

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ



Διδακτορική Διατριβή

«ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ (MMP)

ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΤΑ ΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ».

υπό

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΣ Β. ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ-ΕΞΕΙΔ/ΝΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ 2012

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2012

© 2012 Αναστασίας Καραθανάση

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).

Αναστασία Β. Καραθανάση MMP-9 και ΣΑAY

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης (Επιβλέπων)**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Αθανάσιος Καδίτης**
Λέκτορας Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών
- 3^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**
Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Αντώνιος Γούναρης**
Αν.Καθηγητής Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Αναστάσιος Γερμενής**
Καθηγητής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Γεώργιος Συρογιαννόπουλος**
Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**
Αν.Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. **Δρ. Αθανάσιος Καδίτης**, Λέκτορας Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
3. **Δρ. Επαμεινώνδας Ζακωνθινός**, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

Στον άνδρα μου και τα τρία παιδιά μου Δημοσθένη, Παρασκευή και Ευθυμία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ξεκινώντας την συγγραφή της διατριβής αυτής θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς καταρχήν τον καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Κ. Γουργουλιάνη που μου εμπιστεύτηκε ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και μου έδωσε την ευκαιρία να εντρυφήσω στις διαταραχές του ύπνου στα παιδιά. Σαν άλλος πατέρας με κατέυθυνε όλα αυτά τα χρόνια με υπομονή και καρτερία. Νιώθω την ανάγκη να τον ευχαριστήσω για την επιστημονική καθοδήγηση, τις γνώσεις και την εμπειρία που απέκτησα κοντά του σε όλο το «ταξίδι» της διατριβής μου. Τον ευχαριστώ θερμά για την δυνατότητα που μου παρείχε μέσα από το Εργαστήριο Μελέτης Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας να ολοκληρωθεί η διδακτορική διατριβή.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη αν δεν αναφερόμουν στον κ. Αθ. Καδίτη, Λέκτορα της Παιδιατρικής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, που συνέβαλλε ουσιαστικά στην εκπόνηση της διατριβής αυτής. Θεωρώ τον εαυτό μου πολύ τυχερό που είχα την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί με έναν τόσο σημαντικό και εξαιρετο επιστήμονα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Επ. Ζακυνθινό, Αναπληρωτή Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για το ενδιαφέρον του στην συνέχιση και ολοκλήρωση της διατριβής καθώς και για τις υποδείξεις του στην τελική διαμόρφωση του κειμένου.

Πολύ σημαντική και ουσιαστική ήταν η βοήθεια του κ. Εμ. Αλεξόπουλου, Διευθυντή Παιδιατρικής του Γ.Ν. Λαμίας για τις άριστες διαγνώσεις των ολονύκτιων πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου στα παιδιά καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της διατριβής αυτής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Σ. Οικονομίδη, διδάκτορα βιοχημικό για την πολύτιμη βοήθεια της στις μετρήσεις των δειγμάτων των μεταλλοπρωτεϊναιών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	8
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	14
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	16
Ο ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	16
2.1 Η αρχιτεκτονική του ύπνου	16
2.2 Φυσιολογικός ύπνος και καρδιακή λειτουργία.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	19
ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥ)..	19
3.1 Ορισμοί.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	23
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ	23
4.1 Εισαγωγή	23
4.2 Επίδραση της φυλής στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ	23
4.3 Επίδραση του φύλου στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ	24
4.4 Επίδραση της παχυσαρκίας στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ	25
4.5 Σύννομη των παραγόντων κινδύνου για ΣΑΑΥ	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	26
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ του ΣΑΑΥ	26
5.1 Η ανατομική στένωση του ανώτερου αεραγωγού	28
5.1.1 Ο ρόλος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών	29
5.1.2 Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες	30
5.1.3 Σύνδρομο του στενόμακρου προσώπου (Long Face Syndrome)	31
5.1.4 ΣΑΑΥ και θηλασμός	31
5.1.5 Παχυσαρκία και ΣΑΑΥ	33
5.2 Η διαταραχή του νευρομυϊκού τόνου του ανώτερου αεραγωγού.....	34
5.3 Ο ρόλος των αφυπνίσεων.....	35
5.4 Άλλοι παράγοντες (Πίνακας 4)	36
5.5 Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	38
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....	38
6.1 Εκδηλώσεις κατά την διάρκεια της νύχτας:.....	38
6.2 Εκδηλώσεις κατά την διάρκεια της ημέρας	39
6.3 Εκδηλώσεις ανάλογα με την ηλικία	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	43
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΑΥ	43
7.1 Ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη	43
7.2 Νευροαναπτυξιακές διαταραχές	44
7.3 Καρδιαγγειακές επιπτώσεις	45

7.3.1 Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος:.....	46
7.3.1α Κατά το ΣΑΑΥ υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος	46
7.3.1β Επιπτώσεις της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα	48
7.3.2 Η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και οι επιδράσεις στο καρδιακό προφόρτιο και μεταφορτίο.....	49
7.3.3 Υπόθεση του Οξειδωτικού Στρες.....	50
7.3.4 Επιπτώσεις στην συστηματική αρτηριακή πίεση.....	51
7.3.4α Στοιχεία από μελέτες ενηλίκων.....	51
7.3.4β Ανασκόπηση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών	51
7.3.5γ Μετα-ανάλυση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών	54
7.3.6 Αλλαγές στην Δομή και Λειτουργία της καρδιάς	57
7.3.7 Επιδράσεις στο τοίχωμα των αγγείων και η προδιάθεση για αθηροσκλήρωση.....	58
7.3.7α Μελέτες ενηλίκων.....	58
7.3.7β Ανασκόπηση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών	60
7.4 Νυχτερινή ενούρηση	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	63
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΑΥ.....	63
8.1 Βασικές έννοιες.....	63
8.2 Ιστορικό	63
8.3 Κλινική εξέταση	64
8.4 Ημερολόγιο Ύπνου.....	67
8.5 Εργαστηριακές – Απεικονιστικές εξετάσεις	67
8.6 Ηχογράφηση και βιντεοσκόπηση.....	68
8.7 Παλμική οξυμετρία.....	71
8.8 Καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι.....	71
8.9 Πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου (nap study).....	71
8.10 Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου	72
8.11 Διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά- δείκτες:	76
8.12 Ενδείξεις πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ¹² :	79
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9	81
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	82
9.1 Χειρουργική θεραπεία	82
9.1.2 Παράγοντες κινδύνου	84
9.1.3 Η αφαίρεση μόνο των αδενοειδών εκβλαστήσεων	85
9.1.4 Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις	86
9.1.4α Ορθοδοντική Θεραπεία.....	86
9.1.4β Τραχειοτομή.....	87
9.1.5 Παρακολούθηση.....	87
9.2 Συντηρητική θεραπεία.....	88
9.2.1. Η χρήση CPAP	88
9.2.2 Αποτελεσματικότητα	90
9.2.3 Επιπλοκές.....	91
9.2.4 Η συμμόρφωση.....	91

9.3 Εναλλακτικές θεραπείες	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10	94
ΣΑΑΥ ΚΑΙ MMP-9	94
10.1 Φλεγμονή και αθηροσκλήρυνση.....	94
10.2 Μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs).....	95
10.3 Μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και ΣΑΑΥ	99
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	100
ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	101
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	102
2.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	102
2.2 Ερωτηματολόγιο	103
2.3 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.....	115
2.4. Μέτρηση των MMP-9 του πλάσματος, της CRP και ανάλυση των δεδομένων	117
2.5. Ανάλυση δεδομένων.....	117
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	118
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	118
3.1 Αποτελέσματα των χαρακτηριστικών των ατόμων της μελέτης καθώς και των ευρημάτων από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου	118
3.2 Πρωινές συγκεντρώσεις των MMP-9 και της CRP	124
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	128
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	128
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	131
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	132
ABSTRACT	133
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ.....	134
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	146

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AASM:	American Academy of Sleep Medicine - Αμερικανική Ακαδημία της Ιατρικής του Ύπνου
AI	Apnea Index - Δείκτης Απνοιών
AHI	Apnea Hypopnea Index - Δείκτης Απνοιών Υποπνοιών
ASDA	American Sleep Disorders Association - Αμερικανική Εταιρεία Διαταραχών Ύπνου
BMI	Body Mass Index - Δείκτης Μάζας Σώματος
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure - Συνεχής Θετική Πίεση Αεραγωγών
HEG	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΜΓ	Ηλεκτρομυογράφημα
ΗΟΓ	Ηλεκτροοφθαλμογράφημα
MRI	Magnetic Resonance Imaging - Μαγνητική Τομογραφία
nonREM	Non Rapid Eye Movement - Μη Ταχείες Οφθαλμικές Κινήσεις
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome - Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο
PaCO₂	Μερική αρτηριακή πίεση του CO₂
PaO₂	Μερική αρτηριακή πίεση του O₂

PS	Primary Snoring - Πρωτοπαθές Ροχαλητό
REM	Rapid Eye Movement - Ταχείες Οφθαλμικές Κινήσεις
ROS	Radical Oxygen Species - Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου
ΣΑΑΥ	Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας κατά τη διάρκεια του Ύπνου
SaO₂	Κορεσμός της Οξυαιμοσφαιρίνης
SWS	Slow Wave Sleep - Ύπνος Βραδέων Κομάτων
UARS	Upper Airway Resistance Syndrome - Σύνδρομο Αυξημένων Αντιστάσεων του Ανώτερου Αεραγωγού
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor - Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
MMP	Μεταλλοπρωτεϊνάσες
MMP-9	Μεταλλοπρωτεϊνάσες-9
ln MMP-9	Λογάριθμοι των συγκεντρώσεων των MMP-9

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η Ιατρική του Ύπνου αναγνωρίστηκε ως ιατρική ειδικότητα μόλις το 1996, από την Αμερικανική Ιατρική Εταιρεία. Είναι πολύ δύσκολο να προσδιορίσει κανείς, έστω και κατά προσέγγιση, πότε πραγματικά εκδηλώθηκε για πρώτη φορά επιστημονικό ενδιαφέρον για τον ύπνο. Θα μπορούσε να ήταν η ανακάλυψη του οπίου, που αποτέλεσε την πιο διαδεδομένη θεραπεία της αϋπνίας στην αρχαία Αίγυπτο (~1300 π.Χ.). Η πρώτη σχετιζόμενη και πιο γνωστή αναφορά του 19ου αιώνα με την άπνοια του ύπνου, έγινε το 1836 από τον Charles Dickens στο μυθιστόρημά του «The Posthumous Papers of the Pickwick Club». Σε αυτό περιγράφει το Joe, «ένα παχύσαρκο αγόρι με κοκκινωπό πρόσωπο, έντονη υπνηλία-λήθαργο κατά την διάρκεια της ημέρας και διαρκές ηχηρό ροχαλητό». Η περιγραφή του Joe χρησίμευσε για πολλά χρόνια ως σημείο αναφοράς για τη συμπτωματολογία του -σήμερα οριζόμενου ως- βαρέως συνδρόμου παχυσαρκίας και υποαερισμού, γνωστότερου ως «σύνδρομο Pickwick». Πολλά χρόνια αργότερα, προσδιορίστηκε η συμβολή του υποαερισμού και της υπερκαπνίας στην πρόκληση της ημερήσιας υπνηλίας σε αυτούς τους ασθενείς και διαχωρίστηκε στη συνέχεια, ως ανεξάρτητη κλινική οντότητα, από το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου. Έγινε προφανές ότι μόνο μία μειοψηφία ασθενών τελικού σταδίου παρουσίαζαν την πολυκυτταραιμία και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια του συνδρόμου Pickwick. Εξάλλου, ο William Osler περιέγραψε το 1892 το σύνδρομο άπνοιας ύπνου στα παιδιά επισημαίνοντας τα ημερήσια συμπτώματα και τις ιδιαίτερες διαταραχές στην μορφή του ύπνου αυτών των παιδιών ¹. Σταθμοί στη μελέτη του ύπνου αποτέλεσαν μεταξύ άλλων:

- α) η πρώτη καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε άνθρωπο από τον H. Berger το 1924²,
- β) η παρατήρηση του REM (Rapid Eye Movement) ύπνου από τους Nathaniel Kleitman και Eugene Aserinsky το 1953 ³ και
- γ) η περιγραφή ενός κυκλικού-κικκάδιου μοντέλου για τον ύπνο από τον William C. Dement –μαθητή του Kleitman το 1955 ⁴.

Σημαντική ήταν η παρατήρηση των Spector και Bautista, οι οποίοι το 1956 παρατήρησαν ότι τα παιδιά με υπερτροφία των αμυγδαλών και αδενοειδείς εκβλαστήσεις είχαν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο ⁵. Την δεκαετία του 1960, αρκετές μελέτες έδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και της ανάπτυξης της πνευμονικής υπέρτασης ⁶⁻⁸. Οι μελέτες αυτές οδήγησαν στον ορισμό, στην επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία και την θεραπεία του ΣΑΑΥ. Μέχρι το 1975 οι αναφορές στο ΣΑΑΥ σχετιζόνταν με την επιπλοκή της πνευμονικής υπέρτασης. Από το 1976, έγινε αντιληπτό ότι

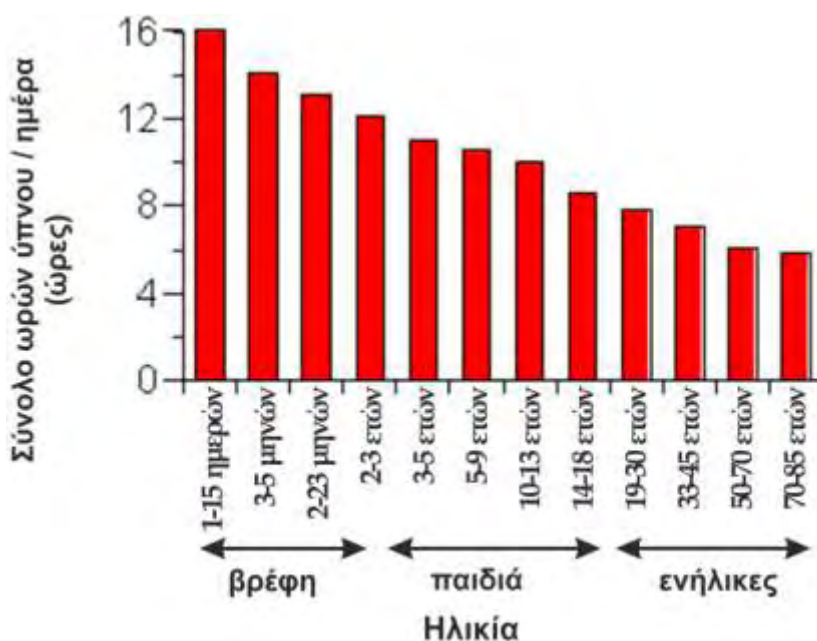
το ΣΑΑΥ αφορά πολύ περισσότερα παιδιά και όχι μόνο αυτά με σοβαρές επιπλοκές ⁹. Η πρώτη δημοσίευση που αφορούσε τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΑΥ στα παιδιά έγινε το 1984 ¹⁰. Μόλις το 2002, η *Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία* δημοσίευσε και επίσημα πλέον θέσεις ομοφωνίας σχετικά με την διάγνωση και την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ στα παιδιά ¹¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ο ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ

2.1 Η αρχιτεκτονική του ύπνου

Όπως είναι γνωστό, ο ύπνος είναι απαραίτητος για την φυσιολογική σωματική και ψυχική υγεία του ανθρώπου. Προκειμένου να συζητηθούν οι διαταραχές του ύπνου, πρέπει πρώτα να προσδιοριστεί ο φυσιολογικός ύπνος των παιδιών και των εφήβων. Υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ παιδιών και ενηλίκων όσο αφορά τα χαρακτηριστικά του φυσιολογικού ύπνου και των διαταραχών του. Η δομή και το χρονοδιάγραμμα μεταβάλλονται κατά την διάρκεια της βρεφικής, της προσχολικής και της εφηβικής ηλικίας. Καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, ο ύπνος τους μοιάζει περισσότερο με εκείνον ενός ενήλικα (**Εικόνα 1**). Ο ύπνος στη διάρκεια της ημέρας ελαττώνεται σημαντικά στο διάστημα μεταξύ 18 μηνών και 5 ετών (προγραμματισμένος μεσημεριανός ύπνος), ενώ παρατηρείται μια μικρότερη και σταδιακή ελάττωση του νυχτερινού ύπνου στην τελική φάση της εφηβείας. Επίσης, το χρονοδιάγραμμα ύπνου-αφύπνισης κατά την περίοδο της μέσης παιδικής ηλικίας μέχρι και την εφηβεία γίνεται σταδιακά ακανόνιστο, με μεγάλες διαφοροποιήσεις μεταξύ των νυχτερινών ωρών κατάκλισης και της πρωινής αφύπνισης κατά τις σχολικές ημέρες και κατά τις ημέρες που δεν λειτουργεί το σχολείο.



Εικόνα 1. Συνολικές ώρες ύπνου σε σχέση με την ηλικία.

Ο ύπνος αποτελείται από δύο φάσεις:

1. **την REM** (ταχείες οφθαλμικές κινήσεις - Rapid eye movement). Κατά την φάση αυτή λαμβάνουν χώρα πολλές νευρικές συνάψεις στον εγκέφαλο και άρα είναι σημαντική για την ανάπτυξη και την ωρίμανση του εγκεφάλου. Το παιδί ξυπνά εύκολα στην φάση αυτή, μπορεί να παρουσιάζει μυοκλονίες, αναστεναγμούς, όνειρα.

2. **την non-REM** Κατά την φάση αυτή δεν παρατηρείται καμία κίνηση του σώματος. Ανάλογα με τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα διακρίνεται στα εξής στάδια:

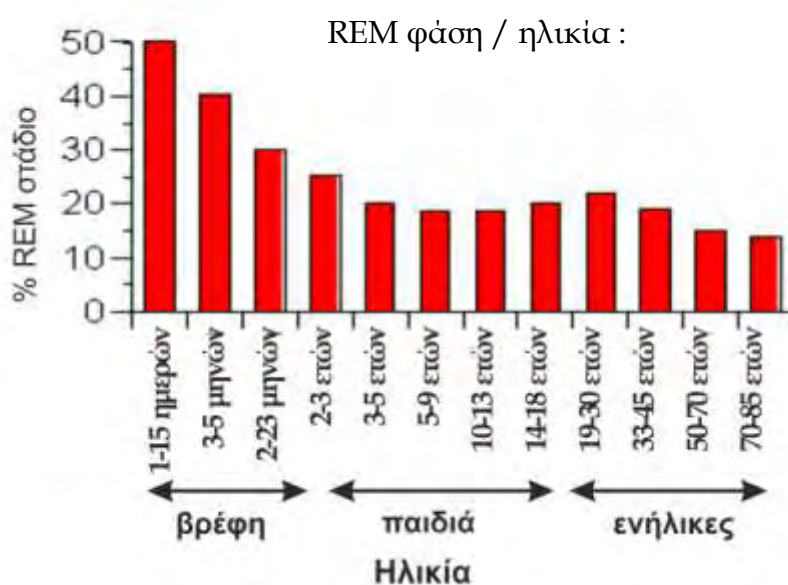
Στάδιο 1: σχετίζεται με την έναρξη του ύπνου και υπάρχει μείωση στη δραστηριότητα κυμάτων α στο ΗΕΓ σε σχέση με το ΗΕΓ σε εγρήγορη με ανοιχτά μάτια.

Στάδιο 2: παρουσία υπνικών ατράκτων 12-16Hz και συμπλεγμάτων K στο ΗΕΓ. Τα συμπλέγματα K είναι αρνητικά οξύαιχμα κύματα.

Στάδιο 3-4: κύματα δ > 20-50% του χρόνου. Τα κύματα δ είναι υψηλού δυναμικού βραδέα κύματα με συχνότητα 2 Hz ή μικρότερη.

Στην ηλικία των 3 μηνών, το 40%-50 % του ύπνου αποτελείται από το στάδιο REM (**Εικόνα 2**). Τα βρέφη δεν κοιμούνται συνεχόμενα, έχουν διαφορετικά στάδια ύπνου με περισσότερο REM στάδιο, ενώ το non-REM είναι πιο σύντομο (5-10 λεπτά/κύκλο). Τα βρέφη εισέρχονται πρώτα την φάση REM και στη συνέχεια στην nonREM, ενώ στους ενήλικες παρατηρείται το αντίθετο.

Τα παιδιά έχουν μικρότερους σε διάρκεια κύκλους REM και non-REM. Ο κάθε κύκλος ύπνου διαρκεί 60 min στα βρέφη και νήπια, ενώ στους ενήλικες 90 min. Η αρχιτεκτονική του ύπνου είναι διαφορετική. Οι νυχτερινές αφυπνίσεις είναι συχνές έως την ηλικία των 9 μηνών. Είναι γνωστό ότι 8 στα 10 βρέφη ξυπνούν κατά την διάρκεια της νύχτας στους 6 μήνες.



Εικόνα 2. Ποσοστό σταδίου REM ανάλογα με την ηλικία.

2.2 . Φυσιολογικός ύπνος και καρδιακή λειτουργία

Ο ύπνος έχει ευεργετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Κατά την nonREM φάση κυριαρχεί η παρασυμπαθητική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα να μειώνονται οι σφύξεις και η αρτηριακή πίεση. Αντίθετα, κατά την REM φάση επικρατεί το συμπαθητικό αυτόνομο σύστημα με αποτέλεσμα η πίεση, οι σφύξεις και οι διαταραχές του ρυθμού της καρδιάς να αυξάνονται.

Κατά το στάδιο 1, μπορεί να εμφανιστεί φλεβοκομβική αρρυθμία ενώ στο στάδιο 2 παρατηρείται παροδική αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Το στάδιο 3 είναι το στάδιο του βαθύ ύπνου - SWS (slow wave sleep), που είναι το πιο σταθερό και εποικοδομητικό όσον αφορά την καρδιακή λειτουργία. Παρατηρείται σταδιακή μείωση της μυϊκής και της συμπαθητικής δραστηριότητας, όπως και βαθμιαία μείωση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Έτσι εξηγούνται οι χαμηλές τιμές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας κατά την πρωινή αφύπνιση. Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι καρδιαγγειακές αλλαγές οι οποίες συμβαίνουν κατά την διάρκεια της nonREM φάσης στα φυσιολογικά άτομα.

Αντίθετα, η φάση REM του ύπνου αποτελεί μια ασταθή κατάσταση για την καρδιακή λειτουργία με επικράτηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση ποκίλλουν και πολύ συχνά καταγράφονται μικρές φλεβοκομβικές παύσεις.

Πίνακας 1: Φυσιολογικές καρδιαγγειακές αλλαγές στην nonREM φάση του ύπνου

- Μείωση συμπαθητικού τόνου
- Μείωση καρδιακής συχνότητας
- Ελάττωση της αρτηριακής πίεσης
- Μείωση συχνότητας καρδιακών αρρυθμιών
- Αύξηση της φλεβικής επαναφοράς στο δεξιό κόλπο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΎΠΝΟ (ΣΑΑΥ)

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου στα παιδιά αποτελεί μέρος μιας ευρύτερης κλινικής οντότητας γνωστή ως «αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο». Στον όρο αυτό συγκαταλέγονται ανάλογα με την βαρύτητα το πρωτοπαθές ροχαλητό έως την αποφρακτική άπνοια κατά τον ύπνο που είναι και η πιο βαριά κατάσταση. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου στα παιδιά είναι μια συχνή διαταραχή, που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Χαρακτηρίζεται από σύντομα επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους ή μερικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα την ελάττωση ή πάυση της ροής του αναπνεόμενου αέρα. Τα επεισόδια αυτά συνοδεύονται από αυξημένη εισπνευστική προσπάθεια, έως ότου επιτευχθεί η αποκατάσταση της ροής. Οι άπνοιες ενδέχεται να αφυπνίζουν τον πάσχοντα συχνά με αίσθημα ασφυξίας. Τα παιδιά που πάσχουν από το σύνδρομο αυτό παρουσιάζουν παροδική ελάττωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αίμα (υποξαιμία) και αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα (υπερκαπνία), ενώ η φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου διαταράσσεται¹²⁻¹⁴.

3.1 Ορισμοί

Συγκεκριμένα, οι αποφρακτικού ύπνου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά περιλαμβάνουν τα κάτωθι:

Ροχαλητό ή ρεγχασμός:

Πρόκειται για εισπνευστικό ήχο, συνήθως χαμηλής συχνότητας που παράγεται από τις δονήσεις της σταφυλής, της μαλθακής υπερώας, της γλώσσας και των μαλακών μορίων της εισόδου του στοματοφάρυγγα¹⁵.

Πρωτοπαθής ρεγχασμός (Εικόνα 3):

Περιγράφει την παρουσία ροχαλητού χωρίς να συνοδεύεται από άπνοιες, υπόπνοιες, υποξαιμία ή υπερκαπνία, μεγάλο αριθμό αφυπνίσεων^{16,17}. Η αρχιτεκτονική του ύπνου δεν διαταράσσεται και δεν εμφανίζονται συμπτώματα κατά την διάρκεια της ημέρας. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το 10% των παιδιών ροχαλίζουν. Παλαιότερα, ο ρεγχασμός στα παιδιά και στους ενήλικες θεωρούνταν καλοήθης. Εν τούτοις, ο ρεγχασμός

πιθανόν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την μετέπειτα ανάπτυξη αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και επιπλέον σχετίζεται με κακή σχολική απόδοση¹⁵.

Σύνδρομο αντιστάσεων του ανώτερου αεραγωγού:

Τα παιδιά παρουσιάζουν ρεγχασμό, που συχνά συνοδεύεται από παράδοση αναπνοή (παράδοση κινητικότητα του θώρακα και των κοιλιακών μυών κατά την εισπνοή) και συχνές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις που οδηγούν σε διακοπή του ύπνου και υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας¹⁸. Δεν παρατηρούνται αποφρακτικές άπνοιες, υποξαιμία και υπερκαπνία. Το σύνδρομο αυτό δεν μπορεί να αποτυπωθεί σε μια τυπική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αλλά για την διάγνωση απαιτείται καταγραφή της ενδοοισοφαγικής πίεσης (μανομετρία με μπαλόνι).

Αποφρακτικός υποαερισμός (obstructive hypoventilation):

Στην περίπτωση αυτή υπάρχει παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα μειωμένη διακίνηση αέρα, παράδοση αναπνευστική προσπάθεια, υποξαιμία και υπερκαπνία. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης όλων των επιπλοκών του ΣΑΑΥ.

Άπνοια ύπνου (Εικόνα 4):

Ορίζεται η πλήρης διακοπή της εισόδου αέρα από την μύτη και το στόμα για διάστημα μεγαλύτερο από την διάρκεια δύο αναπνοών. Συνοδεύεται από σημαντικό βαθμό περιοδικές διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης και αφυπνίσεις¹⁹. Οι μέθοδοι καταγραφής επιτρέπουν να διακριθούν οι διάφορες μορφές της άπνοιας. Υπάρχουν οι ακόλουθοι τύποι:

Κεντρική άπνοια: παρατηρείται έλλειψη ροής αέρα από την μύτη και το στόμα χωρίς συνοδό αναπνευστική προσπάθεια με διάρκεια τουλάχιστον 2 αναπνοών συνοδευόμενη από αφύπνιση ή αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης $\geq 3\%$. Σημαντική είναι επίσης η κεντρική άπνοια που διαρκεί > 20 sec. Φαίνεται ότι οι κεντρικές άπνοιες είναι πιο συχνές στα παιδιά με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τα παιδιά με πρωτοπαθές ρεγχασμό²⁰.

Αποφρακτική άπνοια: χαρακτηρίζεται από αναπνευστική προσπάθεια (κινήσεις θώρακα και κοιλιάς), χωρίς ροή αέρα εξαιτίας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Η αποφρακτική άπνοια εμφανίζεται πιο συχνά στον ύπνο REM²¹. Οι αποφρακτικές άπνοιες που συμβαίνουν στον Slow wave sleep (SWS)-ύπνο αντιπροσωπεύουν μόνο το 5% -10% του συνολικού αριθμού της άπνοιας κατά τη διάρκεια της νύχτας στα παιδιά^{22,23}. Οι άπνοιες που συμβαίνουν στον ύπνο REM είναι επίσης πιο σοβαρές από τις άπνοιες που συμβαίνουν στα άλλα στάδια του ύπνου²². Οι άπνοιες κατά τον ύπνο REM τείνουν να αυξάνονται σε αριθμό και γίνονται πιο έντονες προς το τελευταίο μέρος της νύχτας²², όταν ο ύπνος REM παρατηρείται συχνότερα²⁴.

Μικτή άπνοια: έχει στοιχεία τόσο κεντρικής όσο και αποφρακτικής άπνοιας κατά την διάρκεια του επεισοδίου. Μια τυπική μικτή άπνοια ξεκινά με μια κεντρική άπνοια και αμέσως ακολουθείται από απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.

Υπόπνοια

Αποτελεί επεισόδια επιπόλαιας αναπνοής, με ελάττωση της ροής του αέρα. Αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά. Συνήθως, συνοδεύονται από κάποιο βαθμό αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, που μπορεί να είναι ήπιος και παροδικός, ενώ παρατηρούνται λιγότερες αφυπνίσεις. Αν και είναι λιγότερο σοβαρή από την άπνοια, τα συνεχόμενα επεισόδια υπόπνοιας μπορεί να οδηγήσουν σε υποξαιμία και διακοπόμενο ύπνο.

Όπως και στην άπνοια, η υπόπνοια υποδιαιρείται σε αποφρακτική, κεντρική, και μικτή.

Κεντρική υπόπνοια: μειώνονται τόσο η προσπάθεια αναπνοής όσο και η ροή του αέρα.

Αποφρακτική υπόπνοια: χαρακτηρίζεται από επεισόδια μερικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Μπορεί να υπάρχουν αναπνευστικές κινήσεις, αλλά η ροή του αέρα είναι ελαττωμένη.

Μικτή υπόπνοια: επικρατούν επεισόδια τόσο κεντρικής, όσο και αποφρακτικής υπόπνοιας.

Βαρύτητα απόφραξης ανώτερου αεραγωγού στους ενήλικες

Φυσιολογικός δείκτης: Δείκτης άπνοιας – υπόπνοιας (ΑΗΙ) < 5 επεισόδια/ώρα

Ήπια απόφραξη: ΑΗΙ: 5 - 15 επεισόδια/ώρα

Μέτρια απόφραξη: ΑΗΙ: 16-30 επεισόδια/ώρα

Σοβαρή απόφραξη: ΑΗΙ > 30 επεισόδια/ώρα

Βαρύτητα απόφραξης ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά

Φυσιολογικός δείκτης: Δείκτης άπνοιας – υπόπνοιας (ΑΗΙ) < 1 επεισόδιο/ώρα

Μέτρια απόφραξη: ΑΗΙ: 1-5 επεισόδια/ώρα

Σοβαρή απόφραξη: ΑΗΙ > 5 επεισόδια/ώρα

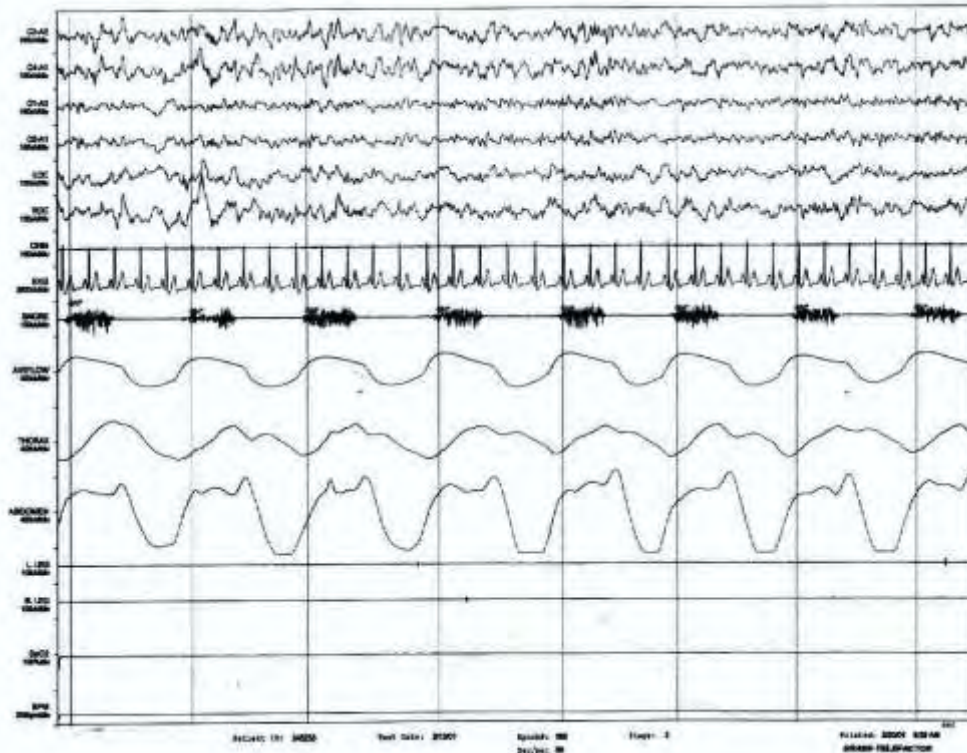
Κορεσμός οξυγόνου

Φυσιολογικά, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα είναι > 90%. Όταν υπάρχει απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, συχνά ο κορεσμός μειώνεται. Έτσι, η σοβαρότητα της υποξαιμίας καθορίζεται ως εξής:

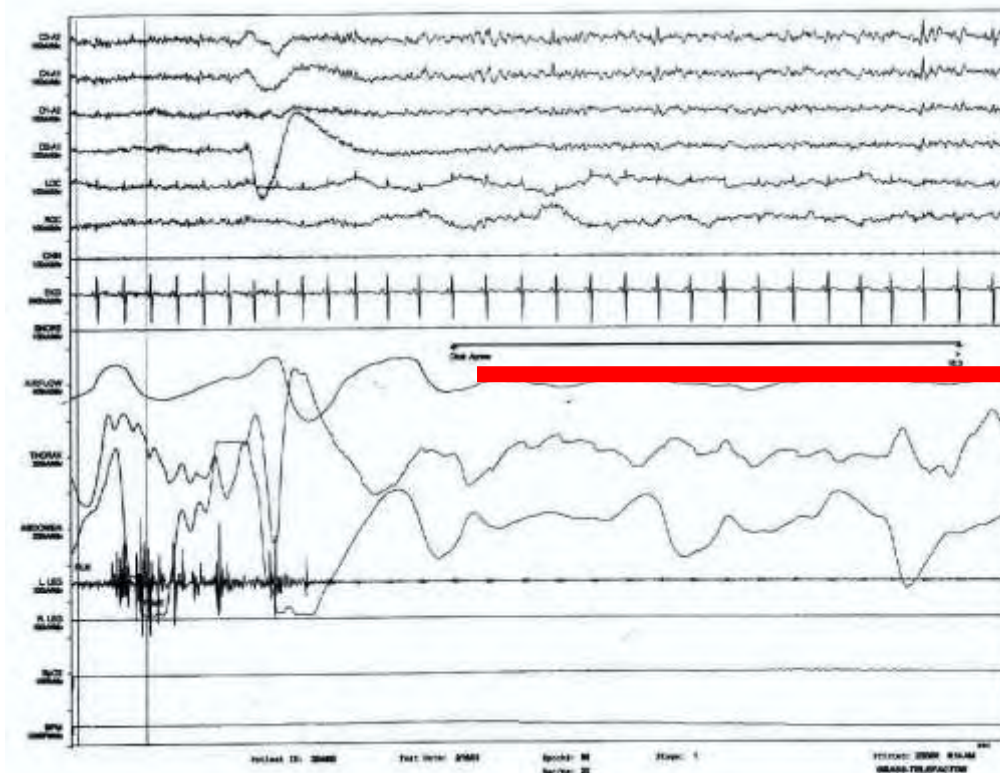
Ήπιο επεισόδιο της υποξαιμίας: 85 - 90%

Μέτριο επεισόδιο της υποξαιμίας: 80 - 84%

Σοβαρό επεισόδιο της υποξαιμίας: < 80%



Εικόνα 3. Πρωτοπαθής ρεγχασμός, όπου υπάρχει ρεγχασμός αλλά δεν παρατηρείται αλλαγή στην ροή του αέρα.



Εικόνα 4. Αποφρακτική άπνοια, δεν παρατηρείται ροή αέρα ενώ συνεχίζονται οι αναπνευστικές και κοιλιακές κινήσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

4.1 Εισαγωγή

Το ΣΑΑΥ εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, από την νεογνική μέχρι την εφηβική. Είναι πιο συχνό στην προσχολική ηλικία, γιατί τότε οι παρίσθημες αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις έχουν το πιο μεγάλο μέγεθος. Σήμερα είναι διαθέσιμα ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία για τον επιπολασμό της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στα παιδιά. Πολλαπλές μελέτες δείχνουν ότι αφορά το 2 έως 5% του συνόλου των παιδιών κάθε ηλικίας, ωστόσο είναι πιο συχνό στις ηλικίες 2 μέχρι 6 ετών^{25,26}. Άλλες μελέτες υπολογίζουν την συχνότητα του ΣΑΑΥ στα παιδιά σε ένα ποσοστό 0,7-3,4%²⁷⁻³⁰. Ο επιπολασμός του ροχαλητού στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό είναι πολύ υψηλότερος συγκριτικά με το ΣΑΑΥ και εκτιμάται στο 12%³¹⁻³³. Το 17-27% των παιδιών ροχαλίζουν μερικές φορές^{31,34}, ενώ το 3-11% των παιδιών ροχαλίζουν σχεδόν κάθε βράδυ^{27-29,35,36}. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Θεσσαλία σε 3680 παιδιά από τους *Kaditis και συνεργάτες* ηλικίας 1-18 ετών διαπιστώθηκε ότι το 3.8-5.3% των παιδιών εμφάνιζε καθ'έξιν ροχαλητό (κάθε βράδυ), ενώ σοβαρό ΣΑΑΥ (δείκτης ΑΗΙ >5 επεισόδια/ώρα) εμφάνιζε το 4.3%³⁷.

Σε ομάδες παιδιών με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως μορφολογικές ανωμαλίες (π.χ. Σύνδρομο Down)³⁸, αλλεργία³⁹ και παχυσαρκία⁴⁰⁻⁴², οι διαταραχές της αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου είναι πιο συχνές. Το παθητικό κάπνισμα και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται επίσης να αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΑΑΥ⁴³. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση από τους *Lumeng and Chervin*⁴⁴ συνοψίσθηκαν επιδημιολογικά στοιχεία προερχόμενα από διαφορετικές χώρες (**Πίνακας 2**).

4.2 Επίδραση της φυλής στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ένα ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για αποφρακτική άπνοια ύπνου μεταξύ των μαύρων παιδιών σε σχέση με τα λευκά παιδιά. Οι *Redline και συν.*⁴⁵ διαπίστωσαν ότι τα παιδιά Αфро-Αμερικανών έχουν υψηλότερο κίνδυνο αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Ακόμη, τα παιδιά ισπανικής καταγωγής παρουσιάζουν συχνότερα συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο συγκριτικά με τα λευκά παιδιά⁴⁶. Ωστόσο, η υψηλή συχνότητα του συνδρόμου

αποφρακτικής άπνοιας ύπνου μεταξύ των ενήλικων πληθυσμών της Ασίας δείχνει ότι τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των κρανιοπροσωπικών δομών αυτής της φυλετικής ομάδας, προδιαθέτουν για υψηλότερα ποσοστά αποφρακτικής άπνοιας ύπνου ⁴⁷.

Πίνακας 2. Επιδημιολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά. *Lumeng JC, Proc Am Thorac Soc 2008.*

Κριτήρια για διάγνωση ΣΑΑΥ	Τόπος διεξαγωγής	Αριθμός παιδιών	Ηλικία (έτη)	Συχνότητα (%)
AHI>10	Η.Π.Α.	126	2-18	1,6
RDI>10	Ισπανία	100	12-16	2,0
AHI>5 ή AI>1	Ελλάδα	3.680	1-18	4,3
AHI>5	Η.Π.Α.	5.728	5-7	5,7
AHI>5	Η.Π.Α.	850	8-11	2,5
AHI>3	Ιταλία	895	3-11	1,0
AHI>3	Τουρκία	1.198	3-11	0,9
AHI>1	Ταϊλάνδη	755	9-10	1,3
AHI>1	Ταϊλάνδη	1.008	6-13	0,7
AHI>1	Σιγκαπούρη	200	2,4-10,4	0,1
ODI>5	Ιταλία	604	3-6	13,0
ODI>3	Ισλανδία	454	6 μήνες-6 έτη	2,9

4.3 Επίδραση του φύλου στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας δεν παρατηρούνται διαφορές ως προς τη συχνότητα του ΣΑΑΥ μεταξύ των δυο φύλων ^{45,48}. Αυτό ενδεχομένως αντικατοπτρίζει την ασήμαντη επίδραση των ορμονών του φύλου κατά την προεφηβική ηλικία, αλλά και τον κυρίαρχο ρόλο που διαδραματίζει το μέγεθος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών στην παθογένεια της διαταραχής. Στα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, προκύπτει μια υπεροχή του ΣΑΑΥ στα αγόρια, εύρημα που είναι σύμφωνο με την αυξημένη συχνότητα που παρατηρείται στους άνδρες.

4.4 Επίδραση της παχυσαρκίας στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΣΑΑΥ ⁴⁵. Τα παχύσαρκα παιδιά έχουν μικρότερους πνευμονικούς όγκους, χαρακτηριστικό το οποίο αυξάνει την τάση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού για σύμπτωση ⁴⁹. Ωστόσο, τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν φυσιολογικό βάρος ή είναι αδύνατα ⁵⁰.

4.5 Σύνοψη των παραγόντων κινδύνου για ΣΑΑΥ

Κάθε διαταραχή που μειώνει το εύρος του ανώτερου αεραγωγού, ή μεταβάλλει τον νευρομυϊκό του έλεγχο προδιαθέτει στην σύμπτωση των τοιχωμάτων του. Συχνές διαταραχές που συνδέονται με αποφρακτική άπνοια ύπνου στα παιδιά είναι οι ακόλουθες:

- Υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών ή/και των αδενοειδών εκβλαστήσεων,
- Παχυσαρκία,
- Σύνδρομο Prader-Willi,
- Νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. μυϊκή δυστροφία Duchenne, νωτιαία μυϊκή ατροφία),
- Μυελομηνιγγοκήλη,
- Εγκεφαλική παράλυση,
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία,
- Στένωση ρινικών χοανών,
- Υποθυρεοειδισμός,
- Βλεννοπολυσακχαριδώσεις (π.χ. Σύνδρομο Hunter, Σύνδρομο Hurler),
- Οστεοπέτρωση,
- Αχονδροπλασία,
- Σύνδρομο Crouzon,
- Σύνδρομο Apert,
- Σύνδρομο Pierre Robin ,
- Σύνδρομο Down,
- Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann ,
- Σύνδρομο Pfeiffer,
- Σύνδρομο Treacher-Collins,
- Σύνδρομο Klippel-Feil,
- Σύνδρομο Hallermann-Streiff.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ του ΣΑΑΥ

Για να γίνουν κατανοητοί οι παράγοντες που οδηγούν σε απόφραξη του αεραγωγού είναι χρήσιμο να συγκρίνουμε την φυσιολογία της αναπνοής στα φυσιολογικά παιδιά και στα παιδιά με ΣΑΑΥ.

Το ΣΑΑΥ είναι αποτέλεσμα της αυξημένης υψηλής αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Η ικανότητα να διατηρηθεί η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια ενός φυσιολογικού αναπνευστικού κύκλου είναι το αποτέλεσμα μίας λεπτής ισορροπίας μεταξύ των δυνάμεων που προκαλούν την σύγκλειση και την διάνοιξη του αεραγωγού. Αυτή η «ισορροπία δυνάμεων» αντικατοπτρίζει την τρέχουσα άποψη όσο αφορά τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στο κλινικό φάσμα του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας.

Η περιοχή του ανώτερου αεραγωγού είναι πολύ σημαντική, μιας και εξυπηρετεί πολλές λειτουργίες, όπως την ομιλία, την κατάποση και την αναπνοή, ως εκ τούτου ο αεραγωγός θα πρέπει να παραμένει ανοιχτός. Ο φαρυγγικός αεραγωγός, σε αντίθεση με τον αεραγωγό της μύτης, του λάρυγγα και της τραχείας δεν υποστηρίζεται από οστά ή χόνδρους. Σχηματίζεται κυρίως από μαλακούς ιστούς, προκειμένου να λάβει χώρα εκτός από την λειτουργία της αναπνοής και η κατάποση.

Η αναπνευστική λειτουργία, στο επίπεδο του φάρυγγα στον άνθρωπο, επιτυγχάνεται με τη βοήθεια 24 ζευγών μυών, οι διατείνοντες τον φάρυγγα μύες, οι οποίοι λειτουργούν σε συνεργασία ή ομαδικά. Οι κυριότεροι μύες του ανώτερου αεραγωγού μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις ομάδες:

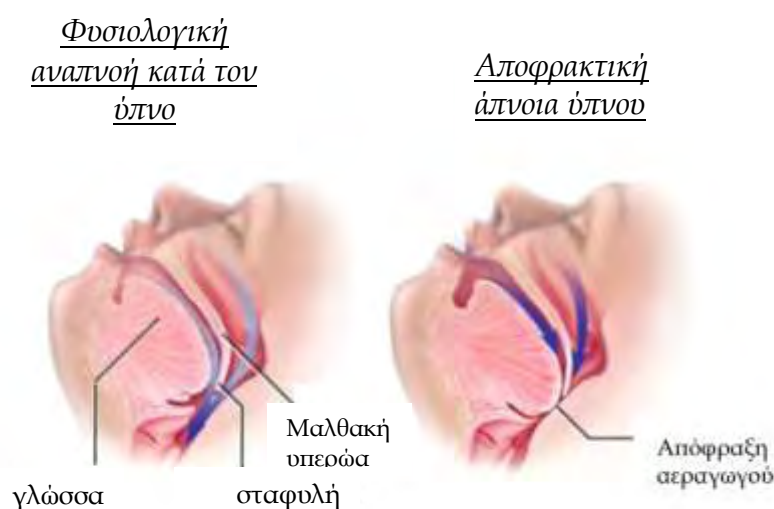
- στους μύες που επηρεάζουν τη θέση του ύοειδούς οστού, όπως ο γενειοϋοειδής και ο στερνοϋοειδής,
- στους μύες της γλώσσας με κυριότερο εκπρόσωπο το γενειογλωσσικό και
- στους μύες της υπερώας, όπως ο τείνων την υπερώα και ο ανελκτήρας της υπερώας.

Οι περισσότεροι συσπώνται έντονα κατά τη φάση της εισπνοής, για να διατείνουν και να ισχυροποιήσουν τον ανώτερο αεραγωγό. Ο γενειογλωσσικός, ο γενειοϋοειδής, ο στερνοϋοειδής, ο στερνοθυρεοειδής και ο θυρεοειδής μυς συμβάλλουν στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής δομής και της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Οι μύες που διεγείρονται και λειτουργούν κατά την εισπνοή ονομάζονται εισπνευστικοί φασικοί μύες και εκπροσωπούνται κυρίως από το γενειογλωσσικό και το γενειοϋοειδή. Οι μύες που ενεργοποιούνται ελάχιστα ή καθόλου κατά την εισπνοή, όπως ο τείνων την υπερώα και ο ανελκτήρας της υπερώας, αναπτύσσουν ένα σταθερό επίπεδο δραστηριότητας σε ολόκληρο τον αναπνευστικό κύκλο και ονομάζονται τονικοί μύες. Παρότι δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη εισπνευστική δραστηριότητα, οι μύες

αυτοί θεωρούνται πολύ σημαντικοί στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού.

Κατά την εισπνοή, η σύσπαση του διαφράγματος δημιουργεί αρνητική (αναρροφητική) πίεση στο φαρυγγικό αεραγωγό. Αυτή είναι και η βασική δύναμη που προκαλεί την σύμπτωση του ανώτερου αεραγωγού και επικρατεί κατά την εισπνοή⁵¹. Η αρνητική αυτή πίεση γίνεται ακόμη αρνητικότερη, όταν συνυπάρχει αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού (για παράδειγμα υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής, υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών ή ρινίτιδα). Εξαιτίας της αναρροφητικής πίεσης, τα τοιχώματα του φάρυγγα τείνουν να συμπέσουν. Στη δράση αυτή αντιτίθενται οι μύες, ο τόνος των οποίων εξασφαλίζει τη βατότητα του αεραγωγού. Τελικός στόχος είναι η εξισορρόπηση της τάσης για σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα, που δημιουργείται κατά την εισπνευστική προσπάθεια, λόγω της αρνητικής ενδοαυλικής πιέσεως.

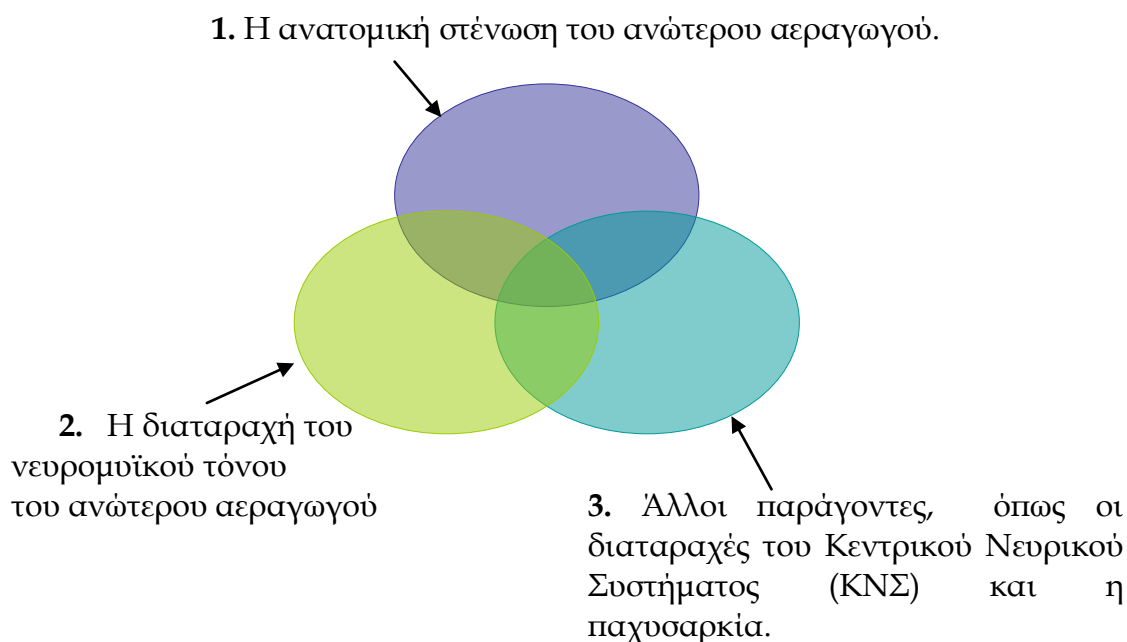
Όταν όμως, στη διάρκεια του ύπνου - ειδικά στη φάση REM - ο τόνος των μυών που διατηρούν το φαρυγγικό αεραγωγό ανοικτό ελαττωθεί, η αρνητική εισπνευστική πίεση μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και σε υπόπνοια ή άπνοια αντίστοιχα. Το εγκεφαλικό στέλεχος ενεργοποιεί μαζί με τους εισπνευστικούς μύες και εκείνους που αντιτίθενται στην αρνητική πίεση. Η σύγχρονη σύσπαση αυτών των μυικών ομάδων διατηρεί ανοικτό τον αεραγωγό και επιτρέπει την ανεμπόδιστη είσοδο του αέρα στους πνεύμονες. Εφόσον τα τοιχώματα του αεραγωγού συμπέσουν και προκληθεί αποφρακτική άπνοια, οι δυνάμεις συνάφειας των βλεννογόνων των τοιχωμάτων που συμπίπτουν, αποτελούν μια επιπλέον δύναμη που δρά έτσι ώστε να συντηρείται η απόφραξη (**Εικόνα 5**).



Εικόνα 5. Στα άτομα με ΣΑΑΥ παρατηρείται σύμπτωση του ανώτερου αεραγωγού κατά την εισπνοή.

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού:

Οι 3 βασικοί παράγοντες (**Εικόνα 6**) που προδιαθέτουν σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού είναι οι εξής:



Εικόνα 6. Παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ (Marcus, 1999¹⁰⁴).

5.1. Η ανατομική στένωση του ανώτερου αεραγωγού

Η αποφρακτική άπνοια και υπόπνοια σχετίζονται με την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, που μπορεί να συμβεί σε ένα ή περισσότερα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου τον ρινοφάρυγγα (περιοχή πίσω από την μύτη μέχρι την σκληρά υπερώα), την στοματική κοιλότητα, την περιοχή πίσω από την υπερώα, την οπισθογλωσσική περιοχή, τον υποφάρυγγα (περιοχή μεταξύ της βάσης της γλώσσας και του λάρυγγα) και τέλος τον λάρυγγα. Μάλιστα, τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν μικρότερο εύρος του ανώτερου αεραγωγού σε σχέση με τα υγιή παιδιά. Αυτό έχει αποδειχθεί τόσο κατά την εγρήγορη⁵², όσο και υπό αναισθησία⁵³ ή μυϊκή χάλαση⁵⁴.

Ο ανώτερος αεραγωγός είναι εύκαμπτος με τοιχώματα από μύες και άλλους μαλακούς ιστούς. Κατά τη εγρήγορη, οι μικρές ομάδες μυών στο φάρυγγα διατηρούν τον μυϊκό τόνο και τη βατότητα των αεραγωγών. Ενώ κατά την διάρκεια του ύπνου, η αυξημένη αντίσταση στη ροή του αέρα συνοδεύει συνήθως την μυϊκή χαλάρωση των μυών αυτών. Αν και οι περισσότεροι άνθρωποι αντισταθμίζουν τις αλλαγές αυτές, τα άτομα με

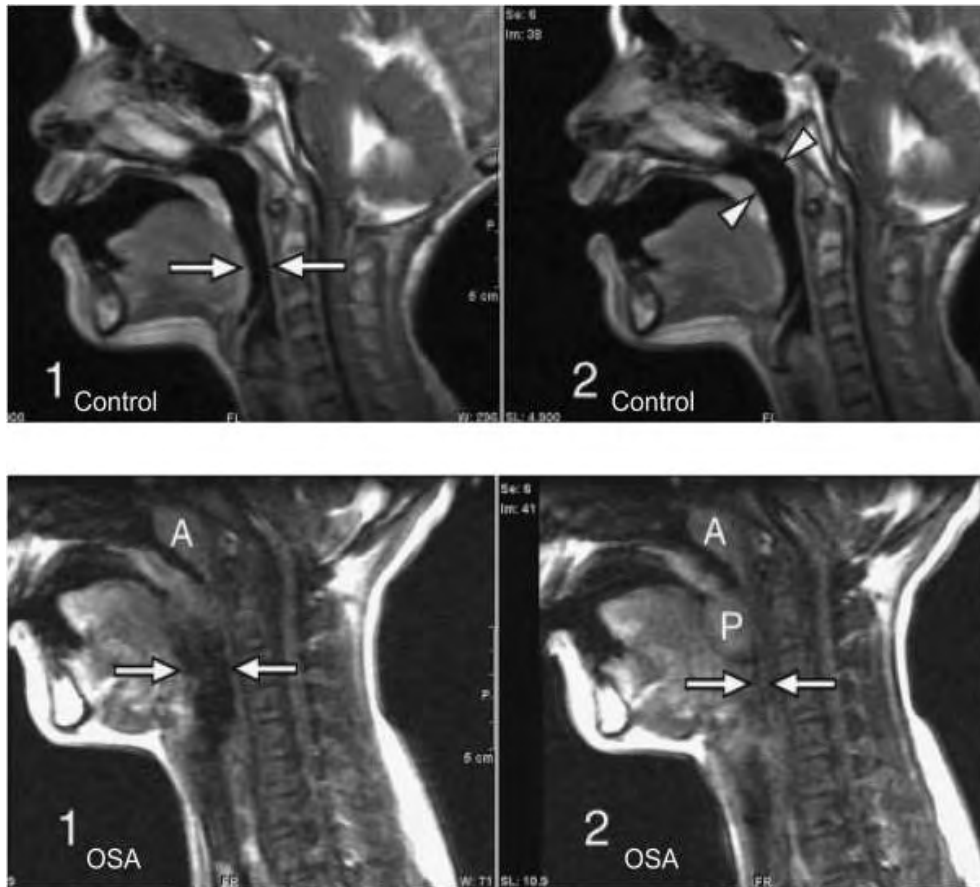
ανατομικά προβλήματα έχουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού όταν κοιμούνται.

5.1.1 Ο ρόλος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών

(Εικόνα 7)

Σε μελέτη που έγινε σε παιδιά με ΣΑΑΥ, υπό γενική αναισθησία και παράλυση των σκελετικών μυών, βρέθηκε πως το σημείο που ο αεραγωγός συμπίπτει συχνότερα είναι στο επίπεδο των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων⁵⁴. Τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν υπερτροφικές παρίσθμιες αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις²³ και βελτιώνονται μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή⁵⁵.

Το μέγεθος του λεμφικού ιστού στον ανώτερο αεραγωγό αυξάνεται σε όγκο από την γέννηση και μέχρι περίπου την ηλικία των 12 ετών⁵⁶, με την μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στα πρώτα χρόνια της ζωής. Εξάλλου, ο μεγαλύτερος επιπολασμός του ΣΑΑΥ στα παιδιά συμπίπτει με την περίοδο που ο λεμφικός ιστός έχει το μεγαλύτερο μέγεθος, οδηγώντας σε περιορισμό του αυλού του ανώτερου αεραγωγού⁵⁷. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι ο ανατομικός παράγοντας πρέπει να συνοδεύεται από νευρομυϊκές διαταραχές για να εμφανίσει κάποιο παιδί ΣΑΑΥ. Έτσι, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν παρουσιάζουν απόφραξη κατά την εγρήγορση, όταν ο τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού είναι φυσιολογικός, ενώ το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων δεν συσχετίζεται με την ύπαρξη ΣΑΑΥ⁵⁸⁻⁶⁰. Πολλά παιδιά με υπερτροφικές αμυγδαλές τύπου 3 ή 4 δεν έχουν αναπνευστικά προβλήματα, αντίθετα κάποια παιδιά με ΣΑΑΥ δεν παρουσιάζουν μεγάλες παρίσθμιες αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις^{58,61}, όμως έχουν προδιάθεση για σύμπτωση του ανώτερου αεραγωγού⁶² και δύνανται να θεραπευτούν με την αμυγδαλεκτομή⁶³. Από την άλλη, ορισμένα παιδιά με ΣΑΑΥ και υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων δεν θεραπεύονται με την αμυγδαλεκτομή και την αδενοειδεκτομή⁶⁴, ενώ κάποια παιδιά που θεραπεύονται με αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή, υποτροπιάζουν στην εφηβεία⁶⁵. Φαίνεται πως το ΣΑΑΥ στα παιδιά είναι μια δυναμική πολυπαραγοντική κατάσταση που σχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων όταν συνυπάρχουν ανατομικοί και νευρομυϊκοί παράγοντες. Σε μερικά παιδιά (π.χ. με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες) ο ανατομικός παράγοντας είναι ο κύριος παράγοντας, ενώ σε άλλα (π.χ. με εγκεφαλική παράλυση, μυϊκή δυστροφία) είναι σημαντικός ο νευρομυϊκός παράγοντας.



Εικόνα 7.

Άνω: φυσιολογικό αγόρι τριών ετών. Οβελιαίες εικόνες από διάφορα σημεία του αναπνευστικού κύκλου δεν δείχνουν σημαντική αλλαγή στη διάμετρο των αεραγωγών στο επίπεδο του υποφάρυγγα (βέλη στην εικόνα 1) ή του ρινοφάρυγγα (αιχμές βελών στην εικόνα 2). Κάτω: Αγόρι με αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΣΑΑΥ), έντεκα χρονών. Οβελιαίες εικόνες από διάφορα σημεία του αναπνευστικού κύκλου δείχνουν σύμπτωση των αεραγωγών στο επίπεδο του υποφάρυγγα (βέλη στις εικόνες 1 και 2). Οι παρίσθμιες αμυγδαλές (P στην εικόνα 2 είναι υπερτροφικές και φαίνεται να κινούνται προς τα κάτω και έσω κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου αποφράσσοντας τον αεραγωγό (Εικόνα 2). Φαίνονται οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις (A στις εικόνες 1 και 2).

Πηγή: *Proc Am Thorac Soc.* 2008 February 15; 5(2): 253–262.

5.1.2 Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες

Η ανάπτυξη των οστών του προσωπικού κρανίου μπορεί να επηρεαστεί από την απόφραξη και την στοματική αναπνοή που προκαλείται από τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις και την υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών⁶⁶. Μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών, έχει διαμορφωθεί το 60% του μεγέθους του ενήλικα, ενώ στην ηλικία των δώδεκα ετών το 90%. Υπάρχει μία συνεχής αλληλεπίδραση μεταξύ της βατότητας του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου και της ανάπτυξης της άνω και κάτω γνάθου⁶⁷. Απόσταση του ύοειδούς οστού από τη κάτω γνάθο μεγαλύτερη από 20 mm στους ενήλικες

θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ΣΑΑΥ. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι το ύοειδές οστό βρίσκεται σε χαμηλότερη θέση στα παιδιά με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά της ίδια ηλικίας ⁶⁸. Η ραχιο-ουραία θέση του ύοειδούς οστού μπορεί να προκαλεί αναπνευστικές διαταραχές κατά την διάρκεια του ύπνου και για αυτό μερικά παιδιά παρουσιάζουν την τάση να κοιμούνται με τον αυχένα σε υπερέκταση, ώστε να ανυψωθεί το ύοειδές οστό και να αναπνεύσουν καλύτερα ⁶⁹.

5.1.3 Σύνδρομο του στενόμακρου προσώπου (Long Face Syndrome)

Τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν τις παρακάτω ανωμαλίες του προσωπικού κρανίου, γνωστές ως Σύνδρομο του Στενόμακρου Προσώπου (Long Face Syndrome) ^{70,71}. Η άνω οδοντοστοιχία εφιππεύει την κάτω οδοντοστοιχία, με αποτέλεσμα το στόμα να μην κλείνει σωστά - πρόσθια σύγκλειση. Τα δόντια συναθροίζονται, εκφύονται όλα μαζί σε ένα σημείο. Η κάτω γνάθος γίνεται μακρόστενη και υποχωρεί προς τα πίσω. Τα μάγουλα φαίνονται ρουφηγμένα και όχι στρογγυλά. Η μαλθακή υπερώα γίνεται βαθιά, μακρόστενη και τοξωτή. Η γλώσσα προέχει έξω από το στόμα του παιδιού. Στην συνήθη έκφραση του το παιδί εμφανίζει ανοιχτό στόμα. Γενικά το πρόσωπο χάνει την «στρογγυλάδα» του, γίνεται μακρύ και στενό. Μπορεί να φαίνεται ασύμμετρο. Το παιδί αναπνέει από το στόμα, αντί από τη μύτη που είναι το φυσιολογικό.

Η θολωτή υπερώα μπορεί να επηρεάσει την σύγκλειση των δοντιών και την αναπνοή. Μπορεί επίσης να περιορίσει το άνω οδοντικό τόξο και να προκαλέσει σταυροειδή σύγκλειση. Εξαιτίας της ταχείας ανάπτυξης των παιδιών, οι διαταραχές αυτές φαίνεται να επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου και σπάνια να υποστρέφονται αυτόματα ⁷².

Η οροφή της στοματικής κοιλότητας αποτελεί την κάτω επιφάνεια της ρινικής κοιλότητας, οπότε κάθε αύξηση του ύψους της μαλθακής υπερώας περιορίζει τον όγκο του ρινικού θαλάμου. Αυτή η μείωση οδηγεί στην αύξηση των αντιστάσεων της ροής του αέρα που διέρχεται από τις ρινικές χοάνες. Η θολωτή υπερώα μπορεί να οδηγήσει σε στένωση του οπίσθιου ρινικού διαφράγματος ή του άνω ρινικού στομίου (άνοιγμα του κρανίου στο πίσω μέρος της μύτης). Ένα μικρότερο άνοιγμα σημαίνει στενότερη είσοδο των μαλακών ιστών στο αρχικό τμήμα του αεραγωγού. Όσο πιο μικρή είναι η αρχή του αεραγωγού, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος της σύμπτωσης του αεραγωγού.

5.1.4 ΣΑΑΥ και θήλασμός

Σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων δέκα χρόνων, αυξημένο κίνδυνο για ΣΑΑΥ εμφανίζουν παιδιά που δεν θήλασαν ή θήλασαν ελάχιστα και παιδιά που χρησιμοποίησαν τεχνητές θηλές (μπιμπερό, πιπίλα). Με τον τρόπο αυτό, τα οστά του προσώπου βρίσκονται υπό την συνεχή επίδραση ανώμαλων

δυνάμεων που επηρεάζουν την ανάπτυξή τους ⁷³⁻⁸⁰. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι στα προϊστορικά έτη, όπου η συνήθης πρακτική ήταν το μωρό να θηλάζει, το κρανίο σπάνια είχε στενό οπίσθιο ρινικό ανοίγμα. Ενδεχομένως, οι άνθρωποι να μην είχαν καθόλου ΣΑΑΥ, πριν από την εφεύρεση των τεχνητών θηλών. Παιδιά που θηλάζουν αποκλειστικά για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής και συνεχίζουν το θηλασμό μακροπρόθεσμα, γίνονται πιο συχνά παιδιά με συμμετρικό, στρογγυλό πρόσωπο και στόμα που κλείνει σωστά. Όταν ο θηλασμός διαρκεί για περισσότερο από 12 μήνες, υπάρχει 20 φορές μικρότερη πιθανότητα για ανώμαλη σύγκλειση των δοντιών ⁸¹.

Ο θηλασμός βοηθάει να αναπτυχθεί ο σωστός τρόπος κατάποσης και συμβάλλει στην κατάλληλη ανάπτυξη των μυών του ανώτερου αεραγωγού. Κατά τον θηλασμό η γλώσσα κάνει μια περισταλτική κίνηση, ενώ κατά την σίτιση με τεχνητές θηλές κάνει κίνηση μπρός-πίσω ⁸². Έτσι, ο μητρικός θηλασμός είναι σημαντικός για τη σωστή κινητικότητα της γλώσσας κατά την κατάποση, τη σωστή ευθυγράμμιση των δοντιών, καθώς και τη διαμόρφωση της σκληράς υπερώας^{83,84}. Η θηλή του στήθους είναι μαλακή και προσαρμόζεται στο σχήμα του στόματος του βρέφους με απόλυτη ακρίβεια, ενώ οτιδήποτε σκληρό προκαλεί ανώμαλες δυνάμεις και αναπροσαρμογή της στοματικής κοιλότητας ⁸⁵. Με τον τρόπο αυτό η γαλουχία μειώνει την πιθανότητα αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Σε μια πρόσφατη έρευνα εξετάστηκαν 202 παιδιά που θήλασαν αποκλειστικά για έξι μήνες κι έπειτα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: τα μισά περίπου από αυτά έπιναν γάλα ή άλλα υγρά από ποτηράκι και ποτέ από μπιμπερό. Τα άλλα μισά έπιναν γάλα ή άλλα υγρά από μπιμπερό. Συνέκριναν τις δύο ομάδες όταν τα παιδιά έγιναν τεσσάρων χρονών και βρέθηκε ότι σε ποσοστό 17% τα παιδιά που έπιναν με μπιμπερό είχαν πάντα στοματική αναπνοή, στο 63% των παιδιών που έπιναν από μπουκάλι ανέπνεαν αποκλειστικά από το στόμα συγκρινόμενα με το 31% των παιδιών που δε χρησιμοποιούσαν μπουκάλι. Η υπερώα ήταν παραμορφωμένη σε διπλάσιο αριθμό παιδιών που συνέχιζαν να πίνουν με μπιμπερό ⁸⁶. Ακόμη και έξι μήνες αποκλειστικού θηλασμού δεν εγγυώνται τη φυσιολογική ανάπτυξη του προσώπου. Ο θηλασμός πρέπει να συνεχιστεί και να ενθαρρύνεται η αποφυγή των τεχνητών θηλών. Η χρήση τεχνητών θηλών μετά τους δώδεκα μήνες της ζωής πρέπει ενεργά να αποθαρρύνεται.

Συνοπτικά, οι ανατομικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε ΣΑΑΥ φαίνονται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3: Ανατομικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε ΣΑΑΥ και υποαερισμό στα παιδιά
<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Ρινικοί:</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Πρόσθια ρινική στένωση▪ Στένωση/ ατρησία χοάνης▪ Σκολίωση του ρινικού διαφράγματος▪ Ρινίτιδα▪ Ρινικοί πολύποδες, ξένο σώμα, αιμάτωμα, μάζα
<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Ρινοφαρυγγικοί και στοματοφαρυγγικοί:</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και παρίσθμιων αμυγδαλών▪ Μακρογλωσσία▪ Κυστικό ύγρωμα▪ Διόρθωση υπερωϊοσχιστίας▪ Φαρυγγική μάζα
<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Κρανιοπροσωπικοί:</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Μικρογναθία/οπισθογναθία▪ Υποπλασία μέσου προσώπου (τρισωμία 21, σύνδρομο Crouzon, Apert)▪ Υποπλασία κάτω γνάθου (αλληλουχία Pierre Robin, Treacher Collins, Cornelia de Lange)▪ Κρανιοπροσωπικό τραύμα▪ Σκελετικές νόσοι▪ Νόσοι θησαυρισμού▪ Αχονδροπλασία▪ Βλεννοπολυσακχαριδώσεις (π.χ. Σύνδρομο Hurler, Hunter)

5.1.5 Παχυσαρκία και ΣΑΑΥ

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την παρουσία αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στους ενήλικες, αλλά ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός είναι μέχρι σήμερα αδιευκρίνιστος. Στην παιδιατρική βιβλιογραφία, η συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη μάζας σώματος και στη βαρύτητα του ΣΑΑΥ ποικίλλει από πολύ ισχυρή ως πολύ ασθενής. Χαρακτηριστικά τα περισσότερα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν είναι παχύσαρκα και αρκετά παρουσιάζουν ανεπαρκή πρόσληψη βάρους.

5.2 Η διαταραχή του νευρομυϊκού τόνου του ανώτερου αεραγωγού

Τα ερεθίσματα από το ΚΝΣ προς τους κύριους αναπνευστικούς μύες είναι φυσιολογικά στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να πάσχει ο κεντρικός έλεγχος της νευρομυϊκής μονάδας του ανώτερου αεραγωγού. Οι μύες του ανώτερου αεραγωγού είναι επικουρικοί και ενεργοποιούνται με διάφορα ερεθίσματα όπως είναι η υποξαιμία ⁸⁷, η υπερκαπνία ⁸⁷ και η αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση ^{88,89}. Όταν η τάση των μυών αυτών είναι ελαττωμένη ή απύσχα, ο αεραγωγός τείνει να συμπτυχθεί, κάτι που οδηγεί σε απόφραξη ⁹⁰. Αντίστροφα, η ενεργοποίηση των μυών του ανώτερου αεραγωγού λόγω υπερκαπνίας ^{91,92} ή με ηλεκτρικό ερέθισμα, ελαττώνει την τάση σύμπτυξης των τοιχωμάτων του φάρυγγα ⁹³.

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένη δραστηριότητα του γενειογλωσσικού και του τείνοντα την υπερώα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ⁹⁴. Σε εγρήγορη, ο τόνος των μυών αυτών είναι αυξημένος κάτι που αποτρέπει την σύμπτωση. Κατά την διάρκεια του ύπνου, δεν συμβαίνει αυτό. Έχει μελετηθεί η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός σε παιδιά με ΣΑΑΥ και σε φυσιολογικά παιδιά ⁹⁵. Βρέθηκε ότι κατά την εγρήγορη, η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού είναι αυξημένη και άρα αποτρέπει η απόφραξη του αεραγωγού. Κατά τον ύπνο, η δραστηριότητα του μυός αυτού μειώνεται προοδευτικά τόσο στα φυσιολογικά παιδιά, όσο και στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Κατά την φάση REM, η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός παρουσιάζεται εντονότερη, κάτι που αντιρροπεί την αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Οι *Praud και συν.* δεν βρήκαν καμία μείωση της δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός σε παιδιά με αποφρακτικά επεισόδια λόγω υπερτροφίας των παρίσθμιων αμυγδαλών, αλλά αντίθετα βρήκαν σημαντική αύξηση ηλεκτρομυογραφικά του τόνου του μυός να προηγείται της άπνοιας ⁹⁶.

Η λειτουργία του ανώτερου αεραγωγού μπορεί να εκτιμηθεί μη επεμβατικά μέσω της μελέτης της πίεσης του ανώτερου αεραγωγού και της ροής του αέρα ⁹⁷. Έτσι, βρέθηκε ότι ο αεραγωγός στα παιδιά με καθ'έξιν ροχαλητό συμπίπτει δυσκολότερα σε σύγκριση με τον αεραγωγό των ενηλίκων ⁹⁸ και συνεπώς τα παιδιά μπορούν και διατηρούν την βατότητα του αεραγωγού ακόμα και όταν η πίεση του αέρα είναι μικρότερη της ατμοσφαιρικής. Επίσης, τα παιδιά έχουν εντονότερα νευρικά ερεθίσματα προς τους αναπνευστικούς μύες σε σχέση με τους ενήλικες ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Δηλαδή, τα υγιή παιδιά πιθανόν μπορούν να αντιρροπούν την τάση του ανώτερου αεραγωγού προς σύμπτωση, μέσω της αύξησης του κεντρικού ερεθίσματος των μυών του ανώτερου αεραγωγού και με τον τρόπο αυτό, αποτρέπει η πλήρης απόφραξη (άπνοια).

5.3 Ο ρόλος των αφύπνισεων

Κάθε αφύπνιση έχει ως αποτέλεσμα την αντανακλαστική ενεργοποίηση των μυών που διατείνουν τον φάρυγγα και την ενεργοποίηση του ΚΝΣ. Ποικίλλει από ορατή διέγερση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα έως λειπή μεταβολή του ΑΝΣ. Συνήθως, διαρκεί 3 δευτερόλεπτα ή και περισσότερο και μπορεί να περιλαμβάνει άλφα κύματα, θήτα κύματα ή μεγαλύτερης συχνότητας από 16Hz ¹⁰¹. Η αφύπνιση οδηγεί σε άμεση διάνοιξη του ανώτερου αεραγωγού και στη βελτίωση των διαταραχών της ανταλλαγής των αερίων, αλλά ταυτόχρονα προκαλεί διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου.

Οι αφύπνισεις που παρατηρούνται ως απάντηση στις αποφρακτικές άπνοιες στα παιδιά, παρουσιάζουν διαφορετική εικόνα σε σχέση με τους ενήλικες. Οι αποφρακτικές άπνοιες στους ενήλικες σχεδόν πάντα τελειώνουν με αφύπνισεις, ενώ στα παιδιά δεν είναι τόσο συχνές ¹⁰². Ειδικότερα στα παιδιά μόνο οι μισές αποφρακτικές άπνοιες στην non-REM φάση και το ένα τρίτο στην REM φάση τερματίζονται με αφύπνιση. Όσο μικρότερα είναι τα παιδιά τόσο σπανιότερα οι άπνοιες τερματίζονται με αφύπνιση - για παράδειγμα μόνο το 8% των επεισοδίων άπνοιας κατά την REM φάση στα νεογνά ¹⁰². Η απουσία αφύπνισεων επιτρέπει να διατηρείται η αρχιτεκτονική του ύπνου και γι' αυτό το λόγο δεν παρατηρείται συχνά υπνηλία κατά την εγρήγορση όπως συμβαίνει στους ενήλικες. Η απουσία συχνών αφύπνισεων συμβάλλει στο να παρατηρούνται επεισόδια παρατεταμένου αποφρακτικού υποαερισμού στα παιδιά.

Τα παιδιά έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης από ό,τι οι ενήλικες και μάλιστα όσο μικρότερη είναι η ηλικία τόσο υψηλότερος ο ουδός ¹⁰³. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν αδυναμία αφύπνισης ως απάντηση σε ειδικά αναπνευστικά ερεθίσματα ¹⁰⁴. Ειδικότερα, η υποξαιμία αποτελεί φτωχό ερέθισμα για αφύπνιση τόσο στα υγιή, όσο και στα παιδιά με ΣΑΑΥ ¹⁰⁵. Αντίθετα, η υπερκαπνία αφυπνίζει τα παιδιά ¹⁰⁶. Ο ουδός αφύπνισης είναι υψηλότερος στα παιδιά με ΣΑΑΥ, σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Θεωρείται ότι ο υψηλός ουδός αφύπνισης είναι συνέπεια της νυκτερινής υπερκαπνίας, επειδή γίνεται φυσιολογικός μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ. Στα παιδιά με ΣΑΑΥ απαιτείται υψηλότερο φορτίο εισπνευστικής αντίστασης σε σχέση με τα φυσιολογικά παιδιά για να αφυπνισθούν, κάτι που ίσως είναι δευτεροπαθές και οφείλεται στο διαρκώς αυξανόμενο έργο αναπνοής που απαιτείται για την υπερνίκηση της αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού ¹⁰⁴. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ο ουδός αφύπνισης σε ακουστικά ερεθίσματα δεν διαφέρει μεταξύ των παιδιών με ΣΑΑΥ και μαρτύρων, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν έχουν γενικό έλλειμμα αφύπνισης ¹⁰⁷.

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης κατά την διάρκεια της REM φάσης σε σχέση με την nonREM, ενώ στα υγιή παιδιά συμβαίνει το αντίθετο ¹⁰⁴. Ο ύπνος REM είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την ανάπτυξη και την ωρίμανση των βρεφών και των νηπίων ¹⁰⁶ και η δυσκολία αφύπνισης πιθανά είναι ένας μηχανισμός που σκοπό έχει να προστατεύει τον

ύπνο REM, το σημαντικό αυτό στάδιο του ύπνου. 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 χαρακτηρίζονται από σωματικές κινήσεις ^{108,109} ή από διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος που είναι συχνές ¹¹⁰. Οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις δεν προκαλούν ημερήσια υπνηλία. Δεν είναι γνωστό αν προκαλούν άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, αλλά πιθανά σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση στα παιδιά με ΣΑΑΥ ¹¹¹. Οι *Bandla και Gozal* ¹¹² παρατήρησαν ότι σε άπνοιες που δεν σχετίζονται με αφύπνιση, τα κύματα δέλτα παρουσιάζουν μείωση κατά τη διάρκεια της άπνοιας και αύξηση μετά τον τερματισμό της άπνοιας. Το φαινόμενο θα μπορούσε να αποδοθεί σε υποκλινικές αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου.

5.4 Άλλοι παράγοντες (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Λειτουργικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε ΣΑΑΥ και υποαερισμό στα παιδιά

- Φαρυγγική υποτονία
- Παθολογικός νευρομυϊκός έλεγχος
 - γενικευμένη υποτονία (π.χ. τρισωμία 21)
 - εγκεφαλική παράλυση
 - δυσλειτουργία εγκεφαλικού στελέχους
 - Δυσμορφία Chiari I, II
 - Στένωση ινιακού τρήματος (π.χ. αχονδροπλασία)
 - Τραύμα (όγκος, λοίμωξη)
- Φάρμακα (ηρεμιστικά, βενζοδιαζεπίνες, φαινοθειαζίνες, αναισθητικά)
- Δυσλειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Παχυσαρκία
- Προωρότητα

5.5 Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΑΑΥ φαίνεται να διαδραματίζουν γενετικοί παράγοντες ¹¹³⁻¹¹⁶. Δεν είναι γνωστό αν επιδρούν στην ένταση των ερεθισμάτων στους αναπνευστικούς μύες ¹¹⁵, στην ανατομική στένωση του ανώτερου αεραγωγού ^{113,114} ή και στα δύο. Για παράδειγμα, η Αφρο-αμερικανοί έχουν πιο μεγάλο επιπολασμό του ΣΑΑΥ ¹¹⁷. Ακόμη, η

δολιχοκεφαλία έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου, ανεξάρτητα από την φυλή ¹¹⁸. Πάντως, έχει αναγνωριστεί μια οικογενή προδιάθεση στους ενήλικες σε αποφρακτικά επεισόδια ¹¹⁹⁻¹²¹. Όταν ένας από τους γονείς έχει ανάλογα συμπτώματα υπάρχει τριπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης ρεγχώδους αναπνοής στα παιδιά και τετραπλάσιος, όταν έχουν και οι δύο γονείς σύμφωνα με μία έρευνα από την Δανία ⁴⁹⁶. Όσο αφορά το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος του φάρυγγα, της γλώσσας και όλων των μαλακών ιστών της περιοχής φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση κληρονομικότητας ⁴⁹⁷. Κληρονομήσιμες κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, όπως πρόσθια θέση του ύοειδούς οστού, οπίσθια μετάθεση της κάτω ή/και της άνω γνάθου, στενότερη άνω γνάθος αποτελούν συχνά αίτια του συνδρόμου ⁴⁹⁸.

Γονίδια που φαίνεται να συμμετέχουν στην εμφάνιση του ΣΑΑΥ και οι χρωμοσωμικές τους περιοχές φαίνονται στον **Πίνακα 5** ⁴⁹⁹.

Πίνακας 5. Υποψήφια γονίδια για το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου (ΣΑΑΥ) και οι χρωμοσωμικές περιοχές (*Maninder K, 2007*).

Υποψήφια γονίδια	Χρωμοσωμική περιοχή	Φαινότυπος
PPARG	3p25	Κεντρική παχυσαρκία
Υποδοχείς γλουκαγόνου	17q25	Κεντρική παχυσαρκία
FGFR	10q26	Κρανιοπροσωπική ανάπτυξη
APOE	19q13.2	Εκφύλιση νευρώνων, δυσλιπιδαιμία
Λεπτίνη	7q31.3	Έλεγχος αερισμού

PPARG: Peroxisome proliferator-activated receptor-γ

APOE: apolipoprotein E

FGFR: Fibroblast growth factor receptor

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Τα τελευταία χρόνια απασχολεί ιδιαίτερα ο υψηλός επιπολασμός του ΣΑΑΥ και των κλινικών επιπτώσεων στην υγεία των ανθρώπων ^{122,123}. Για πολλά χρόνια το ΣΑΑΥ συνδυάζονταν μόνο με τις διαταραχές συμπεριφοράς και την υπνηλία ¹²⁴. Τα συμπτώματα του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα παιδιά διακρίνονται σε συμπτώματα κατά την διάρκεια της νύχτας και σε συμπτώματα κατά την διάρκεια της ημέρας (**Πίνακας 6**).

Πίνακας 6. Κλινικές εκδηλώσεις του ΣΑΑΥ.

Κατά την διάρκεια της ημέρας	Κατά την διάρκεια της νύχτας
<ul style="list-style-type: none">▪ Φτωχή σχολική απόδοση▪ Επιθετική συμπεριφορά▪ Υπερδραστηριότητα▪ Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής▪ Υπερβολική ημερήσια υπνηλία▪ Πρωινή κεφαλαλγία	<ul style="list-style-type: none">▪ Ροχαλητό▪ Άπνοια▪ Ήχοι πνιγμού▪ Αυξημένο έργο αναπνοής▪ Παράδοση αναπνοή▪ Ενούρηση▪ Ανήσυχος ύπνος▪ Εφίδρωση▪ Τράχηλος σε υπερέκταση▪ Συχνά ξυπνήματα▪ Ξηρό στόμα

6.1 Εκδηλώσεις κατά την διάρκεια της νύχτας:

Κατά την διάρκεια του ύπνου χαρακτηριστικός είναι ο διακοπόμενος, ηχηρός ρεγχασμός που οφείλεται στη διαλείπουσα μερική απόφραξη του φάρυγγα. Ο ρεγχασμός αποτελεί το πιο συχνό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ ^{125,126}. Στις υπόπνοιες ο ρεγχασμός είναι συνεχής ¹⁹, ενώ στις άπνοιες διακόπτεται από επεισόδια σιγής, που τερματίζονται από ηχηρό αναστεναγμό ¹³. Πολλά παιδιά που ροχαλίζουν δεν έχουν αποφρακτική άπνοια ύπνου ^{13,118}, αλλά ελάχιστα παιδιά με αποφρακτική άπνοια δεν ροχαλίζουν ²⁶. Συνήθως, οι περισσότερες εκδηλώσεις συμβαίνουν κατά τις πρώτες πρωινές ώρες, κατά τις οποίες οι γονείς είναι λιγότερο πιθανό να παρακολουθούν το παιδί ¹²⁷.

Αρκετά παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένο έργο αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου. Συχνά, υπάρχει εργώδης αναπνοή με εισολκές των μεσοπλευριών διαστημάτων, χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοση αναπνοή, δηλαδή προς τα έξω κίνηση του θωρακικού κλωβού κατά τη διάρκεια της εισπνοής¹²⁸. Φυσιολογικά, τόσο το θωρακικό όσο και το κοιλιακό τοίχωμα κινούνται ταυτόχρονα προς τα μέσα ή προς τα έξω. Οι αποφρακτικές άπνοιες γίνονται αντιληπτές από τους γονείς ως βραχείες παύσεις της αναπνοής¹²⁹. Επιπλέον, το ΣΑΑΥ μπορεί να συνοδεύεται από στοματική αναπνοή σε ποσοστό 78%¹³⁰, ανήσυχος ύπνος, αφυπνίσεις, αίσθημα πνιγμονής ή δύσπνοιας, κυάνωση, παραμιλητό, ξηροστομία¹³¹⁻¹³². Χαρακτηριστικά, ο ανήσυχος ύπνος υποχωρεί μετά από θεραπεία του ΣΑΑΥ με αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή¹³³. Σχεδόν τα μισά παιδιά με ΣΑΑΥ παραπονιούνται για έντονη νυχτερινή εφίδρωση και προτιμούν να κοιμούνται με ανεμιστήρα, ανοιχτά παράθυρα ή να κοιμούνται με ελάχιστη ένδυση. Επιπλέον, οι παραϋπνίες (όπως π.χ. τρόμος κατά τον ύπνο, η υπονοβασία) μπορεί να σχετίζονται με αποφρακτική άπνοια ύπνου^{134,135}. Τα παιδιά μπορεί να υιοθετήσουν παράξενες στάσεις ύπνου, όπως υπερέκταση του αυχένα προκειμένου να διατηρήσουν ανοιχτό τον αεραγωγό τους¹³⁶. Ακόμη, πολύ συχνή είναι η νυχτερινή ενούρηση στα παιδιά με ΣΑΑΥ^{137,138}.

Στον **πίνακα 7** φαίνονται τα συχνότερα συμπτώματα κατά την νύχτα στα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ και ο επιπολασμός τους στις διάφορες μελέτες¹³⁹:

6.2 Εκδηλώσεις κατά την διάρκεια της ημέρας

Κατά τη διάρκεια της *ημέρας*, τα παιδιά με ΣΑΑΥ μπορεί να είναι ασυμπτωματικά, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου. Συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι η πρωινή κεφαλαλγία λόγω της νυχτερινής υπερκαπνίας, η ξηροστομία, η ρινική υπεραίμια και η ένρινη ομιλία. Η στοματική αναπνοή εμφανίζεται σε ποσοστό 78% στα παιδιά με ΣΑΑΥ, σε ποσοστό 73% σε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό και σε 7% των φυσιολογικών παιδιών¹³⁹. Η στοματική αναπνοή εξαφανίζεται μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή, γεγονός που αποδίδεται στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις και στην υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών.

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία δεν είναι τόσο συχνή στα παιδιά όπως στους ενήλικες^{140,141}. Η παχυσαρκία και ο υψηλός δείκτης απνοιών φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για ημερήσια υπνηλία¹⁴⁰, ενώ απαντάται κυρίως στα μεγαλύτερα των πέντε ετών παιδιά¹³⁷. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι ενήλικες τερματίζουν τις άπνοιες με αφυπνίσεις πιο συχνά από τα παιδιά, κάτι που οδηγεί σε κατακερματισμό του ύπνου και άρα σε ημερήσια υπνηλία. Στα παιδιά οι αφυπνίσεις είναι σπανιότερες¹⁰², ώστε να προστατευθεί ο ύπνος REM, που είναι πολύ σημαντικός για την ανάπτυξη του εγκεφάλου τους. Μια άλλη εξήγηση είναι

Πίνακας 7. Συμπτώματα ΣΑΑΥ κατά την διάρκεια της νύχτας. Πηγή: Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(4):481-6.

Συγγραφείς	N	Καθ'έξιν ροχαλιτό	Δυσκολία της αναπνοής στον ύπνο (%)	Απνοίες (%)	Ανήσυχος ύπνος (%)	Εφίδρωση (%)	Ενούρηση (%)	Εφιάλτες(%)
Guilleminault et al .1981	50	100		84	84	96	18	24
Brouillette et al. 1984	23	96	96	78		50	8	13
Ahlqvist-Rastad et al. 1988	93	83		82	55	34	22	
Leach et al .1992	34	76		47			0	0
Schlüter et al. 1993	15	93		60		33		
Carrol et al. 1995	35	97	89	74				
Suen et al. 1995	35	100						
Guilleminault et al .1996	104	83/96			94/42	75/87	- / 4	38/62
Wang et al. 1998	25	92		88			44	

ότι η υπνηλία στα μικρά παιδιά είναι δύσκολο να αξιολογηθεί. Αντί για υπνηλία, τα παιδιά μπορεί να εμφανίζουν επιδείνωση της συμπεριφοράς, ξεσπάσματα και υπερκινητικότητα ¹⁴². Σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί, ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ πάσχουν από συχνές λοιμώξεις του ανώτερου αεραγωγού ¹⁴³. Στην πραγματικότητα, οι *Brouillette και συν.*¹³² βρήκαν μια πολύ σημαντική διαφορά στη συχνότητα των λοιμώξεων του ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά με ΣΑΑΥ σε σχέση με τους μάρτυρες, με ποσοστό 83% των παιδιών να έχουν συχνές λοιμώξεις και αυξημένη δυσκολία στην αναπνοή κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων. Οι *Carroll και συν.* ¹⁶ δεν βρήκαν καμία διαφορά στη συχνότητα

της ρινίτιδας μεταξύ των παιδιών με ΣΑΑΥ και αυτών με πρωτοπαθές ροχαλητό (33% το καθένα).

6.3 Εκδηλώσεις ανάλογα με την ηλικία

Οι διαφορές μεταξύ παιδιών και ενηλίκων όσο αφορά την κλινική εικόνα του ΣΑΑΥ συνοψίζονται στον **Πίνακα 8**.

Πίνακας 8. Κλινικές εκδηλώσεις του ΣΑΑΥ στα παιδιά και στους ενήλικες.

Κλινικές εκδηλώσεις στα παιδιά με ΣΑΑΥ	Κλινικές εκδηλώσεις στους ενήλικες με ΣΑΑΥ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ροχαλητό, συχνά συνεχής θορυβώδης αναπνοή ▪ Μικτή άπνοια, αποφρακτική και κεντρική, υποαερισμός ▪ Συνήθως δεν αφυπνίζονται με το πέρας της άπνοιας ▪ Ιδιαίτερες θέσεις ύπνου ▪ Υπερκινητικότητα, αδυναμία συγκέντρωσης, μαθησιακές δυσκολίες ▪ Καθυστέρηση ανάπτυξης ▪ Όχι τόσο συχνά παχυσαρκία ▪ Νυχτερινή ενούρηση ▪ Εφιάλτες, νυχτερινός τρόμος ▪ Κεφαλαλγία ▪ Χρόνια ρινίτις, συχνές λοιμώξεις του ανώτερου αεραγωγού, ωταλγία 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Δυνατό ροχαλητό που εναλλάσσεται με παύσεις ▪ Κυριαρχούν οι αποφρακτικές άπνοιες ▪ Αφύπνιση σχεδόν με κάθε άπνοια ▪ Συνήθως όχι ιδιαίτερες θέσεις ▪ Κακή απόδοση στην εργασία, διαταραχές συμπεριφοράς ▪ Συνήθως όχι ▪ Πιο συχνά παχυσαρκία ▪ Υπερβολική ημερήσια υπνηλία ▪ Πρωινή κεφαλαλγία ▪ Υψηλή αρτηριακή πίεση ▪ Κατάθλιψη, άγχος, βραχυπρόθεσμη απώλεια μνήμης, πνευματική φθίση ▪ Ανικανότητα ▪ Ξηροστομία στο ξύπνημα

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα του ΣΑΑΥ ανάλογα με την ηλικία, κατά σειρά προτεραιότητας είναι ¹³⁶:

Βρέφη 3-12 μηνών:

Ανήσυχος ύπνος με επαναλαμβανόμενο κλάμα, δυσκολία στην ρύθμιση των κυρκάδιων ρυθμών στον ύπνο, ροχαλητό, νυχτερινοί ιδρώτες, ρηχές θηλαστικές κινήσεις, καθυστέρηση στην σωματική ανάπτυξη, απνοϊκά

επεισόδια, απειλητικά για την ζωή επεισόδια (ALTE), επαναλαμβανόμενες ωτίτιδες.

Νήπια 1-3 ετών:

Ροχαλητό, ανήσυχος ύπνος ή κατακερματισμένος ύπνος, ξεσπάσματα κλάματος, νυχτερινός τρόμος κατά τον ύπνο, επιθετική συμπεριφορά, κόπωση κατά την ημέρα, νυχτερινή ενούρηση, στοματική αναπνοή, μειωμένη όρεξη, ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη, απνοϊκά επεισόδια.

Παιδιά προσχολικής ηλικίας:

Ροχαλητό, στοματική αναπνοή, σιελόρροια κατά τον ύπνο, ανήσυχος ύπνος, νυχτερινά ξύπνηματα, αφυπνίσεις, υπνοβασία, τρόμος κατά τον ύπνο, νυχτερινοί ιδρώτες, ασυνήθιστες στάσεις ύπνου, επιμονή της ενούρησης, παθολογική συμπεριφορά κατά την διάρκεια της ημέρας, επιθετικότητα, υπερκινητικότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, κόπωση, δύσκολο πρωινό ξύπνημα, πρωινή κεφαλαλγία, μεγαλύτερη ανάγκη για μεσημεριανό ύπνο σε σύγκριση με τους συνομήλικους, μειωμένη όρεξη, προβλήματα ανάπτυξης.

Παιδιά σχολικής ηλικίας:

Ροχαλητό, ανήσυχος ύπνος, αϋπνία, αφυπνίσεις, υπνοβασία, ομιλία κατά τον ύπνο, επιμονή της ενούρησης, νυχτερινοί ιδρώτες, δύσκολο πρωινό ξύπνημα, στοματική αναπνοή, σιελόρροια, κόπωση, υπνηλία με συχνούς σύντομους ύπνους, παθολογική συμπεριφορά κατά την διάρκεια της ημέρας, επιθετικότητα, υπερκινητικότητα, κατάθλιψη, υπερβολική ντροπαλότητα, μαθησιακές δυσκολίες, προβλήματα ανάπτυξης, καθυστέρηση ήβης, ορθοδοντικά προβλήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Το ΣΑΑΥ αποτελεί σχετικά συχνό πρόβλημα στα παιδιά, που εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές επιπτώσεις για την υγεία του παιδιού, όπως η ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη, η πνευμονική καρδία και οι διαταραχές της συμπεριφοράς και της μάθησης ¹⁴⁴. Ο αριθμός των απνοιών και η διάρκεια του ΣΑΑΥ που σχετίζονται με την αύξηση του κινδύνου επιπλοκών είναι άγνωστα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμα και ήπιες μορφές διαταραχών του ύπνου μπορεί να επηρεάζουν την λειτουργικότητα του παιδιού ¹⁴⁵. Οι *Frank και συν.* ανέφεραν ότι πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ είχαν συμπτώματα διάρκειας μέχρι και πέντε ετών χωρίς να υπάρχει σοβαρή εξέλιξη της νόσου ή να εμφανίσουν επιπλοκές, ενώ κάποια παιδιά ανέπτυξαν σοβαρά συμπτώματα και επιπλοκές μέσα σε λίγες μόνο εβδομάδες ¹⁴⁶.

Οι συνηθέστερες επιπλοκές είναι οι ακόλουθες:

1. η ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη
2. οι νευροαναπτυξιακές επιπλοκές
3. οι διαταραχές του καρδιαγγειακού
4. η νυχτερινή ενούρηση

7.1 Ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη

Οι σοβαρές περιπτώσεις ΣΑΑΥ συνοδεύονται από μειωμένη όρεξη και ανεπαρκή πρόσληψη βάρους, σε ποσοστό περίπου 25% ¹⁴⁷. Οι αιτίες της κακής ανάπτυξης δεν είναι γνωστές. Πιθανοί αρνητικοί παράγοντες είναι οι παρακάτω:

- η μειωμένη όρεξη και οι υποτροπιάζουσες αμυγδαλίτιδες ¹⁴⁸,
- η δυσκαταποσία λόγω της υπερτροφίας των παριεπιφυσιακών αμυγδαλών και τις αδenoειδείς εκβλαστήσεις ¹⁴⁸,
- το αυξημένο έργο της αναπνοής με επακόλουθη αύξηση της κατανάλωσης θερμίδων ¹⁴⁹,
- η παθολογική νυχτερινή έκκριση της αυξητικής ορμόνης ^{150,151} και
- η νυχτερινή υποξαιμία που επηρεάζει την απάντηση των τελικών οργάνων στους αυξητικούς παράγοντες ¹⁵².

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ μπορεί να παρουσιάσουν επιβράδυνση στην πρόσληψη του βάρους και του ύψους. Συνήθως τα παιδιά αρχίζουν να αποκλίνουν από τις εκατοστιαίες θέσεις του βάρους και του ύψους, ενώ μετά από την θεραπεία της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού παρατηρείται ταχεία αύξηση του βάρους ¹⁵¹⁻¹⁵⁴. Μια πρόσφατη μελέτη έχει δείξει, ότι η αναπνευστική βελτίωση μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή στα παιδιά με ΣΑΑΥ σχετίζεται με σημαντική αύξηση τόσο στα επίπεδα του ινσουλινόμορφου-αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) στον ορό, όσο και στο βάρος ⁵⁰. Ο IGF-1 θεωρείται ο κυριότερος μεσολαβητής της δράσεως της αυξητικής ορμόνης (GH) ¹⁵⁵, γεγονός που αντικατοπτρίζει την μέση ημερήσια τιμή της αυξητικής ορμόνης (GH) και θεωρείται ότι σχετίζεται με τις φυσιολογικές αλλαγές στην έκκριση της ¹⁵⁶. Η μειωμένη παραγωγή της αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια του κατακερματισμένου ύπνου μπορεί να συμβάλει περαιτέρω στην κακή σωματική αύξηση ¹⁵⁷. Πιθανώς, η μειωμένη έκκριση της GH δεν αποτελεί την μόνη αιτία της πτωχής σωματικής αύξησης, μιας και πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ μπορεί να είναι παχύσαρκα ^{158,159}, αλλά μόνο η μειοψηφία σε αντίθεση με τους ενήλικες ¹⁶⁰. Από την άλλη μεριά, η παχυσαρκία έχει βρεθεί να συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο αποφρακτικών διαταραχών του ύπνου στα παιδιά ⁶⁰.

7.2. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Το ΣΑΑΥ συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά διαταραχών συμπεριφοράς στα παιδιά και με διαταραχή ελλειματικής προσοχής - υπερκινητικότητας ADHD ¹⁶¹. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε ποσοστό 81% παιδιών με ΣΑΑΥ και ADHD τα συμπτώματα μπορούν να μειωθούν, μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ ¹⁶¹. Συχνές είναι οι μαθησιακές δυσκολίες και τα προβλήματα συμπεριφοράς (παρορμητικότητα και επιθετικότητα) που σχετίζονται με τις διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο στα παιδιά ¹⁶²⁻¹⁶⁸.

Το ΣΑΑΥ μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την απόδοση του μαθητή. Οι εκπαιδευτές και οι παιδίατροι καλό είναι να ενημερώνονται για αυτό και να αναζητούν αποφρακτικά φαινόμενα κατά τον ύπνο σε παιδιά με ασυνήθιστες συμπεριφορές. Η κακή ακαδημαϊκή απόδοση μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ ¹⁶⁹. Ακόμη, στα παχύσαρκα παιδιά, ο αριθμός του δείκτη απνοιών-υπόπνοιων σχετίζεται σημαντικά και αντιστρόφως ανάλογα με την μνήμη και τις ικανότητες μάθησης ¹⁷⁰.

Τα παιδιά με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, καθώς και τα παιδιά με ροχαλητό, φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ελλειμμάτων της εκτελεστικής λειτουργίας. Σύμφωνα με το μοντέλο των *Beebe και Gozal*, η διαλείπουσα υποξαιμία, η υπερκαπνία και ο κατακερματισμός του ύπνου συμβάλλουν στην δυσλειτουργία της προμετωπιαίας περιοχής του εγκεφάλου ^{171,172}. Με τον όρο εκτελεστική λειτουργία εννοείται η συμπεριφορική αναστολή, η ρύθμιση του συναισθήματος και της διέγερσης, η

ικανότητα ανάλυσης και σύνθεσης, καθώς και η μνήμη. Η εκτελεστική δυσλειτουργία παρεμβάινει στις γνωσιακές ικανότητες και στη μάθηση.

Ο κυριότερος παράγοντας που συμβάλλει στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι η υποξαιμία. Κάθε βαθμός νυκτερινής υποξαιμίας είναι επιζήμιος για την νευροψυχολογική ανάπτυξη των παιδιών¹⁷³. Παρόλα αυτά, παρόμοια προβλήματα παρατηρούνται ακόμα και σε παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ και χωρίς υποξαιμία^{174,175}. Σε μια μελέτη με παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ, οι διαταραχές της αναπνοής του ύπνου συνδεόταν με νευροψυχολογικές διαταραχές στη μάθηση, στη μνήμη, στην εκτελεστική λειτουργία, στην ικανότητα προσαρμογής σε νέες καταστάσεις, ενώ βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των μεταβολιτών N-ακετυλο-ασπαρτικό οξύ και χολίνη, σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τις λειτουργίες αυτές (ο υποκάμπος και ο μετωπιαίος φλοιός του εγκεφάλου)¹⁷⁶.

Η θεραπεία του ΣΑΑΥ μπορεί να βελτιώσει τις μαθησιακές δυσκολίες και τα προβλήματα συμπεριφοράς¹⁷⁷⁻¹⁸⁰, υπό την προϋπόθεση ότι η θεραπεία πραγματοποιείται έγκαιρα¹⁸¹. Από την άλλη πλευρά, οι *Harvey και συν.* δεν βρήκαν σημαντική αλλαγή στην συνολική ανάπτυξη και ιδιοσυγκρασία μετά από επιτυχή θεραπεία του ΣΑΑΥ¹⁸².

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 2500 παιδιών αναφέρθηκε συχνότερη εμφάνιση υπερκινητικότητας, επιθετικής συμπεριφοράς και ημερήσιας υπνηλίας στα παιδιά με καθ' ἑξίν ροχαλητό σε σύγκριση με τους μάρτυρες¹⁸³. Ακόμη, διαπιστώθηκαν αλλαγές στην προσωπικότητα και στην συμπεριφορά, αλλά κανένα από αυτά τα συμπτώματα δεν ήταν παθογνωμικό του ΣΑΑΥ. Οι *Goldstein και συν.*¹⁸⁴ ανέφεραν διαταραχές συμπεριφοράς σε ποσοστό 28% των παιδιών που είχαν προγραμματιστεί για αμυγδαλεκτομή λόγω χρόνιας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, με προφανή βελτίωση μετά τη θεραπεία.

7.3 Καρδιαγγειακές επιπτώσεις

Η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης και η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας στα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια, πολύ πριν η *Sleep Heart Health Study* διαπιστώσει αύξηση της συχνότητας των εμφραγμάτων, της καρδιακής ανεπάρκειας και της στεφανιαίας νόσου στους ενήλικες¹⁹⁵. Δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της διάρκειας του ΣΑΑΥ και της ανάπτυξης των καρδιαγγειακών επιπλοκών²³. Η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού οδηγεί σε συγκεκριμένες βλάβες που μπορούν να ταξινομηθούν σε:

- α) δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και παθολογική αγγειοδιαστολή^{188,189}.
- β) χρόνια φλεγμονή και μεταβολική διαταραχή¹⁹⁰⁻¹⁹⁴.

- γ) ανωμαλίες στην αρτηριακή πίεση^{195,196} και
- δ) αλλαγές στην δομή και στην λειτουργία του μυοκαρδίου^{188,284-288}.

Όταν οι παραπάνω αλλαγές γίνονται χρόνιες οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις (**Εικόνα 8**) μπορεί να γίνουν δυνητικά επείγουσες και να οδηγήσουν σε:

1. συστηματική αρτηριακή υπέρταση,
2. πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά,
3. υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία και
4. αθηροσκλήρυνση.

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί σε καρδιαγγειακές μεταβολές δεν είναι πλήρως γνωστός. Υπάρχουν όμως οι παρακάτω υποθέσεις που έχουν προταθεί:

1. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.
2. Η επίδραση του ΣΑΑΥ στο προφορτίο και μεταφορτίο του μυοκαρδίου.
3. Η υπόθεση του οξειδωτικού στρες.

7.3.1 Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος:

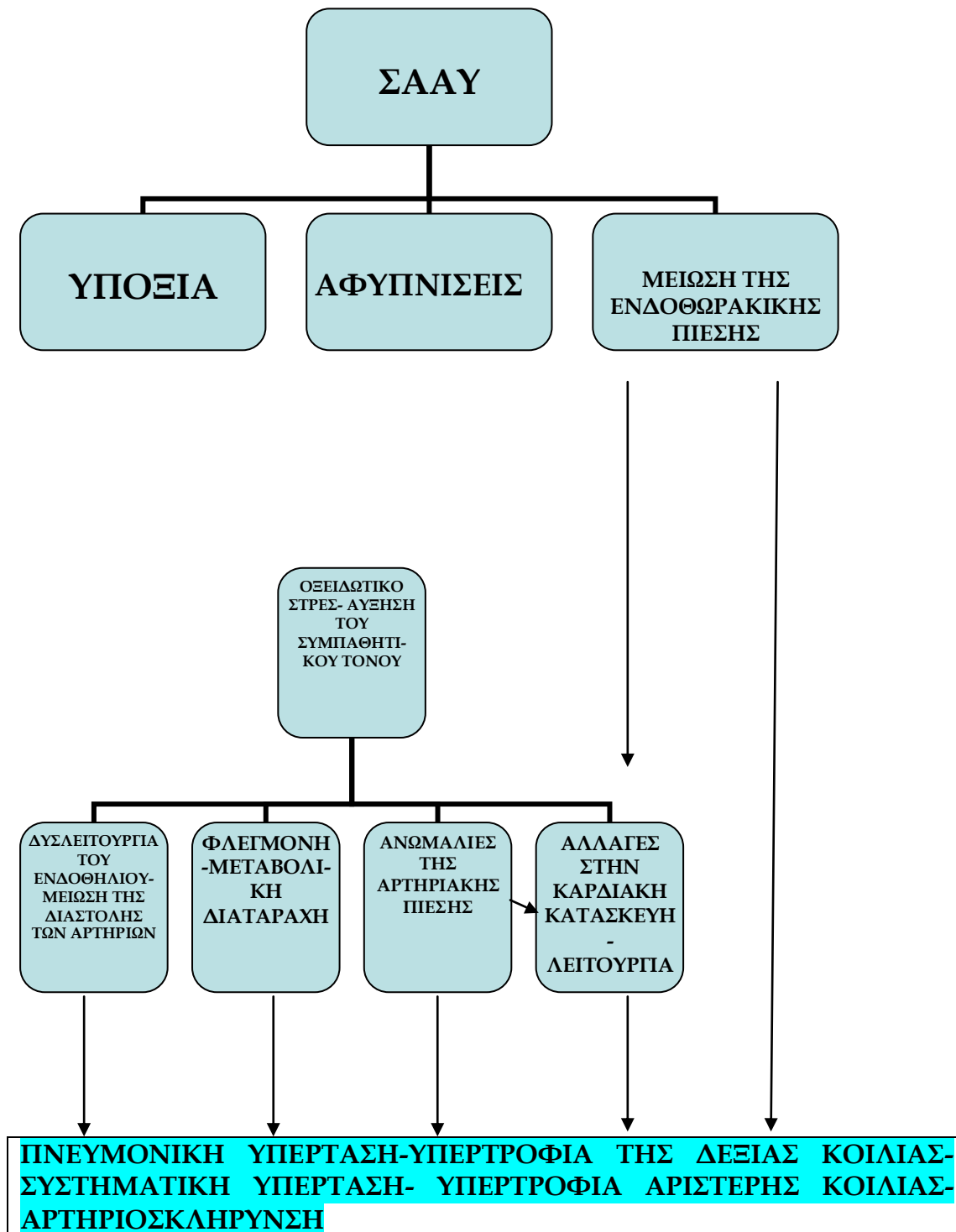
7.3.1α Κατά το ΣΑΑΥ υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος

Το συμπαθητικό σύστημα επικρατεί σε υγιή άτομα κατά την εγρήγορση, ενώ παρατηρείται μια βαθμιαία μείωση στην καρδιακή συχνότητα και στις τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά την nonREM φάση οι οποίες αυξάνονται και πάλι κατά την REM φάση¹⁹⁷. Κατά τις αφυπνίσεις επικρατεί η συμπαθητική δραστηριότητα και μια παροδική αύξηση στην αρτηριακή πίεση^{197,198}. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενεργοποιείται από την υποξαιμία και την υπερκαπνία μέσω του ερεθισμού των περιφερικών και κεντρικών χημειούποδοχέων¹⁹⁹. Είναι επομένως εύλογο να υποθέσουμε ότι οι παροδικές διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων του αίματος και οι αφυπνίσεις στον ύπνο που σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια ύπνου, αυξάνουν τον συμπαθητικό τόνο²⁰⁰⁻²⁰³.

Η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να αξιολογηθεί είτε άμεσα με την καταγραφή της συμπαθητικής εκπόλωσης του νεύρου στους μύες (περονιαία μικρονευρογραφία)¹⁹⁷, είτε έμμεσα με τη μέτρηση της συγκεντρώσης των κατεχολαμινών στα ούρα (νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη) και των μεταβολικών προϊόντων τους (νορμετανεφρίνη, μετανεφρίνη, βανιλμανδελικό οξύ)²⁰⁴. Με τη χρήση της περονιαίας μικρονευρογραφίας καταδείχθηκε ότι οι ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν υψηλά επίπεδα συμπαθητικής δραστηριότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου όσο και κατά την εγρήγορση^{200,205}. Τα αυξημένα επίπεδα της συμπαθητικής δραστηριότητας μπορεί να ελαττωθούν,

εφαρμόζοντας θεραπεία συνεχούς ρινικής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (nCPAP) ²⁰⁰. Επιπλέον, διάφορες μελέτες σε ενήλικες με ΣΑΑΥ, έχουν δείξει ότι οι κατεχολαμίνες στα ούρα ή στο πλάσμα συσχετίζονται με τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ^{201,206,207}.

Εικόνα 8. Καρδιαγγειακές επιπτώσεις του ΣΑΑΥ



Οι περισσότερες μελέτες συσχετίζουν την βαρύτητα του ΣΑΑΥ με την συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα και στα ούρα, αλλά όχι της επινεφρίνης²⁰⁸. Τα υγιή άτομα που εκτίθενται σε οξεία υποξαιμία στο εργαστήριο ή μετά την ταχεία μεταφορά από το επίπεδο της θάλασσας σε μεγάλο υψόμετρο, παρουσιάζουν μια άμεση και μικρής διάρκειας αύξηση των επιπέδων επινεφρίνης και μια καθυστερημένη αύξηση της συγκέντρωσης νορεπινεφρίνης στο πλάσμα^{209,210}. Αυτή η διαφορά της επίδρασης της υποξαιμίας στην έκλυση των κατεχολαμινών θα μπορούσε να εξηγήσει την αύξηση της νορεπινεφρίνης (αλλά όχι της επινεφρίνης) στα ούρα ατόμων με ΣΑΑΥ²⁰⁸. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ στους ενήλικες συνοδεύεται από μείωση στα επίπεδα των κατεχολαμινών στο πλάσμα ή στα ούρα²¹¹⁻²¹⁴.

Πολύ λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την λειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος στα παιδιά με ΣΑΑΥ²¹⁵⁻²¹⁷. Οι *Brien και Gozal* χρησιμοποίησαν την περιφερική αρτηριακή τονομετρία για τη μέτρηση της συμπαθητικής απάντησης κατά τη διάρκεια της εγρήγορης σε 28 παιδιά με ΣΑΑΥ και 29 υγιείς μάρτυρες²¹⁵. Απέδειξαν την υπερβολική συμπαθητική απάντηση μετά από την εμβύθιση του χεριού σε κρύο νερό στην πρώτη ομάδα, σε σύγκριση με την τελευταία. Οι *Baharav και συν.*²¹⁶ χρησιμοποίησαν την ανάλυση Fourier στην καρδιακή συχνότητα σε 10 παιδιά με ΣΑΑΥ και σε 10 υγιείς μάρτυρες. Η ανάλυσή τους κατέδειξε την αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Οι *Aljadeff και συν.*²¹⁷ μελέτησαν την μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού σε επτά παιδιά με ΣΑΑΥ και σε επτά άτομα με πρωτοπαθή ροχαλητό. Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας κατά την βραδυκαρδία ήταν σημαντικά αυξημένη και η διακύμανση κατά την ταχυκαρδία σημαντικά μειωμένη στα παιδιά με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τα άτομα με πρωτοπαθή ροχαλητό.

7.3.1β Επιπτώσεις της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της υπέρτασης σε άτομα με ΣΑΑΥ²⁰⁰. Η μικρονευρογραφία κατά την διάρκεια της νύχτας και η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν δείξει διακυμάνσεις στην συμπαθητική νευρική δραστηριότητα των μυών που συνοδεύει τα επεισόδια άπνοιας και παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης²⁰². Είναι πολύ πιθανό η παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης να συμβαίνει λόγω αγγειοσυσπάσης που προκύπτει από την περιοδικότητα της συμπαθητικής δραστηριότητας²¹⁸. Επιπλέον, η αποφρακτική άπνοια ύπνου σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, που αποτελεί ένα προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης²¹⁹. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού-αδρενεργικού συστήματος από την νυκτερινή υποξαιμία είναι ένας από τους μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, διότι προωθεί την γλυκογονόλυση και την γλυκονογένεση²⁰⁹.

7.3.2 Η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και οι επιδράσεις στο καρδιακό προφόρτιο και μεταφορτίο

Στα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν εντοπιστεί ανωμαλίες της δομής και της λειτουργίας του μυοκαρδίου, αλλά ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι ασαφής²²⁰⁻²²³. Η χρόνια μηχανική καταπόνηση των καρδιακών κοιλιών λόγω της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια²²⁰⁻²²⁴. Καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας στους ενήλικες με σοβαρό ΣΑΑΥ έδειξε ότι στο τέλος της απόφραξης του αεραγωγού η αρτηριακή πίεση αυξάνεται, ενώ ο όγκος παλμού μειώνεται²²⁵. Παρόμοιες αλλαγές έχουν αναφερθεί για την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και του όγκου παλμού της δεξιάς κοιλίας²²⁶.

Η αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης αποδίδεται σε περιφερική αγγειοσυστολή που προκύπτει από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, λόγω της δευτερογενούς υποξαιμίας και των μικρο-αφυπνίσεων²²⁷. Ο όγκος παλμού των κοιλιών επηρεάζεται από τις αλλαγές του προφορτίου, του μεταφορτίου και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Η μείωση του όγκου παλμού της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα της διαλείπουσας αύξησης του μεταφορτίου, λόγω των διακυμάνσεων στην πνευμονική και στη συστηματική αρτηριακή πίεση που συνοδεύει τις αποφρακτικές εκδηλώσεις^{228,229}. Επιπλέον, οι υπερβολικές εναλλαγές της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης, κατά τη διάρκεια της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, αυξάνουν την συστηματική φλεβική επιστροφή και τον τελοδιαστολικό όγκο της δεξιάς κοιλίας (προφορτίο), με την μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς το ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας²³⁰⁻²³³. Η μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος μειώνει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας και σε συνδυασμό με το αυξημένο μεταφορτίο μειώνει τον όγκο παλμού^{234,235}. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας ενισχύεται όχι μόνο από την περιφερική αγγειοσύσπαση αλλά και από τις μεγάλες αρνητικές διακυμάνσεις στην ενδοθωρακική πίεση^{229,236}.

Η χρόνια νυχτερινή αύξηση του μεταφορτίου των κοιλιών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη καρδιακή μάζα της αριστερής κοιλίας, κάτι που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια²³⁷. Το strain στα παιδιά με ΣΑΑΥ μπορεί να αντικατοπτρίζεται από τα επίπεδα του εγκεφαλικού-νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP). Το BNP είναι μια νευροορμόνη που απελευθερώνεται από το κοιλιακό μυοκάρδιο σε απάντηση της διάτασης των κοιλιών, όπως συμβαίνει στους ενήλικες ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου²³⁸⁻²⁴⁰. Παράγεται κυρίως στο μυοκάρδιο των κοιλιών στην μορφή της πρό-ορμόνης, αλλά ονομάστηκε έτσι γιατί ανακαλύφθηκε αρχικά σε εγκεφάλους χοίρων^{241,242}. Η οξεία υπερφόρτωση των καρδιακών κοιλοτήτων επάγει την έκφραση του γονιδίου του BNP και την έκκριση του πεπτιδίου στο αίμα²³⁸.

Αυξημένα επίπεδα του BNP ανευρίσκονται σε συγγενείς καρδιοπάθειες που προκαλούν διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά (shunts), σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτου αιτίας και σε πνευμονική υπέρταση²⁴³. Το BNP προκαλεί αγγειοδιαστολή και νατριούρηση και με τον τρόπο αυτό μειώνει την καρδιακή υπερφόρτωση των κοιλιών²⁴⁴.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (*Καδίτης και συν*), μετρήθηκαν οι νυχτερινές και πρωινές τιμές του BNP πλάσματος σε παιδιά με ροχαλητό και με δείκτη απνοιών-υποπνοιών AHI ≥ 5 επεισόδια/ώρα, παιδιά με ροχαλητό και δείκτη απνοιών-υποπνοιών AHI < 5 επεισόδια/ώρα, και παιδιά υγιή χωρίς ροχαλητό²⁴⁵. Οι μεταβολές του BNP μέσα στην νύχτα ήταν μεγαλύτερες στα παιδιά με δείκτη απνοιών-υποπνοιών AHI ≥ 5 επεισόδια/ώρα σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες και συνδυάζονταν με ανωμαλίες στην πολυκαταγραφική μελέτη. Η συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του BNP και της σοβαρότητας της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου, πιθανόν να σημαίνει την παρουσία νυχτερινού καρδιακού strain.

Οι μελέτες που αξιολογούν την σχέση μεταξύ των επιπέδων του BNP και της βαρύτητας του ΣΑΑΥ στους ενήλικες έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα²⁴⁶⁻²⁴⁸. Οι *Kita και συν.* κατέγραψαν την αύξηση των επιπέδων του BNP κατά το δεύτερο μισό του ύπνου (2-6 π.μ.), σε σχέση με τη μέση διάρκεια άπνοιας²⁴⁷. Οι *Svatikova και συν.* δεν βρήκαν κάποια αλλαγή στην συγκέντρωση του BNP μεταξύ 2 π.μ. και 6 π.μ., αλλά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου του ύπνου οι συμμετέχοντες της μελέτης υποβάλλονταν σε θεραπευτική δοκιμή με CPAP²⁴⁸. Σε μια τρίτη μελέτη²⁴⁶, συγκρίθηκαν ενήλικα άτομα με ΣΑΑΥ και υγιείς μάρτυρες χωρίς διαταραχές στον ύπνο. Τα επίπεδα BNP μετρήθηκαν μόνο το πρωί και δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων. Η θεραπεία με CPAP για 12 έως 17 μήνες δεν επηρέασε τις πρωινές συγκεντρώσεις του BNP στο πλάσμα.

Η κλινική χρησιμότητα της μέτρησης των επιπέδων BNP στο πλάσμα σε παιδιά με ΣΑΑΥ πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω. Χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της ανατομίας και της λειτουργίας του μυοκαρδίου με τις νυχτερινές μεταβολές στις συγκεντρώσεις του BNP στο πλάσμα, καθώς και με τις πιθανές επιπτώσεις της αφαίρεσης των παριόθμιων αμυγδαλών σε σχέση με τα επίπεδα του BNP.

7.3.3 Υπόθεση του Οξειδωτικού Στρες

Η υπόθεση του οξειδωτικού στρες παρέχει μια ολοκληρωμένη ερμηνεία της συστηματικής φλεγμονής στο ΣΑΑΥ²⁴⁹. Η νυχτερινή διαλείπουσα υποξαιμία αυξάνει την παραγωγή των ενεργών μορφών οξυγόνου^{250,251}, ενεργοποιεί τους οξειδοαναγωγικούς μεταγραφικούς παράγοντες (π.χ. ο πυρηνικός παράγοντας kB)²⁵²⁻²⁵⁴, οδηγεί στην απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής²⁵⁵ και στην αυξημένη έκφραση του ενδοθηλίου και των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων²⁵¹. Πιθανώς, η

προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τραυματισμό των αγγείων^{188,251,256}. Σύμφωνα με την προαναφερθείσα υπόθεση, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ενηλίκων με ΣΑΑΥ που έχουν αυξημένα επίπεδα μορίων προσκόλλησης στον ορό, ένα εύρημα που μπορεί να αποτελεί ένα εναλλακτικό μέτρο της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου²⁵⁷⁻²⁶⁰.

Τα στοιχεία που αποδεικνύουν το ρόλο του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε παιδιά με ΣΑΑΥ είναι πολύ περιορισμένα^{261,262}. Σε μια ομάδα παιδιών με ήπιο, μέτριο ή καθόλου ΣΑΑΥ, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του μεταβολίτη F2-ισοπροστάνης και της σοβαρότητας της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου²⁶¹. Οι F2-ισοπροστάνες παράγονται από την υπεροξείδωση των κυτταρικών μεμβρανών των φωσφολιπιδίων ή των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας^{263,264}. Οι O'Brien και συν. αξιολόγησαν την έμμεση ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και μέτρησαν τα πρωινά επίπεδα του διακυττάρου μορίου προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και της P-σελεκτίνης στο πλάσμα (μόρια προσκόλλησης) σε παιδιά με ΣΑΑΥ (ΑΗΙ> 5 επεισόδια/ώρα), ήπιο ΣΑΑΥ (ΑΗΙ:1-5 επεισόδια/ώρα) και σε υγιείς μάρτυρες (ΑΗΙ <1 επεισόδιο/ώρα)²⁶². Άτομα με ΑΗΙ> 5 επεισόδια/ώρα είχαν υψηλότερα επίπεδα ICAM-1 και P-σελεκτίνης από τους μάρτυρες.

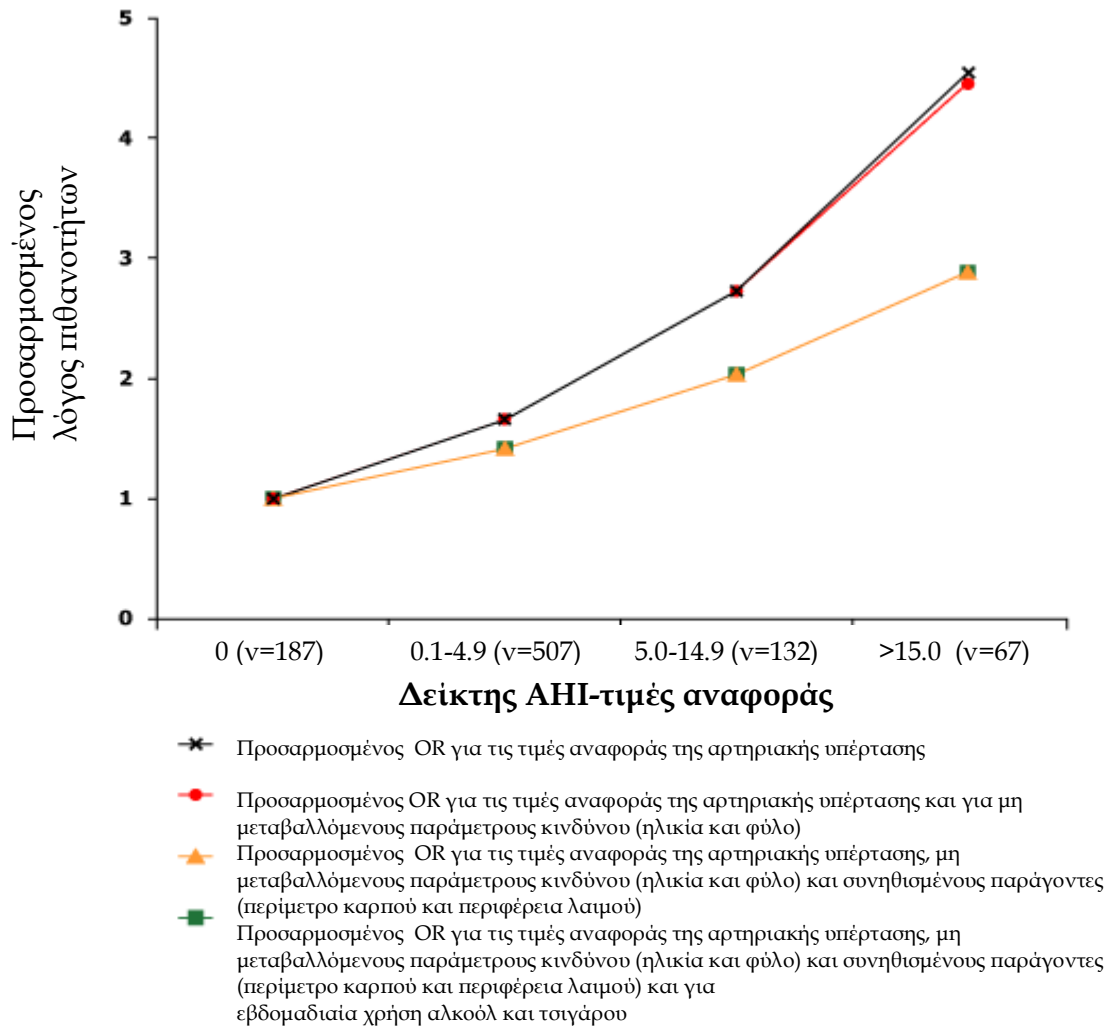
7.3.4 Επιπτώσεις στην συστηματική αρτηριακή πίεση

7.3.4α Στοιχεία από μελέτες ενηλίκων

Υπάρχουν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και υπέρτασης^{265,266}. Στη μελέτη *Sleep Heart Health* (με 6132 συμμετέχοντες 40 ετών και άνω) διαπιστώθηκε ότι ο λόγος των πιθανοτήτων για υπέρταση στην ομάδα με επεισόδια ΑΗΙ≥ 30 επεισόδια/ώρα σε σχέση με την ομάδα με δείκτη < 1,5 επεισόδια/ώρα ήταν 1.37 (95% CI, 1,83- 1.03)²⁶⁶. Στη μελέτη του *Wisconsin Sleep* με 709 συμμετέχοντες (**Εικόνα 9**), διαπιστώθηκε μια σημαντική σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της σοβαρότητας των διαταραχών ύπνου κατά την πρώτη επίσκεψη και την παρουσία υπέρτασης τέσσερα χρόνια αργότερα²⁶⁵. Δηλαδή, οι διαταραχές ύπνου στους ενήλικες αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την παρουσία υπέρτασης ή και ανάπτυξης υπέρτασης αργότερα στη ζωή.

7.3.4β Ανασκόπηση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών

Η πίεση του αίματος στην παιδική ηλικία μεταβάλλεται ανάλογα με την ανάπτυξη, ενώ η φυσιολογική πίεση του αίματος εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και το ύψος²⁶⁷. Για να μπορούν να είναι συγκρίσιμες οι τιμές αρτηριακής πίεσης μεταξύ των παιδιών διαφορετικών ηλικιών, φύλου και



Εικόνα 9. Παρουσιάζεται ο λόγος πιθανοτήτων για αρτηριακή υπέρταση (HT) σε σχέση με τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών (ΑΙΗ) προσαρμοσμένες για την ηλικία (age), το φύλο (sex), τον δείκτη BMI, την περιμέτρο του καρπού (waist) και του λαιμού (neck circumference), την κατανάλωση αλκοόλ εβδομαδιαίως και το κάπνισμα. Πηγή: *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.*

ύψους, οι περισσότερες μελέτες στα παιδιά προσαρμόζουν τις μετρήσεις ως προς την 95η εκατοστιαία θέση^{111,268,269}. Στις περισσότερες μελέτες αξιολογείται η σχέση μεταξύ της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης. Οι *Marcus* και συν. σύγκριναν 41 παιδιά με ΣΑΑΥ και 26 παιδιά με πρωτογενή ροχαλητό που υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη¹¹¹. Η αρτηριακή πίεση καταγράφονταν κάθε 15 λεπτά στο εργαστήριο ύπνου χρησιμοποιώντας ένα αυτοματοποιημένο σύστημα. Η ανάλογη για την ηλικία, το φύλο και το ύψος διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερη σε παιδιά με ΣΑΑΥ από ότι σε εκείνα με πρωτοπαθή ροχαλητό, τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου όσο κατά τη διάρκεια

της εγρήγορης. Όσον αφορά την συστολική αρτηριακή πίεση δεν βρέθηκε καμία διαφορά.

Οι *Kohiyama και συν.* παρακολούθησαν 23 παιδιά με πιθανό ΣΑΑΥ και αδενοειδείς εκβλαστήσεις τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον δείκτη ΑΗΙ χρησιμοποιώντας ως διαχωριστικό όριο τα 10 επεισόδια/ώρα ²⁶⁹. Οι ανάλογες για την ηλικία συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερες κατά τη διάρκεια του ύπνου REM και κατά τη διάρκεια της εγρήγορης στην ομάδα με πιο σοβαρό ΣΑΑΥ. Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο ΑΗΙ προέβλεπε την συστολική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Σε μια τρίτη μελέτη 30 παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό και 30 υγιείς μάρτυρες της ίδιας ηλικίας, φύλου και μεγέθους σώματος βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια της ημέρας στην πρώτη ομάδα, σε σύγκριση με την τελευταία ¹⁸⁹. Η παρουσία του πρωτοπαθούς ροχαλητού, η ηλικία και ο δείκτης μάζας σώματος αποτελούσαν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Το πρωτοπαθές ροχαλητό και η ηλικία αποτελούσαν σημαντικά καθοριστικά στοιχεία της διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

Σε μια από τις δύο δημοσιευμένες σειρές με δείγματα παιδιών από το γενικό πληθυσμό, 239 άτομα υποβλήθηκαν σε ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη στο σπίτι και η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε το βράδυ ¹⁹⁶. Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι τα άτομα με συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση πάνω από την 90η Ε.Θ. (προσαρμοσμένη για την ηλικία, το ύψος και το φύλο) είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν υψηλότερο δείκτη ΑΗΙ και λιγότερο αποτελεσματικό ύπνο. Η δεύτερη πληθυσμιακή μελέτη αποτελούνταν από 760 παιδιά που φοιτούσαν στο νηπιαγωγείο, στο δημοτικό και στο γυμνάσιο²⁷⁰. Τα παιδιά εξετάστηκαν για συμπτώματα ΣΑΑΥ μέσω ερωτηματολογίου, ενώ έγιναν πρωινές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης. Πενήντα από τους 760 συμμετέχοντες (6,6%) παρουσίαζαν ρεγχασμό συχνότερα από τρεις νύχτες την εβδομάδα. Η ηλικία, το φύλο, καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος ήταν σημαντικά προβλέψιμα στοιχεία για την συστολική αρτηριακή πίεση σε ένα γενικό γραμμικό μοντέλο, όχι όμως η παρουσία του ρεγχασμού. Ομοίως, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος, αλλά όχι ο ρεγχασμός, ήταν σημαντικά προβλέψιμα στοιχεία για τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Είναι πιθανό ότι τα περισσότερα παιδιά με ροχαλητό στην κοινότητα να έχουν ήπιο ΣΑΑΥ, σε αντίθεση με τα συμπτωματικά παιδιά που παραπέμπονται για πολυκαταγραφική μελέτη, τα οποία πιθανότατα να νοσούν πιο σοβαρά. Έτσι, απαιτείται να ανιχνευθεί η συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία του ροχαλητού και των αυξημένων τιμών της αρτηριακής πίεσης σε μεγάλα δείγματα πληθυσμού.

Δύο μελέτες χρησιμοποίησαν την 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά με ροχαλητό που υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ^{268,271}. Οι *Amin και συν.* μελέτησαν 39 παιδιά με ΣΑΑΥ και 21 άτομα με πρωτοπαθή ροχαλητό σε ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη και 24-ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης ²⁶⁸. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά

τη διάρκεια της εγρήγορσης και του ύπνου ή στην μέση τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου, μεταξύ των ατόμων με ΣΑΑΥ και με πρωτογενές ροχαλητό. Ένα απροσδόκητο εύρημα ήταν ότι η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης ήταν αντιστρόφως ανάλογη προς τον ΑΗΙ. Τα παιδιά με πιο σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν αυξημένη μεταβλητότητα στις τιμές της αρτηριακής πίεσης και μειωμένη χαμηλότερη νυκτερινή τιμή αρτηριακής πίεσης, που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα σε ενήλικες ^{272,273}.

Σε αντίθεση με τη μελέτη των *Amin και συν.* ²⁶⁸, οι *Leung και συν.* διαπίστωσαν ότι ο δείκτης αποκορεσμού ήταν σημαντικά προγνωστικός παράγοντας της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου σε 96 παιδιά με ροχαλητό που υποβλήθηκαν σε 24-ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και σε πολυκαταγραφική μελέτη κατά την διάρκεια της νύχτας ²⁷¹. Δεν υπήρξε καμία διαφορά όσον αφορά την κατώτερη τιμή της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης σε άτομα με υψηλό και χαμηλό ΑΗΙ (ΑΗΙ > 5 επεισόδια/ώρα και ≤ 5 επεισόδια/ώρα αντίστοιχα). Τα παιδιά στην ομάδα υψηλού ΑΗΙ είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν συστολική ή διαστολική υπέρταση (κατά τη διάρκεια του ύπνου ή της εγρήγορσης) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα με λιγότερο σοβαρό ΣΑΑΥ (κλάσμα λόγου πιθανοτήτων 3.20, 95% CI, 1,04 - 9,83). Μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών, ο δείκτης ΑΗΙ > 5 επεισόδια/ώρα αποτελούσε σημαντικό προγνωστικό δείκτη της υπέρτασης (κλάσμα λόγου πιθανοτήτων 6,67, 1,04 έως 44,29), υποστηρίζοντας έτσι την άποψη ότι το ΣΑΑΥ στα παιδιά έχει αρνητικές συνέπειες για την υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος, ιδίως όταν συνυπάρχει με την παχυσαρκία ²⁷⁴.

7.3.5γ Μετα-ανάλυση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών

Μια μετα-ανάλυση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών ²⁷⁵ εκτίμησε τον κίνδυνο αυξημένης αρτηριακής πίεσης σε παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ σε σχέση με ήπιο ή καθόλου ΣΑΑΥ. Αναλύθηκαν οι μελέτες ατόμων με ΣΑΑΥ που ήταν <18 ετών ^{111,196,268-270}, εκτός από τη μελέτη του *Leung και συν.* ²⁷¹, η οποία δημοσιεύθηκε ταυτόχρονα με την μετα-ανάλυση. Η μετα-ανάλυση έδειξε έλλειψη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το ΣΑΑΥ.

Κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, τα άτομα με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο για αυξημένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, κατά 87% και 121% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με ήπιο ή καθόλου ΣΑΑΥ, αλλά η σχέση δεν ήταν σημαντική (κλάσμα λόγου πιθανοτήτων 1.87 (95% CI: 0,73 - 4,80) και 2,21 (0,80 - 6,10), αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια του ύπνου, το κλάσμα λόγου πιθανοτήτων για αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν 1,20 (0,29 - 5,02).

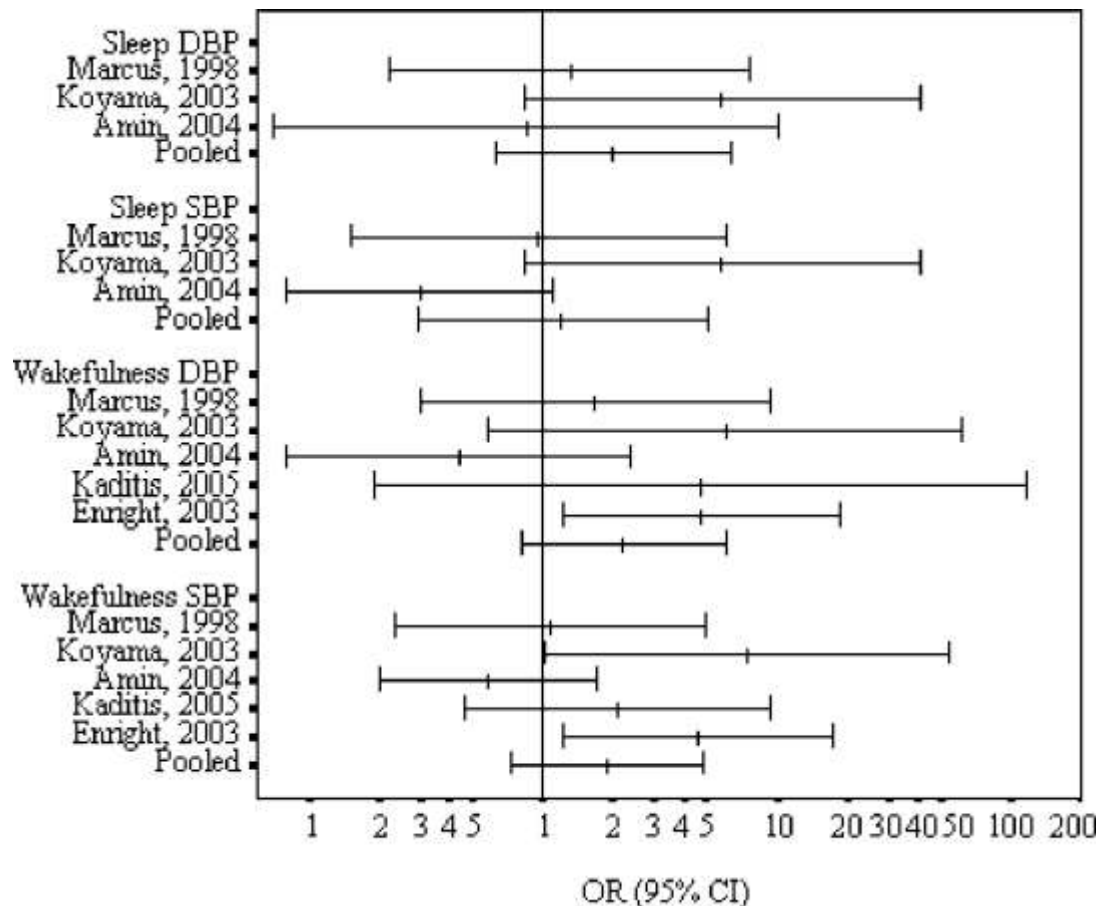
Συνολικά, υπήρχε μια τάση για υψηλότερες τιμές διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε παιδιά με πιο σοβαρό ΣΑΑΥ (**Εικόνα 10**). Κατά την

ανάλυση των μελετών διαπιστώθηκε σημαντική ετερογένεια. Η χρήση διαφορετικών ορισμών της βαρύτητας του ΣΑΑΥ και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης ενδεχομένως συνέβαλαν στην μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών. Επίσης, οι μέθοδοι διάγνωσης του ΣΑΑΥ και της συχνότητας καταγραφής της αρτηριακής πίεσης δεν ήταν ίδιες σε όλες τις αναφορές. Για παράδειγμα, η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης έγινε άλλοτε στο σπίτι το απόγευμα πριν την πολυκαταγραφική μελέτη¹⁹⁶, στο σχολείο τις πρωινές ώρες²⁷⁰, κάθε 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της πολυκαταγραφικής μελέτης^{111,269}, κάθε 15 λεπτά στο 24ωρο²⁶⁸. Όλες οι μελέτες που περιλαμβάνονται εκτός από μία¹⁹⁶ είχαν ως στόχο να αξιολογηθεί η δυνητική συσχέτιση των τιμών της αρτηριακής πίεσης με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ και όχι ο κίνδυνος (κλάσμα λόγου πιθανοτήτων) για την αυξημένη αρτηριακή πίεση, ανάλογα με τον ΑΗΙ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω του μικρού αριθμού των παιδιών σε κάθε μελέτη, μόνο οι *Enright και συν.*¹⁹⁶ ήταν σε θέση να διαπιστώσουν σημαντικές διαφορές στην επικράτηση της υπέρτασης μεταξύ των ομάδων μελέτης, με υψηλό και χαμηλό ΑΗΙ. Σε μια μεταανάλυση²⁷⁶ τριών παιδιατρικών μελετών^{111,222,277}, το υπολογιζόμενο κλάσμα λόγου πιθανοτήτων για την υπέρταση σε παιδιά με υψηλό ΑΗΙ σε σχέση με εκείνων με χαμηλό ΑΗΙ ήταν 2,93 (95% CI 1.18 - 7.29). Είναι δύσκολο να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων των μεμονωμένων δημοσιευμένων εκθέσεων με διαφορετικές μεθοδολογίες, αλλά αυτό που διαπιστώνεται είναι ότι όσο πιο σοβαρό το ΣΑΑΥ, τόσο μεγαλύτερη είναι η συστηματική αρτηριακή πίεση (ιδίως η διαστολική συνιστώσα). Δεν είναι γνωστός ο βαθμός διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου που συμβάλλει στην ανάπτυξη της υπέρτασης. Κρίνεται απαραίτητο να γίνουν μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που να χρησιμοποιούν πολυκαταγραφική μελέτη κατά την διάρκεια όλης της νύχτας και 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης για να αποσαφηνιστεί εάν το χρόνιο ΣΑΑΥ συνδέεται με αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης πάνω από τα φυσιολογικά όρια, ιδιαίτερα για τα παχύσαρκα παιδιά.

7.3.5 ΣΑΑΥ και αυξημένη αρτηριακή πίεση: πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Ο τρόπος με τον οποίο οι επαναλαμβανόμενες νυχτερινές διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης-που σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο-οδηγούν σε σταθερή αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια της ημέρας, δεν είναι καλά κατανοητός²⁷⁸. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν μεγαλύτερη συμπαθητική δραστηριότητα, ακόμη και κατά την φυσιολογική ημερήσια εγρήγορση²⁷⁹. Επίσης, τα επεισόδια της νυχτερινής υποξαιμίας ενεργοποιούν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και έτσι μπορεί να συμβάλλουν στην συστηματική υπέρταση σε άτομα με ΣΑΑΥ^{246,280,281}.

Η γενετική προδιάθεση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη υπέρτασης σε άτομα με υπνική άπνοια. Σημαντικό ρόλο



Εικόνα 10. Φαίνεται ο κίνδυνος για αυξημένες τιμές διαστολικής ή συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια του ύπνου (sleep) και κατά την εγρήγορση (wakefulness) σε παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ σε σύγκριση με εκείνους με ήπιο ή καθόλου ΣΑΑΥ. Κάθε μελέτη υποδηλώνεται με μια εκτίμηση του κλάσματος λόγου πιθανοτήτων (OR) και του κατά 95% διαστήματος. Παρουσιάζονται οι τυχαίες συγκεντρωτικές επιδράσεις. Ο οριζόντιος άξονας σχεδιάζεται σε μια λογαριθμική κλίμακα και η κάθετη γραμμή αντιστοιχεί σε OR= 1,00. (Συντομογραφίες: SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΑΥ: σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, OR: odds ratio: κλάσμα λόγου πιθανοτήτων. Πηγή: Zintzaras E, Kaditis AG. *Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(2):172-178.)

ενδεχομένως να διαδραματίζουν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE). Η αλληλεπίδραση συγκεκριμένων πολυμορφισμών στο γονίδιο του ενζύμου με την παρουσία υπνικής άπνοιας αυξάνει τον κίνδυνο υπέρτασης τόσο σε Καυκάσιους, όσο και σε Κινέζους.

7.3.6 Αλλαγές στην Δομή και Λειτουργία της καρδιάς

Η υποξαιμία, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η υπερβολική αρνητική ενδοθωρακική πίεση κατά την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού δρουν αρνητικά στο προφόρτιο και στο μεταφορτίο των κοιλιών της καρδιάς. Το χρόνιο strain των κοιλιών μπορεί να οδηγεί σε αλλαγές της καρδιακής δομής και λειτουργίας. Τα πειράματα που έχουν γίνει σε ζώα έχουν δείξει ότι η μακροπρόθεσμη διαλείπουσα υποξαιμία αυξάνει τη μάζα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας^{282,283}. Παρακάτω, συνοψίζονται οι μελέτες που σχετίζουν το ΣΑΑΥ με τις μεταβολές στη δομή και λειτουργία του μυοκαρδίου.

Μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικες

Το ΣΑΑΥ έχει αρνητική επίδραση στην δομή και την λειτουργία του μυοκαρδίου^{188,284-288}. Συχνή είναι η διαστολική διαταραχή (ανωμαλίες στη χαλάρωση του καρδιακού μυός) σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Όσο πιο σοβαρό το ΣΑΑΥ, τόσο πιο σοβαρή η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας^{284,288}. Επίσης, έχει διαπιστωθεί υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, μικρότερο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και όγκου παλμού σε ασθενείς με ΣΑΑΥ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες^{188,285,287}. Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, έχει βρεθεί ότι η δεξιά κοιλία έχει μεγαλύτερες διαστάσεις από ό,τι στους μάρτυρες²⁸⁷. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μορφολογία τόσο της δεξιάς, όσο και της αριστερής κοιλίας μπορεί να αποκατασταθεί μερικώς ή πλήρως μετά από την θεραπεία με CPAP^{285,287,289}.

Ανασκόπηση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών

Υπάρχουν παλαιότερες μελέτες και αναφορές περιστατικών που επισημαίνουν ότι τα παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ μπορεί να παρουσιάσουν πνευμονική καρδιά και πνευμονική υπέρταση^{186,187,220,224}. Οι *Sofer και συν.* περιέγραψαν τέσσερα παιδιά με υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, πνευμονικό οίδημα και αναπνευστική δυσχέρεια λόγω χρόνιας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού οφειλόμενης σε αδενοειδείς εκβλαστήσεις ή υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών²²⁰. Με την χρήση υπερηχοκαρδιογραφήματος και ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας διαπιστώθηκε το μειωμένο κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας που βελτιώθηκε μετά την αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών. Οι *Tal και συν.* αξιολόγησαν την κοιλιακή λειτουργία με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία σε 27 παιδιά με ΣΑΑΥ και απόφραξη του στοματοφάρυγγα²²¹. Το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας ήταν μειωμένο στο 37% των παιδιών, ενώ βελτιώθηκε μετά την αδενοτομή (**Εικόνα 11**).

Πρόσφατα, αναγνωρίστηκε ότι στα παιδιά με ΣΑΑΥ μπορεί να επηρεαστεί και η αριστερή κοιλία^{222,223}. Οι *Amin και συν.* διαπίστωσαν ότι στα παιδιά με ροχαλητό, όσο πιο μεγάλος ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για αύξηση της τελοδιαστολικής διάστασης της

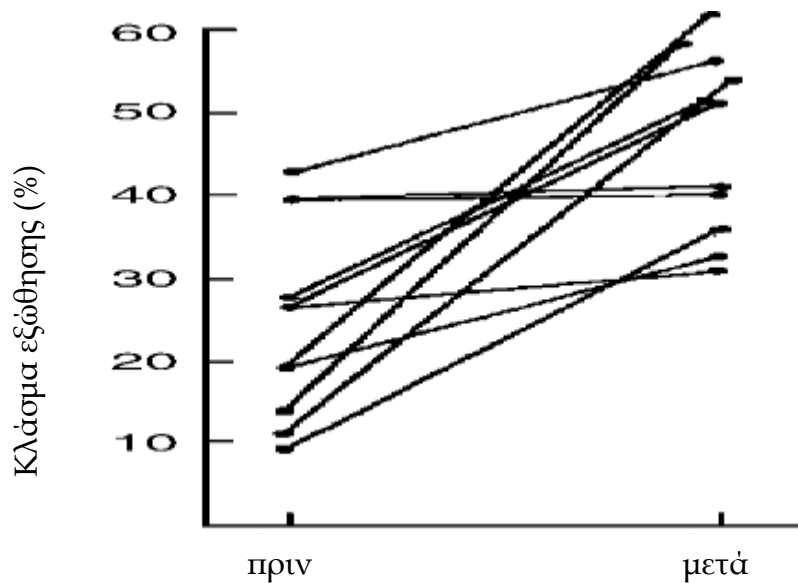
δεξιάς κοιλίας και του δείκτη της μάζας της αριστερής κοιλίας ²²². Ακόμη, βρήκαν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας του ΣΑΑΥ και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ²²³. Μια παλαιότερη μελέτη εφήβων με ροχαλητό, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη και υπερηχοκαρδιογραφία έδειξε ότι παράμετροι της διαστολικής λειτουργίας όπως η επιβράδυνση της πρώιμης διαστολικής ροής και ο χρόνος της ισομετρικής χαλάρωσης επηρεάζονταν σημαντικά από τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών ²⁹⁰.

7.3.7 Επιδράσεις στο τοίχωμα των αγγείων και η προδιάθεση για αθηροσκλήρωση

Είναι πιθανό ότι το χρόνιο οξειδωτικό στρες και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που προκύπτει από την διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου να οδηγούν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην χρόνια φλεγμονή, στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και στην μειωμένη αγγειακή διατασιμότητα, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης. Στην ενότητα αυτή, γίνεται μια ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών που υποστηρίζουν την παραπάνω υπόθεση.

7.3.7α Μελέτες ενηλίκων

Στην *Sleep Heart Health Study*, οι *Shahar και συν.* περιέγραψαν σημαντική σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ που είχε διαγνωστεί με πολυκαταγραφική μελέτη και των αναφερόμενων καρδιαγγειακών παθήσεων ²⁹¹. Όταν οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν βάσει του ΑΗΠ, ήταν προφανές ότι το ΣΑΑΥ συνδέθηκε με καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ η σχέση με τη στεφανιαία νόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε μελέτη παρατήρησης από τους *Marin και συν.* ²⁹², που παρακολούθησαν 264 υγιείς άνδρες, 377 άτομα με ροχαλητό, 403 άτομα με ήπιο έως μέτριο ΣΑΑΥ που δεν λάμβαναν θεραπεία, 235 με σοβαρό ΣΑΑΥ που δεν λάμβαναν θεραπεία και 372 με ΣΑΑΥ που λάμβαναν θεραπεία με CPAP για τουλάχιστον μια φορά ετησίως για μια μέση περίοδο 10,1 ετών διαπιστώθηκαν τα εξής: α) οι συμμετέχοντες με σοβαρή νόσο που δεν λάμβαναν θεραπεία είχαν υψηλότερη συχνότητα θανατηφόρων και μη, καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με τους ασθενείς με ήπιο έως μέτριο ΣΑΑΥ που δεν λάμβαναν θεραπεία, που ροχαλίζαν, που λάμβαναν θεραπεία με CPAP και τους υγιείς μάρτυρες, β) η θεραπεία με CPAP μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και γ) το ΣΑΑΥ είχε σχέση με τα πρώτα σημάδια της αγγειακής νόσου.



Εικόνα 11. Το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας σε 11 παιδιά με ΣΑΑΥ πριν και μετά τη αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή, όπως μετρήθηκε με την μέθοδο της κοιλιογραφίας με ραδιοϊσότοπο. (Συντομογραφίες: ΣΑΑΥ: σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Πηγή: *Tal A, Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4(3): 139–143.*)

Η αθηροσκλήρωση δεν είναι μόνο μια διαδικασία συσσώρευσης λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, αλλά χαρακτηρίζεται και από μικρού βαθμού αγγειακή φλεγμονή ²⁹³. Η αυξημένη τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στον ορό ή στο πλάσμα έχει συσχετισθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υγιή άτομα ²⁹⁴ και κατά πάσα πιθανότητα αντικατοπτρίζει την χρόνια αγγειακή φλεγμονή που σχετίζεται με την αθηρωμάτωση ²⁹³. Για το λόγο αυτό, ένας αριθμός μελέτων έχει αξιολογήσει το δυναμικό παθογενετικό ρόλο της φλεγμονής στην σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και καρδιαγγειακής νόσου, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα ^{17,95,96,104,113}. Μερικές μελέτες έχουν εντοπίσει μια θετική συσχέτιση των τιμών της CRP με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ ^{190,295,296}, ενώ άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά ²⁹⁷⁻²⁹⁹. Έχει υποστηριχθεί ότι η παχυσαρκία που σχετίζεται τόσο με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ όσο και με τις αυξημένες τιμές CRP στον ορό, αποτελεί έναν πιθανό κοινό παράγοντα μεταξύ του ΣΑΑΥ και της CRP ^{300,301}.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται ή επιταχύνει την αθηροσκλήρωση ³⁰². Το φυσιολογικό ενδοθήλιο απελευθερώνει μονοξειδίο του αζώτου (NO) ως απάντηση στην αντιδραστική υπεραϊμία μετά από παροδική ισχαιμία του αντιβραχίου που παράγεται από το φούσκωμα του ασκού του πιεσόμετρου (αγγειοδιαστολή του ενδοθηλίου εξαρτώμενη από την ροή) ³⁰³. Τα άτομα με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν διαταραχή στην αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας που εξαρτάται από την ροή ^{188,256,304,305}, κάτι που αποτελεί γνωστό προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά νοσήματα ³⁰³. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν μεγαλύτερη αύξηση

των κυκλοφορούντων αποιπωτικών κυττάρων του ενδοθηλίου, τα οποία σχετίζονται με τον βαθμό ανωμαλίας της αγγειακής λειτουργίας ³⁰⁶. Τα κυκλοφορούντα αποιπωτικά ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν πρόιμο σημάδι της βλάβης του ενδοθηλίου και ο αριθμός τους σε ασθενείς με ΣΑΑΥ μειώνεται μετά από θεραπεία με CRAP ³⁰⁶. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν μειωμένη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας μετά την ενδοαρτηριακή έγχυση ακετυλοχολίνης ²⁵⁶. Η ακετυλοχολίνη διεγείρει την έκκριση του NO από το ενδοθήλιο, οπότε, η προηγούμενη διαπίστωση είναι συνέπεια της μειωμένης διαθεσιμότητας του NO στο ΣΑΑΥ μέσω του οξειδωτικού στρες ^{249,307}.

Η μειωμένη αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο σε ασθενείς με ΣΑΑΥ οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπεία, βελτιώνεται με τη χορήγηση σκευάσματος που δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες- όπως είναι η βιταμίνη C ¹⁰⁷. Για το λόγο αυτό, έχει προταθεί να διερευνηθούν τα αντιοξειδωτικά σκευάσματα για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ ³⁰⁸. Άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει μικρές αγγειακές αλλοιώσεις σε ενήλικες με ΣΑΑΥ ³⁰⁹. Έχει επίσης περιγραφεί αύξηση του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των μεγάλων αγγείων και αλλαγές στις ελαστικές ιδιότητες της αορτής (ελαττωμένη διατασιμότητα) ³⁰⁹⁻³¹².

7.3.7β Ανασκόπηση δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ στα παιδιά και την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Λίγες μελέτες διερεύνησαν την πιθανή παρουσία χρόνιας συστηματικής φλεγμονής στα παιδιά με ΣΑΑΥ, όπως αντικατοπτρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα της CRP στον ορό ή στο πλάσμα ^{191,313-315}. Οι *Kaditis και συν.* ³¹³ μέτρησαν τις τιμές της CRP κυρίως σε παιδιά που δεν ήταν παχύσαρκα, με ΑΗΙ έως 20 επεισόδια/ώρα και δεν βρήκαν κάποια σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών. Οι *Tam και συν.* ³¹⁵ παρακολούθησαν συνολικά 113 παιδιά (44 με ΣΑΑΥ και 69 υγιή), τα περισσότερα από τα οποία ήταν φυσιολογικού βάρους. Και αυτοί δεν βρήκαν κάποια σχέση μεταξύ των επιπέδων της CRP και των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης.

Οι *Tauman και συν.* ¹⁹¹ παρακολούθησαν παιδιά και εφήβους παρόμοιας βαρύτητας ΣΑΑΥ με τα παιδιά της μελέτης των *Kaditis και συν.* ³¹³. Εντούτοις, πολλά άτομα και ειδικά εκείνα με ΑΗΙ > 5 επεισόδια/ώρα ήταν παχύσαρκα. Η σχέση της CRP με τον δείκτη ΑΗΙ ήταν τεκμηριωμένη και παρέμεινε σημαντική μετά την στατιστική διόρθωση για το βαθμό της εναπόθεσης λίπους. Σε μία τέταρτη μελέτη, οι *Larkin και συν.* ³¹⁴ παρακολούθησαν εφήβους ως επί το πλείστον αδύνατους (29% των ασθενών ήταν παχύσαρκοι), αλλά ορισμένοι από τους εφήβους είχαν ΑΗΙ μέχρι 50 επεισόδια/ώρα. Η σχέση των τιμών της CRP με τον δείκτη ΑΗΙ, παρατηρήθηκε στα άτομα με ΑΗΙ>5 επεισόδια/ώρα, αλλά όχι για εκείνους με λιγότερο σοβαρή νόσο. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι τα παχύσαρκα παιδιά με

πιο σοβαρό ΣΑΑΥ είναι πιο πιθανό να πάσχουν από χρόνια συστηματική φλεγμονή σε σχέση με τα αδύνατα παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ²⁷⁴.

Η CRP παρέχει μια συνολική εικόνα της ενεργοποίησης των προφλεγμονωδών κυτοκινών³¹⁶. Μπορεί να έχει άμεσο ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης, λόγω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος ³¹⁷, της έκφρασης της επαγωγής των μορίων προσκόλλησης ³¹⁸, και της στρατολόγησης των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα ³¹⁹. Η σύνθεση της CRP στο ήπαρ ρυθμίζεται κυρίως από την ιντερλευκίνη-6, η οποία απελευθερώνεται από τα μονοκύτταρα, τα λιποκύτταρα και άλλα κύτταρα ως απάντηση στην υποξαιμία, στη διαταραχή του ύπνου, καθώς και στη στέρηση ύπνου, τα οποία σχετίζονται με αποφρακτική άπνοια ύπνου ³²⁰.

Είναι άγνωστο εάν η μακροπρόθεσμη αύξηση των επιπέδων της CRP που σχετίζεται με ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης στην ενήλικη ζωή. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε μείωση της διατασιμότητας της βραχιόνιας και της κερκιδικής αρτηρίας σε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό σε σχέση με τους μάρτυρες, όπως προέκυψε από τη μέτρηση της ταχύτητας παλμικού κύματος ³²¹. Η διατασιμότητα των αρτηριών αποτελεί καθοριστικό παράγοντα του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας.

7.4 Νυχτερινή ενούρηση

Είναι γνωστό ότι η νυχτερινή ενούρηση αποτελεί σημαντική επιπλοκή του ΣΑΑΥ ^{127, 322, 323}. Περίπου ένα στα τρία παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου εμφανίζει νυχτερινή ενούρηση ³²⁴. Αν και πολλοί αμφισβητούν την σχέση αυτή, η νυχτερινή ενούρηση βελτιώνεται ή και υποχωρεί τελείως μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ με αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή ^{137, 325-328}. Η επανεμφάνιση της νυχτερινής ενούρησης μετά από την αρχική εκπαίδευση των σφιγκτήρων έχει μεγαλύτερη κλινική σημασία στα παιδιά με ΣΑΑΥ ¹³.

Πρόσφατα, οι *Basha S. και συν* μελέτησαν παιδιά με νυχτερινή ενούρηση και αποφρακτική άπνοια ύπνου και διαπίστωσαν ότι μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ με αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή, το 61,4% των παιδιών απαλλάχθηκαν από την ενούρηση, το 22,8% παρουσίασε μείωση της συχνότητας ενούρησης και το 15,8% δεν είχε καμία αλλαγή ³²⁹. Σε άλλη μελέτη 36 παιδιών προεφηβικής ηλικίας με νυχτερινή ενούρηση και ΣΑΑΥ, τα οποία υποβλήθηκαν σε αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή, η νυχτερινή ενούρηση βελτιώθηκε ή υποχώρησε σε 23 παιδιά (64%) ³³⁰.

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ δεν σχετίζεται με την εμφάνιση νυχτερινής ενούρησης ³³¹.

Οι παράγοντες που πιθανόν οδηγούν στην εμφάνιση της νυχτερινής ενούρησης στα παιδιά με ΣΑΑΥ περιλαμβάνουν:

- α. τον αυξημένο ουδό αφύπνισης,
- β. τις ουροδυναμικές ανωμαλίες,
- γ. τις μεταβολές στην έκκριση ορμονών που ρυθμίζουν την ισορροπία των υγρών του οργανισμού.

Έτσι:

α. Ο ουδός αφύπνισης στα παιδιά με αποφρακτικές άπνοιες είναι αυξημένος σε διάφορα ερεθίσματα ³³², πιθανώς λόγω του κατακερματισμού του ύπνου. Πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ δεν μπορούσαν να αφυπνιστούν για να ουρήσουν, ενώ μετά την αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή ξυπνούσαν κανονικά και ουρούσαν ¹³⁷.

β. Η πίεση της ουροδόχου κύστης παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νυχτερινής ενούρησης στα παιδιά με αποφρακτικές άπνοιες. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που δημιουργείται λόγω της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, αυξάνει την ενδοκοιλιακή πίεση και κατ'επέκταση και την πίεση της κύστης. Κατά την διάρκεια του ύπνου η πίεση στην κύστη μπορεί να αυξηθεί ως 60 cmH₂O, όταν υπάρχει απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, ενώ σε φυσιολογικά άτομα μετρήθηκε με κυστεομετρία 5 cmH₂O ³³³. Όμως, οι *Noorgard και συν.* δεν βρήκαν διαφορές στην ουροδυναμικές μελέτες κατά την διάρκεια της ημέρας στα παιδιά με νυχτερινή ενούρηση, σε σύγκριση με αυτά χωρίς ενούρηση ³³⁴.

γ. Κατά την διάρκεια του ύπνου παράγεται υπερβολική ποσότητα ούρων ³³⁵ σε συνδυασμό με την αρνητική ενδοθωρακική πίεση, την αυξημένη φλεβική επιστροφή λόγω θέσης, την διάταση του δεξιού κόλπου και την έκκριση του κοιλιακού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου (BNP) λόγω των επεισοδίων απόφραξης ³³⁶⁻³³⁸. Επιπλέον, η υποξαιμία ενισχύει την έκκριση του BNP περαιτέρω ³³⁹. Το BNP αυξάνει την αποβολή του Na από τον νεφρό και τον όγκο των ούρων ^{336,340,341}. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ μειώνει τον όγκο των ούρων, την αποβολή και την συγκέντρωση του BNP με παράλληλη αύξηση της ρενίνης και της αλδοστερόνης ^{213,336,338,342,343}. Κατά την διάρκεια του ύπνου στα παιδιά με ΣΑΑΥ, δεν αυξάνεται η αντιδιουρητική ορμόνη σε σχέση με τους μάρτυρες, με επακόλουθο την αύξηση του όγκου των ούρων μέχρι και 4 φορές περισσότερο από την λειτουργική χωρητικότητα της κύστης ³⁴⁴. Ωστόσο, κάποιιοι ερευνητές δεν κατόρθωσαν να αποδείξουν την σχέση αυτή ³⁴⁵.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΑΥ

8.1 Βασικές έννοιες

Το 2002 η *Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία*¹¹ δημοσίευσε κλινικές κατευθυντήριες γραμμές της ορθής πρακτικής για την διάγνωση και την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ στα παιδιά. Έτσι:

- Όλα τα παιδιά θα πρέπει να ελέγχονται για ροχαλητό. Θα πρέπει να διαχωρίζονται οι περιπτώσεις του πρωτοπαθούς ροχαλητού από το ΣΑΑΥ, μιας και το πρώτο δεν συνδέεται με αποφρακτικές άπνοιες, αφυπνίσεις ή διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων. Στα παιδιά η πιο συνηθισμένη αιτία ΣΑΑΥ είναι η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών και οι αδenoειδείς εκβλαστήσεις. Το μέγεθος αυτών δεν έχει συσχετισθεί με την σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. Οπότε, εάν ένα παιδί δεν έχει άλλους παράγοντες κινδύνου, η αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή δεν είναι η κατάλληλη θεραπεία³⁴⁶. Το 2004, ο *Guilleminault*³⁴⁷ τόνισε ότι οι αλλαγές στην άνω και κάτω γνάθο μπορεί να οδηγήσουν σε ορθοδοντικά προβλήματα και αυτό μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το ροχαλητό του παιδιού. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν διερευνάται ο βαθμός βαρύτητας του ΣΑΑΥ.
- Οι ασθενείς με περισσότερους παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρο μελέτης των διαταραχών αναπνοής.
- Οι ασθενείς με καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια δεν πρέπει να έχουν καθυστέρηση στην διάγνωση και θεραπεία.
- Η πιο αξιόπιστη μέθοδος διαφοροδιάγνωσης του ΣΑΑΥ από το πρωτοπαθές ροχαλητό είναι η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.
- Η κυριότερη θεραπεία που προτείνεται είναι η αδενοτομή και η αμυγδαλεκτομή. Εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο ή που δεν απαντούν στην χειρουργική θεραπεία αποτελεί το CPAP- (Συνεχής Θετική Πίεση Αεραγωγού).
- Οι ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να επανεξετάζονται μετά την χειρουργική εκτομή, ώστε να διαπιστωθεί τυχόν ένδειξη για επιπρόσθετη θεραπεία.

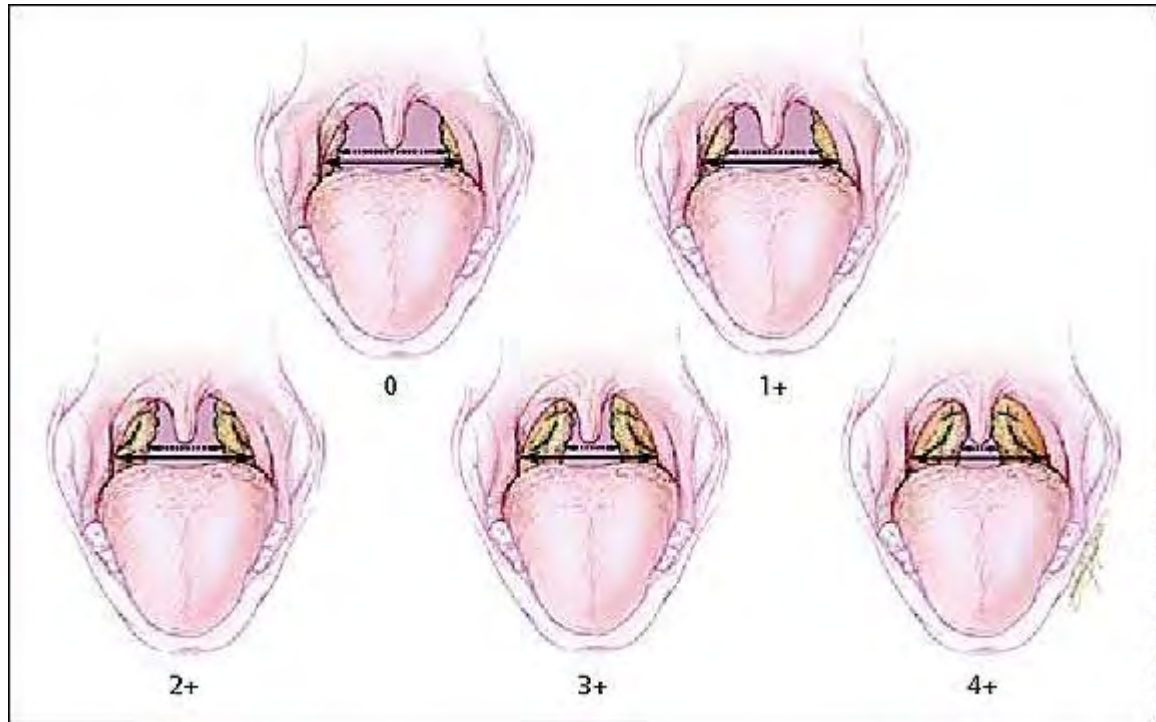
8.2 Ιστορικό

Το πρώτο βήμα για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ είναι η λήψη λεπτομερούς ιστορικού. Ένα πλήρες ιστορικό αποτελεί βασικό μέρος οποιασδήποτε

παιδιατρικής εκτίμησης. Θα πρέπει να τεθούν ερωτήματα που αφορούν τη σχολική επίδοση και τα αναπτυξιακά ορόσημα και ερωτήσεις σχετικά με τον ύπνο όπως άπνοιες, ανήσυχος ύπνος, εφίδρωση, κυάνωση, νυχτερινή ενούρηση³⁸². Εάν διαπιστώνεται ροχαλητό κατά την διάρκεια της νύχτας, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω εκτίμηση. Επιπλέον, ελέγχεται αν υπάρχουν συμπτώματα κατά την διάρκεια της ημέρας όπως στοματική αναπνοή, υπερκινητικότητα, επιθετικότητα, ανησυχία, υπέρμετρη υπνηλία, μαθησιακές δυσκολίες, νοητική καθυστέρηση, ανεπαρκής πρόσληψη βάρους, καρδιαγγειακή δυσλειτουργία που μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια διαταραχή του ύπνου. Ένα ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται από τους γονείς κατά τη διάρκεια της επίσκεψης, ώστε να καταγραφούν ακριβέστερα τα συμπτώματα σχετικά με την αποφρακτική άπνοια ύπνου. Οι απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο μπορεί να είναι πολύ χρήσιμες για την παραπομπή του παιδιού στον σωστό ειδικό ιατρό, καθώς και στην παροχή πληροφοριών προς τους γονείς σχετικών με την φυσιολογία του ύπνου³⁴⁸.

8.3 Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση είναι συνήθως φυσιολογική, ωστόσο, προσοχή πρέπει να δοθεί στα ανατομικά χαρακτηριστικά που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ. Μια ενδελεχής κλινική εξέταση του παιδιού με πιθανό ΣΑΑΥ πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση της γενικής κλινικής εικόνας του παιδιού και την παθολογική σωματική ανάπτυξη - ανεπαρκής πρόσληψη βάρους ή παχυσαρκία, με ιδιαίτερη προσοχή στα κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά όπως υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου, μικρογναθία, οπισθογναθία και διαταραχές σύγκλεισης. Η μύτη αξιολογείται για απόφραξη και σκολίωση του ρινικού διαφράγματος. Στα βρέφη γίνεται εκτίμηση για ατρησία των ρινικών χοανών, κύστεις του ρινοδακρυϊκού πόρου, στένωση του ρινικού στομίου του αεραγωγού, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη ρινικών πολύποδων και η υπερτροφία των ρινικών κόγχων. Λεπτομερής κλινική εξέταση του ανώτερου αεραγωγού πρέπει να αποκλείσει την ύπαρξη υπερτροφίας των παρίσθμιων αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων (**Εικόνα 12, Εικόνα 13**).



Εικόνα 12. Κλίμακα ταξινόμησης της υπερτροφίας των παρίσθμιων αμυγδαλών.

(0) οι παρίσθμιες αμυγδαλές βρίσκονται εξ'ολοκλήρου στο βόθρο των αμυγδαλών.

(1 +) οι παρίσθμιες αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από το 25% της πλευρικής διάστασης του στοματοφάρυγγα, όπως μετράται μεταξύ των προσθίων καμάρων των αμυγδαλών.

(2 +) οι παρίσθμιες αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από το 50% της πλευρικής διάστασης του στοματοφάρυγγα.

(3 +) οι παρίσθμιες αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από το 75% της πλευρικής διάστασης του στοματοφάρυγγα.

(4 +) οι παρίσθμιες αμυγδαλές καταλαμβάνουν το 75% ή και περισσότερο από τις πλευρικής διάστασης του στοματοφάρυγγα.



Εικόνα 13. Απεικόνιση παρίσθμιων αμυγδαλών που θα μπορούσαν να βαθμολογηθούν με 4+ ("kissing tonsils") και θα μπορούσαν εύκολα να προκαλέσουν απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Πηγή: Dr. Ron Mitchell.

Επίσης, το αδενοειδές προσώπιο, οι υποκόγχιοι μαύροι κύκλοι, η ένρινη φωνή, η ρινική συμφόρηση και η αδυναμία ρινικής αναπνοής όταν το στόμα είναι κλειστό - στοματική αναπνοή- είναι ένα σημαντικό στοιχείο της εξέτασης. Αξιολογώντας την ευκολία της αντίστασης του αέρα μέσω της μύτης, μπορεί να διαπιστωθούν τυχόν κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες. Η εξέταση του στόματος θα πρέπει να περιλαμβάνει την επισκόπηση της μαλθακής και της σκληράς υπερώας, όπως είναι η θλωτή, τοξωτή υπερώα (**Εικόνα 14**), το μέγεθος της γλώσσας και η σύγκλιση των δοντιών και της γνάθου.



Εικόνα 14. Απεικόνιση θλωτής και στενής υπερώας σε ασθενή με αποφρακτική άπνοια ύπνου. Η γλώσσα δεν μπορεί να χωρέσει μέσα στη στενή υπερώα. Ως εκ τούτου, η γλώσσα έχει την τάση να κινείται προς τα πίσω, όταν ο ασθενής είναι σε ύπνια θέση, προκαλώντας απόφραξη του αεραγωγού.
(πηγή: *Rafael Pelayo, MD*)

Τα παιδιά που υποβάλλονται σε πλαστική χειρουργική θεραπεία για λυκόστομα μπορεί να παρουσιάσουν μείωση του αυλού οπίσθιου αεραγωγού και για τον λόγο αυτό βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ΣΑΑΥ³⁴⁹. Ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν η συστηματική υπέρταση και η αυξημένη ένταση του πνευμονικού στοιχείου του δευτέρου τόνου που υποδηλώνει πνευμονική υπέρταση ή πνευμονική καρδιά. Η νευρολογική εκτίμηση ως μέρος της κλινικής εξέτασης εστιάζεται περισσότερο στην εκτίμηση των κρανιακών νεύρων και του μυϊκού τόνου. Τα παιδιά με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, μπορεί να παρουσιαστούν με μοναδικό σύμπτωμα το ροχαλητό, ενώ μπορεί να έχουν κρανιακές ανωμαλίες των νεύρων και νυχτερινό σιγμό³⁵⁰.

Οι *Brouillette και συν.* περιέγραψαν ένα δείκτη μέτρησης της βαρύτητας του ΣΑΑΥ μετρώντας την δυσχέρεια της αναπνοής κατά την διάρκεια του

ύπνου (Δ), τον αριθμό των άπνοιών (A) και το ροχαλητό (P), σύμφωνα με τον οποίο:

$$\text{Βαθμός } \Sigma\text{ΑΑΥ} = 1,42\Delta + 1,41A + 0,71P - 3,83$$

Για την δυσχέρεια της αναπνοής και το ροχαλητό βαθμολογήθηκαν με 0=ποτέ, 1=μερικές φορές, 2=συχνά, 3=πάντα, ενώ οι άπνοιες με 0=όχι, 1=ναί.

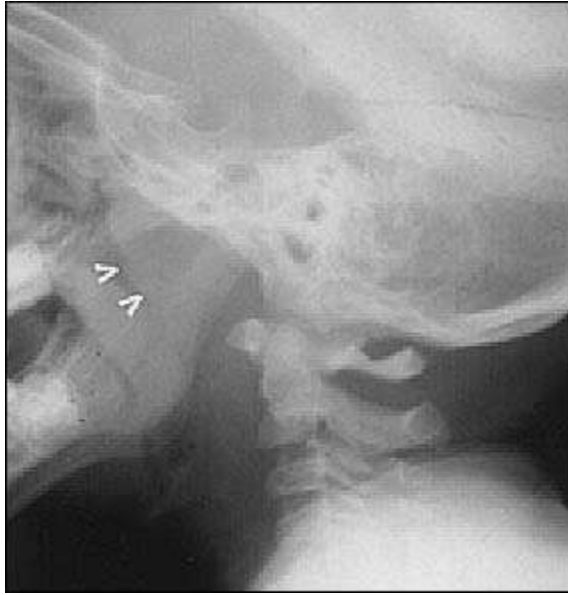
8.4 Ημερολόγιο Ύπνου

Το ημερολόγιο ύπνου χρησιμοποιείται όταν ο ασθενής παραπονιέται για υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Καταγράφεται η πρωινή ώρα αφύπνισης του παιδιού, η ώρα που σηκώνεται από το κρεβάτι και ο τρόπος που ξυπνάει. Επίσης, περιλαμβάνεται ο χρόνος και η διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου, η ώρα που το παιδί πάει για ύπνο και η ώρα που αποκοιμίζεται. Στο ημερολόγιο ύπνου καταγράφονται επίσης από τους γονείς οι αφυπνίσεις κατά την διάρκεια της νύχτας και άλλα συμβάματα στην διάρκεια του ύπνου. Συνήθως, το ημερολόγιο τηρείται για διάστημα 2 εβδομάδων και μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την υγιεινή του ύπνου, την αϋπνία ή τις διαταραχές του κερκάδιου ρυθμού.

8.5 Εργαστηριακές - Απεικονιστικές εξετάσεις

Συνήθως δεν είναι απαραίτητες οι εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Ωστόσο, τα παιδιά που παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό υπνηλίας κατά την διάρκεια της ημέρας θα πρέπει να εξετάζονται αρχικά για αναιμία, λειτουργία του θυρεοειδούς και λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, καθώς και για πιθανή χρήση ναρκωτικών ουσιών, εάν υπάρχουν σχετικές ανησυχίες. Η ανεύρεση πολυκυτταραιμίας και η αντισταθμιστική μεταβολική αλκάλωση ενισχύουν τη διάγνωση του ΣΑΑΥ, αλλά σπάνια ανευρίσκονται στα παιδιά. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ECG) και το υπερηχοκαρδιογράφημα (ECHO) είναι χρήσιμα στο να τεθεί η διάγνωση της πνευμονικής καρδιάς ή της δεξιάς κοιλιακής δυσλειτουργίας που οφείλονται σε πνευμονική υπέρταση και σε σημαντική υποξαιμία λόγω σοβαρού ΣΑΑΥ.

Η πλάγια ακτινογραφία του ρινοφάρυγγα (**Εικόνα 15**) μπορεί να αποκλείσει τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις, αλλά δεν αποτελεί προγνωστικό στοιχείο για τη βαρύτητα απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού.

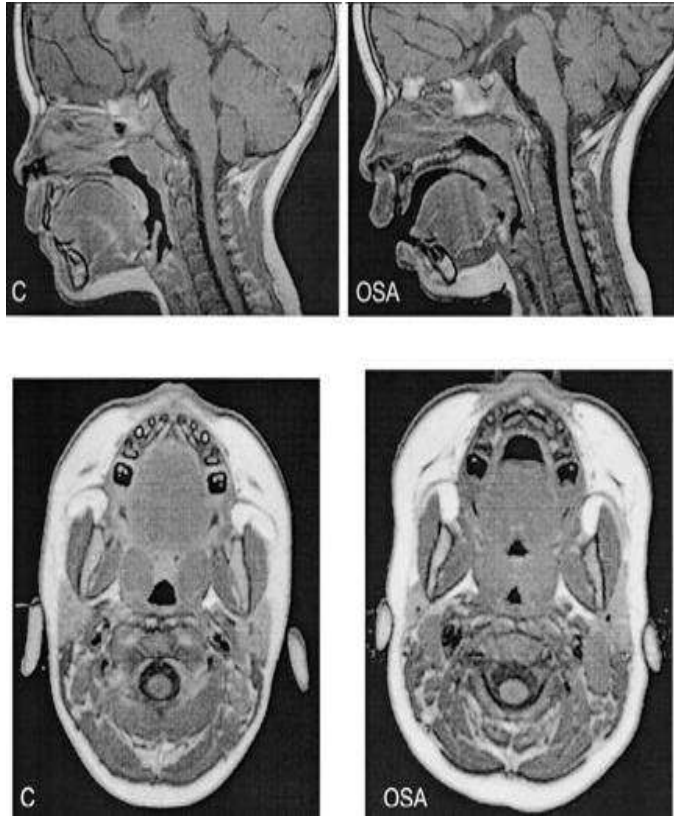


Εικόνα 15. Πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων ρινοφάρυγγα. Τα βέλη δείχνουν εμφανή υπερτροφία του λεμφικού ιστού στο ρινοφάρυγγα, με αποτέλεσμα την στένωση του ανώτερου αεραγωγού.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις, όπως η ακτινοσκόπηση του αεραγωγού, είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση των διαστάσεων του, της δυναμικής του και των σχέσεων των δομών³⁵⁰. Οι *Arens και συν.* το 2003 μελέτησαν τα παιδιά με ΣΑΑΥ, χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία MRI³⁵¹ (**Εικόνα 16, 17**) και διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν μικρότερο όγκο του αεραγωγού και μακρύτερη μαλακή υπερώα η οποία είναι δυνατόν να περιορίζει τον αυλό του αεραγωγού. Η εξέταση δεν εκθέτει το παιδί σε ακτινοβολία και το κόστος κινείται σε αποδεκτά επίπεδα. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή χειρουργικής θεραπείας του ΣΑΑΥ.

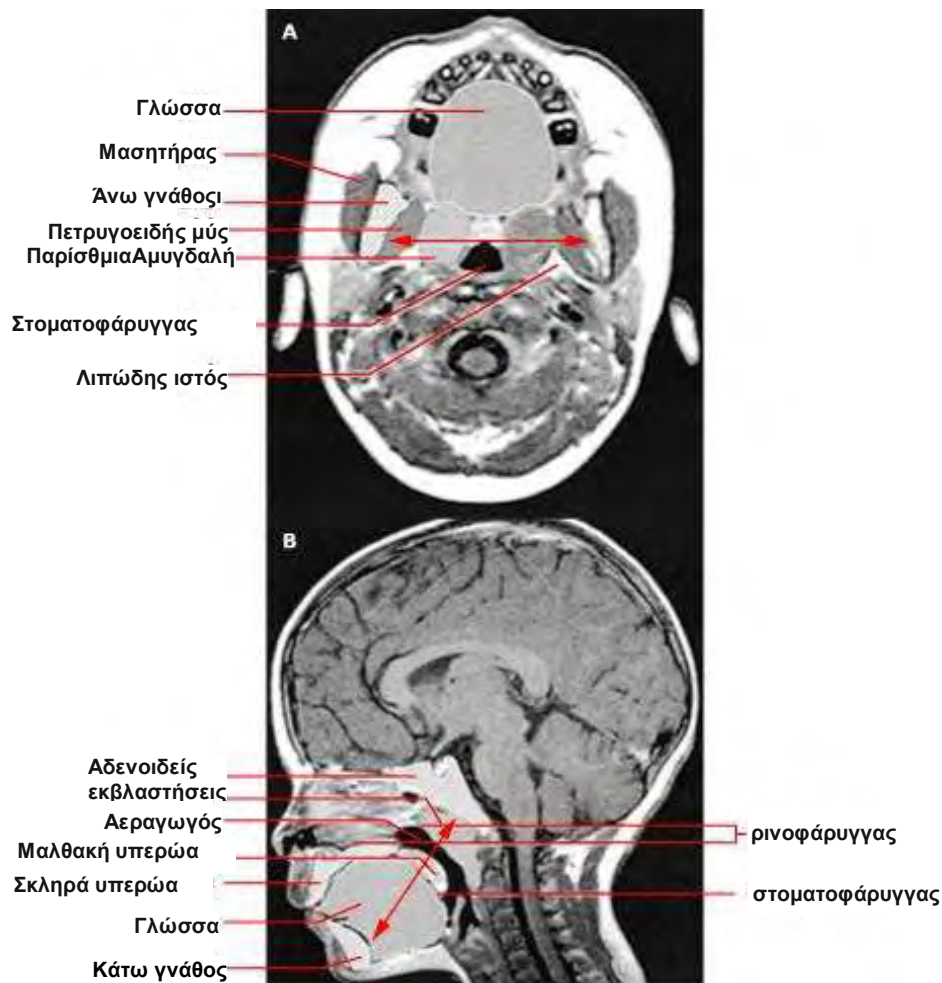
8.6 Ηχογράφηση και βιντεοσκόπηση

Πρόκειται για μια μέθοδο καταγραφής του ύπνου στο σπίτι. Οι *Silvan και συν.* βαθμολόγησαν 7 παραμέτρους σε βιντεοταινία 30 λεπτών: την ισχύ και την ποιότητα του εισπνευστικού ήχου, τις κινήσεις, τον αριθμό των αφυπνίσεων, των απνοιών, την στοματική αναπνοή και την δυσχέρεια αναπνοής³⁵². Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και βρέθηκε ευαισθησία 94%, ειδικότητα 68%, θετική προγνωστική αξία από 73 έως 83%. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να εφαρμοστούν οι δείκτες αυτοί στην κλινική πράξη¹¹. Πάντως, η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί μελλοντικά λόγω του χαμηλού κόστους.



Εικόνα 16. T1 ακολουθία σε εγκάρσιες και οβελταιές τομές ενός μάρτυρα (C) και ενός ασθενούς με ΣΑΑΥ (OSA). Φαίνεται ο στενός ρινοφάρυγγας (πάνω δεξιά) και στοματοφάρυγγας (κάτω δεξιά) ενός ασθενούς με ΣΑΑΥ. Συντομογραφίες C: μάρτυρας, OSA: ΣΑΑΥ

Πηγή: Arens, R, McDonough, JM, Costarino, A, et al. *Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:698. Official Journal of the American Thoracic Society. Copyright ©2001 American Thoracic Society.



Εικόνα 17.

A) Ανατομία μιας εγκάρσιας τομής / T1 ακολουθίας στο επίπεδο της περιοχής με τον μέγιστο αμυγδαλικό ιστό ενός υγιούς ατόμου. Το εγκάρσιο κόκκινο βέλος δείχνει την απόσταση μεταξύ των δύο άκρων της κάτω γνάθου. B) Ανατομία μιας οβελιαίας τομής / T1 ακολουθίας ενός υγιούς ατόμου. Το λοξό κόκκινο βέλος δείχνει την απόσταση μεταξύ του mental spine-clivus.

Πηγή: Arens, R, McDonough, JM, Costarino, A, et al. *Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:6998. *Official Journal of the American Thoracic Society. Copyright © 2001 American Thoracic Society.*

8.7 Παλμική οξυμετρία

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες κυρίως σε ενήλικες που αναφέρονται στην αξία της παλμικής οξυμετρίας σε άτομα με ΣΑΑΥ ^{353,354}. Η παλμική οξυμετρία συμβάλλει στην διάγνωση όταν είναι αρνητική στα άτομα που έχουν μικρή πιθανότητα να πάσχουν από ΣΑΑΥ και όταν είναι θετική στα άτομα που έχουν μεγάλη πιθανότητα να πάσχουν από ΣΑΑΥ ³⁵⁵. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν την μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ^{108, 132, 133, 356}. Σε μία από αυτές έγινε σύγκριση μεταξύ της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και της παλμικής οξυμετρίας. Η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου υπολογίστηκε στο 97% ³⁵⁷, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία στο 53% μόνο.

Στην κλινική πράξη, η παλμική οξυμετρία φαίνεται να αποτελεί μια αξιόπιστη δοκιμασία αποκλεισμού ΣΑΑΥ στα παιδιά αφού το θετικό αποτέλεσμα αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη, όταν όμως το αποτέλεσμα είναι αρνητικό ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε πολυκαταγραφική μελέτη για να αποκλειστεί το ΣΑΑΥ. Τα παλμικά οξυμετρα νεότερης τεχνολογίας που χαρακτηρίζονται από λιγότερο ψευδή αποτελέσματα προσδοκείται να συντελέσουν στην έγκαιρη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Έχουν δημοσιευθεί οι φυσιολογικές τιμές SpO₂ ανάλογα με την ηλικία ³⁵⁸. Συνήθως, στα παιδιά με ΣΑΑΥ παρατηρούνται τιμές μικρότερες από 90%. Πρέπει να σημειωθεί ότι η οξυμετρία δεν μπορεί να διακρίνει τις κεντρικές από τις αποφρακτικές άπνοιες και υπόπνοιες.

8.8 Καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι

Σύμφωνα με την μέθοδο αυτή γίνεται καταγραφή των αναπνευστικών κινήσεων, της ροής του αέρα από την μύτη και το στόμα, του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Χρησιμοποιείται ευρύτατα στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν την καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι με την πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο ^{359,360} όπου και διαπιστώθηκε ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για της ευρεία χρήση της μεθόδου. Οι *Zucconi και συν.*³⁶¹ διαπίστωσαν ότι η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι υπερεκτιμά τις κεντρικές άπνοιες, παρά τις αποφρακτικές.

8.9 Πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου (nap study)

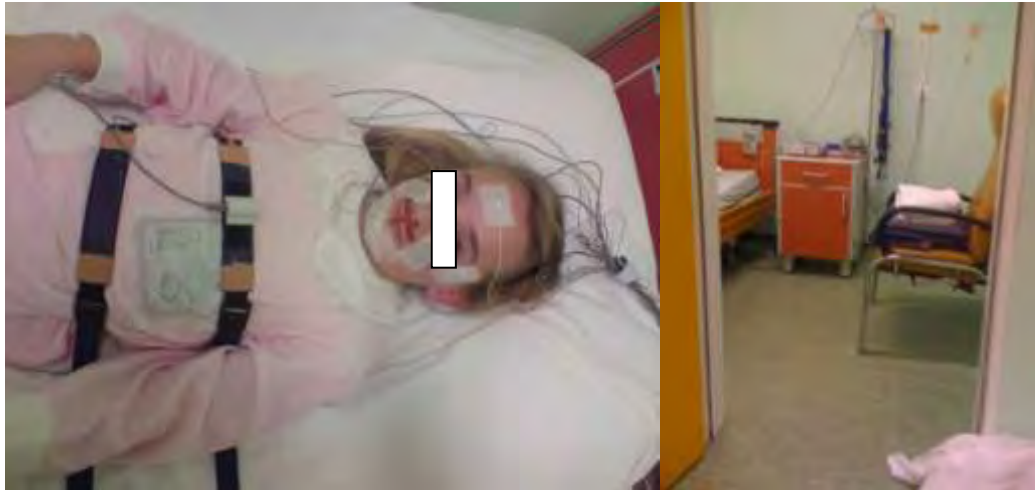
Αποτελεί μέθοδο διάγνωσης του ΣΑΑΥ, κατά την οποία η πολυκαταγραφική μελέτη γίνεται κατά την διάρκεια του σύντομου μεσημβρινού ύπνου, δεν απαιτεί διανυκτέρευση, είναι πιο σύντομη, πιο

προσιτή, δεν απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και είναι οικονομικότερη σε σύγκριση με την ολονύκτια καταγραφή. Σύμφωνα με μελέτες η ευαισθησία της σύντομης πολυκαταγραφικής μελέτης σε σχέση με την πλήρη είναι 68% με 73% αντίστοιχα και η ειδικότητα στο 60 με 100%, η θετική προγνωστική αξία στο 77 με 100% και η αρνητική προγνωστική αξία στο 16 με 49% ^{362,363}. Φαίνεται λοιπόν ότι η πολυκαταγραφική μεσημβρινή μελέτη έχει ικανοποιητική προγνωστική αξία, ώστε σε θετικό αποτέλεσμα τα παιδιά να ενδείκνυται θεραπεία για ΣΑΑΥ, χωρίς να απαιτείται πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου. Από την άλλη, σε αρνητικό αποτέλεσμα θα πρέπει τα παιδιά να υποβάλλονται σε πλήρη πολυκαταγραφική νυχτερινή μελέτη, ώστε να επιβεβαιώνεται το αποτέλεσμα.

Δυστυχώς, πολλά παιδιά παρουσιάζουν αποφρακτικές άπνοιες στο δεύτερο μισό του νυχτερινού ύπνου και όχι κατά τον σύντομο μεσημβρινό, ενώ είναι σύνηθης η δυσκολία επέλευσης του ύπνου κατά το μεσημέρι. Η στέρηση ύπνου πριν την μελέτη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ή επιδεινώνει το ΣΑΑΥ ³⁶⁴ και καλό είναι να μην εφαρμόζεται. Ορισμένα εργαστήρια μελέτης ύπνου χρησιμοποιούν μια ήπια καταστολή για την έλευση του ύπνου που όμως επηρεάζει την ομάδα των μυών που διατηρεί τον ανώτερο αεραγωγό ανοιχτό κατά την εισπνοή και καλό είναι να αποφεύγεται. Έχουν αναφερθεί δυο περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας σε νήπια 2 ετών με ΣΑΑΥ μετά την χορήγηση ένυδρης χλωράλης ³⁶⁵. Δεν είναι γνωστό αν η καταστολή μπορεί να προκαλέσει παθολογικά ευρήματα σε παιδιά που δεν έχουν ΣΑΑΥ.

8.10 Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου

Αποτελεί την πιο ακριβή και ολοκληρωμένη διαγνωστική εξέταση που επιβεβαιώνει τις αποφρακτικές άπνοιες ύπνου στα παιδιά (**Εικόνα 18**)¹². Πρόκειται για μια μη επεμβατική παρακολούθηση του ύπνου που γίνεται σε ένα ελεγχόμενο περιβάλλον. Η πολυκαταγραφική μελέτη κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου είναι η μόνη μέθοδος που ποσοτικοποιεί τις ανωμαλίες του αερισμού και του ύπνου και αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σχετικά εύκολα σε παιδιά κάθε ηλικίας, με την προϋπόθεση ύπαρξης κατάλληλου εξοπλισμού και εκπαιδευμένου προσωπικού. Το περιβάλλον του εργαστηρίου μελέτης ύπνου πρέπει να είναι φιλικό προς τα παιδιά και να προσφέρει άνετη παραμονή για τον γονέα. Τα παιδιά που μελετώνται θα πρέπει να είναι υγιή και να μην έχουν καταναλώσει ποτά που περιέχουν καφεΐνη την ημέρα της μελέτης.



Εικόνα 18 : Κορίτσι 5 ετών με πιθανό ΣΑΑΥ, λίγο πριν την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου κατά την διάρκεια της νύχτας στο Εργαστήριο Μελέτης Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Το 1996 η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακα δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για την πραγματοποίηση μελέτης ύπνου στα παιδιά ¹². Το 2007 η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου τροποποίησε τις κατευθυντήριες οδηγίες, όσο αφορά την σταδιοποίηση του ύπνου και τη βαθμολόγηση των αναπνευστικών συμβαμάτων ³⁶⁶.

Κατά την διάρκεια της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου παρακολουθούνται ταυτόχρονα (**Εικόνα 20,21**):

1. Οι αναπνευστικές κινήσεις: καταγράφονται οι κινήσεις τόσο του θωρακικού τοιχώματος, όσο και του κοιλιακού τοιχώματος μέσω μετρητών έντασης, πιεζοηλεκτρικών ζωνών, επαγωγικής πληθυσμογραφίας, μέτρησης της ηλεκτρικής αντίστασης του θωρακικού τοιχώματος και ενδοοισοφαγικής πίεσης. Η τελευταία είναι επεμβατική μέθοδος και δεν χρησιμοποιείται στη συνήθη κλινική πράξη. Οι κινήσεις αυτές είναι σημαντικές για την διάκριση των κεντρικών από τις αποφρακτικές άπνοιες και υπόπνοιες καθώς και των αφυπνίσεων που τις συνοδεύουν. Ακόμη γίνεται ο διαχωρισμός μεταξύ της φυσιολογικής αναπνευστικής προσπάθειας, της ελαττωμένης αναπνευστικής προσπάθειας που παρατηρείται στον κεντρικό υποαερισμό, καθώς και της παράδοξης αναπνοής, φαινόμενο φυσιολογικό στα βρέφη - κυρίως στα πρόωρα όπου η υποτονία των μεσοπλευρίων μυών κατά τον ύπνο REM οδηγεί στην προς τα έσω κίνηση του θωρακικού τοιχώματος κατά την εισπνοή. Στα μεγαλύτερα παιδιά η παράδοξη αναπνοή είναι ένα αξιόπιστος δείκτης αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού.

2. Η ροή του αέρα από τη μύτη και το στόμα: η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος γίνεται μέσω ανιχνευτή θερμότητας, όπου ανιχνεύονται οι μεταβολές της θερμοκρασίας μεταξύ του εισπνεόμενου και του εκπνεόμενου αέρα. Με την μέθοδο αυτή μετράται ποιοτικά η ροή του

αέρα και οι αισθητήρες εφαρμόζονται στο πρόσωπο του ασθενούς. Ωστόσο, μπορεί να μην καταγράφουν με αξιοπιστία τα επεισόδια υπόπνοιας. Μια ποσοτική μέθοδος καταγραφής του αέρα είναι μέσω του πνευμοταχογράφου, όπου καταγράφεται ο ακριβής όγκος του εισπνεόμενου αέρα. Κατά την μέθοδο αυτή, εφαρμόζεται σφικτά ειδική ρινοστοματική προσωπίδα, κάτι που την κάνει δύσχρηστη ως μέθοδο και μπορεί να επηρεάσει τον ύπνο κυρίως των μικρών παιδιών. Μια άλλη μέθοδος καταγραφής του αέρα είναι με τον επαγωγικό πληθυσμογράφο ³⁶⁶, μια ημιποσοτική μέθοδος. Καταγράφει τόσο τα επεισόδια της πλήρους, όσο και της μερικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά. Το λαρυγγικό μικρόφωνο καταγράφει μόνο τα επεισόδια της πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού ³⁶⁷. Με την τελευταία μέθοδο καταγράφεται η ένταση και η ποιότητα του ροχαλητού, που όμως δεν σχετίζονται με την βαρύτητα των διαταραχών της αναπνοής.

3. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε O₂: είναι απαραίτητη στην πολυκαταγραφική μελέτη ¹² και γίνεται μέσω παλμικής οξυμετρίας περιλαμβάνοντας κυματομορφή ή με διαδερμικά ηλεκτρόδια οξυγόνου. Η πρώτη μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως και καταγράφει τις αλλαγές της τιμής του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O₂. Συμβαδίζουν με τις μετρούμενες τιμές της αρτηριακής μερικής πίεσης του οξυγόνου σε πάνω από 70% των περιπτώσεων. Τιμές μικρότερες από 60% δεν είναι ακριβείς. Η διαδερμική μέτρηση της τάσης του O₂ δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά, γιατί κατά τις άπνοιες ο χρόνος ανταπόκρισης στις αλλαγές της μερικής πίεσης του O₂ είναι αρκετά μεγάλος, ενώ θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την ηλικία και να αλλάζει θέση κάθε 4 ώρες, ώστε να μην προκληθεί βλάβη του δέρματος.

4. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα: καταγράφεται ο ρυθμός και η συχνότητα της καρδιάς μέσω της απαγωγής II. Καταγράφονται τυχόν αλλοιώσεις από το ΣΑΑΥ.

5. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα : Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στις θέσεις A1,A2,C3 και C4. Η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται από τις μονοπολικές απαγωγές C3/A2, C3/A1, C4/A2, C4/A1 και O1/A2 ¹² (Εικόνα 19).

6. Το ηλεκτροοφθαλμογράφημα: καταγράφει τις κινήσεις των οφθαλμών με ηλεκτρόδια που τοποθετούνται κοντά στον έξω κανθό των οφθαλμών άμφω, ένα εκατοστό επάνω από τον οριζόντιο άξονα στον δεξιό οφθαλμό και ένα εκατοστό κάτω από τον οριζόντιο άξονα στον αριστερό οφθαλμό ¹².

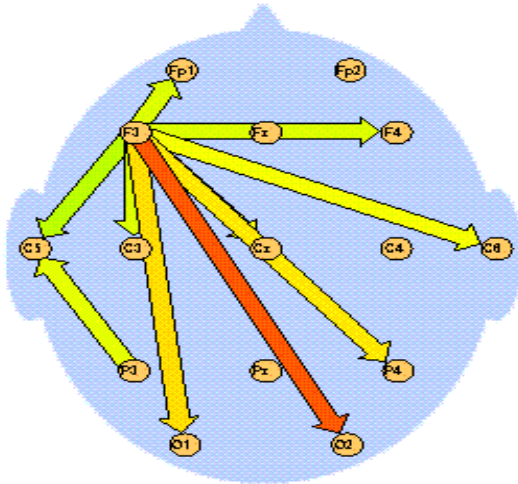
7. Το ηλεκτρομυογράφημα: τοποθετούνται τρία ηλεκτρόδια στην υπογενειδίο περιοχή - ένα στο κέντρο και δυο εκατέρωθεν¹² και στην κνήμη καταγράφεται ο τόνος των μυών, που είναι χρήσιμος για την καταγραφή των αφυπνίσεων και της υπερβολικής κινητικότητας κατά την διάρκεια του ύπνου.

8. Η θέση του σώματος: γίνεται μέσω αισθητήρα και άμεσης παρακολούθησης

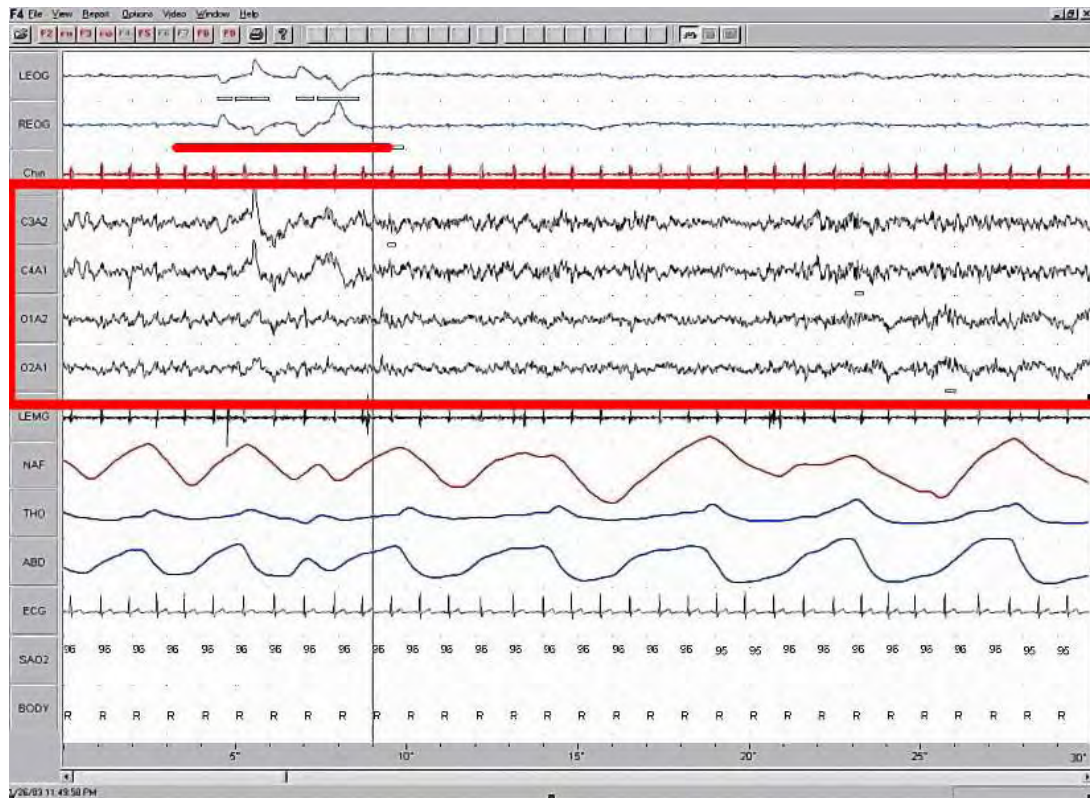
9. Οπτικοακουστική καταγραφή: γίνεται με κάμερα υπέρυθρης ακτινοβολίας ή με χαμηλό φωτισμό. Χρησιμοποιείται όταν ο ειδικός ιατρός λείπει, βοηθά στην διάκριση ύπνου και εγρήγορσης καθώς και στην αξιολόγηση αμφίβολων επεισοδίων.

10. Εκτίμηση αερισμού μέσω μέτρησης του τελοεπιευστικού CO₂ (PETCO₂). Ο εκπνεόμενος αέρας συλλέγεται μέσω καπνόμετρου και οι τιμές του CO₂ υπολογίζονται με φασματοσκοπικό μάζας- υπερύθρων.

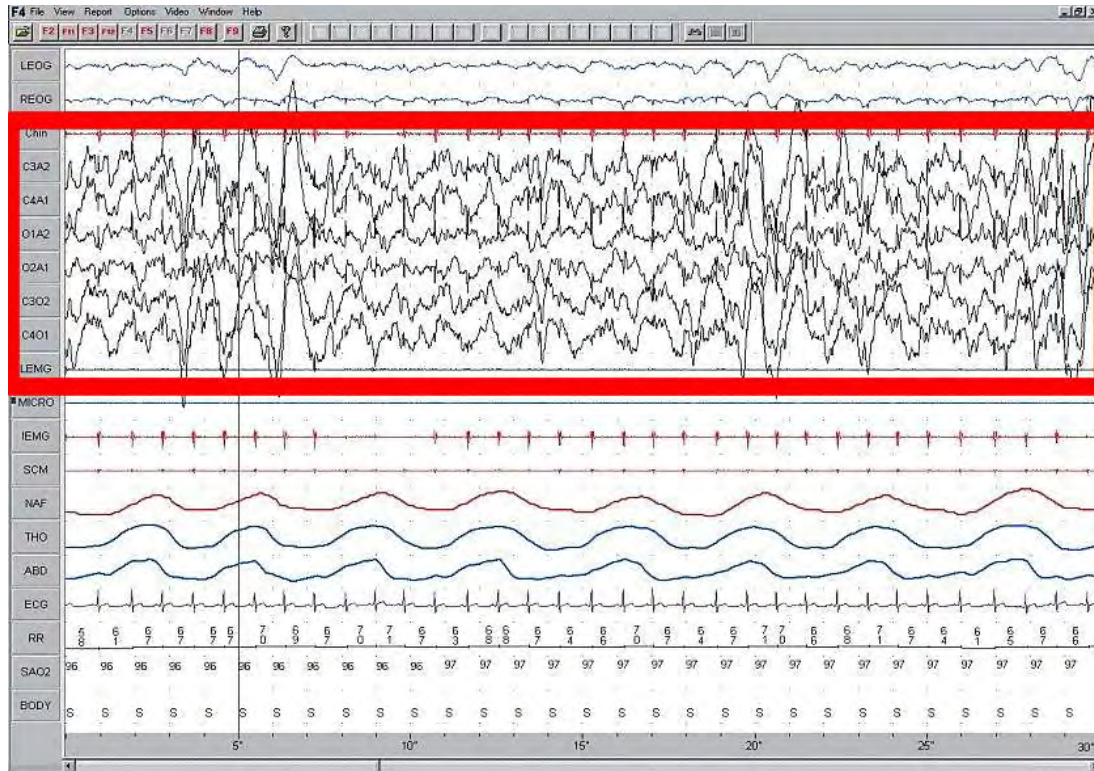
Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, το ηλεκτροφθαλμογράφημα και το ηλεκτρομυογράφημα της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης είναι απαραίτητα για την σταδιοποίηση του ύπνου.



Εικόνα 19:
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα- θέσεις ηλεκτροδίων.



Εικόνα 20. Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη κατά την REM φάση του ύπνου (κόκκινη γραμμή).



Εικόνα 21. Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου κατά την non REM φάση.

Οι φυσιολογικές τιμές μιας πλήρους πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου έχουν καθοριστεί από πολλές μελέτες³⁶⁸⁻³⁷¹. Μερικές από τις μελέτες αυτές έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικές μεθοδολογίες, ειδικά για την αναπνευστική προσπάθεια και την ροή του αέρα, ενώ διαφέρουν και οι ορισμοί άπνοιας και υπόπνοιας. Τα δεδομένα των διάφορων μελετών γίνονται δύσκολα συγκρίσιμα. Ο ειδικός ιατρός που αξιολογεί την μελέτη ύπνου θα πρέπει να είναι ενήμερος για τα στοιχεία αυτά.

8.11 Διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά- δείκτες:

1. Ο δείκτης άπνοιας - υπόπνοιας (ΑΗΙ), αποτελεί το μέσο αριθμό των απνοιών και των υπόπνοιων που συμβαίνουν σε κάθε ώρα ύπνου.

$$\text{Δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών} = \frac{\text{Αριθμός αποφρακτικών, μικτών απνοιών και υπόπνοιων}}{\text{Συνολικός χρόνος ύπνου (λεπτά)}} \times 60$$

2. Ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών =
$$\frac{\text{Αριθμός αποφρακτικών και μικτών απνοιών}}{\text{Συνολικός χρόνος ύπνου (λεπτά)}} \times 60$$
3. Ο δείκτης αποκορεσμών =
$$\frac{\text{Αριθμός αποκορεσμών}}{\text{Συνολικός χρόνος ύπνου (λεπτά)}} \times 60$$
4. Το ελάχιστο και μέγιστο ποσοστό κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O₂.
5. Ο συνολικός χρόνος ύπνου με κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SpO₂) μικρότερο από 95%, 90%, 85% κλπ.
6. Ο αριθμός των αφυπνίσεων και η σχέση τους με τα αποφρακτικά επεισόδια, οι περίοδοι ύπνου REM και η συνολική διάρκεια του ύπνου REM.
7. Η διάρκεια του υποαερισμού, το PETCO₂ (τελοεκπνευστικό CO₂) κατά την επέλευση του ύπνου και η μέγιστη τιμή του.

Για να τεθεί η διάγνωση του ΣΑΑΥ οι τιμές των αναπνευστικών παραμέτρων θα πρέπει να ξεπερνούν την μέση τιμή και 2 σταθερές αποκλίσεις των μετρήσεων των φυσιολογικών παιδιών. Ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI) ορίζεται σε 1-5 επεισόδια την ώρα στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Τιμές ≤ 1 επεισόδιο/ώρα θεωρείται φυσιολογικό στα παιδιά, 1-5 επεισόδια είναι ήπια αύξηση, 5-10 είναι μέτρια, 10-20 είναι σοβαρή αύξηση και άνω των 20 αποτελεί πολύ σοβαρή αύξηση του δείκτη. Στους ενήλικες οι τιμές αυτές είναι μεγαλύτερες. Πτώση του SpO₂ μεγαλύτερη ή ίση με 4% χαρακτηρίζεται ως αποκορεσμός. Στο ΣΑΑΥ, το τελοεκπνευστικό CO₂ (PETCO₂) έχει τιμή μεγαλύτερη από 50mmHg. Τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα και παρουσιάζουν αποκορεσμούς και με μικρής διάρκειας άπνοιες. Για τον λόγο αυτό όλα τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας που διαρκούν 2 ή περισσότερους αναπνευστικούς κύκλους θεωρούνται κλινικά σημαντικά³⁷².

Κατά την πολυκαταγραφική μελέτη διαπιστώνονται τα εξής:

- Ως *άπνοια* ορίζεται η μείωση > 90% στην ροή του αέρα, που διαρκεί περισσότερο από το 90% δύο φυσιολογικών αναπνευστικών κύκλων.
- Η άπνοια είναι *αποφρακτική* όταν υπάρχει αυξημένη εισπνευστική προσπάθεια σε όλη τη διάρκεια της μειωμένης ροής του αέρα. Συχνά τα επεισόδια απόφραξης συνοδεύονται από παράδοξη αναπνοή.
- Η άπνοια θεωρείται *κεντρική* όταν δεν υπάρχει ροή αέρα στην μύτη και στο στόμα και δεν ανιχνεύονται κινήσεις στο θωρακικό και κοιλιακό τοίχωμα. Η εισπνευστική προσπάθεια απουσιάζει κατά τη διάρκεια δύο αναπνευστικών κύκλων και ακολουθείται από μια φλοιώδη διέγερση,

αφύπνιση ή αποκορεσμό τουλάχιστον 3%. Εμφανίζεται κυρίως κατά τον REM ύπνο και είναι πιο συχνή στα βρέφη και τα νήπια. Θεωρούνται κλινικά σημαντικά τα επεισόδια που διαρκούν 20 δευτερόλεπτα ή περισσότερο ή συνοδεύονται από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης ή αφύπνιση.

- Μια άπνοια θεωρείται *μεικτή*, αν αρχικά απουσιάζει κάθε εισπνευστική προσπάθεια, με επανάληψη της εισπνευστικής προσπάθειας πριν το τέλος του επεισοδίου. Συνήθως εμφανίζεται πρώτα η κεντρική άπνοια και η ανάκτηση της αναπνευστικής προσπάθειας συνοδεύεται από αποφρακτική άπνοια ή υπόπνοια.
- Η *υπόπνοια* ορίζεται ως μείωση $\geq 50\%$ στην ροή του αέρα διάρκειας τουλάχιστον δύο φυσιολογικών αναπνευστικών κύκλων. Η μειωμένη ροή αέρα σχετίζεται με αφύπνιση ή αποκορεσμό τουλάχιστον 3%. Η υπόπνοια για να ταξινομηθεί ως αποφρακτική, κεντρική ή μεικτή πρέπει η αναπνευστική προσπάθεια να μετρηθεί ποσοτικά, με την βοήθεια της βαθμονομημένης επαγωγικής αναπνευστικής πληθυσμογραφίας ή της μανομετρίας του οισοφάγου.
- Ο *δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (RDI)* αποτελεί τον αριθμό των άπνοιών, των υπόπνοιων και των αφυπνίσεων που συμβαίνουν σε κάθε ώρα ύπνου.
- Κατά τον *αποφρακτικό υποαερισμό* το τελοεκπνευστικό CO₂ υπερβαίνει τα 50 mmHg για περισσότερο από 25% του συνολικού χρόνου ύπνου. Ο δείκτης AHI μπορεί να υποεκτιμήσει την κλινική σημασία της διαταραχής της αναπνοής στα παιδιά με υποαερισμό λόγω της αύξησης της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού και δεν έχουν σημεία άπνοιας ή υπόπνοιας ³⁷³.

Στην κλινική πράξη, το ΣΑΑΥ στα παιδιά ταξινομείται ως ήπιο, μέτριο ή σοβαρό (**Πίνακας 9**) με βάση τα άνω κριτήρια και πρόσθετους παράγοντες, όπως η βαρύτητα των συμπτωμάτων κατά την διάρκεια της ημέρας, ο αριθμός των άπνοιών ή των υπόπνοιων, ο αριθμός των αφυπνίσεων που σχετίζονται με αποφρακτικά αναπνευστικά φαινόμενα ³⁷³⁻³⁷⁵.



Πίνακας 9. Ταξινόμηση ΣΑΑΥ

ΣΑΑΥ	ΑΗΙ (επεισόδια/ ώρα)	SpO2 ναδίρ	ETCO2 μέγιστο	ETCO2 ή ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου
Ήπιο	1-5	86-91%	53-60 mmHg	> 50 mmHg για 10 min ή 24%
Μέτριο	5-10	76-85 %	60-65 mmHg	> 50 mmHg για 25 min ή 49%.
Σοβαρό	> 10	<75%	>65mmHg	> 50 mmHg για > από 50% του συνολικού χρόνου ύπνου

8.12 Ενδείξεις πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου¹²:

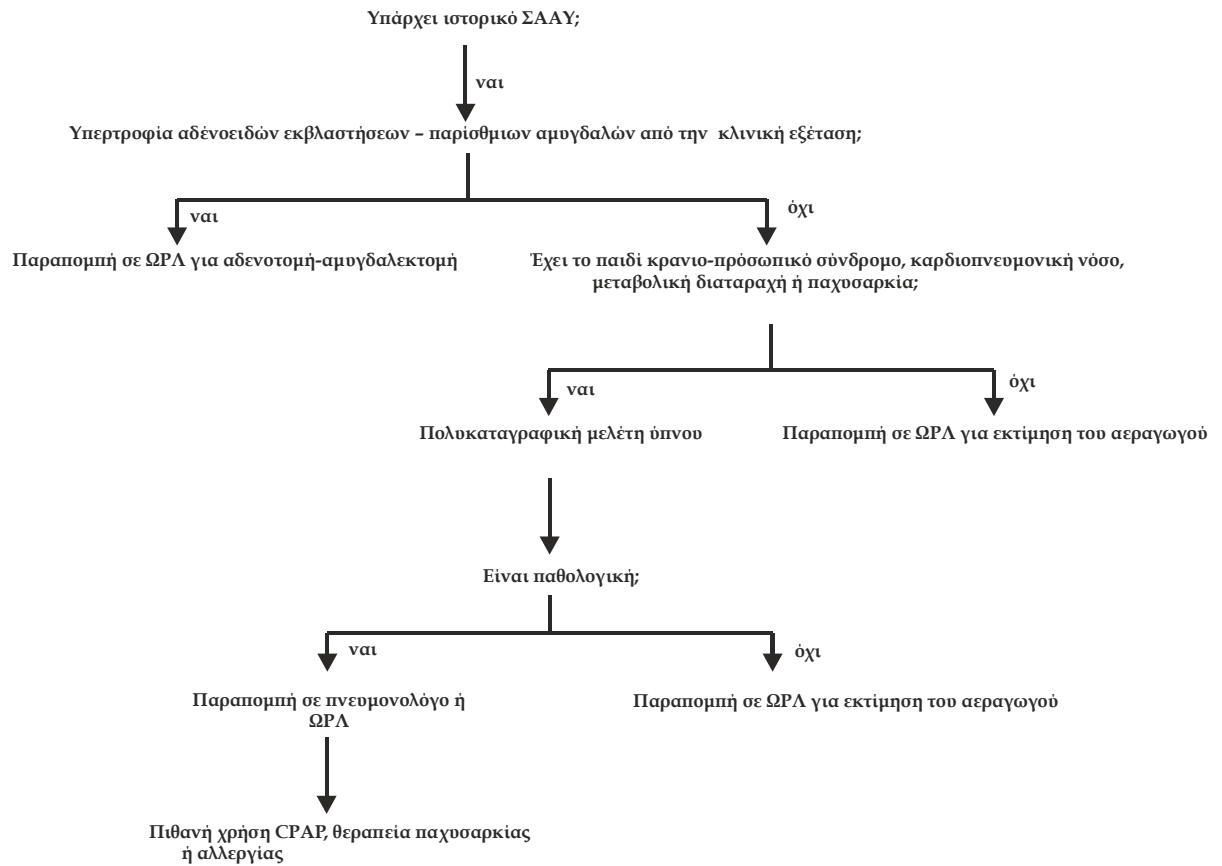
1. Αναφερόμενο ροχαλητό με συμπτώματα δυσχέρειας στην αναπνοή.
2. Υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία, πνευμονική καρδιά, πολυκυτταραιμία, καθυστέρηση σωματικής αύξησης σε συνδυασμό με ροχαλητό.
3. Σε παιδιά με πολύ βαριά κλινική συμπτωματολογία και σημαντική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στη φυσική εξέταση, ώστε να ανιχνευθούν εκείνα με αυξημένη πιθανότητα διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών καθώς και υπολειμματικής νόσου μετά το χειρουργείο.
4. Άμεση κλινική παρατήρηση των συμπτωμάτων από ειδικό που θέτουν υποψία για ΣΑΑΥ.
5. Όταν υπάρχει αμφιβολία, ως προς την αναγκαιότητα χειρουργικής αντιμετώπισης.
6. Ρύθμιση του CPAP σε παιδιά με ΣΑΑΥ.
7. Επαναληπτική μελέτη σε επιμένοντα συμπτώματα ΣΑΑΥ μετά από αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή, σε ηλικίες μικρότερες του έτους και σε παχυσαρκία που αντιμετωπίστηκε με απώλεια βάρους.
8. Λαρυγγομαλάκυνση με συμπτώματα που επιδεινώνονται κατά την διάρκεια του ύπνου με ή χωρίς ανεπαρκή σωματική ανάπτυξη ³⁷⁶.

9. Δρεπανοκυτταρική αναιμία και υποψία ΣΑΑΥ ή συχνές θρομβωτικές κρίσεις κατά την διάρκεια του ύπνου³⁷⁷.

Συμπερασματικά (**Εικόνα 22**), σε κάθε προληπτική εξέταση του παιδιού στο ιατρείο του παιδίατρου, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τουλάχιστον 2 ερωτήσεις σχετικές με το ΣΑΑΥ και συγκεκριμένα η τυχόν ύπαρξη ροχαλητού και στοματικής αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου. Σημαντική είναι η διερεύνηση για αυξημένη αρτηριακή πίεση, μαθησιακές δυσκολίες, ημερήσια υπνηλία, ενούρηση, υπερκινητικότητα.

Εάν αρκετά από τα συμπτώματα είναι παρόντα, τότε θα πρέπει να ακολουθεί λεπτομερής λήψη ιστορικού, αλλά και φυσική εξέταση για την ανίχνευση πιθανού ΣΑΑΥ. Ιδιαίτερη σημασία έχει η εκτίμηση του μεγέθους των αμυγδαλών και η παρουσία ρινικής συμφόρησης. Ως υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών θεωρείται μέγεθος > 2+ (>50% διαμέτρου του οροφάρυγγα). Εάν αναφέρεται από τους γονείς η παρουσία ροχαλητού, οι απαντήσεις σε αρκετές από τις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου είναι θετικές και υπάρχει ρινική συμφόρηση και υπερτροφία αμυγδαλών, τότε το παιδί θα πρέπει να παραπέμπεται σε ΩΡΛ για εκτίμηση ή σε εργαστήριο ύπνου για πολυκαταγραφική μελέτη, εάν τέτοιο εργαστήριο είναι διαθέσιμο στην περιοχή. Εάν οι παρίσθμιες αμυγδαλές είναι φυσιολογικού μεγέθους και κυριαρχεί η ρινική συμφόρηση και η στοματική αναπνοή, τότε είναι δυνατόν να χορηγηθεί από τον παιδίατρο για 4 εβδομάδες κάποιο ρινικό κορτικοστεροειδές και το παιδί να επανεκτιμηθεί μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Εφόσον τα συμπτώματα στη διάρκεια του ύπνου δε βελτιωθούν, τότε ακολουθεί η παραπομπή σε ΩΡΛ ή στο εργαστήριο ύπνου.

Ο βαθμός της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού καθορίζεται συνήθως από τον ΩΡΛ ιατρό, με την επισκόπηση του στοματοφάρυγγα - ρινοφάρυγγα. Η πλάγια ακτινογραφία του ρινοφάρυγγα, αλλά και η εξέτασή του μέσω εύκαμπτου ενδοσκοπίου μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Τα τελευταία έτη, έγινε αντιληπτό ότι η απεικόνιση του ανώτερου αεραγωγού με μαγνητική τομογραφία σε κέντρα με εμπειρία στην εξέταση παιδιών αποτελεί ένα εξαιρετικό διαγνωστικό εργαλείο για το βαθμό απόφραξης του φαρυγγικού αυλού από τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις και τις παρίσθμιες αμυγδαλές.



Εικόνα 22. Αλγόριθμος διάγνωσης του ΣΑΑΥ στα παιδιά.

Πηγή: Obstructive sleep apnea in children, *American Family Physician*, 2004.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ βελτιώνει την ποιότητα ζωής του παιδιού και ενδεχομένως προλαμβάνει την ανάπτυξη επιπλοκών. Με την θεραπεία επέρχεται η φυσιολογική αναπνοή κατά την διάρκεια της νύχτας και η ανακούφιση των σχετικών συμπτωμάτων. Κύριος στόχος είναι η άρση της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, στην οπισθοϋπερώια, στην ρινική και στην οπισθογλωσσική περιοχή. Η έγκαιρη θεραπεία της απόφραξης θα μπορούσε να αποτρέψει ή να επαναφέρει τις αλλαγές στην μορφολογία του προσώπου⁶⁵. Μερικές φορές είναι δύσκολο να αποφασισθεί αν ο ασθενής χρήζει θεραπείας ή όχι. Για παράδειγμα, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι ασθενείς με δείκτη απνοιών-υποπνοιών > 10 επεισόδια/ώρα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία. Δεν έχει διευκρινιστεί όμως τι γίνεται όταν ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών είναι 1 με 5 επεισόδια/ώρα³⁷⁸. Πολύ σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της αντιμετώπισης είναι η εξατομικευμένη επιλογή της κατάλληλης θεραπείας με βάση κυρίως την κλινική εικόνα του ασθενή. Η ηλικία του παιδιού, τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, τα συνοδά συμπτώματα καθώς και οι τυχόν υπάρχουσες επιπλοκές από το ΣΑΑΥ αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην λήψη απόφασης για την θεραπεία¹²⁷. Τα παιδιά που πάσχουν από μέτριο ή σοβαρό ΣΑΑΥ και παραμένουν χωρίς θεραπεία έχουν αυξημένη νοσηρότητα και παρουσιάζουν συχνά λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού³⁷⁹.

Η θεραπεία του ΣΑΑΥ περιλαμβάνει τη χειρουργική και την συντηρητική μέθοδο. Στην χειρουργική εφαρμόζεται η αμυγδαλεκτομή, η αδενοτομή ή ο συνδυασμός αυτών. Στη συντηρητική μέθοδο συμπεριλαμβάνεται η φαρμακευτική αγωγή και ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός.

9.1 Χειρουργική θεραπεία

Η συνδυασμένη αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών βελτιώνει την αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΣΑΑΥ) στα περισσότερα παιδιά λόγω της αύξησης της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού^{127,380,381}. Η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή φαίνεται να οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων στο 93-97% των παιδιών με ΣΑΑΥ και σε θεραπεία στο 70-100% αυτών¹²⁷. Ακόμη και τα παιδιά με

πολυπαραγοντικό ΣΑΑΥ φαίνεται να οφελούνται από την συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή ακόμη και αν δεν διορθώνονται όλοι οι αρνητικοί παράγοντες¹²⁷. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν βελτίωση του ρυθμού της σωματικής αύξησης^{50,149,155,382-384}, της συμπεριφοράς¹⁴⁵, των καρδιαγγειακών επιπλοκών^{221,385} και της νυχτερινής ενούρησης μετά την επέμβαση³⁸⁶.

Το μέγεθος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών δεν λαμβάνεται υπόψη στις ενδείξεις για επέμβαση διότι η επιτυχία της εκτομής δεν φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία του ΣΑΑΥ, τη σοβαρότητά του ή την ανταπόκριση στην θεραπεία⁶³. Ένα παιδί με σημαντικό μέγεθος αδενοειδείς εκβλαστήσεις και παρίσθμιες αμυγδαλές μπορεί να μην έχει ΣΑΑΥ, ενώ ένα παιδί με ήπια υπερτροφία μπορεί να έχει σοβαρό ΣΑΑΥ.

Τα οφέλη της επέμβασης φαίνονται από τις παρακάτω μελέτες:

- Σε μια μετα-ανάλυση 14 μελετών³⁵⁵ που περιλάμβαναν κατά τα άλλα υγιή παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου και αδενοειδείς εκβλαστήσεις ή υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών, διαπιστώθηκε μια μείωση στον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας μετά την επέμβαση (κατά μέσο όρο 14 επεισόδια/ώρα), ενώ η πολυκαταγραφική μελέτη κατέστη φυσιολογική στο 83% των παιδιών³⁸⁷.
- Πρόσφατα, σε μεγαλύτερη μετα-ανάλυση με 1079 παιδιά τα οποία υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των υπερτροφικών παρίσθμιων αμυγδαλών για ΣΑΑΥ, μόνο το 58,9% είχαν πλήρη εξομάλυνση των παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης³⁸⁸. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε παχύσαρκα παιδιά, ενώ χρησιμοποιήθηκαν πιο αυστηρά "θεραπευτικά" κριτήρια του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας <1 επεισόδιο/ώρα.
- Σε μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη, η επέμβαση μείωσε τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας σε ποσοστό 90,1%. Ωστόσο, από τα 578 παιδιά, μόνο το 27,2 % είχαν πλήρη εξομάλυνση των παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης (δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας <1 επεισόδιο/ώρα)³⁸⁹.

9.1.1 Επιπλοκές από την επέμβαση

Τα παιδιά που υποβάλλονται σε αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για περιεγχειρητικές επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα σε σύγκριση με τα παιδιά που υποβάλλονται σε εκτομή για άλλους λόγους. Αυτό αποδεικνύεται από διάφορες μελέτες που διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος αναπνευστικών επιπλοκών μετά την επέμβαση σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου υπολογίστηκε στο 16 με 27%^{374,390-394}, ενώ γενικά στα παιδιά μόνο στο 1%³⁹⁵. Η πιο συχνή επιπλοκή είναι η τοπική αιμορραγία, με συχνότητα εμφάνισης 2-4%, που

απαιτεί εκ νέου παρέμβαση σε ποσοστό 0,06 με 2% του συνόλου^{395,396}. Η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, που εμφανίζεται σε ποσοστό 1% -2% περίπου^{395, 397}. Άλλες επιπλοκές της επέμβασης αποτελούν η στένωση του ρινοφάρυγγα, το πνευμονικό οίδημα³⁹⁸, η φλεγμονή, ο πόνος, η αφυδάτωση, ο πυρετός, η ναυτία, οι έμετοι και η υπνηλία^{399,400}.

9.1.2 Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου για επίμονο ΣΑΑΥ μετά από χειρουργική επέμβαση αποτελούν^{389, 401}:

- Η ηλικία κάτω των 3 ετών ή πάνω από 7 ετών,
- Το σοβαρό ΣΑΑΥ σύμφωνα με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (δείκτης αποφρακτικής άπνοιας > 10 επεισόδια/ώρα ή σημαντική υποξαιμία-ελάχιστο SpO₂ < από 70%),
- Ο παθολογικός τόνος του ανώτερου αεραγωγού,
- Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ιδιαίτερα η υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου και η υποπλαστική κάτω γνάθος,
- Τα νευρομυϊκά νοσήματα,
- Το ιστορικό τραυματισμού του ανώτερου αεραγωγού,
- Οι καρδιακές επιπλοκές από το ΣΑΑΥ,
- Η ανεπαρκής σωματική αύξηση,
- Η έντονη παχυσαρκία,
- Το ιστορικό προωρότητας.

Τα παιδιά σε αυτές τις ομάδες υψηλού κινδύνου απαιτούν προσεκτική περιεγχειρητική διαχείριση. Συχνά βρίσκονται σε κίνδυνο για απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και για επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα κατά την εισαγωγή στην γενική αναισθησία, κατά την αναισθησία καθώς και την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Οι αναισθησιολόγοι και η χειρουργική ομάδα θα πρέπει να είναι έτοιμοι να παρέμβουν άμεσα, εάν παρουσιαστεί απόφραξη του αεραγωγού κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής καταστολής ή της εισαγωγής στην γενική αναισθησία. Παρεμβάσεις που μπορεί να μειώσουν τις μετεγχειρητικές επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα αποτελούν η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την ελαχιστοποίηση του μετεγχειρητικού φαρυγγικού οιδήματος, ο ρινοφαρυγγικός αεραγωγός, η συνεχής θετική πίεση του αεραγωγού (CPAP) ή η διπλή θετική πίεση του αεραγωγού (BiPAP) και η προσεκτική χρήση των παραγόντων που μπορεί να επιδεινώσουν την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (όπως η χορήγηση ναρκωτικών φαρμάκων και ηρεμιστικών). Επιπλέον, αυτά τα παιδιά θα πρέπει να παρακολουθούνται στο νοσοκομείο περισσότερο και κατά την διάρκεια της νύχτας με συνεχή καταγραφή του παλμικού οξύμετρου, έτσι ώστε σημεία διαταραχής της αναπνευστικής λειτουργίας και σύμπτωσης του αεραγωγού να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν άμεσα¹²⁷.

Η αξία της προεγχειρητικής πολυκαταγραφικής μελέτης ως προγνωστικός δείκτης του επίμονου μετεγχειρητικού ΣΑΑΥ φάνηκε από μια προοπτική μελέτη με 79 παιδιά³⁸⁰. Όλα τα παιδιά που είχαν δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ≤ 10 επεισόδια/ώρα προεγχειρητικά, είχαν πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά την επέμβαση, σε σύγκριση με το 73% των παιδιών που είχαν προεγχειρητικό δείκτη άπνοιών-υποπνοιών > 10 επεισόδια/ώρα. Συχνά, τα παχύσαρκα παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου έχουν λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα από ό,τι τα φυσιολογικά σε βάρος παιδιά. Ωστόσο, η αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών εξακολουθεί να αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για τα παχύσαρκα παιδιά. Σε μια μελέτη 72 παιδιών καταδείχθηκαν οι διαφορές των αποτελεσμάτων μεταξύ των παχύσαρκων και των παιδιών με κανονικό βάρος και αποφρακτική άπνοια ύπνου⁴⁰². Το 76% των παχύσαρκων παιδιών εμφάνισαν επίμονο μετεγχειρητικό ΣΑΑΥ (που ορίστηκε ως ΑΗΙ > 2 επεισόδια ανά ώρα) σε σύγκριση με το 28% των παιδιών με κανονικό βάρος. Πιθανόν, αυτό να οφείλεται στο πιο σοβαρό ΣΑΑΥ προεγχειρητικά, που είναι χαρακτηριστικό σε παχύσαρκα παιδιά. Πάντως, δείκτης άπνοιών-υποπνοιών ΑΗΙ μεγαλύτερος από 19 επεισόδια/ώρα⁵⁵, το οικογενειακό ιστορικό διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο⁴⁰³ και η παχυσαρκία⁴⁰⁴ αποτελούν δυσμενείς παράγοντες στην αποτελεσματικότητα της επέμβασης.

9.1.3 Η αφαίρεση μόνο των αδενοειδών εκβλαστήσεων

Μερικές φορές προτείνεται η εκτομή των αδενοειδών εκβλαστήσεων, εξαιτίας του μικρότερου μετεγχειρητικού πόνου και της συντομότερης ανάρρωσης σε σύγκριση με την συμβατική αδενотоμή-αμυγδαλεκτομή^{405,406}. Συχνά, στις περιπτώσεις αυτές τα αποφρακτικά συμπτώματα και σημεία παραμένουν μετά την επέμβαση⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹. Επιπλέον, πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ που υποβάλλονται στην αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων δεν απαλλάσσονται από την αμυγδαλεκτομή, δεδομένου ότι είναι δύο φορές πιο πιθανό να χρειαστούν τελικά αμυγδαλεκτομή σε σχέση με τα παιδιά που υποβάλλονται στην αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων για άλλους λόγους⁴⁰⁸. Για τον λόγο αυτό η αφαίρεση μόνο των αδενοειδών εκβλαστήσεων δεν συστήνεται για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ. Από την άλλη, ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η αμυγδαλεκτομή χωρίς την αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη συνδυασμένη επέμβαση για την θεραπεία του ΣΑΑΥ στα παιδιά. Η αμυγδαλεκτομή είναι αποτελεσματική στα παιδιά που είναι ύποπτα για σύνδρομο αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών³²³. Έτσι, θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ στα παιδιά με αδενοειδείς εκβλαστήσεις και υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών αποτελεί η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενотоμή που έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική^{55,127}.

9.1.4 Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις

Περιπτώσεις ασθενών με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ή που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε άλλες θεραπείες μπορεί να βελτιωθούν με άλλες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η σταφυλο-υπερωϊο-φαρυγγοπλαστική (uvulopalatopharyngoplasty (UPPP)), η διόρθωση της σκολίωσης του ρινικού διαφράγματος, η εκτομή των ρινικών πολύποδων και οι κρανιοπροσωπικές χειρουργικές επεμβάσεις. Στην τελευταία κατηγορία ανήκουν οι πλαστικές επεμβάσεις της άνω και κάτω γνάθου, η διεύρυνση της άνω γνάθου, η επιμήκυνση της κάτω γνάθου, η τοποθέτηση «stent» για ρινική στένωση/ατρησία, οι επεμβάσεις διόρθωσης της υπερωϊοσχιστίας, η χειρουργική μείωση του μεγέθους της γλώσσας, η πλαστική της επιγλωττίδας και η διεύρυνση της μέσης γραμμής του προσώπου⁴¹⁰⁻⁴¹⁶.

Η χειρουργική μείωση της γλώσσας έχει προταθεί για την θεραπεία του ΣΑΑΥ στα παιδιά με μακρογλωσσία, όπως στο σύνδρομο Beckwith-Wiedemann και στο σύνδρομο Down ⁴¹⁷⁻⁴²⁰. Σε μια μελέτη με 13 ασθενείς με σύνδρομο Beckwith-Wiedemann βρέθηκε ότι η αδενο-αμυγδαλεκτομή ήταν πιο αποτελεσματική στην ανακούφιση των συμπτωμάτων από την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού σε σύγκριση με την χειρουργική μείωση της γλώσσας ⁴²¹.

9.1.4α Ορθοδοντική Θεραπεία

Η ταχεία διεύρυνση της άνω γνάθου-ΔΑΓ (Rapid maxillary expansion - RME) είναι μια ορθοδοντική θεραπεία που διευρύνει την υπερώα και τις ρινικές κοιλότητες. Πρόκειται για μια πολλά υποσχόμενη παρέμβαση στα παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου, αλλά χρειάζονται πρόσθετες μελέτες προκειμένου να προσδιορισθούν οι ενδείξεις της μεθόδου και τα παιδιά που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από αυτήν. Η ΔΑΓ περιλαμβάνει την εισαγωγή μιας πλαστικής οδοντικής συσκευής στο στόμα, με τρόπο ώστε να κρατά την κάτω γνάθο ελαφρά προς τα κάτω και προς τα εμπρός σε σχέση με τη φυσική χαλαρή θέση. Η θέση αυτή απομακρύνει τη γλώσσα από το πρόσθιο τοίχωμα του αεραγωγού και μπορεί να είναι αρκετή για να αποτρέψει την υπνική άπνοια ή τη βελτίωση της αναπνοής για ορισμένους ασθενείς. Η συσκευή έρχεται σε επαφή με την άνω επιφάνεια της στοματικής κοιλότητας και στηρίζεται με συνδέσεις στα πίσω δόντια. Είναι γνωστή ως ταχεία διεύρυνση της υπερώας, συσκευή ταχείας διεύρυνσης της άνω γνάθου, διεύρυνση υπερώας ή ορθοδοντική διεύρυνση.

Σε μια μελέτη με 10 άτομα ηλικίας 14-37 ετών πραγματοποιήθηκε διεύρυνση της άνω γνάθου και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του δείκτη άπνοιών-υποπνοιών ⁴²². Ακόμη, σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε μείωση στις αντιστάσεις της ρινικής ροής αέρα μετά την θεραπεία αυτή ⁴²³. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι σε αρκετές περιπτώσεις, η νυχτερινή ενούρηση υποχώρησε λίγους μήνες μετά την θεραπεία ⁴²⁴.

Για τους ασθενείς με στενή άνω γνάθο και αδενοειδείς εκβλαστήσεις ή υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών, μπορεί να χρειαστεί για τη θεραπεία τόσο η ΔΑΓ, όσο και η αδενотоμή-αμυγδαλεκτομή. Μια πιλοτική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού ΔΑΓ και αδενотоμής-αμυγδαλεκτομής σε 31 παιδιά με αυτά τα χαρακτηριστικά. Στη μελέτη αυτή, μόνο ένας από τους 31 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη μονοθεραπεία, αλλά το ΣΑΑΥ αντιμετωπίστηκε επιτυχώς στο 94% των ασθενών μετά τη συνδυαστική θεραπεία, ανεξάρτητα από την αλληλουχία των θεραπειών ⁴²⁵. Σε άλλη μελέτη με 31 παιδιά που δεν ήταν παχύσαρκα, είχαν διαγνωσθεί με ΣΑΑΥ, είχαν στενή άνω γνάθο (υψηλή, θολωτή υπερώα και ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη σταυροειδή σύγκλιση) με ή χωρίς αδενοειδείς εκβλαστήσεις ή υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών υποβλήθηκαν σε ΔΑΓ ⁴²⁶. Μετά από τέσσερις μήνες αντιμετώπισης με ΔΑΓ, ο μέσος δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας μειώθηκε από 12 επεισόδια/ώρα σε λιγότερο από 1 επεισόδιο/ώρα.

9.1.4β Τραχειοτομή

Πρόκειται για μια επέμβαση που ενδείκνυται αποκλειστικά σε παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Είναι θεραπευτική επειδή παρακάμπτει περιοχές όπου υπάρχει απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τις περισσότερες φορές κρίνεται απαραίτητη σε παιδιά με πολύπλοκες ανατομικές ανωμαλίες ή νευρομυϊκά νοσήματα.

9.1.5 Παρακολούθηση

Όλα τα παιδιά που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμώνται από ΩΡΛ ιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης ή από παιδοπνευμονολόγο με εξειδίκευση σε θέματα ύπνου, έξι έως οκτώ εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση για να εξασφαλιστεί ότι τα συμπτώματα ή τα σημεία του ΣΑΑΥ έχουν επιλυθεί ^{127,375}. Τα παιδιά που έχουν επίμονο ροχαλητό και άλλα συμπτώματα ή σημεία αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού θα πρέπει στο ίδιο χρονικό διάστημα να υποβληθούν εκ νέου σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Έτσι, θα εξασφαλιστεί ότι τα συμπτώματα δυσκολίας της αναπνοής που σχετίζονται με τον ύπνο έχουν επιλυθεί¹². Ενδείξεις επανάληψης της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου είναι οι ασθενείς με επιπλοκές (π.χ. πνευμονική καρδία), οι ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ που καταδείχθηκε στην πολυκαταγραφική μελέτη προεγχειρητικά, καθώς και οι ασθενείς που είναι μικρότεροι του ενός έτους¹².

Το αυξημένο σωματικό βάρος, η ανάπτυξη εκ νέου λεμφικού ιστού των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών, η αφροαμερικανική φυλή ⁴²⁷ και οι αλλαγές στο σχήμα του σώματος λόγω της εφηβείας, όπως οι ορμονικές αλλαγές στα αγόρια ⁶⁵ μπορεί να οδηγήσουν σε

σταδιακή επανεμφάνιση του ΣΑΑΥ μήνες ή χρόνια μετά την αφαίρεση των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών⁶⁵. Για τον λόγο αυτό, η επανάληψη της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ενδείκνυται αργότερα σε περίπτωση που αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα ΣΑΑΥ ή αν ένα παιδί με ιστορικό ΣΑΑΥ εμφανίσει επιδείνωση, ακόμη και αν αρχικά θεωρήθηκε ότι θεραπεύθηκε.

9.2 Συντηρητική θεραπεία

9.2.1. Η χρήση CPAP

Η συσκευή CPAP χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο από το 1981. Η χρήση του CPAP-συνεχής θετική πίεση του αεραγωγού είναι η πιο συχνή μη χειρουργική θεραπεία για την αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΑΥ) στα παιδιά (**Εικόνα 23**)⁴²⁸⁻⁴³¹. Το nasal CPAP (nCPAP) λειτουργεί διατηρώντας θετική πίεση στον αεραγωγό μέσω μιας ρινικής μάσκας αυξάνοντας την λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα των πνευμόνων, μειώνοντας τις διαταραχές του ύπνου και το έργο της αναπνοής¹²⁷. Επίσης:

- Αυξάνει την διαπνευμονική πίεση
- Αποτρέπει την σύμπτωση των κυψελίδων
- Αυξάνει την ευενδοτότητα του πνεύμονα
- Αυξάνει την διάμετρο των αεραγωγών
- Διατηρεί βατούς τους αεραγωγούς
- Κρατά το διάφραγμα σε καλή θέση
- Ελαττώνει το ενδοπνευμονικό shunt

Με τον τρόπο αυτό βελτιώνεται η οξυγόνωση και διατηρείται ανοιχτός ο αεραγωγός. Έτσι, το άτομο κοιμάται και αναπνέει φυσιολογικά. Η θετική πίεση του αεραγωγού είναι μια μακροχρόνια θεραπεία που απαιτεί την οικογενειακή υποστήριξη του μικρού ασθενούς.

Ενδείξεις χορήγησης nCPAP είναι οι ακόλουθες^{127,428,429,432,433}:

- Όταν αντενδείκνυται η αδενотоμή-αμυγδαλεκτομή,
- Όταν υπάρχει ΣΑΑΥ χωρίς υπερτροφία του λεμφικού ιστού,
- Σε επίμονο ΣΑΑΥ μετά από χειρουργική εκτομή,
- Όταν οι γονείς δεν επιθυμούν την χειρουργική επέμβαση,
- Για τη σταθεροποίηση των παιδιών με σοβαρό ΣΑΑΥ πριν την αδενотоμή-αμυγδαλεκτομή ή άλλη χειρουργική επέμβαση⁴³².



Εικόνα 23. Η συσκευή CPAP παράγει ένα ρεύμα αέρος που κρατάει το φάρυγγα ανοικτό στην διάρκεια του ύπνου.

Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές:

- **VPAP:** μεταβλητή θετική πίεση αεραγωγών, επίσης γνωστή ως Bilevel ή BiPAP (**Εικόνα 24**) χρησιμοποιεί ένα ηλεκτρονικό κύκλωμα για την παρακολούθηση της αναπνοής του ασθενούς και προσφέρει δύο διαφορετικές πιέσεις, μια υψηλότερη κατά τη διάρκεια της εισπνοής και μια χαμηλότερη πίεση κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Η διαφορά μεταξύ της εισπνευστικής και εκπνευστικής πίεσης είναι συνήθως μεγαλύτερη από 10 cm H₂O. Αυτό το σύστημα είναι ακριβότερο και μερικές φορές χρησιμοποιείται όταν συνυπάρχει κυψελιδικός υποαερισμός, όπως στα παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα.



Εικόνα 24. BiPAP

Το nCPAP και το BiPAP έχουν εγκριθεί για χρήση στο σπίτι σε παιδιά που ζυγίζουν 30 kg ή περισσότερο. Έχουν όμως χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και είναι καλά ανεκτή σε ορισμένα παιδιά κάτω των 30 κιλών⁴²⁹.

Η πίεση που απαιτείται για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ ενός παιδιού αρχικά καθορίζεται από τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου^{428,434}. Το επίπεδο πίεσης θα πρέπει να επανελέγχεται περιοδικά με επαναλαμβανόμενες πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου. Στην κλινική πράξη, το επίπεδο της πίεσης αξιολογείται ετησίως, κάθε δύο έτη ή νωρίτερα αν υπάρχουν αλλαγές στην κλινική κατάσταση του παιδιού (π.χ. αύξηση του ροχαλητού, επίμονα συμπτώματα κατά την διάρκεια της ημέρας) ή αν υπάρχουν σωματικές αλλαγές. Συσκευές που ρυθμίζουν αυτόματα την πίεση

του αεραγωγού (δηλαδή, αυτορυθμιζόμενο CPAP) καλό είναι να χρησιμοποιούνται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

Η θετική πίεση του αεραγωγού μπορεί να μην είναι αποδεκτή από όλα τα παιδιά, όπως στα παιδιά με κλειστοφοβία, αν και η απευαισθητοποίηση ή η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία μπορεί να αυξήσει την συχνότητα επιτυχούς χρήσης του nCPAP ή του BiPAP. Αντενδείκνυται σε παιδιά με εμφύσημα ή κατάγμα της βάσης του κρανίου.

9.2.2 Αποτελεσματικότητα

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να συγκρίνουν την χρήση του nCPAP με κάποιο εικονικό φάρμακο ή εικονικό nCPAP σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου. Ωστόσο, οι μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η θετική πίεση του αεραγωγού βελτιώνει τα συμπτώματα και τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου τουλάχιστον στο 85% των παιδιών^{428,429,432,434-436}. Η επιτυχία του nCPAP εξαρτάται από τον τρόπο εφαρμογής του. Πρέπει να εφαρμόζει καλά, να είναι ελαφρύ, εύκαμπτο, χαμηλής αντίστασης και να δημιουργεί όσο το δυνατόν λιγότερη ενόχληση και τραυματισμό.

Σε μια μελέτη με 80 παιδιά (ηλικίας ≤ 15 ετών) με αποφρακτική άπνοια ύπνου, το nCPAP χρειάστηκε να χορηγηθεί κατά μέσο όρο με μια μέση τιμή πίεσης 8 cmH₂O για 15 μήνες, ώστε να εξαλειφθούν τα συμπτώματα και τα σημεία της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο 90% των παιδιών, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του δείκτη άπνοιας- υπόπνοιας κατά έναν μέσο όρο από 27,3 σε 2,6 επεισόδια ανά ώρα⁴²⁹. Περίπου το 80% των παιδιών της μελέτης είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αδενο-αμυγδαλεκτομή, ενώ το 50% αυτών είχαν ένα συγγενές σύνδρομο ή δυσμορφία.

Σε μια πολυκεντρική μελέτη 94 παιδιών (ηλικίας <19 ετών) με αποφρακτική άπνοια ύπνου, η θεραπεία με nCPAP ήταν αποτελεσματική κατά 86% όταν χορηγήθηκε με μια μέση τιμή πίεσης 8 cm H₂O⁴²⁸. Η αποτελεσματικότητα ορίστηκε ως υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων, φυσιολογικός κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου και βελτίωση των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Μεταξύ των παιδιών στα οποία το nCPAP δεν ήταν αποτελεσματικό, μόνο ένα είχε συνεχίσει την θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κακή συμμόρφωση ήταν ο πρωταρχικός λόγος αποτυχίας της θεραπείας. Περίπου το 75% των παιδιών της μελέτης είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή.

Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη 30 παιδιών (ηλικίας 2 έως 16 ετών) με νεοδιαγνωσθέν ΣΑΑΥ που αντιμετωπίστηκαν είτε με nCPAP είτε με BiPAP⁴³⁶ δέκα παιδιά εξαιρέθηκαν της μελέτης. Ανάμεσα στα 20 παιδιά που

ολοκλήρωσαν τους έξι μήνες θεραπείας, ο δείκτης ΑΗΙ μειώθηκε κατά ένα μέσο όρο από 27 σε 3 επεισόδια/ώρα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων.

9.2.3 Επιπλοκές

Συνήθως, οι επιπλοκές της θεραπείας με nCPAP είναι ασήμαντες ⁴²⁸. Οι περισσότερες σχετίζονται με την λανθασμένη επαφή της μάσκας, κάτι που μπορεί να αποφευχθεί με την τακτική επαναξιολόγηση της κατάλληλης μάσκας (π.χ. κάθε τέσσερις έως έξι μήνες). Οι πιο συνηθισμένες αφορούν τον ερεθισμό των οφθαλμών, την επιπεφυκίτιδα, την εξέλκωση του δέρματος και τη δυσφορία ή την ενόχληση στο σημείο όπου η μάσκα έρχεται σε επαφή με το δέρμα⁴³¹. Επίσης, συχνή είναι η ρινική συμφόρηση ή η ρινόρροια. Τα κορτικοστεροειδή που χορηγούνται ενδορρινικά ή η εφύγγραση του χορηγούμενου αέρα μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση αυτών των συμπτωμάτων. Η αεροφαγία μπορεί να συμβεί αν το παιδί καταπίνει αέρα κατά την διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα φούσκωμα, ερυγές και πρωινές αναγωγές.

9.2.4 Η συμμόρφωση

Το μεγαλύτερο εμπόδιο στην επιτυχία της θεραπείας με nCPAP στα παιδιά είναι η έλλειψη αποδοχής της θεραπείας από το παιδί ή από το περιβάλλον του. Αυτό καταδείχθηκε σε δύο μελέτες. Σε μια μελέτη 30 παιδιών που έλαβαν θεραπεία είτε με nCPAP είτε με BiPAP και νεοδιαγνωσθέν ΣΑΑΥ, περίπου το ένα τρίτο των παιδιών σταμάτησαν την θεραπεία εντός έξι μηνών ⁴³⁶. Ανάμεσα στα 21 παιδιά με διαθέσιμα δεδομένα, η μέση νυχτερινή χρήση ήταν μόνο 5,3 ώρες. Μια άλλη μελέτη 94 παιδιών με αποφρακτική άπνοια ύπνου διαπίστωσε ότι η χρήση του nCPAP κυμάνθηκε από 50 έως 100% των προβλεπόμενων ωρών, με τους εφήβους να είναι οι λιγότερο συνεργάσιμοι ⁴²⁸. Η συμμόρφωση μπορεί να βελτιωθεί, όταν στην θεραπεία προστεθεί η εντατική συμπεριφορική παρέμβαση (μοντελοποίηση, κατάρτιση των γονέων, απευαισθητοποίηση) ⁴³⁷.

9.3 Εναλλακτικές θεραπείες

α) *Περιβαλλοντικός έλεγχος* - Ο καπνός του τσιγάρου, άλλοι ρύποι εσωτερικών χώρων, καθώς και τα εσωτερικά αλλεργιογόνα πρέπει να αποφεύγονται στα παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου, διότι μπορεί να προκαλέσουν ρινική συμφόρηση και αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού¹²⁷. Η θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά δεν πρέπει να καθυστερεί την ειδική αντιμετώπιση.

β) *Απώλεια βάρους* - Η παχυσαρκία συμβάλλει στην αύξηση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού που χαρακτηρίζει το ΣΑΑΥ και η απώλεια βάρους βοηθά τα παχύσαρκα παιδιά. Συνήθως είναι απαραίτητες οι διατροφικές συμβουλές και η στενή παρακολούθηση των παιδιών αυτών. Το ό,τι η απώλεια βάρους είναι ωφέλιμη για τα παχύσαρκα παιδιά που έχουν ΣΑΑΥ βασίζεται σε στοιχεία από τους ενήλικες. Υπάρχει μόνο μια μελέτη για την επίδραση της απώλειας βάρους στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Πολλά παιδιά με αποφρακτική άπνοια ύπνου έχουν φυσιολογικό ή χαμηλό σωματικό βάρος. Η απώλεια βάρους μπορεί να αποδειχθεί επιβλαβής για αυτά τα παιδιά, πιθανότατα δεν βελτιώνει το ΣΑΑΥ και πρέπει να αποφεύγεται.

γ) *Συμπληρωματικό οξυγόνο*- Η συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου κατά την διάρκεια της νύχτας μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσωρινά σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία και ΣΑΑΥ μέχρι την οριστική θεραπεία, καθώς και σε ασθενείς με επιπλοκές που δεν μπορούν να προβούν σε χειρουργική θεραπεία ή δεν ανέχονται και δεν χρησιμοποιούν το CPAP^{438,439}. Όλα τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με οξυγόνο θα πρέπει να αξιολογούνται για ημερήσια και νυχτερινή υπερκαπνία¹²⁷. Στην κλινική πράξη η μέθοδος προορίζεται αποκλειστικά για τα παιδιά που δεν μπορούν να ανεχθούν το CPAP ή το BiPAP. Αν και βελτιώνει την οξυγόνωση κατά τη διάρκεια του ύπνου, δεν αντιμετωπίζει την παροδική άπνοια ή υπόπνοια που χαρακτηρίζει το ΣΑΑΥ, ούτε τις περισσότερες από τις συνέπειες του (όπως ο κατακερματισμός του ύπνου ή η υπερκαπνία). Σε ορισμένους ασθενείς, μπορεί να καταστείλει την αναπνευστική λειτουργία και να επιδεινώσει την υπερκαπνία.

δ) *Κορτικοστεροειδή*- Τα τοπικά ρινικά κορτικοστεροειδή είναι ένα νέο θεραπευτικό εργαλείο για την αντιμετώπιση κυρίως του ήπιου ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία. Εφαρμόζεται όταν η χειρουργική θεραπεία ή η αντιμετώπιση με CPAP/ BiPAP δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Έχουν χορηγηθεί σε παιδιά με δείκτη ΑΗΙ 1-5 επεισόδια/ώρα και επομένως χωρίς ένδειξη χειρουργικής επέμβασης, αλλά με σημαντικά συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Η κυριότερη ένδειξη χορήγησής τους είναι η παρουσία χρόνιας ρινικής συμφόρησης και στοματικής αναπνοής σε συνδυασμό με φυσιολογικό μέγεθος παρίσθμιων αμυγδαλών.

Η προσέγγιση αυτή υποστηρίζεται από διάφορες παρατηρήσεις:

Σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή με 25 παιδιά που έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδορρινικά ή εικονικό φάρμακο, η ομάδα που έλαβε φλουτικαζόνη ενδορρινικά για έξι εβδομάδες παρουσίασε μικρή βελτίωση

στα συμπτώματα του ΣΑΑΥ, με μείωση του μέσου δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας από 11 σε 6 εκδηλώσεις/ώρα ⁴⁴⁰.

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη σε 48 παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ που έλαβαν θεραπεία με βουδεσονίδη ενδορρινικά. Τα μισά παιδιά είχαν φυσιολογική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου κατά την διάρκεια της θεραπείας. Σε πολλά από τα παιδιά, τα θετικά αποτελέσματα διατηρήθηκαν έως και οκτώ εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας ⁴⁴¹.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση επτά μελετών (έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και μια μελέτη κοορτής) που συμπεριέλαβε 493 παιδιά, διαπιστώθηκε σημαντική αποτελεσματικότητα διάφορων ενδορρινικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών στην βελτίωση των συμπτωμάτων ρινικής απόφραξης, όπως μετρήθηκε με την βαθμολογία συμπτωμάτων (δεν πραγματοποιήθηκε πολυκαταγραφική μελέτη)⁴⁴². Τα ευεργετικά τους αποτελέσματα φαίνεται να οφείλονται σε μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων, αλλά και της χρόνιας φλεγμονής του ρινικού βλεννογόνου και με τον τρόπο αυτό μειώνεται η αντίσταση του αεραγωγού κατά την εισπνοή ^{440,443}. Τα γλυκοκορτικοειδή συνδέονται με ενδοκυττάριους υποδοχείς, που είναι οι GCRα και GCRβ. Η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων αυτών στα παιδιά με ΣΑΑΥ θα μπορούσε να εξηγήσει την θετική απάντηση στη θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή ⁴⁴⁴. Συνήθως, η θεραπεία διαρκεί 4 εβδομάδες και σε αρκετές μελέτες έχει δοκιμασθεί από την ηλικία των 3 ετών. Δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες από την χρήση των τοπικών κορτικοστεροειδών ^{440,445-447}.

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικά. Σε μια ανοιχτή κλινική δοκιμή, χορηγήθηκε πρεδνιζόνη από το στόμα για πέντε ημέρες αλλά η σοβαρότητα των συμπτωμάτων δεν μειώθηκε και δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ⁴⁴⁸.

ε) *Αναστολείς των λευκοτριενίων*- Ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών ενδορρινικά και αναστολέων των λευκοτριενίων αποτελεί μια καλή θεραπευτική προσέγγιση στα παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ. Ενδείκνυται στα παιδιά με επιμένον ΣΑΑΥ μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή ⁴⁴⁹. Εξάλλου η χορήγηση μοντελουκάστης, ενός αναστολέα των λευκοτριενίων για 16 εβδομάδες μείωσε το μέγεθος των αδενοειδών εκβλαστήσεων ⁴⁵⁰.

η) *Στοματοφαρυγγικές ασκήσεις* - Το 2009, οι *Guimaraes και συν.* υποστήριξαν ότι οι στοματοφαρυγγικές ασκήσεις από ειδικούς λογοθεραπευτές μπορεί να αποτελούν μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μέτρια αποφρακτική υπνική άπνοια ⁴⁵¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΣΑΑΥ ΚΑΙ MMP-9

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΣΑΑΥ) προκαλεί διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία, που θεωρείται μια διαταραχή οξειδωτικού στρες. Τα τελευταία χρόνια έχει συνδεθεί με την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής, όπως η αυξημένη έκφραση των CD15, CD11c, CD11b, και CD64 στα λευκοκύτταρα, την αυξημένη προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, την μειωμένη διαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου και τελικά την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τον τραυματισμό των αγγείων^{249, 251,452}. Μάλιστα, η θεραπεία με nCPAP συνοδεύεται από μείωση της έκφρασης των CD15, CD11c ²⁴⁹.

10.1 Φλεγμονή και αθηροσκλήρυνση

Η αθηροσκλήρυνση δεν θεωρείται πλέον μια απλή συγκέντρωση λιπιδίων. Κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της κατέχει η συστηματική φλεγμονή στο τοίχωμα των αρτηριών που συνοδεύεται από την μετανάστευση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου, από την έναρξη μέχρι και την θρόμβωση. Τα τελευταία χρόνια είναι γνωστό ότι οι δείκτες φλεγμονής αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, ανεξάρτητα από την βλάβη που έχει υποστεί το μυοκάρδιο. Ένας τέτοιος προγνωστικός δείκτης είναι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) που αντανακλά χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Ειδικά, η CRP υψηλής ευαισθησίας αποτελεί μια σχετικά νέα μέθοδο εντοπισμού ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και άρα δρα συμπληρωματικά στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, εξηγείται επιδημιολογικά η σχέση μεταξύ της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων ^{293,316,453}.

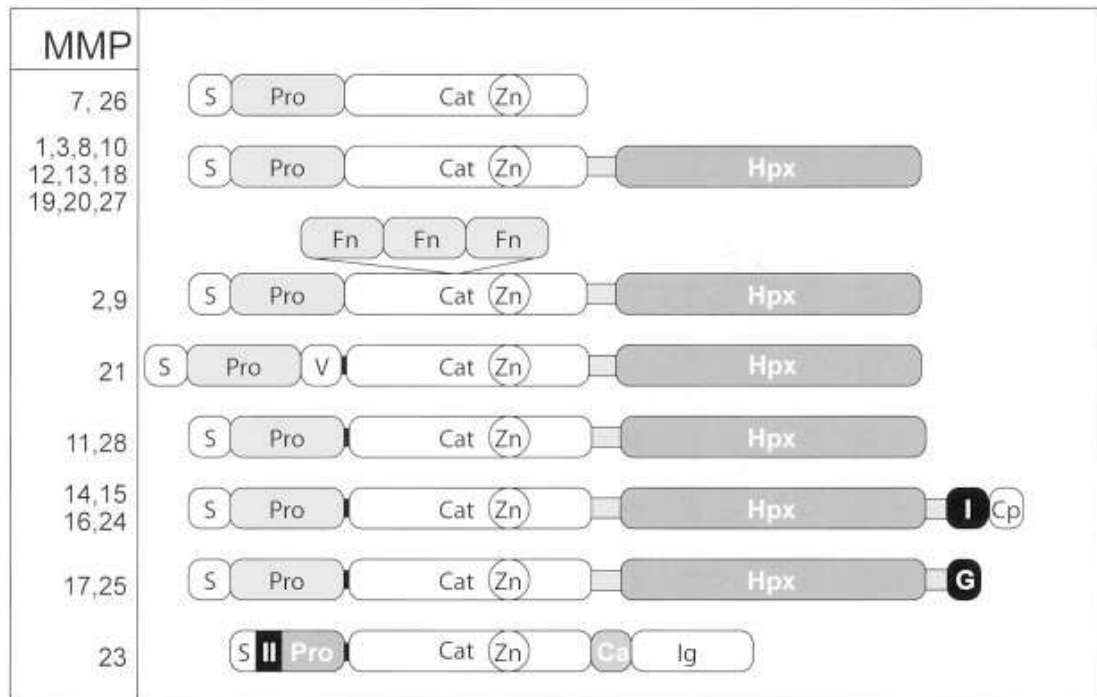
Το αγγειακό τοίχωμα συνεχώς αναδιαμορφώνεται ανάλογα με τις αιμοδυναμικές συνθήκες και τις παθολογικές καταστάσεις. Το ενδοθήλιο απελευθερώνει τοπικά δραστικούς μεσολαβητές, όπως είναι το μονοξείδιο του αζώτου και η ενδοθηλίνη που έχουν άμεση αγγειοδραστική δράση και αποτελούν απώτερους τροφικούς παράγοντες των λείων μυϊκών ινών. Ο αγγειακός τόνος και η ενδοτικότητα των αγγείων εξαρτάται από τις λείες μυϊκές ίνες. Οι τελευταίες όχι μόνο ελέγχουν τον μυϊκό τόνο των αγγείων, αλλά και συνθέτουν τα κύρια δομικά συστατικά του αγγειακού τοιχώματος όπως είναι το κολλαγόνο τύπου I, III, IV, V, η ελαστίνη, οι πρωτεογλυκάνες

και οι γλυκοπρωτεΐνες. Αυτά αλληλεπιδρούν για να σχηματίσουν ένα σύνθετο δίκτυο που δίνει την ελαστικότητα και τα φυσικά χαρακτηριστικά στα αιμοφόρα αγγεία. Όταν στο αγγείο επιδρούν συνεχείς μηχανικές καταπονήσεις, η δομική ακεραιότητα και οι φυσικές ιδιότητες της εξωκυττάριας ουσίας διαταράσσονται με αποτέλεσμα να προκαλείται εξασθένηση του τοιχώματος του αγγείου. Η σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας καθορίζει την ελαστικότητα των τοιχωμάτων των αγγείων και τα κυτταρικά συστατικά τους μέσω των αποθηκευμένων αυξητικών παραγόντων και την ενεργοποίηση αυτών από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs). Η εξωκυττάρια ουσία δεν αποτελεί απλά ένα χώρο αποθήκευσης, αλλά παίζει σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση των αγγείων (remodeling). Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, υπάρχουν δύο συστήματα που επικρατούν στην εξωκυττάρια ουσία και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, ώστε να υπάρχει ομοιοστάση στο αγγειακό τοίχωμα: το σύστημα των μεταλλοπρωτεϊνολυσών και το σύστημα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και της πλασμίνης.

10.2 Μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs)

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αποτελούν μια οικογένεια ενδοπρωτεϊνολυσών που στο μόριο τους έχουν ψευδάργυρο και συμμετέχουν στην αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας^{454,455}. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι MMPs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην μεταγραφή, στην ενεργοποίηση των πρόδρομων ζυμογόνων, στην αναστολή τους από ενδογενείς αναστολές^{454,455}. Όταν υπάρχει απορρύθμιση της λειτουργικότητάς τους, τότε εμφανίζονται διάφορες παθήσεις όπως η αρθρίτιδα, η αθηροσκλήρυνση, ο καρκίνος, τα ανευρύσματα, η νεφρίτιδα, τα έλκη των ιστών και η ίνωση⁴⁵⁶. Σημαντικό ρόλο στην αναστολή των MMPs κατέχουν οι ιστικοί αναστολές των μεταλλοπρωτεϊνολυσών (TIMPs) που με τον τρόπο αυτό συμμετέχουν στον έλεγχο της δραστηριότητας των MMP στους ιστούς τοπικά^{457,458}. Οι TIMPs είναι γλυκοπρωτεΐνες που έχουν μοριακό βάρος από 20-30 kDa. Στον άνθρωπο έχουν βρεθεί τέσσερα διαφορετικά γονίδια των TIMP. Οι MMPs και οι TIMPs παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανακατασκευή των αγγείων, στην ασταθή αθηρωματική πλάκα και στην αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί 24 διαφορετικές MMPs, από τις οποίες οι 23 στον άνθρωπο. Η γενική δομή τους περιλαμβάνει ένα σηματοδοτικό πεπτιδίο (signal peptide), ένα πρό-κύριο μέρος (prodomain), μια κύρια καταλυτική περιοχή (catalytic domain), μια συνδεσμική περιοχή (hinge region) και μια περιοχή αιμοπεξίνης (hemopexin domain) (**Εικόνα 25**).



Εικόνα 25. Απεικονίζεται η δομή των MMPs, όπου S: πεπτίδιο που τις σηματοδοτεί (signal peptide), Pro: προπεπτίδιο (propeptide), Cat: καταλυτική κύρια περιοχή (catalytic domain), Zn: ψευδάργυρος (active-site zinc), Hpx: αιμοπηξίνη (hemopexin), Fn: φιβρονεκτίνη (fibronectin), V: βιτρονεκτίνη (vitronectin), I: διαμεμβρανική περιοχή τύπου I, II: διαμεμβρανική περιοχή τύπου II, G: άγκιστρο GPI, Cp: κυτοπλασματική περιοχή, Ca: σύστοιχη περιοχή με την κυστεΐνη και Ig: περιοχή ως IgG. Μια έντονη μαύρη γραμμή απεικονίζει τον δεσμό μεταξύ του προπεπτιδίου και της καταλυτικής περιοχής.

Ανάλογα με την δομή, οι MMP αποτελούνται από τουλάχιστον 21 ένζυμα, τα οποία ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες: κολλαγενάσες (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), ζελατινάσες (MMP-2, MMP-9), στρομελυσίνες (MMP-3, MMP-10, MMP-11), μεμβρανικές μεταλλοπρωτεΐνάσες και μεταλλοπρωτεΐνάσες που δεν έχουν ταυτοποιηθεί (**Πίνακας 10**).

Οι MMP-9 ανήκουν στην κατηγορία των ζελατινασών Β, που διασπούν το μετουσιωμένο κολλαγόνο, τις ζελατίνες. Τα ένζυμα αυτά έχουν επιπλέον τρεις επαναλήψεις της φιβρονεκτίνης τύπου II που έχει ενσωματωθεί στην καταλυτική περιοχή, η οποία συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με την ζελατίνη, την ελαστίνη, την λαμινίνη και τα κολλαγόνα τύπου I και IV⁴⁶². Στην περιοχή σύνδεσης του Zn²⁺ περιέχεται μια ακολουθία, της οποίας οι τρεις ιστιδίνες είναι υπεύθυνες για την σταθεροποίηση του Zn²⁺ (AHEEXGHXXGXXH) (**Εικόνα 26**). Στον άνθρωπο το γονίδιο των MMP-9 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20q11.1-13.1.

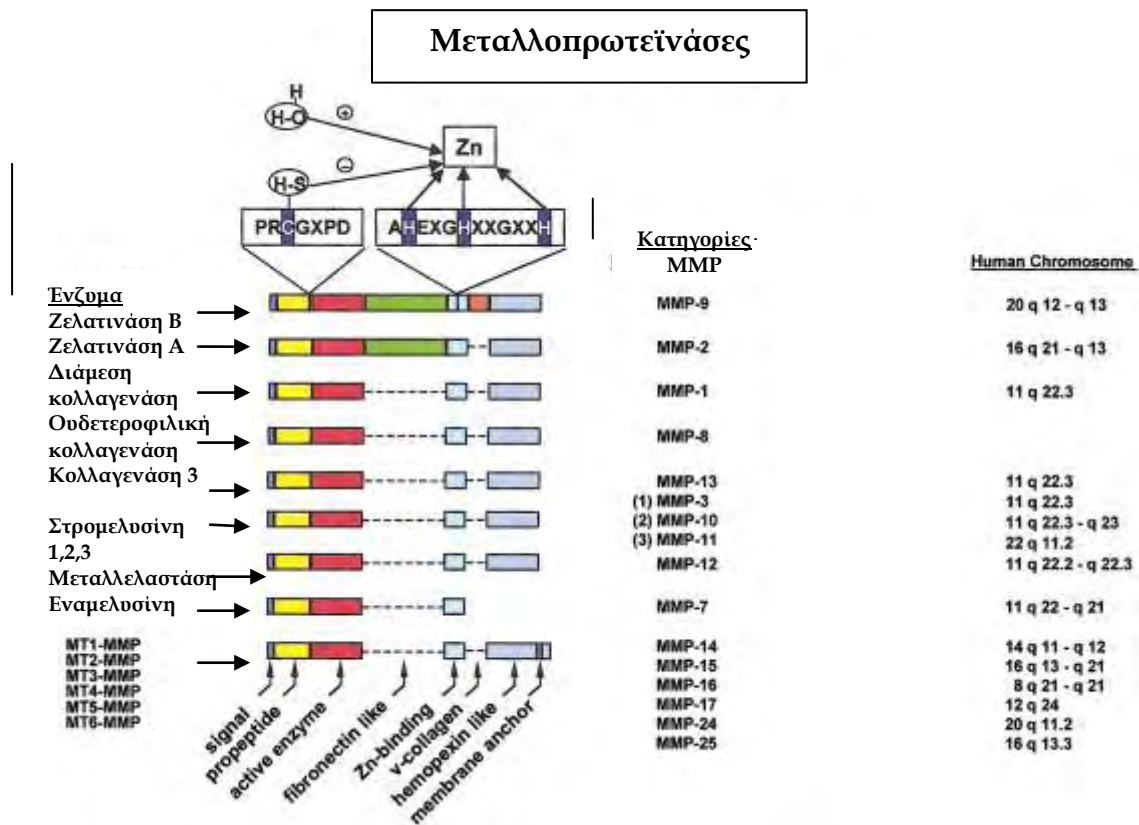
Οι MMP-9 συντίθενται ως προένζυμο (MB:92Kd) όπου η τέταρτη πρόσδεση του Zn²⁺ είναι με την σουφυδρυλομάδα (-SH) της κυστεΐνης της

Πίνακας 10. Ταξινόμηση MMPs με βάση το υπόστρωμα

MMPs	Συντομογραφία	Υπόστρωμα
Κολλαγενάσες: διάμεση ουδετεροφιλική κολλαγενάση-3	MMP-1 MMP-8 MMP-13	Κολλαγόνο τύπου I,II,III,VII,VIII,X
Ζελατινάσες ζελατινάση A ζελατινάση B	MMP-2 MMP-9	Ζελατίνη I,IV,V,X ελαστίνη, λαμινίνη
Στρομελυσίνες στρομελυσίνη-1 ματριλυσίνη στρομελυσίνη-2 στρομελυσίνη-3 μεταλλοελαστάση	MMP-3 MMP-7 MMP-10 MMP-11 MMP-12	Κολλαγόνο τύπου III,IV,IX,X,ζελατίνη,ινοσυνδετί νη, λαμινίνη, προ-MMP-1 Ζελατίνη, ινοσυνδετίνη, προMMP-1 Κολλαγόνο τύπου III,IV,IX,X,ζελατίνη, λαμινίνη, προ-MMP-1, πρωτεογλυκάνη
Μεμβρανικού τύπου MT1 MT2 MT3 MT4	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17	προ-MMP-2,ζελατίνη και κολλαγόνα προ-MMP-2 προ-MMP-2 άγνωστα
Χωρίς ταυτοποίηση Κολλαγενάση του Xenopus εναμελυσίνη	MMP-18/19 MMP-20 MMP-23/24	άγνωστα άγνωστα άγνωστα

ακολουθίας PRCGXPD του προπεπτιδίου. Κατά την ενεργοποίηση των MMP-9, το προπεπτίδιο αποκόπτεται. Η ενεργοποίησή τους γίνεται από τις πρωτεάσες όπως πρωτεάσες σερίνης-θρυψίνης, την καλικρεΐνη ιστού, την καθεψίνη G, την χυμάση του σιτευτικού κυττάρου και την ουδετεροφιλική ελαστάση που βρίσκεται στα αζουροφιλικά κοκκία των ουδετερόφιλων. Οι MMPs μπορούν να ενεργοποιηθούν η μία την άλλη, έχοντας σαν αποτέλεσμα την δημιουργία μιας αλυσίδας ενεργοποίησης. Πιθανόν, η MMP-3 να είναι ο πιο αποτελεσματικός ενεργοποιητής των MMP-9. Εκτός από τα ουδετερόφιλα οι MMP-9 εκκρίνονται και από άλλα κύτταρα όπως μακροφάγα, ινοβλάστες, οστεοκλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και καρκινικά κύτταρα. Μετά την ενεργοποίηση και την έκκριση των MMP-9, η δράση τους ρυθμίζεται από τον αναστολέα *α2-μακροσφαιρίνη*, που βρίσκεται στον ορό, δεσμεύει την ενεργή

μορφή των MMP-9 και τις απομακρύνει μέσω υποδοχέων. Επίσης, σημαντική συγγένεια με τις MMP-9 έχει η TIMP-1, ενώ οι TIMP-2 και TIMP-3 συνδέονται με χαμηλότερη συγγένεια ⁴⁶³.



Εικόνα 26.

Η δομή των MMP-9 σε σχέση με τα άλλα μέλη της οικογένειας των MMPs. όπου signal: πεπτίδιο που τις σηματοδοτεί, propeptide: προπεπτίδιο, active enzyme: ενεργό ένζυμο, fibronectin like: φιβρονεκτίνη, Zn-binding: θέση ένωσης με τον ψευδάργυρο, v-collagen: βιτρονεκτίνη, hemopexin like: αιμοπεξίνη, membrane anchor: άγκιστρο μεμβράνης.

Οι MMP-9 παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες όπως είναι:

1. η μετανάστευση του κυττάρου,
2. η σύνθεση του τμήματος που μοιάζει με την αγγειοστατίνη (angiostatin-like fragment),
3. η παραγωγή του τμήματος που μοιάζει με την ενδοστατίνη (endostatin-like fragment),
4. η προσκόλληση με το κολλαγόνο (affinity)

5. η αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας (degradation),
6. η αναδιαμόρφωση του αγγείου,
7. αντιφλεγμονώδης δράση,
8. προφλεγμονώδης δράση,
9. μειωμένη απόκριση της ιντερλευκίνης 2 (IL-2),

10.3 Μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και ΣΑΑΥ

Τα επίπεδα των MMP-9 στο πλάσμα συσχετίζονται με τους δείκτες της συστηματικής φλεγμονής, όπως είναι η CRP ^{464,465}. Η μετρούμενη με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας CRP αποτελεί γνωστό συμπληρωματικό δείκτη πρόληψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ³¹⁶. Μελέτες σε ενήλικες που πάσχουν από υπνική άπνοια έχουν συνδέσει τα επίπεδα της CRP και των MMP-9 στον ορό με τη σοβαρότητα της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο και με το βαθμό της εναπόθεσης λίπους ⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁹. Επιπλέον, απομονώθηκαν μονοκύτταρα που παράγαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μεταλλοπρωτεϊνών-9 (MMP-9) σε ενήλικες με σοβαρό ΣΑΑΥ συγκριτικά με τα μονοκύτταρα της ομάδας ελέγχου ⁴⁷⁰. Με τον τρόπο αυτό αποδεικνύεται ότι το ΣΑΑΥ με το επερχόμενο στρες από την υποξαιμία ενεργοποιεί την έκκριση των φλεγμονωδών παραγόντων από τα μονοκύτταρα. Η μακροχρόνια θεραπεία της άπνοιας του ύπνου με ρινικό CPAP μειώνει τα επίπεδα στον ορό των MMP-9 και την παραγωγή τους από τα μονοκύτταρα ^{468,470}.

Δεν έχουν δημοσιευθεί μελέτες που να αξιολογούν τις συγκεντρώσεις των MMP-9 του πλάσματος σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Σε μελέτη των *Nomoto και συν.* ⁴⁶⁵ βρέθηκε ότι η υψηλής ευαισθησίας CRP καθώς και οι MMP-9 ήταν σημαντικά υψηλότερες στα άτομα που έπασχαν από στεφανιαία νόσο. Σε μια μελέτη των *Tauman και συν.* ¹⁹¹ τα επίπεδα πλάσματος της CRP ήταν αυξημένα μεταξύ μερικών παιδιών με ΣΑΑΥ και συσχετίστηκαν με τον δείκτη αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ΑΗΙ, την χαμηλότερη τιμή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και τις αφυπνίσεις. Οι αλλαγές αυτές ήταν ιδιαίτερα σημαντικές για τα παιδιά που παρουσίαζαν υπνηλία ή προβλήματα συμπεριφοράς. Η διαλείπουσα υποξαιμία και ο κατακερματισμός του ύπνου που χαρακτηρίζουν το ΣΑΑΥ μπορεί να αποτελούν τη βάση για φλεγμονώδεις αντιδράσεις, που τελικά να οδηγούν σε καρδιαγγειακές διαταραχές, γνωστικά και συμπεριφορικά προβλήματα. Ωστόσο, η παρουσία συσχέτισης μεταξύ της σοβαρότητας της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου και της CRP κατά την παιδική ηλικία μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα της μελέτης ^{191,366,471-474}. Είναι γνωστό ότι τα παιδιά με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο από την Ελλάδα και από την Αυστραλία, έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις CRP στον ορό συγκριτικά με τα παιδιά που προέρχονται από τις ΗΠΑ με ίδιας βαρύτητας ΣΑΑΥ ^{191,313-315}.

Έτσι, στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί εάν η σοβαρότητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (ΣΑΑΥ), οι πρωινές συγκεντρώσεις πλάσματος της CRP και ο βαθμός παχυσαρκίας σχετίζονται σημαντικά με τα πρωινά επίπεδα των MMP-9 στο πλάσμα σε παιδιά με ΣΑΑΥ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη έλαβαν μέρος παιδιά ηλικίας 2 με 14 ετών που προσήλθαν στο Εργαστήριο Μελέτης Ύπνου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για διερεύνηση και αντιμετώπιση διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο (καθ'έξιν ροχαλητό, άπνοιες, εργώδη αναπνοή). Τα παιδιά αυτά υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και βρέθηκαν να έχουν ΣΑΑΥ. Ως ΣΑΑΥ ορίστηκε η παρουσία ροχαλητού με δείκτη αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας (ΑΗΙ) ≥ 1 επεισόδιο/ώρα. Τα παιδιά με υπερτροφικές αμυγδαλές αλλά χωρίς ροχαλητό, τα οποία υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ώστε να αποκλειστεί το ΣΑΑΥ και είχαν ΑΗΙ < 1 επεισόδιο/ώρα περιελήφθησαν στη μελέτη ως μάρτυρες. Η μελέτη διήρκεσε από τον Φεβρουάριο του 2007 έως τον Ιούλιο του 2010.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν:

1. συμπτώματα ή σημεία οξείας / χρόνιας φλεγμονής,
2. ιστορικό νευρομυϊκών ή γενετικών διαταραχών,
3. χρήση κορτικοστεροειδών ή τροποποιητών των λευκοτριενίων.

Αρχικά, ελήφθη η συγκατάθεση των γονιών των παιδιών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Κατά την μελέτη πραγματοποιήθηκε λεπτομερής κλινική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων της μέτρησης του βάρους σώματος και του ύψους σε όρθια θέση. Επίσης, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΒΜΙ) σύμφωνα με το τύπο $BMI = \text{βάρους σώματος (kg)} / \text{ύψους}^2 (\text{m}^2)$ και το z-score του ΒΜΙ. Ως παχυσαρκία ορίστηκε το z-score που ήταν μεγαλύτερο από 1,645⁴⁷⁴. Παχυσαρκο θεωρείται το παιδί που βρίσκεται σε μεγαλύτερη από την 95^η ΕΘ του ΒΜΙ για την ηλικία του, ενώ σε κίνδυνο για παχυσαρκία όταν βρίσκεται σε μεγαλύτερη από την 85^η ΕΘ⁴⁷⁴. Στον **πίνακα 11** φαίνεται η θρεπτική κατάσταση των μεγαλύτερων παιδιών ανάλογα με το ΒΜΙ τους. Ο ΒΜΙ είναι ένας χρήσιμος δείκτης διότι τόσο το ροχαλητό όσο και το ΣΑΑΥ είναι συχνότερο σε άτομα με τιμές ΒΜΙ $> 25,1$ ⁴⁹⁵.

Επιπλέον, έγινε καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και ελήφθησαν τρεις συνεχόμενες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πριν την έναρξη και μετά το πέρας της μελέτης. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε 3 φορές σε κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη, στο δεξιό άνω άκρο. Προ της μέτρησης, το παιδί έπρεπε να παραμείνει ήρεμο τουλάχιστον για 10 λεπτά, με ταυτόχρονη υποστήριξη της πλάτης του και τον δεξιό πήχη στο ύψος και στο επίπεδο της καρδιάς. Για τον έλεγχο της επίδρασης του φύλου, της ηλικίας και του ύψους στην αρτηριακή πίεση, χρησιμοποιήθηκε ένας δείκτης αρτηριακής πίεσης. Ο

δείκτης υπολογίστηκε ως εξής: μέσος όρος πίεσης- πίεση της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης) x 100/πίεση της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης ²⁷⁵ . Σε πρόσφατες μελέτες σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και οι ερευνητές ήταν σε θέση να επιδείξουν αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης ^{268,271}. Λόγω αυτού του γεγονότος στην τρέχουσα μελέτη υπολογίστηκαν οι μέσοι όροι των απογευματινών και πρωινών μετρήσεων πίεσης.

Στην συνέχεια, συμπληρώθηκε το κατάλληλο ερωτηματολόγιο με την βοήθεια των γονιών. Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με ναι ή όχι ή με επιλογή από κλίμακα δύο ή τεσσάρων βαθμίδων. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία του παιδιού, ατομικό ιστορικό με έμφαση σε προηγούμενο ιστορικό νόσησης του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού, ερωτήσεις σχετικά με την ποιότητα του ύπνου του παιδιού, την συμπεριφορά του παιδιού, την κλινική εξέταση, το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών που βαθμολογήθηκε από 0 έως 4+, την ύπαρξη ή όχι θολωτής υπερώας, την ύπαρξη ή όχι στοματικής αναπνοής, το χρόνο διάρκειας των συμπτωμάτων και το οικογενειακό ιστορικό. Επίσης, στα παιδιά έγινε πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων ρινοφάρυγγα, προκειμένου να αποκλεισθούν τυχόν αδενοειδείς εκβλαστήσεις.

Πίνακας 11 : Θρεπτική κατάσταση ατόμων ανάλογα με το BMI (kg/m²)

Κατάσταση θρέψης	BMI
Υποθρεψία βαθμού 1	<16
Υποθρεψία βαθμού 2	16-17,9
Λειπό άτομο	18-19,9
Κανονικό άτομο	20-25
Παχύ άτομο	25,1-26,9
Παχυσαρκία βαθμού 1	27-29,9
Παχυσαρκία βαθμού 2	30-40
Παχυσαρκία βαθμού 3	>40

2.2 Ερωτηματολόγιο

Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε είχε ως εξής:

Μελέτη:

Ονοματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Τηλ:

Ημερομηνία:

1. Δημογραφικά στοιχεία

2. Ημερομηνία τέλεσης της μελέτης:
3. Ημερομηνία γέννησης:
4. Ηλικία:
5. Φύλο : 1. άρρεν 2. θήλυ

2. Ατομικό Ιστορικό

1. Διάγνωση βρογχιολίτιδας, συριγμού, βρογχικού άσθματος από ειδικό:

1.Ναι 2.Όχι

2. Χρήση βρογχοδιασταλτικών τώρα ή στο παρελθόν:

1.Ναι 2.Όχι

3. Βήχας διάρκειας > 10 ημερών που συνόδευε κρυολόγημα:

1.Ναι 2.Όχι

4. Ιστορικό εκζέματος:

1.Ναι 2.Όχι

5. Ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας επιβεβαιωμένη, από ειδικό:

1.Ναι 2.Όχι

6. Ιστορικό υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων, επιβεβαιωμένη από ειδικό:

1.Ναι 2.Όχι

7. Ρινική συμφόρηση για τουλάχιστον ένα μήνα τον τελευταίο χρόνο:

1.Ναι 2.Όχι

8. Ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας, επιβεβαιωμένη από ειδικό:

1.Ναι 2.Όχι

9. Στοματική αναπνοή κατά την διάρκεια της ημέρας:

1. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) 2. Όχι (λιγότερο συχνά)
Αν ναι για πόσους μήνες/έτη

10. Στοματική αναπνοή κατά την διάρκεια της νύχτας:
1. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) 2. Όχι (λιγότερο συχνά)
- Αν ναι για πόσους μήνες/έτη
11. Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών, διαγνωσμένη από ειδικό:
- 1.Ναι 2.Όχι
12. Αδενοτομή:
- 1.Ναι 2.Όχι
13. Αμυγδαλεκτομή:
- 1.Ναι 2.Όχι
14. Παθητικό κάπνισμα:
- 1.Ναι 2.Όχι
15. Ιστορικό χρόνιων νευρομυϊκών παθήσεων (όπως μυϊκή δυστροφία, επιληψία, εγκεφαλική παράλυση, Arnold-Chiari κλπ):
- 1.Ναι 2.Όχι
16. Ιστορικό συνδρόμων που περιλαμβάνουν κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (όπως Σύνδρομο Down κ.α.):
- 1.Ναι 2.Όχι
17. Πόσες φορές έχει διαγνωσθεί ρινίτιδα στο παιδί, το τελευταίο τρίμηνο
-
18. Πόσες φορές έχει διαγνωσθεί ωτίτιδα στο παιδί, το τελευταίο τρίμηνο:
-
19. Πόσες φορές έχει διαγνωσθεί αμυγδαλίτιδα στο παιδί, το τελευταίο τρίμηνο:
-
20. Πόσες φορές έχει διαγνωσθεί βρογχίτιδα στο παιδί, το τελευταίο τρίμηνο:
-
21. Χρόνιο νόσημα του αναπνευστικού εκτός του άσθματος (π.χ. βρογχοπνευμονική δυσπλασία, κυστική ίνωση κλπ):
-
22. Προβλήματα ομιλίας (εκτίμηση γονιών):
- 1.Ναι 2.Όχι

- | | | |
|---|-------|-------|
| 23. Προβλήματα ομιλίας (εκτίμηση ειδικού): | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 24. Καθυστέρηση στην ανάπτυξη (εκτίμηση γονιών): | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 25. Καθυστέρηση στην ανάπτυξη (εκτίμηση ειδικού): | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 26. Προβλήματα ακοής : | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 27. Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες (>3/6 μηνο ή > 6/χρόνο): | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 28. Λαμβάνει το παιδί φαρμακευτική αγωγή; | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 29. Υπάρχει κάποιο άλλο ιατρικό πρόβλημα; | 1.Ναι | 2.Όχι |

Προσδιορίστε:

3. Οικογενειακό ιστορικό

- | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|
| 30. Ροχαλίζει ο πατέρας; | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 31. Ροχαλίζει η μητέρα; | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 32. Ροχαλίζει ο πατρικός παππούς; | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 33. Ροχαλίζει η πατρική γιαγιά; | 1.Ναι | 2.Όχι |
| 34. Ροχαλίζει ο μητρικός παππούς; | 1.Ναι | 2.Όχι |

35. Ροχαλίζει η μητρική γιαγιά;	1.Ναι	2.Όχι
36. Ροχαλίζουν τα αδέρφια;	1.Ναι	2.Όχι
37. Πατέρας: υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό);	1.Ναι	2.Όχι
38. Μητέρα: υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό);	1.Ναι	2.Όχι
39. Αδέρφια: υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό);	1.Ναι	2.Όχι
40. Πατρικός παππούς: υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό);	1.Ναι	2.Όχι
41. Πατρική γιαγιά: υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό);	1.Ναι	2.Όχι
42. Μητρικός παππούς: υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό);	1.Ναι	2.Όχι
43. Μητρική γιαγιά: υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό);	1.Ναι	2.Όχι
44. Πατέρας: έχει υποβληθεί σε αδενοτομή;	1.Ναι	2.Όχι
45. Μητέρα: έχει υποβληθεί σε αδενοτομή;	1.Ναι	2.Όχι
46. Αδέρφια: έχουν υποβληθεί σε αδενοτομή;	1.Ναι	2.Όχι
47. Πατέρας: έχει υποβληθεί σε αμυγδαλεκτομή;	1.Ναι	2.Όχι

48. Μητέρα: έχει υποβληθεί σε αμυγδαλεκτομή; 1.Ναι 2.Όχι
49. Αδέλφια: έχουν υποβληθεί σε αμυγδαλεκτομή; 1.Ναι 2.Όχι
50. Πατέρας: έχει ιστορικό βρογχικού άσθματος; 1.Ναι 2.Όχι
51. Μητέρα: έχει ιστορικό βρογχικού άσθματος; 1.Ναι 2.Όχι
52. Αδέλφια: έχει ιστορικό βρογχικού άσθματος; 1.Ναι 2.Όχι
53. Πατρικός παππούς: έχει ιστορικό βρογχικού άσθματος; 1.Ναι 2.Όχι
54. Πατρική γιαγιά: έχει ιστορικό βρογχικού άσθματος; 1.Ναι 2.Όχι
55. Μητρικός παππούς: έχει ιστορικό βρογχικού άσθματος; 1.Ναι 2.Όχι
56. Μητρική γιαγιά: έχει ιστορικό βρογχικού άσθματος; 1.Ναι 2.Όχι
57. Πατέρας: έχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας; 1.Ναι 2.Όχι
58. Μητέρα: έχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας; 1.Ναι 2.Όχι
59. Αδέλφια: έχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας; 1.Ναι 2.Όχι
60. Πατρικός παππούς: έχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας; 1.Ναι 2.Όχι

61. Πατρική γιαγιά: έχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας;
1.Ναι 2.Όχι
62. Μητρικός παππούς: έχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας;
1.Ναι 2.Όχι
63. Μητρική γιαγιά: έχει ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας;
1.Ναι 2.Όχι
64. Πατέρας: έχει υποβληθεί σε χειρουργείο για σκολίωση ρινικού διαφράγματος;
1.Ναι 2.Όχι
65. Μητέρα: έχει υποβληθεί σε χειρουργείο για σκολίωση ρινικού διαφράγματος;
1.Ναι 2.Όχι
66. Αδέλφια: έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο για σκολίωση ρινικού διαφράγματος;
1.Ναι 2.Όχι
67. Πατρικός παππούς: έχει υποβληθεί σε χειρουργείο για σκολίωση ρινικού διαφράγματος;
1.Ναι 2.Όχι
68. Πατρική γιαγιά: έχει υποβληθεί σε χειρουργείο για σκολίωση ρινικού διαφράγματος;
1.Ναι 2.Όχι
69. Μητρικός παππούς: έχει υποβληθεί σε χειρουργείο για σκολίωση ρινικού διαφράγματος;
1.Ναι 2.Όχι
70. Μητρική γιαγιά: έχει υποβληθεί σε χειρουργείο για σκολίωση ρινικού διαφράγματος;
1.Ναι 2.Όχι

4. Εκτίμηση Κινδύνου για ΣΑΑΥ

71. Έχει το παιδί δυσκολία στην αναπνοή όταν κοιμάται;

- 0: ποτέ,
- 1: όταν κρυώνει,
- 2: τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα,
- 3: κάθε βράδυ

72. Σταματά να αναπνέει το παιδί στον ύπνο για λίγα δευτερόλεπτα;

1.Ναι 2.Όχι

73. Χρειάστηκε ποτέ να δώσετε στο παιδί ερεθίσματα για να δείτε αν αναπνέει;

1.Ναι 2.Όχι

74. Ροχαλίζει το παιδί στον ύπνο;

- 0= ποτέ
- 1= με κρυολόγημα ή < από μια φορά την εβδομάδα
- 2= τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα
- 3=κάθε βράδυ

75. Αν εργώδης αναπνοή (71)= 2ή3, άπνοια(72)=1, το ροχαλητό(74)=2ή 3:
Από ποιά ηλικία ξεκίνησαν τα συμπτώματα;.....

76. Διάρκεια των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο:.....

77. Δείκτης ΣΑΑΥ=[1,42×(N⁶⁶)]+[1,41×(N⁶⁷)]+[0,71×(N⁶⁸)]-
3,83=.....

78. Εκτίμηση κινδύνου ΣΑΑΥ:

- 1. Δείκτης ΣΑΑΥ >3,5: υψηλός κίνδυνος
- 2. Δείκτης ΣΑΑΥ <3,5: ενδιάμεσος κίνδυνος
- 3. Δείκτης ΣΑΑΥ <-1: χαμηλός κίνδυνος

5. Συμπτώματα και σημεία σχετικά με το ΣΑΑΥ

79. Έχει το παιδί ανήσυχο ύπνο(στριφογουρίζει στο κρεβάτι);

- 1.Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα)
- 2.Όχι (< μια φορά την εβδομάδα)

80. Αφυπνίσεις: 1.Ναι 2.Όχι
81. Εφιάλτες: 1.Ναι 2.Όχι
82. Έντονη εφίδρωση κατά την διάρκεια του ύπνου:
1.Ναι 2.Όχι
83. Παρατηρήσατε κυάνωση (μπλε ή βυссινί χείλη) κατά την διάρκεια του ύπνου;
1.Ναι 2.Όχι
84. Ναυτία/εμετός στο πρωινό ξύπνημα:
1.Ναι(τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα)
2.Όχι (< μία φορά την εβδομάδα)
85. Πρωινή κεφαλαλγία:
1.Ναι(τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα)
2.Όχι (< μία φορά την εβδομάδα)
86. Σας έχει ενημερώσει ο δάσκαλος ότι το παιδί έχει σημαντικές δυσκολίες με ένα ή περισσότερα μαθήματα;
1.Ναι 2.Όχι
87. Διάσπαση προσοχής στο σπίτι (σύμφωνα με την γνώμη των γονέων):
1.Ναι 2.Όχι
88. Υπερκινητικότητα στο σχολείο (σύμφωνα με την γνώμη του δασκάλου):
1.Ναι 2.Όχι
89. Υπερκινητικότητα στο σπίτι (σύμφωνα με την γνώμη των γονέων):
1.Ναι 2.Όχι
90. Σας έχει ενημερώσει ο δάσκαλος ότι το παιδί είναι νυσταγμένο στο σχολείο;
1.Ναι 2.Όχι
91. Έχετε διαπιστώσει εσείς ότι το παιδί σας είναι νυσταγμένο στη διάρκεια της ημέρας;
1.Ναι 2.Όχι

92. Έχετε διαπιστώσει ότι το παιδί σας αποκοιμάται, ενώ παρακολουθεί τηλεόραση στη διάρκεια της ημέρας;

1.Ναι 2.Όχι

93. Συνολική διάρκεια ύπνου, κατά την διάρκεια της νύχτας σε ώρες:

.....

94. Συνολικός χρόνος ύπνου, κατά την διάρκεια της ημέρας σε ώρες:

.....

95. Ιστορικό νυχτερινής ενούρησης:

0=ποτέ

1=λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα

2= τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα

3= κάθε βράδυ

Μέχρι ποιά ηλικία;

96. Μειωμένη όρεξη:

1.Ναι 2.Όχι

97. Μνήμη - Μαθησιακές δυσκολίες:

1.Ναι 2.Όχι

6. Φυσική Εξέταση

98. Βάρος σώματος (κιλά)

99. Ύψος σώματος (εκατοστά)

100. Δείκτης μάζας σώματος (kg/m²).....

101. Ρινική συμφόρηση 1.Ναι 2.Όχι

102. Στοματική αναπνοή 1.Ναι 2.Όχι

103. Θολωτή υπερώα 1.Ναι 2.Όχι

104. Μέγεθος αμυγδαλών

Όπου:

0+1: Φυσιολογικό μέγεθος, οι αμυγδαλές βρίσκονται μέσα στους αμυγδαλικούς βόθρους χωρίς να περιορίζουν το μέγεθος του αεραγωγού (0) ή βρίσκονται μόλις έξω από τις κρύπτες και περιορίζουν λιγότερο από το 25% του εύρους του αεραγωγού (+1).

+2: Φυσιολογικό μέγεθος, οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού κατά 25-50%.

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

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

- 105. Εκτίμηση από ορθοδοντικό- κεφαλομετρία
- 106. Καρδιολογική εκτίμηση: Ηλεκτροκαρδιογράφημα/ Υπέρηχο-καρδιογράφημα
- 107. Αρτηριακή πίεση- Κατά την διάρκεια της εγρήγορσης
- 108. Αρτηριακή πίεση- Κατά την αφύπνιση
- 109. Ερμηνεία μελέτης ύπνου
- 110. Πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων ρινοφάρυγγα

7. Έλεγχος κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

111. Είχε ποτέ το παιδί σας συρίττουσα αναπνοή (βράσιμο, σφύριγμα, χουρχουρητό) στο στήθος οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν;

1.Ναι 2.Όχι

Αν όχι προχωρήστε κατευθείαν στην ερώτηση 116.

112. Είχε το παιδί σας συρίττουσα αναπνοή (βράσιμο, σφύριγμα, χουρχουρητό) στο στήθος τους τελευταίους 12 μήνες;

1.Ναι 2.Όχι

Αν όχι, προχωρήστε κατευθείαν στην ερώτηση 116.

113. Πόσα επεισόδια συρίττουσας αναπνοής (βράσιμο, σφύριγμα, χουρχουρητό) στο στήθος είχε το παιδί σας τους τελευταίους 12 μήνες;

- α) κανένα
- β) 1-3
- γ) 4-12
- δ) >12

114. Τους τελευταίους 12 μήνες, πόσο συχνά κατά μέσο όρο, ο ύπνος του παιδιού διαταράσσονταν από το βράσιμο;

- α) δεν ξυπνά ποτέ με βράσιμο
- β) ξυπνά λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα
- γ) μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα

115. Τους τελευταίους 12 μήνες, ήταν ποτέ το βράσιμο τόσο βαρύ, ώστε να περιορίσει τον λόγο του παιδιού σας σε μία-δύο λέξεις, στο μεσοδιάστημα μεταξύ δύο αναπνοών;

1.Ναι 2.Όχι

116. Είχε ποτέ το παιδί σας άσθμα;

1.Ναι 2.Όχι

117. Τους τελευταίους 12 μήνες, είχε ποτέ το παιδί σας, βράσιμο κατά την διάρκεια ή μετά από άσκηση;

1.Ναι 2.Όχι

118. Τους τελευταίους 12 μήνες, είχε ποτέ το παιδί σας ξηρό βήχα που συνόδευε κρυολόγημα ή λοίμωξη του αναπνευστικού;

1.Ναι 2.Όχι

119. Είχε παρουσιάσει το παιδί στο παρελθόν συρίττουσα αναπνοή ή βράσιμο στο θώρακα χωρίς να έχει κρυολόγημα ή πυρετό;

1.Ναι 2.Όχι

120. Πόσα επεισόδια συρίττουσας αναπνοής (βράσιμο ή σφύριγμα ή χουρχουρητό) είχε το παιδί σας, πριν την ηλικία των 3 ετών;

- α) κανένα
- β) 1-3
- γ) 4-12
- δ) >12

8. Έλεγχος του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

121. Είχε ποτέ το παιδί σας προβλήματα όπως φτάρνισμα ή απόφραξη της μύτης σε περιόδους που δεν έχει κρυολόγημα ή γρίπη;

1.Ναι 2.Όχι

Αν όχι προχωρήστε κατευθείαν στην ερώτηση 126.

122. Τους τελευταίους 12 μήνες, είχε ποτέ το παιδί σας φτάρνισμα ή απόφραξη της μύτης σε περιόδους που δεν έχει κρυολόγημα ή γρίπη;

1.Ναι 2.Όχι

123. Τους τελευταίους 12 μήνες, τα προβλήματα από την μύτη του παιδιού συνοδεύονταν από κνησμώδη μάτια που τρέχουν;

1.Ναι 2.Όχι

124. Ποιό μήνα του προηγούμενου έτους εμφανίσθηκαν τα προβλήματα από την μύτη του παιδιού;

.....

125. Τους τελευταίους 12 μήνες, τα προβλήματα από την μύτη του παιδιού κατά πόσο επηρέασαν τις δραστηριότητές του;

α) καθόλου

β) λίγο

γ) αρκετά

δ) πολύ

126. Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική ρινίτιδα;

1.Ναι

2.Όχι

3.Δεν ξέρω

2.3 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου έγινε σε όλα τα παιδιά κατά την διάρκεια της νύχτας στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τα παιδιά συνοδεύονταν από έναν γονέα. Η όλη μελέτη επιβλέπονταν από εξειδικευμένο ιατρό καθόλη την διάρκεια της νύχτας. Οι ακόλουθες παράμετροι μετρήθηκαν και καταγράφηκαν από υπολογιστικό σύστημα (Alice 3, Health dyne, Marietta, GA) κατά την διάρκεια της μελέτης:

1. το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (C3/A2, C4/A1, O1/A2),
2. το ηλεκτροοφθαλμογράφημα δεξιά και αριστερά (HOG),
3. το υπογενειδίο και κνημιαίο ηλεκτρομυογράφημα (HMG),
4. η θέση του σώματος,
5. το ηλεκτροκαρδιογράφημα,
6. οι κινήσεις των τοιχωμάτων του θώρακα και της κοιλιάς με την χρήση πιεζοηλεκτρικών αισθητήρων,
7. η καταγραφή της ροής του αέρα από το στόμα και την μύτη με την χρήση τρισκελούς θερμίστορα και
8. ο κορεσμός οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης.

Η ώρα του ύπνου και της αφύπνισης καθορίσθηκε από τις συνήθειες των παιδιών και η πολυκαταγραφική μελέτη τερματίσθηκε μετά την τελική αφύπνιση. Ο συνολικός χρόνος ύπνου μετρήθηκε με βάση τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα και την αναφορά. Οι αφυπνίσεις

βαθμολογήθηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου ³⁶⁶.

Ως αποφρακτική άπνοια ορίστηκε μια πτώση μεγαλύτερη από το 90% του πλάτους του σήματος της ροής του αέρα σε σχέση με την αρχική τιμή πριν από την εκδήλωση της άπνοιας, η οποία διαρκούσε τουλάχιστον 2 κύκλους αναπνοών και συνοδεύονταν από συνεχιζόμενη ή αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια (κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος) ³⁶⁶.

Ως μεικτή άπνοια ορίστηκε η άπνοια η οποία εν μέρει συνδέονταν με την απουσία προσπάθειας εισπνοής και με αναπνευστική προσπάθεια.

Ως υπόπνοια χαρακτηρίστηκε το επεισόδιο όταν παρατηρούνταν μία πτώση στο πλάτος του σήματος της ροής του αέρα τουλάχιστον κατά 50% σε σύγκριση με την τιμή πριν το επεισόδιο, με διάρκεια τουλάχιστον 2 κύκλους αναπνοών και το οποίο σχετιζόταν με αφύπνιση ή με αποκορεσμό τουλάχιστον κατά 3% ³⁶⁶.

Ο δείκτης αποφρακτικών άπνοιών ορίστηκε ως ο μέσος αριθμός των αποφρακτικών και μεικτών άπνοιών ανά ώρα ύπνου.

Ο δείκτης αποφρακτικών άπνοιών-υποπνοιών ορίστηκε ως ο μέσος αριθμός των αποφρακτικών και μεικτών άπνοιών και αποφρακτικών υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

Ο δείκτης αποκορεσμών ορίστηκε ως ο μέσος αριθμός των αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 3%.

Επίσης καταγράφηκε το ελάχιστο SpO₂ και υπολογίστηκε το ποσοστό ύπνου με SpO₂ μικρότερο από 95%.

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ τέθηκε όταν υπήρχαν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Δείκτης αποφρακτικών άπνοιών-υποπνοιών μεγαλύτερος από 5 επεισόδια/ώρα,
- Παρουσία καθ'έξιν ροχαλητού ή άλλων νυκτερινών συμπτωμάτων συμβατών με ΣΑΑΥ.

2.4. Μέτρηση των MMP-9 του πλάσματος, της CRP και ανάλυση των δεδομένων

Η φλεβοκέντηση ολοκληρώθηκε το πρωί μετά από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν σε σωληνάρια με ηπαρίνη και αμέσως φυγοκεντρήθηκαν. Μέρος του φυγοκεντρημένου υπερκείμενου ορού (πλάσμα χωρίς αιμοπετάλια) κατανεμήθηκε σε σωληνάρια και καταψύχθηκε στους -70°C για μέτρηση των συγκεντρώσεων των MMP-9 αργότερα, ενώ το υπόλοιπο του δείγματος χρησιμοποιήθηκε άμεσα για τον προσδιορισμό των επιπέδων της CRP.

Για την ποσοτική μέτρηση των επιπέδων της CRP, χρησιμοποιήθηκε η ανοσονεφελομετρική μέθοδος υψηλής ευαισθησίας, με κατώτερο όριο ανίχνευσης $0,0175 \text{ mg/dL}$ (N High Sensitivity CRP, Dade Behring, Marburg, Germany). Οι συγκεντρώσεις των MMP-9 μετρήθηκαν με την μέθοδο της ELISA στερεάς φάσης (Quantikine MMP-9 Immunoassay; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN). Κατώτερο όριο ανίχνευσης ήταν τα 0.156 ng/mL , με συντελεστή μεταβλητότητας $1,9\%-2,9\%$ στην ίδια ανάλυση και συντελεστή μεταβλητότητας $6,9\%-7,9\%$ μεταξύ διαφορετικών αναλύσεων.

2.5. Ανάλυση δεδομένων

Σχηματίστηκαν τρεις ομάδες μελέτης:

- i) Παιδιά μάρτυρες χωρίς ροχαλητό ($\text{AHI} < 1$ επεισόδιο/ώρα),
- ii) Παιδιά με ήπια αποφρακτική άπνοια ύπνου (AHI : 1-5 επεισόδια/ώρα) και
- iii) Παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ ($\text{AHI} > 5$ επεισόδια/ώρα).

Οι 3 ομάδες μελέτης συγκρίθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά τους, τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης, τις τιμές της CRP και των MMP-9 στο πλάσμα. Για να προσεγγισθεί η κανονική κατανομή, έγινε λογαριθμική μετατροπή των τιμών CRP και MMP-9. Οι τρεις ομάδες αρχικά συγκρίθηκαν με την βοήθεια της δοκιμασίας one-way ANOVA και στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για να γίνει η σύγκριση κατά ζεύγη των ομάδων μελέτης η δοκιμασία Bonferroni. Η δοκιμασία Chi (Yate's correction) χρησιμοποιήθηκε για ποιοτικά δεδομένα.

Για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της λογαριθμικά τροποποιημένης MMP-9 με το z-score του Δείκτη Μάζας Σώματος BMI, των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και της CRP χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία συσχέτισης Pearson's. Για την αξιολόγηση της ηλικίας, του φύλου, του z-score του BMI- Δείκτη Μάζας Σώματος και του δείκτη

αποφρακτικών απνοιών - υπόπνοιων ή της κατώτερης τιμής του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης SatO₂ ως προγνωστικών δεικτών των συγκεντρώσεων των λογαριθμικά τροποποιημένων MMP-9 χρησιμοποιήθηκε η πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική ανάλυση επαναλήφθηκε ξανά αφού λήφθηκε υπόψιν η CRP ως μια επιπλέον ανεξάρτητη μεταβλητή στο μοντέλο ανάλυσης παλινδρόμησης.

Στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε η τιμή του p όταν ήταν μικρότερη από 0,05.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Αποτελέσματα των χαρακτηριστικών των ατόμων της μελέτης καθώς και των ευρημάτων από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 84 παιδιά με συμπτώματα αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο υπεβλήθησαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης 22 άτομα-μάρτυρες που δεν παρουσίαζαν ροχαλητό ή άλλη διαταραχή, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως μάρτυρες. Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 106 παιδιά. Ανάλογα με την βαρύτητα του ΣΑΑΥ δημιουργήθηκαν 3 ομάδες μελέτης. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν 29 παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ (ηλικίας 5.4 ± 1.5 έτη και με δείκτη απνοιών-υπόπνοιων ΟΑΗΙ 13.9 ± 13.0 επεισόδια/ώρα), 55 παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ (ηλικίας 6.4 ± 2.6 έτη και με δείκτη απνοιών-υπόπνοιων ΟΑΗΙ 2.4 ± 1.1 επεισόδια/ώρα) καθώς και 22 μάρτυρες (ηλικίας 6.8 ± 2.6 έτη και με δείκτη απνοιών-υπόπνοιων ΟΑΗΙ 0.6 ± 0.2 επεισόδια/ώρα).

Οι 3 ομάδες μελέτης δεν διέφεραν σωματικά όσον αφορά την ηλικία και το φύλο. Οι συμμετέχοντες με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου είχαν σημαντικά υψηλότερο z-score του BMI από την ομάδα ελέγχου ($p > 0.05$) (Πίνακας 12). Τα παιδιά με μέτρια έως σοβαρού βαθμού υποξαιμία είχαν σημαντικά μεγαλύτερο δείκτη απνοιών/υποπνοιών, δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων και δείκτη αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης σε σχέση με την ομάδα των παιδιών με ήπια υποξαιμία. Τα ευρήματα από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου για κάθε ομάδα μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 12 και στα διαγράμματα 1,2,3,4,5,6,7,8.

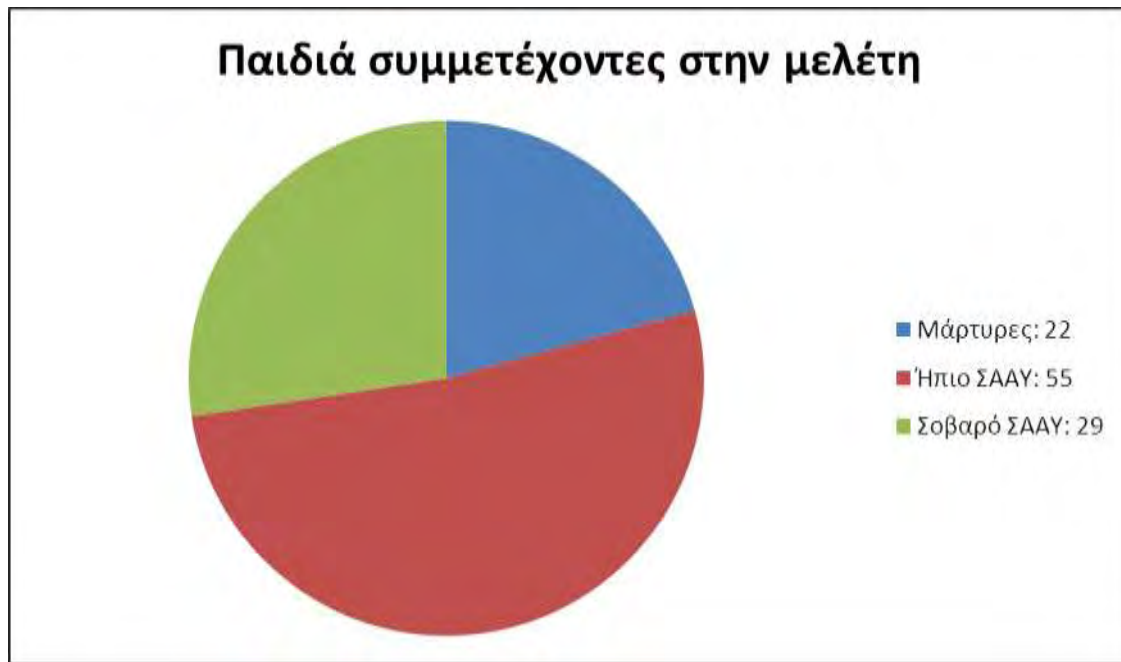
Πίνακας 12. Συγκεντρωτικά στατιστικά στοιχεία και σημαντικά των συγκρίσεων που αφορούν τα χαρακτηριστικά των ατόμων. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

Μεταβλητές	Μάρτυρες n = 22	Παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ n = 55	Παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ n = 29
Ηλικία, έτη	6.8 ± 2.6	6.4 ± 2.6	5.4 ± 1.5
Φύλο, θήλυ (%)	11 (50)	20 (36.4)	9 (31.0)
BMI z score *	-0.1 ± 1.5	1.3 ± 1.1	1.3 ± 1.5
Παχυσαρκία (%)	4 (18.2)	25 (45.5)	11 (37.9)
ΟΑΗΙ **, επεισόδια/ ώρα	0.6 ± 0.2	2.4 ± 1.1	13.9 ± 13.0
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων **, επεισόδια/ ώρα	0.3 ± 0.2	1.4 ± 1.0	4.8 ± 3.5
Δείκτης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (> 3%)** ,	0.9 ± 0.6	3.5 ± 2.2	15.6 ± 14.1
Ελάχιστο SpO ₂ **, %	91.3 ± 3.6	89.5 ± 2.6	79.9 ± 16.2

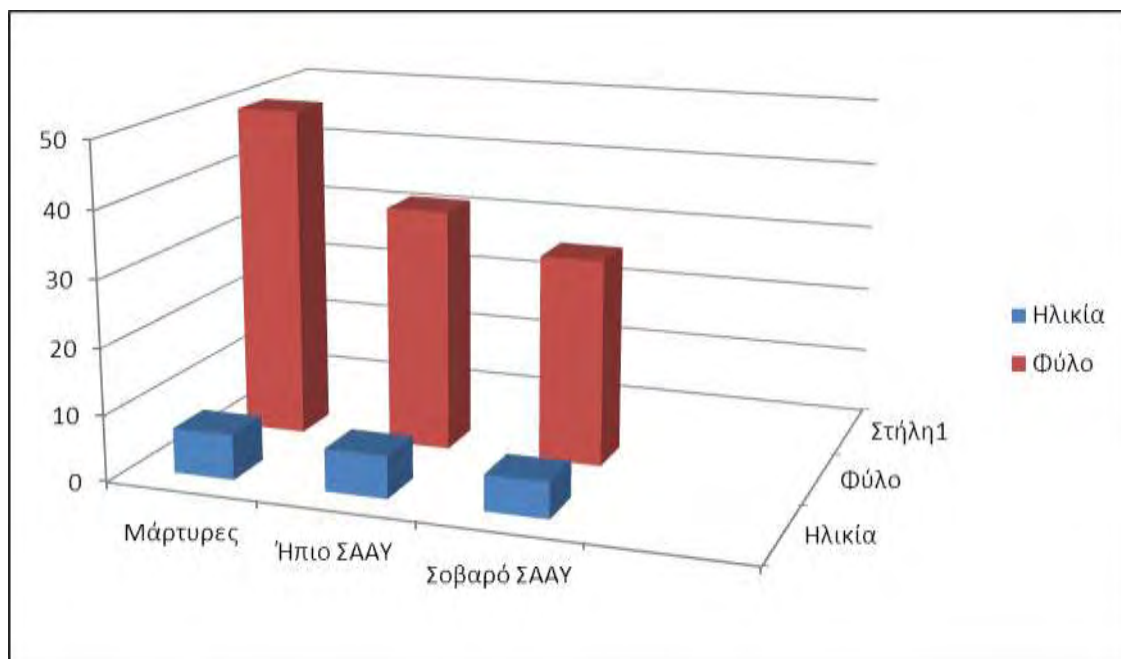
Συντομογραφίες: BMI: Body mass index -Δείκτης μάζας σώματος/
ΟΑΗΙ: Obstructive arpea-hyporpea index- Δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών/ ΣΑΑΥ: Σύνδρομο Αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο/
SpO₂: Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο μετρημένος με σφυγμική οξυμετρία.

* p=0.001 για σύγκριση της ομάδας μέτριου έως σοβαρού ΣΑΑΥ με την ομάδα ελέγχου,

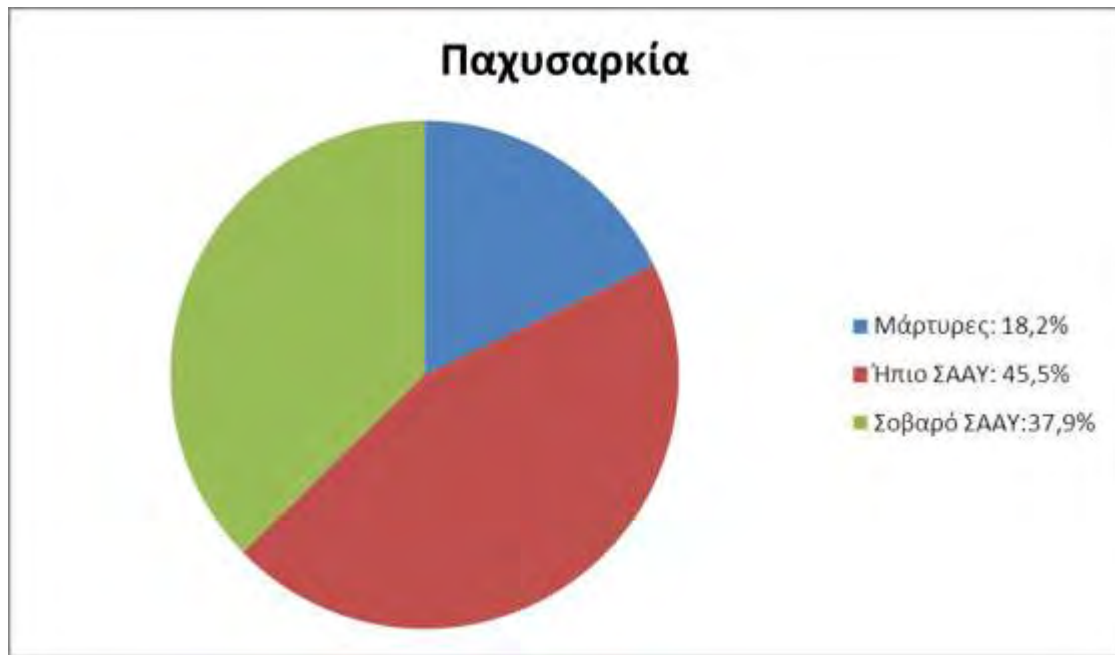
**p<0.001 για σύγκριση της ομάδας μέτριου έως σοβαρού ΣΑΑΥ με την ομάδα ελέγχου ή με την ομάδα ήπιου ΣΑΑΥ.



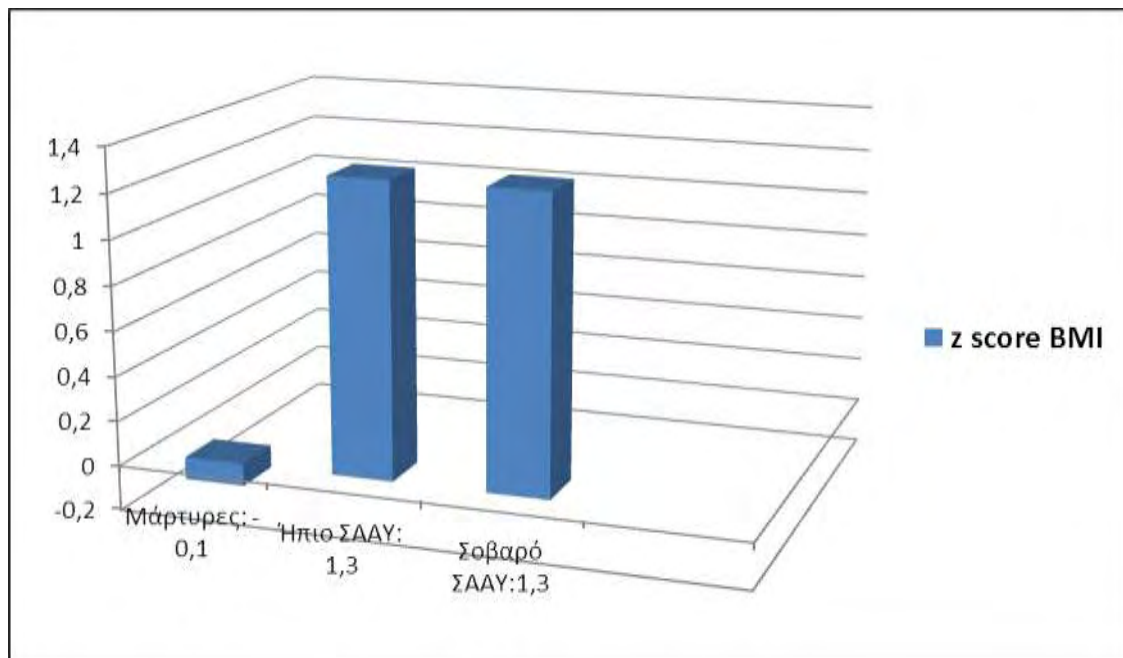
Διάγραμμα 1. Παρουσιάζονται οι τρεις ομάδες παιδιών που συμμετείχαν στην μελέτη.



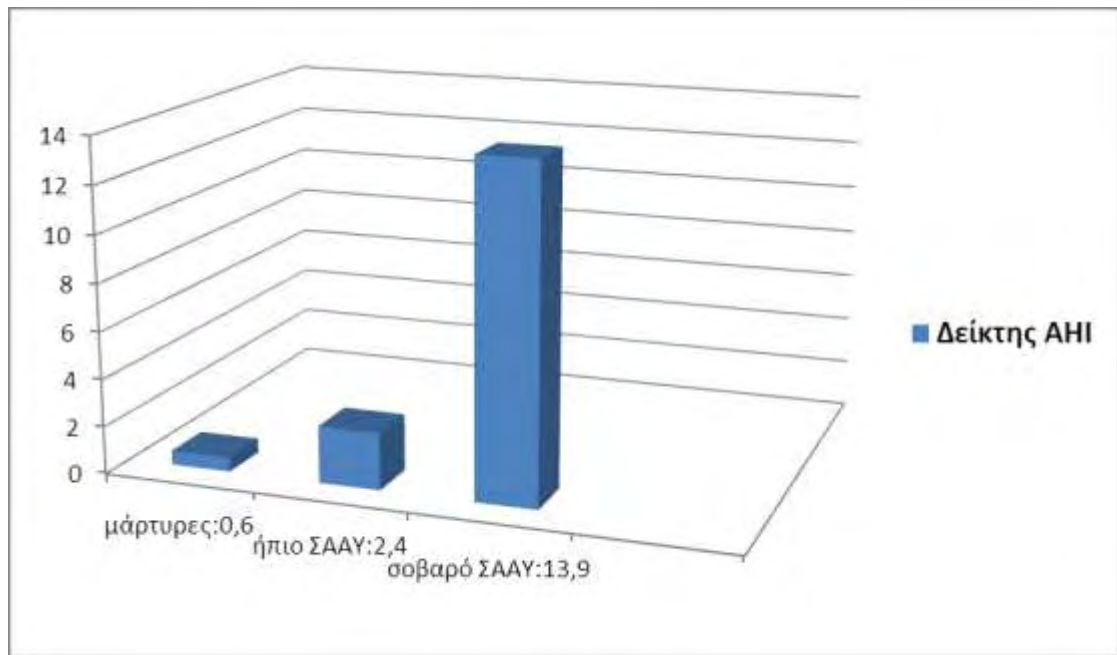
Διάγραμμα 2. Τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ανάλογα με την ηλικία και το φύλο τους.



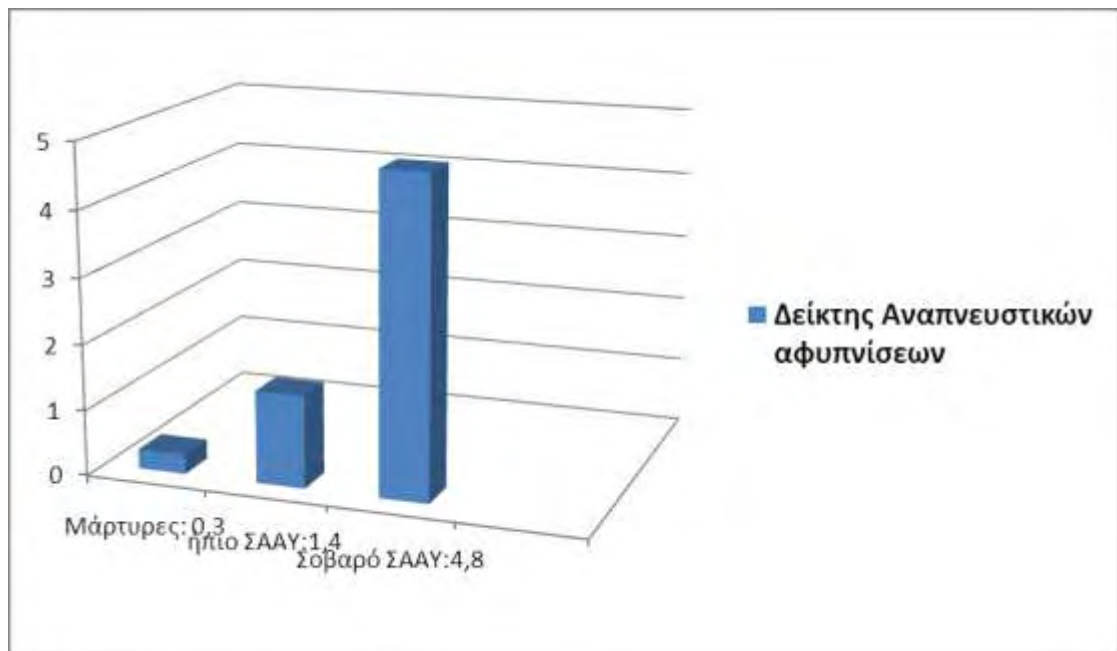
Διάγραμμα 3. Τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ανάλογα με την παχυσαρκία που παρουσίαζαν.



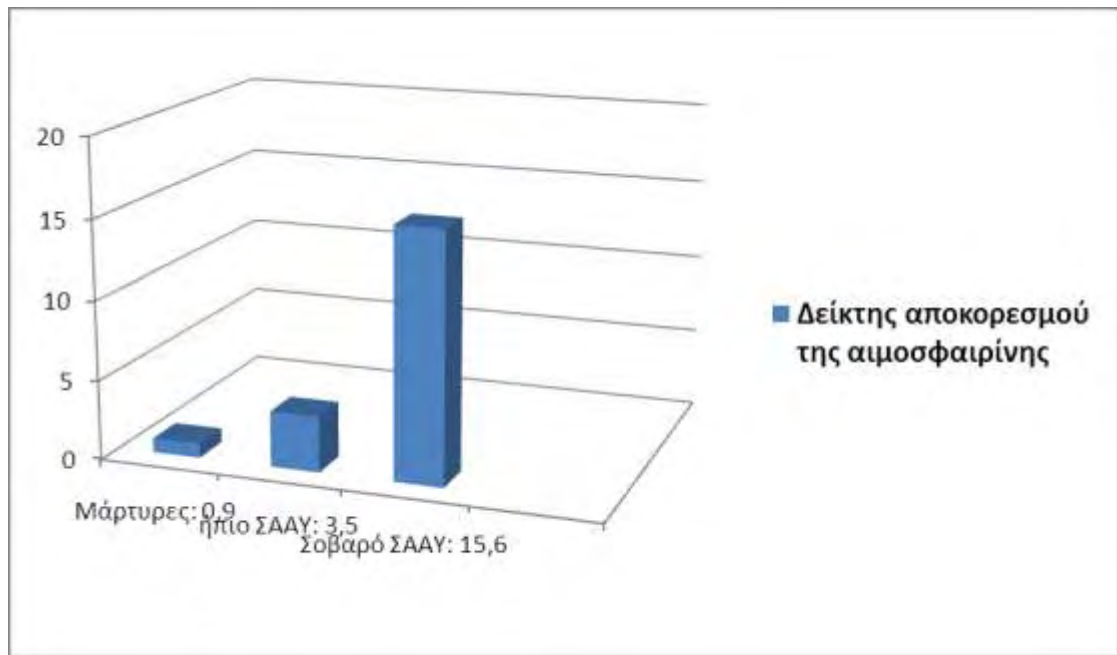
Διάγραμμα 4. Τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ανάλογα με το z score του ΒΜΙ που παρουσίαζαν.



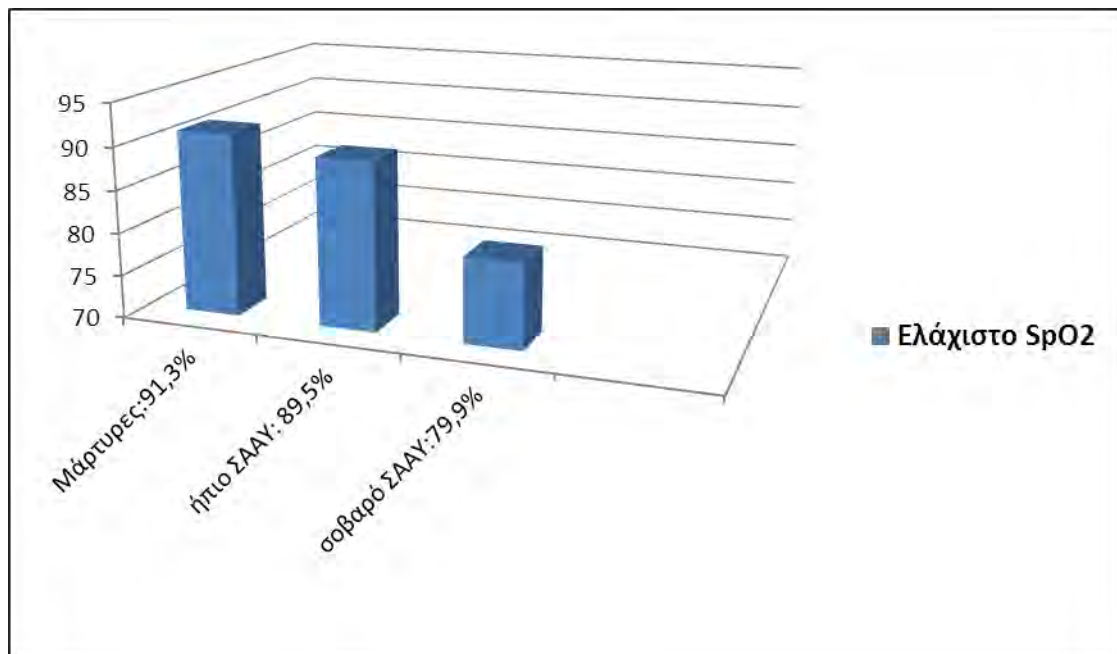
Διάγραμμα 5. Τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ανάλογα με τον δείκτη αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (AHI) που παρουσίαζαν.



Διάγραμμα 6. Τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ανάλογα με τον δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων (επεισόδια /ώρα) που παρουσίαζαν.



Διάγραμμα 7. Τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ανάλογα με τον δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (επεισόδια/ώρα) που παρουσίαζαν.



Διάγραμμα 8. Τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ανάλογα με το ελάχιστο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO2) που παρουσίαζαν.

3.2 Πρωινές συγκεντρώσεις των MMP-9 και της CRP

Τα παιδιά με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου, με ήπια αποφρακτική άπνοια ύπνου και τα παιδιά της ομάδας ελέγχου είχαν παρόμοιες τιμές όσον αφορά τους λογαριθμούς των συγκεντρώσεων των MMP-9, τις συγκεντρώσεις των MMP-9 και της CRP στο πλάσμα (**Πίνακας 13**). Η μέση τιμή του λογαριθμού των συγκεντρώσεων των MMP-9 στους μάρτυρες ήταν ίση με 5,8, στα παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ 5,9 και στα παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ 6,0. Τα επίπεδα των MMP-9 δεν διαφέρουν στις τρεις ομάδες ($p > 0,05$) (**Εικόνα 27**).

Δεν υπήρχε καμία συσχέτιση των λογαριθμών των συγκεντρώσεων των MMP-9 με τον δείκτη αποφρακτικών άπνοιών και υπόπνοιων ($r = -0,03$, $p = 0,779$), με τον δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($r = -0,07$, $p = 0,456$), με τον δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ($r = -0,04$, $p = 0,703$) και με την κατώτερη τιμή του SpO₂ ($r = 0,03$, $p = 0,733$). Αντίθετα, τα επίπεδα των λογαριθμών των συγκεντρώσεων των MMP-9 είχαν σημαντική συσχέτιση με το z-score του BMI (δείκτη μάζας σώματος) ($r = 0,21$, $p = 0,032$) και της CRP ($r = 0,28$, $p = 0,004$).

Στην ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης τα επίπεδα της CRP ($p = 0,008$) και το z-score του BMI ($p = 0,027$) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράμετροι των επιπέδων MMP-9 (**Πίνακας 14**). Τα παιδιά με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τα παιδιά με ήπια αποφρακτική άπνοια ύπνου ή τους μάρτυρες, όσο αφορά τις τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων MMP-9 ($5,87 \pm 0,60$ έναντι $5,84 \pm 0,55$ έναντι $5,80 \pm 0,46$, $p > 0,05$) και στις συγκεντρώσεις της CRP ($0,22 \pm 0,29$ mg /dL έναντι $0,21 \pm 0,36$ έναντι $0,13 \pm 0,16$ mg /dL, $p > 0,05$). Στην ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ο δείκτης μάζας σώματος ($p = 0,027$) και τα επίπεδα της CRP ($p = 0,008$) σχετιζόνταν σημαντικά με τις τιμές των MMP-9.

Οι δείκτες της μελέτης ύπνου δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί παράμετροι των επιπέδων MMP-9. Ο δείκτης αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας και η χαμηλότερη τιμή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (ελάχιστο SpO₂) δεν σχετιζόνταν σημαντικά με τις τιμές των MMP-9 στο πλάσμα ($p > 0,05$).

Πίνακας 13: Συγκεντρωτικά στατιστικά στοιχεία και συγκριτικά στοιχεία όσο αφορά τις συγκεντρώσεις των MMP-9 στο πλάσμα, της CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνης) με τις τιμές των λογαρίθμων των συγκεντρώσεων των MMP-9.

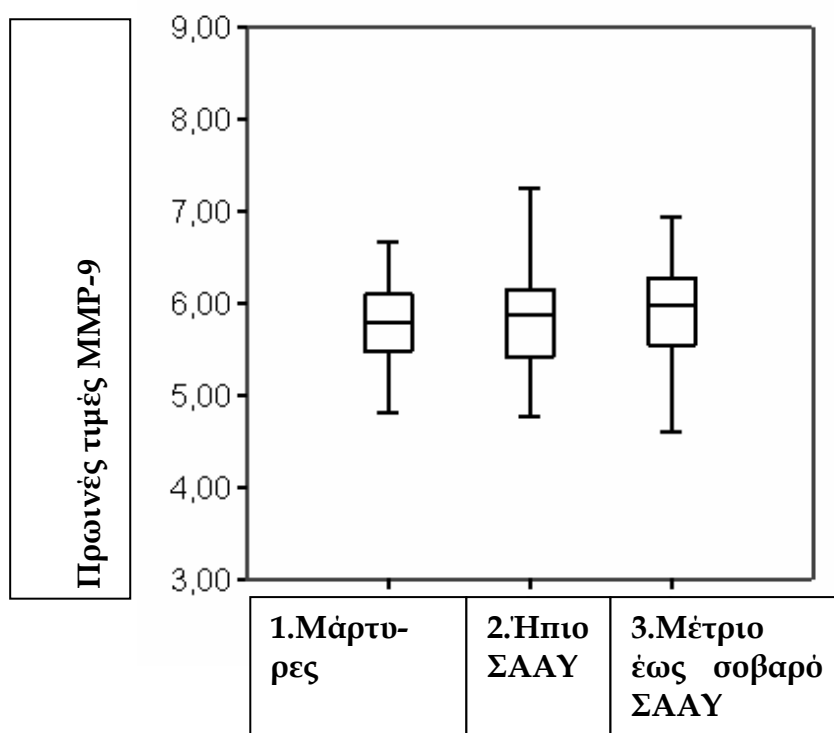
	Μάρτυρες (1) n = 22	Παιδιά με ήπιο ΔΑΥ (2) n = 55	Παιδιά με μέτριο σοβαρό ΔΑΥ (3) n = 29	τιμή p (3) vs. (1)	τιμή p (3) vs. (2)	τιμή p (2) vs. (1)
MMP-9, ng/mL	365.2± 64.3	400.3 ± 252.7	415.7 ± 231.6	>0,05	>0,05	>0,05
lnMMP-9	5.80 ± 0.46	5.84 ± 0.55	5.87 ± 0.60	>0,05	>0,05	>0,05
CRP, mg/dL	0.13 ± 0.16	0.21 ± 0.36	0.22 ± 0.29	>0,05	>0,05	>0,05

Συντομογραφίες:

ΔΑΥ: Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

MMP-9: Μεταλλοπρωτεΐνάσες-9

lnMMP-9: Λογάριθμοι των συγκεντρώσεων των MMP-9



Εικόνα 27. Γραφική παράσταση των λογάριθμων των συγκεντρώσεων των MMP-9 στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς 1. στους μάρτυρες (n=22), 2. στα παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ (n=55), 3. στα παιδιά με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ(n=29). Τα επίπεδα των MMP-9 δεν διαφέρουν στις τρεις ομάδες ($p > 0,05$). Οι οριζόντιες γραμμές εντός των παραλληλογράμμων αντιπροσωπεύουν την μέση τιμή, ενώ οι οριζόντιες γραμμές εκτός των παραλληλογράμμων τις ανώτερες και τις κατώτερες τιμές.

Πίνακας 14. Ανάλυση μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης όπου φαίνεται η σχέση μεταξύ των πρωινών τιμών των λογαριθμικά τροποποιημένων MMP-9 στο πλάσμα με τους δείκτες βαρύτητας των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο και της CRP.

Μοντέλο 1 Εξαρτημένη μεταβλητή: ln MMP-9 p=0.157			Μοντέλο 2 Εξαρτημένη μεταβλητή: ln MMP-9 p=0.357		
Παράμετροι	β	Τιμές p	Παράμετροι	β	Τιμές p
Ηλικία	0.019	0.922	Ηλικία	0.010	0.920
Φύλο	0.119	0.236	Φύλο	0.127	0.216
BMI z-score	0.256	0.014	BMI z-score	0.191	0.063
ΟΑΗΙ	-0.081	0.413	ελάχιστο SpO ₂	0.057	0.574
Μοντέλο 3 Εξαρτημένη μεταβλητή: ln MMP-9 p=0.017			Μοντέλο 4 Εξαρτημένη μεταβλητή: ln MMP-9 p=0.018		
Παράμετροι	β	Τιμές p	Παράμετροι	β	Τιμές p
Ηλικία	0.027	0.779	Ηλικία	0.032	0.748
Φύλο	0.122	0.212	Φύλο	0.128	0.199
BMI z-score	0.223	0.027	BMI z-score	0.155	0.021
CRP	0.257	0.008	CRP	0.263	0.008
ΟΑΗΙ	-0.083	0.392	ελάχιστο SpO ₂	0.038	0.699

Συντομογραφίες:

BMI Body mass index - Δείκτης μάζας σώματος
ΟΑΗΙ Obstructive apnea-hyporpea index- Δείκτης
αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών
SpO₂ Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο μετρημένος με
σφυγμική οξυμετρία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η συστηματική φλεγμονή- όπως φαίνεται από τις τιμές της CRP- και ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζουν τις τιμές των MMP-9 στο πλάσμα στα ελληνόπουλα με ΣΑΑΥ, ενώ τα επίπεδα αυτά δεν εξαρτώνται από την σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. Το εύρημα αυτό δεν έχει διαπιστωθεί στους ενήλικες όπου οι τιμές των MMP-9 εξαρτώνται από την σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. Η απουσία συσχέτισης μεταξύ των τιμών των MMP-9 και των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα ελληνόπουλα υποστηρίζει περαιτέρω την άποψη ότι το ΣΑΑΥ δεν πυροδοτεί πάντα την έναρξη της συστηματικής φλεγμονής στην παιδική ηλικία.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών -ενδοπεπτιδασών- που περιέχουν ψευδάργυρο και διασπούν τις πρωτεΐνες του εξωκυττάρου χώρου⁴⁷⁵. Οι MMPs διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο σε πολλές βιολογικές διαδικασίες, όπως είναι η εμβρυογένεση, η φυσιολογική αναδιαμόρφωση των ιστών, η επιούλωση των πληγών και η αγγειογένεση. Επίσης, έχουν ενοχοποιηθεί για ασθένειες, όπως είναι η αθηρωμάτωση, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρθρίτιδα, ο καρκίνος και η εξέλκωση των ιστών. Στον άνθρωπο έχουν αναγνωρισθεί 23 γονίδια που κωδικοποιούν τις MMPs. Οι MMPs αποβάλλονται ως ζυμογόνα που ενεργοποιούνται από πρωτεϊνάσες και η δράση τους τροποποιείται από τους ιστικούς αναστολείς (TIMPs) ^{476,477}.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες-9 (MMP-9), ονομάζονται και ζελατινάσες, εκκρίνονται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες-3 (MMP-3), ενεργοποιούν τις MMP-9. Αρχικά, οι MMP-3 υδrolούουν τον δεσμό Glu 40- Met 41 και με τον τρόπο αυτό δημιουργείται μια ενδιάμεση ουσία των 86 kDa. Η υδρόλυση του δεσμού αυτού, προκαλεί μια αλλαγή στην proMMP-9, η οποία καθίσταται ευαίσθητη σε μια δεύτερη διάσπαση από τις MMP-3, με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή της. Μελέτες έχουν δείξει την σύνδεση των μερικώς- ενεργοποιημένων MMP-9 με την α2-μακροσφαιρίνη. Η δράση των MMP-3 στις proMMP-9 αποτελεί το πρώτο παράδειγμα της ενεργοποίησης της ζυμογόνου μορφής των MMP από άλλο μέλος της οικογενείας των MMP.

Οι MMPs συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις που συμμετέχουν στην αθηροσκλήρωση, ενώ οι συγκεντρώσεις των MMP-9 στο πλάσμα είναι ένας προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο^{478,479}. Χαρακτηριστικά, έχουν μετρηθεί αυξημένες τιμές των MMP-9 σε άτομα με ασταθή στηθάγχη και οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Οι MMP -9 εκκρίνονται από τα μακροφάγα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα και έχουν βρεθεί να επιταχύνουν την εξέλιξη της

αθηρωματικής πλάκας και να αποσταθεροποιούν ευπαθείς αθηρωματικές πλάκες στα πειραματόζωα.

Σε μια προοπτική μελέτη 1.127 ασθενών με τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, μετρήθηκαν οι αρχικές τιμές MMP-9 στο πλάσμα και βρέθηκε ότι η μέση τιμή των συγκεντρώσεων των MMP-9 ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που υπέστησαν θανατηφόρο καρδιακό συμβάν σε σύγκριση με αυτούς που δεν εμφάνισαν τέτοια επιπλοκή. Πιο συγκεκριμένα, οι MMPs συμβάλλουν στην αποδόμηση της βασικής μεμβράνης του αγγειακού τοιχώματος, επιτρέποντας την διείσδυση των μονοκυττάρων και την μετανάστευση των μυϊκών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Με τον τρόπο αυτό προάγουν την ανακατασκευή του τοιχώματος του αγγείου και το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας^{464,480,481}. Επιπλέον, η έκφραση των MMP-9 στο μυοκάρδιο αυξάνει παράλληλα με την υπερτροφία του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με αυξημένο κοιλιακό μεταφορτίο⁴⁸².

Στην βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί τρεις μελέτες σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια ύπνου, κατά τις οποίες οι συγκεντρώσεις των MMP-9 ήταν υψηλές ή παρουσίαζαν αυξημένη παραγωγή MMP-9 από τα μονοκύτταρα⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των *Tazaki και συν.* αναφέρθηκε ότι οι τιμές καθώς και η δραστικότητα των MMP-9 ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου, από ό,τι σε ασθενείς με ήπια αποφρακτική άπνοια ύπνου ή σε υγιείς μάρτυρες που ήταν παχύσαρκοι⁴⁶⁸. Επιπρόσθετα, η θεραπεία διάρκειας ενός μηνός με nCPAP, μείωσε σημαντικά τις συγκεντρώσεις και την δραστικότητα των MMP-9. Μια άλλη μελέτη από την Κίνα των *Ye J και συν.* έδειξε ότι οι τιμές των MMP-9 και της CRP στο πλάσμα, ήταν σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ, από ό,τι σε ασθενείς με ήπιο ΣΑΑΥ ή σε παχύσαρκα άτομα της ομάδας ελέγχου⁴⁶⁹. Μάλιστα, ο δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας (AHI) σχετίστηκε σημαντικά με τις συγκεντρώσεις των CRP και των MMP-9 στο πλάσμα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ μετά την προσαρμογή για την ηλικία και τον BMI με την εφαρμογή πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

Σε μελέτη των *Tamaki και συν.* καταδείχθηκε ότι οι τιμές και η δραστικότητα των MMP-9 σχετίζονταν θετικά με τον δείκτη BMI, τις συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-άλφα (TNF α) στο πλάσμα⁴⁷⁰. Ακόμη, ποικιλία κυττάρων, όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλούν την απελευθέρωση των προ-MMP-9 μετά από έκκριση των φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6 και ο TNF- α ^{464,483}. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι η υποξαιμία που διεγείρει την έκκριση της IL-6 και του TNF- α κατά την διάρκεια των απνοιών στον ύπνο, προάγει και την σύνθεση των MMP-9^{464,483-485}. Εξάλλου, το ΣΑΑΥ και η υποξαιμία που το συνοδεύει ενεργοποιεί την παραγωγή των φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα μονοκύτταρα⁴⁷⁰. Βασίζόμενοι στο γεγονός ότι η IL-6 ρυθμίζει επίσης τη σύνθεση της CRP, δεν προκαλεί έκπληξη το ότι οι MMP-9 και η CRP σχετίζονται σημαντικά με την αποφρακτική άπνοια ύπνου στους άρρενες ενήλικες και τα επίπεδά τους αυξάνονται με την αύξηση της βαρύτητας της υπνικής άπνοιας^{469,486}. Σε ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου

παρατηρείται αυξημένη παραγωγή του παράγοντα TNF-α και των MMP-9 από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, που μειώνεται μετά από θεραπεία με nCPAP⁴⁷⁰.

Κατά την παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η CRP και ο βαθμός εναπόθεσης του λίπους σχετιζόνταν σημαντικά με τις συγκεντρώσεις των MMP-9 στο πλάσμα. Η διαπίστωση αυτή είναι γνωστό ότι ισχύει και στους ενήλικες^{468,469}. Οι Abe και συν. συνέλεξαν μακροφάγα αρουραίων με περιτοναϊκές πλύσεις και τα καλλιέργησαν παρουσία ή μη της CRP. Στην συνέχεια, διαπίστωσαν ότι η CRP αύξανε την έκφραση του γονιδίου της MMP-9⁴⁸⁷. Μάλιστα, τιμή της CRP 5 mg/dl αύξανε 6 φορές την δραστηριότητα των MMP-9. Επιπλέον, σε μια μελέτη από την Πολωνία που έγινε σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους και αντίστοιχους μάρτυρες, οι συγκεντρώσεις των MMP-9 του πλάσματος αυξάνονταν γραμμικά με την αύξηση του BMI⁴⁸⁸. Μάλιστα, βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα των MMP-9 σε παχύσαρκα παιδιά με συνυπάρχουσα υπέρταση από ό,τι σε παχύσαρκα παιδιά με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, εφαρμόζοντας μια διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες και χαμηλής σε λιπαρά, διάρκειας δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με καθημερινή άσκηση - τουλάχιστον 2 ωρών- επιφέρει σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων των MMP-9 στο πλάσμα σε υπέρβαρα παιδιά, ηλικίας 8 μέχρι 18 ετών⁴⁸⁹. Η αλλαγή του τρόπου ζωής, βελτιώνει τους δείκτες αθηροσκλήρωσης⁴⁸⁹.

Στην δική μας μελέτη δεν παρατηρήθηκαν αποτελέσματα παρόμοια με εκείνων που ισχύουν στους ενήλικες. Οι πιο σημαντικοί λόγοι που εξηγούν αυτήν την διαφορά είναι πρώτον η πιο σοβαρή παροδική υποξαιμία που παρουσιάζουν οι ενήλικες με ΣΑΑΥ σε συγκρίση με τα παιδιά με ΣΑΑΥ και αυτή η διαφορά μπορεί να ευθύνεται για την μεγαλύτερη συχνότητα της χρόνιας φλεγμονής στους ενήλικες. Επίσης, το ΣΑΑΥ στους ενήλικες προϋπάρχει για περισσότερα χρόνια και άρα οι επακόλουθες επιπλοκές του είναι πιο εμφανείς. Τέλος, φαίνεται να υπάρχουν δυο φαινότυποι του ΣΑΑΥ στα παιδιά⁴⁹⁰. Στα μεγαλύτερα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους επικρατεί ο τύπος που προσομοιάζει στο ΣΑΑΥ των ενηλίκων που δεν βελτιώνεται με την αφαίρεση των παρίσθμιων αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων υπάρχει χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονώδης απάντηση, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία. Στην δική μας μελέτη, τα περισσότερα παιδιά ήταν μικρότερα των δέκα ετών και πιθανόν να ανήκαν στην κλασική κατηγορία που παρουσιάζουν υπερτροφία των παρίσθμιων ανυδαλών και αδενοειδείς εκβλαστήσεις, λιγότερο έντονη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση και βελτίωση μετά από την αφαίρεση των παρίσθμιων ανυδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων.

Οι συγκεντρώσεις των MMP-9 στο πλάσμα δεν επηρεάζονταν από την σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. Υπήρχε όμως θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των MMP-9 και των τιμών της CRP. Παιδιά με ΣΑΑΥ διαφορετικής εθνικής προέλευσης μπορεί να παρουσιάζουν ετερογενή ενεργοποίηση των φλεγμονωδών οδών. Έτσι, τα παιδιά με ΣΑΑΥ τα οποία κατάγονται από τις ΗΠΑ, έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις του

κυκλοφορούντα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), της IL-6 και της CRP. Ως γνωστό η έκφραση του παράγοντα VEGF εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την μερική πίεση του οξυγόνου και μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς ⁴⁹¹. Αντίθετα, τα παιδιά με ΣΑΑΥ, τα οποία κατάγονται από την Ελλάδα δεν παρουσιάζουν διαφορές στις συγκεντρώσεις του VEGF και της CRP ανάλογες με την σοβαρότητα της νόσου ⁴⁹¹⁻⁴⁹³. Η υποξαιμία και η παχυσαρκία διαμορφώνουν τις τιμές της CRP και της IL-6 στο πλάσμα στα άτομα με ΣΑΑΥ ⁴⁹³. Παρόλαυτα, σε μια μελέτη των *Καδίτη και συν.* μετρήθηκαν τα επίπεδα του ουρικού οξέος σε παιδιά με ΣΑΑΥ διαφορετικής χώρας προέλευσης (ΗΠΑ και Ελλάδα). Ως γνωστό, το ουρικό οξύ αποτελεί μια σημαντική αντιοξειδωτική ουσία που συμβάλλει στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών. Η απέκκριση του ουρικού οξέος βρέθηκε να αυξάνεται στα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ και είναι Ελληνικής καταγωγής, αλλά δεν επηρεάζεται από τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ στα παιδιά Αμερικανικής καταγωγής ⁴⁹⁴. Η γενετική ποικιλότητα και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για την ποικιλομορφία του οξειδωτικού στρες και των φλεγμονωδών αντιδράσεων σε διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου ⁴⁹⁵.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια πρώτη προσπάθεια στην παιδιατρική βιβλιογραφία να συσχετίσει την σοβαρότητα του ΣΑΑΥ με τα επίπεδα των MMP-9. Εν κατακλείδι, οι συγκεντρώσεις των MMP-9 στο πλάσμα παιδιών ελληνικής καταγωγής με ΣΑΑΥ επηρεάζονται θετικά ανάλογα με την παχυσαρκία και τον βαθμό της χαμηλού επιπέδου συστηματικής φλεγμονής. Κάτι τέτοιο ισχύει και στους ενήλικες. Παρολαυτά, η σοβαρότητα της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου δεν φαίνεται να επηρεάζει τις συγκεντρώσεις των MMP-9 στον συγκεκριμένο πληθυσμό παιδιών που μελετήθηκαν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι τιμές των MMP-9 στο πλάσμα εξαρτώνται:
 - από τον βαθμό παχυσαρκίας-BMI
 - από τον βαθμό την συστηματικής φλεγμονής
- Οι τιμές των MMP-9 στο πλάσμα δεν εξαρτώνται από τον βαθμό βαρύτητας του ΣΑΑΥ στα παιδιά.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιστορικό: Τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών-9 (MMP-9) στο πλάσμα συσχετίζονται με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και οι συγκεντρώσεις τους αυξάνονται σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΣΑΑΥ). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που αξιολογούν τα επίπεδα των MMP-9 στα παιδιά με άπνοια στον ύπνο. Η CRP δεν είναι σταθερά αυξημένη στα παιδιά με ΣΑΑΥ.

Σκοπός: Να αξιολογηθεί η βαρύτητα του ΣΑΑΥ, η παχυσαρκία και οι τιμές της CRP που να προβλέπουν τα επίπεδα των MMP-9 στο πλάσμα σε ελληνόπουλα.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν παιδιά που παρουσίαζαν ροχαλητό υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και βρέθηκε να πάσχουν από ΣΑΑΥ (δείκτης αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας - ΟΑΗΙ ≥ 1 επεισόδιο /ώρα). Τα παιδιά που δεν παρουσίαζαν ροχαλητό και ο δείκτης ΟΑΗΙ ήταν < 1 επεισόδιο/ώρα συμπεριλήφθηκαν ως μάρτυρες. Στην συνέχεια μετρήθηκαν οι πρωινές τιμές MMP-9 και CRP στο πλάσμα.

Υλικό: Στην μελέτη συμμετείχαν 29 παιδιά με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου (μέση ηλικία $5,4 \pm 1,5$ έτη με δείκτη ΟΑΗΙ $13,9 \pm 13,0$ επεισόδια/ώρα), 55 παιδιά με ήπια αποφρακτική άπνοια ύπνου (μέση ηλικία $6,4 \pm 2,6$ έτη με δείκτη ΟΑΗΙ $2,4 \pm 1,1$ επεισόδια/ώρα) και 22 παιδιά υγιείς μάρτυρες (μέση ηλικία $6,8 \pm 2,6$ έτη με δείκτη ΟΑΗΙ $0,6 \pm 0,2$ επεισόδια /ώρα).

Αποτελέσματα: Στα παιδιά με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τα παιδιά με ήπια αποφρακτική άπνοια ύπνου ή τους μάρτυρες, όσο αφορά τις τιμές των λογαριθμικά τροποποιημένων MMP-9 ($5,87 \pm 0,60$ έναντι $5,84 \pm 0,55$ έναντι $5,80 \pm 0,46$, $p > 0,05$) και στις συγκεντρώσεις της CRP ($0,22 \pm 0,29$ mg /dL έναντι $0,21 \pm 0,36$ έναντι $0,13 \pm 0,16$ mg /dL, $p > 0,05$). Στην ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ο δείκτης μάζας σώματος ($p = 0,027$) και τα επίπεδα της CRP ($p=0,008$) σχετιζόνταν σημαντικά με τις τιμές των MMP-9. Ο δείκτης αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας και η χαμηλότερη τιμή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (ελάχιστο SpO₂) δεν σχετιζόνταν σημαντικά με τις τιμές των MMP-9 στο πλάσμα ($p > 0,05$).

Συμπεράσματα: Η παχυσαρκία και η συστηματική φλεγμονή διαμορφώνει τα επίπεδα των MMP-9, αλλά όχι ο βαθμός βαρύτητας του ΣΑΑΥ στα ελληνόπουλα.

ABSTRACT

Background: Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) plasma levels correlate with C-reactive protein (CRP) concentrations and they are both increased in adults with obstructive sleep apnea (OSA). No studies have evaluated MMP-9 levels in children with sleep apnea and CRP is not consistently elevated in pediatric OSA. Aim of this investigation was to evaluate severity of OSA, adiposity and CRP as predictors of MMP-9 plasma levels in Greek children.

Methods: Consecutive children with snoring who underwent polysomnography and were found to have OSA (obstructive apnea-hypopnea index-OAHI ≥ 1 episode/hour) were recruited. Subjects without snoring and OAHI < 1 episode/hour were included as controls. Morning plasma MMP-9 and CRP were measured.

Results: Twenty nine children with moderate-to-severe OSA (age 5.4 ± 1.5 years; OAHI 13.9 ± 13.0 episodes/hour), 55 participants with mild OSA (6.4 ± 2.6 years; OAHI 2.4 ± 1.1 episodes/hour) and 22 control subjects (6.8 ± 2.6 years; OAHI 0.6 ± 0.2 episodes/hour) were studied. Children with moderate-to-severe OSA were similar to subjects with mild OSA or controls regarding ln-transformed MMP-9 values (5.87 ± 0.60 vs. 5.84 ± 0.55 vs. 5.80 ± 0.46 ; $p > 0.05$) and CRP concentrations (0.22 ± 0.29 mg/dL vs. 0.21 ± 0.36 vs. 0.13 ± 0.16 mg/dL; $p > 0.05$). In multiple linear regression, body mass index ($p = 0.027$) and CRP levels ($p = 0.008$) but not OAHI or SpO₂ nadir ($p > 0.05$) were significantly related to MMP-9 values.

Conclusions: Adiposity and systemic inflammation, but not OSA severity, modulate MMP-9 levels in Greek children. OSA is not always accompanied by an inflammatory response in childhood.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΟΝΟΜΑ: Αναστασία

ΕΠΩΝΥΜΟ: Καραθανάση-Βαρνά

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: Βασίλειος

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: Νικηταρά 24, Τ.Κ. 41221, Λάρισα

ΤΗΛ.: 6977730440

email: anast.karath@yahoo.gr

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ: Ελληνική

ΘΡΗΣΚΕΥΜΑ: Ορθόδοξη

ΗΜ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 10/12/75

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Λάρισα

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ: Παιδίατρος

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμη με 3 τέκνα

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 12/3/2010 : Τίτλος Παιδιατρικής Ειδικότητας με αρ.πρ.1143. Έκδοση: Νομαρχία Αθηνών.
- 6/9/2010- εως σήμερα : Εξειδίκευση στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας (ΜΕΝ) Νεογνών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.
- 18/11/2012: Απόκτηση τίτλου Διασώστη Νεογνών NLS (Neonatal life supprt- European Resuscitation Council),
- 1/11/2009 : Απόκτηση τίτλου Διασώστη παιδιών APLS (Advanced Paediatric Life Support),

- 30/7/2007 : Απόκτηση τίτλου IBCLC - Πιστοποιημένη Σύμβουλος Γαλουχίας.
- 29/10/2012: Διδάκτωρ στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα: «Δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών και φλεγμονή κατά τα πρώιμα στάδια αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο».
- 8/11/2007-21/11/2009: Ειδικευόμενη Παιδιατρικής στο Γ.Ν.Παιδών «η Αγία Σοφία»/ Α Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Παιδών «Αγ.Σοφία» Αθηνών υπό την διεύθυνση της κας Κασσιού Κ. , στη Νεογνολογική Κλινική του Γ.Ν.«Αλεξάνδρα» Αθηνών υπο την διεύθυνση του κ.Κώσταλλου Χ. και στην Β ΜΕΝ του Ν. Παιδών «Αγ.Σοφία» Αθηνών υπο την διεύθυνση της κας Αναγνωστάκου.
- 15/7/2003-για 2 έτη: Ειδικευόμενη Παιδιατρικής Κλινικής υπό την διεύθυνση της κας Αγορογιάννη Ι., στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας «Κουτλιμπάνειο & Τριανταφύλλειο».
- 17/9/2001-16/9/2002 : Εκπλήρωση της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο Κ.Υ. Παλαμά - Π.Ι. Ορφανών.
- 14/6/2001-13/9/2001 : Τρίμηνη Άσκηση στο Γ.Ν. Καρδίτσας, στα τμήματα Παθολογικής, Χειρουργικής και Καρδιολογικής.
- 24/4/2001: Απόκτηση ιατρικής άδειας ασκήσεως επαγγέλματος με αριθμό απόφασης Γ1/19471.
- 23/4/2001: Πτυχίο Ιατρικής από τη σχολή Επιστημών Υγείας, τμήμα Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με βαθμό «Λίαν Καλώς».
- 2000-2001: Υπεύθυνη ά βοηθειών σε αγώνες πρωταθλημάτων Σωματείων Μακεδονίας.
- 1/7/2000-15/7/2000: Εθελοντική πρακτική άσκηση στα πλαίσια του προγράμματος «Ιατρική απόβαση στα ακριτικά νησιά» στο Κέντρο Υγείας Πλωμαρίου. Απόκτηση εξειδικευμένων γνώσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας σε καθημερινή βάση, καθώς και παρακολούθηση 2 εφημεριών.
- 1/7/1999-15/7/1999: Ενεργή συμμετοχή στο εθελοντικό πρόγραμμα «Ενίσχυση Μονάδων Κέντρων Υγείας και Νοσοκομείων Μακεδονίας» στο Κ.Υ. Αγ.Νικολάου. Απόκτηση εξειδικευμένων γνώσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και συμμετοχή στις διακομιδές.
- 13/7/1998-24/7/1998: Ενεργή συμμετοχή στο εθελοντικό πρόγραμμα «Ενίσχυση Μονάδων Κέντρων Υγείας και Νοσοκομείων Χαλκιδικής-Πιερίας» στο Κ.Υ. Μουδανιών. Απόκτηση εξειδικευμένων γνώσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και συμμετοχή στις διακομιδές.
- 1/7/1998-12/7/1998: Ενεργή συμμετοχή στο εθελοντικό πρόγραμμα «Ενίσχυση Μονάδων Κέντρων Υγείας και Νοσοκομείων Μακεδονίας» στο Κ.Υ. Αγ.Νικολάου. Απόκτηση εξειδικευμένων γνώσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και συμμετοχή στις διακομιδές.
- 10/11/1998 : Κάτοχος Διπλώματος με θέμα «Επείγοντα Αθλητιατρικά Προβλήματα», Αθλητιατρική Εταιρεία Β. Ελλάδος.
- 1994 : Απολυτήριο Γενικού Λυκείου Αγίας -Λάρισας, με βαθμό: «Άριστα».

ΜΕΛΟΣ

1. Ιατρικού Συλλόγου Λάρισας
2. Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου
3. Πανελλήνιας Παιδιατρικής Εταιρείας
4. Παιδιατρικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος
5. Επαγγελματιών Συμβούλων θηλασμού «Γαλαξίας»
6. International Lactation Consultant Association (ILCA)
7. Academy of breastfeeding Medicine (ABM)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:

1. «Adiposity and low-grade systemic inflammation modulate matrix metalloproteinase-9 levels in Greek children with sleep apnea.» Kaditis AG, Alexopoulos EI, Karathanasi A, Ntamagka G, Oikonomidi S, Kiropoulos TS, Zintzaras E, Gourgoulialis K. University of Thessaly, School of Medicine, Larissa, Greece. **Pediatric Pulmonology**, 2010 Jul;45(7):693-9.
2. «Serum nitrite and nitrate levels in children with obstructive sleep-disordered breathing.» Kaditis A, Alexopoulos E, Ntamagka G, Chaidas K, Karathanasi A, Gougoura S, Papathanasiou AA, Liakos P, Zintzaras E, Gourgoulialis K. Sleep Disorders Laboratory, University of Thessaly School of Medicine and Larissa University Hospital, Larissa, Greece. **Sleep Medicine**, 2010 Mar;11(3):258-62. Epub 2010 Feb 13.
3. «Obesity and persisting sleep apnea after adenotonsillectomy in Greek children.» Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Apostolidis TI, Gourgoulialis K, Kaditis AG. Department of Otorhinolaryngology, University of Thessaly School of Medicine, Larissa, Greece. **Chest**, 2008 Dec;134(6):1149-55. Epub 2008 Aug 8.
4. «Urine concentrations of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing.» Kaditis AG, Alexopoulos E, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Tsilioni I, Kiropoulos TS, Zintzaras E, Gourgoulialis K. **Chest**, 2009 Jun;135(6):1496-501. Epub 2009 Jan 13.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. «Ankyloglossia (tongue frenulum) and breastfeeding», Karathanasi A, Papastergiou A, Tsekoura E, Tasiopoulou I, Mexi-Bourna P. 3rd ABM Conference Torun, Poland, 2010.

2. Παρουσίαση με θέμα «Breastfeeding culture in Greece », Global online lactation conference, GOLD 2010. Η ομιλία έγινε παρουσία 1690 ατόμων από όλο τον κόσμο.
3. Παρουσίαση με θέμα «Ο Μητρικός Θηλασμός στην Ελλάδα », Global online lactation conference, GOLD 2010. Η ομιλία έγινε παρουσία 425 ατόμων από όλο τον κόσμο.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. «Adiposity and low-grade systemic inflammation modulate matrix metalloproteinase-9 levels in Greek children with sleep apnea», E. Alexopoulos, A. Karathanasi, G. Ntamagka, G. Malakasioti, V. Varlami, T. Kiropoulos, S. Oikonomidi, V. Theologi, A. Kaditis, K. Gourgoulianis (Larissa, Greece), European Respiratory Society Annual Congress 2010, September 18-22 2010, Barcelona, Spain.
2. «Urinary excretion of sodium correlates with severity of obstructive sleep-disordered breathing in children», E. Alexopoulos, A. Kaditis, E. Gletsou, K. Chaidas, V. Varlami, G. Ntamagka, A. Karathanasi, E. Kostadima, E. Boultsadakis, N. Liakos, M. Apostolidou, S. Pournaras, K. Gourgoulianis (Larissa, Greece), European Respiratory Society Annual Congress 2009, September 12-16 2009, Vienna, Austria.
3. «Urine concentration of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing», Kaditis A., Chaidas K., Alexopoulos E., Ntamaga G., Karathanasi A., Boultsadakis E., Kiropoulos T., Tsilioni I., Gourgoulianis K. ATS 2009 International Conference, May 15-20 California, USA
4. «Metabolites of nitric oxide in Greek children with obstructive sleep-disordered breathing», Alexopoulos E., Ntamaga G., Gougoura E., Chaidas K., Karathanasi A., Kostadima E., Liakos P., Kaditis A., Gourgoulianis K. ATS 2009 International Conference, May 15-20 California, USA
5. «Urine uric acid excretion in obese and non obese children with obstructive sleep-disordered breathing», Kaditis A., Alexopoulos E., Chaidas K., Karathanasi A., Ntamaga G., Kostadima E., Apostolidi M., Boultsadakis E., Apostolidis T. Gourgoulianis K. 18th ERS annual congress, October 2008, Berlin, Germany.
6. «Left Ventricle Systolic Function in Children with obstructive sleep-disordered breathing», Kaditis A., Alexopoulos E., Ntalapascha M., Chaidas K., Karathanasi A., Hatzi F., Liritsi E., Papageorgiou K., Zakyntinos E., Gourgoulianis K. ATS 2008 International Conference, May 16-21 Toronto, Canada.

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Παρουσίαση με θέμα «Θηλάζοντας τα οριακά πρόωρα νεογνά», Ημερίδα Πιστοποιημένων Συμβούλων γαλουχίας IBCLC, Γ.Ν. «Αττικό» 2012.
2. Παρουσίαση με θέμα «Ανατομία μαστού, μηχανισμοί λακτογένεσης-έκθλιψης γάλακτος», 1^ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Γ.Ν. «Ξάνθης» 2012.
3. Παρουσίαση με θέμα «Θέματα ύπνου και μητρικός θηλασμός», 1^ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Γ.Ν. «Ξάνθης» 2012.
4. Παρουσίαση με θέμα «Τι επιτρέπεται κατά τον μητρικό θηλασμό», 1^ο Ημερίδα Συλλόγου Μαιών Λάρισας, Λάρισα 2012.
5. Παρουσίαση με θέμα «Βασικές αρχές μητρικού θηλασμού», 1^η Ημερίδα Μητρικού Θηλασμού, Γ.Ν. «Αττικό» 2011.
6. Παρουσίαση με θέμα «Ύπνος και αποχωρισμός», Ημερίδα Πιστοποιημένων Συμβούλων γαλουχίας IBCLC, Γ.Ν. «Αττικό» 2011.
7. Ανακοίνωση με θέμα «Αλλεργική πρωκτοκολίτιδα και μητρικός θηλασμός», Α.Καραθανάση, Ε.Στεφανάκη, Μ.Μανουσάκης, Σ.Γιαβή, Ν.Δουλαδίρης, Ν.Γ.Παπαδόπουλος, 47^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2009.
8. Παρουσίαση με θέμα «9^ο βήμα συστάσεων του ΠΟΥ για τη προώθηση του μητρικού θηλασμού», Ημερίδα Πιστοποιημένων Συμβούλων γαλουχίας IBCLC, Βόλος 2010.
9. Παρουσίαση με θέμα «Αλλεργία στο γάλα αγελάδος. Μπορεί το βρέφος να θηλάσει;», Ημερίδα Πιστοποιημένων Συμβούλων γαλουχίας IBCLC, Γ.Ν. «Αττικό», 2009.
10. Ελεύθερη ανακοίνωση με θέμα «Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο», Α.Καραθανάση, Μ.Νταλαπάσχα, Κ.Χαΐδας, Γ.Νταμάγκα, Ε.Αλεξόπουλος, Ε. Ζακωνθινός, Α.Καδίτης, Κ. Γουργουλιάνης. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, Αλεξανδρούπολη, 2008.
11. Παρουσίαση με θέμα «Μητρικός θηλασμός και Βραχύς χαλινός», Ημερίδα Πιστοποιημένων Συμβούλων γαλουχίας IBCLC, Γ.Ν. «Αττικό», 2008.
12. Ελεύθερη ανακοίνωση με θέμα «Μητρικός Θηλασμός και παράγοντες που τον επηρεάζουν», Αλευρά- Κόκκαλη Σ., Καραθανάση Α., Καραδόντα Ι., Αγορογιάννη-Τσάμη Ι., 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2007.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Ελεύθερη ανακοίνωση με θέμα «Απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα παχύσαρκων και μη παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο», Γ.Νταμάγκα, Κ.Χαΐδας, Α.Καραθανάση, Ε.Αλεξόπουλος, Α.Καδίτης, Κ. Γουργουλιάνης. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, Αλεξανδρούπολη, 2008.

2. Ελεύθερη ανακοίνωση με θέμα «Υποδοχείς κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων στον αμυγδαλικό ιστό παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ)», Κ.Χαΐδας, Γ.Νταμάγκα, Α.Καραθανάση, Ε.Αλεξόπουλος, Μ.Ιωάννου, Γ.Κουκούλης, Α.Καδίτης, Κ. Γουργουλιάνης. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, Αλεξανδρούπολη, 2008.
3. Ελεύθερη ανακοίνωση με θέμα «Σύνδρομο Λοιμώδους Μονοπυρήνωσης στα παιδιά του Γ.Ν.Α.», 43^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2005.
4. Ελεύθερη ανακοίνωση με θέμα «Εισαγωγές παιδιών με λαρυγγίτιδα στην παιδιατρική κλινική την πενταετία 2000-2004», 43^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2005.
5. Ανακοίνωση με θέμα «Ο Ρόλος της *απολιποπρωτεΐνης-α*», 4^ο Επιστημονικό συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Ιωάννινα, 1998.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ-ΘΕΜΑΤΩΝ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΙΑΤΡΟΥΣ

1. Παρουσίαση με θέμα «Θερμορύθμιση νεογνών» στα πλαίσια μαθημάτων του τμήματος νεογνών του Πανεπιστημιακού Ν.Λάρισας, Λάρισα 2012.
2. Παρουσίαση με θέμα «Θηλασμός και νεογνά» στα πλαίσια μαθημάτων του τμήματος νεογνών του Πανεπιστημιακού Ν.Λάρισας, Λάρισα 2012.
3. Παρουσίαση περιστατικού με θέμα: «Ταχυκαρδία- Ταχύπνοια σε Νεογνό», Μ.Ε.Ν. Γ.Ν.«Αλεξάνδρας», 2009.
4. Παρουσίαση περιστατικού με θέμα: «Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας Νεογνών», Μ.Ε.Ν. Γ.Ν.«Αλεξάνδρας», 2009.
5. Παρουσίαση περιστατικού με θέμα: «Συγγενείς λοιμώξεις, Μεγαλοκυτταροϊός (CMV)» Μ.Ε.Ν. Γ.Ν.Παιδών «Αγ.Σοφία», 2009
6. Παρουσίαση περιστατικού με θέμα: «Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή σε κορίτσι 10 ετών», Γ.Ν.Παιδών «Αγ.Σοφία», 2008.
7. Παρουσίαση περιστατικού με θέμα: «Ψηλαφητή μάζα δεξιάς υπερκλείδιας περιοχής: Δεσμοπλαστικό ινοβλάστωμα», Γ.Ν.Παιδών «Αγ.Σοφία», 2008.
8. Πτυχιακή εργασία στην παιδιατρική με θέμα «Θεραπεία μαθησιακών δυσκολιών», Α.Π.Θ. Τομέας Παιδιατρικής, 2000.
9. Πτυχιακή εργασία στη χειρουργική με θέμα «Καρκίνος του μαστού», Α.Π.Θ. Τομέας Χειρουργικής, 2000.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ

- Ενεργή συμμετοχή στην πρακτική εκπαίδευση του 1^{ου} μεταπτυχιακού εκπαιδευτικού σεμιναρίου Μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας, Γ.Ν. «Ξάνθης», 2012.
- Ενεργή συμμετοχή στην πρακτική εκπαίδευση του 6^{ου} εκπαιδευτικού σεμιναρίου Μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας, Γ.Ν. «Αττικό», 2012.

- Ενεργή συμμετοχή στην πρακτική εκπαίδευση του 5^{ου} εκπαιδευτικού σεμιναρίου Μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας, Γ.Ν. «Αττικό», 2011.
- Ενεργή συμμετοχή στην πρακτική εκπαίδευση του 4^{ου} εκπαιδευτικού σεμιναρίου Μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας, Γ.Ν. «Αττικό», 2010.
- Ενεργή συμμετοχή στην πρακτική εκπαίδευση του 3^{ου} εκπαιδευτικού σεμιναρίου Μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας, Γ.Ν. «Αττικό», 2009.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. Παρακολούθηση 4^{ου} εκπαιδευτικού σεμιναρίου Μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας, Γ.Ν. «Αττικό», 2010.
2. Παρακολούθηση του 8^{ου} Εκπαιδευτικού Δημέρου Παιδιατρικής ενημέρωσης «εφόλης της ύλης», 8 μόρια Σ.Ι.Ε, 2009.
3. Παρακολούθηση 1^{ου} Μετεκπαιδευτικού Κύκλου Εξειδίκευσης, με θέμα "Αντιβιοτικά: Δράση-Αντοχή-Θεραπεία με βάση τις ενδείξεις", Ινστιτούτο Βιοιατρικής Έρευνας και Τεχνολογίας, 36 μόρια Σ.Ι.Ε., Λάρισα, 2008.
4. Παρακολούθηση 22^{ου} εκπαιδευτικού σεμιναρίου για την δημιουργία στελεχών εκπαίδευσης στο Μητρικό θηλασμό-20 μόρια, Γ.Ν.Μαιευτηρίου «Έλενα Βενιζέλου», 2008.
5. Παρακολούθηση Σεμιναρίου με θέμα "Μητρικός θηλασμός από το Α στο Ω", Ά Διοίκηση Υγειονομικής Περιφέρειας Κεντρικής Μακεδονίας, 2006.
6. Παρακολούθηση 4^{ης} ημερίδας με θέμα "Η Ανάνηψη στα παιδιά", Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών, Γ.Ν.Παιδών «Αγλ.Κυριακού», 4 μόρια Σ.Ι.Ε., 2005.
7. Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα στην Ενδοκρινολογία και τον Μεταβολισμό, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Γ.Ν. Αθηνών «ο Ευαγγελισμός», 2004.
8. Παρακολούθηση 9^{ου} Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης, Γ.Ν. Αθηνών «ο Ευαγγελισμός», 2004.
9. Παρακολούθηση 17^{ου} σεμιναρίου Επείγουσας και Εντατικής Θεραπείας, με θέμα "Λοιμώξεις και Εντατική Θεραπεία" Γ.Ν.Παιδών «Αγλ.Κυριακού», 2003.
10. Παρακολούθηση εντατικού μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου 48 διδακτικών ωρών, με θέμα "Διαγνωστική Ανοσολογία και Ισοσυμβατότητα", Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, 2003.
11. Παρακολούθηση σεμιναρίου 15 ωρών εντατικής εκπαίδευσης στην Εφηβική Ιατρική, Ελληνική Εταιρεία Εφηβικής Ιατρικής σε συνεργασία με την American Academy of Pediatrics, Section of Adolescent Care, 2002.

12. Παρακολούθηση σεμιναρίου πληροφορικής της Ένωσης Ελλήνων Φυσικών, 2000-2001.
13. Συμμετοχή Σεμιναρίου Νεογνολογίας, Νεογνολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Α.Π.Θ., 1999.
14. Συμμετοχή Σεμιναρίου 5 διδακτικών ωρών με θέμα "Στρατηγική Προλήψεως Α.Ε.Ε.", Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, 1999.
15. Παρακολούθηση σεμιναρίου με θέμα "Επείγοντα Αθλητιατρικά Προβλήματα", Αθλητιατρική Εταιρεία Β.Ελλάδος, 1998.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Παρακολούθηση εργασιών του 16^{ου} συνεδρίου «Breastfeeding and the Use of Human Milk. Science and Practice», The International Society for Research on Human Milk and Lactation (ISRHML), Trieste 2012.
2. Παρακολούθηση εργασιών της 22^{ης} Επιστημονικής Ημερίδας «Επίκαιρα θέματα στην Παιδιατρική, 4 μόρια CME, Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, 2012.
3. Παρακολούθηση εργασιών του 15^{ου} Πανελληνίου Σεμιναρίου Παιδιατρικών Λοιμώξεων, 5 μόρια CME, Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων-Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων-Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., 2012.
4. Παρακολούθηση εργασιών της 13^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδας «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη», Β' Παιδιατρική Κλινική Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Αθήνα 2012.
5. Παρακολούθηση εργασιών του 7^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Υποειδικοτήτων Παιδιατρικής, 10 μόρια CME, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, Αθήνα 2012.
6. Παρακολούθηση εργασιών του 22^{ου} Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Παιδιατρικής, 8 μόρια CME, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, 2012.
7. Παρακολούθηση εργασιών της 12^{ης} Εκπαιδευτικής Δημερίδας «Πρακτικά Παιδιατρικά Θέματα», 8 μόρια CME, Παιδιατρική Κλινική Καραμανδάνειου Ν.Πατρών, 2012.
8. Παρακολούθηση εργασιών του 12^{ου} Παιδιατρικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας, 9 μόρια CME, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2012.
9. Παρακολούθηση εργασιών του Ευρωπαϊκού Συνεδρίου Παιδοαλλεργιολογίας και Βρογχικού άσθματος, Βαρκελώνη, Ισπανία 2011.
10. Παρακολούθηση εργασιών του 2^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Παιδοαλλεργιολογίας, Βόλος 2011.

11. Παρακολούθηση της εκδήλωσης με θέμα «Εμβολιασμοί στην παιδική ηλικία», Ν.Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης, 6 μόρια CME, 2011.
12. Παρακολούθηση της Επιστημονικής Εκδήλωσης του Ελληνικού Κολλεγίου Παιδιάτρων με θέμα «Σύγχρονες Εξελίξεις και Προοπτικές στην Παιδιατρική», 7 μόρια UEMS, Πορταριά 2011.
13. Παρακολούθηση του “Third European Conference of The Academy of Breastfeeding Medicine for physicians”, Torun Poland, 11 μόρια CME, 2010.
14. Παρακολούθηση 6^{ου} Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Παιδιατρικής, Γ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 6 μόρια Σ.Ι.Ε., 2010.
15. Παρακολούθηση 4^{ης} ημερίδας με θέμα: «Αποχωρισμός μητέρας – βρέφους: επιπτώσεις», Γαλαξίας, Σύλλογος Πιστοποιημένων Συμβούλων Γαλουχίας Ελλάδος IBCLC, 5 μόρια CERPS, 2011.
16. Παρακολούθηση 3^{ης} ημερίδας με θέμα: «Μητρικός Θηλασμός: Μόνο 10 Βήματα με τον φιλικό προς τα βρέφη τρόπο», Γαλαξίας, Σύλλογος Πιστοποιημένων Συμβούλων Γαλουχίας Ελλάδος IBCLC, 4.25 μόρια CERPS, 2010.
17. Παρακολούθηση Ευρωπαϊκού Συνεδρίου « European Accreditation Council for continuing Medical Education, 20 CME, Brussels 2009.
18. Παρακολούθηση 42^{ης} Παιδιατρικής Θεραπευτικής Ενημέρωσης, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 8 μόρια ΣΠΕ, 2009.
19. Παρακολούθηση 47^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 18 μόρια Σ.Ι.Ε., 2009.
20. Παρακολούθηση 2^{ης} ημερίδας με θέμα: «Μητρικός Θηλασμός: από την Θεωρία στην Πράξη», Γαλαξίας, Σύλλογος Πιστοποιημένων Συμβούλων Γαλουχίας Ελλάδος, 4.25 μόρια CERPS, 2009.
21. Παρακολούθηση 5^{ης} ημερίδας για τον μητρικό θηλασμό του συλλόγου «οι Φίλοι του Μητρικού θηλασμού», υπο την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2009.
22. Παρακολούθηση ημερίδας με θέμα: «Ημέρες Πνευμονολογίας», Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2009.
23. Παρακολούθηση του “Second European Conference of The Academy of Breastfeeding Medicine for physicians”, Vienna Austria, 11 CME, 2008.
24. Παρακολούθηση 1^{ης} ημερίδας με θέμα: «Υποστήριξη Μητέρων: Στοχεύοντας Στο Χρυσό Μετάλλιο», Γαλαξίας, Σύλλογος Πιστοποιημένων Συμβούλων Γαλουχίας Ελλάδος, 3.25 μόρια CERPS, 2008.
25. Παρακολούθηση 4^{ης} ημερίδας για τον μητρικό θηλασμό του συλλόγου «οι Φίλοι του Μητρικού θηλασμού», υπο την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2008.
26. Παρακολούθηση 41^{ης} Παιδιατρικής Θεραπευτικής Ενημέρωσης, Α΄ Παιδ.Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 8 μόρια ΣΠΕ, 2008.
27. Παρακολούθηση 4^{ης} επιστημονικής ημερίδας με θέμα «Προωρότητα», 5 μόρια Γ.Ν. «Αττικό», Γ΄ Παιδ.Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Γ΄ Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 2008.

28. Παρακολούθηση ημερίδας με θέμα: «Ουρογυναικολογικά προβλήματα και παθήσεις του πυελικού εδάφους», Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2008.
29. Παρακολούθηση 45^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 18 μόρια Σ.Ι.Ε., 2007.
30. Παρακολούθηση 10^{ου} σεμιναρίου παιδιατρικών Λοιμώξεων, 6 μόρια Σ.Ι.Ε., Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων, 2007.
31. Παρακολούθηση 16^{ου} Ενημερωτικού Σεμιναρίου Παιδιατρικής, με θέμα "ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ", 'Δ Παιδ.Κλινική Του Α.Π.Θ., 4 μόρια Σ.Ι.Ε., 2007.
32. Παρακολούθηση 7^{ου} Παιδιατρικού Συμπόσιου Κεντρικής Ελλάδας, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας 5 μόρια Σ.Ι.Ε., 2007.
33. Παρακολούθηση 3^{ης} ημερίδας με θέμα «Λοιμώξεις κατά την κήση και οι επιπτώσεις τους στο νεογνό/ Η πορεία του μητρικού θηλασμού στην Ελλάδα» Γ.Ν. «Αττικό», Γ' Παιδ.Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Γ' Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 4 μόρια Σ.Ι.Ε., 2007.
34. Παρακολούθηση 7^{ου} Πανελληνίου Συμπόσιου της Ελληνικής Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής, 3 μόρια Σ.Ι.Ε., 2007.
35. Παρακολούθηση ενημερωτικού σεμιναρίου Παιδιατρικής με θέμα «Η Παιδιατρική στην πράξη», Παιδιατρικό Κέντρο Αθηνών, 6 μόρια Σ.Ι.Ε., 2007.
36. Παρακολούθηση 6^{ης} Δημερίδας με θέμα «Κοινωνική Παιδιατρική και Προαγωγή της Υγείας», Ελληνική Εταιρεία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, 4 μόρια Σ.Ι.Ε., 2006.
37. Παρακολούθηση 19^{ου} Μετεκπαιδευτικού Παιδιατρικού Διήμερου, Α' Παιδιατρική Κλινική Γ.Ν.Παιδων «Αγ.Σοφία», 2006.
38. Παρακολούθηση 26^{ου} Μετεκπαιδευτικού Παιδιατρικού Σεμιναρίου, Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 8 μόρια Σ.Ι.Ε., 2006.
39. Παρακολούθηση 6^{ου} Παιδιατρικού Συμπόσιου Κεντρικής Ελλάδας, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 5 μόρια Σ.Ι.Ε., 2006.
40. Παρακολούθηση 44^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 18 μόρια Σ.Ι.Ε., 2006.
41. Παρακολούθηση 18^{ου} Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Παιδιατρικής, Γ' Παιδιατρική Κλινική Του Α.Π.Θ., 4 μόρια Σ.Ι.Ε., 2006.
42. Παρακολούθηση 10^{ης} Συνάντησης Παιδιατρικών λοιμώξεων, Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων, 2006.
43. Παρακολούθηση 43^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 18 μόρια Σ.Ι.Ε., 2005.
44. Παρακολούθηση 5^{ου} Παιδιατρικού Συμπόσιου Κεντρικής Ελλάδας, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 5 μόρια Σ.Ι.Ε., 2005.
45. Παρακολούθηση 3^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου Υποειδικοτήτων, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 12 μόρια Σ.Ι.Ε., 2004.
46. Παρακολούθηση 42^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 18 μόρια Σ.Ι.Ε., 2004.

47. Παρακολούθηση 4^ο Πανελληνίου Συνεδρίου Προληπτικής Ιατρικής, Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ιατρικής, 2004.
48. Παρακολούθηση Ημερίδας με θέμα «Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας Γ.Παπαδάκης», Γ Παθολογικό τμήμα, Γ.Ν. Νίκαιας «ο Αγ. Παντελεήμων», 2004.
49. Παρακολούθηση 23^ο Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 8 μόρια Σ.Ι.Ε., 2003.
50. Παρακολούθηση 15^ο Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Παιδιατρικής, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Του Α.Π.Θ., 4 μόρια Σ.Ι.Ε., 2003.
51. Παρακολούθηση 15^ο Παιδιατρικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας με θέμα: «Παιδί και περιβάλλον», Ελληνική Εταιρεία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, 5 μόρια Σ.Ι.Ε., 2003.
52. Παρακολούθηση 15^ο Παιδιατρικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας, 1^η συνάντηση εργασίας: «Το παιδί, ο γιατρός, η οικογένεια...μια συστημική προσέγγιση», Ελληνική Εταιρεία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, 2003.
53. Παρακολούθηση 15^ο Παιδιατρικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας, 2^η συνάντηση εργασίας: «Σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής με/χωρίς υπερκινητικότητα ADHD σε παιδιά και εφήβους », Ελληνική Εταιρεία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, 2003.
54. Παρακολούθηση 15^ο Παιδιατρικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας, 3^η συνάντηση εργασίας: «Εκπαίδευση στην επείγουσα Παιδιατρική», Ελληνική Εταιρεία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, 2003.
55. Παρακολούθηση 15^ο Παιδιατρικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας, 5^η συνάντηση εργασίας: «Διάχυτες διαταραχές της ανάπτυξης: παρατήρηση και αξιολόγηση», Ελληνική Εταιρεία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, 2003
56. Παρακολούθηση 41^ο Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 18 μόρια Σ.Ι.Ε., 2003.
57. Παρακολούθηση 33^ο Παιδιατρικού Συμποσίου Βορείου Ελλάδας, Παιδιατρική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος, 8 μόρια Σ.Ι.Ε., 2003.
58. Παρακολούθηση 3^ο Παιδιατρικού Συμποσίου Κεντρικής Ελλάδας, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 5 μόρια Σ.Ι.Ε., 2003.
59. Παρακολούθηση Επιστημονικής Ιατρικής Ημερίδας με θέμα: «Η Κεφαλαλγία στο Σταυροδρόμι των Ιατρικών Ειδικοτήτων Κεφαλής και Τραχήλου», Ω.Ρ.Λ. Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Παιδιατρική κλινική Γ.Ν. Βόλου, 2003.
60. Παρακολούθηση 8^ο Μεσογειακού συνεδρίου Ουρολογίας, 2003.
61. Παρακολούθηση Συνεδρίου «Γαστρεντερολογικές Ημέρες », Παθολογικό Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ., 2001.
62. Παρακολούθηση 14^ο Πανελληνίου Συνεδρίου Αναισθησιολογίας, Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία, 2001.
63. Παρακολούθηση 1^ο Πανελληνίου Συνεδρίου Ψυχοφυσιολογίας, Ελληνική Εταιρεία Ψυχοφυσιολογίας, 2001.

64. Παρακολούθηση 30^{ου} Παιδιατρικού Συμπόσιου Βορείου Ελλάδας, Παιδιατρική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος, 8 μόρια Σ.Ι.Ε., 2000.
65. Παρακολούθηση 18^{ου} Ιατρικού Συνεδρίου Ενόπλων Δυνάμεων, 2000.
66. Παρακολούθηση 1^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Νόσου Alzheimer, 2000.
67. Παρακολούθηση Πανελληνίου Ογκολογικού Συνεδρίου με θέμα: «Διάγνωση και Αντιμετώπιση του Καρκίνου Νεότερες Εξελίξεις και Εμπειρίες», Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Α.Π.Θ. 2000.
68. Παρακολούθηση 2^{ου} Βορειοελλαδικού Καρδιολογικού Συνεδρίου, Καρδιολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος, 2000.
69. Παρακολούθηση 15^{ου} Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου, Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης, 2000.
70. Συμμετοχή στην 4^η Ολυμπιάδα Ιατρικής Γνώσης, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη 2000.
71. Παρακολούθηση 37^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 18 μόρια Σ.Ι.Ε., 1999.
72. Παρακολούθηση 4^{ης} Επιστημονικής Συνάντησης με θέμα: «Πρωτογενής και Δευτερογενής Πρόληψη του Γυναικολογικού Καρκίνου», Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Α.Π.Θ., 1999.
73. Παρακολούθηση 2^{ου} Βαλκανικού Συνεδρίου Νευροχειρουργικής, 1999.
74. Παρακολούθηση 19^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας, Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία, 1999.
75. Παρακολούθηση 1^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, 1999.
76. Παρακολούθηση Επιστημονικής Ημερίδας με θέμα: «Δέκα Χρόνια Μ.Ε.Θ.Α.», Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Αναισθησιολογίας, Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, 1999.
77. Παρακολούθηση 17^{ου} Ιατρικού Συνεδρίου Ενόπλων Δυνάμεων, 1998.
78. Παρακολούθηση 4^{ου} Επιστημονικού Συνεδρίου Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Ιωάννινα, 1998.
79. Παρακολούθηση 11^{ου} Πανελληνίου Ακτινολογικού Συνεδρίου, Θεσ/νίκη, 1998.

ΛΟΙΠΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- 2007-εως σήμερα: Πραγματοποίηση περισσότερων από 200 πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας..

- 2008-εως σήμερα: Συντονίστρια των Επαγγελματιών Συμβούλων Γαλουχίας (International Board of Lactation Consultant Examiners IBLCE) για την Ελλάδα και την Κύπρο.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά άριστα

- 6/2005: Advanced Level Certificate in English- United States of America Code 1239.
- 6/1991: First Certificate in English- University of Cambridge
- Index Number GR055/0017.

ΑΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- Άριστη γνώση Χειρισμού Η/Υ (MS DOS, Windows, Word, Power Point, Excel, Βάσεις Δεδομένων, SPSS, στατιστικά προγράμματα, χρήση Internet και e-mail).
- Μουσικές Γνώσεις (Πτυχίο Αρμονίας και μουσικού οργάνου/Πιάνου)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Osler W. Chronic tonsillitis. In: Osler W, editor. The Principles and Practice of Medicine. New York: Appleton and Co.; 1892:335-339.
2. L. F. Haas, "Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography". Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003;74:9.
3. "A Brief History of Sleep Research." February 3, 1999. URL: <http://www.stanford.edu/~dement/history.shtml>.

4. Dement, William C. *The SleepWatchers*. Stanford, CA. Stanford Alumni Association, 1992.
5. Spector S, Bautista, AG. Respiratory obstruction caused by acute tonsillitis and acute adenoiditis. *NY State J Med* 1956; 56: 2118-9.
6. Noonan J. Reversible cor pulmonale due to hypertrophied tonsils and adenoids: studies in tow cases. *Circulation* 1965; 32: II 164.
7. Menashe V, Farrehi F, Miller M, Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction. *J Pediatr* 1965; 67:198-202.
8. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1967; 277: 506-511.
9. Jaffee IS. Adenotonsillectomy as the treatment of serious medical conditions: five case reports. *Laryngoscope* 1974; 84:1135-41.
10. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984; 105:10-4.
11. Clinical Practice Guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:704-12.
12. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:866-78.
13. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 1981; 159: 275-87.
14. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982; 100: 31-40.
15. Thorpy MC. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manoual*. Rochester, MN, American Association of Sleep Disorders Associations; 1990.
16. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S & Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest* 1995; 108:610-618.

17. Marcus CL, Hamer A & Loughlin GM. Natural history of primary snoring in children. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:6-11.
18. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996;98:871-82.
19. Konno A, Togawa K, Hoshino T. The effect of nasal obstruction in infancy and early childhood upon ventilation. *Laryngoscope* 1980; 90:699-707.
20. Downey R, 3rd, Perkin RM & MacQuarrie J. Upper airway resistance syndrome: sick, symptomatic but underrecognized. *Sleep* 1993;16:620-623.
21. Gaultier C. Obstructive sleep apnoea syndrome in infants and children: established facts and unsettled issues. *Thorax* 1995; 50:1204-1210.
22. Goh DY, Galster P & Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:682-686.
23. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP & Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics* 1983; 71:737-742.
24. Coble PA, Reynolds CF, Kupfer DJ & Houck PC. Electroencephalographic sleep of healthy children. Part II: Findings using automated delta and REM sleep measurement methods. *Sleep* 1987;10: 551-562.
25. Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.
26. Rosen CL, Storfer-Isser, A, Taylor, HG, et al. Increased behavioral morbidity in school-aged children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004; 114: 1640 .
27. Ali NJ, Pitson DJ & Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 1993; 68:360-366.
28. Ali NJ, Pitson D & Stradling JR. Natural history of snoring and related behaviour problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child* 1994; 71:74-76.

29. Gislason T & Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995; 107:963-966.
30. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K & Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-1532.
31. Gislason T & Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995; 107:963-966.
32. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K & Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-1532.
33. Li AM, Au CT, So HK, et al. Prevalence and risk factors of habitual snoring in primary school children. *Chest* 2010; 138:519.
34. Owen GO, Canter RJ & Robinson A. Snoring, apnoea and ENT symptoms in the paediatric community. *Clin Otolaryngol* 1996; 21:130-134.
35. Teculescu DB, Caillier I, Perrin P, Rebstock E & Rauch A. Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:239-244.
36. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M & Armenio L. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Cohort of 1,207 Children of Southern Italy. *Chest* 2001; 120:1930-1935.
37. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos Em, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S et al Sleep-isordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2004 Jun; 37:499-509.
38. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS & Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991;88:132-139.

39. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM & Sampson HA. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest* 1997;111:170-173.
40. Chay OM, Goh A, Abisheganaden J, Tang J, Lim WH, Chan YH, Wee MK, Johan A, John AB, Cheng HK, Lin M, Chee T, Rajan U, Wang S & Machin D. Obstructive sleep apnea syndrome in obese Singapore children. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:284-290.
41. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR & Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:176-183.
42. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 1979; 46: 772-9.
43. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M & Armenio L. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Cohort of 1,207 Children of Southern Italy. *Chest* 2001; 120:1930-1935.
44. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Lumeng JC, Chervin RD. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 242-52.
45. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K & Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-1532.
46. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL et al. Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: The Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Chest* 2003; 124:196-203.
47. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW & Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000; 110:1689-1693.
48. Gislason T & Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995; 107:963-966.

49. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am thorac Soc* 2008 Feb 15; 5:253-62.
50. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1994 Oct; 125:556-62.
51. Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK & Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-938.
52. Monahan KJ, Larkin EK, Rosen CL, Graham G, Redline S. Utility of noninvasive pharyngometry in epidemiologic studies of childhood sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jun 1; 165:1499-503.
53. Arens R, McDonough JM, Costantino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug 15; 164:698-703.
54. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr; 157:1204-12.
55. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 525-30.
56. Vaughn VC. Growth and development. In: Behrman RE, Vaughn VC, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, PA: Saunders; 1983:10-38.
57. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol* 1981; 54:117-21.
58. Fernbach SK, Brouillette RT, Riggs TW & Hunt CE. Radiologic evaluation of adenoids and tonsils in children with obstructive sleep apnea: plain films and fluoroscopy. *Pediatr Radiol* 1983; 13:258-265.

59. Mahboubi S, Marsh RR, Potsic WP, Pasquariello PS. The lateral neck radiograph in adenotonsillar hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985; 10:67-73.
60. Laurikainen E, Erkinjuntti M, Alihanka J, Rikalainen H, Suonpa a. Radiological parameters of the bony nasopharynx and the adenotonsillar size compared with sleep apnea episodes in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987; 12:303-10.
61. Potsic WP Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children. *Am J Otolaryngol* 1992; 13:259-264.
62. Hultcrantz E, Svanholm H & Ahlqvist-Rastad J Sleep apnea in children without hypertrophy of the tonsills. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27:350-352.
63. Ahlqvist-Rastad J, Hultcrantz E & Svanholm H. Children with tonsillar obstruction: indications for and efficacy of tonsillectomy. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:831-835.
64. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotomylectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otorinolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:525-30.
65. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr* 1989; 114:997-9.
66. Bresolin D, Shapiro GG, Shapiro PA, Dassel SW, Furukawa CT, Pierson WE, Chapko M & Bierman CW. Facial characteristics of children who breathe through the mouth. *Pediatrics* 1984; 73:622-625.
67. Guilleminault C & Stoohs R. Chronic snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Lung* 1990; 168:912-919.
68. Shintani T, Asakura K & Kataura A. Adenotonsillar hypertrophy and skeletal morphology of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 523:222-224.
69. Finkelstein Y, Wexler D, Berger G, Nachmany A, Shapiro-Feinberg M, Ophir D. Anatomical basis of sleep-related breathing abnormalities in

children with nasal obstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126:593-600.

70. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A & Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. Pediatrics 1996;98:871-882.

71. Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung L, Takahasi Y, Kohno M, Nakajima I et al. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young children with obstructive sleep apnea syndrome. Ear Nose Throat J 2000Jul; 79:499-502.

72. Cheng MC, Enlow DH, Papsidero M, Broadbent BH, Jr., Oyen O & Sabat M. Developmental effects of impaired breathing in the face of the growing child. Angle Orthod 1988;58:309-320.

73. Melsen B, Stensgaard K, Pedersen J. Sucking habits and their influence on swallowing pattern and prevalence of malocclusion. European J Ortho 1979;1:271-80.

74. Davis D, Bell P. Infant feeding practices and occlusal outcomes: A longitudinal study. Can Dent Assoc 1991;57:593-4.

75. Paunio P, Rautava P, Sillanpaa M. The Finnish family competence study: The effects of living conditions on sucking habits in 3-year-old Finnish children and the association between these habits and dental occlusion. Acta Odontol Scand 1993; 51:23-9.

76. Ogaard B, Larsson E, Lindsten R. The effect of sucking habits, cohort, sex, intercanine arch widths, and breast or bottle feeding on posterior crossbite in Norwegian and Swedish 3-year-old children. Am J Orthod Dentofac Orthop 1994; 106:161-6.

77. Legovic M, Ostric L. The effects of feeding methods on the growth of the jaws in infants. J Dent Children 1991; 58:253-5.

78. Newman J. Breastfeeding Problems Associated with the Early Introduction of Bottles and Pacifiers. J Hum Lact 1990; 6:59-63.

79. Picard P. Bottle Feeding as Preventive Orthodontics. J Calif State Dent Assoc 1959; 35:90-5.

80. Larsson E.F. The Prevalence, Etiology and Effect on the Dentition of Initial and Prolonged Finger sucking in The Second International Symposium on Feeding and Dento-Facial Development. Chicago. 1988.
81. Labbok M, Hendershot G. Does Breast-feeding Protect Against Malocclusion? An Analysis of the 1981 Child Health Supplement to the National Health Interview Survey. *Am J Prev Med* 1987; 3:227-32.
82. Escott R. Positioning Attachment and Milk Transfer. *Breastfeeding Review* 1989;1:31-37.
83. Palmer B. The Influence of Breastfeeding on the Development of the Oral Cavity: A Commentary. *J Hum Lact* 1998;14:93-8.
84. Palmer B. The Significance of the Delivery System During Infant Feeding and Nurturing. *ALCA News* 1996;7:26-9.
85. Woolridge M. The 'anatomy' of infant sucking. *Midwifery* 1986;2:164-71.
86. Carrascoza KC et al. Consequences of bottle-feeding to the oral facial development of initially breastfed children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:395-7.
87. Weiner D, Mitra J, Salamone J, Cherniack NS. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol* 1982; 52:530-6.
88. Widdicombe JG. Reflexes from the upper respiratory tract. In: Cherniack NS, Widdicombe JK, editors. *Handbook of Physiology- The Respiratory System II*. American Physiological Society. Bethesda, MD; 1986:363-94.
89. Aronson RM, Onal E, Carley DW, Lopata M. Upper airway and respiratory muscle responses to continuous negative airway pressure. *J Appl Physiol* 1989; 66:1373-82.
90. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 1979; 46: 772-9.
91. Hudgel DW, Hedricks C, Dadley A. Alteration in obstructive apnea pattern induced by changes in oxygen and carbon-dioxide inspired concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:16-9.

92. Schwartz AR, Thut DC, Brower RG, Gauda EB, Roach D, Permutt S, et al. Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO₂. *J Appl Physiol* 1993; 74:1597-605.
93. Schwartz AR, Thut DC, Russ B, Seelagy M, Yuan X, , Brower RG et al. Effect of electrical stimulation of the hypoglossal nerve on airflow mechanics in the isolated upper airway. *Am Rev respire Dis* 1993; 147:1144-50.
94. Mezzanotte et al., Influence of sleep onset on upper airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;153:1880-87.
95. Katz ES, White DP. Genioglossus Activity in Children with Obstructive Sleep Apnea During Wakefulness and sleep onset. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:664-70.
96. Praud JP, D'Allest AM, Delaperche MF, Bobin S & Gaultier C Diaphragmatic and genioglossus electromyographic activity at the onset and at the end of obstructive apnea in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res* 1988; 23:1-4.
97. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988; 64:789-95.
98. Marcus CL, Glomb WB, Basinski DJ, Davidson SL, Keens TG. Developmental pattern of hypercapnic and hypoxic ventilatory responses from childhood to adulthood. *J Appl Physiol* 1994; 76:314-20.
99. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Marcus CL, Keens TG. Maturation differences in step vs. ramp hypoxic and hypercapnic ventilatory responses. *J Appl Physiol* 1994; 76:1968-75.
100. Springer C, Cooper DM, Wasserman K. Evidence that maturation of the peripheral chemoreceptors is not complete in childhood. *Respir Physiol* 1988; 74:55-64.
101. ASDA report EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15:173-184.

102. McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol* 1996;81:2651-7.
103. Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology* 1994; 31:182-8.
104. Marcus CL, Moreira GA, Bamford O & Lutz J. Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea. *J Appl Physiol* 1999; 87:1448-54.
105. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. Arousal and ventilatory response during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1998;84:1926-36.
106. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966; 152:604-19.
107. Moreira GA, Tufik S, Nery LE, Lutz J, Verfaille K, Luan X, et al. Acoustic arousal responses in children with obstructive apnea. *Pediatric Pulmonol* 2005;40:300-5.
108. Praud JP, D'Allest AM, Nedelcoux H, Curzi-Dascalova L, Guillemimault C, Gaultier C. Sleep-related abdominal muscle behaviour during partial or complete obstructed breathing in prepubertal children. *Pediatr Res* 1989;26:347-50.
109. Moggass MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals. Description, classification and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1690-6.
110. Aldjadedd MA, Gozal D, Schechtman VL, Burell B, Harper RM, Ward SL. Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1997; 20:151-7.
111. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1098-103.
112. Bandla HP, Gozal D. Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:359-65.

113. Douglas NJ, Luke M, Mathur R. Is the sleep apnoea/hypopnoea syndrome inherited? *Thorax* 1993; 48:719-21.
114. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 108:610-8.
115. Redline S, Leitner J, Arnold J, Tishler PV, Altose MD. Ventilatory-control abnormalities in familial sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:155-60.
116. Yoshizawa T, Akashiba T, Kurashina K, Otsuka K, Horie T. Genetics and obstructive sleep apnea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Intern Med* 1993; 32:94-7.
117. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8 to 11-year old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003; 142:383-9.
118. Guilleminault C, Quo SD. Sleep-disordered breathing. A view at the beginning of the new Millenium. *Dent Clin North Am* 2001 Oct; 45:643-56.
119. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP & Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:440-444.
120. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT & Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978;299:969-973.
121. Richards W & Ferdman RM. Prolonged morbidity due to delays in the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39:103-108.
122. Phillipson EA. Sleep apnea a major public health problem. *N Engl J Med* 1993; 328:1271-3.
123. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H., et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1459-65.

124. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 34:99e104.
125. Leach J, Olson J, Hermann J, Manning S. Polysomnographic and clinical findings in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:741-4.
126. Wang RC, Elkins TP, Keech D, Wauqueir A, Hubbard D. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:69-73.
127. Section on Pediatric, Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109:704-712.
128. Bower CM & Gungor A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:49-75.
129. Croft CB, Brockbank MJ, Wright A & Swanston AR. Obstructive sleep apnoea in children undergoing routine tonsillectomy and adenoidectomy. *Clin Otolaryngol* 1990; 15:307-314.
130. Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:481-6.
131. Singer LP & Saenger P. Complications of pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23:665-676.
132. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S & Hunt C. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984; 105:10-14.
133. Swift AC. Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1988;102:419-22.
134. Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin RD. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children : what triggers them? *Pediatrics* 2003; 111: e17.

135. Goodwin, JL, Kaemingk, KL, Fregosi, RF, et al. Parasomnias and sleep disordered breathing in Caucasian and Hispanic children - the Tucson children's assessment of sleep apnea study. *BMC Med* 2004;2:14.
136. Guilleminault, C, Lee, JH, Chan, A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:775--785.
137. Weider D, Sateia M, West R. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105:427-32.
138. Timms, D. Rapid maxillary expansion in the treatment of nocturnal enuresis. *Angle Ortho* 1990; 60:229-33.
139. Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:481-6.
140. Gozal D, Wang M & Pope DW, Jr. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2001; 108:693-697.
141. Rosen CL. Clinical features of obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in otherwise healthy children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:403-409.
142. Ferber R. Assessment of sleep disorders in the child. In: Ferber R & Kryger M (eds) *Principles and Practice of Sleep Medicine in the Child*. W.B Saunders Company, Philadelphia, 1995; 45-53.
143. Laurikainen E, Aitasalo K, Erkinjuntti M & Wanne O. Sleep apnea syndrome in children - secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Acta Otolaryngol Suppl* 1992; 492:38-41.
144. Kravath RE, Pollak CP, Borowiecki B & Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and death associated with surgical correction of velopharyngeal incompetence. *J Pediatr* 1980; 96:645-648.
145. Ali NJ, Pitson D & Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr* 1996;155:56-62.
146. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP & Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics* 1983;71:737-742.

147. Bonuck K, Parikh S, Bassila M. Growth failure and sleep disordered breathing: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:769-78.
148. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P & Freeland A. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990; 335:249-253.
149. Williams EF, 3rd, Woo, P, Miller, R, Kellman, RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104:509-516.
150. Goldstein SJ, Wu RH, Thorpy MJ, Shprintzen RJ, Marion RE & Saenger P. Reversibility of deficient sleep entrained growth hormone secretion in a boy with achondroplasia and obstructive sleep apnea. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116:95-101.
151. Bate TW, Price DA, Holme CA & McGucken RB. Short stature caused by obstructive apnoea during sleep. *Arch Dis Child* 1984; 59:78-80.
152. Cox M, Schiebler G, Taylor W, Wheat MJ & Krovetz L. Reversal of pulmonary hypertension in a child with respiratory obstruction and cor pulmonale. *J Pediatr* 1965; 67:192-197.
153. Everett AD, Koch WC & Saulsbury FT. Failure to thrive due to obstructive sleep apnea. *Clin Pediatr (Phila)* 1987; 26:90-92.
154. Hodges S & Wailoo MP. Tonsillar enlargement and failure to thrive. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:541-542.
155. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M & Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999; 135:76-80.
156. Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A & Isgaard J. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 1987;8:426-438.
157. Furlanetto RW. Insulin-like growth factor measurements in the evaluation of growth hormone secretion. *Horm Res* 33 Suppl 1990;4:25-30.

158. Nieminen, P, Löppönen, T, Tolonen, U, et al. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002; 109:e55.
159. Mallory GB, Jr., Fiser DH & Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr* 1989; 115:892-897.
160. Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Bass MT, Kenny AS, Hauptman SA & Pearsall SM. Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:124-129.
161. Chervin, R., et al. Symptoms of Sleep Disorders, Inattention, and Hyperactivity in Children. *Sleep* 1997; 20:1185-92.
162. Chervin, RD, Archbold, KH, Dillon, JE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2002;109:449-456.
163. Goldstein, NA, Fatima, M, Campbell, TF, Rosenfeld, RM. Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:770-775.
164. Blunden, S, Lushington, K, Lorenzen, B, Martin J, Kennedy D. Neuropsychological and psychosocial function in children with a history of snoring or behavioral sleep problems. *J Pediatr* 2005; 146:780-786.
165. Tran, KD, Nguyen, CD, Weedon, J, Goldstein, NA. Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:52-57.
166. Suratt, PM, Barth, JT, Diamond, R, et al. Reduced time in bed and obstructive sleep-disordered breathing in children are associated with cognitive impairment. *Pediatrics* 2007; 119:320-329.
167. Rudnick, EF, Mitchell, RB. Behavior and obstructive sleep apnea in children: is obesity a factor? *Laryngoscope* 2007; 117:1463-1466.
168. Beebe, DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep* 2006; 29:1115-1134.

169. Gozal D. Sleep-Disordered Breathing and School Performance in Children. *Pediatrics* 1998;102:616-620.
170. Rhodes SK, Shimoda KC, Waid LR, O'Neil PM, Oexmann MJ, Collop NA & Willi SM. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995;127:741-744.
171. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res.* Mar 2002;11:1-16.
172. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Complications, management, and Long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc* 2008 Feb;5 :274-82.
173. Villa Asensi JR, de Miguel Díez J. Obstructive sleep apnea Syndrome in children and in infants. *An Esp Pediatr.* 2001;54:58-64.
174. Melendres, MC, Lutz, JM, Rubin, ED, Marcus, CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004; 114:768.
175. Owens, JA, Mehlenbeck, R, Lee, J, King, MM. Effect of weight, sleep duration, and comorbid sleep disorders on behavioral outcomes in children with sleep-disordered breathing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:313-321.
176. Marlene Busko, Childhood Obstructive Sleep Apnea Linked With Altered Brain Metabolites, Lower IQ, *Medscape Medical News* August 22, 2006.
177. Huang, YS, Guilleminault, C, Li, HY, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med* 2007; 8:18-30.
178. Mitchell RB, Kelly J. Child behaviour after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2005;115:2051-2055.
179. Mitchell, RB, Kelly, J. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Laryngoscope* 2007; 117:1685-1688.

180. Wei JL, Mayo MS, Smith HJ, Reese M, Weatherly RA. Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:974-979.
181. Gozal D, Pope DW, Jr. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 2001;107:1394-9.
182. Harvey JM, O'Callaghan MJ, Wales PD, Harris MA & Masters IB. Six-month follow-up of children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 1999;35:136-139.
183. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D, Gomes A, Pissarra C, César H, Coelho I, Silva CF, Azevedo MH. Snoring in Portuguese primary school children. *Pediatrics* 2000; 106:E64.
184. Goldstein NA, Post JC, Rosenfeld RM & Campbell TF. Impact of tonsillectomy and adenoidectomy on child behavior. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:494-498.
185. Massumi RA, Sarin RK, Pooya M, et al. Tonsillar hypertrophy, airway obstruction, alveolar hypoventilation, and cor pulmonale in twin brothers. *Dis Chest* 1969; 55:110-114.
186. Levine OR, Simpser M. Alveolar hypoventilation and cor pulmonale associated with chronic airway obstruction in infants with Down syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21:25-29.
187. Steier M, Shapiro SC. Cor pulmonale from airway obstruction in children. *JAMA* 1973; 225:67.
188. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085-1091.
189. Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest* 2003; 123:1561-1566.
190. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107:1129-1134.

191. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, et al. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004; 113:e564–e569.
192. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004; 24:790–797.
193. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:521–530.
194. Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:580–586.
195. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829–1836.
196. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, et al. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:901–904.
197. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328:303–307.
198. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, et al. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 1991; 114(pt 3):1281–1295.
199. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67:2101–2106.
200. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897–1904.
201. Loredó JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, et al. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest* 1999; 116:655–659.

202. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995; 79:581–588.
203. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103:1763–1768.
204. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11:3–20.
205. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995; 18:377–381.
206. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J* 2002; 19:511–517.
207. Jennum P, Schultz-Larsen K, Christensen N. Snoring, sympathetic activity and cardiovascular risk factors in a 70 year old population. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 477–482.
208. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, et al. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res* 1996; 5:42–50.
209. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1231–1237.
210. Kanstrup IL, Poulsen TD, Hansen JM, et al. Blood pressure and plasma catecholamines in acute and prolonged hypoxia: effects of local hypothermia. *J Appl Physiol* 1999; 87:2053–2058.
211. Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, et al. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 1998; 37:1009–1013.
212. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10:35–44.

213. Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, et al. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1991; 14:83–86.
214. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, et al. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103:722–727.
215. O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005; 28:747–752.
216. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, et al. Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 1999; 9:345–351. 44.
217. Aljadeff G, Gozal D, Schechtman VL, et al. Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1997; 20:151–157.
218. Garpestad E, Parker JA, Katayama H, et al. Decrease in ventricular stroke volume at apnea termination is independent of oxygen desaturation. *J Appl Physiol* 1994;77:1602–1608.
219. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:670–676.
220. 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.
221. Tal A, Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:139–143.
222. 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.
223. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2005;95:801–804.
224. Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatr Cardiol* 1982;3:249–256.

225. Garpestad E, Katayama H, Parker JA, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992; 73:1743-1748.
226. Bonsignore MR, Marrone O, Romano S, et al. Time course of right ventricular stroke volume and output in obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:155-159.
227. Peled N, Greenberg A, Pillar G, et al. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11:1284-1289.
228. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995; 79:581-588.
229. Ringler J, Basner RC, Shannon R, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990; 69:2143-2148.
230. 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.
231. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119:1827-1835.
232. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61:626-633.
233. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al. Obstructed breathing in children during sleep monitored by echocardiography. *Acta Paediatr* 1993; 82:863-871.
234. Garpestad E, Parker JA, Katayama H, et al. Decrease in ventricular stroke volume at apnea termination is independent of oxygen desaturation. *J Appl Physiol* 1994; 77:1602-1608.

235. Garpestad E, Katayama H, Parker JA, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992; 73:1743–1748.
236. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74:2969–2975.
237. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566.
238. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280–1287.
239. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825–832.
240. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82–91.
241. Saito Y, Nakao K, Itoh H, et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:360–368.
242. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78–81.
243. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005; 11:S76–S80.
244. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84:1581–1588.

245. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, et al. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 130:1377–1384.
246. Moller DS, Lind P, Strunge B, et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16:274–280.
247. Kita H, Ohi M, Chin K, et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7:199–207.
248. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, et al. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004; 94:529–532.
249. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7:35–51.
250. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:566–570.
251. 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.
252. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006; 10:189–193.
253. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112:2660–2667.
254. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, et al. Activation of nuclear factor kappa B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006; 10:43–50.

255. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1151-1158.
256. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102:2607-2610.
257. Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999; 87:10-14.
258. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109:562-567.
259. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, et al. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;121:1541-1547.
260. Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003; 94:179-184.
261. Montgomery-Downs HE, Krishna J, Roberts LJ II, et al. Urinary F(2)-isoprostane metabolite levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2006;10:211-215.
262. O'Brien L M, Serpero LD, Tauman R, et al. Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 129:947-953.
263. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, et al. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:9383-9387.
264. Lynch SM, Morrow JD, Roberts LJ II, et al. Formation of non-cyclooxygenase-derived prostanoids(F2-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro. *J Clin Invest* 1994; 93:998-1004.

265. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378–1384.
266. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829–1836.
267. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555–576.
268. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:950–956.
269. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* 2003; 88:139–142.
270. 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.
271. Leung LC, Ng DK, Lau MW, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006; 130:1009–1017.
272. Tozawa M, Iseki K, Yoshi S, et al. Blood pressure variability as an adverse prognostic risk factor in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1976–1981.
273. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997;2:347–352.
274. 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.

275. Zintzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:172-178.
276. Ng DK, Chan C, Chow AS, et al. Childhood sleep-disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:640-646.
277. Guilleminault C, Khramsov A, Stoohs RA, et al. Abnormal blood pressure in prepubertal children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res* 2004; 55:76-84.
278. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000; 119:181-187.
279. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-1904.
280. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34:309-314.
281. Barcelo A, Elorza MA, Barbe F, et al. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J* 2001; 17:728-732.
282. Fletcher EC, Lesske J, Behm R, et al. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol* 1992; 72:1978-1984.
283. Kraiczi H, Magga J, Sun XY, et al. Hypoxic pressor response, cardiac size, and natriuretic peptides are modified by long-term intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 1999; 87:2025-2031.
284. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121:422-429.
285. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20:1239-1245.

286. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122:1133–1138.
287. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1433–1439.
288. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112:375–383.
289. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, et al. Effects of CPAP on left ventricular structure and myocardial performance index in male patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2007; 8:1–59.
290. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Puras MJ, Fuentes-Pradera MA, et al. Echocardiographic parameters in adolescents with sleep-related breathing disorders. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:27–33.
291. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19–25.
292. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–1053.
293. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135–1143.
294. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199–204.
295. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462–2464.

296. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, et al. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J* 2005; 46:801–809.
297. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27:1507–1511.
298. Barcelo A, Barbe F, Llompart E, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med* 2004; 117:118–121.
299. Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2005; 44:899–900.
300. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282:2131–2135.
301. Cheng TO. Could elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea be due to obesity per se? *Circulation* 2003; 107:e9.
302. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:23–37.
303. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257–265.
304. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:354–360.
305. Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:348–353.
306. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, et al. Endothelial Cell Apoptosis in Obstructive Sleep Apnea: A Link to Endothelial Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-917.

307. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2166–2171.
308. Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:897–901.
309. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613–618.
310. Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A, et al. Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters: relationship to left ventricular mass and function. *Circ J* 2006;70:737–743.
311. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004; 27:129–133.
312. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005; 25:69–74.
313. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, et al. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:282–286.
314. 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.
315. Tam CS, Wong M, McBain R, et al. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 2006; 42:277–282.
316. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813–1818.
317. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, et al. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, monoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2348–2354.

318. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531-2534.
319. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2094-2099.
320. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12:1179-1186.
321. Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest* 2003; 123:1561-1566.
322. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58:23-30.
323. Guilleminault C, Winkle R, Korobkin R & Simmons B. Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning. *Eur J Pediatr* 1982; 139:165-171.
324. Sheldon SH. "Sleep-Related Enuresis". In *Principals and Practice of Pediatric Sleep Medicine*, Elsevier Health Sciences, 2005;317.
325. Brooks, LJ, Topol, HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003; 142:515-518.
326. Wengraf C. Management of enuresis. *Lancet* 1997;350:221-222.
327. Simmons FB, Guilleminault C, Dement WC, Tilkian AG, Hill M. Surgical management of airway obstructions during sleep. *Laryngoscope* 1977; 87:326-338.
328. Sakai J, Hebert F. Secondary enuresis associated with obstructive sleep apnea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:140-141.
329. Basha S, et al. Effectiveness of Adenotonsillectomy in the Resolution of Nocturnal Enuresis Secondary to Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope*, 2005; 115:1101-1103.

330. Firoozi, F, Batniji, R, Aslan, AR, Longhurst PA, Kogan BA. Resolution of diurnal incontinence and nocturnal enuresis after adenotonsillectomy in children. *J Urol* 2006; 175:1885-1888.
331. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003; 142: 515-518.
332. Berry RB, Kouchi KG, Der DE, Dickel MJ, Light RW. Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion. *Chest* 1996; 109:1490-1496.
333. Yokohama O, Lee SW, Ohkawa M, Amano T, Ishiura Y, Furuta H. Enuresis in an adult female with obstructive sleep apnea. *Urology* 1995; 45:150-154.
334. Norgaard JP, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. *J Pediatr* 1989; 114:705-710.
335. Neveus T, Lackgren G, tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;206:1-44.
336. Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G, Peter JD. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 1991; 80:443-9.
337. Ichioka M, Hirata Y, Inase N, Tojo N, Yoshizawa M, Chida M, et al. Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone on obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1992; 59:164-168.
338. Lin CC, Tsan KW, Lin CY. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993; 16:37-39.
339. Baertschi AJ, Adams JM, Sullivan MP. Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am J Physiol* 1988; 255:H295-300.
340. Warley AR, Stradling JR. Abnormal diurnal variation in salt and water excretion in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 1988; 74:183-185.
341. Kramer NR, Bonitati AE, Millman RP. Enuresis and obstructive sleep apnea in adults. *Chest* 1998; 114:634-637.

342. Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza E, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma rennin activity and aldosterone. *Sleep* 1991; 14:211-217.
343. Rodestein DO, D'Odemont JP, pieters T, Aubert-Tulkens G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev respire Dis* 1992; 145:1367-1371.
344. Norgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; Spec No: 5-9.
345. Lackgren G, Neveus T, Stenberg A. Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 385-390.
346. Rosen CL. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Controversies in diagnosis and treatment. *Pediatric Clinics of North America* 2004;51:153-167.
347. Guilleminault C. Does benign primary snoring ever exist in children? *Chest* 2004;126:1396-1397.
348. Pohl C., & Renwick A. Putting sleep disturbances to rest. *Contemporary Pediatrics* 2002;19:74-96.
349. Rose E., Staats R., Thissen U., Otten J.E., Schmelzeisen R., & Jonas I. Sleep-related obstructed disordered breathing in cleft palate patients after palatoplasty. *Plastic Reconstructive Surgery* 2002;110:392-396.
350. D'Andrea L. Diagnostic studies in the assessment of pediatric sleep-disordered breathing: Techniques and indications. *Pediatric Clinics of North America* 2004, 51(1), 169-186.
351. Arens R., McDonough J., Corbin A., Rubin N., Carroll M., & Pack. A. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2003;167:65-70.

352. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J* 1996;9: 2127-31.
353. Williams AJ, Yu G, Santiago S, Stein M. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and a clinical score. *Chest* 1991;100:631-5.
354. Epstein LJ, Dorlac GR. Cost-effectiveness analysis of nocturnal oximetry as a method of screening for sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 1998; 113:97-103.
355. Pack AI. Simplifying the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1993;119:528-529.
356. Vavrina J. Computer assisted pulse oximetry for detecting children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;33:239-248.
357. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R & Ducharme FM Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000;105:405-412.
358. Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest* 2003; 123:96-101.
359. Brouillette RT, Jacob SV, Morielli A, Mograss M, Lafontaine V, Ducharme F, et al. There's no place like home: evaluation of obstructive sleep apnea in the child's home. *Pediatr Pulmonol Sullp* 1995;11:86-88.
360. Jacob SV, Morielli A, Mograss M, Ducharme F, Schloss MD, Brouillette RT. Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:241-252.
361. Zucconi M, Calori G, Gastonovo V, Ferini-Strambi L. Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study. *Chest* 2003;124:602-607.
362. Marcus CL, Keens TG, Ward SL. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:16-21.

363. Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest* 2000;118:360-365.
364. Canet E, Gaultier C, D'Allest AM, Dehan M. Effects of sleep deprivation on respiratory events during sleep in healthy infants. *J Appl Physiol* 1989;66:1158-1163.
365. Biban P, Baraldi E, Pettennazzo A, Filippone m, Zacchello F. Adverse effect of chloral hydrate in two young children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 1993;92:461-463.
366. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1st edition. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
367. Krumpke PE, Cumiskey JM. Use of laryngeal sound recordings to monitor apnea. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:797-801.
368. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 2006;117:741-753.
369. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004;125:872-878.
370. Verhulst SL, Schrauwen n, Haentjens D, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:159-167.
371. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1540.
372. Papastamelos C, Panitch HB, England SE, Allen JL. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 1995;78:179-184.

373. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:16-30.
374. McColley, SA, April, MM, Carroll, JL, et al. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:940-943.
375. Katz, E, Marcus, CL. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. In: *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*, Sheldon, SH, Ferber, R, Kryger MH (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p 207.
376. Marcus CL, Crockett DM, Ward SL. Evaluation of epiglottoplasty as treatment for severe laryngomalacia. *J Pediatr* 1990;117:706-710.
377. Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC, Piston-Jones E, Southall DP. Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1992;67:925-929.
378. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev* 2003; 7:61-80.
379. Tarasiuk A, Simon T, Tal A, Reuveni H. Sleep-Wake Disorders Unit, Soroka University Medical Center, and Department of Physiology, Beer-Sheva, Israel. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. PMID: 14754948 *Pediatrics* 2004;113:351-356.
380. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope* 2007; 117:1844.
381. Guilleminault, C, Huang, YS, Glamann, C, et al. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136:169.
382. Lind MG, Lundell BP. Tonsillar hyperplasia in children. A cause of obstructive sleep apneas, CO₂ retention, and retarded growth. *Arch Otolaryngol*.1982; 108 :650-654.

383. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*.1994; 125 :556-562.
384. Soultan Z, Wadowski S, Rao M, Kravath RE. Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*.1999;153:33- 37.
385. Wilkinson AR, McCormick MS, Freeland AP, Pickering D. Electrocardiographic signs of pulmonary hypertension in children who snore. *Br Med J (Clin Res Ed)*.1981;282 :1579-1581.
386. Weider DJ, Hauri PJ. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.1985;9 :173-182.
387. Brietzke, SE, Gallagher, D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:979.
388. Friedman, M, Wilson, M, Lin, HC, Chang, HW. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140:800.
389. Bhattacharjee, R, Kheirandish-Gozal, L, Spruyt, K, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:676.
390. Rosen GM, Muckle, RP, Mahowald, MW, et al. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 1994; 93:784.
391. Biavati, MJ, Manning, SC, Phillips, DL. Predictive factors for respiratory complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:517.

392. Wilson, K, Lakheeram, I, Morielli, A, et al. Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications? *Anesthesiology* 2002; 96:313.
393. Ruboyianes, JM, Cruz, RM. Pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J* 1996; 75:430.
394. Rothschild, MA, Catalano, P, Biller, HF. Ambulatory pediatric tonsillectomy and the identification of high-risk subgroups. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:203.
395. Richmond, KH, Wetmore, RF, Baranak, CC. Postoperative complications following tonsillectomy and adenoidectomy--who is at risk? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987; 13:117.
396. Crysedale WS & Russel D. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy in 9409 children observed overnight. *CMAJ* 1986;135:1139-1142.
397. Berkowitz RG & Zalzal GH. Tonsillectomy in children under 3 years of age. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:685-686.
398. Galvis AG, Stool SE & Bluestone CD. Pulmonary edema following relief of acute upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:124-128.
399. 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.
400. Galvis AG. Pulmonary edema complicating relief of upper airway obstruction. *Am J Emerg Med* 1987;5:294-297.
401. Nandapalan V, McCormick MS, Jones TM, Gibson H. Does adenotonsillectomy cure hypoxaemia in children with sleep apnoea and congenital cardiac pathology? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 50:55.
402. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:43.

403. Rosen CL, Morton S, Larkin E, Aylor J, Clark K, O'Malla B, et al. Persistence of sleep disordered breathing in children post-tosillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A184.
404. O'Brien LM, Sitha S, Baur LA, Waters KA. Obesity increases the risk for persisting obstructive sleep apnea after treatment in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1555-1560.
405. Hultcrantz E, Linder A & Markstrom A. Tonsillectomy or tonsillotomy? A randomized study comparing postoperative pain and long-term effects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 51:171-176.
406. Densert O, Desai H, Eliasson A, Frederiksen L, Andersson D, Olaison J & Widmark C. Tonsillotomy in children with tonsillar hypertrophy. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:854-858.
407. Nieminen P, Tolonen U, Löppönen, H, et al. Snoring children: factors predicting sleep apnea. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 529:190.
408. Kay DJ, Bryson PC, Casselbrant, M. Rates and risk factors for subsequent tonsillectomy after prior adenoidectomy: a regression analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:252.
409. Guilleminault C, Li KK, Khramtsov A, et al. Sleep disordered breathing: surgical outcomes in prepubertal children. *Laryngoscope* 2004; 114:132.
410. Burstein, FD, Cohen, SR, Scott, PH, et al. Surgical therapy for severe refractory sleep apnea in infants and children: application of the airway zone concept. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:34.
411. Cohen, SR, Simms, C, Burstein, FD. Mandibular distraction osteogenesis in the treatment of upper airway obstruction in children with craniofacial deformities. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101:312.
412. Monasterio, FO, Drucker, M, Molina, F, Ysunza, A. Distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence and related respiratory problems in children. *J Craniofac Surg* 2002; 13:79.

413. Elwood, ET, Burstein, FD, Graham, L, et al. Midface distraction to alleviate upper airway obstruction in achondroplastic dwarfs. *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40:100.
414. Bell, RB, Turvey, TA. Skeletal advancement for the treatment of obstructive sleep apnea in children. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38:147.
415. Edwards, TJ, David, DJ, Martin, J. Aggressive surgical management of sleep apnea syndrome in the syndromal craniosynostoses. *J Craniofac Surg* 1992; 3:8.
416. Lin, SY, Halbower, AC, Tunkel, DE, Vanderkolk, C. Relief of upper airway obstruction with mandibular distraction surgery: Long-term quantitative results in young children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:437.
417. Morgan, WE, Friedman, EM, Duncan, NO, Sulek, M. Surgical management of macroglossia in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:326.
418. Mixer, RC, Ewanowski, SJ, Carson, LV. Central tongue reduction for macroglossia. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91:1159.
419. Shott, SR, Donnelly, LF. Cine magnetic resonance imaging: evaluation of persistent airway obstruction after tonsil and adenoidectomy in children with Down syndrome. *Laryngoscope* 2004; 114:1724.
420. Merrell, JA, Shott, SR. OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:1197.
421. Rimell FL, Shapiro AM, Shoemaker DL, Kenna MA. Head and neck manifestations of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113:262.
422. Peter A. Cistulli et al. Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Rapid Maxillary Expansion. *Sleep* 1998, 21:831-835.
423. Timms, Donald J, Rapid Maxillary Expansion in the Treatment of Nasal Obstruction and Respiratory disease Disease, *Ear, Nose and Throat Nasal Obstruction and Respiratory* June 1987;66:242-246.

424. Timms, Donald J, Rapid maxillary expansion in the treatment of nocturnal enuresis. *The Angle Orthodontist* 1990;60:229-33.
425. Guilleminault, C, Montevrol, PJ, Huynh, NT, et al. Adenotonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep Breath* 2011;15:173-177.
426. Pirelli, P, Saponara, M, Guilleminault, C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27:761.
427. Morton S, Rosen C, Larkin E, Tishler P, Aylor J & Redline S. Predictors of sleep-disordered breathing in children with a history of tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Sleep* 2001;24:823-829.
428. Marcus, CL, Ward, SL, Mallory, GB, et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995; 127:88.
429. Waters, KA, Everett, FM, Bruderer, JW, Sullivan, CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:780.
430. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1944. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1738.
431. Guilleminault, C, Nino-Murcia, G, Heldt, G, et al. Alternative treatment to tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome: nasal continuous positive airway pressure in young children. *Pediatrics* 1986; 78:797.
432. Guilleminault, C, Pelayo, R, Clerk, A, et al. Home nasal continuous positive airway pressure in infants with sleep-disordered breathing. *J Pediatr* 1995; 127:905.
433. Padman, R, Hyde, C, Foster, P, Borkowski W, Jr. The pediatric use of bilevel positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea syndrome: a retrospective review with analysis of respiratory parameters. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41:163.

434. McNamara, F, Sullivan, CE. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999; 116:10.
435. Downey R, 3rd, Perkin, RM, MacQuarrie, J. Nasal continuous positive airway pressure use in children with obstructive sleep apnea younger than 2 years of age. *Chest* 2000; 117:1608.
436. Marcus, CL, Rosen, G, Ward, SL, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006; 117:e442.
437. Rains, JC. Treatment of obstructive sleep apnea in pediatric patients. Behavioral intervention for compliance with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34:535.
438. Marcus, CL, Carroll, JL, Bamford, O, et al. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1297.
439. Aljadeff, G, Gozal, D, Bailey-Wahl, SL, et al. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:51. 74,75.
440. Brouillette, RT, Manoukian, JJ, Ducharme, FM, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001; 138:838.
441. Kheirandish-Gozal, L, Gozal, D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008; 122:e149.
442. Chadha, NK, Zhang, L, Mendoza-Sassi, RA, Cesar, JA. Using nasal steroids to treat nasal obstruction caused by adenoid hypertrophy: does it work? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140:139.
443. Marcus CL. Nasal steroids as treatment for obstructive sleep apnea: Don't throw away the scalpel yet. *J Pediatr* 2001; 138:795-7.

444. Goldbart AD, Veling MC, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Gozal D. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 2005; 57:232-6.
445. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos NV, Mikraki V, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:161-167.
446. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch intern Med* 1999;10;159:941-955.
447. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, et al. lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2-3-year-old patients. *Pediatrics* 2003;112:196-100.
448. Al-Ghamdi, SA, Manoukian, JJ, Morielli, A, et al. Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Laryngoscope* 1997; 107:1382.
449. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics* 2006;117:e61-6.
450. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005Aug1;172:364-370.
451. Kátia C. Guimarães, Luciano F. Drager, Pedro R. Genta, Bianca F. Marcondes and Geraldo Lorenzi-Filho Effects of Oropharyngeal Exercises on Patients with Moderate Obstructive Sleep Apnea Syndrome *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;179:962-966.
452. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:369-375.
453. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association

Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:686-717.

454. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274:21491-21494.

455. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463-516.

456. Woessner JF. The matrix metalloproteinase family. In: Parks WC, Mecham RP, eds. *Matrix Metalloproteinases*. San Diego, Calif: Academic Press; 1998:1-13.

457. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol*. 1997;74:111-122.

458. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1477:267-283.

459. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure, *Circ Res*. 2001;89:201-210.

460. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodelling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90: 251-262.

461. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*. 2002;90:520-530.

462. Allan JA, Docherty AJ, Barker PJ, Huskisson NS, Reynolds JJ, Murphy G. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J*. 1995;309:299-306.

463. Ghislain Opdenakker, Philippe E. Van den Steen, Be' ne' dicte Dubois, Inge Nelissen, Els Van Coillie, Stefan Masure, Paul Proost, and Jo Van. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology Damme Laboratory of Molecular Immunology, Rega Institute, University of Leuven, Leuven, Belgium *Journal of Leukocyte Biology* 2001;69:851-859.

464. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77:863-868.
465. Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, et al. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol* 2003; 42:201-206.
466. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462-2464.
467. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107:1129-1134.
468. Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, et al. Increased levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1354-1359.
469. Ye J, Liu H, Li Y, et al. Increased serum levels of C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120:1482-1486.
470. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, et al. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009; 48:1255-1262.
471. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, et al. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:188-193.
472. Li AM, Chan MH, Yin J, et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:34-40.
473. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, et al. Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after

adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:550-560.

474. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *Jama* 2002; 288:1728-1732.

475. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92:827-839.

476. Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. *J Biol Chem* 1992;267:3581-3584.

477. Sires UI, Griffin GL, Broekelmann TJ, et al. Degradation of entactin by matrix metalloproteinases. Susceptibility to matrilysin and identification of cleavage sites. *J Biol Chem* 1993;268:2069-2074.

478. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:368-372.

479. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:1579-1585.

480. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-2503.

481. Galis ZS, Johnson C, Godin D, et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling. *Circ Res* 2002;91:852-859.

482. Walther T, Schubert A, Falk V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after surgical therapy for aortic stenosis is associated with changes in extracellular matrix gene expression. *Circulation* 2001;104:I54-58.

483. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol* 1996;157:4159-4165.
484. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-1316.
485. Siwik DA, Chang DL, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ Res* 2000;86:1259-1265.
486. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-1186.
487. Abe N, Osanai T, Fujiwara T, et al. C-reactive protein-induced upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer in macrophages: inhibitory effect of fluvastatin. *Life Sci* 2006;78:1021-1028.
488. Glowinska-Olszewska B, Urban M. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in obese children and adolescents. *Metabolism* 2007;56:799-805.
489. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 2007;191:98-106.
490. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood obstructive sleep apnea: one or two distinct disease entities? *Sleep Med Clin* 2007;2:433-444.
491. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002;25:59-65.
492. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007;11:77-84.
493. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, et al. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2008;9:254-259.

494. Kaditis AG GD, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Alexopoulos E, Varlami V, Papathanasiou AA, Capdevila OS, Bhattacharjee R, Kim J, Gourgoulis K, Zintzaras E. Uric Acid Excretion in North American and Southeast European Children with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med* 2009; In press.
495. Khalyfa A, Kaditis A, Boazza M, et al. C-Reactive Protein (CRP) Gene Polymorphisms in US and Greek Children with Suspected Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Sleep* 2009; A0277.
496. Jennum S, Sjol A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30-60. *J Sleep Res* 1992;4:240-244.
497. Schwab R, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley Ad, Hachadorian R, Arens R, Maislin G, and Pack AI I. Family Aggregation of Upper Airway Soft Tissue Structures in Normal Subjects and Patients with Sleep Apnea *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:453-463.
498. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann of Internal Med* 1995;122:174-178.
499. Maninder K. Genetic susceptibility to obstructive sleep apnea in the obese child. *Sleep Med* 2007;8:169-175.