικό είναι συνδεδεμένο με κατάλληλο υπολογιστή και έχει τη δυνατότητα άμεσης παρακολούθησης, συνεχούς και αξιόπιστης καταγραφής των δεδομένων της μελέτης ύπνου.

Το ψηφιακό καταγραφικό που χρησιμοποιείται πρέπει να επιτρέπει την ανασκόπηση προηγούμενων τμημάτων της καταγραφής κατά τη διάρκειά της. Η οθόνη του monitor πρέπει να έχει την κατάλληλη υψηλή ευκρίνεια που θα επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση όλων των καταγραφέντων βιοσημάτων. Η αποθήκευσή τους θα πρέπει να γίνεται σε ηλεκτρονική μορφή ώστε να είναι δυνατή η ανάλυσή τους και η φύλαξή τους για μεγάλο χρονικό διάστημα (αρχείο εργαστηρίου).

Οι παράμετροι που καταγράφονται είναι [2, 38]:

1. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, όπου καταγράφονται όλες οι φάσεις του ύπνου
2. Το ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα όπου καταγράφονται οι κινήσεις ματιών από τα ηλεκτρόδια που τοποθετούνται κοντά στον έξω κανθό κάθε ματιού

3. Η υπογενίδεια ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα (EMG) καταγράφεται από ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στην κάτω γνάθο
4. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα
5. Η εκτίμηση της αναπνευστικής προσπάθειας γίνεται μέσω πιεζοηλεκτρικών ζωνών ή ζωνών επαγωγικής πληθυσμογραφίας που καταγράφουν τις κινήσεις του θωρακικού κλωβού και της κοιλιάς
6. Η ρινική ή/και στοματική ροή αέρος καταγράφεται μέσω θερμικής αντίστασης-με ανιχνευτή θερμότητας εκπνεόμενου αέρα (themistor) ή καπνογράφο, ή αισθητήρα ρινικής πίεσης
7. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, μέσω του παλμικού οξύμετρου
8. Η θέση του σώματος, μέσω αισθητήρα
9. Ηλεκτρομυογράφημα πρόσθου κνημιαίου για την καταγραφή κινήσεων των κάτω άκρων (δεξί και αριστερό κάτω άκρο)
10. Καταγραφή ρεγχασμού (μικρόφωνο)
11. Βιντεοσκόπηση

Σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται με τη βοήθεια του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, του ηλεκτρομυογραφήματος και του ηλεκτροφθαλμογραφήματος. Η σταδιοποίηση του ύπνου είναι παρόμοια με των ενηλίκων σε παιδιά άνω των 6 μηνών, ενώ στα μικρότερα χρησιμοποιούνται διαφορετικά κριτήρια. Τα ηλεκτρόδια για την καταγραφή του ΗΕΓ τοποθετούνται σύμφωνα με τα διεθνώς ισχύοντα, με τρόπο παρόμοιο με αυτό που εφαρμόζεται στους ενηλίκους. Τα ηλεκτρόδια για το ΗΕΓ τοποθετούνται στις θέσεις A1,A2,C3 και C4 και η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται από τις απαγωγές C3/A2, C3/A1, C4/A2, C4/A1 και O1/A2 [2,38]. Τα ηλεκτρόδια για το ηλεκτροφθαλμογράφημα τοποθετούνται στους έξω κανθούς, 1 εκατοστό πάνω από τον οριζόντιο άξονα στο δεξιό οφθαλμό και 1 εκατοστό πιο κάτω στον αριστερό [2, 38].

Από τη σταδιοποίηση του ύπνου λαμβάνονται διάφορες παράμετροι με ποικίλη χρησιμότητα, όπως: i) η έναρξη του ύπνου (sleep onset) ii) η λανθάνουσα περίοδος έναρξης του ύπνου (sleep latency), δηλαδή ο χρόνος που μεσολαβεί από την έναρξη της καταγραφής ως την έναρξη του ύπνου iii) ο ολικός χρόνος της καταγραφής (total time recorded), που είναι ο χρόνος από την έναρξη ως το τέλος της καταγραφής iv) ο ολικός χρόνος ύπνου (sleep period time), δηλαδή ο χρόνος από την έναρξη του ύπνου ως το πρωινό ξύπνημα v) ο χρόνος πραγματικού ύπνου (total sleep time), που είναι ο ολικός χρόνος ύπνου μείον τις ενδιάμεσες αφυπνίσεις.

Από τις παραπάνω παραμέτρους υπολογίζεται η αποτελεσματικότητα του ύπνου (χρόνος πραγματικού ύπνου δια του ολικού χρόνου ύπνου), η οποία πρέπει, κατά κανόνα, να είναι πάνω από το 50%, ώστε να είναι αξιόπιστη η ανάλυση της καταγραφής. Αυτά βοηθούν το γιατρό να εκτιμήσει αν ο ασθενής είχε ήσυχο ή ανήσυχο ύπνο, καθώς επίσης και τη διαφορά στην ποιότητα και αποτελεσματικότητα του ύπνου πριν και μετά τη θεραπεία.

Η καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος κατά τη διάρκεια της νύχτας γίνεται για την παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού, ενώ η μέτρηση της οξυγόνωσης πραγματοποιείται με τη βοήθεια της παλμικής οξυμετρίας. Η παλμική οξυμετρία ανταποκρίνεται άμεσα στις αλλαγές της τιμής του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, αλλά μπορεί να υπάρχει χρονική υστέρηση μερικών δευτερολέπτων από την εκδήλωση του επεισοδίου απόφραξης έως τη στιγμή της μέτρησης. Μειονεκτήματα των οξύμετρων είναι ότι ξεκολλούν κατά τη διάρκεια της νύχτας λόγω των κινήσεων του εξεταζόμενου, δεν είναι ιδιαίτερα ακριβή σε ασθενείς με πολύ σκούρα δέρματα και δεν διατηρούν την ακρίβεια των μετρήσεων σε κορεσμό κάτω των 60%. Η μέτρηση του τελοεκπνευστικού CO₂ (end-tidal CO₂) προσδιορίζει αποτελεσματικά τόσο τις άπνοιες όσο και τον αποφρακτικό υποαερισμό. Η μέτρηση του CO₂ στη μύτη ή στο στόμα κατά τη διάρκεια του τελευταίου πέμπτου της εκπνοής αντιπροσωπεύει την τιμή του κυψελιδικού CO₂ [30]. Ο απαραίτητος ρινικός καθετήρας τοποθετείται δύσκολα, με αποτέλεσμα να θεωρείται δύσχρηστη μέθοδος. Για την καταγραφή του ρεγχασμού χρησιμοποιείται μικρόφωνο που στερεώνεται στην προσθιοπλάγια επιφάνεια του τραχήλου. Έχει χρησιμοποιηθεί για την καταγραφή της παρουσίας ή απουσίας ρεγχασμού σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Βοηθά στη διαπίστωση της έντασης και της ποιότητας του ροχαλητού, οι οποίες όμως δε σχετίζονται με την βαρύτητα των επεισοδίων απόφραξης.

Για την καταγραφή των κινήσεων των ποδιών χρησιμοποιούνται συνήθως ηλεκτρόδια καταγραφής ηλεκτρομυογραφήματος, τα οποία τοποθετούνται στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης κάθε ποδιού. Ανιχνεύονται οι κινήσεις των κάτω άκρων προκειμένου να αναγνωρισθεί μια ιδιοπαθής νοσολογική οντότητα, η οποία προκαλεί συνεχείς κινήσεις του ενός ή και των δύο ποδιών, περίπου ανά 30 δευτερόλεπτα κατά τις φάσεις του NREM ύπνου και ονομάζεται σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Οι κινήσεις διαταράσσουν τη συνέχεια του ύπνου, με αποτέλεσμα ημερήσια υπνηλία, ενώ πολλές φορές συνοδεύουν το ΣΑΑΥ και εξαφανίζονται με τη θεραπεία του.

Στα μεγαλύτερα παιδιά η παράδοξη αναπνοή είναι αξιόπιστος δείκτης αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Στα μικρά βρέφη και στα νεογνά μπορεί να μην είναι παθολογικό εύρημα επειδή εξαιτίας της υποτονίας των μεσοπλεύριων μυών στο REM ύπνο είναι δυνατόν να παρατηρηθεί προς τα έσω κίνηση του θωρακικού τοιχώματος κατά την εισπνοή. Ειδικές ελαστικές ζώνες δένονται στο θώρακα και στην κοιλιά. Αυτές περιέχουν πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους ή σπιροειδές σύρμα που μπορεί εύκολα να διαταθεί. Η προκαλούμενη διάταση των

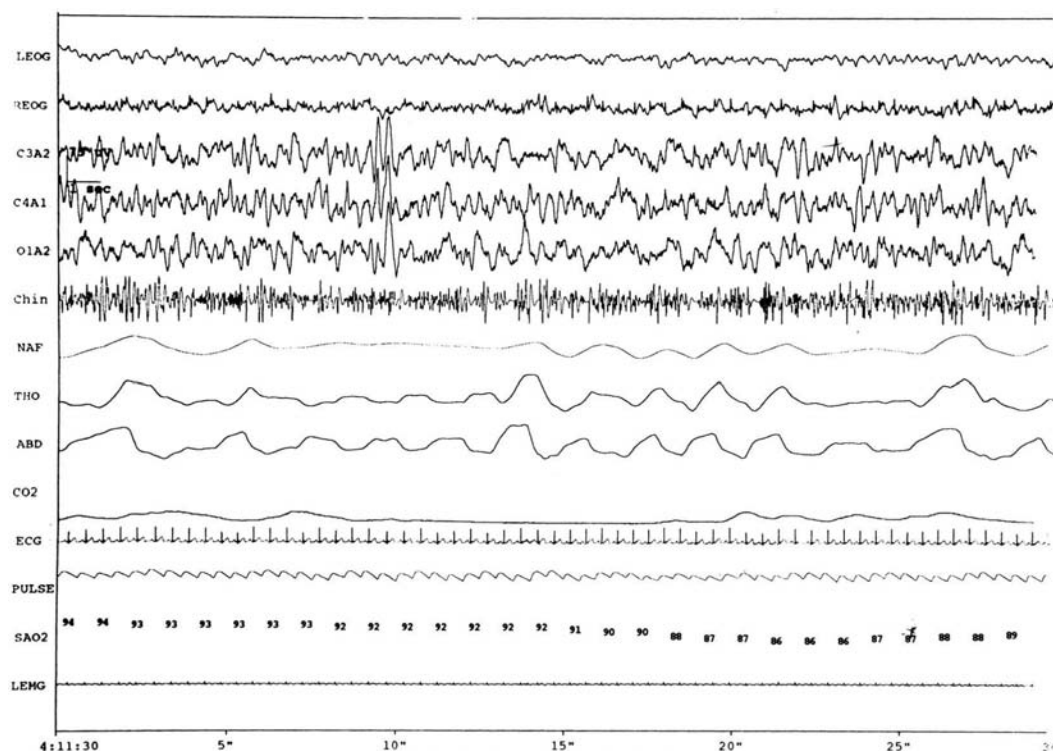
πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων ή του σύρματος από τις αναπνευστικές κινήσεις του θώρακα ή/και της κοιλιάς είναι ανάλογη της μυικής προσπάθειας και της αντίστασης που υπάρχει για την έναρξη της εισπνοής. Οι μεταβολές της περιμέτρου της ζώνης προκαλούν, με την κατάλληλη ηλεκτρική σύνδεση, ανάλογες μεταβολές ηλεκτρικού δυναμικού, το οποίο καταγράφεται [37]. Η μέθοδος είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη και, παρά το ότι είναι μόνο ποιοτική, μπορεί να καταγράψει αυξομειώσεις στην ένταση της αναπνευστικής προσπάθειας. Η μόνη ποσοτική μέθοδος είναι το οισοφάγειο μπαλόνι, το οποίο μετρά με ακρίβεια την υπεζωκοτική πίεση και συνεπώς την αναπνευστική προσπάθεια. Η χρήση του διατηρείται συνήθως μόνο για ερευνητικούς σκοπούς αφενός λόγω της κάποιας ενόχλησης που προκαλεί στον εξεταζόμενο αφετέρου λόγω του ότι λαμβάνονται επιπλέον πληροφορίες που έχουν μικρή αξία στην καθημερινή πράξη. Ελάχιστα εργαστήρια στον ευρωπαϊκό χώρο χρησιμοποιούν τη μέθοδο αυτή ως ρουτίνα [37].

Για την καταγραφή της ροής του αέρα χρησιμοποιούνται ειδικοί αισθητήρες (θερμίστορες) οι οποίοι ανιχνεύουν τις μεταβολές της θερμοκρασίας μεταξύ εισπνοής (ψυχρός αέρας δωματίου) και εκπνοής (θερμός αέρας αεραγωγών) και, κατά συνέπεια, τη ροή αέρα στη μύτη και το στόμα. Η μέτρηση αυτή είναι, ποιοτική, δεν μετράει δηλαδή τον όγκο αλλά μόνο το αν υπάρχει κίνηση αέρα, στις ανωτέρω περιοχές. Ο καπνογράφος ανιχνεύει την παρουσία διοξειδίου του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα και συνεπώς την παρουσία ροής αέρα και είναι επίσης ποιοτική μέθοδος. Ο πνευμοταχογράφος μετατρέπει τη ροή του αέρος σε μέτρηση όγκου και είναι η μόνη ποσοτική μέθοδος. Μειονέκτημα του πνευμοταχογράφου είναι η υποχρεωτική χρησιμοποίηση ειδικής προσωπίδας, η οποία πρέπει να εφαρμόζει σφιχτά στο πρόσωπο, με αποτέλεσμα να ενοχλεί τον εξεταζόμενο και να αλλοιώνει την ποιότητα του ύπνου. Τα τελευταία χρόνια στις εξετάσεις ρουτίνας των περισσότερων εργαστηρίων ύπνου χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά οι αισθητήρες στη μύτη και στο στόμα για τον ποιοτικό έλεγχο της ροής του αέρα, ενώ οι άλλες μέθοδοι διατηρούνται μόνο για ερευνητικές ανάγκες [38].

11. Αξιολόγηση των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα παιδιά

Η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακα έχει δημοσιεύσει κριτήρια για την παιδιατρική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου [2]. Οι παιδιατρικές μελέτες ερμηνεύονται με ηλικιακά κριτήρια. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην παθοφυσιολογία της απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών σε παιδιατρικούς ασθενείς έναντι των ενηλίκων. Τα παιδιά με σύντομες άπνοιες παρουσιάζουν αποκορεσμό, γιατί έχουν χαμηλότερη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και γρηγορότερη αναπνευστική συχνότητα από τους ενηλίκους. Επεισόδια διακοπής της ροής του αέρα διάρκειας ίσης ή μεγαλύτερης των 2 αναπνευστικών κύκλων θεωρούνται

κλινικά σημαντικά εφόσον συνοδεύονται από κινήσεις του θώρακα και της κοιλιάς (αποφρακτική άπνοια) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Η διακοπή της ροής αέρα (NAF) με διάρκεια μεγαλύτερη των δύο αναπνευστικών κύκλων και παρουσία κινήσεων θώρακα (THO) και κοιλιάς (ABD) χαρακτηρίζεται ως αποφρακτική άπνοια. Marcus CL. Sleep-disordered Breathing in Children Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:16-30

Ως δείκτης απνοιών-υποπνοιών (ΔΑΥ, AHI, apnea-hypopnea index) ορίζεται ο αριθμός επεισοδίων αποφρακτικών και μεικτών απνοιών και υποπνοιών /ώρα ύπνου. Ο δείκτης των επεισοδίων απνοιών-υποπνοιών/ώρα αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές παραμέτρους αξιολόγησης της βαρύτητας της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Γενικά θεωρείται ότι ένας δείκτης άπνοιας-υπνόπνοιας >1 είναι παθολογικός και συνιστά ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση. Η ύπαρξη καθ' έξιν ροχαλητού θεωρείται ένδειξη αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Δείκτης άπνοιας υπνόπνοιας <2 αντιστοιχεί σε πρωτοπαθές ροχαλητό, το οποίο συνήθως σχετίζεται με νευρογνομωσιακές διαταραχές. ΔΑΥ 2-5 αντιστοιχεί σε ήπιο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών, ενώ ΔΑΥ >5 σε μέτριο έως σοβαρό σύνδρομο. Το τελευταίο, σε υποομάδες παιδιών, συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα διαταραχών από το κυκλοφορικό [1, 49, 192,607].

Πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση του 4% χαρακτηρίζεται ως επεισόδιο αποκορεσμού. Σε κάθε μελέτη υπολογίζεται ο συνολικός χρόνος κατά τον οποίο ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι μικρότερος του 95%, του 90% και του 85%. Η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται με τα καθορισμένα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακα για την παιδιατρική

πολυκαταγραφική μελέτη, ενώ η καταγραφή των αφυπνίσεων σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Διαταραχών Ύπνου [1].

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ενδείκνυται:

- Για τη διαφορική διάγνωση του ΣΑΑΥ από το πρωτοπαθές ροχαλητό
- Σε παιδιά με καθυστέρηση σωματικής αύξησης, πνευμονική υπέρταση ή πολυκυτταραιμία που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια
- Μπορεί να καθορίσει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από αμυγδαλεκτομή /αδενοτομή. Θεωρείται ότι τα παιδιά με δείκτη απνοιών-υποπνοιών μεγαλύτερο από 10 ή ελάχιστο SpO₂ μικρότερο από 70% διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές.

Στις περιπτώσεις που η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστική, σε ένα παιδί που έχει θορυβώδη στοματική αναπνοή, αμυγδαλές που αποκλείουν σχεδόν πλήρως το φαρυγγικό αυλό, έντονη υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, η πολυκαταγραφική μελέτη δεν χρειάζεται προκειμένου να τεθεί η διάγνωση πριν από τη θεραπεία, αλλά παρέχει σημαντικά κλινικά στοιχεία αναφοράς για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της.

Συμπερασματικά, η πλήρης νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η μόνη διαγνωστική τεχνική που ποσοτικοποιεί με αντικειμενικά κριτήρια τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση έχουν μικρή προγνωστική αξία στην διάγνωσή του. Οι μελέτες μερικής καταγραφής του ύπνου, η νυχτερινή παλμική οξυμετρία και η μεσημβρινή πολυκαταγραφική μελέτη μπορεί να είναι χρήσιμες εάν τα αποτελέσματα είναι θετικά, αλλά έχουν μικρή αξία εάν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά. Κατά συνέπεια, τα παιδιά με αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να υποβληθούν σε πλήρη νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου [38].

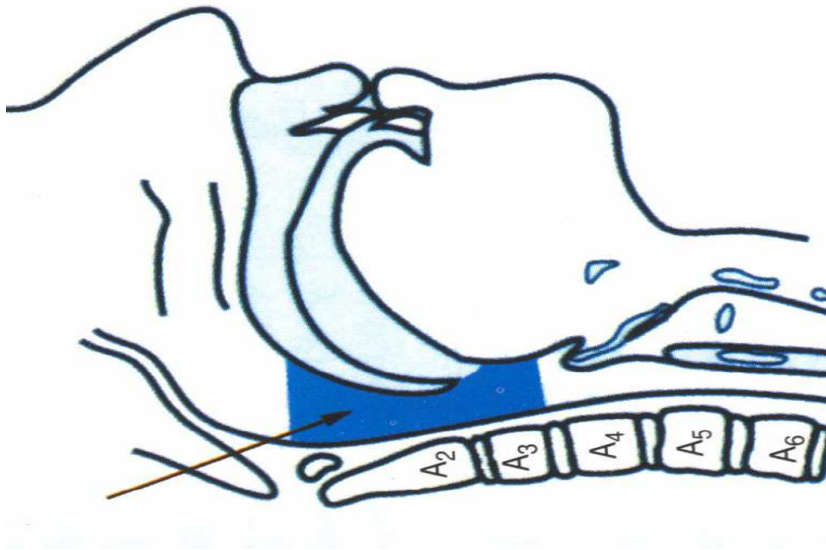
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Παθολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά

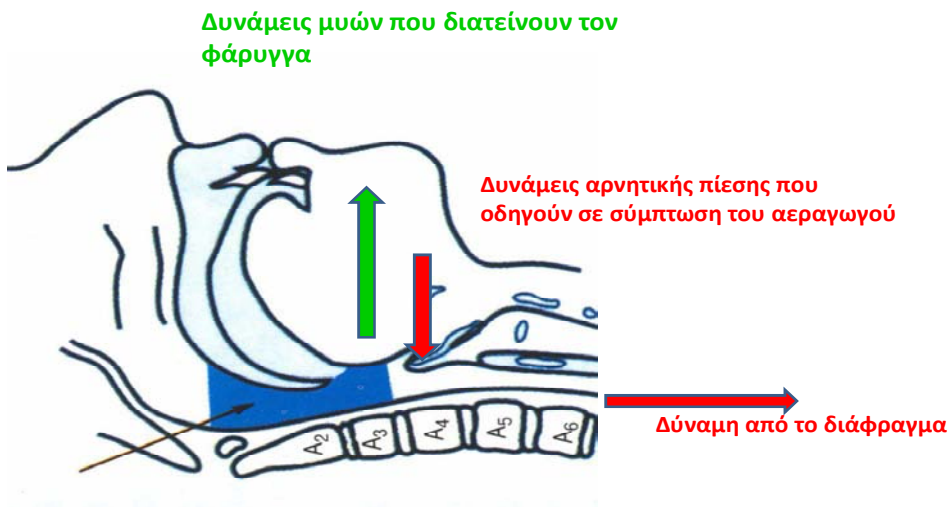
1. Σύνοψη βασικών παθογενετικών μηχανισμών

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενα κεφάλαια, ο φαρυγγικός αεραγωγός, σε αντίθεση με τη μύτη, το λάρυγγα και την τραχεία, δεν υποστηρίζεται από οστά ή χόνδρους, αλλά σχηματίζεται από μαλακούς ιστούς. Ο ύπνος στα φυσιολογικά άτομα επηρεάζει τη δραστηριότητα των μυών του φάρυγγα. Φυσιολογικά, παρά το γεγονός ότι η φαρυγγική οδός είναι ένας σωλήνας με τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του και παρά το ότι ο τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού μειώνεται σημαντικά κατά τον ύπνο, η βατότητα της αεροφόρου οδού διατηρείται και δεν παρεμποδίζεται ο αερισμός και η οξυγόνωση. Αυτό επιτυγχάνεται ενεργητικά μέσω των διατεινόντων μυών του ανώτερου αεραγωγού, οι οποίοι αντιστέκονται στην τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του. Οι διατεινόντες μύες του ανώτερου αεραγωγού είναι κυρίως οι: γενειογλωσσικός, γενειοϋειδής, στερνοϋειδής, στερνοθυρεοειδής και θυρεοειδής [39].

Κάθε παράγοντας που μειώνει την διάμετρο του φάρυγγα αυξάνει την αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών και προδιαθέτει σε σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα. Αυτό συμβαίνει επειδή κατά την εισπνοή η σύσπαση του διαφράγματος δημιουργεί εξαιρετικά αρνητική ενδοαυλική πίεση στο φαρυγγικό αεραγωγό, προκειμένου να υπερκερασθεί η αυξημένη αντίσταση στη ροή αέρα. Όταν όμως η αρνητική ενδοαυλική πίεση, η οποία προάγει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού, υπερνικά την τάση των μυών που διατηρούν τον αεραγωγό ανοικτό, τότε προκύπτει μερική ή πλήρης απόφραξη στο επίπεδο του φάρυγγα. Εφόσον τα τοιχώματα του φάρυγγα συμπέσουν, οι δυνάμεις συνάφειας των βλεννογόνων των τοιχωμάτων που βρίσκονται σε επαφή αποτελούν μια επιπλέον δύναμη που δρα στην κατεύθυνση συντήρησης της απόφραξης (Εικόνες 13,14) [40]. Ο Remmers και οι συνεργάτες του το 1978 περιέγραψαν πρώτοι την φαρυγγική απόφραξη και έδειξαν ότι αυτή σχετίζεται με ελαττωμένο ηλεκτρομυογραφικό τόνο του γενειογλωσσικού μυός, ενώ η διάνοιξη, στη συνέχεια του φάρυγγα συμπίπτει χρονικά με την αφύπνιση και την επανενεργοποίηση του γενειογλωσσικού μυός. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ΣΑΑΥ τα παιδιά οφείλεται σε υπερτροφία της φαρυγγικής (αδενοειδείς εκβλαστήσεις) και των παρίσθμιων αμυγδαλών. Ενδοσκόπηση έχει δείξει ότι η περιοχή της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού βρίσκεται συχνότερα στο επίπεδο των αδενοειδών εκβλαστήσεων [40]. Το ΣΑΑΥ επίσης εμφανίζεται σε παιδιά με στένωση των ανώτερων αεραγωγών εξαιτίας της παχυσαρκίας, κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών ή σε εκείνα με νευρομυικές παθήσεις.



Εικόνα 13. Η συχνότερη θέση απόφραξης είναι η περιοχή του στοματοφάρυγγα



Εικόνα 14. Δυνάμεις που επιδρούν στην βατότητα του αεραγωγού στη διάρκεια επεισοδίου αποφρακτικής άπνοιας. Remmers JE. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. J Appl Physiol 1978; 44:931-938

2. Ο ρόλος της αφύπνισης στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού

Η αφύπνιση είναι ένας σημαντικός αμυντικός μηχανισμός σε ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο. Αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό ο οποίος αποκαθιστά τον αερισμό και επαναφέρει στο φυσιολογικό επίπεδο τα αέρια του αίματος, όταν σημειωθεί απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Οι αφυπνίσεις, σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικάνικης Εταιρίας Μελέτης Διαταραχών Ύπνου, διακρίνονται σε: i) αναπνευστικές, όταν εμφανίζονται μετά από επεισόδιο άπνοιας ή υπόπνοιας ii) οφειλόμενες σε εξωτερικό ερέθισμα και iii) αυθόρμητες, όταν δεν οφείλονται σε καμία από τις προηγούμενες αιτίες [27].

Τα παιδιά έχουν λιγότερες αυτόματες αφυπνίσεις από τους ενήλικους. Ενώ οι αποφρακτικές άπνοιες στους ενήλικους σχεδόν πάντα τερματίζονται με αφυπνίσεις, στα παιδιά δεν είναι τόσο συχνές. Συγκεκριμένα, στα παιδιά μόνο οι μισές άπνοιες στον NREM ύπνο και το ένα τρίτο στον REM τερματίζονται με αφύπνιση. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία του παιδιού τόσο σπανιότερα οι άπνοιες συνοδεύονται από αφύπνιση (στα νεογνά μόνο στο 20% των επεισοδίων). Αυτό συμβαίνει επειδή τα παιδιά έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης από τους ενήλικους. Η απουσία συχνών αφυπνίσεων στα παιδιά με αποφρακτική άπνοια συμβάλλει στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του ύπνου και γι αυτό το λόγο δεν παρατηρείται συχνά υπνηλία κατά την εγρήγορση, όπως συμβαίνει στους ενήλικους [39].

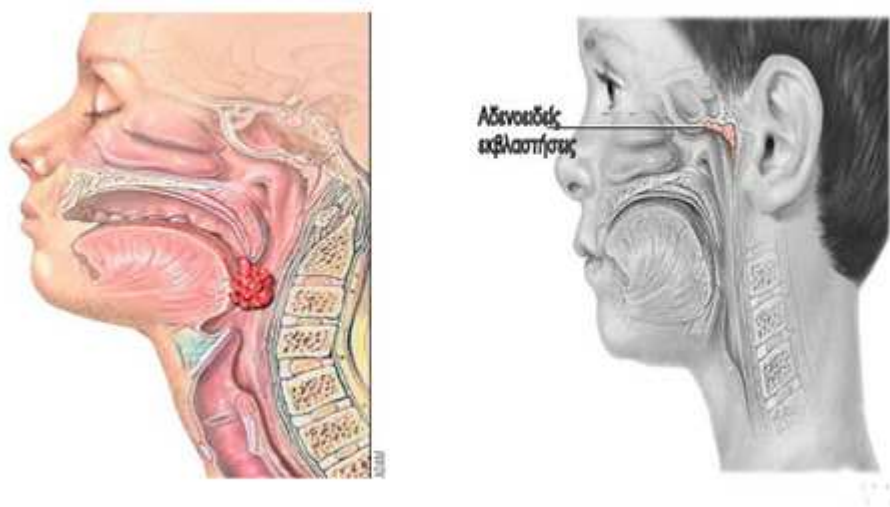
Μελέτες έδειξαν ότι η μέτρια υποξαιμία είναι ασθενές ερέθισμα αφύπνισης στα φυσιολογικά βρέφη και παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Αντιθέτως, η υπερκαπνία και η αυξημένη αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών είναι δύο ισχυρά ερεθίσματα αφύπνισης. Όμως, στα παιδιά με ΣΑΑΥ ο ουδός αφύπνισης είναι υψηλότερος και τούτο οφείλεται στη χρόνια έκθεσή, τους σε υψηλά επίπεδα CO₂ όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο ουδός γίνεται χαμηλότερος μετά τη θεραπεία με αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή. Ακόμη, τα παιδιά με άπνοια παρουσιάζουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης κατά τη διάρκεια του REM σε σχέση με τον NREM ύπνο, ενώ στα φυσιολογικά παιδιά συμβαίνει το αντίθετο. Ο REM ύπνος είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την ανάπτυξη και την ωρίμανση των μικρών παιδιών και η δυσκολία αφύπνισης πιθανώς είναι ένας μηχανισμός που σκοπό έχει να προστατεύσει την αρχιτεκτονική αυτής της σημαντικής φάσης του ύπνου[41].

Οι φλοιώδεις αφυπνίσεις που καταγράφονται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και ακολουθούν επεισόδια απόφραξης είναι σπάνιες στα παιδιά. Δεν συμβαίνει, όμως, το ίδιο και με τις υποφλοιώδεις αφυπνίσεις, που συνοδεύονται από σωματικές κινήσεις ή από διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι οποίες είναι συχνότερες. Οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις δεν προκαλούν ημερήσια υπνηλία. Δεν είναι γνωστό αν προκαλούν άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές,

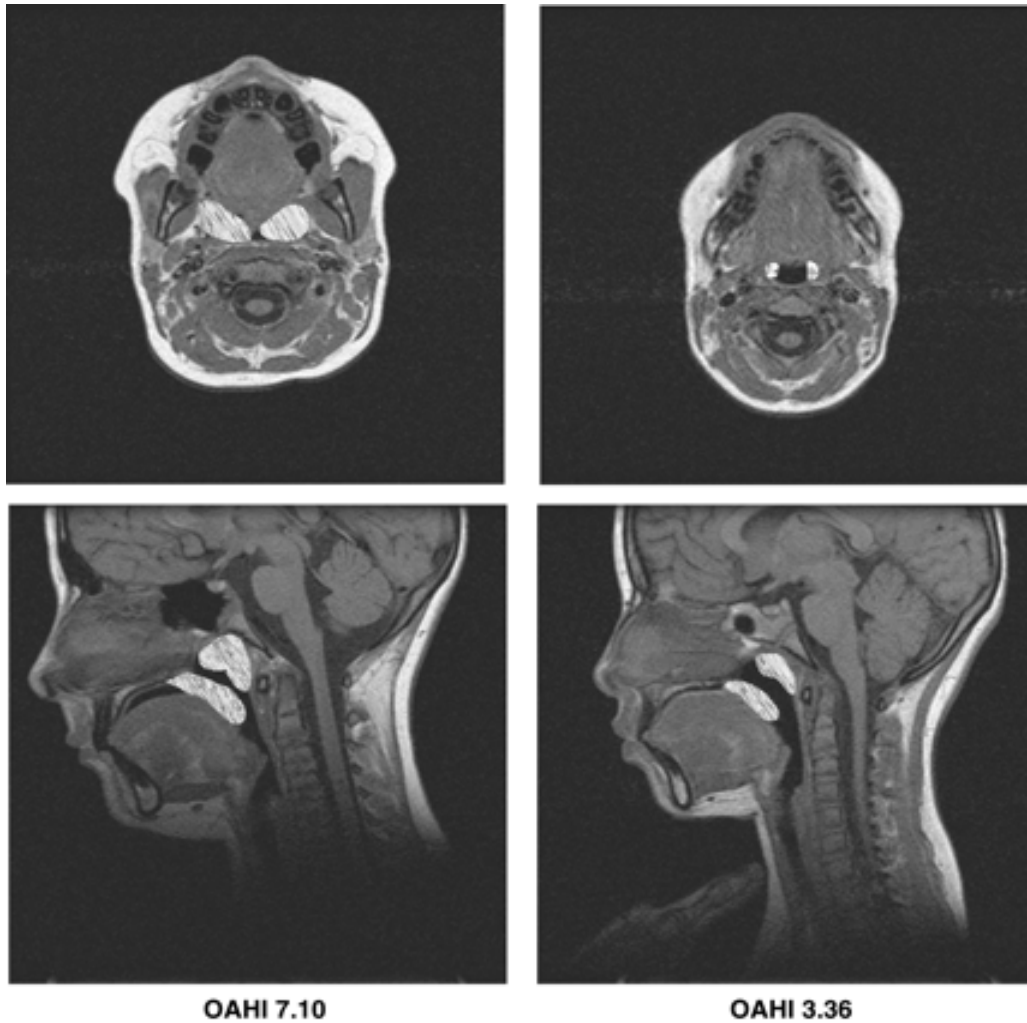
αλλά πιθανώς σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση που εμφανίζουν τα παιδιά με ΣΑΑΥ[32].

3. Προδιαθεσικοί παράγοντες – αιτιολογία

Η αιτιολογία του ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία είναι πολυπαραγοντική, ενδεχομένως με διαφορετικό κυρίαρχο παράγοντα σε κάθε ασθενή ή ομάδα ασθενών. Συμμετέχουν συνδυασμός ανατομικών, νευρομυικών και γενετικών παραγόντων. Η μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο σε παιδιά προσχολικής ηλικίας συνδέεται με υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και παρίσθμιων αμυγδαλών. Το μέγεθος του λεμφαδενικού ιστού στον ανώτερο αεραγωγό αυξάνεται σε όγκο από τη γέννηση μέχρι περίπου την ηλικία των 8 ετών [39]. Μεταξύ 3 και 6 ετών οι παρίσθμιες αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις έχουν το μεγαλύτερο μέγεθος συγκριτικά με τη διάμετρο του ρινοφάρυγγα και του στοματοφάρυγγα, οδηγώντας σε ένα στενότερο ανώτερο αεραγωγό (Εικόνες 15,16) [41].



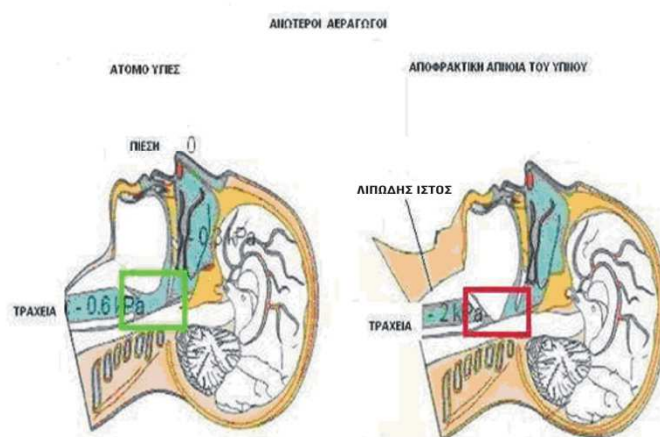
Εικόνα 15. Ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης του ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία είναι η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις.



Εικόνα 16. Εικόνες μαγνητικής τομογραφίας του ανώτερου αεραγωγού σε δύο αγόρια 11 ετών, με υψηλό δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (αριστερά) και χαμηλό δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (δεξιά). Πάνω εικόνες: εγκάρσιες τομές στο επίπεδο των παρίσθμιων αμυγδαλών. Κάτω εικόνες: μέσες οβελιαίες τομές φαρυγγικών-παρίσθμιων αμυγδαλών και μαλακής υπερώας. Παρατηρούνται μεγαλύτερου μεγέθους υπερώα και αδενοειδείς εκβλαστήσεις στο παιδί με τον υψηλότερο δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, καθώς επίσης και αεραγωγός μικρότερου εύρους. Από: Fregosi R F, Quan S F, Kaemingk K L, Morgan W J, Goodwin J L, Cabrera R, and Gmitro A. Sleep-disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children *J Appl Physiol* 2003;95: 2030-2038

Σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία, η εκσεσημασμένη μυική μάζα και η εναπόθεση λίπους στον τράχηλο πιστεύεται ότι ελαττώνουν το εύρος του ρινοφάρυγγα, προδιαθέτοντας σε διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο [6]. Ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ στα παχύσαρκα παιδιά κυμαίνεται από 13% ως 36%. Η μείωση της συχνότητας των απνοϊκών επεισοδίων που παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς μετά την απώλεια σωματικού βάρους είναι επιπλέον απόδειξη της στενής σχέσης παχυσαρκίας και αποφρακτικής άπνοιας. Ο

μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία συμβάλλει στην παθογένεση των απνοιών δεν είναι απολύτως κατανοητός. Ο απεικονιστικός έλεγχος του ανώτερου αεραγωγού με μαγνητική τομογραφία σε αυτά τα παιδιά έδειξε ότι υπάρχει αυξημένη εναπόθεση λίπους είτε περιφαρυγγικά είτε υποδόρια, κατά την πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου, η οποία και στενεύει τον φαρυγγικό αυλό (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Σε παιδιά με παχυσαρκία ο αυξημένος λιπώδης ιστός στον τράχηλο στενεύει τον ρινοφάρυγγα οδηγώντας σε εξαιρετικά αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση και προδιαθέτοντας σε αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο.

Η ανατομική κατασκευή του προσώπου μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ανάπτυξη ΣΑΑΥ. Στη νεογνική ηλικία οι κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες αποτελούν τις πιο συχνές αιτίες που επηρεάζουν την ανατομία του ανώτερου αεραγωγού. Ο συγγενούς αιτιολογίας στενός αεραγωγός, η επιμήκης μαλθακή υπερώα, η χαλαρή στήριξη του οπίσθιου τμήματος της μαλθακής υπερώας ή/και μεγάλη σταφυλή, η μακρογλωσσία, η μικρογναθία, ο οπισθογναθισμός και το μικρό υοειδές οστό είναι μερικές από τις δομικές παραλλαγές που προδιαθέτουν σε ΣΑΑΥ. Οι δομικές αλλαγές είναι συνήθως μικρές και δεν είναι εμφανείς κατά την αδρή κλινική εξέταση. Ωστόσο, η πλάγια κεφαλομετρία και η ορθοδοντική μέτρηση μπορούν να τις ανιχνεύσουν [42].

Τα παιδιά με σύνδρομο Down είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη ΣΑΑΥ εξαιτίας του μικρογναθισμού και της μυικής υποτονίας. Επίσης, κατά την αξιολόγηση ασθενών με σύνδρομο Prader-Willi διαπιστώθηκαν συχνά διαταραχές της

αναπνοής κατά τον ύπνο. Νευρομυικές ασθένειες συμβάλλουν στο ΣΑΑΥ λόγω του μη φυσιολογικού μυϊκού τόνου των φαρυγγικών σφιγκτήρων, με αποτέλεσμα περιορισμό της διαμέτρου του αεραγωγού. Επίσης, τα παιδιά με δυσπλασία Arnold-Chiari μπορούν να αναπτύξουν ΣΑΑΥ λόγω δυσλειτουργίας των μυϊκών ομάδων του φάρυγγα [43].

Η απόφραξη των ρινικών αεραγωγών, όπως π.χ από ρινικούς πολύποδες, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, σκολίωση ρινικού διαφράγματος ή ρινική αλλεργία, συμβάλλουν στην παθογένεια του ΣΑΑΥ. Στις περιπτώσεις αυτές οι αυξημένες ρινικές αντιστάσεις αυξάνουν την πιθανότητα σύγκλεισης των τοιχωμάτων των φαρυγγικών αεραγωγών στη διάρκεια του ύπνου.

Τέλος, αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης. Πολλά μέλη οικογενειών εκδηλώνουν αποφρακτικές άπνοιες και ταυτόχρονα έχουν αυξημένη συχνότητα του HLA-A2 αντιγόνου. Η γενετική προδιάθεση θα μπορούσε να σχετίζεται με δυσλειτουργία του αναπνευστικού ελέγχου και/ή με δομικές σκελετικές ανωμαλίες. Τέλος, η χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων ή φαρμάκων γενικής αναισθησίας μπορεί να μειώσει τον έλεγχο των ανώτερων αεραγωγών από το νευρικό σύστημα επειδή αυτά προκαλούν καταστολή του υποξικού ερεθίσματος και ελάττωση του μυϊκού τόνου. Οι παράγοντες που προδιαθέτουν για ΣΑΑΥ συνοψίζονται στον παρακάτω Πίνακα 1. [43].

Πίνακας 1.

I. Ανατομικά αίτια

ΜΥΤΗ

Υπερτροφία ρινικών κόγχων

Σκολίωση ρινικού διαφράγματος

Ατρησία ρινικών χοανών

Ρινικοί πολύποδες

Κύστεις ρινικών θαλαμών

Δυσμορφίες σκελετού ρινός

ΦΑΡΥΓΓΑΣ

Ρινοφάρυγγας ή επιφάρυγγας

Στενώσεις ρινοφάρυγγα (συγγενείς ή επίκτητες)

Αδενοειδείς εκβλαστήσεις

Στοματοφάρυγγας

Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών

Παραφαρυγγικές μάζες

Κύστεις γλωσσοεπιγλωττιδικών βοθρίων

Υπερτροφία γλωσσικής αμυγδαλής

Μεγάλη σταφυλή

Μακρογλωσσία

Λυκόστομα

Υποφάρυγγας

Μικρό υοειδές οστό

Χαλαρή σύνδεση του οπίσθιου τμήματος της μαλακής υπερώας

Ανατομικές ανωμαλίες της επιγλωττίδας

ΛΑΡΥΓΓΑΣ

Συγγενή διαφραγμάτια της γλωττίδας

Θηλώματα, κοκκιώματα και πολύποδες των φωνητικών χορδών

Λαρυγγομαλάκυνση

II. Γενετικά σύνδρομα, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, νευρομυικά νοσήματα

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Σύνδρομο Treacher-Collins

Σύνδρομο Klippel-Feil

Σύνδρομο Marfan

Αχονδροπλασία

Σύνδρομο Down

ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΔΥΣΜΟΡΦΙΕΣ

Σύνδρομο Crouzon

Σύνδρομο Apert

Σύνδρομο Pfeiffer

Άλλα γενετικά ή κρανιοπροσωπικά σύνδρομα συνδυαζόμενα με:

Υποπλασία μέσου προσώπου

Μικρό ρινοφάρυγγα

Μικρογναθία ή οπισθογναθία (Σύνδρομο Pierre-Robin)

ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Μυική δυστροφία Duchenne και Becker

Νωτιαία μυική ατροφία (Νόσος Werdnig –Hoffman)

Μυοτονική δυστροφία

Σύνδρομο Guillain-Barre

Δυσμορφία Chiari τύπου1 ή 2

III. Άλλα αίτια

Παχυσαρκία

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Υποθυρεοειδισμός

Βλεννοπολυσακχαριδώσεις

Φάρμακα (ηρεμιστικά ή γενική αναισθησία)

Υπερθερμία

Βλάβες εγκεφαλικού στελέχους

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Επιδημιολογία και κλινική εικόνα αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο

1. Επιπολασμός των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο

Το ΣΑΑΥ εμφανίζεται σε παιδιά όλων των ηλικιών, από τη νεογνική ηλικία έως την εφηβεία. Η συχνότητα του καθ'έξιν ροχαλητού (≥ 4 νύχτες/εβδομάδα) υπολογίζεται από 3% έως και 12%, ενώ η συχνότητα του ΣΑΑΥ από 1 έως 3% [3]. Σε μελέτη που έγινε στη Θεσσαλία σε 3680 άτομα ηλικίας 1-18 ετών διαπιστώθηκε ιστορικό καθ'έξιν ροχαλητού στο 4,2% των παιδιών, ενώ η συχνότητα του ΣΑΑΥ ήταν 4,3%. [44].

Στη βρεφική ηλικία τα συχνότερα αίτια είναι οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, καθώς και νευρολογικές διαταραχές. Δε φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ κοριτσιών και αγοριών. Δηλαδή, αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στους ενήλικες, το άρρεν φύλο δεν είναι παράγοντας κινδύνου στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Στην εφηβεία η συχνότητα του ΣΑΑΥ στα αγόρια αρχίζει να αυξάνεται. Έτσι, κατά την ενηλικίωση, οι συμπτωματικοί άνδρες ξεπερνούν αριθμητικώς τις γυναίκες σε αναλογία 2:1 ή περισσότερο [45].

2. Κλινικά συμπτώματα στη διάρκεια του ύπνου

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 1, ο όρος «αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο» περιγράφει μια σειρά από νοσολογικές οντότητες οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου. Οι αναπνευστικές αυτές διαταραχές εμφανίζονται και/ή επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια του ύπνου και περιλαμβάνουν τα εξής κλινικά σύνδρομα: το πρωτοπαθές ροχαλητό, το σύνδρομο αντίστασης των ανώτερων αεραγωγών και το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ). Συνήθως αναφερόμαστε σε ΣΑΑΥ όταν ο δείκτης άπνοιών-υποπνοιών έχει τιμή μεγαλύτερη των 5 επεισοδίων/ώρα (μέτριο-σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο) [30].

Υπάρχουν δύο τύποι αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο, αυτό της παρατεινόμενης μερικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και εκείνο της αποφρακτικής άπνοιας. Η παρατεινόμενη μερική απόφραξη (αποφρακτικός υποαερισμός) συνοδεύεται από παρατεταμένο ρεγασμό, χωρίς μεγάλες

διακυμάνσεις του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και λιγότερες αφυπνίσεις ενώ η αποφρακτική άπνοια συνοδεύεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους απόφραξης, σημαντικού βαθμού περιοδικές διακυμάνσεις στην ενδοθωρακική πίεση, αφυπνίσεις και επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Στα παιδιά με σοβαρό αποφρακτικό υποαερισμό είναι δυνατό να εμφανιστούν όλες οι επιπλοκές του ΣΑΑΥ χωρίς να παρατηρούνται αποφρακτικές άπνοιες.

Ειδικότερα, η κλινική εικόνα του ΣΑΑΥ περιλαμβάνει πλειάδα συμπτωμάτων που κυμαίνονται από τον ρεγχασμό έως και βαριές καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές. Η τριάδα των συμπτωμάτων ρεγχασμός, εργώδης αναπνοή και οι αναπνευστικές παύσεις είναι σχεδόν χαρακτηριστική για το ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία. Σχεδόν όλα τα παιδιά με ΣΑΑΥ ροχαλίζουν αν και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ μπορεί να είναι παρόν με ελάχιστο ρεγχασμό. Το δυνατό ροχαλητό είναι αυτό που συνήθως ανησυχεί και κινητοποιεί τους γονείς να ζητήσουν ιατρική συμβουλή.

Οι γονείς περιγράφουν ότι κυκλικά ο ρεγχασμός γίνεται πολύ δυνατός, ακολουθούμενος από απουσία ήχου, αφύπνιση και ξανά ρεγχασμό. Αυξημένο έργο αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου έχουν τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ. Η εργώδης αναπνοή χαρακτηρίζεται από εισολκές των μεσοπλευρίων διαστημάτων, του στέρνου, της υπερστερνικής περιοχής και των υπερκλειδίων βόθρων, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και, κυρίως, παράδοξη προς τα έξω κίνηση του θωρακικού κλωβού κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Φυσιολογικά ο θώρακας και το κοιλιακό τοίχωμα κινούνται ταυτόχρονα προς τα έξω κατά την εισπνευστική φάση της αναπνοής. Όταν όμως υπάρχει σημαντική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού το διάφραγμα συσπάται εντονότερα, το κοιλιακό τοίχωμα κινείται προς τα έξω, αλλά η έντονα αρνητική πίεση προκαλεί «παράδοξη» προς τα έξω κίνηση του θωρακικού κλωβού.

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι δυνατόν να κοιμούνται σε ασυνήθιστες θέσεις σώματος, όπως με υπερέκταση του αυχένα ή με τα γόνατα στο στήθος και τους γλουτούς στον αέρα ως προσπάθεια να μεγιστοποιηθεί η διάμετρος των ανώτερων αεραγωγών. Ο Stradling και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι το 65% των παιδιών με ΣΑΑΥ λαμβάνει ασυνήθιστες θέσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου σε σύγκριση με 0% των φυσιολογικών παιδιών. Εφιάλτες και υπερβολική εφίδρωση αναφέρονται στο 50% των παιδιών με ΣΑΑΥ [43]. Αναπνοή από το στόμα κατά την διάρκεια της νύχτας εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά με ΣΑΑΥ (78%) και σε παιδιά με πρωτοπαθή ρεγχασμό (73%) συγκριτικά με τα φυσιολογικά παιδιά (7%).

3.Κλινικά συμπτώματα στη διάρκεια της εγρήγορσης

Κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης τα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρουν οι γονείς των παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο είναι η στοματική αναπνοή, οι συχνές λοιμώξεις των ανώτερων αεροφόρων οδών, οι

επαναλαμβανόμενες ωτίτιδες, καθώς επίσης και προβλήματα ακοής και ομιλίας. Η αναπνοή από το στόμα παρατηρείται στα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ (Εικόνα 18). Οι Swift και συνεργάτες παρατήρησαν στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια της ημέρας στο 95% των παιδιών με ΣΑΑΥ. Η στοματική αναπνοή εξαφανίζεται σχεδόν σε όλα τα παιδιά μετά την αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή. Η συχνότητα της στοματικής αναπνοής είναι ίδια ανάμεσα στα παιδιά με ΣΑΑΥ και πρωτοπαθή ρεγχασμό [31].



Εικόνα 18. Αδενοειδές προσωπείο. Τυπική εμφάνιση του προσώπου, στοματική αναπνοή. Το πίσω μέρος των ρινικών χοανών αποφράσσεται από μεγάλες αδενοειδείς εκβλαστήσεις.

Παιδιά προσχολικής ηλικίας με σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο, πιθανότατα λόγω υπερτροφίας παρίσθμιων αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων, μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολία στην αναπνοή και κατά την εγρήγορση. Επιπλέον, σε αυτή την ομάδα παιδιών αναφέρονται ναυτία, έμετος και δυσκολία κατά την κατάποση. Στα λιγότερο συχνά συμπτώματα κατατάσσονται η υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας (7%-10%). Το σύμπτωμα αυτό απαντάται συχνότερα σε παιδιά μεγαλύτερα των πέντε ετών [47,50]. Αναφέρεται ότι η υπνηλία στα παιδιά σχετίζεται με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Σε αντίθεση με τους ενήλικους ασθενείς με ΣΑΑΥ, η ημερήσια πρωινή υπνηλία είναι λιγότερο συχνή στα παιδιά (7 - 10% των παιδιών με ΣΑΑΥ). Όπως συζητήθηκε αυτό πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι οι ενήλικες τερματίζουν τις περισσότερες αποφρακτικές άπνοιες με αφυπνίσεις. Έτσι, παρουσιάζουν κατακεραματισμένο ύπνο και ημερήσια υπνηλία. Αντίθετα, στα παιδιά ο ουδός αφύπνισης είναι υψηλός, προστατεύεται ο REM ύπνος και συνεπώς εμφανίζουν λιγότερο κατακεραματισμένο ύπνο και σπανιότερα ημερήσια υπνηλία [45].

4. Κλινικοί τύποι ΣΑΑΥ

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την παρουσία αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στους ενήλικες. Άξια λόγου είναι η ταχεία αύξηση της συχνότητας της παιδικής παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, η οποία έχει οδηγήσει σε ουσιαστικές αλλαγές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών. Τα τελευταία 2-3 χρόνια στο Πανεπιστημιακό Κέντρο Ύπνου του Πανεπιστημίου του Louisville (ΗΠΑ) 50% των παιδιών με κλινική παραπομπή για πιθανή αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο ήταν παχύσαρκα [48]. Θεωρώντας ότι η παχυσαρκία μπορεί σαφώς να διαδραματίζει ένα ρόλο στην παθοφυσιολογία των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου, είναι πιθανό ότι υπάρχουν κλινικές διαφορές μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων παιδιών που πάσχουν από αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (Εικόνα 19) [42].



Εικόνα 19. Ο τύπος ΣΑΑΥ ΙΙ είναι συχνός σε παιδιά σχολικής και εφηβικής ηλικίας

Με βάση το βαθμό αύξησης του μεγέθους της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών, καθώς και τον δείκτη μάζας σώματος έχει προταθεί ότι κατά την παιδική ηλικία υπάρχουν δύο ευδιάκριτοι τύποι ΣΑΑΥ. Ένας τύπος συνδέεται με την υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και παρίσθμιων αμυγδαλών χωρίς παχυσαρκία και είναι συχνός σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (τύπος Ι). Τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ τύπου Ι είναι ελλειποβαρή. Αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτή την καθυστέρηση σωματικής αύξησης, όπως η δυσφαγία λόγω υπερτροφικών αμυγδαλών, η χρόνια υποξαιμία, η υψηλότερη κατανάλωση ενέργειας λόγω του αυξημένου έργου της αναπνοής και η ανεπαρκής έκκριση

αυξητικής ορμόνης, λόγω απουσίας βαθέος NREM ύπνου. Ο άλλος τύπος ΣΑΑΥ συνδέεται κυρίως με την παχυσαρκία και με ηπιότερη υπερπλασία του λεμφαδενικού ιστού των ανώτερων αεραγωγών και είναι συχνός σε παιδιά σχολικής ηλικίας (τύπος II) [170] (Πίνακες 2 και 3). Μια πρόσθετη ομάδα παιδιών με ΣΑΑΥ (τύπος III), αποτελούν εκείνα με ποικίλες κρανιοπροσωπικές και νευρομυικές ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομο Crouzon και Apert, σύνδρομα Pierre Robin, Down, Goldenhar, αχονδροπλασία, μηνιγγομυελοκήλη και εγκεφαλική παράλυση) [49].

Πίνακας 2. Κοινά κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας σε παχύσαρκα και μη παχύσαρκα παιδιά

Καθ'έξιν ρεγχασμός (συχνότερα από 4 νύχτες την εβδομάδα)

Ανήσυχος ύπνος και συχνές αφυπνίσεις

Νυχτερινοί εφιάλτες και τρόμος

Νυχτερινή ενούρηση

Διακοπή της αναπνοής αναφερόμενη από τους γονείς

Ένρρινη ομιλία και ξηρός ρινικός βλεννογόνος

Στοματική αναπνοή και περιορισμένη ρινική ροή αέρα

Πίνακας 3. Συμπτώματα και ευρήματα ειδικά για το ΣΑΑΥ σε παχύσαρκα και μη παχύσαρκα παιδιά

Συμπτώματα/ευρήματα	ΣΑΑΥ τύπου I	ΣΑΑΥ τύπου II
Υπερβολική πρωινή υπνηλία	+	++++
Πρόσληψη βάρους	-	++
Υπερκινητικότητα	++++	-ή +
Διάσπαση προσοχής	++++	+++
Κοιλιακή/σπλαγχνική παχυσαρκία	- ή +	+++
Αυξημένη περίμετρος τραχήλου	- ή +	+++
Μεγάλες αμυγδαλές/αδενοειδείς	++++	++
Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες	+++	+
Κατάθλιψη και χαμηλή αυτοεκτίμηση	+	+++
Συστολή και κοινωνική απόσυρση	+	+++
Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας	++	++++
Συστηματική υπέρταση	+	++++
Αντίσταση στην ινσουλίνη	-	++++
Αύξηση λιπιδίων ορού	+	++++
Αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης	++	++++
Αύξηση των ηπατικών ενζύμων	-	++

Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E and Gozal D. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Complications, Management, and Long-term Outcomes. Proceeding American Thoracic Society 2008;5:274-282

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Επιπλοκές των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία

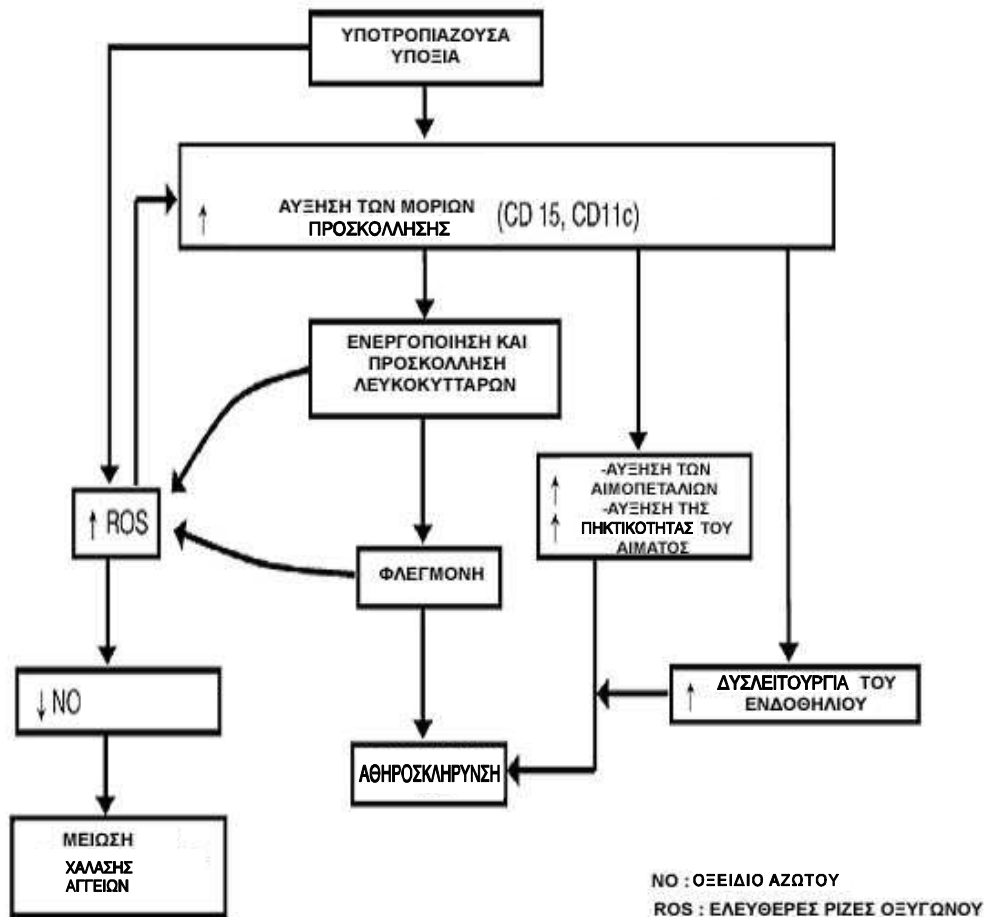
1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου επηρεάζουν ζωτικής σημασίας λειτουργίες οι οποίες αφορούν πολλά συστήματα. Είναι πολλές οι επιπτώσεις από το καρδιαγγειακό, το ενδοκρινικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου αποτελεί εξαιρετικό παράδειγμα για το πώς μια φαινομενικά τοπική δυσλειτουργία των ανώτερων αεραγωγών προκαλεί συστηματικές συνέπειες που επηρεάζουν κάθε κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού. Πολλαπλές μελέτες, σε παιδιά, τεκμηρίωσαν επιπλοκές, όπως νευρογνωσιακές, καρδιαγγειακές, διαταραχές σωματικής αύξησης και του μεταβολισμού, οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς την μειωμένη ποιότητα ζωής [51-53,62-65].

Ακόμη και μέτρια αύξηση του δείκτη απνοιών-υποπνοιών στους ενήλικες έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα ισχαιμίας του μυοκαρδίου, εμφράγματος, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση και εγκεφαλικά επεισόδια. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, πιθανώς όμως να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο η υποτροπιάζουσα νυχτερινή υποξία, οι νυχτερινές αφυπνίσεις, η εξαιρετικά αρνητική ενδοθωρακική πίεση και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Το οξειδωτικό stress και η χρόνια ήπια συστηματική φλεγμονή (αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, κυτταροκινών της φλεγμονής), ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης (vascular endothelial growth factor VEGF), η αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης) επιτείνουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και, ενδεχομένως, προδιαθέτουν σε καρδιαγγειακά νοσήματα [54-61].

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία συσχετίζονται με την ενεργοποίηση μηχανισμών οι οποίοι ενδεχομένως αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου στην ενήλικη ζωή [46,62-65]. Αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, μη επαρκής ελάττωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια του ύπνου, όπως αναμένεται φυσιολογικά και αύξηση της ημερήσιας αρτηριακής πίεσης έχουν διαπιστωθεί σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Η παθολογική αύξηση της πίεσης κατά τον ύπνο υποχρεώνει την καρδιά να δουλεύει έναντι μεγαλύτερων

αγγειακών αντιστάσεων. Η αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικές και μορφολογικές μεταβολές της αριστερής κοιλίας, καρδιακή υπερτροφία και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Εικόνα 20). Όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης απνοιών- υποπνοιών τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος για αύξηση της τελο-διαστολικής διαμέτρου της δεξιάς κοιλίας και του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας [66].



Εικόνα 20. Η υποτροπιάζουσα υποξία οδηγεί σε απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, συστηματική φλεγμονή, δυσλειτουργία ενδοθηλίου και αθηροσκλήρυνση. Από: Foster G E et al. *Exp Physiol* 2007;92:51-65

Ευτυχώς, όμως, οι σοβαρές αυτές επιπλοκές είναι λιγότερο συχνές στις μέρες μας, χάρη στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών σε σχέση με το παρελθόν. Όμως, είναι ακόμα άγνωστο εάν οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και κυρίως το ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία προδιαθέτει τα παιδιά στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης κατά την ενηλικίωση [43,67]. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την ενεργοποίηση σειράς παθοφυσιολογικών μηχανισμών σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια οι οποίοι συσχετίζονται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα:

1. Αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος
2. Ανωμαλίες στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αίματος
3. Διαταραχές στη δομή και λειτουργικότητα του μυοκαρδίου
4. Μείωση της αρτηριακή διατασιμότητας
5. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου
6. Χρόνια συστηματική φλεγμονή
7. Μεταβολικές διαταραχές (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αντίσταση στη λεπτίνη). Οι μηχανισμοί αυτοί απεικονίζονται συνοπτικά στην Εικόνα 20.

2. Αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου οδηγούν σε χρόνιες ανωμαλίες της ρύθμισης του καρδιαγγειακού μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου και της εγρήγορσης. Τα επεισόδια υποτροπιάζουσας υποξίας, υπερκαπνίας και μικροαφυπνίσεων, που συνοδεύουν τις άπνοιες, αυξάνουν την δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, λόγω μείωσης της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα μεταβαλλόμενη αγγειοκινητική ρύθμιση [68,69]. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού φαίνεται από την αύξηση των κατεχολαμινών στα ούρα ή στο πλάσμα ενηλίκων ασθενών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και την επάνοδό τους σε φυσιολογικά επίπεδα μετά τη θεραπεία του ΣΑΑΥ [82].

Μελέτες που αξιολόγησαν τη δράση του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού μετρώντας τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού έδειξαν ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα περιφερικά αγγεία, οδηγώντας σε αγγειοσυστολή, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και αυξημένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού [70,71]. Η εξέταση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού έγινε αποδεκτή ως μέθοδος μελέτης της δράσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο καρδιαγγειακό από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (The Task Force of European Society of Cardiology) και την Βορειοαμερικανική Εταιρεία Ηλεκτροφυσιολογίας (North American Society of Pacing Electrophysiology).

Έτσι, η ομάδα του Aljadeff διαπίστωσε ότι επτά παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά αυξημένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (εναλλαγές

βραδυκαρδίας με ταχυκαρδία) έναντι επτά παιδιών που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου [72]. Ο Baharan και η ομάδα του μέτρησαν τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού δέκα παιδιών με ΣΑΑΥ έναντι του ίδιου αριθμού παιδιών που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού [73,193].

Η περιφερική αρτηριακή τονομετρία (peripheral arterial tonometry, PAT) είναι μια μη επεμβατική τεχνική που επιτρέπει τη συνεχή μέτρηση του τόνου του συμπαθητικού. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, πληθυσμογράφος τοποθετείται στις ράγες των δακτύλων και καταγράφει ψηφιακά, συνεχώς το αρτηριακό κύμα. Αλλαγές στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δρουν μέσω της ενεργοποίησης των α -αδρενεργικών υποδοχέων και έχουν ως αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή. Αυτό το φαινόμενο είναι εντονότερο κατά τη διάρκεια της βαθιάς εισπνοής, η οποία προκαλεί φυσιολογικά αγγειοσυστολή στα άκρα λόγω της δράσης του συμπαθητικού. Η έκθεση σε χαμηλή θερμοκρασία είναι ένα άλλο κλασσικό αγγειοσυσπαστικό ερέθισμα. Κατά τη διάρκεια αυτής της δοκιμασίας, το αριστερό χέρι είναι βυθισμένο σε παγωμένο νερό για 30 δευτερόλεπτα, ενώ το δεξί χέρι παραμένει εκτός αυτού. Με την περιφερική αρτηριακή τονομετρία γίνεται καταγραφή του αγγειακού τόνου πριν, κατά τη διάρκεια και 20 λεπτά μετά το τέλος της κάθε δοκιμασίας.

Οι O'Brien και Gozal χρησιμοποίησαν την τεχνική της περιφερικής αρτηριακής τονομετρίας για να συγκρίνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε 28 παιδιά με ΣΑΑΥ και 29 υγιή παιδιά ως ομάδα ελέγχου [68]. Στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο τα αποτελέσματα των τιμών της περιφερικής αρτηριακής τονομετρίας έδειξαν σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Επομένως, παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο παρουσιάζουν επίμονη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτής της δυσλειτουργίας είναι αδιευκρίνιστες, αλλά είναι πιθανόν ότι ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού σε χρόνια βάση να αποτελεί καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου [46].

3. Επιπτώσεις των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Μελέτες έχουν δείξει ότι το ΣΑΑΥ στους ενηλίκους συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σακχαρώδη διαβήτη [55]. Αρκετές μελέτες ενηλίκων εξέτασαν τη σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και αρτηριακής πίεσης, ενώ λιγότερες διερεύνησαν τη συστηματική αρτηριακή πίεση σε παιδιά με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο [73-79]. Για παράδειγμα, στη μελέτη του Peppard και της ομάδας του βρέθηκε ότι οι ενήλικες με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 15 επεισόδια/ώρα έχουν

τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση [79]. Αντίθετα, τέτοια ισχυρή συσχέτιση δεν έχει διαπιστωθεί στην τρέχουσα παιδιατρική βιβλιογραφία του ΣΑΑΥ. Οι Marcus και συνεργάτες, κατά την ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου μέτρησαν την αρτηριακή πίεση κάθε 15 λεπτά. Συνέκριναν 41, παιδιά με ΣΑΑΥ και 26 παιδιά με πρωτοπαθή ρεγχασμό. Διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερη διαστολική πίεση αίματος κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και του ύπνου σε σύγκριση με την ομάδα παιδιών με πρωτοπαθή ρεγχασμό [80]. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι στο 32% των παιδιών με ΣΑΑΥ και 19% με πρωτοπαθή ρεγχασμό η αρτηριακή πίεσή τους βρισκόταν πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση, είχαν δηλαδή υπέρταση.

Οι Kohyama και συνεργάτες, κατά τη διάρκεια ολονύκτιας πολυκαταγραφικής μελέτης, μέτρησαν επίσης την αρτηριακή πίεση κάθε 15 λεπτά. Μελέτησαν 23 παιδιά με ΣΑΑΥ και με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 10 επεισόδια/ώρα, έναντι παιδιών με δείκτη άπνοιας υπόπνοιας < 10 επεισόδια/ώρα. Διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά της πρώτης ομάδας είχαν υψηλότερη διαστολική πίεση αίματος [75]. Σε μια άλλη μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση του πρωτοπαθούς ρεγχασμού στην αρτηριακή πίεση [74]. Στη μελέτη πήραν μέρος 30 παιδιά με πρωτοπαθή ρεγχασμό και 30 υγιή παιδιά, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Διαπιστώθηκε ότι η πρωινή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν σημαντικά υψηλότερες στην πρώτη ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [74].

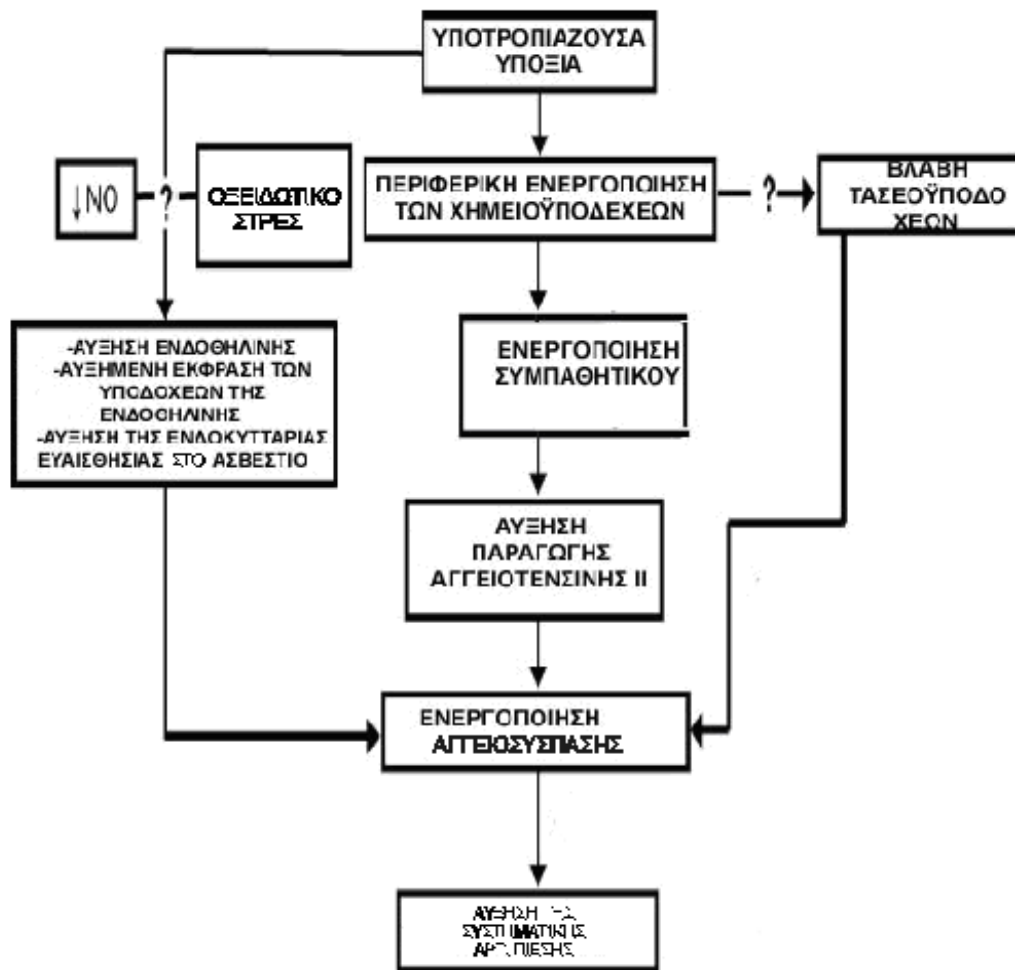
Η ομάδα του Amin μελέτησε 39 παιδιά με ΣΑΑΥ και 21 με πρωτοπαθή ρεγχασμό με πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και 24 ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης [77]. Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική διαφορά στη μέση συστολική πίεση κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης ή του ύπνου ή στο μέσο όρο διαστολικής πίεσης αίματος κατά τη διάρκεια του ύπνου μεταξύ των δύο ομάδων. Η μελέτη του Enright και των συνεργατών του συμπεριέλαβε 239 παιδιά προεφηβικής ηλικίας, τα οποία υποβλήθηκαν σε ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη στο σπίτι [76]. Η αρτηριακή πίεση και η παρουσία ρεγχασμού και άλλων παθολογικών συμπτωμάτων κατά τον ύπνο καταγράφηκαν. Ο δείκτης αναπνευστικής διαταραχής ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η παχυσαρκία συνδέθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μόνο, τη με διαστολική πίεση.

Σε μελέτη από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας εκτιμήθηκε η αρτηριακή πίεση σε δείγμα παιδιών από την κοινότητα, χωρίς πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου [78]. Συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο από τους γονείς και μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση σε 760 παιδιά στην πόλη της Λάρισας. Καθ'έξιν ρεγχασμός αναφέρθηκε σε 50 από τα 760 παιδιά (6,6%) (ρεγχασμός πάνω από 3 νύχτες την εβδομάδα). Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση ήταν 106,9 mmHg στα παιδιά με καθ'έξιν ρεγχασμό έναντι 107 mmHg της ομάδας ελέγχου ($p > 0,05$). Η μέση διαστολική πίεση ήταν 61,9 mmHg στην ομάδα με καθ'έξιν ρεγχασμό έναντι 61,8 ($\pm 6,8$) στην ομάδα ελέγχου ($p > 0,05$). Συνοπτικά, οι λίγες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί

έως σήμερα δείχνουν ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ιδίως διαστολικής) όχι μόνο στον ύπνο αλλά και κατά την εγρήγορση [74]. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διευκρινισθεί η σχέση μεταξύ διαταραχών της αναπνοής του ύπνου/ ΣΑΑΥ και της αρτηριακής πίεσης.

Ο πιθανότερος μηχανισμός αύξησης (ή μη ελάττωσης) της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΣΑΑΥ είναι η οξεία και χρόνια διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος λόγω των επαναλαμβανόμενων κύκλων υποξίας-επανοξυγόνωσης, υπερκαπνίας και των μεταβολών της ενδοθωρακικής πίεσης (Εικόνα 21). Η υποξία, αυξάνει τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω διέγερσης χημειούποδοχέων. Ο αυξημένος τόνος οδηγεί σε ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών στο αίμα και στα ούρα. Το σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης προκαλεί αγγειοσυστολή και, ενδεχομένως, «τραυματισμό» του ενδοθηλίου μέσω των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Οι Fletcher και συνεργάτες έδειξαν αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε αρουραίους που εκτέθηκαν σε διαλείπουσα υποξία. Η αρτηριακή πίεση, όμως, μειώθηκε με την χρήση των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης [81]. Υψηλά επίπεδα της αλδοστερόνης και της αγγειοτενσίνης II έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [82].

Άλλος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συσχετίζει την αυξημένη αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου είναι η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου λόγω υψηλών επιπέδων της ενδοθηλίνης του πλάσματος, μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο πλάσμα και ενεργοποίησης των μηχανισμών συστηματικής φλεγμονής (αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της ιντερλευκίνης-6).



Εικόνα 21. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η υποτροπιάζουσα υποξία συσχετίζεται με την αυξημένη αρτηριακή πίεση Από:Foster G E et al. Exp Physiol 2007;92:51-65

4. Μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του μυοκαρδίου

Οι επαναλαμβανόμενες αποφρακτικές άπνοιες και υπόπνοιες προκαλούν σημαντικές καρδιαγγειακές μεταβολές. Τέσσερις βασικές παθοφυσιολογικές διαταραχές δρουν αρνητικά στο καρδιαγγειακό σύστημα: i) η παραγωγή εξαιρετικά αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης ii) τα επεισόδια υποτροπιάζουσας υποξαιμίας iii) η υπερκαπνία και iv) οι μικροαφυπνίσεις στη διάρκεια του ύπνου [83,84].

Η αρνητική ενδοθωρακική πίεση που αναπτύσσεται σαν συνέπεια της προσπάθειας του θωρακικού τοιχώματος να ξεπεράσει το κώλυμα της ροής αέρα οδηγεί σε αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, της τελοδιαστολικής πίεσης και του

όγκου παλμού της δεξιάς κοιλίας. Η παρεκτόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά και η μεταβολή της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας οδηγούν σε ελάττωση του προφορτίου και του όγκου παλμού της. Η εξαιρετικά αρνητική ενδοθωρακική πίεση συνεπάγεται επίσης αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και, ως συνέπεια αυτού, αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας. Ο συνδυασμός του αυξημένου μεταφορτίου και του μειωμένου προφορτίου της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε μείωση του όγκου παλμού αμέσως μετά από κάθε επεισόδιο αποφρακτικής άπνοιας. Είναι γνωστό ότι η χρόνια αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία ή/και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου [85,86].

Η διαλείπουσα υποξία και υπερκαπνία συμβάλλουν επίσης στις μεταβολές που παρατηρούνται στο καρδιαγγειακό σύστημα. Συγκεκριμένα, η υποξία μέσω αντανακλαστικών νευρικών τόξων αυξάνει τις αγγειακές αντιστάσεις εξαιτίας αγγειοσυστολής συμπαθητικής προέλευσης. Ανάλογα με τη δύναμη του υποξικού ερεθίσματος και την συμπαθητική αγγειοσυσπαστική απάντηση η αρτηριακή πίεση μπορεί να αυξάνεται στο τέλος κάθε άπνοιας. Η υπερκαπνία που επέρχεται κατά τις άπνοιες είναι από μόνη της ένας ακόμη παράγοντας συμπαθητικής διέγερσης. Ακόμη, η χρόνια νυχτερινή διαλείπουσα υποξία η οποία συνοδεύει τις αποφρακτικές άπνοιες μπορεί να μειώσει την καρδιακή συσταλτικότητα και την καρδιακή παροχή και, μέσω πνευμονικής αγγειοσύσπασης, να αυξήσει την πνευμονική αρτηριακή πίεση [85-87].

Από το 1965 υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που συσχετίζουν την χρόνια πνευμονική καρδιά με το ΣΑΑΥ. Τα παιδιά με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ είναι δυνατόν να αναπτύξουν πνευμονική καρδιά εξαιτίας των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων υποτροποιάζουσας υποξίας και υπερκαπνίας κατά τη διάρκεια του ύπνου και της συνοδού αύξησης της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Οι κυκλικές μεταβολές της πνευμονικής πίεσης είναι παράλληλες με τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης. Η πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς με ΣΑΑΥ είναι αποτέλεσμα της πάχυνσης του έσω και μέσου χιτώνα των πνευμονικών αρτηριών, ως αποτέλεσμα της νυχτερινής διαλείπουσας υποξίας. Οι ανωτέρω μεταβολές έχουν διαπιστωθεί κλινικά σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Συγκεκριμένα, η υπερηχοκαρδιογραφία και ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία έχουν αποκαλύψει μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, το οποίο βελτιώνεται μετά την αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών [88-90]. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, ως αποτέλεσμα σοβαρού ΣΑΑΥ, είναι ασυνήθιστη στις μέρες μας εξαιτίας της έγκυρης διαπίστωσής του από τους παιδίατρος. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει ήπιες ανωμαλίες χωρίς κλινικά συμπτώματα. Οι Wilkinson και συνεργάτες βρήκαν ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα δεξιάς κοιλιακής καταπόνησης σε 3%, 92 παιδιά που είχαν προγραμματισμένο χειρουργείο για αφαίρεση αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών [91]. Η ομάδα του Tal,

χρησιμοποιώντας ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, κατέγραψε μείωση του δεξιού κοιλιακού κλάσματος εξώθησης σε 37% των παιδιών με κλινική διάγνωση ΣΑΑΥ. Όμως, μόνο το 7% αυτών των ασθενών είχαν εκδηλώσει κλινικά πνευμονική υπέρταση [86]. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η ασυμπτωματική πνευμονική υπέρταση πιθανόν είναι συχνότερη από ό,τι πιστεύεται [92]. Η πνευμονική υπέρταση είναι συνήθως αναστρέψιμη εάν το ΣΑΑΥ αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά. Ο Shiomi και η ομάδα του έδειξαν ότι οι πολύ αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις είναι υπεύθυνες για την ανώμαλη μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος από τα δεξιά προς τα αριστερά, εύρημα το οποίο είναι αναστρέψιμο με τη θεραπεία [93].

Η ομάδα του Amin μελέτησε τα δομικά χαρακτηριστικά του μυοκαρδίου 28 ασθενών με μέτριας ή βαριάς μορφής ΣΑΑΥ και 19 ασθενών με πρωτοπαθές ρεγχασμό. Διαπιστώθηκε ότι ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας και το πάχος του τοιχώματός της ήταν μεγαλύτερα σε παιδιά με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με την ομάδα παιδιών με πρωτοπαθή ρεγχασμό [66]. Παθολογική γεωμετρία της αριστερής κοιλίας βρέθηκε στο 15% των παιδιών με πρωτοπαθή ρεγχασμό και στο 39% των παιδιών με ΣΑΑΥ. Όμως, φαίνεται ότι η υπερτροφία της δεξιάς ή και της αριστερής κοιλίας υποχωρεί με την αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ. Η ομάδα του Sanchez-Armengo μελέτησε ομάδα εφήβων, με άπνοιες στον ύπνο, στους οποίους διαπιστώθηκε ότι το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος των κοιλιών συσχετιζόνταν με τη συχνότητα επεισοδίων αποκορεσμού και με το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, στην ύπτια θέση [94].

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Brain natriuretic peptide, BNP) είναι μια νευροορμόνη που εκκρίνεται από το κοιλιακό μυοκάρδιο ως απάντηση σε υπερφόρτωση της κοιλίας σε όγκο και πίεση. Η έκκρισή του, σε ενήλικες ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε μια μελέτη ενηλίκων με ΣΑΑΥ τεκμηριώθηκε ολονύκτια αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, πιθανότατα εξαιτίας του αυξημένου καρδιακού φορτίου κατά τον ύπνο. Μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας [95]. Μετρήθηκαν τα πρωινά και βραδινά επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα σε 22 παιδιά με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 5 επεισόδια/ώρα και σε 60 με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≤ 5 επεισόδια την ώρα και 27 παιδιά χωρίς καθ'έξιν ρεγχασμό. Η κύρια υπόθεση της έρευνας ήταν ότι σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, η μεταβολή των επιπέδων του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) κατά τη διάρκεια της νύχτας συσχετίζεται με τη βαρύτητα της διαταραχής. Η αύξηση των επιπέδων του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου μετά την πρωινή κατάκλιση ήταν μεγαλύτερη σε παιδιά με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 5 επεισόδια ανά ώρα, έναντι των παιδιών με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας < 5 επεισόδια ανά ώρα ή της ομάδας ελέγχου. Η αύξηση των επιπέδων του BNP πιθανόν αντικατοπτρίζει την παρουσία υπερφόρτωσης της καρδιάς κατά τον ύπνο αυτών των ασθενών. Περαιτέρω

μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταβολών της δομής και λειτουργίας των καρδιακών κοιλιών με την αύξηση στη συγκέντρωση του BNP. Εάν τέτοιοι συσχετισμοί αποδειχθούν τότε το BNP θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ενδεχομένως στην κλινική πράξη ως δείκτης αυξημένου κοιλιακού φορτίου εξαιτίας της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου [95].

5. Επιπτώσεις των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου στην αρτηριακή διατασιμότητα

Η μείωση της αρτηριακής διατασιμότητας είναι ένας σημαντικός προάγγελος καρδιαγγειακού κινδύνου στους ενήλικους [73]. Η αρτηριακή διατασιμότητα αξιολογείται *in vivo* με τη μέτρηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού (pulse wave velocity, PWV). Η ταχύτητα του κύματος σφυγμού είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την τετραγωνική ρίζα της αρτηριακής διατασιμότητας. Επομένως, το αρτηριακό τμήμα με τη μικρότερη διατασιμότητα έχει μεγαλύτερη ταχύτητα κύματος σφυγμού. Η ταχύτητα κύματος σφυγμού εξετάστηκε σε μια ομάδα παιδιών με πρωτοπαθή ρεγχασμό [74]. Τριάντα παιδιά με πρωτοπαθή ρεγχασμό βρέθηκαν να έχουν υψηλότερη συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση, καθώς και αυξημένη ταχύτητα κύματος σφυγμού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά ελαττωμένης αρτηριακής διατασιμότητας σε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό. Περαιτέρω μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να εξετάσουν τις επιπτώσεις των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου στην αρτηριακή διατασιμότητα

6. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο είναι η κυτταρική στιβάδα που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων. Αποτελείται από μια λεία, συνεχή στιβάδα απλών πλακωδών κυττάρων που έχουν ελλειπτικό σχήμα, η οποία φέρεται παράλληλα προς τον επιμήκη άξονα του αυλού των αγγείων. Οι μεταβολές στην ροή του αίματος έχουν επίδραση στο σχήμα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έτσι, σε θέσεις όπου οι αρτηρίες διχάζονται, αλλάζει η διαμόρφωση του αυλού των αγγείων, μεταβάλλεται η κατεύθυνση της ροής του αίματος, η οποία γίνεται στροβιλώδης και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εξαιτίας μηχανικών δυνάμεων, αποκτούν σχήμα πολυγωνικό. Οι περιοχές αυτές των αρτηριών είναι επιρρεπείς σε προσκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, με αποτέλεσμα πολλές φορές να δημιουργούνται θρόμβοι στα τοιχώματα των αγγείων [96].

Μερικές αρτηρίες είναι περισσότερο ευαίσθητες στην ανάπτυξη αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων από κάποιες άλλες. Η αιτία αυτής της διαφοράς μπορεί να είναι το γεγονός ότι το ενδοθήλιο δεν είναι ομοιόμορφο σε όλη την

έκταση του αγγειακού δένδρου. Για παράδειγμα, τα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα δεν διαθέτουν υποδοχείς για τον αυξητικό αιμοπεταλιακό παράγοντα (PDGF), οι οποίοι όμως ανευρίσκονται στα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Το ενδοθήλιο εμφανίζει λειτουργίες ιδιαίτερα σημαντικές από μεταβολικής και λειτουργικής πλευράς, οι οποίες είναι αποτέλεσμα χυμικής, νευρικής ή μηχανικής διέγερσης. Συγκεκριμένα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν μηχανισμούς μεμβρανικών υποδοχέων, συνθέτουν και απελευθερώνουν ένα μεγάλο αριθμό αγγειοδραστικών και θερμορρυθμιστικών μορίων, καθώς και παραγόντων αύξησης, ενώ ανταποκρίνονται σε διάφορες φυσιολογικές και χημικές διεγέρσεις. Ακόμη, η φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου συμβάλλει στην προσκόλληση των μονοκυττάρων, στην ανοσορρύθμιση, καθώς και στο μεταβολισμό των ανακυκλούμενων λιποπρωτεϊνών. Το ενδοκαρδιακό και το στεφανιαίο μικροαγγειακό ενδοθήλιο συμβάλλει στη ρύθμιση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Τέλος, το ενδοθήλιο επιτελεί και άλλες εξειδικευμένες κατά όργανο λειτουργίες, που διαφοροποιούνται στα διάφορα τμήματα του οργανισμού. Για παράδειγμα, βοηθά στην ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες, ελέγχει τη μυοκαρδιακή λειτουργία και μπορεί να κάνει φαγοκυττάρωση στο ήπαρ και στο σπλήνα [96].

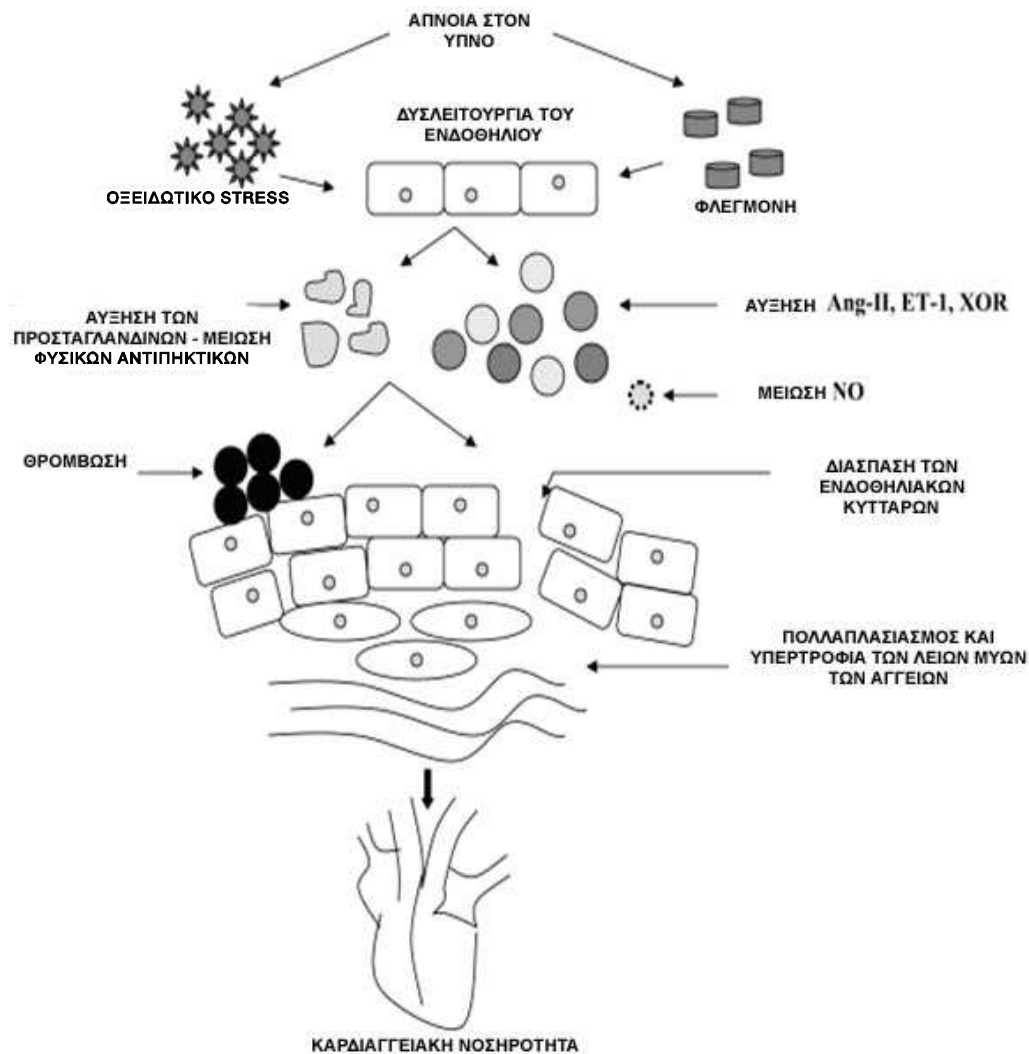
Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου συσχετίζονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Εικόνα 22) [51,56]. Η παθολογική παραγωγή αγγειοκινητικών ουσιών, η αυξημένη σύνθεση διαμεσολαβητών φλεγμονής και η υπερπηκτικότητα που παρατηρούνται στο ΣΑΑΥ προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αποτελούν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιθανά αίτια των παραπάνω διαταραχών μπορεί να είναι τα επεισόδια υποτροπιάζουσας υποξίας, επαναοξυγόνωσης, η έκλυση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, η τοπική και η χρόνια συστηματική φλεγμονή. Το ΣΑΑΥ συνδέεται επίσης με την παχυσαρκία, την υπέρταση και τη μεταβολική δυσλειτουργία, καταστάσεις οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Η βλαπτική δράση στο ενδοθήλιο οδηγεί στην απελευθέρωση ενδοθηλιακών ουσιών που είναι υπεύθυνες για παθολογικά αυξημένο αγγειακό τόνο και υπερβολικό πολλαπλασιασμό κυττάρων, καθώς και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων. Η επακόλουθη αγγειοσύσπαση, ο πολλαπλασιασμός λείων αγγειακών μυικών ινών και η προσβολή από λευκοκύτταρα μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως υπέρταση, νόσο των στεφανιαίων αγγείων και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [98]. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ φαίνεται ότι βελτιώνει την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [99].

Ειδικότερα, το ενδοθήλιο, όπως προαναφέρθηκε, είναι πηγή διάφορων αγγειοκινητικών διαμεσολαβητών. Ισορροπία μεταξύ αυτών των μεσολαβητών είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί φυσιολογικός αγγειακός τόνος και για να επιτευχθεί η αναδόμηση των τραυματισμένων αγγείων. Στους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες που παράγει ανήκουν η ενδοθηλίνη-1 και η

θρομβοξάνη, ενώ στους αγγειοδιασταλτικούς ενδοθηλιακούς παράγοντες ανήκουν η προστακυκλίνη και το μονοξειδίο του αζώτου (NO). Η ενδοθηλίνη (ET-1) είναι ισχυρό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο [51]. Μια μελέτη σε αρουραίους που εκτέθηκαν σε υποτροπιάζοντα επεισόδια υποξίας/υπερκαπνίας σε μια προσπάθεια αναπαραγωγής των συνθηκών που επικρατούν στο σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας, κατέγραψε αύξηση της ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Αντίθετα, μελέτες σε ανθρώπους με αποφρακτική άπνοια που αξιολόγησαν τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Έτσι, κάποιες μελέτες ασθενών με ΣΑΑΥ ανίχνευαν υψηλότερα επίπεδα ενδοθηλίνης συγκριτικά με υγιή άτομα και τα επίπεδά της μειώθηκαν μετά θεραπεία του ΣΑΑΥ. Πιθανόν αύξηση στα επίπεδα αυτού του πεπτιδίου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς με ΣΑΑΥ. Εντούτοις, άλλες μελέτες απέτυχαν να ανιχνεύσουν συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και ενδοθηλίνης [100]. Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 σε μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, αλλά όχι σε ήπιο ΣΑΑΥ [98,101]. Δεν έχουν διεξαχθεί αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά για να τεκμηριωθεί τέτοιος συσχετισμός σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η αγγειοδιαστολή των περιφερικών αρτηριών ρυθμίζεται από την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) συσσωρεύει τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και τον πολλαπλασιασμό λείων μυικών κυττάρων των αγγείων. Η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα φαίνεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και αυτό ενδεχομένως οδηγεί σε αύξηση του τόνου των αγγείων. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO και, επομένως, η αγγειακή δυσλειτουργία οφείλονται, σε μεγάλο ποσοστό, στην ταχεία χημική μετατροπή του λόγω αλληλεπίδρασης με ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Το ΣΑΑΥ θεωρείται νόσος αυξημένου οξειδωτικού stress. Έτσι οι ελεύθερες ρίζες οι οποίες παράγονται μετατρέπουν το μονοξείδιο του αζώτου NO σε υπεροξυνιτρώδη ανιόντα, τα οποία ασκούν βλαπτική δράση στο ενδοθήλιο. Συμπερασματικά, ένας από τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αγγειακή νοσηρότητα σε ενήλικους ασθενείς με ΣΑΑΥ περιλαμβάνει μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, με αποτέλεσμα αγγειοσύσπασση και αυξημένη αρτηριακή πίεση [96,97].

Ένας άλλος δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι η πρωτεΐνη CD40 λιγανδίνη (sCD40L) [102]. Αυτή η πρωτεΐνη δεσμεύεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και οδηγεί στην αυξημένη έκφραση διαμεσολαβητών φλεγμονής, παραγόντων αύξησης και του προπηκτικού ιστικού παράγοντα. Τα επίπεδα της sCD40L βρέθηκαν αυξημένα σε ομάδα ενηλίκων ασθενών με ΣΑΑΥ και μειώθηκαν μετά την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης [102]. Η παρουσία της στο πλάσμα ασθενών με ΣΑΑΥ αντανακλά επίσης αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.



Εικόνα 22. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές της αναπνοής του ύπνου. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF Journal of Clinical Sleep Medicine 2007. Ang-II: αγγειοτενσίνη-II, ET-1: ενδοθηλίνη-1, NO: μονοξειδιο του αζώτου, XOR: ξανθινο-ρεδουκτάση

Ο Gozal και οι συνεργάτες του μελέτησαν σε παιδιά τη συσχέτιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ [103]. Συλλέχθηκε αίμα από τα παιδιά μετά από πλήρη νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μετρήθηκαν τα επίπεδα της CD40 λιγανδίνης, τα επίπεδα του αναστολέα σύνθεσης του NO διμεθυλαργινίνη (ADMA) και τα επίπεδα της νιτροτυροσίνης πλάσματος. Επίσης, μετρήθηκε ο χρόνος επαναιμάτωσης, μετά από δοκιμασία ισχαιμίας του άνω άκρου με περιχειρίδα. Ο χρόνος επαναιμάτωσης εκφράζει την απελευθέρωση NO από το ενδοθήλιο. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσίασαν παράταση του χρόνου επαναιμάτωσης μετά την αποσυμπίεση της περιχειρίδας. Ο χρόνος αυτός, όμως, ομαλοποιήθηκε στην πλειονότητα των παιδιών με ΣΑΑΥ μετά από αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή. Αντίθετα, τα επίπεδα νιτροτυροσίνης πλάσματος και τα επίπεδα της διμεθυλαργινίνης ήταν παρόμοια στα παιδιά με

ΣΑΑΥ έναντι της ομάδας ελέγχου. Τα επίπεδα της CD40 λιγανδίνης ήταν υψηλότερα στα παιδιά με ΣΑΑΥ και μειώθηκαν μετά την χειρουργική θεραπεία [103]. Συμπερασματικά, στα παιδιά με ΣΑΑΥ αναδείχθηκε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η επιτυχής χειρουργική θεραπεία οδήγησε στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του ενδοθηλίου.

7. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και ο ρόλος του οξειδωτικού stress

Το ΣΑΑΥ θεωρείται ως μια κατάσταση αυξημένου οξειδωτικού stress. Η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου μπορεί να προκύψει εξαιτίας των κύκλων υποξίας και επανοξυγόνωσης οι οποίοι ενεργοποιούν ευαίσθητους σε συνθήκες οξειδαναγωγής παράγοντες μεταγραφής (πχ πυρηνικός παράγοντας KB) [104,182]. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί στη σύνθεση μεσολαβητών φλεγμονής και ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης καθώς και στην ενεργοποίηση λευκοκυττάρων. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου από τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα αυξάνεται στους ασθενείς με ΣΑΑΥ [106]. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στη συνέχεια μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμό του ενδοθηλίου και αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις. Επίσης, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ευοδώνουν την σύνθεση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο και καταστέλλουν την παραγωγή NO. Η προσκόλληση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τραυματισμό των αγγείων [106]. Πολύ λίγες μελέτες για το ρόλο του οξειδωτικού stress και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα.

8. Η συστηματική φλεγμονή ως πιθανός παράγοντας αγγειακής βλάβης σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου

Η προστασία του οργανισμού από τους λοιμώδεις παράγοντες εξασφαλίζεται μέσω ενός συνδυασμού φυσικών φραγμών, που περιλαμβάνουν το δέρμα, τις βλεννογονικές μεμβράνες, το στρώμα βλέννης, το κροσσωτό επιθήλιο και τους διάφορους παράγοντες του ανοσολογικού συστήματος. Τα λειτουργικά συστήματα του οργανισμού που κινητοποιούνται για την εξουδετέρωση κάθε ξένου βιολογικού παράγοντα που εισήλθε στους ιστούς διακρίνονται, στην μη-ειδική, χυμική ανοσία και την ειδική, κυτταρική ανοσία. Στη μη-ειδική, χυμική ανοσία ανήκουν οι πρωτεΐνες οξείας φάσης. Οι πρωτεΐνες αυτές αυξάνουν στο αίμα σε περίπτωση οξείας ιστικής βλάβης ή οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης. Στις πρωτεΐνες οξείας φάσης ανήκουν η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), SAA (Serum amyloid A), αμυλοειδίνη, κυανοπλασμίνη, α2-μακροσφαιρίνη, ινωδογόνο, C3. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα βλαπτικά αντιγονικά ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσουν τη σύνθεση της CRP δεν είναι γνωστά. Τα κύτταρα του ήπατος διεγείρονται για την παραγωγή CRP από την ιντερλευκίνη-1

(1L-1) που παράγεται από τα μονοκύτταρα και μακροφάγα. Η 1L-1 αυξάνει την παραγωγή της CRP, μέσω αύξησης του mRNA [195].

Το γονίδιο παραγωγής της CRP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1. Έχει αποδειχθεί τελευταία ότι το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή CRP δείχνει πολυμορφισμό (δηλαδή το γονίδιο περιέχει διαφορετικά νουκλεοτίδια) και το γεγονός αυτό είναι υπεύθυνο για την ποικιλία των επιπέδων της πρωτεΐνης CRP στο αίμα που παρατηρείται μεταξύ των ανθρώπων. Παρατηρείται επίσης διαφορά στην κατανομή των πολυμορφισμών μεταξύ των ατόμων από διάφορα έθνη, που αντανακλά στο επίπεδο της CRP στο αίμα τους. Έτσι, υπάρχουν πλέον σημαντικές ενδείξεις ότι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή της CRP συνδέονται με τα επίπεδα της CRP στο αίμα, καθώς και με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής πάθησης [195].

Η CRP είναι πρωτεΐνη που αποτελείται από 5 όμοιες πολυπεπτιδικές μονάδες, σχηματίζοντας μια πενταμερή κυκλική δομή. Παρουσία ασβεστίου η CRP συνδέεται ειδικά με τη φωσφορυλχολίνη και αυτό της δίνει την ιδιότητα να ενεργοποιεί την κλασσική οδό του συμπληρώματος και να αυξάνει τη φαγοκυττάρωση. Συνδέεται μόνο με μεμβράνες κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη. Μεγάλες ποσότητες CRP μπορεί να διεγείρουν τα αιμοπετάλια. Η CRP συνδέεται με Fc τμήματα των B λευκοκυττάρων. Επίσης συνδέεται με τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας του πλάσματος (LDL/VLDL). Η CRP ενεργοποιεί τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (Natural Killer Cells).

Η διάσπαση της CRP από τα πρωτεολυτικά ένζυμα των ουδετεροφίλων παράγει πολυπεπτίδια που ασκούν ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Συμπερασματικά, η CRP ως ανοσολογική οντότητα καταπολεμά τους διάφορους λοιμογόνους παράγοντες, επιτελεί κάθαρση των κατεστραμμένων ιστών, προηγείται της γενικότερης αντισωματικής απάντησης του συνόλου οργανισμού και δρα γενικά ως “αρχέγονο αντίσωμα”. Οι φυσιολογικές της τιμές κυμαίνονται από 0 μέχρι 1,0 mg/dl [195].

Η συστηματική φλεγμονή είναι ένας από τους μηχανισμούς που συσχετίζουν το ΣΑΑΥ με καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα επίπεδα CRP αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας [108,109]. Η CRP έχει βρεθεί ότι συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και με χαμηλά επίπεδα καρδιοπροστατευτικών ορμονών, πχ αδιπονεκτίνης [110,111]. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η αθηρωμάτωση είναι χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία. Έτσι, πρόσφατες μελέτες τεκμηρίωσαν ότι η CRP μπορεί άμεσα να συμμετέχει στο σχηματισμό αθηρωματικών αλλοιώσεων μέσω της ενεργοποίησης λευκοκυττάρων και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου [112].

Τα παιδιά είναι ο ιδανικότερος πληθυσμός για να συσχετισθούν οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου με διαταραχές του καρδιαγγειακού, χρησιμοποιώντας δείκτες όπως η CRP, επειδή στα πρώτα έτη της ζωής οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι σπάνιες [113]. Οι Tauman και συνεργάτες μελέτησαν ογδόντα ένα παιδιά, τα

οποία υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, στα οποία έγινε προσδιορισμός πρωινών συγκεντρώσεων της CRP [62]. Τα επίπεδα CRP στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των παιδιών με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου. Επιπλέον, 94% των παιδιών με αυξημένα επίπεδα CRP εμφάνιζαν υπερβολική πρωινή υπνηλία ή/και μαθησιακά προβλήματα έναντι 62% παιδιών με φυσιολογικά επίπεδα της CRP. Τα επίπεδα της CRP συσχετιζόταν σημαντικά με τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, τον μέσο δείκτη αφυπνίσεων και με τις τιμές ελάχιστου κορεσμού της αιμοσφαιρίνης [62].

Η ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6, IL-6), είναι γνωστό ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αθηρογένεση [116]. Μια πρόσφατη μελέτη ενηλίκων τεκμηρίωσε αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [118]. Η αύξηση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) μπορεί να συμβάλλει στις διεργασίες αθηρογένεσης. Η αύξηση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) έχει συσχετισθεί με τη διάρκεια και την ένταση των υποξικών επεισοδίων. Αυξημένα πρωινά επίπεδα ιντερλευκίνης-6 (IL-6) έχουν επίσης βρεθεί μετά από στέρηση ύπνου και σε ασθενείς με υπερβολική υπνηλία.

Στη μελέτη της Tam και των συνεργατών της αξιολογήθηκαν οι δείκτες φλεγμονής σε 44 παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και σε 69 υγιή παιδιά που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου [113]. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και έγινε μέτρηση της CRP και των κυτοκινών IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN-γ και TNF-α. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές IFN-γ και επίπεδα IL-8 έναντι της ομάδας ελέγχου. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι στα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν παρατηρούνται διαφορές στις συγκεντρώσεις CRP, ενώ σημειώνονται αυξημένα επίπεδα της ιντερφερόνης-γ και ιντερλευκίνης-8 (IL-8) έναντι των ασυμπτωματικών παιδιών [113].

Οι Tauman και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα της CRP και της ιντερλευκίνης-6 στο πλάσμα παιδιών με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου [118]. Διακόσια σαράντα τέσσερα παιδιά με ροχαλητό και παιδιά χωρίς συμπτώματα υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Η CRP και τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 μετρήθηκαν το πρωί μετά την πολυκαταγραφική μελέτη. Διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της CRP και της ιντερλευκίνης-6 στο πλάσμα ήταν αυξημένα στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου.

9. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης

Μόρια προσκόλλησης στην κυτταρική επιφάνεια, όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1, (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1), το μόριο κυτταρικής προσκόλλησης στα αγγεία (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) και η E-σελεκτίνη (E-selectin) ρυθμίζουν την προσκόλληση των

λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Έχει προταθεί ότι τα μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης [119]. Η προσκόλληση κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ένα σημαντικό βήμα στις διεργασίες αθηρογένεσης. Τα μονοκύτταρα ενηλίκων ασθενών με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένη τάση προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα in vitro σε σύγκριση με τα μονοκύτταρα που προέρχονται από την ομάδα των φυσιολογικών μαρτύρων [120]. Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων κάτω από το ενδοθήλιο οδηγεί στο σχηματισμό πρώιμων αρτηριοσκληρυντικών βλαβών. Σε συμφωνία με την ανωτέρω περιγραφείσα υπόθεση, μελέτες ενηλίκων με ΣΑΑΥ έχουν καταγράψει υψηλά επίπεδα μορίων προσκόλλησης στον ορό, ένα εύρημα που μπορεί να αντανakλά ενεργοποίηση του ενδοθηλίου [121,122].

Πολύ λίγες παιδιατρικές μελέτες έχουν αξιολογήσει την ισχύ αυτής της υπόθεσης [64,123]. Οι O' Brien και συνεργάτες μέτρησαν σε πρωινά δείγματα πλάσματος παιδιών με ΣΑΑΥ και χωρίς τα επίπεδα του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) και της P-σελεκτίνης (P-selectin). Στη μελέτη αυτή δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (ICAM-1) με τη σοβαρότητα της διαταραχής της αναπνοής του ύπνου ενώ αντίθετα υπήρχε μια θετική συσχέτιση ,μεταξύ της P-σελεκτίνης και του δείκτη απνοιών-υποπνοιών [64]. Η P-σελεκτίνη, είναι μέλος της οικογένειας των σελεκτινών, μορίων που εκφράζονται, στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και έχουν ρόλο στην δημιουργία αθηροσκληρυντικής πλάκας ενώ αποτελούν προγνωστικό δείκτη για, μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα [124].

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ ICAM-1 και βαρύτητας της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο εξετάστηκε επίσης σε μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας [123]. Μετρήθηκαν τα πρωινά και βραδινά επίπεδα του ICAM-1, σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και σε ομάδα μαρτύρων. Η μεταβολή της συγκέντρωσης του ICAM-1 στη διάρκεια της νύχτας δεν είχε καμία συσχέτιση με την βαρύτητα της άπνοιας. Κατά συνέπεια, το συμπέρασμα της μελέτης ήταν σύμφωνο με τα ευρήματα της έρευνας των O'Brien και συνεργατών.

10. Το ινωδογόνο ως πιθανός παράγοντας αγγειακής βλάβης σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου

Το ινωδογόνο (που καλείται επίσης ηηκτικός παράγοντας I) είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης, η οποία συντίθεται στα ηπατοκύτταρα. Σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και απελευθέρωσή της διαδραματίζει η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), παραγόμενη κατεξοχήν από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεροφόρων οδών και τα μακροφάγα. Τα D-dimers προϊόντα αποδομής του ινωδογόνου συχνά ανιχνεύονται σε πνευμονική εμβολή, σε θρομβώσεις, σε κακοήθη νοσήματα και σε βαριές

λοιμώξεις του αναπνευστικού. Στη φυσική του μορφή το ινωδογόνο χρησιμεύει για την κατασκευή γεφυρών ανάμεσα στα αιμοπετάλια, ενώνοντάς τα μέσω των πρωτεϊνών GrIIb/IIIa της επιφανείας τους, αν και η κύρια λειτουργία του ινωδογόνου είναι να δρα ως πρόδρομο μόριο για το σχηματισμό ινώδους. Τα επίπεδα του ινωδογόνου στο περιφερικό φλεβικό αίμα είναι περίπου 150-300 mg/dL. Υψηλότερα επίπεδα σχετίζονται, μεταξύ άλλων, με καρδιαγγειακά νοσήματα (>460 mg/dL). Επίσης, υψηλές τιμές μπορεί να ανιχνευθούν σε οποιαδήποτε μορφή φλεγμονής, καθώς είναι μια από τις πρωτεΐνες της οξείας φάσης.

Έχει δειχθεί από πολλές μελέτες, ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Τα επίπεδα του ινωδογόνου συσχετίζονται επίσης με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ [57,124]. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εξηγεί τις υψηλότερες τιμές ινωδογόνου σε ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο έναντι της ομάδας ελέγχου είναι ασαφής [125]. Έχει προταθεί ότι το εύρημα αυτό οφείλεται σε αιμοσυμπύκνωση. Οι ασθενείς με άπνοιες στον ύπνο έχουν αυξημένη έκκριση άλατος και ύδατος μέσω των νεφρών, η οποία μπορεί να ελαττωθεί μετά τη θεραπεία. Ακόμη, μελέτες έχουν διαπιστώσει την παρουσία υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ (παραγόντων πήξης XIIa, VIIa) [51]. Η υπερπηκτικότητα του αίματος ενδεχομένως σχετίζεται με συσσώρευση αιμοπεταλίων, θρόμβωση μικρών αγγείων και αρτηριοσκλήρυνση [51,126]. Το ινωδογόνο και τα αποικοδομητικά παράγωγά του μπορούν επίσης να βλάψουν τα αγγεία, διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση λείων μυικών ινών στο τοίχωμά τους.

11. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης ως πιθανός παράγοντας αγγειακής βλάβης σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης (vascular endothelial growth factor VEGF) μπορεί να είναι ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλλει στη διαδικασία της αθηρογένεσης κατά την παιδική ηλικία και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων στην ενήλικη ζωή αυτών των ασθενών. Το 1983 ο Senger και η ομάδα του περιέγραψαν έναν καινούργιο παράγοντα που προάγει την αγγειογένεση, τον αγγειακό ενδοθηλιακό παράγοντα αύξησης (VEGF). Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης VEGF, που αρχικά ονομάστηκε αγγειακός παράγοντας διαπερατότητας (VPP), είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του σχηματισμού, της ανάπτυξης νέων φυσιολογικών και παθολογικών αιμοφόρων αγγείων. Ο VEGF προάγει τη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα και τροποποιεί τη λειτουργία των θρομβοκυττάρων. Ο VEGF είναι απαραίτητος για την αγγειογένεση κατά την εμβρυική ζωή. Παρόλα αυτά, σχηματισμός νέων αγγείων, όταν απαιτείται, εμφανίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η αγγειογένεση

,εμφανίζεται στις φυσιολογικές διαδικασίες του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας και στην κατά μήκος αύξηση των οστών και χόνδρων. Εμπλέκεται σε παθολογικές διαδικασίες, όπως αύξηση των κακοήθων όγκων, μεταστάσεις, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση ή μετά από ισχαιμία ιστού [128].

Η έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα σε καλλιέργειες κυττάρων (λείων μυκών κυττάρων, μακροφάγων, ενδοθηλιακών κυττάρων) ελέγχεται από αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης θεωρείται μοναδικός μεταξύ των αγγειογενετικών παραγόντων, επειδή οι δύο υποδοχείς του παρουσιάζουν υψηλή ομοιότητα με την τυροσινική κινάση (ο flt-1 και ο FLk-1) και εκφράζονται αποκλειστικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Συνεπώς, ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης μπορεί να δρα ως ένα ειδικό μιτογόνο του ενδοθηλιακού κυττάρου. Η δημιουργία νέων αγγείων γίνεται μέσω διαφοροποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων από το πρόδρομο μεσόδερμα. Η σύνδεση του VEGF στους υποδοχείς ενεργοποιεί ένα καταρράκτη αντιδράσεων που οδηγεί στην ενεργοποίηση των μιτογόνων ενζύμων της ενεργοποιημένης κινάσης (MAPK) και φωσφορυλιωμένης τυροσίνης της φωσφολιπάσης Cγ (PLCγ1). Στη συνέχεια, ακολουθούν αυξήσεις των ενδοκυτταρικών επιπέδων του ασβεστίου. Η αύξηση του ασβεστίου οδηγεί στη σύνθεση NO, το οποίο, μαζί με τον VEGF, προάγει την αγγειογένεση και αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα. Το RNA του VEGF ανιχνεύτηκε σε στεφανιαία αγγεία με αθηροσκληρυντικές βλάβες, αλλά όχι σε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία [129].

Τα επεισόδια υποτροπιάζουσας υποξίας προάγουν τη σύνθεση VEGF. Η επίμονη μακροχρόνια αύξηση των συγκεντρώσεων του VEGF μπορεί να είναι ένας ακόμη παράγοντας που συμμετέχει στη διαδικασία της αθηρογένεσης και ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και νυχτερινής υποξαιμίας [130]. Μελέτες ενηλίκων ασθενών με επεισόδια άπνοιας και υποξαιμίας ανίχνευσαν αύξηση των πρωινών επιπέδων. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ συνοδεύεται από σημαντική μείωση των πρωινών τιμών του VEGF [131]. Οι Lavie και Valirour μελέτησαν τα επίπεδα VEGF στο πλάσμα σε ενήλικες ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και διαπίστωσαν ότι αυξημένα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα αυτών των ασθενών με ΣΑΑΥ ελαττώθηκαν μετά τη θεραπεία με συνεχή θετική πίεση στους αεραγωγούς [131,132]. Σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση 2 L/min οξυγόνου σε όλη τη διάρκεια της νύχτας συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των επιπέδων του VEGF του ορού [131].

Οι Gozal και οι συνεργάτες του αναπαρήγαγαν τα συμπεράσματα των μελετών ενηλίκων σε 41 παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου [133]. Τα παιδιά με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 5 επεισόδια/ώρα είχαν υψηλότερες πρωινές συγκεντρώσεις VEGF ορού από την ομάδα μαρτύρων και την ομάδα με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας < 5 επεισόδια/ώρα [133]. Τα επίπεδα του VEGF είχαν συσχέτιση και με τη διάρκεια της νυχτερινής υποξαιμίας. Σε έρευνα του

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μετρήθηκαν τα βραδινά και πρωινά επίπεδα πλάσματος του VEGF σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου ποικίλης βαρύτητας και σε ομάδα μαρτύρων χωρίς ρεγχασμό [134]. Συνολικά 100 άτομα πήραν μέρος σε αυτή τη μελέτη: 20 παιδιά με καθ'έξιν ρεγχασμό και δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 5 επεισόδια/ώρα, 55 παιδιά με καθ'έξιν ρεγχασμό και δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας < 5 επεισόδια/ώρα και 25 υγιείς μάρτυρες. Καμία σημαντική διαφορά δεν προσδιορίστηκε μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά στις βραδινές και πρωινές τιμές του VEGF. Η μεταβολή των επιπέδων του VEGF στη διάρκεια της νύχτας ήταν επίσης παρόμοια στις 3 ομάδες. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα παιδιά στην μελέτη του Gozal είχαν σοβαρότερη και παρατεταμένη νυχτερινή υποξαιμία. Αυτή η τελευταία διαφορά θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγήσει τις αυξημένες συγκεντρώσεις του VEGF στα παιδιά με διαταραχή της αναπνοής του ύπνου της μελέτης του Gozal και την έλλειψη μιας τέτοιας αύξησης στους συμμετέχοντες στη μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Συμπερασματικά, ο VEGF ενδεχομένως παίζει κάποιον παθοφυσιολογικό ρόλο σε περιπτώσεις παιδιών με διαταραχή της αναπνοής του ύπνου. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί ο VEGF ως παράγοντας αγγειακής βλάβης στην παιδική ηλικία.

12. Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και τοπική φλεγμονή

Σε ενήλικες ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου έχει καταδειχθεί φλεγμονή του ρινικού και φαρυγγικού βλεννογόνου. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες στον βλεννογόνο του ανώτερου αναπνευστικού εξαιτίας επαναλαμβανόμενων μηχανικών δονήσεων (ροχαλητό), μπορεί να προάγει τη σύνθεση διαμεσολαβητών φλεγμονής, όπως τα λευκοτριένια. Τα παιδιά με διαταραχές αναπνοής του ύπνου έχουν σημαντικά αυξημένη έκφραση των υποδοχέων των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων τύπου 1 και 2 [135,136]. Παρόμοια, οι συγκεντρώσεις των λευκοτριενίων C4/D4/E4 στον ιστό των αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών είναι σημαντικά υψηλότερες σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου, έναντι εκείνων με επαναλαμβανόμενα επεισόδια αμυγδαλίτιδας.

Σε μελέτη του Goldbart και των συνεργατών του μετρήθηκαν τα επίπεδα κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα. Συγκρίθηκαν 29 παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής του ύπνου και 12 παιδιά που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου [137]. Οι συγκεντρώσεις των λευκοτριενίων ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα παιδιών με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου. Ο Li και συνεργάτες, μελέτησαν την παρουσία πολυμορφοπυρήνων ουδετεροφίλων σε πτύελα παιδιών με ΣΑΑΥ [138]. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πολυμορφοπύρηνων στα πτύελα έναντι της ομάδας ελέγχου.

Ο Golbart και συνεργάτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα 16 εβδομάδων θεραπείας με μοντελουκάστη (montelukast), δηλαδή ανταγωνιστή του υποδοχέα των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων σε 24 παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου [136]. Η θεραπεία με μοντελουκάστη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Επίσης, ο δείκτης απνοιών – υποπνοιών παρουσίασε σημαντική μείωση μετά τη θεραπεία. Τα 16 παιδιά με ήπιες διαταραχές της αναπνοής του ύπνου που δεν έλαβαν θεραπεία δεν είχαν καμία μεταβολή του μεγέθους των αδενοειδών και των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης μετά 16 εβδομάδες.

Είναι αξιοσημείωτο ότι υποδοχείς γλυκοκορτικοστεροειδών εκφράζονται στον λεμφικό ιστό των ανώτερων αεραγωγών [139]. Η θεραπεία με τοπικά ενδορινικά κορτικοστεροειδή βελτιώνει την κλινική εικόνα και τα ευρήματα της μελέτης ύπνου παιδιών με διαταραχές της αναπνοής [139,140]. Ο Kheirandish και συνεργάτες, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας με ανταγωνιστές του υποδοχέα των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων και ενδορινικά κορτικοστεροειδή σε παιδιά με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο, η οποία επέμεινε μετά την αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή. Οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό των δύο φαρμάκων σημείωσαν στην επαναληπτική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σημαντική βελτίωση στον δείκτη απνοιών-υποπνοιών, στις τιμές του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και στο δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων, ενώ καμία αλλαγή δεν σημειώθηκε στα παιδιά της ομάδας ελέγχου. Αυτή η κλινική μελέτη υποστηρίζει το ρόλο των διεργασιών φλεγμονής οι οποίες επιμένουν και μετά τη χειρουργική επέμβαση [46,141]. Οι μηχανισμοί που μεσολαβούν σε τέτοιες φλεγμονώδεις διαδικασίες συσχετίζονται πιθανότατα, τουλάχιστον εν μέρει, με τη μηχανική βλάβη των ιστών. Ακόμη, μετά τη χειρουργική αφαίρεση των παρίσθμιων αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων είναι δυνατόν να παραμένει ιστός ο οποίος συνεχίζει να απελευθερώνει τους μεσολαβητές φλεγμονής, οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία του ανώτερου αεραγωγού και άρα, υποτροπή του ΣΑΑΥ [46,138]. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτά τα συμπεράσματα και να καθορίσουν τη μοριακή παθογένεση του ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία.

13. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου, ορμόνες και μεταβολική δυσλειτουργία

Ο ύπνος αποτελεί περίοδο αυξημένης νευροενδοκρινικής δραστηριότητας [52]. Η παραγωγή ορμονών συνδέεται στενά με τον 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ύπαρξη νευρωνικών μηχανισμών που ρυθμίζονται από τις βιογενείς αμίνες (σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη). Η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH) και η κορτιζόλη παρουσιάζουν εκκριτικές αιχμές κατά το τελευταίο τρίτο της νύχτας. Το ίδιο συμβαίνει και με τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), της οποίας τα επίπεδα αυξάνονται τις ώρες πριν

από την πρωινή αφύπνιση. Αντίθετα, η αυξητική ορμόνη (GH) εκκρίνεται κυρίως κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ωρών του ύπνου και η εκκριτική της αιχμή συνδυάζεται με το πρώτο επεισόδιο ύπνου βραδέων κυμάτων. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα παιδιά που παρουσιάζουν ταχύ ρυθμό σωματικής αύξησης έχουν υψηλό ποσοστό σταδίου 3 και 4 νωρίς τη νύχτα. Η προλακτίνη (PRL) εκκρίνεται κατά ώσεις με υψηλότερες εκκριτικές αιχμές γύρω στις 4:00 με 6:00 το πρωί. Η έκκριση της προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης εξαρτάται άμεσα από τον ύπνο και μερική ή ολική αναστροφή του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης συμπαρασύρει την έκκρισή τους στον καινούργιο κύκλο. Δεν ισχύει, όμως, το ίδιο για την κορτιζόλη, της οποίας ο ρυθμός έκκρισης παραμένει σταθερός για πολλές ημέρες μετά από αναστροφή του κύκλου [52]. Οι γοναδοτροπίνες LH και FSH εμφανίζουν θεαματική αύξηση της έκκρισής τους κατά ώσεις την νύχτα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης συνδέεται στενά επίσης με την εναλλαγή των φάσεων REM-NREM του ύπνου. Έχει παρατηρηθεί ότι ο REM ύπνος συμβαίνει όταν η δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος φθίνει ή βρίσκεται στο ναδίρ της. Τέλος, η έκκριση της μελατονίνης γίνεται αποκλειστικά τη νύχτα, ενώ την ημέρα τα επίπεδά της στο πλάσμα δεν είναι ανιχνεύσιμα [52].

Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου συσχετίζονται με πολλές μεταβολές του ενδοκρινικού συστήματος [51-53]. Επίσης, διαταραχές της έκκρισης ορμονών προκαλούν ή επιδεινώνουν τις διαταραχές της αναπνοής του ύπνου. Τα άμεσα και έμμεσα αποτελέσματα των ενδοκρινικών διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ προκύπτουν με διάφορους μηχανισμούς. Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια άπνοιας ή υπόπνοιας αποδιοργανώνουν, διαταράσσουν τους κύκλους και τα στάδια του ύπνου, έχοντας ως συνέπεια ενδοκρινικές και μεταβολικές ανωμαλίες. Οι αφυπνίσεις αποτελούν κατάσταση stress για τον οργανισμό, το οποίο έχει ως επακόλουθο την υπερέκκριση επινεφρίνης, γλουκαγόνης, κορτιζόλης, καθώς και διαταραχές στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Η υποξία μπορεί επίσης να έχει άμεσα αποτελέσματα σε νευροδιαβιβαστές του ΚΝΣ, τα οποία οδηγούν σε αλλαγές στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης. Η υπερκαπνία μόνη ή σε συνδυασμό με την υποξία μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης, κορτιζόλης και αλδοστερόνης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου είναι δυνατόν να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην λεπτίνη ή στην ινσουλίνη και του μεταβολικού συνδρόμου [142].

14. Αντίσταση στην λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τον λιπώδη ιστό, η οποία μειώνει την όρεξη, αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας και μειώνει το βάρος σώματος. Η λεπτίνη έχει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του ύπνου, της μεταβολικής ομοιόστασης και του ελέγχου του αναπνευστικού [143]. Είναι ενδιαφέρον ότι τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλά επίπεδα αυτής της ορμόνης υποδηλώνοντας ότι η παχυσαρκία είναι μια κατάσταση αντίστασης στην λεπτίνη. Ενώ η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΣΑΑΥ, το ίδιο το ΣΑΑΥ συσχετίζεται με τάση αύξησης σωματικού βάρους [48]. Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ή η αντίσταση στην λεπτίνη πιθανόν κρύπτονται κάτω από αυτή τη συσχέτιση. Πράγματι, τα επίπεδα λεπτίνης είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και μειώνονται μετά τη θεραπεία του [144].

Η αντίσταση στην λεπτίνη έχει συσχετισθεί με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και καρδιαγγειακές διαταραχές. Το γεγονός ότι ποντίκια που δεν διαθέτουν λειτουργικό γονίδιο της λεπτίνης (*ob*) είναι ανθεκτικά στην αθηροσκληρόνωση παρά τη συνολική τους παχυσαρκία υποστηρίζει τη συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και αθηρογένεσης [145,146]. Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης σε ενηλίκους συσχετίζονται με ελαττωμένη αρτηριακή διατασιμότητα. Υποδοχείς λεπτίνης είναι παρόντες στα ενδοθηλιακά κύτταρα και, επομένως, το ενδοθήλιο μπορεί να είναι στόχος δράσης της λεπτίνης. Οι υποδοχείς αυτοί μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο σε δράσεις της λεπτίνης, όπως η αγγειογένεση και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυικών ινών στο τοίχωμα των αγγείων [146]. Η λεπτίνη προκαλεί επίσης την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία επίσης μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηρογένεσης. Μια μόνο δημοσιευμένη μελέτη έχει ανιχνεύσει την αύξηση των επιπέδων λεπτίνης, ανεξάρτητα από το βαθμό παχυσαρκίας, σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ [147]. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να τεκμηριωθεί το εύρημα αυτό.

15. Διαταραχές της αναπνοής του ύπνου και αντίσταση στην ινσουλίνη

Η έκκριση της ινσουλίνης ρυθμίζεται με βάση τη συγκέντρωση της γλυκόζης και των αμινοξέων στο αίμα. Στον φυσιολογικό μεταβολισμό υπάρχουν τακτικές εναλλαγές μεταξύ της μεταγευματικής υψηλής σε ινσουλίνη αναβολικής κατάστασης και της καταβολικής κατάστασης νηστείας, στην οποία η ινσουλίνη είναι χαμηλή. Ο μεταβολισμός της ινσουλίνης επηρεάζει τρεις κυρίους ιστούς: ήπαρ, μύες και λιπώδη ιστό. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα βρίσκεται στα φυσιολογικά επίπεδα νηστείας, δηλαδή γύρω στα 80-90 mg/dl, ο ρυθμός της έκκρισης ινσουλίνης είναι πολύ μικρός. Καθώς όμως η συγκέντρωση αυξάνει πάνω από τα 100 mg/dl, ο ρυθμός της έκκρισης της ινσουλίνης αυξάνει, γρήγορα και όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα γίνει 300-400 mg/dl

γίνεται 10-20 φορές μεγαλύτερος από το βασικό. Η έκκριση ινσουλίνης ως ανταπόκριση στην αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα αποτελεί έναν σπουδαίο μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισής της. Η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί μεταφορά γλυκόζης στο ήπαρ, τους μύες και στα άλλα κύτταρα μειώνοντας τη συγκέντρωση της στο αίμα και επαναφέροντας την τιμή της στα φυσιολογικά επίπεδα.

Όταν κατά τη φόρτιση με γλυκόζη η έκκριση της ινσουλίνης γίνεται καθυστερημένα, δηλαδή λείπει η πρώιμη φάση έκκρισης, τότε η συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα είναι ανεπαρκής για τις αντίστοιχες τιμές γλυκόζης. Συχνά υπάρχει και αντίσταση των ιστών (μύες, ήπαρ) στη δράση της ινσουλίνης σε επίπεδο υποδοχέων. Στην κατάσταση αυτή αρχικά ο οργανισμός αντιδρά με υπερέκκριση ινσουλίνης για να αντισταθμίσει «την αντίσταση» που προβάλλουν τα κύτταρα. Όμως η συνεχής παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος τα οδηγεί προοδευτικά σε εξάντληση και αδυναμία παραγωγής ινσουλίνης, οπότε η επιβίωση του οργανισμού εξαρτάται από την εξωγενή χορήγησή της. Το ήπαρ είναι πιο ευαίσθητο από τους μύες ή το λιπώδη ιστό σε συγκεκριμένη συγκέντρωση ινσουλίνης, δηλαδή η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μέσω γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης μπορεί να ανασταλεί σε συγκεντρώσεις ινσουλίνης που δεν προάγουν πλήρως την χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Ως επακόλουθο, η σταδιακή μείωση της έκκρισης ινσουλίνης οδηγεί αρχικά σε μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Το χρονικό διάστημα κατά το οποίο εκδηλώνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να είναι και δέκα χρόνια πριν από την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II.

Το μεταβολικό σύνδρομο στους ενήλικους χαρακτηρίζεται από σύνολο διαταραχών: παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, υπερινσουλιναιμία, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, διαταραχές της ινωδόλυσης και φλεγμονώδη αντίδραση. Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ουσιαστικά ένα σύμπλεγμα παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα τελευταία χρόνια το σύνδρομο αυτό έχει έρθει στο προσκήνιο του ενδιαφέροντος, λόγω της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης της παιδικής παχυσαρκίας, που τείνει να πάρει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας [148,149]. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά δεν έχουν ακόμη καθορισθεί με ακρίβεια.

Κεντρικός άξονας της παθοφυσιολογίας του μεταβολικού συνδρόμου θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η πιο συχνή αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά είναι η παχυσαρκία και μάλιστα η κεντρικού τύπου, η οποία πυροδοτεί τις διαταραχές που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο. Ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί μια μεταβολικώς αδρανή αποθήκη ενέργειας, αλλά έναν εξαιρετικά ευαίσθητο ενδοκρινή αδέν, ο οποίος παράγει τις λιποκίνες (Εικόνα 23). Περισσότερες από 100 λιποκίνες έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται ορμόνες (πχ λεπτίνη, ρεσιστίνη και λιπονεκτίνη),

προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, (πχ TNF-a, IL -6, IL -1, IL-18) παράγοντες πήξης (πχ αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου I) και παράγοντες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (πχ αγγειοτενσινογόνο και αγγειοτενσίνη II) [148,149].



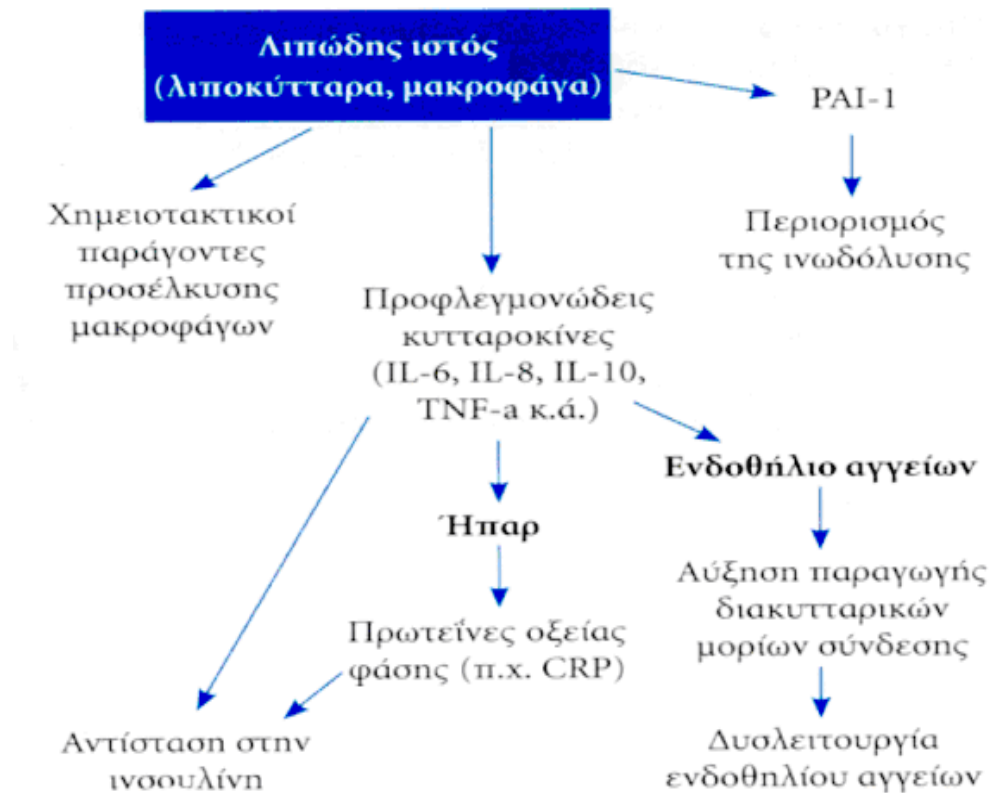
Εικόνα 23. Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινικό όργανο. Στεφανοπούλου ΕΧ, Μυριοκεφαλιτακης ΝΕ. Το μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά. Paediatrici 2009 ;72:274-282

Οι μεταβολές της έκκρισης των λιποκινών που παρατηρούνται στην παχυσαρκία και ιδιαίτερα στην κοιλιακού τύπου (κεντρική) συνδέονται στενά με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και την αγγειακή δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης συμμετέχει στη μείωση της ελαστικότητας των αγγείων, ενώ η αύξηση της ρεισιστίνης εμπλέκεται στους μοριακούς μηχανισμούς ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη (Εικόνα 24) [148,149].



Εικόνα 24. Οι μεταβολές στην παχυσαρκία των κυριότερων ορμονών που παράγονται στον λιπώδη ιστό και ο ρόλος τους στο μεταβολικό σύνδρομο. Στεφανοπούλου Ε.Χ., Μυριοκεφαλιτακης Ν.Ε. Το μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά. Paediatrici 2009 ;72:274-282

Στην παχυσαρκία παρατηρείται αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών που παράγονται από τα λιποκύτταρα, όπως TNF- α , IL -6, IL -8, IL-10, IL-17 (Εικόνα 24). Στην παραγωγή των παραγόντων αυτών συμμετέχουν και τα μακροφάγα, τα οποία προσελκύονται στον λιπώδη ιστό από τους χημειοτακτικούς παράγοντες που εκκρίνουν τα λιποκύτταρα. Έχει διαπιστωθεί ότι τα λιποκύτταρα του σπλαγχνικού λίπους εκκρίνουν μεγαλύτερα ποσά χημειοτακτικών παραγόντων από ό,τι τα λιποκύτταρα του υποδόριου λίπους. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν ηπατικά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οξείας φάσης, όπως το ινωδογόνο, η CRP και το αμυλοειδές ορού. Η CRP επάγει τη σύνθεση κυτταροκινών, διακυτταρικών μορίων σύνδεσης και ιστικών παραγόντων στα μονοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, παρέχοντας έναν πιθανό συνδετικό κρίκο μεταξύ της θρόμβωσης και της φλεγμονής. Οι μοριακοί μηχανισμοί της επίδρασης της CRP στην έκφραση του υποδοχέα της ινσουλίνης είναι υπό διερεύνηση, όπως και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη (Εικόνα 25) [148,149].



Εικόνα 25. Ο ρόλος της φλεγμονώδους αντίδρασης στο μεταβολικό σύνδρομο Στεφανοπούλου ΕΧ, Μυριοκεφαλιτακής ΝΕ. Το μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά. Paediatrici 2009 ;72:274-282

Από μελέτες προκύπτει ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του ΣΑΑΥ και του μεταβολικού συνδρόμου σε ενήλικους, που είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία, αν και η παχυσαρκία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κίνδυνου και για το ΣΑΑΥ και για το μεταβολικό σύνδρομο [58,59,150,151]. Στα παιδιά η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μεταβολή στα λιπίδια του ορού (αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας) καθορίζονται κυρίως από το βαθμό παχυσαρκίας, ενώ η συμβολή του ΣΑΑΥ δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς [70,153, 154, 155, 156,157].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου θα μπορούσε να είναι ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά την ενηλικίωση. Θετική συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με το ΣΑΑΥ, ανεξάρτητη από την παχυσαρκία, έχει καταδειχθεί σε ενήλικους [58,59]. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας, η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η απελευθέρωση ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α), καθώς και τα άμεσα αποτελέσματα της υποξαιμίας στην ρύθμιση της γλυκόζης έχουν προταθεί

ως πιθανές παθοφυσιολογικές συνδέσεις μεταξύ του συνδρόμου διαταραχής της αναπνοής του ύπνου και της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης [151]. Η επίμονη υπερινσουλιναιμία δεν είναι καλόηθες βιολογικό φαινόμενο. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού όχι μόνο συμβάλλει στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει την έκφραση λεπτίνης και να διευκολύνει έτσι την ανάπτυξη ενός φαύλου κύκλου με επιδείνωση της παχυσαρκίας, της υπέρτασης και της διαταραχής της αναπνοής του ύπνου.

16. Ανεπαρκής θρέψη σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου

Ενώ η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΑΑΥ στα παιδιά, ωστόσο η ανεπαρκής θρέψη έχει παρατηρηθεί συχνά σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που έχουν ως αίτιο του ΣΑΑΥ την υπερτροφία του λεμφαδενικού ιστού στον ανώτερο αεραγωγό. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε ανεπαρκή αύξηση είναι πολλαπλοί. Περιλαμβάνουν τη φτωχή πρόσληψη θερμίδων, την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας κατά τη διάρκεια του ύπνου, λόγω υψηλού έργου αναπνοής και την μειωμένη έκκριση ινσουλινοειδούς παράγοντα αύξησης (insulin-like growth factor-1, IGF-1). Τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν έντονη σωματική αύξηση μετά την αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών [160]. Μια πρόσφατη μελέτη κατέγραψε επίσης αύξηση των επιπέδων του IGF-1 μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ. Ενδεχομένως, η έκκριση αυξητικής ορμόνης εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια του ύπνου και στο 70% η απελευθέρωση νυχτερινών ώσεων ορμονών συνδέονται με τον REM ύπνο. Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ η έκκριση αυξητικής ορμόνης είναι μειωμένη λόγω του κατακερματισμού του ύπνου με συνέπεια μείωση του σταδίου REM [160].

17. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου

Αυξημένη συχνότητα νευροαναπτυξιακών διαταραχών έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Στις διαταραχές αυτές πιθανώς συμβάλλουν τα επεισόδια υποξίας, καθώς και ο κατακερματισμός του ύπνου που παρατηρούνται σε παιδιά με άπνοιες. Συγκεκριμένα, τα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι δυνατόν να παρουσιάζουν μειωμένη προσοχή, μνήμη, ικανότητα μάθησης, ελαττωμένη σχολική επίδοση και προβληματική συμπεριφορά (υπερκινητικότητα, παρορμητικότητα). Επίσης, λιγότερο συχνά παρατηρούνται πρωινή υπνηλία και επιθετική συμπεριφορά [163-165]. Μελέτες σε παιδιά από το γενικό πληθυσμό έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα CRP στα παιδιά με ροχαλητό συσχετίζονται με μειωμένη απόδοση σε δοκιμασίες που ελέγχουν τις γνωσιακές λειτουργίες. Κατά συνέπεια, όταν αξιολογείται το μέγεθος της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης σε παιδιά με ΣΑΑΥ, τα πρωινά επίπεδα CRP μπορούν ενδεχομένως να

χρησιμοποιηθούν ως πιθανός δείκτης κινδύνου για ελλείμματα στις γνωσιακές λειτουργίες [166].

Το 1981 σε μελέτη του Guillemínault, 76% των παιδιών με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου παρουσίαζαν διαταραχές συμπεριφοράς, 42% ήταν υπερκινητικά και 16% είχαν κακές επιδόσεις στο σχολείο [167]. Ο Ali και συνεργάτες, διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με καθ'έξιν ρεγχασμό παρουσίαζαν συχνότερα από την ομάδα μαρτύρων ημερήσια υπνηλία και υπερκινητικότητα [168]. Ο Weissbluth και συνεργάτες, ανίχνευσαν διπλάσια συχνότητα ρεγχασμού, στοματικής και εργώδους αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου σε μαθητές που παρουσίαζαν προβλήματα συμπεριφοράς ή είχαν κακή σχολική επίδοση έναντι της ομάδας ελέγχου. Ο Chervin και συνεργάτες, συνέκριναν τη συχνότητα του καθέξιν ρεγχασμού σε παιδιά με σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής, που παρακολουθούνταν σε παιδοψυχιατρικό ιατρείο και σε παιδιά που προσήλθαν σε γενικό παιδιατρικό ιατρείο [169]. Η συχνότητα του ρεγχασμού ήταν 33%, 11% και 9% αντίστοιχα.

Οι προαναφερθείσες μελέτες αξιολογούν την αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που ροχαλίζουν, συγκρίνοντάς τα με παιδιά χωρίς προβλήματα. Όμως, καμία δεν διαχωρίζει τα παιδιά με ΣΑΑΥ από εκείνα με πρωτοπαθή ρεγχασμό, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατό να ληφθούν ακριβείς πληροφορίες για τη συχνότητα των προβλημάτων συμπεριφοράς και μαθησιακών δυσκολιών στα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ. Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν πολυκαταγραφική μελέτη ή νυχτερινή οξυμετρία για να διαχωρίσουν τα παιδιά με ΣΑΑΥ από εκείνα με πρωτοπαθή ρεγχασμό και να συγκρίνουν τον επιπολασμό των νευροαναπτυξιακών διαταραχών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η Rosen και συνεργάτες ανίχνευσαν διαταραχές συμπεριφοράς ή προβλήματα στο σχολείο. Δεν υπήρχε, όμως, διαφορά ανάμεσα στα παιδιά με ΣΑΑΥ και σε εκείνα με πρωτοπαθές ροχαλητό [170].

Ο Ali και συνεργάτες διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση της επιθετικότητας, της ελλειμματικής προσοχής και της υπερκινητικότητας σε παιδιά με ΣΑΑΥ ή πρωτοπαθές ροχαλητό μετά από αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή [171]. Ο Gozal και συνεργάτες μελέτησαν με νυχτερινή οξυμετρία και διαδερμική μέτρηση της μερικής πίεσης του CO₂ 297 παιδιά που η απόδοσή τους στο σχολείο τα κατέτασσε στο 10% των μαθητών με τις χειρότερες επιδόσεις. Μεγάλο ποσοστό από τους μαθητές αυτούς (18%) είχαν μελέτες ενδεικτικές ύπαρξης ΣΑΑΥ. Η συχνότητα αυτή ήταν 6-9 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη. Η σχολική επίδοση βελτιώθηκε στα παιδιά που είχαν ΣΑΑΥ και αντιμετωπίστηκαν με αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή, ενώ αντίθετα στα παιδιά που δεν χειρουργήθηκαν παρέμεινε η ίδια [172]. Συμπερασματικά, οι μέχρι σήμερα μελέτες δείχνουν ότι το ΣΑΑΥ σχετίζεται με υπερκινητικότητα, ελλειμματική προσοχή και πτωχή σχολική επίδοση.

18. Νυχτερινή ενούρηση

Η νυχτερινή ενούρηση έχει συσχετισθεί με το ΣΑΑΥ. Ο Weider και συνεργάτες μελέτησαν 115 ασθενείς ηλικίας 3-19 ετών που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή ή αδενοτομή με ποικίλες ενδείξεις. Παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των νυχτών με ενουρητικά επεισόδια κατά 66% ένα μήνα μετά την επέμβαση και κατά 76% έξι μήνες μετά. Σε 3 από τα 11 παιδιά που έγινε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου προεγχειρητικά διαπιστώθηκε ΣΑΑΥ. Η ενούρηση υποχώρησε και στα 3 παιδιά μετά την χειρουργική αντιμετώπιση [174]. Στη μελέτη του Brooks και συνεργατών βρέθηκε αυξημένο ποσοστό νυχτερινής ενούρησης σε παιδιά με περισσότερα από ένα αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου συγκριτικά με τα παιδιά με ηπιότερη διαταραχή [175]. Υποχώρηση της νυχτερινής ενούρησης έχει αναφερθεί στα παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και μετά από θεραπεία με εκνέφωμα κορτικοστεροειδών [173].

Η υπέρμετρη παραγωγή ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει προταθεί ως ένας από τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στην εμφάνιση νυχτερινής ενούρησης στα παιδιά με ΣΑΑΥ [176]. Τα επεισόδια της αποφρακτικής άπνοιας σχετίζονται με πολύ αρνητική ενδοθωρακική πίεση, αυξημένη φλεβική επιστροφή και διάταση του δεξιού κόλπου, με έκκριση εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου. Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο αυξάνει την αποβολή νατρίου από τους νεφρούς και τον όγκο των ούρων. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ μειώνει τον όγκο των ούρων, την αποβολή νατρίου και την συγκέντρωση του νατριουρητικού πεπτιδίου, με παράλληλη αύξηση των επιπέδων της ρενίνης και αλδοστερόνης. Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί για να ερμηνεύσει την σχέση της νυχτερινής ενούρησης και του ΣΑΑΥ είναι η αδυναμία αύξησης των επιπέδων της αντιδιουρητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια του ύπνου, με επακόλουθη αύξηση του όγκου των ούρων μέχρι και τέσσερις φορές περισσότερο από τη λειτουργική χωρητικότητα της κύστης.

Η αύξηση της πίεσης στην ουροδόχο κύστη συμμετέχει στην εμφάνιση ενούρησης στα παιδιά με απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, η οποία οφείλεται στην εργώδη αναπνοή ως συνέπεια του αποφραγμένου αεραγωγού, μπορεί να μεταδοθεί και στην κύστη. Με κυστεομετρία έχει προσδιορισθεί ότι η πίεση της κύστης κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να αυξηθεί ως τα 60 cmH₂O, όταν υπάρχει εργώδης αναπνοή λόγω απόφραξης του αεραγωγού, σε σχέση με τη φυσιολογική πίεση των 5cm H₂O.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Θεραπεία του ΣΑΑΥ στα παιδιά

1. Εισαγωγή

Η αντιμετώπιση ενός παιδιού με ΣΑΑΥ εξαρτάται από τους επιβαρυντικούς παράγοντες που έχει, το βαθμό και το είδος της απόφραξης, καθώς και τη συνύπαρξη νευρολογικών ή άλλων ανωμαλιών. Πολλές φορές είναι δύσκολο να αποφασισθεί αν ένα παιδί με ήπιας μορφή ΣΑΑΥ πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία [43,177]. Διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και κυρίως του ΣΑΑΥ είναι η συντηρητική αγωγή, η φαρμακευτική, η χειρουργική ή συνδυασμός τους.

2. Συντηρητική-φαρμακευτική αγωγή

Τα περισσότερα συντηρητικά μέτρα στη θεραπεία του ΣΑΑΥ δεν έχουν αξιολογηθεί. Αποφυγή του καπνού τσιγάρου, αποφυγή αλλεργιογόνων και άλλων ρύπων και θεραπεία της χρόνιας ρινίτιδας μπορεί να είναι χρήσιμα. Στα παχύσαρκα παιδιά πρέπει να χρησιμοποιηθούν στρατηγικές απώλειας βάρους.

Ο ρεγχασμός που σχετίζεται με ρινική απόφραξη μπορεί να αντιμετωπισθεί με χορήγηση στεροειδών ενδορινικά, αλλά αυτή η αγωγή σπανίως αναστρέφει το βαρύ ΣΑΑΥ. Σε μελέτη που έγινε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας σε 109 παιδιά 2 έως 14 ετών που έπασχαν από ήπιο ΣΑΑΥ ή πρωτοπαθή ρεγχασμό χορηγήθηκε ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης. Η χορήγηση ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης για 4 εβδομάδες βελτίωσε τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης και τα συμπτώματα των παιδιών με πρωτοπαθή ρεγχασμό ή ήπιο ΣΑΑΥ [141]. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου πιθανώς οφείλεται στην ύπαρξη υποδοχέων κορτικοστεροειδών στο λεμφικό ιστό του φάρυγγα [139,141].

Σε μια δεύτερη μελέτη, ο Kheirandish και συνεργάτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της αγωγής με ανταγωνιστή υποδοχέα τύπου I των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων (montelukast) μαζί με ενδορινικά κορτικοστεροειδή σε παιδιά με επιμένουσες ήπιες διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή. Οι ασθενείς που έλαβαν για 12 εβδομάδες συνδυαστική θεραπεία είχαν στην επαναληπτική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σημαντική βελτίωση σε όλες τις αναπνευστικές παραμέτρους. Η κλινική αυτή μελέτη υποστηρίζει το ρόλο της φλεγμονής του ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο η οποία και επιμένει μετά τη χειρουργική θεραπεία [46].

Σε μια τρίτη μελέτη ο Goldbatrt και συνεργάτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα αγωγής διάρκειας 16 εβδομάδων με μοντελουκάστη σε 24 παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [136]. Η θεραπεία με μοντελουκάστη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων και μείωση του δείκτη άπνοιας- υπόπνοιας. Τα 16 παιδιά με ήπιες διαταραχές της αναπνοής του ύπνου που δεν έλαβαν θεραπεία δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή των πολυκαταγραφικών ευρημάτων ή του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων κατά τον επανέλεγχο στις 16 εβδομάδες.

3. Χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου

Δύο μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του συμπληρωματικού οξυγόνου στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [178,179]. Η χορήγηση επιπρόσθετου οξυγόνου χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο προσωρινής ανακούφισης σε παιδιά με βαρύ ΣΑΑΥ που ανέμεναν χειρουργική επέμβαση. Το συμπληρωματικό οξυγόνο δεν θα πρέπει όμως να χορηγείται σε ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίς πρώτα να καταγραφούν τυχόν αλλαγές στη PCO₂ (κατάργηση του υποξαιμικού ερεθίσματος στα καρωτιδικά σωματίδια). Πρέπει να σημειωθεί ότι το συμπληρωματικό οξυγόνο δεν αντιμετωπίζει τις παθοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΑΑΥ, όπως η αφύπνιση ή το αυξημένο έργο της αναπνοής.

4. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η πλειονότητα των παιδιών με ΣΑΑΥ παρουσιάζει σημαντική βελτίωση της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού μετά την αφαίρεση των παρίσθμιων αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Η αδενοτομή από μόνη της ίσως δεν είναι αρκετή. Η αδενοτομή και η αμυγδαλεκτομή στον ίδιο χρόνο θεωρείται ότι αποτελούν τη θεραπεία εκλογής και, μάλιστα, είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με την αδενοτομή ή την αμυγδαλεκτομή μεμονωμένα.

Ωστόσο, φαίνεται ότι το ποσοστό που θεραπεύεται από το σύνδρομο μετά τη χειρουργική παρέμβαση κυμαίνεται από 25% μέχρι 80%, ανάλογα με τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ανά μελέτη, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσιάζουν μόνο βελτίωση των συμπτωμάτων. Τα παιδιά εκείνα που φαίνεται να αναπτύσσουν ανθεκτική μορφή του συνδρόμου είναι αυτά που πάσχουν εξ αρχής από σοβαρού βαθμού σύνδρομο, τα παχύσαρκα και, τέλος, τα άτομα με ιστορικό ΣΑΑΥ στο οικογενειακό τους περιβάλλον. Η παχυσαρκία αποτελεί επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα ακόμη και για τα παιδιά που υποβάλλονται σε αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή και γιατί ο έλεγχος του βάρους, ακόμη και μετά το χειρουργείο, θεωρείται καθοριστικός. Είναι ενδιαφέρον ότι, ακόμη και παιδιά με ιδιαίτερες καταστάσεις, όπως σύνδρομο Down ή παχυσαρκία, βελτιώνονται μετά

από αφαίρεση των παρίσθμιων και της φαρυγγικής αμυγδαλής, αν και επιπρόσθετη θεραπεία μπορεί να απαιτηθεί [180].

Πιθανές επιπλοκές της αφαίρεσης των αδenoειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών περιλαμβάνουν: i) αναισθησιολογικές επιπλοκές, όπως δευτερογενής καταστολή του αναπνευστικού, λόγω αναλγητικών και αναισθητικών και ii) άμεσα μετεγχειρητικά προβλήματα, όπως πόνος, και αιμορραγία. Επιπλοκές από το αναπνευστικό, όπως οίδημα στους ανώτερους αεραγωγούς ή μετα-αποφρακτικό πνευμονικό οίδημα, έχουν αναφερθεί στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Μετεγχειρητικές επιπλοκές παρατηρούνται στο 16-27% των παιδιών με ΣΑΑΥ. Στα μεγάλου κινδύνου παιδιά περιλαμβάνονται τα μικρότερα των 3 ετών, εκείνα με σοβαρό ΣΑΑΥ, και παιδιά με ειδικές ανάγκες. Οι μεγάλου κινδύνου ασθενείς πρέπει να νοσηλεύονται κατά το επόμενο 24ωρο μετά από τη χειρουργική επέμβαση και να ελέγχονται συνεχώς με οξύμετρο. Είναι σκόπιμη η επανάληψη της πολυκαταγραφικής μελέτης 6–8 εβδομάδες μετά από τη χειρουργική επέμβαση και συστήνεται στους ασθενείς με υψηλό προεγχειρητικό δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ώστε να εξασφαλιστούν πρόσθετοι θεραπευτικοί χειρισμοί για τυχόν σημαντική υπολειμματική νόσο.

Η πλαστική σταφυλής-υπερώας-φάρυγγα (χειρουργική εξαίρεση του πλεονάζοντος φαρυγγικού ιστού) έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ στους ενήλικους, αλλά τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου είναι μικρά. Εμπειρία από αυτή την επέμβαση έχει δημοσιευτεί σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση και μυϊκή υποτονία των ανώτερων αεραγωγών. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε μη επιπλεγμένους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι κρανιοχειρουργικές επεμβάσεις συστήνονται σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές δυσπλασίες [117]. Η χρήση στοματικών προθέσεων δεν έχει αναφερθεί σε παιδιά, διότι πιθανώς να επηρεάσουν την δομική ανάπτυξη του προσώπου.

Σημαντική κρίνεται η συνέχιση της παρακολούθησης των ασθενών που υποβάλλονται σε οποιαδήποτε χειρουργική θεραπεία για ΣΑΑΥ. Βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τον ακριβή χρόνο της μετεγχειρητικής επανεκτίμησης δεν είναι διαθέσιμα. Συστήνεται η παρέλευση 6 έως 8 εβδομάδων μετά το χειρουργείο μέχρι την επανεκτίμηση, προκειμένου να εξασφαλιστεί αρκετό χρονικό διάστημα για την ανάρρωση και την αναδιαμόρφωση του ανώτερου αεραγωγού [181].

5. Συνεχής θετική πίεση στον ανώτερο αεραγωγό

Η συσκευή χορήγησης αέρα συνεχούς θετικής πίεσης (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) αποτρέπει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα στη διάρκεια της εισπνοής προωθώντας με συνεχή θετική πίεση τον εισπνεόμενο αέρα προς τους πνεύμονες, υπερνικώντας τα αποφρακτικά φαινόμενα που εμφανίζονται στην ανώτερη αναπνευστική οδό των ατόμων με ΣΑΑΥ. Επινοήθηκε από τον Sullivan και την ομάδα του το 1981 για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ και αποτέλεσε επαναστατικό θεραπευτικό μέτρο γιατί μέχρι τότε η τραχειοτομία ήταν η μόνη αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Η αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή. Η εφαρμογή της CPAP συνιστάται όταν η αμυγδαλεκτομή-αδενотоμή αντενδείκνυται, όπως ελάχιστος ιστός αδενοειδών εκβλαστήσεων και παρίσθμιων αμυγδαλών ή όταν δεν οδηγεί στην επίλυση των συμπτωμάτων, ειδικά σε παιδιά με σοβαρού βαθμού σύνδρομο και με επιπρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες πριν από το χειρουργείο, όπως η παχυσαρκία και ιδιαίτερα οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και τα νευρομυικά νοσήματα.

Ο μηχανισμός δράσης της CPAP στηρίζεται στη διοχέτευση συνεχούς θετικής πίεσης, αέρα μέσω μιας ρινικής μάσκας έτσι ώστε να διατείνεται ο φάρυγγικός αεραγωγός και να βελτιώνεται η υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα στους πνεύμονες. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία Θώρακα η εφαρμοζόμενη πίεση στους ανώτερους αεραγωγούς πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε να αποκαθιστά τον επαρκή αερισμό και την οξυγόνωση του αίματος (Εικόνα 26).

Η χορήγηση επιπρόσθετου οξυγόνου μπορεί να ανακουφίσει από την υποξαιμία που προκαλεί το ΣΑΑΥ, αλλά δεν είναι δυνατόν να αντιρροπήσει την υποκείμενη απόφραξη. Η εφαρμογή συσκευής CPAP πρέπει να δοκιμάζεται στο παιδί υπό παρατήρηση με πολυπαραγοντική μελέτη ύπνου, ώστε να διαπιστώνεται άμεσα ότι είναι αποτελεσματική η χρήση της και ότι συμβάλλει στον περιορισμό των συμπτωμάτων. Επιπλέον, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της προσωπίδας ώστε να εφαρμόζει κατάλληλα στο πρόσωπο του παιδιού καθώς αυτό, αναπτύσσεται. Αρκετοί ασθενείς έχουν αρχικά δυσκολία να κοιμηθούν διατηρώντας το στόμα τους κλειστό και επίσης δυσκολεύονται να εκπνεύσουν συναντώντας αντίσταση από το ρεύμα του πεπιεσμένου αέρα.

Η συσκευή χορήγησης αέρα συνεχούς θετικής πίεσης είναι μια μακροπρόθεσμη θεραπεία και απαιτεί συχνή αξιολόγηση από τους γιατρούς για την αποτελεσματικότητά της. Η επιλογή κατάλληλης μάσκας τα τελευταία χρόνια είναι πιο εύκολη, αφού κυκλοφορούν στο εμπόριο ειδικά σχεδιασμένα μοντέλα για όλες τις ηλικίες, αλλά και για παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, γεγονός το οποίο βελτιώνει την συμμόρφωση των μικρών ασθενών και μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών.



Εικόνα 26. Η συσκευή χορήγησης αέρα συνεχούς θετικής πίεσης (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) αποτρέπει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα στη διάρκεια της εισπνοής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Σκοπός και υπόθεση της διατριβής

Τα προβλήματα της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου έχουν γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία 30 χρόνια. Η συνειδητοποίηση ότι ο ρεγχασμός δεν έχει απλώς δυσάρεστες συνέπειες για την ποιότητα ζωής του ασθενούς, αλλά μπορεί επίσης να σχετίζεται με πολλές παθολογικές καταστάσεις έδωσε αφορμή για πολυάριθμες μελέτες και καλύτερη γνώση του θέματος αυτού.

Όπως αναφέρθηκε με λεπτομέρειες στο Γενικό Μέρος της παρούσης διατριβής, τα τελευταία χρόνια αρκετοί ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου στους ενηλίκους σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων. Ακόμη και η μέτρια αύξηση του δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας στους ενηλίκους προδιαθέτει στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, ισχαιμίας του μυοκαρδίου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [55,57,59-61,79,84].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι, όμοια με τους ενήλικες, οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία κινητοποιούν μηχανισμούς που ενδεχομένως αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου [55,63,64,65,69,70,84,133,152,157]. Η αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, η μη ελάττωσή της στη διάρκεια της νύκτας ή ακόμα και η επίμονη αύξηση των επιπέδων της όλο το 24ωρο είναι γνωστές συνέπειες του ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία. Άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι συνδέουν το ΣΑΑΥ με τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι ενδεχομένως το οξειδωτικό stress, τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, CRP και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης [62,65,66,67,70,152].

Η υπόθεση της παρούσας διατριβής είναι ότι τα επίπεδα ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης είναι αυξημένα μετά την πρωινή αφύπνιση σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν την νυκτερινή κατάκλιση σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.

Οι σκοποί της διατριβής περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- 1) Να περιγραφεί η διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο σε παιδιά με ροχαλητό και ειδικότερα τα επεισόδια υποξαιμίας και αφυπνίσεων τα οποία συνοδεύουν τη διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.
- 2) Να μετρηθούν τα επίπεδα ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης σε παιδιά με ΣΑΑΥ πριν τη βραδινή κατάκλιση και μετά την πρωινή αφύπνιση.
- 3) Να γίνει συσχέτιση της μεταβολής των επιπέδων αυτών, αλλά και των πρωινών τιμών τους με δείκτες βαρύτητας του ΣΑΑΥ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ασθενείς της διατριβής

1. Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 3 φάσεις:

Φάση 1: πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων ινωδογόνου (πρώτη ομάδα ασθενών)

Φάση 2: πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων CRP (δεύτερη ομάδα ασθενών)

Φάση 3: πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων ινσουλίνης (τρίτη ομάδα ασθενών)

Η κάθε φάση διήρκεσε 12 περίπου μήνες (συνολικά περίπου 36 μήνες). Μελετήθηκαν παιδιά τα οποία παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για περαιτέρω έλεγχο και αντιμετώπιση συμπτωμάτων αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο (καθ'έξιν ρεγχασμό, άπνοιες, εργώδη αναπνοή στον ύπνο), τα οποία ήταν παρόντα για τουλάχιστον 6 μήνες.

Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- 1) ηλικία 2-14 ετών
- 2) καθ'έξιν ρεγχασμός συχνότερα από 3 νύχτες ανά εβδομάδα για τουλάχιστον 6 μήνες.

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν τα εξής:

- 1) ιστορικό νευρομυϊκών, γενετικών, κρανιοπροσωπικών διαταραχών
- 2) καρδιαγγειακά νοσήματα
- 3) σακχαρώδης διαβήτης
- 4) συμπτώματα λοίμωξης ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού
- 5) συμπτώματα ή σημεία άλλης οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου.

2. Λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση

Λήφθηκε ιατρικό ιστορικό για την παρούσα κατάσταση υγείας του παιδιού, καθώς και το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του, με τη βοήθεια κατάλληλα σχεδιασμένου ερωτηματολογίου. Το ερωτηματολόγιο παρουσιάζεται στο τέλος του κεφαλαίου. Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με ένα ναι ή όχι ή με επιλογή από κλίμακα δύο ή περισσότερων βαθμίδων (Πίνακας 1). Οι γονείς ρωτήθηκαν αν παρατηρούν στο παιδί τους κατά τη διάρκεια της ημέρας αναπνοή από το στόμα, ένρινη ομιλία, ρινική συμφόρηση ή καταρροή. Καταγράφηκε η εντύπωση των γονέων όσον αφορά στην ύπαρξη νευρογνωσιακών διαταραχών (υπερκινητικότητα, υπνηλία, μαθησιακές δυσκολίες). Επίσης στο ερωτηματολόγιο συμπεριλήφθηκαν ερωτήσεις σχετικές με συμπτώματα διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου τους τελευταίους έξι μήνες: συχνότητα ρεγχασμού, δυσχέρεια της αναπνοής ή παρουσία απνοιών, ανήσυχος ύπνος και αυξημένη εφίδρωση στη διάρκειά του και ύπαρξη σημείων αναπνευστικής δυσχέρειας (εισολκές μεσοπλεύριων διαστημάτων, αναπέταση ρινικών πτερυγίων).

Από το ατομικό αναμνηστικό οι γονείς ρωτήθηκαν αν το παιδί έχει ιστορικό παθήσεων του κατώτερου αναπνευστικού (βρογχολίτιδα, βρογχικό άσθμα) ή προηγηθείσα αδενοτομή ή αμυγδαλεκτομή. Από το οικογενειακό αναμνηστικό διερευνήθηκε αν οι συγγενείς πρώτου βαθμού του παιδιού παρουσιάζουν ρεγχασμό ή υποβάλλονται σε κάποια θεραπεία λόγω διαταραχών της αναπνοής του ύπνου (π.χ. CPAP).

Κατά την εξέταση της στοματικής κοιλότητας εκτιμήθηκε το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών. Το μέγεθος των αμυγδαλών βαθμολογήθηκε από 1+ έως +4. Χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κλίμακα:

1+: οι αμυγδαλές βρίσκονται μόλις έξω από τους αμυγδαλικούς βόθρους αποφράσσοντας λιγότερο από το 25% του εύρους του αεραγωγού

2+: οι αμυγδαλές είναι άμεσα ορατές και περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού κατά 25-50%

3+: οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού κατά 50-75%

4+: οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού περισσότερο από 75%

Μέγεθος αμυγδαλών μεγαλύτερο του 2+ χαρακτηρίστηκε ως υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών [1].

Σε όλα τα παιδιά μετρήθηκε το ύψος, το βάρος και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος με βάση τον τύπο:

$$\Delta\text{ΜΣ} = \text{Βάρος Σώματος (kg)} / \text{Υψος Σώματος (m}^2\text{)}$$

Ο σχετικός δείκτης μάζας σώματος [(απόλυτη τιμή/τιμή στην 50η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο)X100], υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας καμπύλες αναφοράς για τη σωματική αύξηση προκειμένου να διορθωθεί ο δείκτης μάζας για το φύλο και την ηλικία [185]. Επίσης, υπολογίστηκε το z-score του δείκτη μάζας σώματος.

Μετρήθηκε τρεις φορές η αρτηριακή πίεση με την ταλαντωσιμετρική (oscillometric) μέθοδο (Dinamap Pro 100; Critikon; Tampa, Florida, USA) και υπολογίστηκε η μέση τιμή σύμφωνα με τις οδηγίες του National High Blood Pressure Education Program (USA) [186]. Για να ελεγχθεί η επίδραση της ηλικίας, του φύλου και του ύψους στην αρτηριακή πίεση, υπολογίστηκε ο δείκτης αρτηριακής πίεσης:

$$\text{δείκτης αρτηριακής πίεσης} = [(\text{μετρηθείσα τιμή} - \text{τιμή στην 95η εκατοστιαία θέση}) \times 100] / \text{τιμή στην 95η εκατοστιαία θέση}.$$

Η τιμή της 95^η εκατοστιαίας θέσης βασίστηκε σε φυσιολογικές τιμές από το National High Blood Pressure Education Program [77,80,186].

Πίνακας1: Έντυπο ιστορικού και κλινικής εξέτασης που συμπληρώθηκε για όλους τους ασθενείς της μελέτης

A. Δημογραφικά στοιχεία

1. Ημερομηνία
2. Ημερομηνία γέννησης
3. Ηλικία
4. Φύλο
α. αγόρι
β. κορίτσι

B. Ατομικό ιατρικό ιστορικό

5. Διάγνωση βροχιολίτιδας,συριγμού,βρογχικού άσθματος α.Ναι β.Οχι
6. Χρήση βρογχοδιασταλτικών τώρα ή στο παρελθόν α.Ναι β.Οχι
7. Βήχας >10 μέρες που συνοδεύει κρυολόγημα α.Ναι β.Οχι
8. Κλινική υποψία νόσου κατώτερων αεραγωγών (εάν 5 ή 6 ή 7=1) α.Ναι β.Οχι
9. Ιστορικό εκζέματος α.Ναι β.Οχι
10. Διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας από ειδικό α.Ναι β.Οχι
11. Διάγνωση υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων από ειδικό α.Ναι β.Οχι
12. Αποφραγμένη μύτη για περισσότερο από 3 μήνες κατά το τελευταίο 6μηνο
α .Ναι β.Οχι
13. Αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της ημέρας α.Ναι β.Οχι
Για πόσους μήνες /έτος.....
14. Αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της νύχτας α.Ναι β.Οχι
Αν ναι, για πόσους μήνες / χρόνο.....
15. Ιστορικό ύποπτο για χρόνια ρινίτιδα (10,11,12,13 ή 14=1) α.Ναι β.Οχι
16. Ιστορικό ύποπτο για ατοπία (εάν 8,9 ή 15=1) α.Ναι β.Οχι
17. Μεγάλες αμυγδαλές (διάγνωση από ειδικό) α.Ναι β.Οχι
18. Αδενοτομή α.Ναι β.Οχι
19. Αμυγδαλεκτομή α.Ναι β.Οχι
20. Παθητικό κάπνισμα α.Ναι β.Οχι
21. Ιστορικό χρόνιας νευρομυϊκής διαταραχής (μυϊκή δυστροφία, επιληψία, Arnold-Chiari, εγκεφαλική παράλυση κ.ά.) α.Ναι β.Οχι
22. Σύνδρομο που περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες α.Ναι β.Οχι

23. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί το παιδί σας με ρινίτιδα.....
24. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί το παιδί σας με μέση ωτίτιδα.....
25. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί το παιδί σας με αμυγδαλίτιδα.....
26. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί το παιδί σας με βρογχολίτιδα ή βρογχίτιδα.....
27. Χρόνιο νόσημα του αναπνευστικού εκτός από άσθμα α.Ναι β.Οχι
28. Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες (>3/6 μήνες ή >6/έτος) α.Ναι β.Οχι
29. Το παιδί σας λαμβάνει κάποια φαρμακευτική αγωγή
30. Οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα υγείας α.Ναι β.Οχι

Γ. Οικογενειακό ιστορικό

31. Ροχαλίζει ο πατέρας ; α.Ναι β.Οχι
32. Ροχαλίζει η μητέρα ; α.Ναι β.Οχι
33. Ροχαλίζουν τα αδέλφια ; α.Ναι β.Οχι
34. Πατέρας υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ α.Ναι β.Οχι
35. Μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ α.Ναι β.Οχι
36. Αδέρφια υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ α.Ναι β.Οχι
37. Πατέρας: αδενοειδεκτομή α.Ναι
β.Οχι
38. Μητέρα: αδενοειδεκτομή α.Ναι
β.Οχι

39. Αδέρφια: αδενοειδεκτομή α.Ναι
β.Οχι
40. Πατέρας: ιστορικό άσθματος α.Ναι β.Οχι
41. Μητέρα: αδενοτομή α.Ναι β.Οχι
42. Αδέρφια:ιστορικό άσθματος α.Ναι β.Οχι
43. Πατέρας:Αλλεργική ρινίτιδα α.Ναι β.Οχι
44. Μητέρα:Αλλεργική ρινίτιδα α.Ναι β.Οχι
45. Αδέρφια:Αλλεργική ρινίτιδα α.Ναι β.Οχι

Δ. Εκτίμηση κινδύνου για ΣΑΑΥ

46. Εργώδης αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου

0=ποτέ

1= μόνο με κρυολόγημα ή λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα

2= τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα

3= κάθε βράδυ

47. Σταματά η αναπνοή του παιδιού σας κατά τη διάρκεια του ύπνου α.Ναι β.Οχι

48. Ροχαλίζει το παιδί κατά τη διάρκεια του ύπνου

0= ποτέ

1= με κρυολόγημα ή λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα

2= τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα

3= κάθε βράδυ

Ε. Συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ

49. Ανήσυχος ύπνος

α=Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα)

β=Όχι (μια φορά την εβδομάδα)

50. Αφυπνίσεις

α.Ναι β.Όχι

51. Εφιάλτες

α.Ναι β.Όχι

52. Έντονη εφίδρωση κατά τη διάρκεια του ύπνου

α.Ναι β.Όχι

53. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση του δασκάλου)

α.Ναι β.Όχι

54. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση των γονέων)

α.Ναι β.Όχι

55. Υπερκινητικότητα (εντύπωση του δασκάλου)

α.Ναι β.Όχι

56. Υπερκινητικότητα στο σπίτι (εντύπωση των γονέων)

α.Ναι β.Όχι

57. Έχει το παιδί σας υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας

α.Ναι β.Όχι

58. Παίρνει ο ύπνος το παιδί στο σχολείο

α.Ναι β.Όχι

59. Αποκοιμείται το παιδί όταν βλέπει τηλεόραση

α.Ναι β.Όχι

60.Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη νύχτα (σε ώρες).....

61.Συνολική διάρκεια ύπνου κατά την ημέρα (σε ώρες).....

62. Ιστορικό νυχτερινής ενούρησης

0=ποτέ

1=<από μια φορά την εβδομάδα

2=τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα

3=κάθε βράδυ

ΣΤ.Φυσική εξέταση

63. Βάρος σε Kg.....

64. Ύψος σε cm.....

65. Δείκτης μάζας σώματος.....

66. Ρινική συμφόρηση α.Ναι β.Οχι

67. Στοματική αναπνοή α.Ναι β.Οχι

68. Θολωτή υπερώα α.Ναι β.Οχι

69. Μέγεθος αμυγδαλών:

1+ οι αμυγδαλές αποφράσσουν λιγότερο από το 25% του εύρους του αεραγωγού

2+ οι αμυγδαλές είναι άμεσα ορατές και περιορίζουν το εύρος

του αεραγωγού κατά 25-50%

3+ οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού κατά 50-75%

4+ οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού περισσότερο από 75%

70. Αρτηριακή πίεση πριν την κατάκλιση.....

71. Αρτηριακή πίεση μετά την αφύπνιση.....

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

1. Τεχνικές λεπτομέρειες

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στην παρούσα διατριβή υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου προκειμένου να εκτιμηθεί η βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια της νύκτας. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τα παιδιά συνοδεύονταν από τους γονείς τους και η μελέτη επιβλεπόταν από την υποψήφια διδάκτορα καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου. Η ώρα του ύπνου και της αφύπνισης καθορίστηκε από τις συνήθειες των παιδιών και η πολυκαταγραφική μελέτη τερματίστηκε με την πρωινή αφύπνιση. Μια σειρά από παραμέτρους μετρήθηκαν και καταγράφησαν από το υπολογιστικό σύστημα πολυπνογραφίας (Alice 3; Healthdyne, Marietta, GA) κατά τη διάρκεια της νύκτας.

I. Στάδια ύπνου και αναγνώριση των αφυπνίσεων

Για την αναγνώριση των σταδίων του ύπνου και των αφυπνίσεων χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός πληροφοριών από:

- 1) ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
- 2) ηλεκτροοφθαλμογράφημα (κινήσεις οφθαλμών)
- 3) ηλεκτρομυογράφημα της υπογενείου χώρας.

Τα στάδια, η αρχιτεκτονική του ύπνου και οι αφυπνίσεις αναλύθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Διαταραχών Ύπνου [9]. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα τριών απαγωγών (C3/A2, C4/A1 και O1/A2) καταγράφηκε μέσω αργυρών ηλεκτροδίων επικολλημένων στο τριχωτό της κεφαλής των παιδιών. Το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (HOG) κατέγραψε τις μεταβολές των δυναμικών που παράγονταν κατά τη σύσπαση των μυών του οφθαλμικού βολβού. Τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν στην περιοχή των έξω κανθών των δύο οφθαλμών. Το ηλεκτρομυογράφημα της υπογενείου περιοχής (ΗΜΓ) πραγματοποιήθηκε διαμέσου ενός ζεύγους ηλεκτροδίων που επικολλήθηκαν στην περιοχή του υπογενείου μυός. Το ηλεκτροοφθαλμογράφημα και το ηλεκτρομυογράφημα χρησιμοποιήθηκαν για την αναγνώριση του ύπνου REM.

II. Αναπνευστικές παράμετροι.

Μετρήθηκαν και καταγράφηκαν οι κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, η ροή του αέρα από την μύτη και το στόμα (με ανιχνευτή θερμότητας τριών σημείων) και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με παλμικό οξύμετρο (Pulsox7, Minolta, Osaka, Japan). Η πολυκαταγραφική μελέτη τερατίστηκε μετά την τελική αφύπνιση του παιδιού. Ο συνολικός χρόνος του ύπνου μετρήθηκε με βάση τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα και την αναφορά του γιατρού που επέβλεψε τη μελέτη.

2. Ορισμοί και ανάλυση της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Για να χαρακτηριστεί μια εποχή (epoch=30 sec) ύπνου ως REM απαιτείται η καταγραφή συζυγών κινήσεων στο ΗΟΓ και ελάχιστο ηλεκτρικό δυναμικό στο ΗΜΓ της υπογενείου χώρας. Όλος ο υπόλοιπος ύπνος χαρακτηρίζεται ως nonREM και ταξινομείται στα στάδια 1,2,3 και 4.

Ως άπνοια αποφρακτικού τύπου (αποφρακτική άπνοια) χαρακτηρίστηκε η απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα, με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Επειδή τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα από τους ενηλίκους και παρουσιάζουν αποκορεσμούς της αιμοσφαιρίνης ακόμα και με μικρής διάρκειας άπνοια, όλα τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας διάρκειας ίσης ή μεγαλύτερης των 2 αναπνευστικών κύκλων θεωρήθηκαν ως κλινικά σημαντικά [1,2,4].

Ως άπνοια κεντρικού τύπου θεωρήθηκε η παύση της ροής αέρα για 2 τουλάχιστον αναπνευστικούς κύκλους συνοδευόμενη από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 4% ή αφύπνιση. Ως άπνοια μεικτού τύπου ορίστηκαν εκείνα τα επεισόδια παύσης της ροής αέρα τα οποία αποτελούνταν τόσο από κεντρικού τύπου όσο και από αποφρακτικού τύπου στοιχεία. Ως υπόπνοια χαρακτηρίστηκαν επεισόδια ελάττωσης του ηλεκτρικού σήματος της ροής κατά 50% τουλάχιστον, τα οποία συνοδεύθηκαν από αφύπνιση ή αποκορεσμό κατά τουλάχιστον 4%.

Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων ορίστηκε ως ο αριθμός των αφυπνίσεων ανά ώρα συνολικού ύπνου οι οποίες συνοδεύουν επεισόδια απνοιών ή υποπνοιών. Ως δείκτης αποφρακτικών απνοιών ορίστηκε ο αριθμός αποφρακτικών και μεικτών απνοιών ανά ώρα ύπνου. Ως δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (AHI apnea-hypopnea index) ορίστηκε ο αριθμός των επεισοδίων αποφρακτικών και μεικτών απνοιών και υποπνοιών /ώρα ύπνου. Ως δείκτης αποκορεσμών ορίστηκε ο αριθμός των αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 4%. Κατά την ανάλυση της πολυκαταγραφικής μελέτης υπολογίστηκε ο συνολικός χρόνος στη διάρκεια του οποίου ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ήταν μικρότερος του 95% ή 90%. Μετρήσεις του SpO₂ που συνοδεύονταν από αδύναμο σφυγμικό κύμα δεν ελήφθησαν υπ' όψιν [1,2,4].

Για την παρουσία ροχαλητού με δείκτη αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών <2 επεισόδια/ώρα χρησιμοποιήθηκε ο όρος πρωτοπαθές ροχαλητό. Στη βιβλιογραφία έχει παλαιότερα χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά και το όριο του 1 επεισοδίου/ώρα για τον ορισμό του πρωτοπαθούς ροχαλητού. Χρησιμοποιήθηκαν δύο ακόμη υποκατηγορίες του ΣΑΑΥ: ήπιου βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών 2-5 επεισόδια/ώρα, και μέτριου έως σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών >5 επεισόδια/ώρα).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Συλλογή δειγμάτων και εργαστηριακές μέθοδοι

1. Συλλογή δειγμάτων

Φλεβικό αίμα συλλέχθηκε από όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη. Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 8 μμ - 10 μμ πριν την βραδινή κατάκλιση και 8 πμ-10 πμ μετά την πρωινή αφύπνιση. Η πρωινή συλλογή αίματος έγινε μετά από ολονύκτια νηστεία. Το αίμα συλλέχθηκε σε γυάλινους σωλήνες χωρίς αντιπηκτικό και σε άλλους που περιείχαν κιτρικό νάτριο ως αντιπηκτικό. Ακολούθησε η φυγοκέντρηση των δειγμάτων στις 3500 στροφές 1 min για 10 λεπτά. Το αίμα διαχωρίστηκε σε έμμορφα στοιχεία (λευκά, ερυθρά, αιμοπετάλια) και ορό ή πλάσμα. Στη συνέχεια ο ορός και το πλάσμα αποθηκεύθηκαν σε ειδικούς πλαστικούς σωλήνες (erperdoff) και φυλάχθηκαν στους -70° C μέχρι την ολοκλήρωση των εργαστηριακών προσδιορισμών.

2.Εργαστηριακές μέθοδοι

Το ινωδογόνο πλάσματος μετρήθηκε χρησιμοποιώντας μια εμπορικά διαθέσιμη μέθοδο η οποία βασίζεται στην μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική (IL Coagulation Systems, Lexington, MA, USA). Τα επίπεδα CRP ορού προσδιορίστηκαν με τη βοήθεια υψηλής ευαισθησίας ανοσονεφελομετρικής μεθόδου (N High sensitivity CRP, Dade Behring, Marburg, Germany). Το επίπεδο ευαισθησίας της μεθόδου ήταν 0,0175 mg/dl.

Επίσης μετρήθηκαν σε δείγμα ορού τα επίπεδα ινσουλίνης, ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης, και τριγλυκεριδίων (Αναλυτής Olympus Lismeehor, Ireland). Οι τιμές ινσουλίνης καθορίστηκαν με την ανοσολογική μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (electrochemiluminescent immunoassay) σε κατάλληλη συσκευή ανάλυσης (E170, Roche, Mannheim, Germany). Οι συντελεστές μεταβλητότητας της μεθόδου ήταν 5,5% στα 14.5 μU/mL, 5.7% στα 51.0 μU/mL και 4.3% στα 143 μU/mL.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Στατιστική Ανάλυση

1. Διαμόρφωση υπο-ομάδων ασθενών και σύγκριση μεταξύ τους ως προς τα χαρακτηριστικά τους

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2 του Ειδικού Μέρους, η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 3 φάσεις:

Φάση 1: Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων ινωδογόνου (πρώτη ομάδα ασθενών)

Φάση 2: Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων CRP (δεύτερη ομάδα ασθενών)

Φάση 3: Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων ινσουλίνης (τρίτη ομάδα ασθενών)

Και στις 3 φάσεις της μελέτης τα άτομα της κάθε ομάδας ασθενών για τους σκοπούς της στατιστικής ανάλυσης ταξινομήθηκαν σε 3 υπο-ομάδες:

Υπο-ομάδα 1: Ασθενείς με ροχαλητό και $\Delta AY < 2$ επεισόδια /ώρα (πρωτοπαθές ροχαλητό)

Υπο-ομάδα 2: Ασθενείς με ροχαλητό και $\Delta AY 2-5$ επεισόδια/ώρα (ήπια αποφρακτική διαταραχή αναπνοής στον ύπνο)

Υπο-ομάδα 3: Ασθενείς με ροχαλητό και $\Delta AY > 5$ επεισόδια/ώρα (μέτρια–σοβαρή αποφρακτική διαταραχή αναπνοής στον ύπνο)

Τα άτομα της κάθε υπο-ομάδας συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς: την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, την παρουσία συμπτωμάτων αποφρακτικής διαταραχής αναπνοής στον ύπνο, καθώς και τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Για τη σύγκριση των υπο-ομάδων ως προς ποσοτικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία one-way ANOVA (Analysis of variance). Εφόσον διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 υπο-ομάδων ως προς κάποιο ποσοτικό χαρακτηριστικό ακολούθησε το post-hoc test LSD προκειμένου να ανιχνευθούν τα ζεύγη υπο-ομάδων στα οποία εντοπιζόταν η διαφορά. Η σύγκριση των 3 υπο-ομάδων ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά έγινε με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 .

2. Σύγκριση υπο-ομάδων ως προς τις μελετώμενες παραμέτρους της μελέτης (outcome measures)

Οι μελετώμενες μεταβλητές ήταν οι βραδινές και πρωινές τιμές ινωδογόνου, CRP, και ινσουλίνης. Έγιναν οι ακόλουθες συγκρίσεις:

1) Οι πρωινές και βραδινές τιμές συγκρίθηκαν κατά υπο-ομάδα με τη βοήθεια t-test για σύγκριση κατά ζεύγη (paired t-test).

2) Υπολογίσθηκε το ποσοστό της μεταβολής του ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης στη διάρκεια της νύκτας. Στη συνέχεια συγκρίθηκαν οι 3 υπο-ομάδες ως προς το ποσοστό μεταβολής του ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης. Επειδή οι τιμές μεταβολής ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης δεν είχαν κανονική κατανομή για τη σύγκριση των 3 ομάδων παιδιών χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμή Kruskal-Wallis.

3. Συσχέτιση τιμών ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης

Έγινε συσχέτιση των % μεταβολών του ινωδογόνου, με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης χρησιμοποιώντας τη μη παραμετρική μέθοδο Spearman's. Ο σχετικός δείκτης μάζας σώματος χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να διορθωθεί η απόλυτη τιμή του δείκτη μάζας σώματος.

Επιπλέον, για τις πρωινές τιμές CRP και ινσουλίνης ελέγχθηκε η συσχέτισή τους με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson's. Για να ανιχνευθούν σημαντικές προγνωστικές παράμετροι των πρωινών τιμών CRP και ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική εξάρτηση. Στο μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης εξαρτημένη μεταβλητή ήταν η πρωινή τιμή CRP ή ινσουλίνης και ανεξάρτητες μεταβλητές η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος και διαδοχικά ένας από τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (δείκτης απνοιών-υποπνοιών ή ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης στη διάρκεια του ύπνου). Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago Illinois, USA)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Αποτελέσματα I:

Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων ινωδογόνου σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

1.Εισαγωγή

Σε μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας [127] μετρήθηκαν τα πρωινά επίπεδα ινωδογόνου σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και βρέθηκε ότι οι τιμές ινωδογόνου είναι υψηλότερες στα παιδιά με ΣΑΑΥ απ' ό,τι στους υγιείς μάρτυρες. Ένας από τους στόχους της παρούσας διατριβής ήταν να συγκριθούν οι βραδινές με τις πρωινές τιμές του ινωδογόνου σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο ποικίλης βαρύτητας προκειμένου να επιβεβαιωθεί το ότι τα αυξημένα πρωινά επίπεδα είναι αποτέλεσμα της άπνοιας στον ύπνο.

2. Χαρακτηριστικά ασθενών

Εβδομήντα παιδιά με ιστορικό ροχαλητού που παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου για την πραγματοποίηση πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου συμμετείχαν στην πρώτη φάση της παρούσας διατριβής (Πίνακας 2). Ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες.

Εικοσιπέντε παιδιά με μέση ηλικία $8,5 \pm 3,1$ έτη είχαν πρωτοπαθές ροχαλητό με $\Delta AY < 2$ επεισόδια/ώρα και από αυτά 9 (36%) ήταν κορίτσια. Τα παιδιά αυτής της ομάδας είχαν σε μεγάλο ποσοστό ρινική συμφόρηση και στοματική αναπνοή (96%).

Είκοσι έξι παιδιά με μέση ηλικία $6,5 \pm 2,5$ έτη (50% κορίτσια) είχαν ήπιου βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΔAY 2-5 επεισόδια/ώρα). Τα παιδιά αυτής της ομάδας είχαν όλα στοματική αναπνοή, ενώ ρινική συμφόρηση παρατηρήθηκε σε 17 παιδιά (65,4%). Στην ομάδα αυτή 13 παιδιά (50%) είχαν έκθεση σε παθητικό κάπνισμα.

Με μέτριου-σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο ($\Delta AY > 5$ επεισόδια/ώρα) συμπεριλήφθηκαν 19 παιδιά, 8 (42,19%) από τα οποία ήταν κορίτσια. Η μέση ηλικία τους ήταν $5,1 \pm 2$ έτη, ενώ σχεδόν όλα εμφάνισαν

στοματική αναπνοή (100%) και ρινική συμφόρηση (94,7%). Η μεγάλη πλειονότητα των ατόμων της ομάδας αυτής (73,7%) εμφάνισε υπερτροφία παρισθμίων αμυγδαλών. Τα χαρακτηριστικά όλων των παιδιών κατά ομάδα συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και τη συχνότητα συμπτωμάτων διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο

	Πρωτοπαθές ροχαλητό N = 25	Ήπια διαταραχή αναπνοής N = 26	Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής N = 19
Ηλικία, * έτη	8,5 ± 3,1	6,5 ± 2,5	5,1 ± 2
Φύλο: κορίτσια (%)	9 (36%)	13 (50%)	8 (42,1%)
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	19,7 ± 4,7	18,3 ± 2,7	17,7 ± 3,5
Ροχαλητό > 3 νύκτες/εβδομάδα (%)	25 (100)	26 (100)	19 (100)
Αναφερόμενες άπνοιες (%)	5 (20)	6 (23,1)	10 (52,6)
Ρινική συμφόρηση (%)	20 (80)	17 (65,4)	18 (94,7)
Στοματική αναπνοή (%)	24 (96)	26 (100)	19 (100)
Παθητικό κάπνισμα (%)	11 (44)	13 (50)	8 (42,1)
Αμυγδαλές >2+	12 (48)	16 (61,5)	14 (73,7)

(%)			
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	94,4 ± 10,3	94,8 ± 9,4	97,4 ± 12,8
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	57 ± 9	57,9 ± 9,7	62,2 ± 9,3

* $p < 0.001$: υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη σύγκριση της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα πρωτοπαθούς ροχαλητού ως προς την ηλικία. Οι άλλες παράμετροι δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

3. Ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης

Οι τρεις ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Η ομάδα των παιδιών με τη μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο είχε τον υψηλότερο δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($2,7 \pm 1,6$ επεισόδια/ώρα). Επιπλέον, η ίδια ομάδα είχε το μεγαλύτερο δείκτη αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης ($14,2 \pm 12,2$ επεισόδια/ώρα).

Πίνακας 3. Συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως προς τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

	Πρωτοπαθές ροχαλητό N = 25	Ήπια διαταραχή αναπνοής N = 26	Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής N = 19
Δείκτης απνοιών- υποπνοιών* (επεισόδια/ώρα)	$1,1 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,9$	$14,3 \pm 11,3$
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων* (επεισόδια/ώρα)	$0,5 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,6$	$2,7 \pm 1,6$
Δείκτης αποκορεσμών ($>4\%$), * επεισόδια/ώρα	$0,9 \pm 0,7$	$2,7 \pm 1,1$	$14,2 \pm 12,2$
Ελάχιστος Sp της Hb σε οξυγόνο* (%)	$91,1 \pm 1,9$	$89,6 \pm 2,1$	$82,5 \pm 6,4$
Ποσοστό ύπνου με Sp Hb $<95\%$ * (%)	$0,41 \pm 0,35$	$1,3 \pm 1,3$	$9,6 \pm 11,3$

* $p < 0,001$ υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη σύγκριση της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα με ήπια διαταραχή, καθώς και με την ομάδα πρωτοπαθούς ροχαλητού ως προς τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

Αντίθετα, η ομάδα του πρωτοπαθούς ροχαλητού είχε το μικρότερο ποσοστό ύπνου με κορεσμό της αιμοσφαιρίνης $<95\%$. Οι συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως

προς τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

4. Συγκρίσεις ομάδων ως προς τα επίπεδα ινωδογόνου

Σε κάθε ομάδα συγκρίθηκαν τα πρωινά επίπεδα ινωδογόνου με τα βραδινά. Για τις συγκρίσεις πρωινών ως προς τα βραδινά επίπεδα ινωδογόνου μέσα στην ίδια ομάδα, λόγω του ότι συγκρίθηκαν δύο ομάδες με ποσοτικά χαρακτηριστικά με κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε το t-test για ζευγαρωτά δείγματα. Διαπιστώθηκε ότι στις ομάδες με ήπια ή μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής τα πρωινά επίπεδα ινωδογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα βραδινά (Πίνακας 4 και Εικόνα 1). Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα πρωινά και βραδινά επίπεδα ινωδογόνου στην ομάδα του πρωτοπαθούς ροχαλητού.

Επιπλέον, οι 3 ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς το ποσοστό μεταβολής του ινωδογόνου το πρωί σε σχέση με το βράδυ:

% ποσοστό μεταβολής ινωδογόνου = (πρωινή τιμή ινωδογόνου - βραδινή τιμή ινωδογόνου) / βραδινή τιμή ινωδογόνου × 100

Επειδή συγκρίναμε τρεις ομάδες με ποσοτικά χαρακτηριστικά και η κατανομή της % μεταβολής του ινωδογόνου δεν ήταν κανονική σε καμία από τις ομάδες μελέτης, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal-Wallis. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 1. Επειδή $p=0.08$, δεν βρέθηκε στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των υποομάδων ως προς την % μεταβολή ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας.

Συγκρίθηκαν οι ομάδες με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα των παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό με τη δοκιμασία Mann-Whitney, επειδή είχαμε δύο ομάδες με ποσοτικά χαρακτηριστικά μη κανονική κατανομή και βρέθηκε $p<0,05$ δηλαδή υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Έτσι, τα επίπεδα ινωδογόνου μεταβλήθηκαν στη διάρκεια της νύκτας περισσότερο στα παιδιά με μέτρια-σοβαρή διαταραχή συγκριτικά με εκείνα που εμφάνιζαν πρωτοπαθές ροχαλητό.

Πίνακας 4. Πρωινά και βραδινά επίπεδα ινωδογόνου σε κάθε ομάδα μελέτης και συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων

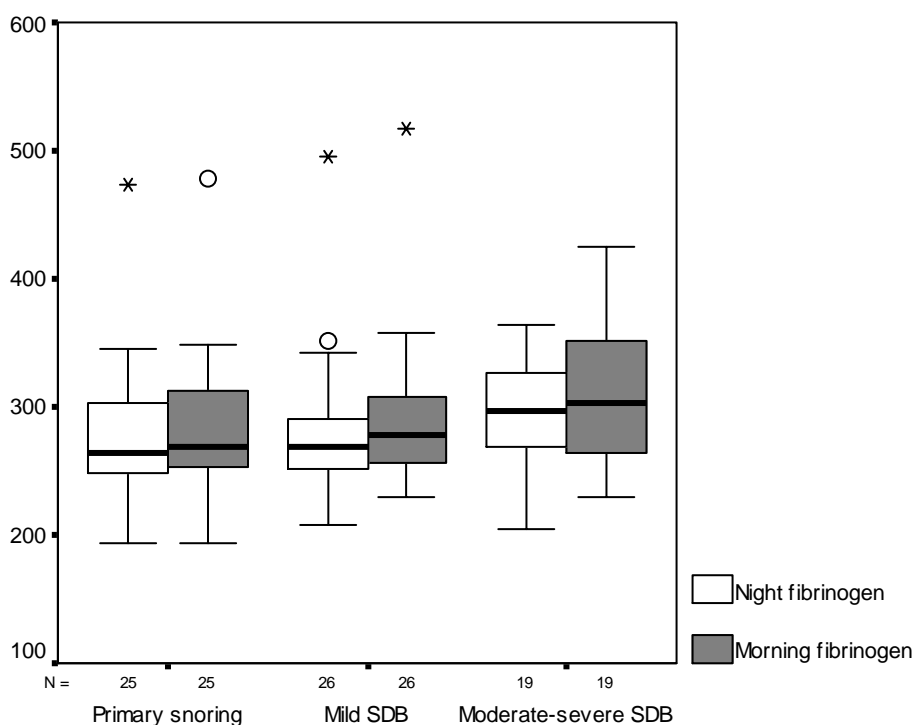
Πρωτοπαθές ροχαλητό N = 25		Ήπια διαταραχή αναπνοής N = 26		Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής N = 19	
Βραδινά επίπεδα ινωδογόνου (mg/dL)	Πρωινά επίπεδα ινωδογόνου (mg/dL)	Βραδινά επίπεδα ινωδογόνου (mg/dL*)	Πρωινά επίπεδα ινωδογόνου (mg/dL)	Βραδινά επίπεδα ινωδογόνου (mg/dL)	Πρωινά επίπεδα ινωδογόνου (mg/dL**)
278,1 ± 54	284,1 ± 55,6	281 ± 56,1	290,9 ± 57,5	294 ± 41,9	312,8 ± 57,8
% μεταβολή ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή][#]	Διάμεση τιμή: +0,6 % (-7 % έως +38 %)	% μεταβολή ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή]	Διάμεση τιμή: +2,3 % (-0,7% έως +15 %)	% μεταβολή ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή]	Διάμεση τιμή: +5,3% (-0,8 % έως +15 %)

Για τις συγκρίσεις πρωινών ως προς τα βραδινά επίπεδα ινωδογόνου μέσα στην ίδια ομάδα (t-test κατά ζεύγη): * p=0.01, ** p=0.01,

[#] Για τις συγκρίσεις των 3 ομάδων ως προς την % μεταβολή του ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας (Kruskal-Wallis test): p=0.08.

Η ομάδα μέτριας-σοβαρής διαταραχής είχε σημαντικά υψηλότερη μεταβολή ινωδογόνου σε σχέση με την ομάδα πρωτοπαθούς ροχαλητού ($p < 0.05$ Mann-Whitney U-test).

Εικόνα 1. Βραδινά και πρωινά επίπεδα ινωδογόνου (mg/dL) στις 3 ομάδες μελέτης: πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring), ήπια αποφρακτική διαταραχή αναπνοής στον ύπνο (mild SDB) και μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής στον ύπνο (moderate-severe SDB).



Το διάγραμμα boxplot, βοηθάει στη γραφική απεικόνιση της κατανομής των δεδομένων. Στον κατακόρυφο άξονα δίνεται η τιμή του ινωδογόνου. Στον οριζόντιο δίνεται το μέγεθος του δείγματος $N=70$ παιδιά. Η θέση της διαμέσου δείχνει σχηματικά το που βρίσκεται η κεντρική τιμή των δεδομένων. Το ύψος του κουτιού δίνει οπτική εκτίμηση της μεταβλητότητας των δεδομένων. Οι κύκλοι και οι αστερίσκοι στην εικόνα αντιπροσωπεύουν ακραίες τιμές. Απεικονιστικά φαίνεται ότι όσο πιο βαριά είναι η διαταραχή τόσο πιο μεγάλη είναι η μεταβολή του ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας.

5. Συσχέτιση της % μεταβολής των επιπέδων ινωδογόνου με τη βαρύτητα της διαταραχής στην αναπνοή κατά τον ύπνο

Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, τα παιδιά με μέτρια-σοβαρή διαταραχή είχαν την υψηλότερη ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί το εύρημα αυτό έγινε προσπάθεια συσχέτισης του ποσοστού μεταβολής του ινωδογόνου με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Επειδή οι τιμές της ποσοστιαίας μεταβολής του ινωδογόνου δεν είχαν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Spearman's. Παρατηρήθηκε συσχέτιση της % μεταβολής του ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών και το δείκτη αποκορεσμών όχι όμως και με τους υπόλοιπους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Συσχέτιση της % μεταβολής του ινωδογόνου στη διάρκεια της νύκτας με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης (συντελεστής συσχέτισης Spearman's)

Δείκτες πολυκαταγραφικής μελέτης	Συντελεστής συσχέτισης Spearman's	P
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών, επεισόδια/ώρα	0,25	0,038
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, επεισόδια/ώρα	0,16	0,2
Δείκτης αποκορεσμών (>4%), επεισόδια/ώρα	0,24	0,049
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, %	-0,17	0,17
Ποσοστό ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης <95%, %	0,24	0,057

Κεφάλαιο 7

Αποτελέσματα II

1. Εισαγωγή

Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

Όπως τονίσθηκε στο Γενικό Μέρος, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι ένας ακόμη χρήσιμος δείκτης φλεγμονής και θεωρείται αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας για μελλοντική καρδιαγγειακή νοσηρότητα [108]. Το ΣΑAY σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα σε ενήλικες και η αυξημένη τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) έχει προταθεί ως σύνδεσμος μεταξύ των δύο διαταραχών. Παιδιατρικές μελέτες έχουν μετρήσει τα επίπεδα της CRP σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής του ύπνου με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ένας από τους στόχους της παρούσας διατριβής ήταν να αξιολογηθεί η συσχέτιση των επιπέδων της CRP με τη βαρύτητα του ΣΑAY και η μεταβολή της στη διάρκεια της νύχτας σε παιδιά με ροχαλητό, που στην πλειονότητα τους ήταν μη παχύσαρκα.

2. Χαρακτηριστικά ασθενών

Πενήντα έξι παιδιά με ιστορικό ροχαλητού που παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου για την πραγματοποίηση πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου συμμετείχαν στην δεύτερη φάση της παρούσας διατριβής (Πίνακας 6). Μετά την πραγματοποίηση της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο:

Δεκαέξι παιδιά με μέση ηλικία $7,4 \pm 2,8$ έτη είχαν πρωτοπαθές ροχαλητό με $\Delta AY < 2$ επεισόδια/ώρα και από αυτά τα 6 (37,5%) ήταν κορίτσια. Οκτώ (50%) ήταν παχύσαρκα με δείκτη μάζας σώματος $18,5 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ και όλα (100%) παρουσίαζαν ροχαλητό > 3 νύχτες/εβδομάδα. Τα παιδιά αυτής της ομάδας είχαν σε μεγάλη συχνότητα ρινική συμφόρηση (70%) και στοματική αναπνοή (93,3%), ενώ από αυτά 13 (43,3%) είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα.

Είκοσι τρία παιδιά με μέση ηλικία $6,6 \pm 2,3$ έτη (56,5% κορίτσια) είχαν ήπιου βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΔAY 2-5 επεισόδια/ώρα). Τα 11 (47,8%) ήταν παχύσαρκα, ενώ όλα τα παιδιά αυτής της ομάδας παρουσίαζαν ροχαλητό > 3 νύχτες/εβδομάδα και στοματική αναπνοή. Τα παιδιά αυτά είχαν επίσης σε μεγάλο ποσοστό ρινική συμφόρηση (69,6%) και το

μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών βαθμολογήθηκε >2+ σε 12 (52,2%) παιδιά. Σε παθητικό κάπνισμα είχαν εκτεθεί 13 (56,5%) παιδιά αυτής της ομάδας.

Δεκαεπτά παιδιά είχαν μέτριου-σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο ($\Delta AY > 5$ επεισόδια/ώρα) και 6 (35,3%) από αυτά ήταν κορίτσια. Η μέση ηλικία τους ήταν $5 \pm 1,5$ έτη και όλα σχεδόν εμφάνιζαν ροχαλητό > 3 νύχτες/εβδομάδα και στοματική αναπνοή. Μικρό ποσοστό αυτής της ομάδας ήταν παχύσαρκα 4 (23,5%), ενώ, αντίθετα, μεγάλο ποσοστό (94,1%) παρουσίαζαν ρινική συμφόρηση και υπερτροφία παρισθμίων αμυγδαλών (82,4%). Τα χαρακτηριστικά όλων των παιδιών κατά ομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Για τη σύγκριση των υπο-ομάδων ως προς ποσοτικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία one-way ANOVA (Analysis of variance). Εφόσον διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 υπο-ομάδων ως προς κάποιο ποσοτικό χαρακτηριστικό ακολούθησε το post-hoc test LSD προκειμένου να ανιχνευθούν τα ζεύγη υπο-ομάδων στα οποία εντοπιζόταν η διαφορά. Η σύγκριση των 3 υπο-ομάδων ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά έγινε με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 .

Οι συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και τη συχνότητα συμπτωμάτων διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο ως προς την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και τις αναφερόμενες άπνοιες.

Πίνακας 6. Συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και τη συχνότητα συμπτωμάτων διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο

	Πρωτοπαθές ροχαλητό N = 16	Ήπια διαταραχή αναπνοής N = 23	Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής N = 17
Ηλικία* (έτη)	7,4 ± 2,8	6,6 ± 2,3	5 ± 1,5
Φύλο: κορίτσια (%)	6 (37,5)	13 (56,5%)	6 (35,3%)
Δείκτης μάζας σώματος** (kg/m ²)	18,5 ± 3,1	19,2 ± 3	16,6 ± 3,4
Δείκτης μάζας σώματος (z-score)	1,4 ± 1,0	1,3 ± 1,1	0,8 ± 2,3
Παχύσαρκα (%)	8 (50)	11 (47,8)	4 (23,5)
Ροχαλητό > 3 νύκτες/εβδομάδα (%)	16 (100)	23 (100)	12 (100)
Αναφερόμενες άπνοιες ** (%)	4 (25)	7 (30,4)	9 (52,9)
Ρινική συμφόρηση (%)	14 (87,5)	16 (69,6)	16 (94,1)
Στοματική αναπνοή (%)	14 (87,5)	23 (100)	17 (100)
Παθητικό κάπνισμα (%)	7 (43,8)	13 (56,5)	6 (35,3)
Αμυγδαλές >2+ (%)	6 (37,6)	12 (52,2)	14 (82,4)

* p=0.004 για τη σύγκριση της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα της ήπιας διαταραχής και p=0.036 για τη σύγκριση με την ομάδα του πρωτοπαθούς ροχαλητού

** p=0.015 για τη σύγκριση της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα της ήπιας διαταραχής και p=0.014 για τη σύγκριση με την ομάδα του πρωτοπαθούς ροχαλητού

3. Ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης

Η ομάδα των παιδιών με τη μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο είχε τον υψηλότερο δείκτη απνοιών-υποπνοιών ($14,5 \pm 11$ επεισόδια/ώρα) και δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($2,6 \pm 1,7$ επεισόδια/ώρα). Επιπλέον, η ίδια ομάδα είχε το μεγαλύτερο δείκτη αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης ($14,5 \pm 12,9$ επεισόδια/ώρα). Η ομάδα του πρωτοπαθούς ροχαλητού είχε το μικρότερο δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($0,7 \pm 0,4$ επεισόδια/ώρα) και δείκτη απνοιών-υποπνοιών ($1,3 \pm 0,5$ επεισόδια/ώρα). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και στις τρεις ομάδες μελέτης ως προς τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Οι τρεις ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως προς τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

	Πρωτοπαθές ροχαλητό	Ήπια διαταραχή αναπνοής	Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής
	N = 16	N = 23	N = 17
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών* (επεισόδια/ώρα)	$1,3 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,9$	$14,5 \pm 11$
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων* (επεισόδια/ώρα)	$0,7 \pm 0,4$	$1 \pm 0,6$	$2,6 \pm 1,7$
Δείκτης αποκορεσμών $\geq 4\%$, *(επεισόδια/ώρα)	$1,1 \pm 0,6$	$2,6 \pm 1,2$	$14,5 \pm 12,9$
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο* (%)	$89,6 \pm 2,1$	$89,2 \pm 2,8$	$81,9 \pm 6,3$
Ποσοστό ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης $< 95\%$ * (%)	$0,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 1,3$	$8,1 \pm 11,5$

* $p < 0.001$ για τη σύγκριση της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα με ήπια διαταραχή, καθώς και με την ομάδα πρωτοπαθούς ροχαλητού

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής, τόσο ως προς την ομάδα της ήπιας διαταραχής όσο και προς την ομάδα με πρωτοπαθές ροχαλητό και για τους πέντε δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

4. Συγκρίσεις ομάδων ως προς τα πρωινά και βραδινά επίπεδα CRP

Σε κάθε ομάδα συγκρίθηκαν τα πρωινά επίπεδα CRP με τα βραδινά (Πίνακας 8). Στην ομάδα των παιδιών με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο τα βραδινά επίπεδα CRP ήταν $0,16 \pm 0,28$ mg/dL έναντι πρωινών τιμών CRP $0,12 \pm 0,21$ mg/dL. Στην ομάδα των παιδιών με ήπια διαταραχή αναπνοής τα βραδινά επίπεδα CRP ήταν $0,17 \pm 0,26$ mg/dL έναντι πρωινών τιμών CRP $0,14 \pm 0,21$ mg/dL. Η διαφορά των πρωινών και βραδινών επιπέδων CRP σε κάθε ομάδα δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 8 και Εικόνα 1). Οι 3 ομάδες δε διέφεραν ως προς τις πρωινές ή βραδινές συγκεντρώσεις CRP ($p > 0,05$).

Επιπλέον, οι 3 ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς το ποσοστό μεταβολής των επιπέδων CRP στη διάρκεια της νύχτας:

$$\% \text{ποσοστό μεταβολής CRP} = (\text{πρωινή τιμή} - \text{βραδινή τιμή}) \times 100 / \text{βραδινή τιμή}$$

Επειδή η κατανομή της % μεταβολής των επιπέδων CRP στη διάρκεια της νύκτας δεν ήταν κανονική σε καμία από τις ομάδες μελέτης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal-Wallis test. Η % μεταβολή των επιπέδων CRP στη διάρκεια της νύκτας δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 3 ομάδων (Πίνακας 8). Συνεπώς, δεν υπάρχει σε καμία ομάδα στατιστικά σημαντική διαφορά στην % μεταβολή της CRP στη διάρκεια της νύχτας.

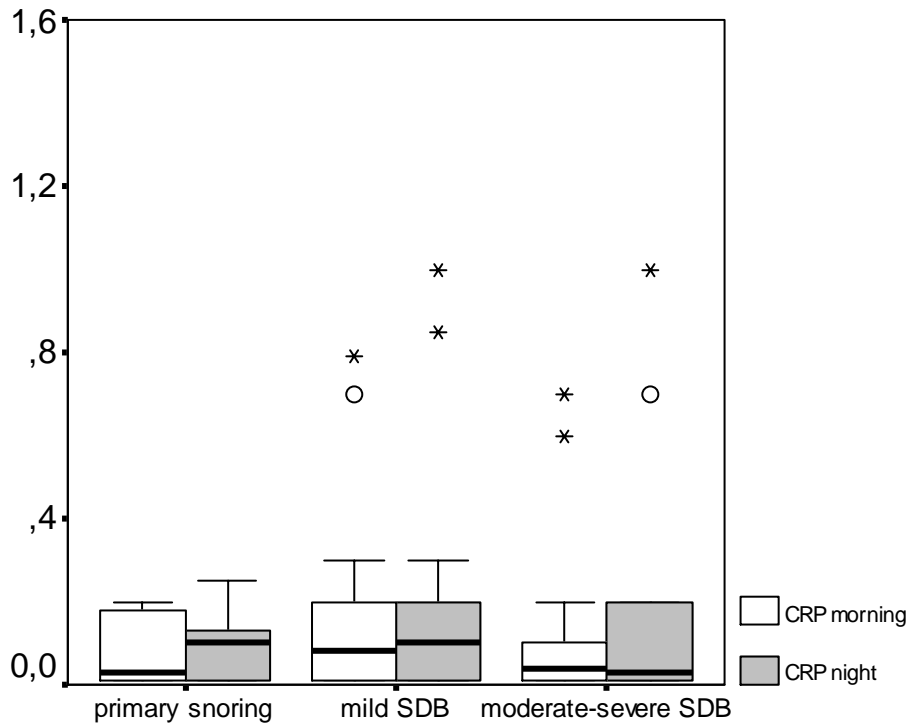
Πίνακας 8. Πρωινά και βραδινά επίπεδα CRP σε κάθε ομάδα μελέτης και συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων

Πρωτοπαθές ροχαλητό N = 16		Ήπια διαταραχή αναπνοής N = 23		Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής N = 17	
Βραδινά επίπεδα CRP*, (mg/dL)	Πρωινά επίπεδα CRP, (mg/dL)	Βραδινά επίπεδα CRP, (mg/dL)	Πρωινά επίπεδα CRP, (mg/dL)	Βραδινά επίπεδα CRP, (mg/dL)	Πρωινά επίπεδα CRP, (mg/dL)
0,32 ± 0,97	0,31 ± 0,95	0,17 ± 0,26	0,14 ± 0,21	0,16 ± 0,28	0,12 ± 0,21
% μεταβολή CRP στη διάρκεια της νύχτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή] [#]	Διάμεση τιμή 0 % (-91% έως +100%)	% μεταβολή CRP στη διάρκεια της νύχτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή]	Διάμεση τιμή 0% (-96% έως +100%)	% μεταβολή CRP στη διάρκεια της νύχτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή]	Διάμεση τιμή 0% (-50% έως +33%)

* Για τις συγκρίσεις πρωινών ως προς τα βραδινά επίπεδα CRP μέσα στην ίδια ομάδα (t-test κατά ζεύγη): p>0,05

[#] Για τις συγκρίσεις των 3 ομάδων ως προς την % μεταβολή της CRP στη διάρκεια της νύχτας (Kruskal-Wallis test): p>0,05

Εικόνα 2. Βραδινά και πρωινά επίπεδα CRP (mg/dL) στις 3 ομάδες μελέτης: πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring), ήπια αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (mild SDB) και μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής στον ύπνο (moderate-severe SDB). Φαίνεται από την εικόνα ότι δεν υπάρχει μεταβολή των επιπέδων της CRP στη διάρκεια της νύχτας στις 3 ομάδες ασθενών.



5. Συσχέτιση των πρωινών επιπέδων CRP με τη βαρύτητα της διαταραχής και το δείκτη μάζας σώματος

Έγινε συσχέτιση των πρωινών επιπέδων CRP με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και το δείκτη μάζας σώματος. Στη συσχέτιση χρησιμοποιήθηκαν τα πρωινά επίπεδα CRP, γιατί η μεταβολή στη διάρκεια της, νύχτας δεν υπήρξε. Χρησιμοποιήθηκε ο φυσικός λογάριθμος των τιμών CRP για να γίνει η κατανομή κανονική. Επειδή οι τιμές της μεταβολής της CRP είχε κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson's.

Διαπιστώθηκε ότι τα πρωινά επίπεδα της CRP είχαν σημαντική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος όχι όμως και με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (Πίνακας 9). Έτσι το επίπεδο της CRP επηρεάζεται από το βαθμό παχυσαρκίας αλλά όχι και από τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ο δείκτης μάζας σώματος-όχι όμως και οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου-ήταν στατιστικά σημαντική παράμετρος στην πρόβλεψη των πρωινών επιπέδων CRP (φυσικός λογάριθμος των τιμών CRP) (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Συσχέτιση των πρωινών επιπέδων CRP (φυσικός λογάριθμος των τιμών CRP) με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και το δείκτη μάζας σώματος (συντελεστής συσχέτισης Pearson's)

Παράμετροι	Συντελεστής συσχέτισης Pearson's	P
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών	0,13	0,36
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων	0,07	0,59
Δείκτης αποκορεσμών ($\geq 4\%$)	0,11	0,42
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο	-0,03	0,85
Ποσοστό ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης $< 95\%$	0,04	0,78
Δείκτης μάζας σώματος	0,36	0,01

Πίνακας 10. Μοντέλα γραμμικής εξάρτησης για την αναζήτηση σημαντικών παραγόντων πρόβλεψης των πρωινών επιπέδων CRP (φυσικός λογάριθμος των τιμών CRP-InCRP) σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

Ανεξάρτητες μεταβλητές	β	p
Μοντέλο 1	$r^2 = 0,25$	$p=0,006$
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών	0,072	0,87
Ηλικία	0,026	0,860
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	-0,276	0,039
Δείκτης μάζας σώματος	0,428	0,002

Ανεξάρτητες μεταβλητές	β	p
Μοντέλο 2	$r^2 = 0,244$	$p=0,006$
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο	0,433	0,002
Ηλικία	0,008	0,959
Φύλο (1= άρρεν- 2=θήλυ)	-0,282	0,035
Δείκτης μάζας σώματος	0,433	0,002

Κεφάλαιο 8

Αποτελέσματα III:

Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων ινσουλίνης νηστείας σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

1.Εισαγωγή

Τα πρωινά επίπεδα ινσουλίνης νηστείας αποτελούν ένα έμμεσο δείκτη της αντίστασης στη δράση της. Μελέτη που αφορά στα παχύσαρκα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο έχει δείξει ότι τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας συσχετίζονται με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ [157]. Ο στόχος της τρέχουσας έρευνας ήταν να αξιολογηθεί η σχέση των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με τη σοβαρότητα της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο σε παιδιά με καθ' έξιν ρεγχασμό που στην πλειονότητά τους δεν ήταν παχύσαρκα και επιπλέον να γίνει σύγκριση των πρωινών και βραδινών τιμών ινσουλίνης νηστείας.

2. Χαρακτηριστικά ασθενών

Εξήντα παιδιά με ιστορικό ροχαλητού που παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου για την πραγματοποίηση πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου συμμετείχαν στην τρίτη φάση της παρούσας διατριβής (Πίνακας 11). Μετά την πραγματοποίηση της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο.

Τριάντα παιδιά με μέση ηλικία $8,1 \pm 2,8$ έτη είχαν πρωτοπαθές ροχαλητό με $\Delta AY < 2$ επεισόδια/ώρα και από αυτά τα 12 (40%) ήταν κορίτσια. Τά 2 (6,7 %) από τα 30 ήταν παχύσαρκα και όλα (100%) παρουσίαζαν ροχαλητό > 3 νύχτες/εβδομάδα. Τα παιδιά αυτής της ομάδας είχαν σε μεγάλη συχνότητα ρινική συμφόρηση (70%) και στοματική αναπνοή (93,3%), ενώ από αυτά 13 (43,3%) είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα.

Δεκαοκτώ παιδιά με μέση ηλικία $7 \pm 2,8$ έτη (55,6% κορίτσια) είχαν ήπιου βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο ($\Delta AY 2-5$ επεισόδια/ώρα). Τα 2 (11,1%) ήταν παχύσαρκα, ενώ όλα τα παιδιά αυτής της ομάδας παρουσίαζαν ροχαλητό > 3 νύχτες/εβδομάδα και στοματική αναπνοή. Τα παιδιά αυτά είχαν επίσης σε μεγάλο ποσοστό ρινική συμφόρηση (77,8%) και το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών βαθμολογήθηκε $> 2+$ σε 11 (61,1%) παιδιά.

Πίνακας 11. Συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και τη συχνότητα συμπτωμάτων διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο

	Πρωτοπαθές ροχαλητό	Ήπια διαταραχή αναπνοής	Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής
	N = 30	N = 18	N = 12
Ηλικία,* (έτη)	8,1 ± 2,8	7 ± 2,8	5,3 ± 1,5
Φύλο: κορίτσια (%)	12 (40)	10 (55,6%)	4 (33,3%)
Δείκτης μάζας σώματος, (kg/m ²)	18,1 ± 2,6	18,3 ± 2,9	16 ± 3
Σχετικός δείκτης μάζας σώματος, (%)	111,3 ± 14	114,3 ± 18,9	103 ± 17,3
Παχύσαρκα (%)	2 (6,7)	2 (11,1)	1 (8)
Ροχαλητό > 3 νύχτες/εβδομάδα (%)	30 (100)	18 (100)	12 (100)
Αναφερόμενες άπνοιες **(%)	3 (10)	5 (27,8)	7 (58,3)
Ρινική συμφόρηση (%)	21 (70)	14 (77,8)	11 (91,7)
Στοματική αναπνοή (%)	28 (93,3)	18 (100)	12 (100)
Παθητικό κάπνισμα (%)	13 (43,3)	10 (55,6)	3 (25)
Αμυγδαλές >2+ (%)	14 (46,6)	11 (61,1)	10 (83,3)

* p=0.003 για τη σύγκριση της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα πρωτοπαθούς ροχαλητού ** p=0.006 για τη σύγκριση μεταξύ των 3 ομάδων

Δώδεκα παιδιά είχαν μέτριου-σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο ($\Delta AY > 5$ επεισόδια/ώρα) και 4 (33,3%) από αυτά ήταν κορίτσια. Η μέση ηλικία τους ήταν $5,3 \pm 1,5$ έτη και όλα σχεδόν εμφάνιζαν ροχαλητό >3 νύχτες/εβδομάδα και στοματική αναπνοή. Μικρό ποσοστό αυτής της ομάδας ήταν παχύσαρκα 2 (11,1%), ενώ, αντίθετα, μεγάλο ποσοστό (91,7%) παρουσίαζαν ρινική συμφόρηση και υπερτροφία παρισθμίων αμυγδαλών (83,3%). Τα χαρακτηριστικά όλων των παιδιών κατά ομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 11. Πρέπει να σημειωθεί ότι λιγότερα από 10% όλων των παιδιών ήταν παχύσαρκα. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων βρέθηκε μόνο για την ηλικία και τις αναφερόμενες άπνοιες. Για τα υπόλοιπα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

3. Ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης

Η ομάδα των παιδιών με τη μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο είχε τον υψηλότερο δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($3 \pm 1,8$ επεισόδια/ώρα) και δείκτη απνοιών-υποπνοιών ($14,6 \pm 12,1$ επεισόδια/ώρα). Ακόμη, η ίδια ομάδα είχε το μεγαλύτερο δείκτη αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης ($12,4 \pm 11$ επεισόδια/ώρα). Αντίθετα, η ομάδα του πρωτοπαθούς ροχαλητού εμφάνισε το μικρότερο δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($0,4 \pm 0,3$ επεισόδια/ώρα) και δείκτη απνοιών-υποπνοιών ($0,9 \pm 0,5$ επεισόδια/ώρα). Τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου για όλα τα παιδιά συνοψίζονται στον Πίνακα 12. Οι τρεις ομάδες μελέτης διέφεραν με στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

Πίνακας 12. Συγκρίσεις των 3 ομάδων μελέτης ως προς τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

	Πρωτοπαθές ροχαλητό	Ήπια διαταραχή αναπνοής	Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής
	N = 30	N = 18	N = 12
Δείκτης απνοιών- υποπνοιών,* (επεισόδια/ώρα)	0,9 ± 0,5	3 ± 0,8	14,6 ± 12,1
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων,* (επεισόδια/ώρα)	0,4 ± 0,3	1 ± 0,6	3 ± 1,8
Δείκτης αποκορεσμών (>4%),* (επεισόδια/ώρα)	0,7 ± 0,5	2,6 ± 0,9	12,4 ± 11
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο,* (%)	91,5 ± 1,8	89,2 ± 2,8	83,4 ± 6,1
Ποσοστό ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης <95%,* (%)	0,34 ± 0,37	1,44 ± 1,41	8,7 ± 13,4

* p<0.001 για τη σύγκριση της ομάδας με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής με την ομάδα με ήπια διαταραχή, καθώς και με την ομάδα πρωτοπαθούς ροχαλητού

4. Συγκρίσεις ομάδων ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων

Σε κάθε ομάδα συγκρίθηκαν τα πρωινά επίπεδα ινσουλίνης με τα βραδινά (Πίνακας 13). Στην ομάδα των παιδιών με μέτρια-σοβαρή διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο τα βραδινά επίπεδα ινσουλίνης ήταν $7,4 \pm 4,2$ mU/L έναντι πρωινών τιμών ινσουλίνης $5,4 \pm 2,8$ mU/L και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,005$). Στην ομάδα των παιδιών με ήπια διαταραχή αναπνοής τα βραδινά επίπεδα ινσουλίνης ήταν $8,7 \pm 4,3$ mU/L έναντι πρωινών τιμών ινσουλίνης $8,7 \pm 8,9$ mU/L ($p > 0,005$). Μολονότι συνολικά υπήρχε μία τάση για μικρότερες τιμές ινσουλίνης το πρωί σε σχέση με το βράδυ, η διαφορά πρωινών και βραδινών επιπέδων σε κάθε ομάδα δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 13 και Εικόνα 3).

Επιπλέον, οι 3 ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς το ποσοστό μεταβολής των επιπέδων ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας:

% ποσοστό μεταβολής ινσουλίνης = (πρωινή τιμή - βραδινή τιμή) X100 / βραδινή τιμή

Επειδή η κατανομή της % μεταβολής των επιπέδων ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας δεν ήταν κανονική σε καμία από τις ομάδες μελέτης, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal-Wallis. Η % μεταβολή των επιπέδων ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 3 ομάδων (Πίνακας 13).

Ακόμη συγκρίθηκαν οι 3 ομάδες μεταξύ τους ως προς τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (one-way ANOVA). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (Πίνακας 14).

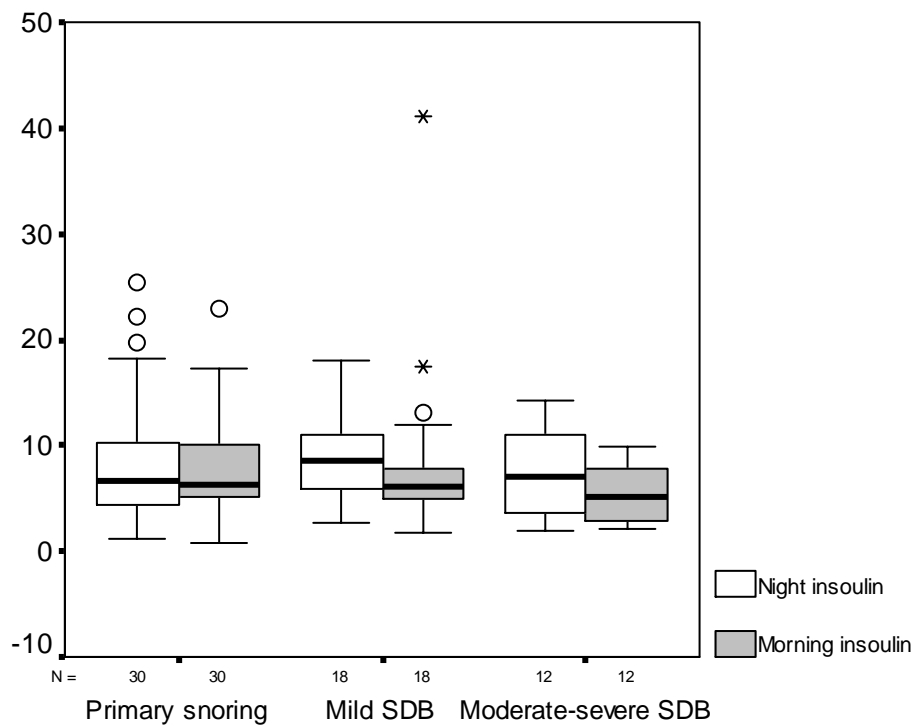
Πίνακας 13. Πρωινά και βραδινά επίπεδα ινσουλίνης σε κάθε ομάδα μελέτης και συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων

Πρωτοπαθές ροχαλητό N = 30		Ήπια διαταραχή αναπνοής N = 18		Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής N = 12	
Βραδινά επίπεδα ινσουλίνης, (mU/L)	Πρωινά επίπεδα ινσουλίνης, (mU/L) *	Βραδινά επίπεδα ινσουλίνης, (mU/L)	Πρωινά επίπεδα ινσουλίνης, (mU/L) †	Βραδινά επίπεδα ινσουλίνης, (mU/L)	Πρωινά επίπεδα ινσουλίνης, (mU/L)**
8,7 ± 6,1	7,9 ± 5	8,7 ± 4,3	8,7 ± 8,9	7,4 ± 4,2	5,4 ± 2,8
% μεταβολή ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή] [#]	Διάμεση τιμή: -2,69 % (-78 % έως +276 %)	% μεταβολή ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή]	Διάμεση τιμή: -18 % (-62 % έως +243 %)	% μεταβολή ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας [(πρωινή τιμή-βραδινή τιμή) X100/βραδινή τιμή]	Διάμεση τιμή: -22,2 % (-80 % έως +153 %)

Για τις συγκρίσεις πρωινών ως προς τα βραδινά επίπεδα ινσουλίνης μέσα στην ίδια ομάδα (t-test κατά ζεύγη): * p=0.49, † p=0.98, ** p=0.12,

[#] Για τις συγκρίσεις των 3 ομάδων ως προς την % μεταβολή της ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας (Kruskal-Wallis test): p=0.39

Εικόνα 2. Βραδινά και πρωινά επίπεδα ινσουλίνης (mU/L) στις 3 ομάδες μελέτης: πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring), ήπια αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (mild SDB) και μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής στον ύπνο (moderate-severe SDB). Οι κύκλοι και οι αστερίσκοι αντιπροσωπεύουν ακραίες τιμές. Μολονότι συνολικά υπήρχε μία τάση για μικρότερες τιμές ινσουλίνης το πρωί σε σχέση με το βράδυ, η διαφορά πρωινών και βραδινών επιπέδων σε κάθε ομάδα δεν ήταν στατιστικά σημαντική.



Πίνακας 14. Σύγκριση των 3 ομάδων ως προς τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων

	Πρωτοπαθές ροχαλητό N = 30	Ήπια διαταραχή αναπνοής N = 18	Μέτρια-σοβαρή διαταραχή αναπνοής N = 12
Ολική χοληστερόλη, (mg/dL)	178,7 ± 30,4	186,2 ± 35,4	177,7 ± 21,5
LDL χοληστερόλη, (mg/dL)	112,5 ± 30,1	119,3 ± 34,7	112,3 ± 16,4
HDL χοληστερόλη, (mg/dL)	54,3 ± 9,5	55,6 ± 7,3	55,5 ± 10,7
Τριγλυκερίδια, (mg/dL)	91,5 ± 1,8	62,9 ± 17,1	64,2 ± 19,5

* $p > 0.05$ για τη σύγκριση των 3 ομάδων ως προς τα επίπεδα λιπιδίων

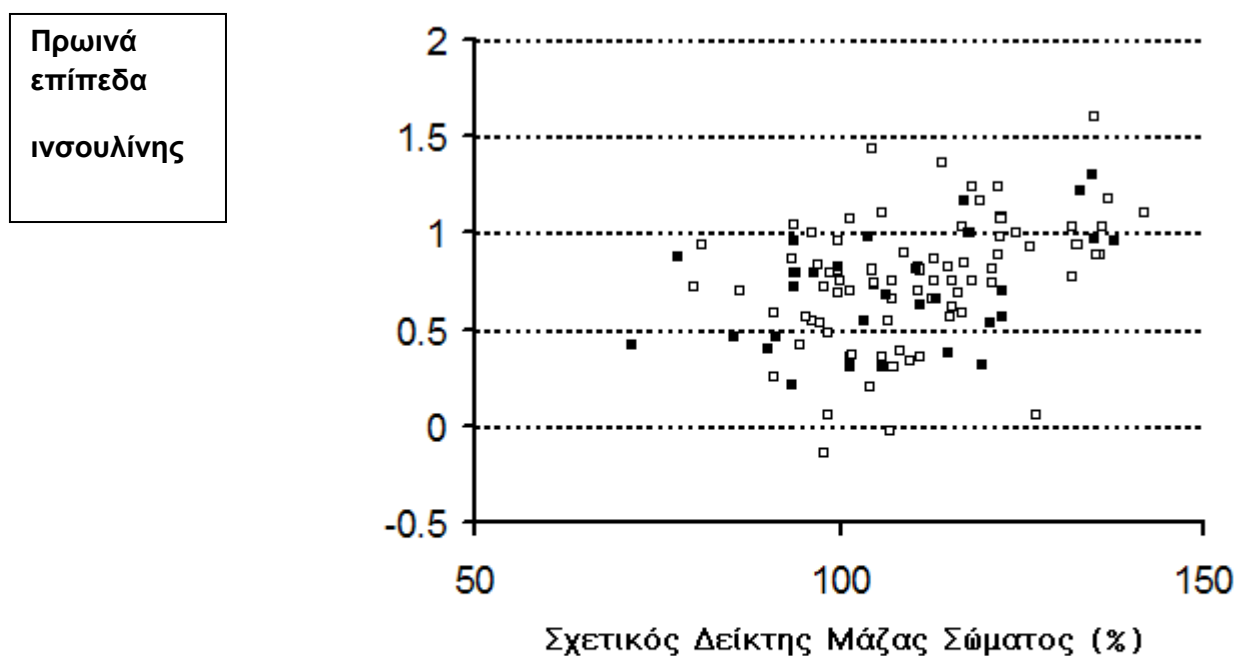
5. Συσχέτιση των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης με τη βαρύτητα της διαταραχής και το δείκτη μάζας σώματος

Διαπιστώθηκε ότι τα πρωινά επίπεδα ινσουλίνης είχαν πολύ σημαντική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος όχι όμως και με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (Πίνακας 15). Έτσι, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4, το επίπεδο της ινσουλίνης επηρεάζεται από το βαθμό της παχυσαρκίας, αλλά όχι και από τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Στην πολλαπλή γραμμική εξάρτηση μόνο ο σχετικός δείκτης μάζας σώματος και όχι οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ήταν σημαντικές παράμετροι πρόβλεψης των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης (Πίνακας 16).

Πίνακας 15. Συσχέτιση των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και το δείκτη μάζας σώματος (συντελεστής συσχέτισης Pearson's)

Παράμετροι	Συντελεστής συσχέτισης Pearson's	P
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών,(επεισόδια/ώρα)	-0,14	0,27
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων,(επεισόδια/ώρα)	-0,12	0,37
Δείκτης αποκορεσμών (>4%),(επεισόδια/ώρα)	-0,14	0,29
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, (%)	0,15	0,25
Ποσοστό ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης <95%, (%)	-0,07	0,61
Σχετικός δείκτης μάζας σώματος, (%)	0,49	<0.001

Εικόνα 4. Σχέση επιπέδων ινσουλίνης (λογαριθμική κλίμακα) και σχετικού δείκτη μάζας σώματος (%) για παιδιά με ροχαλητό και δείκτη απνοιών-υποπνοιών > 5 επεισόδια/ώρα (μαύρα σύμβολα) ή ≤ 5 επεισόδια/ώρα. Η σχέση ινσουλίνης και βαθμού παχυσαρκίας είναι γραμμική, αλλά δεν επηρεάζεται από τη βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του αεραγωγού στη διάρκεια της νύχτας.



Πίνακας 16. Μοντέλα γραμμικής εξάρτησης για την αναζήτηση σημαντικών παραγόντων πρόβλεψης των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί στην πρόβλεψη των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	β	p
<i>Μοντέλο 1</i>	$r^2 = 0.32$	$p < 0.001$
Δείκτης απνοιών - υποπνοιών	-0.007	0.95
Ηλικία	0.180	0.15
Φύλο 1=άρρεν, 2=κορίτσι	0.214	0.07
Δείκτης μάζας σώματος	0.403	0.001

Ανεξάρτητες μεταβλητές	β	p
<i>Μοντέλο 2</i>	$r^2 = 0.33$	$p < 0.001$
Ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο	-0.037	0.76
Ηλικία	0.195	0.13
Φύλο 1=άρρεν, 2=κορίτσι	0.217	0.06
Δείκτης μάζας σώματος	0.406	0.001

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Συζήτηση

1.Μεταβολή επιπέδων ινωδογόνου στη διάρκεια της νύχτας και αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

Μελέτες ενηλίκων με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο περιγράφουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το ΣΑΑΥ συνδέεται με αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, αρρυθμίες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς και σακχαρώδη διαβήτη [55,61,84,85]. Αυτές οι συσχετίσεις έχουν αναφερθεί ακόμη και για ασθενείς με ήπιες αυξήσεις του δείκτη απνοιών-υπνοιών. Μια σειρά από παράγοντες πήξης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχουν εξετασθεί στη βιβλιογραφία που αφορά ενήλικες για τον πιθανό ρόλο που μπορούν να διαδραματίζουν στην παθογένεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Διαπιστώθηκε ότι υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το εύρημα έχει λογική βάση, αφού το ινωδογόνο παίζει κεντρικό ρόλο στο σχηματισμό θρόμβου μετά από τραύμα, αλλά και παθολογικών θρόμβων [57,61,124,126].

Σε αναζήτηση μηχανισμών που ερμηνεύουν την επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο και καρδιαγγειακών νοσημάτων, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα ινωδογόνου σε ενήλικες με και χωρίς αποφρακτική άπνοια, οι οποίοι είχαν ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [57]. Διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με σοβαρή άπνοια είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου συγκριτικά με τα άτομα χωρίς άπνοια. Τα επίπεδα αυτά είχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την βαρύτητα της υπνικής άπνοιας, όπως αυτή περιγράφεται από τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και ιδιαίτερα τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών, το δείκτη αποκορεσμών και τον ελάχιστο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης στη διάρκεια του ύπνου.

Όμως είναι γνωστό ότι τα επίπεδα ινωδογόνου σε ενήλικες ασθενείς είναι δυνατόν να επηρεάζονται από άλλους παράγοντες οι οποίοι επίσης προδιαθέτουν σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Τέτοιοι παράγοντες είναι η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι υπερλιπιδαιμίες και το κάπνισμα. Επειδή όλες αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με το δείκτη μάζας σώματος, ο οποίος επίσης επηρεάζει τη βαρύτητα της άπνοιας, είναι δυνατόν η σχέση μεταξύ άπνοιας και ινωδογόνου να μην είναι αιτιολογική.

Προκειμένου να διευκρινισθεί η σχέση άπνοιας και ινωδογόνου πραγματοποιήθηκε παιδιατρική μελέτη στο Εργαστήριο Ύπνου του

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας [127]. Στα παιδιά είναι ασυνήθης η παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η υπέρταση, οι υπερλιπιδαιμίες και το κάπνισμα. Έτσι, είναι ευκολότερο σε έναν τέτοιο πληθυσμό να διερευνηθεί η επίδραση της άπνοιας στα επίπεδα του ινωδογόνου. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 30 παιδιά με ΣΑΑΥ μέτριο-σοβαρού βαθμού ($\Delta AY \geq 5$ επεισόδια/ώρα), 61 παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ ($\Delta AY < 5$ επεισόδια/ώρα) και 23 υγιείς μάρτυρες, χωρίς αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ και εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ είχαν υψηλότερα πρωινά επίπεδα ινωδογόνου (διάμεσες τιμές 318 και 307 mg/dl αντίστοιχα) συγκρινόμενα με παιδιά χωρίς άπνοια (271 mg/dl).

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η επέκταση και περαιτέρω στήριξη των συμπερασμάτων της δημοσιευμένης μελέτης. Ως βάση σύγκρισης χρησιμοποιήθηκαν τα βραδινά επίπεδα ινωδογόνου σε παιδιά με ροχαλιτό και άπνοια ποικίλης βαρύτητας.

Όλα τα άτομα της παρούσας μελέτης υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και το πρωί, μετά την αφύπνιση, οι συγκεντρώσεις ινωδογόνου στο πλάσμα μετρήθηκαν σε νέο δείγμα αίματος. Είναι ενδιαφέρον ότι όσο βαρύτερη ήταν η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο τόσο υψηλότερες ήταν και οι πρωινές συγκεντρώσεις ινωδογόνου σε σχέση με τις βραδινές. Έτσι, στα άτομα με πρωτοπαθές ροχαλιτό δεν υπήρχε ουσιαστική διαφορά μεταξύ πρωινής και βραδινής μέτρησης, ενώ, αντίθετα, τα παιδιά με $\Delta AY > 5$ επεισόδια/ώρα είχαν υψηλότερες πρωινές τιμές ινωδογόνου σε σχέση με τις βραδινές. Η ποσοτική σχέση μεταξύ της βαρύτητας της άπνοιας και της μεταβολής των επιπέδων ινωδογόνου επιβεβαιώθηκε από τις στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν με τη βοήθεια του συντελεστή συσχέτισης Spearman's.

Όλες οι ομάδες παιδιών ήταν όμοιες μεταξύ τους όσον αφορά στην αναλογία κοριτσιών και αγοριών, το δείκτη μάζας σώματος, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και την έκθεση σε καπνό τσιγάρου. Στη μελέτη δε συμμετείχαν παιδιά με συμπτώματα ή σημεία οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα του ινωδογόνου. Θα μπορούσε, επομένως, να καταλήξει κάποιος στο λογικό συμπέρασμα ότι η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο είναι υπεύθυνη για την άνοδο των επιπέδων ινωδογόνου στη διάρκεια της νύχτας. Αντίθετα, τα παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλιτό και χωρίς άπνοιες ή υπόπνοιες δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή στα επίπεδα αυτά.

Είναι άγνωστο με ποιους μηχανισμούς η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου. Δύο πιθανοί μηχανισμοί είναι εκείνοι της αιμοσυμπύκνωσης και της υπερπηκτικότητας, του αίματος οι οποίοι συζητήθηκαν στο Γενικό Μέρος. Ακόμη, πιστεύεται ότι το ινωδογόνο αυξάνεται στο πλάσμα επειδή είναι μία από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης οι οποίες κινητοποιούνται στις φλεγμονώδεις διεργασίες. Έτσι, η διαλείπουσα νυχτερινή

υποξαιμία, η οποία είναι το αποτέλεσμα των απνοιών και υποπνοιών, οδηγεί στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου και σε οξειδωτικό stress. Το αυξημένο οξειδωτικό stress επάγει τη σύνθεση μορίων προσκόλλησης, τα οποία διευκολύνουν την βλαπτική αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων και ενδοθηλίου, αλλά και την απελευθέρωση φλεγμονωδών ουσιών [182]. Επομένως, με βάση τα ευρήματα της παρούσας διατριβής φαίνεται ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια, κατά την παιδική ηλικία είναι μία κατάσταση που σχετίζεται με χρόνια συστηματική φλεγμονή. Εάν η κατάσταση αυτή παραμείνει αθεράπευτη για πολλές δεκαετίες, ενδεχομένως θα οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου για συμβάματα από το καρδιαγγειακό σύστημα

Συμπέρασμα: Η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία σχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης του ινδοδογόνου στο πλάσμα, εύρημα το οποίο μπορεί να αντανακλά την παρουσία ενεργών μηχανισμών φλεγμονής.

2. Σύγκριση πρωινών και βραδινών επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο

Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα διαταραχή του αερισμού, υποξαιμία και κατακερματισμό της αρχιτεκτονικής του ύπνου [55,79,169]. Οι διαταραχές αυτές και κυρίως η διαλείπουσα νυκτερινή υποξία οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών και οξειδωτικό stress και πυροδοτούν μια αλυσίδα αντιδράσεων φλεγμονής [121]. Τόσο οι ελεύθερες ρίζες όσο και η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση φαίνεται ότι συμβάλλουν στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου [120,121].

Εκτός από το ότι η CRP είναι ευαίσθητος δείκτης συστηματικής φλεγμονής, μελέτες έχουν προτείνει ότι η CRP μπορεί επίσης να συμμετέχει στο σχηματισμό αθηρωματικής βλάβης μέσω της ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και επαγωγής της έκφρασης μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα [198-200]. Η CRP συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα της καρδιοπροστατευτικής ορμόνης αδιπονεκτίνης, υποστηρίζοντας τη συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής, αθηρογένεσης και της αντίστασης στην ινσουλίνη [201].

Μελέτες μεταξύ ενηλίκων ασθενών με ΣΑΑΥ κατέληξαν ότι τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα είναι αυξημένα και ότι συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου [54]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα μειώνονται μετά τη θεραπεία με ρινική συνεχή θετική πίεση των αεραγωγών (n CPAP), γεγονός

που υποδηλώνει ότι το ΣΑΑΥ οδηγεί σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις, οι οποίες ίσως οδηγούν τελικά σε καρδιαγγειακές επιπλοκές [187].

Παιδιατρικές μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες τεκμηριώνουν θετική συσχέτιση μεταξύ της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της βαρύτητας του ΣΑΑΥ [62,188]. Συγκεκριμένα, η Riva Tauman και οι συνεργάτες αξιολόγησαν τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα σε μια μεγάλη ομάδα παιδιών [62]. Ογδόντα ένα παιδιά υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα CRP στο πλάσμα των παιδιών με ΣΑΑΥ. Τα επίπεδα της συσχετιζόνταν με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα της CRP συσχετιζόνταν θετικά με τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, το δείκτη αφυπνίσεων και αρνητικά με τον ελάχιστο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης ως αποτέλεσμα των διαταραχών που συνοδεύουν το ΣΑΑΥ. Αυξημένη συχνότητα μαθησιακών προβλημάτων και υπερβολική υπνηλία συνυπήρχαν μεταξύ των παιδιών με αυξημένα επίπεδα CRP. Η ομάδα της Larkin και των συνεργατών διαπίστωσε αυξημένα επίπεδα CRP στο πλάσμα εφήβων με ΣΑΑΥ, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, γεγονός που υποδηλώνει ότι για τα παιδιά το ΣΑΑΥ μπορεί, να είναι πρόσθετος κίνδυνος για καρδιαγγειακή νοσηρότητα πέρα από την παρουσία της παχυσαρκίας [188].

Λίγες παιδιατρικές μελέτες έχουν μετρήσει τα επίπεδα της CRP σε παιδιά με ΣΑΑΥ πριν και μετά από χειρουργική θεραπεία [114,184,191]. Στη μελέτη της Kheirandish-Gozal και των συνεργατών της τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν σημαντικά μετά τη χειρουργική εκτομή των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων σε 20 μη παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ [114]. Έτσι, η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο φαίνεται ότι σχετίζεται με χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση κατά την παιδική ηλικία, η οποία όμως είναι αναστρέψιμη μετά από αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή. Η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας στην ενήλικη ζωή. Κατά την παιδική ηλικία η παχυσαρκία συνδέεται με εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αλλά και ΣΑΑΥ, ανωμαλίες που αποτελούν δυνητικούς κινδύνους για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας [114,184,191]. Για το λόγο αυτό στη μελέτη της Kheirandish-Gozal και των συνεργατών της επιλέχθηκαν ασθενείς με ΣΑΑΥ και φυσιολογικό βάρος ώστε να αποκλεισθεί η επίδραση της παχυσαρκίας στα επίπεδα CRP.

Σε μια άλλη δημοσίευση από την ομάδα του David Gozal 278 παιδιά κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες: ασθενείς με ΣΑΑΥ, με πρωτοπαθές ροχαλητό και υγιείς μάρτυρες. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν όντως τις υψηλότερες τιμές CRP στο πλάσμα. Όμως, το αξιοσημείωτο είναι ότι περίπου τα μισά παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν χαμηλά επίπεδα CRP, παρόμοια με εκείνα των υγιών μαρτύρων ή των ασθενών με πρωτοπαθές ροχαλητό. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ και υψηλή CRP διέφεραν από εκείνα με ΣΑΑΥ και χαμηλή CRP ως προς τις επιδόσεις σε δοκιμασίες των

νευρογνωσιακών λειτουργιών, οι οποίες και ήταν παθολογικές [202]. Από το συνδυασμό των ευρημάτων μελετών που δημοσιεύθηκαν από τις ΗΠΑ με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής προκύπτουν μια σειρά από ενδιαφέροντα συμπεράσματα:

1) Παιδιά από τις ΗΠΑ με ΣΑΑΥ ως ομάδα είχαν υψηλότερες τιμές CRP συγκρινόμενα με Ελληνόπουλα που έπασχαν από ΣΑΑΥ παρόμοιας βαρύτητας. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, παιδιά με μέσο δείκτη απνοιών-υποπνοιών $14,5 \pm 11$ επεισόδια/ώρα έχουν πρωινά επίπεδα CRP $0,12 \pm 0,21$ mg/dl. Οι πρωινές τιμές επιπέδων CRP δε διέφεραν από τις βραδινές. Αντίθετα, παιδιά που ζουν στις ΗΠΑ με δείκτη απνοιών-υποπνοιών $8,9 \pm 2,1$ επεισόδια/ώρα έχουν τιμές CRP $0,36 \pm 0,11$ mg/dl, δηλαδή εμφανώς υψηλότερες [202].

2) Τόσο στα Αμερικανόπουλα όσο και στα Ελληνόπουλα υπάρχει σημαντική συσχέτιση των επιπέδων CRP με το δείκτη μάζας σώματος [62,188]. Η συσχέτιση αυτή ερμηνεύεται από το γεγονός ότι ο λιπώδης ιστός εκκρίνει IL-6, η οποία και ρυθμίζει τη σύνθεση CRP στο ήπαρ. Είναι αληθές ότι τα παιδιά στις ΗΠΑ είναι πιο συχνά παχύσαρκα σε σχέση με τα παιδιά που ζουν στην Ελλάδα. Εντούτοις, η διαφορά αυτή δεν εξηγεί επαρκώς το εύρημα ότι τα παιδιά που ζουν στις ΗΠΑ και πάσχουν από ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερες τιμές CRP από τα Ελληνόπουλα με ΣΑΑΥ. Μελέτη σε Αμερικανόπουλα με φυσιολογικό βάρος και άπνοια έδειξε ότι και σε αυτή την υπο-ομάδα τα επίπεδα CRP σχετίζονται με τη βαρύτητα της άπνοιας [118]. Αντίθετα, στα παιδιά της χώρας μας, όπως φαίνεται από την παρούσα διατριβή, δεν υπάρχει καμμία συσχέτιση των επιπέδων CRP (που είναι γενικά χαμηλά) με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

3) Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι μια μεγάλη υπο-ομάδα των παιδιών που ζουν στις ΗΠΑ και έχουν ΣΑΑΥ έχουν επίσης χαμηλά επίπεδα CRP [202]. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των παιδιών με ΣΑΑΥ και υψηλή CRP είναι περίπου 50%. Ανάμεσα στα Ελληνόπουλα με ΣΑΑΥ υπάρχει μια υπο-ομάδα με υψηλές τιμές CRP. Όμως, το γεγονός ότι η υπο-ομάδα αυτή είναι μικρή δεν επηρεάζει προς τα επάνω τα μέσα επίπεδα της CRP.

4) Επομένως, πολύ λιγότερα παιδιά με ΣΑΑΥ που ζουν στη χώρα μας αποκρίνονται στην διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου με φλεγμονώδη αντίδραση που επηρεάζει τις συγκεντρώσεις CRP. Αυτό δεν αποκλείει την ύπαρξη μηχανισμών φλεγμονής που δε σχετίζονται με τη CRP. Έτσι, όπως φαίνεται από την πρώτη φάση της διατριβής, τα Ελληνόπουλα με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου.

5) Οι διαφορές ως προς τη συχνότητα φλεγμονώδους αντίδρασης στην άπνοια που σχετίζεται με τη CRP πιθανόν ερμηνεύεται από διαφορετικά γενετικά χαρακτηριστικά των δύο πληθυσμών ή και από περιβαλλοντικούς παράγοντες.

6) Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των Gozal και συνεργατών [202], η φλεγμονώδης αντίδραση που σχετίζεται με τη CRP έχει συνέπειες στο Κ.Ν.Σ., δηλαδή μεγαλύτερη συχνότητα πτωχής επίδοσης σε δοκιμασίες νευρογνωσιακών λειτουργιών. Τίθεται επομένως το ερώτημα εάν τα παιδιά που ζούν στην Ελλάδα και πάσχουν από ΣΑΑΥ εμφανίζουν μικρότερη συχνότητα νευρογνωσιακών διαταραχών συγκριτικά με τα παιδιά με ΣΑΑΥ που γεννήθηκαν στις ΗΠΑ.

7) Η φλεγμονή η σχετιζόμενη με τα επίπεδα CRP δεν είναι η μόνη παράμετρος ως προς την οποία Αμερικανόπουλα και Ελληνόπουλα με ΣΑΑΥ διαφέρουν μεταξύ τους. Τα μεν πρώτα εμφανίζουν αύξηση των επιπέδων VEGF, ως αποτέλεσμα της διαλείπουσας νυκτερινής υποξαιμίας, ενώ τα δεύτερα δεν παρουσιάζουν διαφορές ως προς τα επίπεδα VEGF ανάλογες με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ [133, 203].

Συμπέρασμα: Τα Ελληνόπουλα με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα CRP που δε σχετίζονται με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Αντίθετα, σε άλλους πληθυσμούς (π.χ. ΗΠΑ) η φλεγμονώδης απόκριση στο ΣΑΑΥ που σχετίζεται με τα επίπεδα CRP είναι συχνότερη και εντονότερη. Οι διαφορές ενδεχομένως αντανακλούν τα ιδιαίτερα γενετικά χαρακτηριστικά του κάθε πληθυσμού.

3. Σύνδρομο αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο σε μη παχύσαρκα παιδιά και επίπεδα ινσουλίνης νηστείας

Μελέτες σε ενήλικες με ΣΑΑΥ έδειξαν ότι η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ενδεχομένως ένας από τους μηχανισμούς καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε άτομα με άπνοια [42,58,59,83]. Ως αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται η μειωμένη δραστηριότητα της ορμόνης στις μεταβολικές απαιτήσεις, όπως αναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι το βασικό χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου, που χαρακτηρίζεται από κεντρική παχυσαρκία, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις [148]. Τα επίπεδα ινσουλίνης αποτελούν έμμεσο δείκτη της αντίστασης στη δράση της.

Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος κατά την παιδική ηλικία είναι προάγγελος μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή [155]. Ακόμη, η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την παιδική ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε μεγαλύτερη ηλικία [155]. Έτσι, η έγκαιρη ανίχνευση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας προσφέρει την ευκαιρία για έγκαιρη παρέμβαση και μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων στην ενήλικη ζωή.

Το ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία είναι δυνατόν να αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Όμως, το ενδεχόμενο αυτό έχει διερευνηθεί κυρίως σε μελέτες που αφορούν αποκλειστικά παχύσαρκα παιδιά [155,157]. Σε μελέτη της de la Eva και της ομάδας της η μέση τιμή επιπέδων πρωινής ινσουλίνης νηστείας σε 62 παχύσαρκα παιδιά ήταν υψηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές στην τρέχουσα έρευνα, ίσως ως συνέπεια του υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος [157]. Στη μελέτη της de la Eva καταδείχθηκε ότι η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ στα παχύσαρκα παιδιά είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας [157]. Σε μια μελέτη εφήβων η παρουσία του ΣΑΑΥ συσχετίστηκε με εξαπλάσια αύξηση των πιθανοτήτων για τη διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου έναντι εκείνων χωρίς ΣΑΑΥ [158].

Οι Li και συνεργάτες μελέτησαν 94 παχύσαρκα παιδιά με καθ'έξιν ρεγχασμό. Τα 73 από αυτά ήταν αγόρια με μέση ηλικία 12 έτη, ενώ κανένα από τα παιδιά δεν είχε καρδιοπνευμονική νόσο και οι τιμές του δείκτη μάζας σώματος ήταν μεγαλύτερες από την 95η εκατοστιαία θέση. Η υποομάδα των παιδιών με ΣΑΑΥ είχε σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό αντίστασης στην ινσουλίνη συγκριτικά με την υποομάδα χωρίς ΣΑΑΥ [159].

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι τα πρωινά επίπεδα της ινσουλίνης σε παιδιά που στην πλειονότητά τους ήταν μη παχύσαρκα δε σχετιζόταν με τη βαρύτητα της άπνοιας στον ύπνο, αλλά μόνο με το δείκτη μάζας σώματος. Τα επίπεδα της ινσουλίνης είχαν την τάση να είναι χαμηλότερα το πρωί σε σχέση με το βράδυ, προφανώς εξαιτίας της νυχτερινής νηστείας, όμως ο βαθμός μεταβολής τους δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Συγκεκριμένα, όλα τα παιδιά που μελετήθηκαν υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και ταξινομήθηκαν ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Οι 3 ομάδες παιδιών ήταν όμοιες μεταξύ τους όσον αφορά την αναλογία κοριτσιών και αγοριών, το δείκτη μάζας σώματος, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και την έκθεση σε καπνό τσιγάρου. Οι 3 ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς το ποσοστό μεταβολής των επιπέδων ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας. Ενώ υπήρχε μία τάση για μικρότερες τιμές ινσουλίνης το πρωί σε σχέση με το βράδυ, η διαφορά πρωινών και βραδινών επιπέδων σε κάθε ομάδα δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η % μεταβολή των επιπέδων ινσουλίνης στη διάρκεια της νύχτας δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 3 ομάδων και δε συσχετιζόταν με τη βαρύτητα της άπνοιας. Τέλος, οι 3 ομάδες ασθενών συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Όσον αφορά στη συσχέτιση των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης με τη βαρύτητα της διαταραχής και το δείκτη μάζας σώματος, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει πολύ σημαντική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος, όχι όμως και με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Φαίνεται, λοιπόν, ότι στα μη παχύσαρκα παιδιά το επίπεδο της ινσουλίνης επηρεάζεται από το δείκτη μάζας σώματος, αλλά όχι και από τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Η σχέση

ινσουλίνης και βαθμού παχυσαρκίας είναι γραμμική και δεν επηρεάζεται από τη βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του αεραγωγού στη διάρκεια της νύχτας. Δηλαδή, σε αντίθεση με ορισμένες μελέτες ενηλίκων με άπνοια, το ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία δεν φαίνεται να είναι ένας επιπλέον κίνδυνος για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη εφόσον το παιδί δεν είναι υπέρβαρο. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μελέτη προερχόμενη από τις ΗΠΑ, η οποία επίσης έδειξε ότι τα πρωινά επίπεδα ινσουλίνης δεν σχετίζονται στα παιδιά με τη βαρύτητα της άπνοιας [155].

Παρόλο που τα ακριβή αίτια αυτής της διαφοράς μεταξύ παιδιών και ενηλίκων είναι προς το παρόν άγνωστα, διαφορές στη συνολική διάρκεια και βαρύτητα του ΣΑΑΥ θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν μερικά από τα στοιχεία εκείνα που συμβάλλουν στον κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο στους ενήλικες ασθενείς όχι όμως και στα παιδιά. Πράγματι, στους ενήλικες ασθενείς το ΣΑΑΥ είναι πιθανότερο να παραμείνει αδιάγνωστο για μακρές χρονικές περιόδους. Ο δείκτης άπνοιών-υποπνοιών είναι συνήθως υψηλότερος, το SpO₂ φτάνει σε πιο χαμηλές τιμές και ο κατακερματισμός του ύπνου είναι πιο σοβαρός στους ενήλικες ασθενείς με ΣΑΑΥ συγκριτικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Αντίθετα, σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου ή της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΣΑΑΥ σε εφήβους. Στη μελέτη της Redline και των συνεργατών της παρατηρήθηκε στενή σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και του μεταβολικού συνδρόμου [158]. Η παραπάνω σχέση παρατηρήθηκε και στη μελέτη του Verhulst και των συνεργατών στην οποία πήραν μέρος παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι [42].

Σε μελέτες παιδιατρικών ασθενών έχουν μετρηθεί τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας πριν και μετά αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ [154,183,184]. Στην μελέτη από την Αυστραλία, μεταξύ των παιδιών με επίμονο ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου βρέθηκε ότι τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας δεν παρουσίασαν διαφορές πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση [154]. Στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας έγινε μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με σκοπό την πρόβλεψη του κινδύνου μελλοντικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Έτσι, αξιολογήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα της CRP, της ινσουλίνης και της αρτηριακής πίεσης πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση σε παιδιά με ΣΑΑΥ [183]. Πολυκαταγραφική μελέτη και αιμοληψία πραγματοποιήθηκε στα παιδιά πριν και μετά το χειρουργείο. Τα επίπεδα της ινσουλίνης δεν μειώθηκαν μετά την επέμβαση σε καμία από τις ομάδες μελέτης.

Ο Gozal και η ομάδα του μελέτησαν τις διαταραχές του μεταβολισμού σε παχύσαρκα και μη παχύσαρκα παιδιά προ-εφηβικής ηλικίας με ΣΑΑΥ. Εξέτασαν τη γλυκόζη νηστείας, την ινσουλίνη, τη CRP και τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων στον ορό. Τα δείγματα ελήφθησαν πριν την αμυγδαλεκτομή-αδενοτομή κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και 6-12 μήνες μετά το χειρουργείο σε παχύσαρκα και μη παχύσαρκα παιδιά. Μεταγχειρητικά διαπιστώθηκαν

σημαντικές βελτιώσεις στο δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας και στον κατακερματισμό του ύπνου, ιδιαίτερα μεταξύ των μη παχύσαρκων παιδιών. Όμως, δεν σημειώθηκαν αλλαγές στις τιμές γλυκόζης ή της ινσουλίνης νηστείας. Αντίθετα, στα παχύσαρκα παιδιά η επέμβαση οδήγησε σε μειώσεις των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης, με σημαντικές βελτιώσεις σε όλες τις άλλες μετρήσεις [114].

Στα συμπεράσματα της μελέτης των Gozal και των συνεργατών διαπιστώνεται ότι το ΣΑΑΥ δεν φαίνεται να εμπλέκεται στην αντίσταση της ινσουλίνης σε μη παχύσαρκα παιδιά, αλλά φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στα παχύσαρκα παιδιά. Τέλος, σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν μετά το χειρουργείο στο λιπιδαιμικό προφίλ, τη CRP, την απολιποπρωτεΐνη Β και στις 2 ομάδες, υποδηλώνοντας τον παθογενετικό ρόλο του ΣΑΑΥ στη συστηματική φλεγμονή και στο μεταβολισμό των λιπιδίων, ανεξάρτητα από το βαθμό παχυσαρκίας.

Συμπέρασμα: Σε αντίθεση με τα ευρήματα σε ενήλικες και σε παχύσαρκα παιδιά με άπνοια, η βαρύτητα της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο σε μη παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν συσχετίζεται με τις τιμές ινσουλίνης νηστείας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Παιδιατρικές μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (ΣΑΑΥ) με μηχανισμούς φλεγμονής και μεταβολικής δυσλειτουργίας, οι οποίοι ενδεχομένως αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου.

Σκοποί: Η μέτρηση των επιπέδων ινωδογόνου, CRP και ινσουλίνης σε παιδιά με ΣΑΑΥ πριν τη βραδινή κατάκλιση και μετά την πρωινή αφύπνιση και η συσχέτιση της μεταβολής των επιπέδων αυτών με δείκτες βαρύτητας του ΣΑΑΥ.

Ασθενείς μέθοδοι: Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 3 φάσεις. Φάση 1: μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων ινωδογόνου (πρώτη ομάδα ασθενών). Φάση 2: μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων CRP (δεύτερη ομάδα ασθενών). Φάση 3: μελέτη ύπνου και μέτρηση βραδινών και πρωινών επιπέδων ινσουλίνης (τρίτη ομάδα ασθενών). Και στις 3 φάσεις της μελέτης τα άτομα της κάθε ομάδας ασθενών για τους σκοπούς της στατιστικής ανάλυσης ταξινομήθηκαν σε 3 υπο-ομάδες με βάση τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Για τη σύγκριση των ομάδων ως προς ποσοτικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ANOVA, ενώ ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά η δοκιμασία χ^2 .

Αποτελέσματα: Στη φάση 1 πήραν μέρος 70 παιδιά. Τα πρωινά επίπεδα ινωδογόνου στην ομάδα παιδιών με $\Delta AY > 5$ επεισόδια /ώρα ήταν $312,8 \pm 57,8$ mg/dL έναντι $294 \pm 41,9$ mg/dl το βράδυ ($p=0.01$). Στα παιδιά με $\Delta AY 2-5$ επεισόδια /ώρα οι πρωινές τιμές ινωδογόνου ήταν $290,9 \pm 57,5$ mg/dL έναντι των βραδινών τιμών $281 \pm 56,1$ mg/dL ($p=0.01$). Στην ομάδα με $\Delta AY < 2$ επεισόδια /ώρα, οι πρωινές τιμές ήταν $284,1 \pm 55,6$ mg/dL και οι βραδινές $278,1 \pm 54$ mg/d ($p > 0.05$). Οι 3 ομάδες δεν διέφεραν ως προς την % μεταβολή του ινωδογόνου στη διάρκεια της νύχτας: $p=0.08$. Η ομάδα με $\Delta AY > 5$ επεισόδια /ώρα είχε υψηλότερη μεταβολή του ινωδογόνου στη διάρκεια της νύχτας σε σχέση με την ομάδα με ΔAY ($p < 0.05$). Η συσχέτιση της % μεταβολής του ινωδογόνου στη διάρκεια της νύχτας με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών ($p=0.038$) και το δείκτη αποκορεσμών ($p=0.049$) ήταν στατιστικά σημαντική.

Στη φάση 2 πήραν μέρος 56 παιδιά. Η διαφορά πρωινών και βραδινών επιπέδων CRP μέσα στην ίδια ομάδα δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$). Οι 3 ομάδες δεν διέφεραν ως προς την % μεταβολή της CRP στη διάρκεια της νύχτας ($p > 0,05$). Έγινε συσχέτιση των πρωινών επιπέδων CRP (φυσικός λογάριθμος των τιμών CRP) με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και το δείκτη μάζας σώματος και διαπιστώθηκε ότι τα πρωινά επίπεδα της CRP είχαν σημαντική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος ($p=0.01$), όχι όμως και με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

Στην τρίτη φάση πήραν μέρος 60 παιδιά. Λιγότερα από 10% των παιδιών αυτών ήταν παχύσαρκα. Συγκρίθηκαν τα πρωινά με τα βραδινά επίπεδα ινσουλίνης μέσα στην ίδια ομάδα και δεν διαπιστώθηκαν διαφορές. Για τις συγκρίσεις των 3 ομάδων ως προς την % μεταβολή της ινσουλίνης στη διάρκεια της νύκτας δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ($p=0.39$). Τα πρωινά επίπεδα ινσουλίνης είχαν σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος ($p<0.001$), όχι όμως με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ($p>0.05$).

Συμπεράσματα: Η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία σχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης του ινωδογόνου στο πλάσμα στη διάρκεια της νύκτας. Αντίθετα η βαρύτητα της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο δεν συσχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων ή των συγκεντρώσεων CRP στον ορό.

Summary

Introduction: Pediatric studies have identified correlation between sleep disordered breathing (SDB) and inflammatory processes, metabolic dysfunction that may increase the risk of atherosclerotic disease in adulthood.

Purpose: To measure overnight changes in serum levels of fibrinogen, CRP and insulin in S.D.B. who underwent polysomnography.

Patients and Methods: The study was conducted in 3 phases. Phase 1: polysomnography and measurement of evening and morning fibrinogen levels. Phase 2: polysomnography and measurement of evening and morning CRP levels. Phase 3: polysomnography and measurement of evening and morning insulin levels. In each phase, subjects were divided into 3 subgroups according of SDB.

Results: Morning levels of fibrinogen in the group of children with AHI>5 episodes/hour were $312,8 \pm 57,8$ mg/dL, and evening levels were $294 \pm 41,9$ mg/dl ($p=0.01$). In the group with AHI 2-5 episodes/hour morning fibrinogen values were $290,9 \pm 57,5$ mg/dL, and night values were $281 \pm 56,1$ mg/dL ($p=0.01$). In the group with AHI<2 episodes/hour, morning values were $284,1 \pm 55,6$ mg/dL and evening $278,1 \pm 54$ mg/d ($p>0.05$). Children with AHI>5 episode/hour had a higher change of fibrinogen during the night compared to the group with AHI<2 episode/hour ($p<0.05$ Mann-Whitney U-test). Correlations of % change in fibrinogen during the night with apnea-hypopnea index ($p=0.038$) and with desaturation index ($p=0.049$), were statistically significant.

In phase 2, 56 children were studied. There was no significant difference between evening and morning CRP levels ($p>0,05$). Morning levels of CRP were significantly associated with body mass index ($p=0,01$) but not with polysomnography indices.

In the third phase 60 children were recruited. Less than 10% of all children were obese. Although there was a tendency for lower insulin levels in the morning, evening and morning insulin values did not differ significantly in any of the subgroups ($p>0,05$). Morning insulin levels were significantly associated with body mass index ($p<0,001$), but not with polysomnography indices.

CONCLUSIONS: Obstructive breathing disordered sleep in childhood is associated with an overnight increase in fibrinogen plasma concentration. However, severity of SDB in Greek children does not seem to affect CRP or fasting insulin levels.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109:704-12
2. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 53: 866-878
3. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2):242-52.
4. Marcus C. Sleep disordered breathing in children. *Am J Resp Crit Care* 2001 :Vol 164.16-30
5. Chan J. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician* 2004;69:1147-54
6. An update on childhood snoring Daniel K. Ng Department of Paediatrics, Kwong Wah Hospital. Hong Kong. China, Department of Paediatrics, Kwong Wah Hospital. Hong Kong. China *Acta Paediatrica* Volume 95 Issue 9 Page 1029-1035, September 2006
7. Witmans MB, Keens TG, Ward SLD, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1540
8. Obstructive hypopneas in children and adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 168,pp.1540 (2003).American Thoracic Society
9. American Sleep Disorders Association (1992) EEG arousals: scoring rules and examples:a preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the american sleep disorders association.*Sleep*,15,173-184

10. Κάζης Α. Ηλεκτροεγκεφαλογραφία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press 1983 σελ. 97-103
11. Jenni OG, Carskadon MA. Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep* 2004;30:27
12. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-1052
13. Fu J, Li P, Ouyang X, et al. Rapid eye movement sleep deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience* 2007; 144:1186–92
14. Relationship between REM density, duty cycle, and obstructive sleep apnea in children. Laurie Karamessinis, Marcus. The sleep center and the division of biostatistics and epidemiology. The children's hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia *March Sleep, Vol.30, No 7, 2007*
15. Borbely A, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia, PA 2000: 377-390
16. Sadeh, A. Maturation of normal sleep patterns from childhood through adolescence. In: Loughlin GM, Carroll JL, Marcus C. *Sleep and breathing in children: a developmental approach*. New York: Marcel Dekker. Inc: 2000. 63–78
17. Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29: 1059-1076
18. Jenni O, Bonnie B. Children's sleep: An interplay between culture and biology. *Pediatrics* 2005;115:204-216
19. Aeschbacin D, Sher L. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:26-30
20. Carskadon MA, Acedo C. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Ann N.Y. Acad* 2004;1021:276-291
21. Νεογνολογία Κώσταλος Έλεγχος της αναπνοής, Άπνοιες προωρότητας

22. Adams RD. Ο ύπνος και οι διαταραχές του. Harrison T.R. Εσωτερική Παθολογία: Αθήνα 1999. σελ. 2342-37
23. Richard S. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Resp Crit Care Med* ;2001, 164:2147-2165
24. Sleep and respiration in children. Time to wake up. *Swiss Med.* 2007 ;137:689-694
25. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillopson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs . *J Appl Physiol* 2001;534:881-890
26. Trinder J. Respiratory and cardiac activity during sleep onset. In : Bradley TD. Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease. New York: Marcel Dekker 2000; 337-354
27. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;182-6
28. Φυσιολογία της αναπνοής John West 2005 Μηχανική της αναπνοής, ρύθμιση του αερισμού των πνευμόνων, φυσιολογία της αναπνοής σε κατάσταση stress 99-143
29. Fregosi R F, Quan S F, Kaemingk K L, Morgan W J, Goodwin J L, Cabrera R, and Gmitro A. Sleep-disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2030-2038
30. Hiren Muzumdar and Raanan Arens. Diagnostic Issues in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Am Thorac* 2008; Soc Vol 5. 263-273
31. Chervin RD, Hedger K. Pediatric sleep questionnaire: validity and reliability of scales for sleep disordered breathing, snoring, sleepiness & behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1:21-32
32. Montgomery-Downs HE. Snoring and sleep disordred breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep* 2004;27:87-94

33. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrom by home videotape recording in children. *Eur Resp J* 1996;9:2127–2131
34. Brouillette RT, Morielli A. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep. *Pediatrics* 2000;105:405-412
35. Katz ES, Lutz J. Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep disordered breathing. *Pediatric Res* 2003;53:580-588
36. Saeed MM, Keens Tg. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrom and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest*. 2000;118:360–365
37. Schechter M. AAP Technical Report: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics* 2002;.109:704-712
38. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic Values in Children 2–9 Years old: Additional Data and Review of the Literature. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 : 22–30
39. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004;27:997–1019
40. Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169 :163 –167
41. Marcus CL, Fernandes Do. Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol* 2004;97:98-108
42. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 2007;150:608–612
43. Capdevila O S, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E and Gozal D. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Complications, Management, and Long-term Outcomes *Proc Am Thor Soc* 2008;5:274-284

44. Kaditis A, Mikraki B, Alexopoulos E, Gourgoulianis K, Skenteris N. Symptoms of Sleep Disordered Breathing in Children And Adolescents Following Adenotonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165
45. Rosen C. Prevalence and risk factors for Sleep disordered breathing in 8 to 11 year old children: association with race and prematurity. *J Pediatric* 2003;142:383-9
46. Brigitte F. What's new in Paediatric sleep? *Paediatr. Respir. Rev* 2007;8:85-89
47. Nelson Textbook of Pediatrics-16th edition. Edited by Richard E. Bechrman, Robert M. Kliegman, Ann M, Arvin Philadelphia, PA. pp.10-38
48. Gozal D, Simakajornboon N, Holbrook CR, Crabtree VM, Krishna J, Jones JH, Kheirandish-Gozal L. 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:A74
49. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood obstructive sleep apnea: one or two distinct disease entities? *Clin Sleep Med* 2007;42:374–379
50. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114:768–775
51. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 112-118
52. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002; 122: 2165–2182
53. Van Cauter E. Endocrine physiology. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practise of Sleep Medicine*. New York, W.B. Saunders Co, 2000; pp 266–278
54. Shamsuzzaman A, Winnick M, Lanfranchi P.. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-2464
55. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered

breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-1836

56. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353

57. Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039-2042

58. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676

59. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-530

60. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, Gaga M, Jordanoglou JB. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1239-1245

61. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297-301

62. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;113:E564–E569

63. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:1507–1511

64. O'Brien LM, Serpero LD, Tauman R, and Gozal D. Plasma adhesion molecules in children with sleep disordered breathing. *Chest* 2006 ;129: 947-953

65. Waters KA, Mast BT, Vella S, De La Eva R, O'Brien LM, Bailey S, Tam CS, Wong M, Baur L A Structural equation modeling of sleep apnea, inflammation, and metabolic dysfunction in children. *J Sleep Res* 2007;16:388-395
66. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, 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: 1395-1399
67. Sleep and respiration in children. Time to wake up. *Swiss Med Wkly* 2007;137:689-694
68. O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep disorder breathing . *Sleep* 2005;28:717-752
69. Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001;120: 887-893
70. Stuart F, Quan S, Gersh BS. Cardiovascular consequences of sleep disorder breathing: Past, Present and Future *Circulation*,2004 ;109:951-957
71. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Kyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*, 1998 ;98:772-776
72. Aljadeff G, Gozal D. Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1997;20:151-157
73. Ng DK, Chan C, Chow P and Kwok. K . Childhood sleep disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. *J Paediatr Child Health* 2005;41:640-646
74. Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest* 2003;123: 1561-1566
75. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* 2003;88:139-142

76. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Blood pressure elevation associated with sleep related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children :the Tucson Children's Assesment of Sleep Apnea Study. *Arch Pediatric Adolec Med* 2003; 157:901-904
77. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, Bokulic R, Daniels SR. Twenty-four hours ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:950-956
78. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EL, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, Agorogiannis E, Christodoulou S, Pantazidou A, Gourgoulianis K, Molyvdas PA. Sleep disordered breathing in 3680 Greek children. *Pediatric Pulmonol* 2004;37:499-509
79. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J, Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384
80. Marcus CL, Greene MG, and Carroll JL, Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*; 1998. 157: 1098-103.
81. Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 2002;92:627–633
82. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274–280
83. Budhiraja R, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular health. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:501–506
84. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25
85. Parish J M, and Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:1036-1046

86. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:139–143
87. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119: 1085-1091
88. Steier M, Shapiro SC. Cor pulmonale from airway obstruction in children. *JAMA* 1973;225:67
89. Brown OE, Manning SC, Ridenour B. Cor pulmonale secondary to tonsillar and adenoidal hypertrophy: management considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1988;16:131–139
90. Sofer S, Weinhouse E, Tal A, et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up. *Chest* 1988;93:119–122
91. Wilkinson AR, Cormick MS, Freeland AP, Pickering D. Electrocardiographic signs of pulmonary hypertension in children who snore. *Br Med J (Clin Res Ed)*1981; 282: 1579-1581
92. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:139–143
93. Shiomi T, Guillemineault C, Stoohs R, Schnittger I. Obstructive breathing in children during sleep monitored by echocardiography. *Acta Pediatr* 1993;82:863-871
94. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Puras MJ, Fuentes-Pradera MA, et al. Echocardiographic parameter in adolescents with sleep related breathing disorders. *Pediatric Pulmonol* 2003;36:27-33
95. Kaditis AG., Alexopoulos EI., Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakyntinos E, and Gourgouljanis K. Overnight Change in Brain Natriuretic Peptide Levels in Children With Sleep-Disordered Breathing. *Chest* 2006;130:1377-1384

96. Νικόλαος Λευκός. Ενδοθήλιο και καρδιαγγειακές παθήσεις. University Studio Press 2000
97. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159–165
98. Budhiraja R, Quan SF. Sleep-disordered breathing and hypertension. *J Clin Sleep Med* 2005;1:401–404
99. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491–495
100. Zamarron-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, Gude-Sampedro F, Riveiro-Riveiro A. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Arch Med Res* 2006;37:552–555
101. Gjorup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007;20:44–52
102. Kobayashi K, Nishimura Y, Shimada T, Yoshimura S, Funada Y, Satouchi M, Yokoyama M. Effect of continuous positive airway pressure in soluble CD40 ligand in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006; 129: 632–637
103. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero L, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea syndrom and endothelial function in school aged nondese children. *Circulation*. 2007;116: 2314-2370
104. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, Liu SF. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006; 10:43–50
105. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Suzuki T, Kimura H Evidence for activation of nuclear factor. kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006; 10:189–193

106. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K. 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 ;162:566-570
107. Umur Hatipoğlu, Israel Rubinstein. Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Pathogenesis: A Working Hypothesis. *Respiration* 2003;70:665-671
108. Ridker PM. High-sensitive C-reactivity protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818
109. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204
110. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 :650 –655
111. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327 –334
112. Libby P, Ridker PM, Masseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143
113. Tam OS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 2006;42: 277-282
114. Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Tauman R, Gozal D. Plasma C-Reactive Protein in Nonobese Children With (Obstructive Sleep Apnea Before and After Adenotonsillectomy) *J Clin Sleep Med* 2006: 15;2: 301–304
115. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy R, Jenny NS, Redline S. Variation of C-Reactive Protein Levels in Adolescents. Association With Sleep-Disordered Breathing and Sleep Duration. *Circulation* 2005;111:1978-1984

116. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1255-1261
117. Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med* 2006; 166:1725-1731.
118. Tauman Riva, O'Brien Louise, Gozal David. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep and Breathing*. Volume 11, Number 2, June 2007, pp 77-84(8)
119. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1591-1601
120. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934–939
121. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea oxidative stress, inflammation . *Am J Resp Crit Care Med* 2008;177:544-59
122. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;121:1541–1547
123. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Hatzi F, Karadonta I, Kyropoulos T ,Kaditis DG, Gourgoulialis K., Syrogiannopoulos GA. Nocturnal change of circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in children with snoring. *Sleep Breath* 2007;11:267–274
124. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401–407
125. Shamsuzzaman AS, Somers VK. Fibrinogen, stroke, and obstructive sleep apnea: an evolving paradigm of cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2018–2020

126. Eber B, Schumacher M. Fibrinogen: its role in the hemostasis regulation in arterosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993;19: 104-107
127. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Germeis A, Zintzaras E, Gourgoulisanis K. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24:790-797
128. Ferrara Napoleone. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77:527-543
129. Inoue M, Itoh M, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Kontaro R, Doi K, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Chun TH, Kazuwa N. Vascular Endothelial Growth Factor expression in human coronary atherosclerotic lesions. Possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998; 52: 2108-2118
130. Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (SFlt-1) in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 87: 805-807
131. Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2003;42:681–685
132. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, Lavie P. 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(12):1624–1628
133. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002;25:59–65
134. Alexopoulos EI, Karadonta I, Kostadima E, Kyropoulos T, Gourgoulisanis K, Syrogiannopoulos GA. Obstructive sleep disordered breathing and plasma levels of vascular endothelial growth factor in children. *Respir Med* 2006; 100:835–840

135. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC et al. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest* 2004; 126: 13–18
136. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC et al. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 364–370
137. Goldbart AD, Krishna J, Li RC et al. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006; 130: 143–148
138. Li AM, Hung E, Tsang T, Yin J, So HK, Wong E, Fok TF. Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:75-79
139. Goldbart AD, Veling MC, Goldman JL et al. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 2005; 57: 232–236
140. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001; 138: 838–844
141. Alexopoulos EL, Kaditis AG, Kalampouka EF, Kostadima EL, Angelopoulos NV, Mikraki B, Skenteris N, Gourgoulisanis K. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulm* 2004;38:161-167
142. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85:1151–1158
143. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007;101:27–39

144. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003;22:251–257
145. Luo JD, Zhang GS, Chen MS. Leptin and cardiovascular disease. *Drug News Perspect* 2005;18:427–431
146. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106:1919–1924
147. Tauman R, Serpero LD, Capdevila OS, O'Brien LM, Goldbart AD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Adipokines in children with sleep disordered breathing. *Sleep* 2007;30:443–449
148. Grundy SM, Brewer HB, J., Cleeman JI, Smith SC, Jr and Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438
149. Στεφανοπούλου ΕΧ, Μυριοκεφαλιτακης Ν.Ε. Το μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά. *Παιδιατρική* 2009 ;72:274-282
150. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677–682
151. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998–2007
152. Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation, and apnea: what is the future for our children? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 202-203
153. Sinaiko AR, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1823-1827
154. Karen A Waters, Sinthu Sitha, Louise M O'Brien, Sherryn Bibby, Carina de Torres, Silvano Vella, and Roland de la Eva. Follow-up on Metabolic Markers in

Children Treated for Obstructive Sleep Apnea *Am J Respir Crit Care Med* 2006
174. pp 455–460,

155. Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics* 2005;116:e66–e73

156. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Karadonta I, Kostadima E, Tsolakidou A, Gourgoulianis K, Syrogiannopoulos GA. Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:515–523

157. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr* 2002;140:654–659

158. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, Kibler AM. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:401–408

159. Li AM, Michael HM, Chan MB, Chan D, Lam HS, Wong E, Nelson, MD. Insulin and Obstructive Sleep Apnea in Obese Chinese Children *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41:1175–1181

160. T. Saaresranta and O. Polo. Sleep-disordered breathing and hormones. *Eur Respir J* 2003; 22:161-172

161. O'Brien LM, Goral D. Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnea in children: facts and theory. *Paediatr Respi Rev* 2002;3:3-12

162. Kennedy JD, Blunden S. Reduced Neurocognition in Children Who Snore. *Pediatric Pulmonology* 2004; 37:330-337

163. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, Raffield TJ, Gozal D. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004;114:44–49

164. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114:768–775
165. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep* 2006;29:1115–1134
166. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:188–193
167. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 1981; 159: 275-287
168. Ali NJ, Pitson DJ, and Stradling JR. Snoring, sleep disturbance and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*, 1993 ;68: p. 360-366
169. Chervin RD, Dilon JE, Bassetti C, Ganocy DA, Pituch KJ. Symptoms of sleep-disordered breathing, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep* 1997;20:1185-1192
170. Rosen CL. Clinical features of obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in otherwise healthy children. *Pediatric Pulmonology* 1999;2:403-409
171. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing effects of adenotonsillectomy on behavior and psychological functioning. *Eur J Pediatr* 1996;155:56-62
172. Gozal D. Sleep disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102:616-620
173. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kostadima E, Gourgoulis K. Resolution of nocturnal enuresis in snoring children after treatment with nasal budesonide. *Urology* 2005;194: 14-15
174. Weider DJ, Serratia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;105:427-432

175. Brooks LS, Topol HL. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatric* 2003;142: 515-518
176. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis background and treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Sci (Lond)* 1991;80:443-449
177. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev* 2003;7:61-80
178. Aljadeff G, Gozal D, Bailey-Wahl SL, Burrell B, Keens TG, Ward SL. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 51-55
179. Marcus CL, Carroll JL, Bamford O, Pyzik P, Loughlin GM. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1297-1301
180. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 525-530
181. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 1994;93:784-788
182. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51
183. Apostolidou M, Alexopoulos E, Damani E, Liakos N, Chaidas K, Boultadakis E, Apostolidis T, Gourgoulis K, Kaditis A. Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek Children. *Pediatric Pulmonol* 2008;43:550-560
184. Waters KA, Sitha S, O'Brien LM, Bibby S, de Torres C, Vella S, de la Eva R. Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:455-460

185. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977. National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109: 45-60
186. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-658
187. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. 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: 1129-1134
188. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005; 111:1978-1984
189. Kaditis A, Alexopoulos E, Kalampouka E, Kostadima E, Germenis A, Zinzaras E, Gourgoulialis K. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep disorder breathing. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 282-286
190. Barcelo A, Barbe F, Llompарт E, Mayoralas LR, Ladaría A, Bosch M, Agusti AG. Effects of obesity on C-reactive protein levels and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med* 2004; 117: 118-121
191. Li AM, Chan MH, Yin J, So HK, Ng SK, Chan IH, Lam CW, Wing YK, Ng PC. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:34–40
192. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007;116:2307–2314
193. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, Pratt J, Akselrod S. Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 1999 ;9:345-51

195. Γουλές Α, Σαρικούδης Θ, Βαϊόπουλος Γ. Η CRP στην κλινική πράξη. *Ελληνική Ρευματολογία* 2006; 17(4) :334-339
196. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kostadima E et al. Comparison of blood pressure measurements in children with and without habitual snoring. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39: 408-414
197. Zinzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:172-178
198. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary proportion of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818
199. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediator monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531-2534
200. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy N, Weyanel CM. T-cell mediate lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002 ; 105:570-575
201. Aaron Kelly, Rachel Wetzsteon. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise J. *Pediatr* 2004;145:731-736
202. Gozal D, Mc Laughlin V, Capdevila OS, Witcher LA, Kheirandish –Gozal L, C-reactive protein, obstructive sleep apnea , and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respor Crit Care Med* 2007;176:188-193
203. Kaditis AG, Alexopoulos EL, Karadonta I, Kostadima E, Kyropoulos T, Gourgoulianis K, Syrogiannopoulos G. Obstructive sleep disordered breathing and plasma levels of vascular endothelial growth factor in children. *Respir Med* 2006 ; 100:1835-1840

