



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΔΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**"ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS & ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ:
ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ"**

υπό

ΓΕΩΡΓΙΑΣ Γ. ΝΤΑΜΑΓΚΑ

Ειδικής Παιδιάτρου 2012

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2012

© 2012 Γεωργία Νταμάγκα

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).

**" ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS & ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ
ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ: ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ
ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ"**

ΓΕΩΡΓΙΑ ΝΤΑΜΑΓΚΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2012

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (9^η/23-06-2011 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)** Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ζωή Δανιήλ
Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αθανάσιος Καδίτης
Λέκτορας Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης Μπιζάκης
Καθηγητής ΩΡΛ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος Συρογιαννόπουλος
Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννα Γριβέα
Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Παναγιώτης Λιάκος
Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ξεκινώντας τη συγγραφή αυτής της διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Πνευμονολογίας, κ. Κων/νο Γουργουλιάνη, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα θέμα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και κοντά στο αντικείμενο της ειδίκευσής μου και που με στήριξε με τις γνώσεις και τη συμπαράστασή του σε όλη την πορεία αυτής της διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ιδιαίτέρως τους κ. Αθανάσιο Καδίτη, λέκτορα Παιδιατρικής στο ΕΚΠΑ, και κ. Μανώλη Αλεξόπουλο, παιδίατρο, επιμελήτη Α' ΕΣΥ, που ήταν οι υπεύθυνοι του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου για τα παιδιά, υπήρξαν άμεσοι συνεργάτες και αρωγοί σε όλα τα στάδια της διδακτορικής διατριβής με τις πολύτιμες συμβουλές τους. Ακόμη, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην κ. Ζωή Δανιήλ, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, που ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής συνέβαλε ουσιαστικά στην εκπόνηση και ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή Παιδιατρικής, κ. Γεώργιο Συρογιαννόπουλο, ο οποίος στα πλαίσια της άσκησης μου στην Παιδιατρική, με ενέταξε στη διαδικασία της έρευνας και της συγγραφής επιστημονικών μελετών. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κ. Παναγιώτη Λιάκο, Επίκουρο Καθηγητή Βιοχημείας, και κ. Ηλία Ζιντζαρά, Αναπληρωτή Καθηγητή

Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, καθώς χωρίς την ουσιαστική βοήθεια, τις εξειδικευμένες γνώσεις και το ενδιαφέρον τους δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της παρούσας.

Γεωργία Νταμάγκα

**"ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS & ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ
ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ: ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ
ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ"**

ΓΕΩΡΓΙΑ Γ. ΝΤΑΜΑΓΚΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2012

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας-
(Επιβλέπων)
2. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Αθανάσιος Καδίτης**, Λέκτορας Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Η **Γεωργία Νταμάγκα** γεννήθηκε στη Λάρισα στις 28 Μαΐου 1976. Αποφοίτησε από το 1^ο Γυμνάσιο Λάρισας το 1991 με βαθμό Άριστα 20 και από το 1^ο Λύκειο Λάρισας το 1994 επίσης με βαθμό Άριστα 20. Εισήχθη 1^η στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας το 1996, από όπου αποφοίτησε το 2002 με βαθμό πτυχίου «Άριστα-8,62». Συνέχισε τις σπουδές της, παρακολουθώντας το διετές Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, με τίτλο «ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, και έλαβε το σχετικό Δίπλωμα ειδίκευσης το 2006. Επίσης, απέκτησε επιτυχώς την πιστοποίηση των προγραμμάτων APLS (Advanced Paediatric Life Support) και ATLS (Advanced Trauma Life Support) – American College of Surgeons.

Διαθέτει πολύχρονη **εργασιακή εμπειρία**, καθώς εργάζεται στο χώρο της Υγείας από το 2002. Αρχικά υπηρέτησε ως ιατρός υπόχρεος σε υπηρεσία υπαίθρου (3μηνη άσκηση στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας και άσκηση υπηρεσίας υπαίθρου για 1 έτος στο Περιφερειακό Ιατρείο Βλαχογιαννίου -Κ.Υ.Τυρνάβου) κατά την περίοδο 2002-2003. Παράλληλα, εργάστηκε ως Εκπαιδευτρια στο Ι.Ε.Κ. Ε.Κ.Α.Β. Λάρισας και στο 1ο Ι.Ε.Κ. Λάρισας, διδάσκοντας Πνευμονολογία, Ορθοπεδική, Ανατομία, Φυσιολογία, Οφθαλμολογία, Πρώτες Βοήθειες, Οξείες Παθήσεις Οργάνων και Συστημάτων, Απειλητικές Αιμορραγίες, Φάσμα Συνηθέστερων Επειγόντων Περιστατικών και Κλινικά Φροντιστήρια (Εργαστηριακό), ως Ιατρός εξεταστικού κέντρου στις Εξετάσεις Πιστοποίησης Επαγγελματικής Κατάρτισης, Ιατρός του Αθλητικού Οργανισμού Δήμου Λάρισας και της Ένωσης Ποδοσφαιρικών Σωματείων Ν. Λάρισας. Ειδικεύθηκε στην Παιδιατρική στο Γ.Ν.Λάρισας (2004-2007) και στο Π.Γ.Ν.Λάρισας (2008-2010), από όπου και απέκτησε τον Ιατρικό Τίτλο Ειδικότητας της Παιδιατρικής. Τα έτη 2007-2008 διατέλεσε Επιστημονική συνεργάτιδα της εταιρείας Biohellenika (εταιρεία συλλογής και φύλαξης βλαστοκυττάρων-συνεργαζόμενη με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών). Από το 2011 εργάζεται ως ιδιώτης παιδίατρος στη Λάρισα και ως Εκπαιδευτρια του Ι.Ε.Κ. Ε.Κ.Α.Β. Λάρισας στα Επείγοντα Παιδιατρικά Περιστατικά.

Διακρίνεται για την **επιστημονική της δραστηριότητα**, καθώς έχει δημοσιεύσει αρκετά **επιστημονικά άρθρα**, , μεταξύ των οποίων και τα παρακάτω:

- «Η αλληλόμορφη γονιδιακή επέκταση είναι η βάση πολλών γενετικών ασθενειών» - Εφημερίδα «Ασκληπιός», 1997
- «Obesity and Persisting Sleep Apnoea After Adenotonsillectomy in Greek Children» - Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Chaidas K, **Ntamagka G**, Karathanasi A, Apostolidis TI, Gourgoulisanis K, Kaditis AG.-Chest. 2008 Dec;134(6):1149-55. Epub 2008 Aug 8.
- «Urine concentrations of cysteinyl leucotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing» - Kaditis AG, Alexopoulos E, Chaidas K, **Ntamagka G**, Karathanasi A, Tsilioni I, Kiropoulos TS, Zintzaras E, Gourgoulisanis K.-Chest. 2009 Jun;135(6):1496-501. Epub 2009 Jan 13.
- «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, Gourgoulisanis K.-Sleep Med. 2010 Mar;11(3):258-62. Epub 2010 Feb 13.
- «Adiposity and low-grade systemic inflammation modulate matrix metalloproteinase-9 in Greek children with sleep apnea» - Kaditis AG, Alexopoulos EI, Karathanasi A, **Ntamagka G**, Oikonomidi S, Kiropoulos TS, Zintzaras E, Gourgoulisanis K.-Pediatr Pulmonol. 2010 Jul;45(7):693-9.

Παράλληλα, παρακολουθεί ανελλιπώς τις εξελίξεις στο χώρο της Υγείας, και συμμετέχει ήδη από τα φοιτητικά της χρόνια **ως ομιλήτρια ή εισηγήτρια** σε διάφορα επιστημονικά συνέδρια **παρουσιάζοντας σχετικές εργασίες**, μερικές από τις οποίες είναι οι παρακάτω:

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

- Ελεύθερη ανακοίνωση στο 6ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας με θέμα: «Στατιστική μελέτη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην Α΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας», Θεσ/νίκη 12 Μαΐου 2000.
- Συμμετοχή στη στρογγυλή τράπεζα Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με την ομιλία «Εξωσωματική Γονιμοποίηση», αναφερόμενη στο θέμα: «Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή» στο 7ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα 27-29 Απριλίου 2001.
- Συμμετοχή στη στρογγυλή τράπεζα Πνευμονολογίας με θέμα: «Κλινικά Προβλήματα στη Θεραπεία του Άσθματος» με την ομιλία «Χρόνια Φάση της Νόσου» στο 7ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα 27-29 Απριλίου 2001.
- Συμμετοχή στη στρογγυλή τράπεζα Ουρολογίας με θέμα: «Επιδημιολογία και Πρόληψη Καρκίνου του Προστάτη» με την ομιλία «Επιδημιολογία της Νόσου» στο 8ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Ιωάννινα 19 Απριλίου 2002.
- Συμμετοχή στο 43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο με την Εργασία: Σύνδρομα Λοιμώδους Μονοπυρήνωσης στα παιδιά. Γ. Βανιώτη-Παπασάββα, Σ.

Αλευρά-Κόκκαλη, Γ. Νταμάγκα, Α. Καραθανάση, Α. Χατζηκυπριανού (Παιδιατρική κλινική Γ.Ν.Λάρισας), 17 – 19 Ιουνίου 2005, Κως.

- Συμμετοχή στο 44ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο με την Εργασία: Παρακολούθηση παιδιών που εμβολιάστηκαν με τον ιό της Ανεμευλογιάς. Αλευρά-Κόκκαλη Σ., Μπισκίνη Π., Αγορογιάννης Δ., **Νταμάγκα Γ.**, Καραδόντα Ι., Κωστέρια Ι., Αγορογιάννη-Τσάμη Ι. (Παιδιατρική κλινική Γ.Ν.Λάρισας), 09 – 11 Ιουνίου 2006, Ρόδος.

- Συμμετοχή στο 44ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο με την Εργασία: Μελέτη περιστατικών απόπειρας αυτοκτονίας κατά τα έτη 2000 - 2005, Αλευρά-Κόκκαλη Σ., Αγορογιάννης Δ., Μπισκίνη Π., **Νταμάγκα Γ.**, Αγορογιάννη-Τσάμη Ι. (Παιδιατρική κλινική Γ.Ν.Λάρισας), 09 – 11 Ιουνίου 2006, Ρόδος.

- Συμμετοχή στο 44ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο με την Εργασία: Μελέτη παιδιών που εμβολιάστηκαν έναντι του Πνευμονιοκόκκου το έτος 2005, Αλευρά-Κόκκαλη Σ., Αγορογιάννης Δ., Μπισκίνη Π., **Νταμάγκα Γ.**, Λιάπη Μ., Αγορογιάννη-Τσάμη Ι. (Παιδιατρική κλινική Γ.Ν.Λάρισας), 09 – 11 Ιουνίου 2006, Ρόδος.

- Συμμετοχή στο 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος με την Εργασία: Απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα παχύσαρκων και μη παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. **Γ. Νταμάγκα**, Κ. Χαϊδάς, Α. Καραθανάση, Ε. Αλεξόπουλος, Α. Καδίτης, Κ. Γουργουλιάνης. (Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου, Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα). 20-23 Νοεμβρίου 2008, Αλεξανδρούπολη.

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

- Συμμετοχή στο American Thoracic Society International Conference 2008 με την Εργασία: Cysteinyl Leukotriene Receptors in Tonsillar Tissue of Children with Obstructive Sleep Apnea, [Publication Page: A821], Α. G. Kaditis, E. Alexopoulos, K. Chaidas, M. Apostolidou, **G. Ntamagka**, T. Apostolidis, G. Koukoulis, K. Gourgoulianis (Larissa, Greece), May 16-21 2008, Toronto Ontario, Canada.

- Συμμετοχή στο European Respiratory Society Annual Congress 2008 με την Εργασία: Urine uric acid excretion in obese and nonobese children with obstructive sleep-disordered breathing, Α. Kaditis, E. Alexopoulos, K. Chaidas, **G. Ntamagka**, Α. Karathanasi, Ε. Kostadima, Μ. Apostolidi, Ε. Boultsadakis, Τ. Apostolidis, Κ. Gourgoulianis (Larissa, Greece), October 4-8 2008, Berlin, Germany.

- Συμμετοχή στο 2nd congress of the European Academy Of Paediatrics με την Εργασία: A good medical history and the immediate decision for bronchoscopy can save children who have choked with a foreign body. **G. Ntamagka**, S. Alevra-Kokkali, D. Agorogiannis, Α. Bouranta, Ι. Tsiami-Agorogianni (Paediatric Department, General Hospital, Larissa, Greece) October 24-28 2008, Nice, France.

- Συμμετοχή στο 2nd congress of the European Academy Of Paediatrics με την Εργασία: Retrospective study of positive blood cultures of seven years in a paediatric department. S. Alevra-Kokkali, **G. Ntamagka**, D. Agorogiannis, Α. Bouranta, Ι. Tsiami-Agorogianni (Paediatric Department, General Hospital, Larissa, Greece) October 24-28 2008, Nice, France.

- Συμμετοχή στο American Thoracic Society International Conference 2009 με την Εργασία: Urine concentrations of cysteinyl leucotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing. A. Kaditis, MD, K. Chaidas, MD, E. Alexopoulos, MD, **G. Ntamagka**, MD, A. Karathanasi, MD, E. Boultsadakis, MD, T. Kiroopoulos, PhD, I. Tsilioni, BSc, K. Gourgoulisanis, MD (Larissa, Greece), May 15-20 2009, San Deigo, California.
- Συμμετοχή στο American Thoracic Society International Conference 2009 με την Εργασία: Metabolites of Nitric Oxide in Greek Children with Obstructive Sleep-Disordered Breathing. Alexopoulos, MD, **G. Ntamagka**, MD, S. Gougoura, MD, K. Chaidas, MD, A. Karathanasi, MD, E. Kostadima, MD, P. Liakos, PhD, A. Kaditis, MD, K. Gourgoulisanis, MD (Larissa, Greece), May 15-20 2009, San Deigo, California.
- Συμμετοχή στο European Respiratory Society Annual Congress 2009 με την Εργασία: 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. Gourgoulisanis (Larissa, Greece), September 12-16 2009, Vienna, Austria.
- Συμμετοχή στο European Respiratory Society Annual Congress 2010 με την Εργασία: 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. Kiroopoulos, S. Oikonomidi, V. Theologi, A. Kaditis, K. Gourgoulisanis (Larissa, Greece), September 18-22 2010, Barcelona, Spain.

Στην επιστημονική της δραστηριότητα συμπεριλαμβάνεται και η συμμετοχή υπό μορφή **παρακολούθησης των εργασιών** σε περισσότερα από 50 **επιστημονικά συνέδρια και ημερίδες** της Ελλάδας και του εξωτερικού.

Κατά τη διάρκεια των σπουδών και της επαγγελματικής της δραστηριότητας έχει λάβει σημαντικές **τιμητικές διακρίσεις**, μεταξύ των οποίων και οι:

- Διάκριση στο διαγωνισμό «Ευκλείδης» της Ελληνικής Μαθηματικής Εταιρείας το έτος 1993 (Δημοσίευση στον τοπικό τύπο).
- Εισαγωγή ως 1η στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 1996.
- 2η και 4η στην Ολυμπιάδα Ιατρικής Γνώσης του 2001 και 2002 αντίστοιχα.
- Υπότροφος του Ι.Κ.Υ. τα Ακαδημαϊκά Έτη 1998 – 1999, 2000 – 2001, 2001 - 2002
- Υπότροφος των ΕΛ.ΤΑ. για το Έτος Εισαγωγής (1996), καθώς και για τα Ακαδημαϊκά Έτη 1998-1999 και 2000-2001.
- Βράβευση από το Ίδρυμα «Αφών Δεληγεώργη» στα «Δεληγεώργεια 2002» για τις άριστες επιδόσεις κατά το Ακαδημαϊκό Έτος 2001-2002 ύστερα από πρόταση του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στις 21/09/2002.
- Αποφοίτηση με Άριστα από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας το 2002.
- Επιτυχής διάκριση στις Εξετάσεις της Ελληνικής ΜΕΝΣΑ στις 13/12/2002.

Ομιλεί τρεις **Ξένες Γλώσσες** (Αγγλικά, Γερμανικά και Ιταλικά), και είναι κάτοχος των παρακάτω πτυχίων:

Για τα Αγγλικά:

- Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge και
- Certificate of Proficiency in English, University of Michigan.

Για τα Γερμανικά:

- Zertifikat Deutsch als Fremdsprache, και
- Zeugnis Zentrale Mittelstufenprüfung.

Για τα Ιταλικά:

- Κρατικό πιστοποιητικό γλωσσομάθειας B2 και
- Κρατικό πιστοποιητικό γλωσσομάθειας Γ1.

Τέλος, διακρίνεται για τις **γνώσεις της στους Η/Υ**, καθώς διαθέτει άριστες γνώσεις Λειτουργικών Συστημάτων και Διαχείρισης αρχείων, Επεξεργασίας κειμένων, Λογιστικών Φύλλων, Παρουσιάσεων, βάσεων Δεδομένων, Υπηρεσιών Διαδικτύου και Ηλεκτρονικού Ταχυδρομείου, ενώ διαθέτει και τις σχετικές διεθνώς αναγνωρισμένες πιστοποιήσεις, για το σύνολο των προαναφερθεισών γνώσεων.

Πίνακας Περιεχομένων	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
1. Ο ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ	16
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ	16
3. Ο ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ	18
3.1 Ορισμός του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο.....	19
3.2 Άλλοι ορισμοί που σχετίζονται με το σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο.....	20
4. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΝΟ	22
5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΝΟ	23
6. ΑΝΑΤΟΜΙΑ	25
6.1 Ανατομία φάρυγγα.....	25
6.2 Ανατομία φαρυγγικής αμυγδαλής.....	28
6.3 Ανατομία παρίσθμιων αμυγδαλών	28
7. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	30
7.1 Η φυσιολογική λειτουργία του λεμφικού δακτυλίου του Waldeyer	30
8. ΑΙΤΙΑ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΦΑΡΥΓΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΙΣΘΜΙΩΝ ΑΜΥΓΔΑΛΩΝ	32
8.1 Υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής.....	32
8.2 Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών.....	32
9. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	33
10. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	42
10.1 Ιστορικό.....	43
10.2 Κλινική εικόνα	45
10.3 Εργαστηριακός έλεγχος.....	50
10.4 Πολυπαραγοντική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.....	53
10.4.1 Μέθοδος.....	53
10.4.2 Εκτίμηση.....	55
10.4.3. Ο ρόλος των αφυπνίσεων	57

10.4.4 Προσπάθειες για νέες διαγνωστικές μεθόδους.....	59
10.5 Επιπλοκές.....	61
10.5.1 Σωματική αύξηση.....	61
10.5.2 Πνευμονική Υπέρταση.....	62
10.5.3 Συστηματικές αγγειακές και καρδιακές επιδράσεις.....	62
10.5.4 Νευροσυμπεριφοριστικές συνέπειες.....	64
10.5.5 Συσχέτιση με τη ΓΟΠ.....	67
10.5.6 Άλλες σημαντικές συνέπειες.....	68
11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	68
11.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	68
11.2 Αδενοτομή - αμυγδαλεκτομή.....	70
11.3 Πλαστικές επεμβάσεις.....	71
11.4 CPAP- BiPAP.....	72
11.5 Χορήγηση οξυγόνου.....	73
11.6 Απώλεια βάρους.....	73
11.7 Αποφυγή οίνοπνεύματος - καπνίσματος - φαρμάκων.....	74
11.8 Αντιμετώπιση συνυπαρχουσών παθήσεων.....	75
12. ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS.....	76
12.1 Αναγωγικά και οξειδωτικά μέσα.....	76
12.2 Οξειδωτικές και Αντιοξειδωτικές ουσίες.....	77
12.2.1 Οξειδωτικά.....	77
12.2.2 Αντιοξειδωτικά.....	80
12.3 Διαδικασίες Οξειδωτικού stress.....	81
12.4 Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην επαγωγή οξειδωτικού stress.....	84
12.5 Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην επαγωγή του οξειδωτικού stress.....	87
12.6 Ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην επαγωγή της αντίστασης στην ινσουλίνη.....	88
12.7 Ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην πρόκληση δυσλειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος.....	89
12.8 Ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην επαγωγή καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	91
12.8.1 Πρωταρχικά γεγονότα στην ανάπτυξη βλάβης λεπτής λιπώδους γραμμής.....	91
12.8.2 Ανάπτυξη της βλάβης και ανοσολογικές αποκρίσεις.....	94
12.8.3 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας και θρόμβωση.....	94
12.9 Οξειδωτικό stress και ΣΑΥΑ.....	95
12.9.1 Πιθανές πηγές ελεύθερων ριζών οξυγόνου στο ΣΑΥΑ.....	97
12.9.2 Βλάβη υποξίας και επανασυγγόνωσης (H/R).....	102
12.10 Οξειδωτικό stress και Οξειδίο του αζώτου (NO).....	103

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	108
1. ΥΠΟΘΕΣΗ.....	108
2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	110
3. ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ	120
4. ΜΕΤΡΗΣΗ ΝΙΤΡΩΔΩΝ ΚΑΙ ΝΙΤΡΙΚΩΝ.....	121
5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	122
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	123
6.1 Χαρακτηριστικά ασθενών, επίπεδα νιτρωδών και μεταβολιτών του NO (NOx).....	123
6.2 Επίδραση νιτρωδών ή μεταβολιτών του NO (NOx) στην αρτηριακή πίεση.....	128
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	131
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	138
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	142
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	144

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πιο σοβαρή εκδήλωση των διαταραχών ύπνου (*sleep-disordered breathing, SDB*) αποτελεί το Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥΑ, *Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS*). Το σύνδρομο που εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία αποτελεί ουσιαστικά μια ξεχωριστή κλινική οντότητα σε σχέση με τους ενήλικες, τόσο λόγω των διαφορετικών συμπτωμάτων και των διαφορετικών αιτιολογικών παραγόντων, όσο και για το διαφορετικό τρόπο προσέγγισης και αντιμετώπισης. Γενικά ένας δείκτης απνοιών-υποπνοιών μεγαλύτερος του 2 ($AHI > 2$) θεωρείται παθολογικός για τα παιδιά, ενώ δείκτης μεγαλύτερος του 5 ($AHI > 5$) αποτελεί ένδειξη για χειρουργική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η διάγνωση του συνδρόμου επιβεβαιώνεται με την πολυπαραγοντική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (*Polysomnography, PSG*), παρότι σε αρκετές περιπτώσεις η κλινική εξέταση μπορεί να είναι αρκετή για τη διάγνωση. Η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων αποτελεί τον πιο κοινό αιτιολογικό παράγοντα του συνδρόμου και γι' αυτό η αμυγδαλεκτομή και η αδενοτομή στον ίδιο χρόνο αποτελούν και τη θεραπεία εκλογής του ΣΑΥΑ της παιδικής ηλικίας.

Στο ΣΑΥΑ εμπλέκεται και το οξειδωτικό stress που οδηγεί σε μια αλυσίδα μηχανισμών και διαδικασιών φλεγμονής, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν απώτερες επιπτώσεις στη νοσηρότητα του ανθρώπινου οργανισμού, επηρεάζοντας κατεξοχήν το καρδιαγγειακό σύστημα, και οδηγούν και σε αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ο ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ

Παρόλο που ο ύπνος είναι απαραίτητος για την επιβίωση, η ακριβής συνεισφορά του στην ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού δεν είναι γνωστή.

Οι ανάγκες του κάθε ατόμου σε ύπνο ποικίλουν και μπορεί να κυμαίνονται από 4-10 ώρες το 24ωρο. Διάφοροι παράγοντες όπως η ηλικία, η παρούσα συναισθηματική κατάσταση, η λήψη διαφόρων φαρμάκων κλπ. μπορούν να επηρεάσουν το χρονικό διάστημα αλλά και την αποτελεσματικότητα του ύπνου, όσον αφορά την ανάπαυση του ατόμου¹.

Οι φυσιολογικές ανάγκες σε ύπνο είναι διαφορετικές ηλικιακά. Έτσι ένα νεογέννητο έχει ανάγκη από 16-18 ώρες ύπνου, ένα βρέφος 0-3 μηνών 15-17 ώρες, 3-18 μηνών 13-15 ώρες, 18 μηνών-3 ετών 11-13 ώρες, 4-12 ετών 10 ώρες, οι έφηβοι 8-10 ώρες, ενώ οι ενήλικες 7-9 ώρες ύπνου².

Ο ύπνος είναι κατάσταση φυσικής ανάπαυσης και χαρακτηρίζεται από μειωμένες εκούσιες σωματικές κινήσεις, μειωμένη αντίδραση στα εξωτερικά ερεθίσματα, αυξημένο μεταβολικό ρυθμό και μειωμένο καταβολισμό. Υπάρχουν δύο τύποι ύπνου ο non REM (NREM) και ο REM (Rapid Eye Movement) ύπνος. Ο πρώτος υποδιαιρείται σε τέσσερα στάδια (1-4). Τόσο ο REM όσο και ο NREM ύπνος χαρακτηρίζονται από ειδικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές καθώς και χαρακτηριστικές κινήσεις των ματιών (ιδίως ο REM ύπνος).

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

Ο REM ύπνος χαρακτηρίζεται από αποσυγχρονισμό στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), απώλεια του τόνου των μυών και δράση του συμπαθητικού συστήματος, ενώ ο NREM ύπνος

χαρακτηρίζεται από δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος.

Ο NREM αποτελεί το 75-80% του συνολικού ύπνου και περιλαμβάνει 4 στάδια: **Στάδιο 1:** έχουν σχεδόν εξαφανιστεί τα κύματα α που υπάρχουν όταν ο ασθενής είναι ξύπνιος και αρχίζουν να εμφανίζονται για πρώτη φορά κύματα θ. Αυτό το στάδιο ονομάζεται και στάδιο ελαφρού ύπνου. Κατά το στάδιο αυτό αρχίζει η απώλεια του μυϊκού τόνου και η απώλεια συνείδησης. **Στάδιο 2:** στο ΗΕΓ παρουσιάζονται «κ συμπλέγματα». Στο ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) υπάρχει μείωση των κυμάτων και εξαφανίζεται το επίπεδο συνείδησης. Αποτελεί το 45-55% του συνολικού ύπνου. **Στάδιο 3:** έχει τα κύματα δ (4-5 Hz), χαρακτηρίζεται ως ύπνος με βραδέα κύματα (SWS: slow wave sleep) και χαρακτηρίζεται ως μετάβαση στο στάδιο 4. Αποτελεί το 3-8% του συνολικού χρόνου του ύπνου. **Στάδιο 4:** είναι ο αληθινός ύπνος με κύματα δ. Κυριαρχεί στο πρώτο 1/3 της νύχτας και αντιστοιχεί στο 10-15% του συνολικού χρόνου ύπνου. Ο τόνος των μυών, η αρτηριακή πίεση, οι καρδιακές σφύξεις και η συχνότητα της αναπνοής μειώνονται. Περιγράφεται ως το πιο βαθύ στάδιο του ύπνου και γι' αυτό είναι και αρκετά δύσκολο να ξυπνήσει κάποιος στο στάδιο αυτό³.

Ο REM ύπνος κυριαρχεί στο τελευταίο τρίτο της υπνικής περιόδου. Το ΗΕΓ της περιόδου αυτής μοιάζει με αυτό του σταδίου 1 και καμιά φορά περιέχει κύματα β. Η συχνότητα και το βάθος της αναπνοής κυμαίνεται και ο τόνος των μυών μειώνεται περαιτέρω¹. Μερικοί ονομάζουν το στάδιο αυτό ως 5ο στάδιο του ύπνου. Στα νεογνά υπάρχει ο ενεργός ύπνος, όμοιος με τον REM ύπνο των ενηλίκων.

Στην διάρκεια ενός κανονικού ύπνου, υπάρχει εναλλαγή 4-6 κύκλων REM και NREM ύπνου. Τα περισσότερα όνειρα και εφιάλτες, συμβαίνουν κατά την διάρκεια του REM ύπνου, ενώ οι νυχτερινοί τρόμοι και η υπνοβασία στα στάδια 3 και 4 του NREM ύπνου.

Αφυπνίσεις βραχείας διάρκειας συμβαίνουν σχεδόν σ' όλους τους ανθρώπους, ιδίως στο τέλος κάθε ολοκληρωμένου κύκλου.

3. Ο ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ

Ως διαταραχές ύπνου μπορούν να οριστούν οι καταστάσεις εκείνες, οι οποίες επηρεάζουν την ικανότητα του ατόμου να πέφτει σε ύπνο, προκαλούν ύπνο μεγαλύτερης διάρκειας του συνήθους για το συγκεκριμένο άτομο, προκαλούν ύπνο μικρότερης διάρκειας ή καταστρέφουν την αρχιτεκτονική αυτού, με τέτοιο τρόπο ώστε ο ύπνος να μην είναι αποτελεσματικός όσον αφορά την ξεκούραση και την ανάπαυση του ατόμου.

Οι διαταραχές ύπνου στα παιδιά περιλαμβάνουν: 1. διαταραχές από ενδογενή αίτια (ναρκοληψία, αποφρακτική υπνική άπνοια και άλλες διαταραχές αναπνοής, σύνδρομο ανήσυχων ποδών, ψυχιατρικά αίτια αϋπνίας), 2. διαταραχές από εξωγενή αίτια, όπως μετά από ένα οξύ αγχωτικό επεισόδιο ή αλλαγή περιβαλλοντικών συνθηκών (διαταραχές έναρξης ύπνου, διαταραχές κικκάδιου ρυθμού, μη ρυθμισμένο πρόγραμμα ύπνου) και 3. παρααϋπνίες που αφορούν επεισόδια αφυπνίσεων κατά τη μετάβαση ύπνου - αφύπνισης, κατά τη φάση NREM ύπνου και κατά τον REM ύπνο. Οι νυχτερινοί τρόμοι και εφιάλτες, ο βρουξισμός και η ενούρηση στον ύπνο ανήκουν στις παρααϋπνίες⁴.

Οι κυριότερες διαταραχές του ύπνου είναι η αϋπνία, η υπερυπνία, η ναρκοληψία (είδος υπερυπνίας) και τα διάφορα σύνδρομα υπνικής άπνοιας¹. Παρακάτω δίδονται απλώς οι ορισμοί των τριών πρώτων ενώ αναπτύσσονται εκτενέστερα τα σύνδρομα υπνικής άπνοιας, τα οποία είναι και οι πιο συχνές διαταραχές ύπνου στα παιδιά.

Ως αϋπνία ορίζεται η δυσκολία του να ξεκινάει το άτομο τον ύπνο του ή η δυσκολία να τον διατηρεί, καθώς και η ύπαρξη διαταραγμένων μορφών ύπνου με τελική πάντα κατάληξη τον

αναποτελεσματικό ύπνο⁵. Συνηθέστερες μορφές της αϋπνίας είναι η καθυστέρηση επέλευσης ύπνου, οι διακοπές του ύπνου και η πολύ πρωινή αφύπνιση.

Υπερυπνία είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία υπάρχει αύξηση του χρόνου του ύπνου, πάνω από 25%, σε ένα συγκεκριμένο άτομο, συνοδεύεται από υπνικές προσβολές κατά τη διάρκεια της ημέρας και παρατεταμένη μεταβατική περίοδο από τον ύπνο προς την πλήρη εγρήγορση μετά την πρωινή αφύπνιση (υπνική μέθη)⁶. Ψυχοκοινωνική δυσφορία, μείωση της εργασιακής και σχολικής επίδοσης και αυξημένος κίνδυνος ατυχημάτων είναι μερικές από τις επιπτώσεις της ανωτέρω διαταραχής⁷.

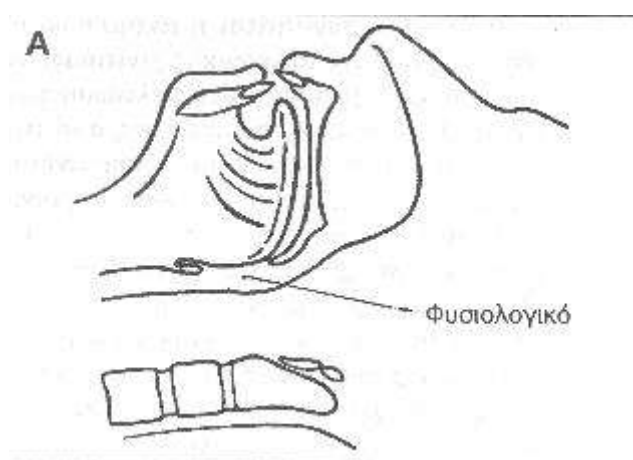
Ναρκοληψία (ή σύνδρομο Galineau) είναι ένα σπάνιο σύνδρομο υπερυπνίας (παρατηρείται στο 0,04% του πληθυσμού), το οποίο χαρακτηρίζεται από ξαφνική απώλεια του μυϊκού τόνου (καταπληξία), από υπνική παράλυση και από υπναγωγικά φαινόμενα (έντονες ακουστικές ή οπτικές ψευδαισθήσεις ή παραισθήσεις)^{8,9}. Ο ναρκοληπτικός μπορεί να προσβληθεί από υπνικό επεισόδιο ακόμη και όταν τρώει μόνος ή με άλλους ή όταν βαδίζει στο δρόμο. Ο νυχτερινός ύπνος είναι συνήθως παρατεταμένος και συνυπάρχει δυσκολία επίτευξης πλήρους εγρήγορσης μετά την αφύπνιση.

3.1 Ορισμός του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο.

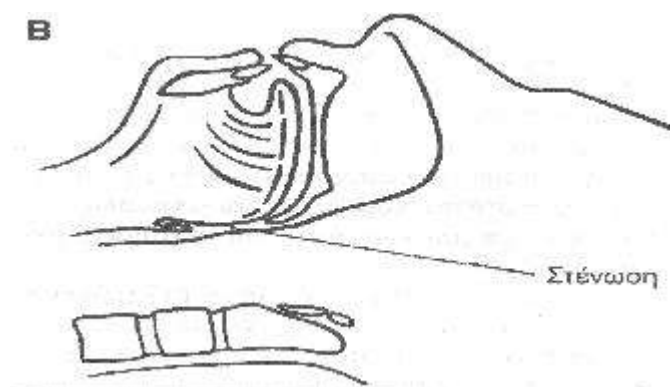
Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (ΣΑΥΑ) στα παιδιά αποτελεί διαταραχή της αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου, η οποία χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπόπνοια) και/ή διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια). Η διακοπή της ροής του αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων και υποξαιμία ενώ επηρεάζει και την φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου ¹⁰⁻¹².

3.2 Άλλοι ορισμοί που σχετίζονται με το σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο.

Ροχαλητό ή Ρεγχασμός (snoring): Είναι το κοινό ροχαλητό. Ο όρος προέρχεται από το ρήμα *ρέγχω* ή *ρέγκω* που σημαίνει ροχαλίζω. Πρόκειται για ήχο εισπνευστικό, συνήθως χαμηλής συχνότητας, που παράγεται από δονήσεις της σταφυλής, της μαλθακής υπερώας, της γλώσσας ή υψηλότερης συχνότητας, όταν παρεμποδίζεται η κίνηση της μαλθακής υπερώας, λόγω της υπερτροφίας των αμυγδαλών ή των αδενοειδών εκβλαστήσεων¹³.



Εικόνα 1: Κάθετη διατομή του κεφαλιού και του φάρυγγα του ανθρώπου. Όταν ο φάρυγγας είναι φυσιολογικού εύρους, κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο αέρας περνάει ελεύθερα και δεν ακούγεται ροχαλητό.

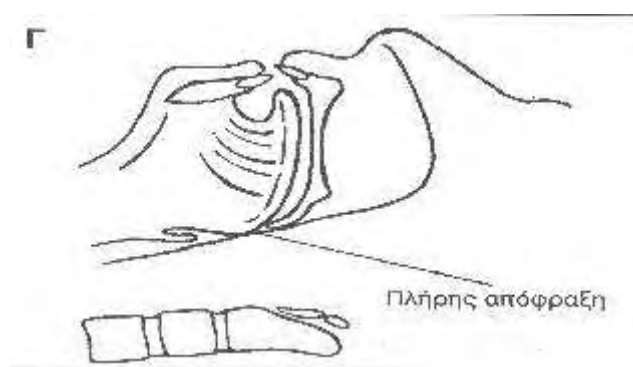


Εικόνα 2: Όταν ο φάρυγγας στενεύει κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο αέρας περνάει δύσκολα και δημιουργείται ροχαλητό.

Πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring): Ο όρος αυτός περιγράφει την παρουσία ροχαλητού χωρίς άπνοια ή υπόπνοια,

υποαερισμό, υποξαιμία, υπερκαπνία, μεγάλο αριθμό αφυπνίσεων, διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου ή ημερήσια συμπτώματα άλλα από αυτά που αποδίδονται άμεσα στην υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών¹³.

Άπνοια: Είναι η απουσία ροής αέρα από την μύτη και το στόμα. Η άπνοια κεντρικού τύπου (κεντρική άπνοια) χαρακτηρίζεται από την απουσία αναπνευστικής προσπάθειας, ενώ η άπνοια αποφρακτικού τύπου (αποφρακτική άπνοια) από απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού παρά την συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια. Στην μικτού τύπου άπνοια (μικτή άπνοια) συνυπάρχει κεντρικού και αποφρακτικού τύπου άπνοια χωρίς να παρεμβάλλεται ανάμεσα τους φυσιολογική αναπνοή.



Εικόνα 3: Όταν ο φάρυγγας αποφράσσεται τελείως κατά τη διάρκεια του ύπνου, διακόπτεται η ροή αέρα και δημιουργούνται άπνοιες (αποφρακτική άπνοια).

Υποαερισμός: Χαρακτηρίζεται η μείωση του κυψελιδικού αερισμού κάτω από το ελάχιστο επίπεδο που είναι απαραίτητο για να διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα οι μερικές πιέσεις του διοξειδίου του άνθρακα και δευτερευόντως του οξυγόνου στο αίμα. Στον μη αποφρακτικού τύπου (κεντρικό) υποαερισμό, ο ανεπαρκής αερισμός οφείλεται σε παθολογικό ερέθισμα από το κεντρικό νευρικό σύστημα προς τα νεύρα των αναπνευστικών μυών, σε νευρομυϊκές διαταραχές ή σε περιοριστική πνευμονοπάθεια. Ο αποφρακτικού

τύπου υποαερισμός χαρακτηρίζεται από μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, που οδηγεί σε ανεπαρκή πνευμονικό αερισμό, παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα ερεθίσματα του κεντρικού νευρικού συστήματος προς τους αναπνευστικούς μύες.

Σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού: Τα τελευταία χρόνια ένα νέο σύνδρομο, το σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, έχει περιγραφεί στα παιδιά¹⁴ και τους ενηλίκους. Οι ασθενείς με σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού παρουσιάζουν ροχαλητό και υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, και εργώδη αναπνοή κατά την διάρκεια του ύπνου. Δεν παρατηρούνται αποφρακτικές άπνοιες, υποξαιμία και υπερκαπνία. Έτσι η διάγνωση του συνδρόμου αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού γίνεται με την μέτρηση της ενδοθωρακικής πίεσης με την βοήθεια καθετήρα ο οποίος τοποθετείται στον οισοφάγο.

4. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

Η πρώτη αναφορά αναπνευστικών διαταραχών συνδεδεμένων με τον ύπνο σε παιδιά έγινε το 1836¹⁵, όταν ο Charles Dickens στο βιβλίο του 'The Posthumous Papers of the Pickwick Club' περιέγραψε ένα δεκάχρονο υπέρβαρο αγόρι που περνούσε τον περισσότερο χρόνο του κοιμώμενο, περιγραφή όμοια με τις αναφορές ασθενών με ΣΑΥΑ. Το 1889 ο Hill συσχέτισε το ροχαλητό με την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και πρότεινε ως θεραπεία την αμυγδαλεκτομή και την αδενοτομή¹⁶. Το 1892 ο William Osler στο ιατρικό του εγχειρίδιο περιέγραψε το ΣΑΥΑ στα παιδιά, αναφέροντας τα ημερήσια συμπτώματα και τις ιδιαίτερες διαταραχές στη μορφή του ύπνου αυτών των παιδιών¹⁷. Πέρασαν 64 χρόνια μέχρι οι Spector και Bautista να επισημάνουν ότι τα παιδιά με υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών κινδυνεύουν από διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο¹⁸.

Τη δεκαετία του 1960 αρκετές αναφορές περιέγραψαν παιδιά στα οποία η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού συσχετίστηκε με την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης¹⁹⁻²¹. Οι αναφορές αυτές οδήγησαν στην αναγνώριση του ΣΑΥΑ και στη διεξαγωγή μελετών σχετικών με την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία και τη θεραπεία του. Ο όρος «αποφρακτική άπνοια στον ύπνο» εισήχθη στη βιβλιογραφία για πρώτη φορά το 1965. Μέχρι το 1975 οι αναφορές στην αποφρακτική άπνοια στον ύπνο στα παιδιά έδιναν έμφαση στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης ως επιπλοκής της διαλείπουσας υποξίας. Από το 1976 εμφανίζεται στη βιβλιογραφία η άποψη ότι το σύνδρομο αφορά πολύ περισσότερα παιδιά από αυτά που εμφάνιζαν σοβαρές επιπλοκές²². Την ίδια χρονιά ο Guilleminault²³ κατέγραψε την πρώτη σειρά 8 παιδιών με ΣΑΥΑ, διαγνωσμένο με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στη συνέχεια ο ίδιος συγγραφέας¹¹ δημοσίευσε μια σειρά 50 παιδιών κι εφήβων με ΣΑΥΑ, συμπεραίνοντας ότι το σύνδρομο δεν ήταν τόσο σπάνιο όσο θεωρούνταν έως τότε. Ακολούθησαν κι άλλες μεγάλες σειρές περιστατικών²⁴, ενώ η πρώτη μελέτη με ομάδα ελέγχου από φυσιολογικά παιδιά που αφορούσε τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΥΑ κατά την παιδική ηλικία δημοσιεύθηκε το 1984²⁵. Παρά τα 35 περίπου έτη που παρήλθαν από την αρχική περιγραφή του ΣΑΥΑ, μόλις το 2002 δημοσιεύθηκαν κάποιες στοιχειώδεις θέσεις ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπισή του²⁶.

5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

20-30% των παιδιών εμφανίζουν κάποια διαταραχή στον ύπνο. Σημαντικές διαταραχές τόσο του ύπνου, όσο και της αναπνοής εκδηλώνονται στο 1% περίπου των παιδιών ηλικίας 4-5 ετών²⁷.

Το ΣΑΥΑ στα παιδιά εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες. Ωστόσο, ακριβείς πληροφορίες σε ότι αφορά τα νεογνά λείπουν τη δεδομένη χρονική στιγμή, μια και οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες

έχουν επικεντρωθεί μέχρι στιγμής στα μεγαλύτερα παιδιά. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση της νόσου σε παχύσαρκα παιδιά, ειδικά στις ηλικίες από 2 έως 8 ετών, περίοδος που συμπίπτει με τη μέγιστη υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων²⁸. Η επίπτωση του ΣΑΥΑ στην παιδική ηλικία, σύμφωνα με την παγκόσμια βιβλιογραφία, φαίνεται να κυμαίνεται σε ποσοστό 1-4%, αν και υπάρχουν και εργασίες που ανεβάζουν το ποσοστό μέχρι και το 13%, παρότι η προσέγγιση της νόσου ποικίλει μεταξύ των διαφόρων μελετών²⁷. Το ροχαλητό είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα που εμφανίζουν τα παιδιά με ΣΑΥΑ. Καθ' εξιν ροχαλητό παρουσιάζουν το 83 έως 100%^{29,30} των παιδιών με ΣΑΥΑ. Το καθ' εξιν ροχαλητό κατά τη διάρκεια του ύπνου, που αποτελεί και τη βασική ένδειξη της παρουσίας της αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση και επηρεάζει περίπου το 27% των παιδιών³¹⁻³⁸. Ενώ τα ακριβή όρια-κριτήρια της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου που συνδέονται με τη θνησιμότητα στα παιδιά που ροχαλίζουν, τώρα μόλις καθορίζονται, η διάγνωση του ΣΑΥΑ βασισμένη σε κριτήρια ομοφωνίας³⁹ εκτιμάται προς το παρόν στο 2-3% των παιδιών⁴⁰. Η αναλογία δε μεταξύ καθ' εξιν ροχαλητού και ΣΑΥΑ είναι 4:1-6:1 και μάλιστα ο ακριβής προσδιορισμός των παιδιών με καθ' εξιν ροχαλητό είναι ιδιαίτερος ενδιαφέρων, δεδομένου ότι το κλινικό ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι φτωχοί προγνωστικοί παράγοντες της νόσου⁴¹.

Πέντε δημοσιεύσεις (Μεγάλη Βρετανία, Ισλανδία, Ιταλία και Ηνωμένες πολιτείες Αμερικής) καταγράφουν την συχνότητα του ίδιου του συνδρόμου (ΣΑΥΑ). Όμως στις εργασίες αυτές είτε δεν πραγματοποιήθηκε πολυκαταγραφική μελέτη είτε χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια ενηλίκων για την ερμηνεία της μελέτης ή τέλος πραγματοποιήθηκε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε ένα μικρό μόνο μέρος υψηλού κινδύνου ασθενών για ΣΑΥΑ από το συνολικό δείγμα ατόμων με ροχαλητό. Παρά τους περιορισμούς αυτούς και οι 5 μελέτες έδειξαν παραπλήσια συχνότητα του ΣΑΥΑ, περίπου 2%

(0,7-2,9%)^{42, 43, 44, 45, 46}, ενώ στη χώρα μας η συχνότητα του ΣΑΥΑ στα παιδιά είναι 4,3%³⁶.

Σε αντίθεση με τους ενηλίκους που το ΣΑΥΑ διαφέρει ανάλογα με το φύλο σε ότι αφορά τη συχνότητα, και μάλιστα είναι συχνότερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες⁴⁷, στα παιδιά δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών^{43, 45}. Αυτό ενδεχομένως αντικατοπτρίζει αφενός την μικρότερη επίδραση των ορμονών του φύλου κατά την προεφηβική ηλικία αλλά αφετέρου και τον κυρίαρχο ρόλο του μεγέθους των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων στην παθογένεια του ΣΑΥΑ στα παιδιά. Στα παιδιά αφροαμερικανικής καταγωγής η συχνότητα του συνδρόμου είναι 4-6 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα αντίστοιχα της καυκάσιας φυλής^{45, 46}, και 3-5 φορές μεγαλύτερη στα παιδιά με ιστορικό προωρότητας σε σχέση με τα τελειόμηνα⁴⁶. Επίσης, τα παιδιά ισπανικής καταγωγής παρουσιάζουν συχνότερα συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο από τα λευκά παιδιά⁴⁸.

6. ANATOMIA

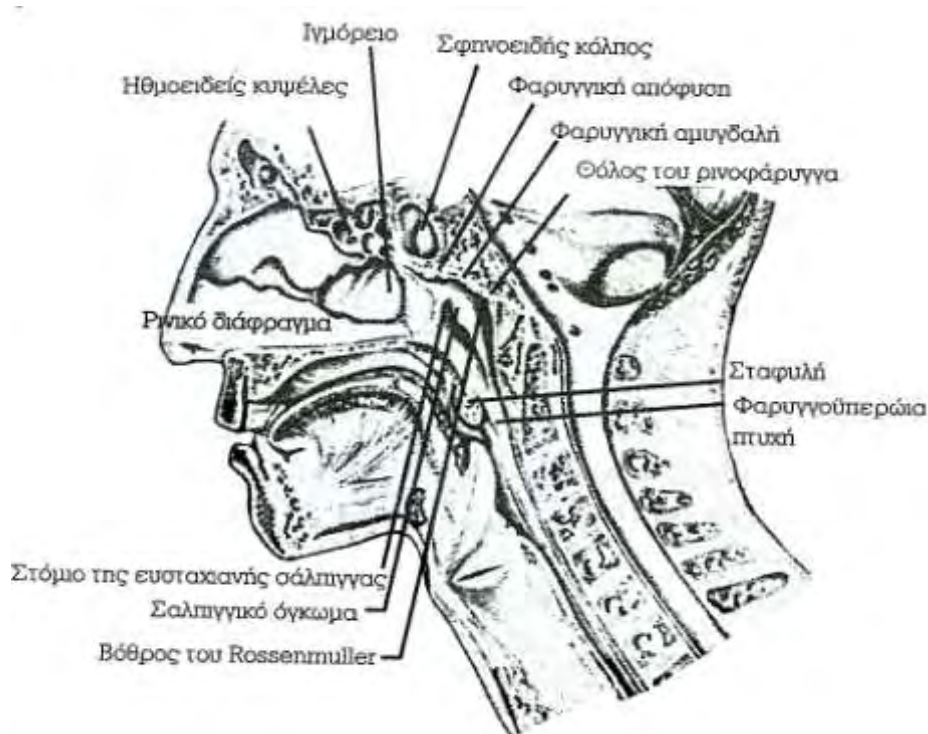
Για να αντιληφθούμε και να συνειδητοποιήσουμε επαρκώς την αιτιολογία και την παθοφυσιολογία του συνδρόμου της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο και όλων των συναφών διαταραχών, θα ήταν σκόπιμο να γίνει μια ολοκληρωμένη αναφορά στην ανατομία της περιοχής καθώς και στους μηχανισμούς φυσιολογίας που εμπλέκονται στη διόγκωση των αμυγδαλών (φαρυγγικής και παρίσθμιων).

6.1 Ανατομία φάρυγγα

Ο φάρυγγας είναι ινομυϊκός σωλήνας, μήκους 12-14 cm που αρχίζει από τη βάση του κρανίου και οδεύοντας προς τα κάτω, κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, φθάνει μέχρι τον 6^ο αυχενικό σπόνδυλο, όπου μεταπίπτει στο σωλήνα του οισοφάγου.

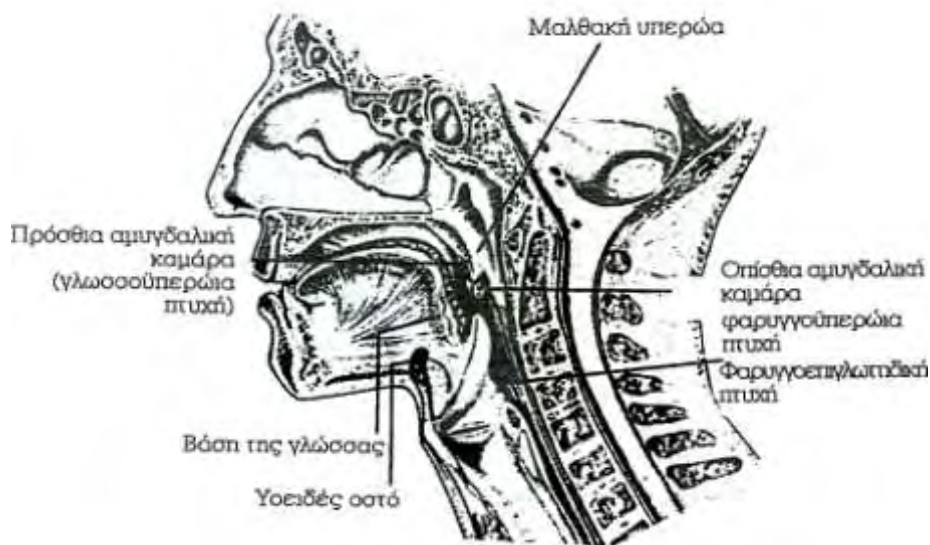
Τοπογραφικά ο σωλήνας του φάρυγγα σχετίζεται από πάνω προς τα κάτω με τη μύτη, το στόμα και το λάρυγγα. Έτσι, χωρίζεται σε 3 μορφές: τη ρινική (ρινοφάρυγγας), τη στοματική (στοματοφάρυγγας), και τη λαρυγγική (υποφάρυγγας)^{49, 50}.

Ο ρινοφάρυγγας (Εικόνα 4) αποτελεί την προς τα πίσω συνέχεια του κύτους της μύτης με το οποίο επικοινωνεί δια των ρινικών χοανών. Ο αυλός του είναι πάντοτε ανοικτός και αμετάβλητος για να μην εμποδίζεται η αναπνοή. Στο όριο μεταξύ άνω και οπισθίου τοιχώματος βρίσκεται ο φαρυγγικός θύλακος (στους ενήλικες) ή η φαρυγγική αμυγδαλή (στα παιδιά), η οποία κατέχει τη θέση του θυλάκου μέχρι της εξαφάνισής της.



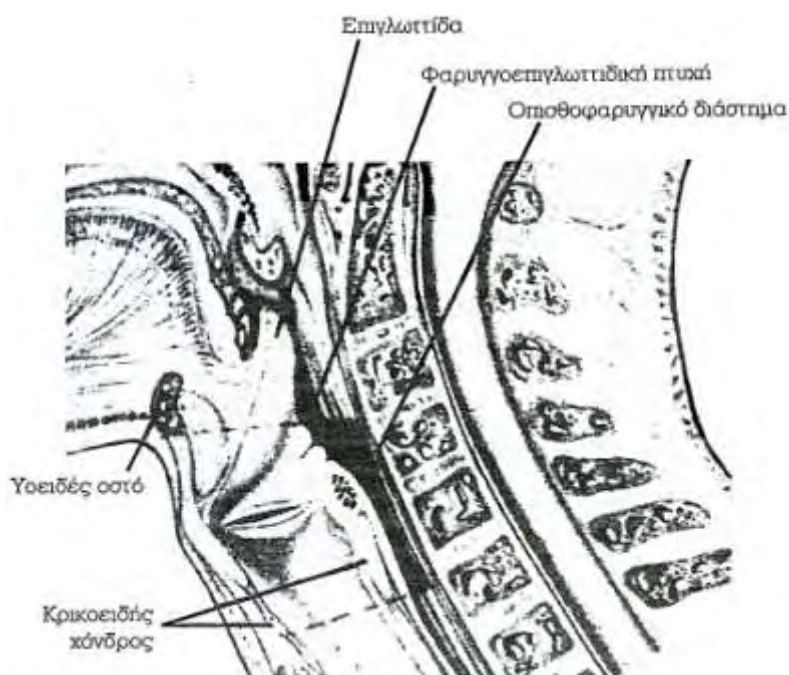
Εικόνα 4: Ρινοφάρυγγας. Οβελιαία τομή προσώπου και τραχήλου (κατά Maccomb).

Ο στοματοφάρυγγας (Εικόνα 5) αφορίζεται προς άνω από τη μαλακή υπερώα και προς τα κάτω από την επιγλωττίδα, αντιστοιχώντας στο 2^ο και 3^ο αυχενικό σπόνδυλο. Τα 2 πλάγια τοιχώματα παρουσιάζουν το καθένα την οπίσθια παρίσθμια καμάρα και τη σύστοιχη αμυγδαλή.

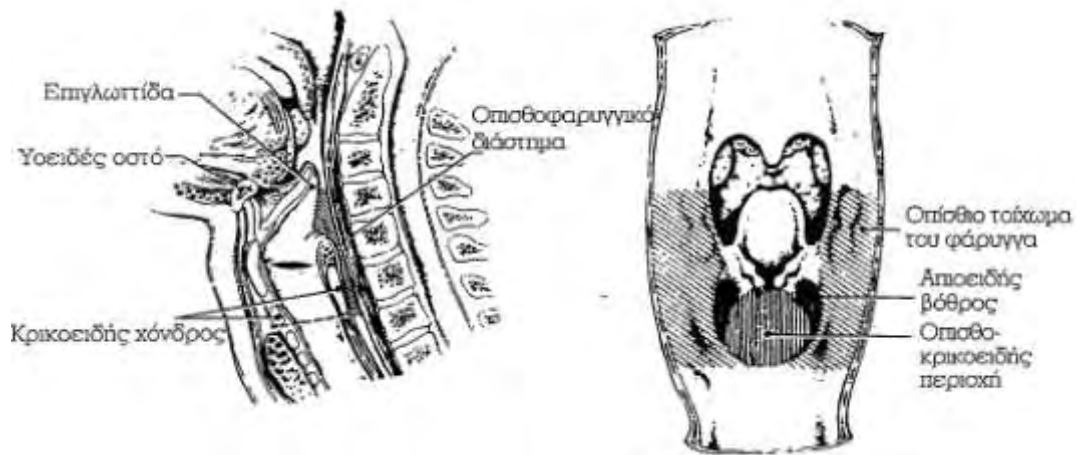


Εικόνα 5: Στοματοφάρυγγας. Οβελιαία τομή προσώπου και τραχήλου (κατά Maccomb).

Ο υποφάρυγγας (Εικόνες 6-7) αρχίζει από το άνω χείλος της επιγλωττίδας και φθάνει μέχρι το κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου του λάρυγγα, αντιστοιχώντας στον 4^ο, 5^ο και 6^ο αυχενικό σπόνδυλο. Σε κάθε πλάγιο τοίχωμα σχηματίζεται ένα κόλπωμα, ο αποειδής βόθρος που είναι στενότερος πάνω και ευρύτερος κάτω.



Εικόνα 6: Υποφάρυγγας. Οβελιαία τομή τραχήλου (κατά Maccomb). Η σκιασμένη περιοχή αντιστοιχεί στον υποφάρυγγα.



Εικόνα 7: Ατομικά σημεία του υποφάρυγγα (κατά Suen – Myers).

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

6.2 Ανατομία φαρυγγικής αμυγδαλής

Η φαρυγγική αμυγδαλή είναι μάζα από κρυπτικό λεμφικό ιστό, που καταλαμβάνει την οροφή του ρινοφάρυγγα και τον βόθρο του Rosenmüller. Δεν έχει γνήσιες κρύπτες αλλά υποτυπώδεις, στις οποίες εκβάλλουν οι αδένες του βλεννογόνου. Η επιφάνεια της φαρυγγικής αμυγδαλής καλύπτεται από κροσσωτό και κατά θέσεις πλακώδες επιθήλιο. Διαφέρει σε μέγεθος μεταξύ των ατόμων και ανάλογα με την ηλικία⁵⁰.

6.3 Ανατομία παρίσθμιων αμυγδαλών

Η παρίσθμια αμυγδαλή σε κάθε πλευρά καταλαμβάνει τον αμυγδαλικό βόθρο. Ο αμυγδαλικός βόθρος είναι τριγωνικός σε

σχήμα και αφορίζεται από την πρόσθια και την οπίσθια παρίσθμια καμάρα, ενώ ο πυθμένας του έχει ως υπόστρωμα τον άνω σφιγκτήρα μυ του φάρυγγα.

Ο άνω πόλος της αμυγδαλής απέχει από την οροφή του αμυγδαλικού βόθρου και ο κενός χώρος μεταξύ τους ονομάζεται υπεραμυγδαλικός βόθρος. Η αμυγδαλή περιβάλλεται από κάψα συνδετικού ιστού, την αμυγδαλική κάψα, η οποία δημιουργεί προσεκβολές, σαν διαφράγματα, μέσα στον αμυγδαλικό ιστό και τον διαχωρίζει από τη φαρυγγική περιτονία. Το επιθήλιο των αμυγδαλών καταδύεται μέσα στο παρέγχυμα των αμυγδαλών μεταξύ των διαφραγμάτων και σχηματίζει τις αμυγδαλικές κρύπτες. Οι κρύπτες (10-20 σε αριθμό) είναι σωληνοειδούς μορφής, έχουν σημαντικό βάθος και πολλαπλές διακλαδώσεις και αυξάνουν έτσι πολύ την έκταση του επιθηλίου που φθάνει περίπου τα 300cm². Σε ορισμένες θέσεις ο βλεννογόνος είναι πολύ λεπτός ή λείπει εντελώς επιτρέποντας τη μετανάστευση λεμφοκυττάρων μέσα στο επιθήλιο των κρυπτών. Ο χώρος μεταξύ των διαφραγμάτων και του βλεννογόνου των κρυπτών είναι γεμάτος από λεμφαδενοειδή ιστό πλούσιο σε λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοβλάστες. Το περιεχόμενο των κρυπτών, το αμυγδαλικό βύσμα, αποτελούμενο από επιθήλια, ινική, λευκοκύτταρα και υπολείμματα τροφών, αποβάλλεται κατά τη σύσπασση των καμαρών και της γλώσσας που γίνεται κατά την κατάποση.

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

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

1. Τα διαφράγματα της αμυγδαλικής κάψας μέσα στο αμυγδαλικό παρέγχυμα όπου υπάρχουν αγγεία, νεύρα και απαγωγά λεμφαγγεία.

2. Το δικτυωτό στρώμα, μεταξύ βλεννογόνου και κάψας, που περιέχει τα δικτυωτά κύτταρα και τις ίνες τους και αποτελεί το στηρικτικό υπόστρωμα μέσα στο οποίο βρίσκονται λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα.

3. Τα πρωτογενή λεμφοζίδια, που είναι σφαιρικές συγκεντρώσεις λεμφοκυττάρων.

4. Τα δευτερογενή λεμφοζίδια, προερχόμενα από τα πρωτογενή, που εμφανίζουν άφθονες μιτώσεις στην περιφερική τους ζώνη και θεωρούνται πηγή παραγωγής λεμφοκυττάρων (βλαστικά ή αντιδραστικά κέντρα).

Τα βλαστικά κέντρα που βρίσκονται κοντά στις κρύπτες περιέχουν Β λεμφοκύτταρα, τα οποία θεωρείται ότι έρχονται σε πρώτη επαφή με τα αντιγόνα του στόματος⁵¹. Επίσης, ανευρίσκονται διάσπαρτα λεμφοκύτταρα δίπλα στο επιθήλιο των κρυπτών, που το διηθούν και συμβιώνουν με τα επιθηλιακά κύτταρα. Μέσα στο παρέγχυμα υπάρχουν Τ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοβλάστες, σιτευτικά κύτταρα και πλασματοκύτταρα⁵⁰.

7. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

7.1 Η φυσιολογική λειτουργία του λεμφικού δακτυλίου του Waldeyer

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

την παρουσία κυτταρικών αντισωμάτων στο επιθήλιο και στο παρέγχυμα των κρυπών.

Στις αμυγδαλές, όπως και σε όλο το λεμφικό ιστό του σώματος, σχηματίζονται Β, Τ λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα Β λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα με το σχηματισμό των αντισωμάτων είναι υπεύθυνα για τη χημική ανοσία, ενώ τα Τ λεμφοκύτταρα με το σχηματισμό των ευαισθητοποιημένων λεμφοκυττάρων είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία⁵¹. Τα αντισώματα ενεργούν για την καταστροφή των αντιγόνων με άμεση προσβολή μέσω ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος ή του αφυλακτικού συστήματος. Τα ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα συνδέονται με το αντιγόνο και η ένωση αυτή οδηγεί σε μια σειρά αντιδράσεων με τις οποίες εξουδετερώνεται το αντιγόνο. Η συγκέντρωση αντισωμάτων στο βλεννογόνο του φάρυγγα, που παράγονται από το λεμφικό ιστό των αμυγδαλών, κυρίως της φαρυγγικής και των παρίσθμιων, προκαλείται από αντιγόνα που εισέρχονται από τον ρινοφάρυγγα και τον στοματοφάρυγγα.

Η αμυντική λειτουργία του λεμφικού ιστού μειώνεται σε χρόνιες φλεγμονές και σε υπερπλασία ή απλασία των αμυγδαλών που οφείλεται στην επίδραση των ορμονών της υπόφυσης. Η αμφισβήτηση της αμυντικής και προστατευτικής λειτουργίας των αμυγδαλών έγκειται στο γεγονός ότι δεν παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των αναπνευστικών λοιμώξεων μετά από αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή ^{50, 52}.

8. ΑΙΤΙΑ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΦΑΡΥΓΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΙΣΘΜΙΩΝ ΑΜΥΓΔΑΛΩΝ

8.1 Υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής

Η υπερτροφία του λεμφαδενοειδούς ιστού του ρινοφάρυγγα και ιδίως της φαρυγγικής αμυγδαλής είναι πολύ συχνή στην παιδική ηλικία και κατ' εξοχήν στην ηλικία των 3-6 ετών. Με την πάροδο της ηλικίας η φαρυγγική αμυγδαλή βαθμιαία ατροφεί και μετά την εφηβεία κατά κανόνα δεν προκαλεί ενοχλήματα. Θεωρείται ότι οφείλεται σε ιδιοσυστασιακούς παράγοντες στα πλαίσια γενικευμένης λεμφαδενοειδούς υπερτροφίας ή ότι είναι αποτέλεσμα αντισταθμιστικής αντίδρασης του λεμφικού ιστού σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Είναι η πιο συχνή αιτία δυσχέρειας της ρινικής αναπνοής και ροχαλητού στα παιδιά και κύριος προδιαθετικός παράγοντας της εκκριτικής ωτίτιδας. Τα συμπτώματα που προκαλεί είναι ανάλογα με την ηλικία, τη γενική κατάσταση του παιδιού και την ανατομία του ρινοφάρυγγα. Ιδιαίτερη σημασία έχει όχι μόνο το απόλυτο μέγεθος των αδενοειδών αλλά κυρίως η σχέση του μεγέθους τους με το ρινοφάρυγγα. Η σχέση αυτή καθορίζει το εύρος του οπισθορρινικού αεραγωγού⁵⁰.

8.2 Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών

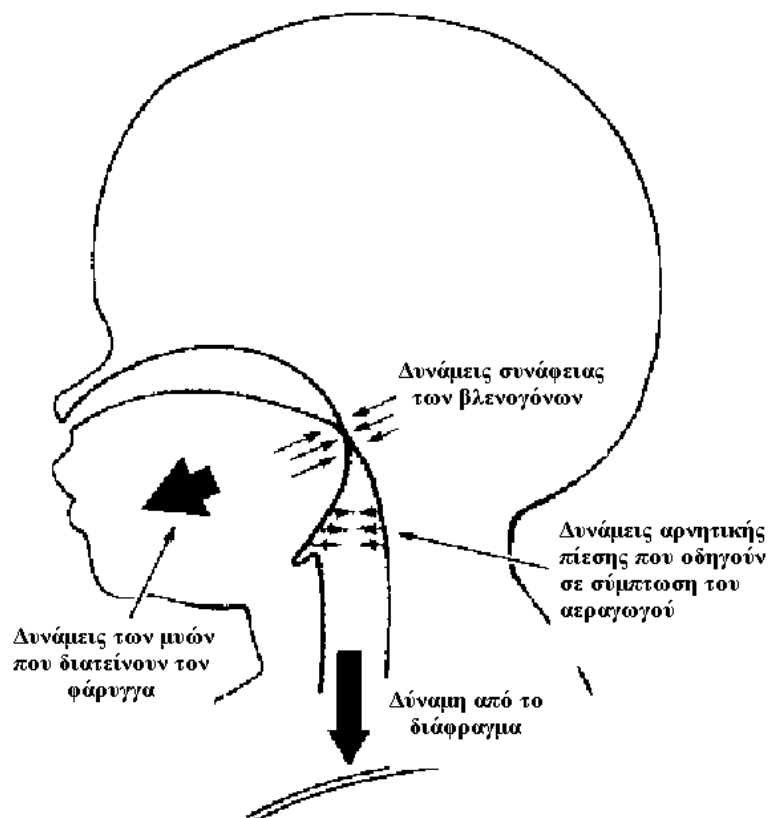
Η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών είναι έντονη στην παιδική ηλικία και συνεχίζεται μέχρι την εφηβική ηλικία μετά την οποία αρχίζει να υποχωρεί στην πλειονότητα των ατόμων. Η ακριβής αιτία αυτών των μεταβολών είναι άγνωστη, ενώ ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες όπως κληρονομικοί, ορμονικοί, διαιτητικοί και φλεγμονώδεις. Η αύξηση του μεγέθους των αμυγδαλών οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των κυττάρων του παρεγχύματος λόγω

της υπερδραστηριότητας των βλαστικών κέντρων των θυλακίων. Όταν η υπερτροφία είναι αποτέλεσμα αντιδραστικών μεταβολών μετά από συχνές λοιμώξεις, τότε οφείλεται σε αύξηση του συνδετικού ιστού της αμυγδαλικής κάψας ή σε εναποθέσεις κυτταρικής ινικής και αλάτων που αποφράσσουν τις αμυγδαλικές κρύπτες. Η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών έχει κλινική σημασία μόνο στις περιπτώσεις που προκαλούν μηχανική απόφραξη του ισθμού του φάρυγγα και δυσκολεύουν επομένως την αναπνοή και τη σίτιση⁵².

9. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

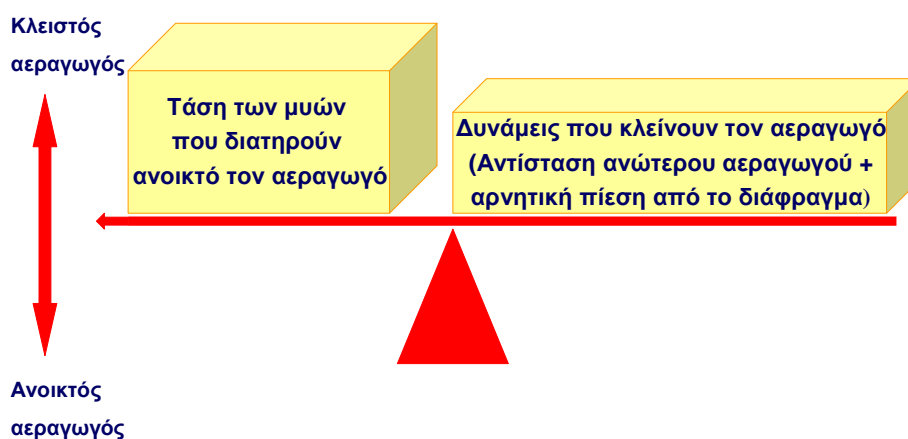
Ο ανώτερος αεραγωγός αποτελείται από τη μύτη, το φάρυγγα, το λάρυγγα και το εξωθωρακικό τμήμα της τραχείας και έχει πολλαπλούς ρόλους και λειτουργίες, όπως για την ομιλία και την κατάποση, την προστασία του αεραγωγού και την αναπνοή. Αποφρακτική άπνοια συμβαίνει όταν τα τοιχώματα του ανώτερου αεραγωγού συμπέσουν κατά την διάρκεια της εισπνοής. Ο φαρυγγικός αεραγωγός σε αντίθεση με τον αεραγωγό της μύτης, του λάρυγγα και της τραχείας δεν υποστηρίζεται από οστέινο ή χόνδρινο σκελετό. Τα τοιχώματά του αποτελούνται από μαλακούς ιστούς, προκειμένου να μπορεί να εξυπηρετεί, εκτός από την λειτουργία της αναπνοής, και την κατάποση. Οι ακόλουθοι μύες: γενειογλωσσικός, γενειοϋοειδής, στερνοϋοειδής, στερνοθυροειδής και θυροειδής βοηθούν να διατηρεί ο αεραγωγός την αρχιτεκτονική του δομή και την βατότητα του⁵³. Κατά την εισπνοή η σύσπαση του διαφράγματος δημιουργεί αρνητική (αναρροφητική) πίεση στην περιοχή του φάρυγγα. Η αρνητική αυτή πίεση γίνεται ακόμη αρνητικότερη όταν συνυπάρχει αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Έτσι δημιουργούνται δυνάμεις που κάνουν τα τοιχώματα του φάρυγγα να συμπέσουν, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η ροή του αέρα (αποφρακτική άπνοια). Το εγκεφαλικό στέλεχος ενεργοποιεί τους

εισπνευστικούς μύες, καθώς και εκείνους που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό και που αντιτίθενται στην αρνητική πίεση η οποία επικρατεί εντός του φάρυγγα κατά την εισπνοή. Η συγχρονισμένη σύσπαση αυτών των μυϊκών ομάδων διατηρεί ανοικτό τον αεραγωγό και επιτρέπει την ανεμπόδιστη είσοδο του αέρα στους πνεύμονες. Όταν η αντίσταση στους ανώτερους αεραγωγούς αυξηθεί ή η τάση των μυών που διαστέλλουν τον φάρυγγικό αεραγωγό ελαττωθεί, η αρνητική εισπνευστική πίεση μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και αποφρακτική υπόπνοια ή άπνοια^{54, 55}. Εφόσον τα τοιχώματα του αεραγωγού συμπέσουν και προκληθεί αποφρακτική άπνοια, οι δυνάμεις συνάφειας των βλενογόνων αποτελούν μία επιπλέον δύναμη που δρα στην κατεύθυνση της συντήρησης της απόφραξης (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Δυνάμεις που επιδρούν στην βατότητα του αεραγωγού μετά από επεισόδιο αποφρακτικής άπνοιας. Κατά τις εισπνευστικές προσπάθειες η σύσπαση του διαφράγματος προκαλεί αναρρόφηση του αεραγωγού που ενισχύει την σύγκλιση του αεραγωγού.

Η διατήρηση ενός σταθερού και βατού ανώτερου αεραγωγού είναι κριτικής σημασίας για μια ικανοποιητική λειτουργία της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η ικανότητα να διατηρείται η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού αντιπροσωπεύει την έμφυτη ισορροπία μεταξύ των δυνάμεων που προάγουν το κλείσιμο και τη διαστολή του αεραγωγού (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση των δυνάμεων που δρουν στον ανώτερο αεραγωγό. Η εκάστοτε ισορροπία των δυνάμεων επηρεάζει την διάμετρο του αεραγωγού. Η ισορροπία είναι δυναμική (εντονότερη σύσπαση του διαφράγματος μπορεί να οδηγήσει σε σύγκλιση του αεραγωγού). Από το: Thach BT. Potential role of airway obstruction in SIDS. In: Krous H, Cilbertson H, eds. Sudden Infant Death Syndrome. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1988.

Έτσι, η αυξημένη τάση του φάρυγγα να κλείνει προδιαθέτει σε παρεμπόδιση της αναπνοής, όταν απειλείται η ρύθμιση των φαρυγγικών μυών, πράγμα που συμβαίνει στη διάρκεια του ύπνου. Από ανατομικής άποψης, μια μικρότερη μόνο περιοχή του ανώτερου αεραγωγού θα σχετίζεται προφανώς με μειωμένη ικανότητα να διατηρήσει τη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού.

Στους ενήλικες, ο ανώτερος αεραγωγός, ο χώρος δηλαδή που δημιουργείται από την παρουσία πολλαπλών ανατομικών δομών,

λειτουργεί ως αντίσταση του Starling. Αυτή η αντίσταση ουσιαστικά προτείνει ότι κάτω από συνθήκες περιορισμένης ροής αέρα και ύπαρξης επιρρεπούς σε κλείσιμο αεραγωγού, η μέγιστη εισπνευστική ροή θα καθορίζεται πρωταρχικά από τις αλλαγές στην πίεση του ανώτερου ρεύματος (ρινικού) προς την πλευρά του ανώτερου αεραγωγού με την ροπή προς σύμπτωση των τοιχωμάτων του, ενώ αντίθετα οι κατώτερες πιέσεις (τραχειακές) που προέρχονται από το διάφραγμα δεν θα παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού. Επομένως με βάση αυτό το μοντέλο, η σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού προκύπτει όταν η πίεση που περιβάλλει το επιρρεπές προς κλείσιμο τμήμα του αεραγωγού υπερβαίνει την αντίστοιχη ενδοαυλική πίεση. Οι πιέσεις στις οποίες συμπίπτουν τα τοιχώματα του αεραγωγού έχουν οριστεί ως κριτικές πιέσεις σύμπτωσης των τοιχωμάτων ή P_{crit} ^{56, 57}. Στα φυσιολογικά παιδιά οι τιμές των P_{crit} είναι σημαντικά χαμηλότερες από αυτές που εντοπίζονται στους ενήλικες, οδηγώντας στην υπόθεση ότι ο ανώτερος αεραγωγός στα παιδιά έχει λιγότερη τάση προς σύμπτωση. Αντίθετα, το ροχαλητό και η άπνοια επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια ενός κοινού κρυολογήματος ή σε έξαρση της αλλεργικής ρινίτιδας, όπως υπαγορεύεται από την αυξημένη ρινική αντίσταση που συνδέεται με τέτοιες καταστάσεις⁵⁸⁻⁶².

Η Marcus και οι συνεργάτες της⁶³ εξέτασαν περαιτέρω την εγκυρότητα του μοντέλου αντίστασης του Starling στα παιδιά και ανακάλυψαν ότι το τμήμα του ανώτερου αεραγωγού με επιρρέπεια προς κλείσιμο παρουσίαζε λιγότερο αρνητικές πιέσεις (υψηλότερες και γι' αυτό με μεγαλύτερη ροπή προς σύμπτωση των τοιχωμάτων) στα παιδιά με ΣΑΥΑ και καθ' έξιν ροχαλητό, σε σύγκριση πάντα με μάρτυρες, δηλαδή παιδιά χωρίς ροχαλητό.

Η συμβολή των διαφόρων ρινοφαρυγγικών δομών στις P_{crit} και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συγκεκριμένων δομών που προάγουν τη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού ή τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι έκδηλης σημασίας

στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά.

Αν και η όλη διαδικασία της αναπνοής διατηρείται στα παιδιά με ΣΑΥΑ, είναι πιθανό ότι οι νευρομυικές αντιδράσεις του ανώτερου αεραγωγού σε ένα αυξημένο μηχανικό ή μεταβολικό φορτίο είναι μη φυσιολογικές. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο τόνος του ανώτερου αεραγωγού μειώνεται, πράγμα που εξηγεί γιατί το ροχαλητό συμβαίνει μόνο στον ύπνο. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο τα παιδιά με ροπή προς σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού θα παρουσιάσουν απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού ως αποτέλεσμα των σχετικά μεγαλύτερων μειώσεων του τόνου του αεραγωγού κατά τον ύπνο, ή κατά πόσο η μείωση στον τόνο είναι παρόμοια με τα φυσιολογικά παιδιά, αλλά το αυξημένο φορτίο στις δομές του ρινοφάρυγγα στα παιδιά με ΣΑΥΑ υπερτερεί και κυριαρχεί. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι σε απουσία των λειτουργικών αντανεκλαστικών του ανώτερου αεραγωγού, όπως κατά τη διάρκεια αναισθησίας, ο αεραγωγός είναι επιρρεπής προς σύμπτωση⁵⁵, ενώ η διέγερση των μυών του ανώτερου αεραγωγού κατά την έκθεση σε υπερκαπνία^{64, 65} ή η ηλεκτρική διέγερση⁶⁶ θα μειώσει την ροπή του ανώτερου αεραγωγού προς κλείσιμο, επιβεβαιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την υπόθεση ότι η ροπή του ανώτερου αεραγωγού προς σύμπτωση είναι αντιστρόφως συνδεδεμένη με την δραστηριότητα του διαστολέα μυ του ανώτερου αεραγωγού. Οι αυξήσεις του νευρομυικού τόνου του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης θα διατηρήσουν τη βατότητα του αεραγωγού⁶⁷, όντας με τον τρόπο αυτό ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός που χάνεται στη διάρκεια του ύπνου⁶⁸.

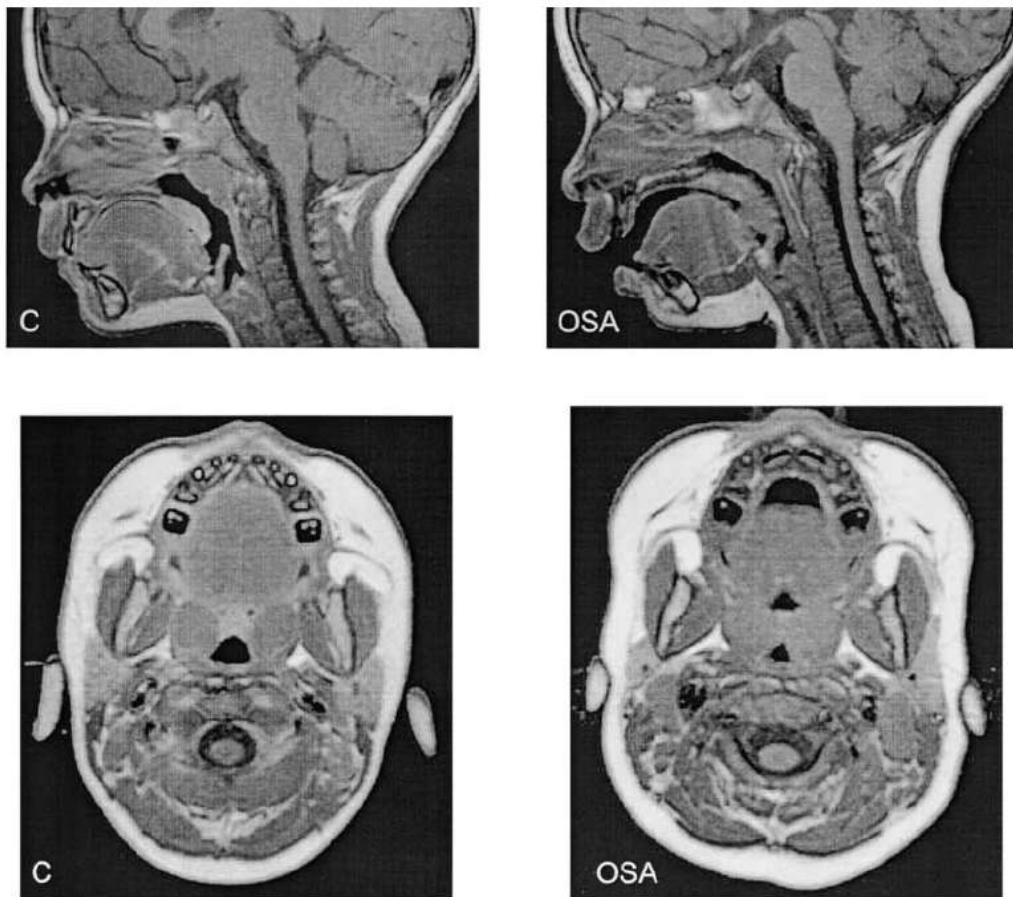
Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί από τον Katz και τους συνεργάτες σε παιδιά με ΣΑΥΑ, ενώ ταυτόχρονα ήταν παρούσα μια αυξημένη ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυ κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης⁶⁹. Επιπρόσθετα, οι νευρομυικές αντιδράσεις του φαρυγγικού αεραγωγού είναι παρούσες σε

φυσιολογικά παιδιά για να προφυλάξουν έναν σχετικά στενό ανώτερο αεραγωγό σε σχέση με τους ενήλικες. Στα παιδιά με ΣΑΥΑ όμως τα συγκεκριμένα αντανακλαστικά απουσιάζουν, πιθανώς ως αποτέλεσμα μιας εξοικείωσης σε χρόνιες αναπνευστικές ανωμαλίες κατά τη διάρκεια του ύπνου, μιας μηχανικής καταστροφής στον ανώτερο αεραγωγό ή λόγω γενετικώς καθορισμένων διαφοροποιήσεων στα προστατευτικά αντανακλαστικά του ανώτερου αεραγωγού⁷⁰⁻⁷².

Ενώ παρουσιάζονται διαταραχές στη ρύθμιση του αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες με ΣΑΥΑ και αυτό οδηγεί σε αναπνευστική αστάθεια και άπνοια⁷³, μελέτες σε παιδιά με ΣΑΥΑ δείχνουν σε πολλές περιπτώσεις φυσιολογικές συνολικά αναπνευστικές απαντήσεις σε υποξία και υπερκαπνία και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και κατά τη διάρκεια του ύπνου, με τη χρήση σταθμισμένων tests⁷⁴⁻⁷⁹. Ωστόσο, η αφύπνιση σε οξεία υπερκαπνία φαίνεται να αμβλύνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου σε παιδιά με ΣΑΥΑ, οδηγώντας στην υπόθεση ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς έχουν αναπτυχθεί ήπιες αλλαγές στο σύστημα χημειοευαίσθητων υποδοχέων-αφυπνίσεων⁸⁰.

Η συμβολή είτε ανατομικών είτε γενετικών παραγόντων στα καθοριστικά στοιχεία που συνδέονται με την αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου δε μπορεί να αγνοηθεί. Σε κατά τα άλλα φυσιολογικά παιδιά, ο Arens και οι συνεργάτες απέδειξαν ότι οι διαστάσεις της κάτω γνάθου σε παιδιά με ΣΑΥΑ είναι παρόμοιες με εκείνες των μαρτύρων⁸¹. Η τμηματική ανάλυση του ανώτερου αεραγωγού χρησιμοποιώντας εικόνες μαγνητικής τομογραφίας υπέδειξε ακόμη ότι ο ανώτερος αεραγωγός στα παιδιά με ΣΑΥΑ είναι ιδιαίτερα ευάλωτος και ότι η περιοχή αλληλοεπικάλυψης είναι μικρότερη σε μέγεθος στο σημείο εκείνο του ανώτερου αεραγωγού όπου οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και οι αμυγδαλές επικαλύπτονται (Εικόνα 10). Επιπρόσθετα, η γεωμετρική δομή του ανώτερου αεραγωγού και η μείωση της διαμέτρου του

στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ διαφέρει από τα αντίστοιχα μεγέθη των φυσιολογικών παιδιών^{82, 83}. Έτσι, η υψηλότερη επίπτωση του ΣΑΥΑ στα παιδιά στην ηλικία των 2-8 ετών δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στον αυξημένο ρυθμό ανάπτυξης του λεμφαδενοειδούς ιστού μέσα στον ανώτερο αεραγωγό σε σύγκριση με τις υπόλοιπες περιβάλλουσες δομές^{84,85}. Θα πρέπει να υπενθυμίσουμε στο σημείο αυτό ότι αν και το ροχαλητό στα παιδιά και οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο συνδέονται με την υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών, η παρουσία μεγάλων αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων από μόνη της δεν είναι υπεύθυνη για όλη την ποικιλομορφία του φαινοτύπου.



Εικόνα 10: Μαγνητική τομογραφία (μέση οβελιαία και τομή στο επίπεδο του άξονα) σε παιδί με ΣΑΥΑ και φυσιολογικό παιδί. Τα παιδιά με ΣΑΥΑ παρουσιάζουν στενότερο ρινοφαρυγγικό (πάνω δεξιά) και οροφαρυγγικό αεραγωγό(κάτω δεξιά).

Όπως φαίνεται από τα ανωτέρω, το ΣΑΥΑ προκύπτει ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ δομικών-ανατομικών και νευρομυϊκών παραγόντων μέσα στον ανώτερο αεραγωγό. Πράγματι, οι ασθενείς με ΣΑΥΑ δεν παρουσιάζουν απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού τους κατά την εγρήγορση, και επομένως οι δομικοί παράγοντες από μόνοι τους δεν μπορεί να είναι αποκλειστικά υπεύθυνοι για αυτή την κατάσταση, αφού τα αναπνευστικά αντανακλαστικά, που στοχεύουν στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού και τα οποία λειτουργούν κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, προφανώς εμποδίζουν τους ανατομικούς παράγοντες να προκαλέσουν την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Επιπρόσθετα, δεν έχει αποδειχθεί μια οριστική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων στον ανώτερο αεραγωγό και του ΣΑΥΑ. Ενώ η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων σαφώς ευθύνεται για ένα μεγάλο μέρος της διακύμανσης στην πρόβλεψη της δυσλειτουργίας του ανώτερου αναπνευστικού κατά τη διάρκεια του ύπνου, η καλά εδραιωμένη πλέον παρατήρηση ότι το ΣΑΥΑ είναι πιθανόν να μη μπορεί να θεραπευθεί με χειρουργική αφαίρεση των μεγεθυσμένων αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων υποδεικνύει ότι και άλλοι παράγοντες είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.

Επιπρόσθετα, ο Guilleminault και οι συνεργάτες ανέφεραν μια μελέτη παιδιών, των οποίων το ΣΑΥΑ υποχώρησε προσωρινά μετά από χειρουργική επέμβαση, αλλά στα οποία το σύνδρομο επανεμφανίστηκε στην εφηβεία^{86, 87}. Επομένως, η τρέχουσα θεωρία για το παιδικό ΣΑΥΑ υποστηρίζει την ύπαρξη μιας δυναμικής ανισορροπίας στη λειτουργία του ανώτερου αεραγωγού, όπου ο συνδυασμός αλλαγών σε δομικούς-ανατομικούς παράγοντες, προστατευτικών αντανακλαστικών και νευρομυϊκών ανωμαλιών στον ανώτερο αεραγωγό εμπλέκεται σε μεγάλο βαθμό. Προφανώς, η συμβολή των δομικών ανωμαλιών θα είναι κυρίαρχη σε παιδιά με

κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ενώ σε εκείνα με εγκεφαλική παράλυση ή μυϊκή δυστροφία οι νευρομυϊκοί παράγοντες αποτελούν τον κυρίαρχο υπαίτιο για την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Αντίθετα, σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά με υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων, τέτοιες νευρομυϊκές ανωμαλίες είναι πιθανώς ήπιες.

Ερεθίσματα που οδηγούν σε υπερβολικό πολλαπλασιασμό των λεμφαδενοειδών ιστών μέσα στον αεραγωγό πιθανότατα εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ΣΑΥΑ.^{88, 89} Έτσι οι τοπικές φλεγμονώδεις διαδικασίες μέσα στον αεραγωγό είναι ίσως από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην επιταχυνόμενη αύξηση των λεμφαδενοειδών ιστών στα παιδιά, και ανάμεσα σε αυτά τα παιδιά μια υποομάδα θα αναπτύξει την πιο σοβαρή έκφραση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Κάποια επιδημιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν το ρόλο κάποιων ερεθιστικών παραγόντων, όπως η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου^{33, 34, 36, 42, 60, 90-92, 94}. Επιπλέον, η αλλεργική ρινίτιδα, η ατοπική δερματίτιδα και το άσθμα φαίνεται να έχουν υψηλή επίπτωση ανάμεσα στα παιδιά που ροχαλίζουν, δηλώνοντας έτσι την αλληλεπίδραση μεταξύ των διαμεσολαβητών της φλεγμονής που απελευθερώνονται σε αυτές τις καταστάσεις στον αεραγωγό και του πολλαπλασιασμού του λεμφικού ιστού^{56, 95, 96}.

Επίσης, υποθέτουμε τώρα ότι τόσο ο αυξημένος λεμφαδενοειδής ιστός όσο και μια προδιάθεση για αυξημένο πολλαπλασιασμό αυτού του ιστού μπορούν να πυροδοτηθούν από πρώιμες ιογενείς λοιμώξεις κατά τη βρεφική ηλικία, όπως για παράδειγμα η έκθεση στον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό⁹⁷.

Τέλος, μετά την εμφάνιση του ροχαλητού και την εγκατάσταση του ως συμπτώματος (ακολουθώντας για παράδειγμα μια ιογενή λοίμωξη), η υποτροπιάζουσα δόνηση της στήλης του αέρα στον ανώτερο αεραγωγό, μπορεί να προκαλέσει μηχανικό τραύμα. Αυτό το υποτροπιάζον μηχανικό τραύμα θα προάγει με τη σειρά του την

ανάπτυξη μιας φλεγμονώδους αντίδρασης, οδηγώντας έτσι σε οίδημα του βλεννογόνου και επομένως σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού⁹⁸⁻¹⁰².

Πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το up-regulation των υποδοχέων που εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις και αλλεργικές αντιδράσεις συνδέεται κατά κάποιο τρόπο με την έντονη τοπική φλεγμονή στον ανώτερο αεραγωγό στα πλαίσια των παιδιατρικών διαταραχών της αναπνοής. Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι διαφοροποιημένα μοτίβα έκφρασης των υποδοχέων των λευκοτριενίων είναι παρόντα στους λεμφαδενοειδείς ιστούς των παιδιών με αποφρακτική άπνοια^{89, 103,104}, και πιθανόν αποτελούν στοιχεία των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέονται με τη μεγέθυνση του αμυγδαλικού ιστού και την εμφάνιση της υπνικής άπνοιας στα παιδιά που παρουσιάζουν ροχαλητό.

Πράγματι, η αυξημένη φλεγμονή του ανώτερου αεραγωγού που συσχετίζεται με τον μηχανικό ερεθισμό του βλεννογόνου του λόγω του ροχαλητού, του καπνίσματος, των ιογενών λοιμώξεων και της μηχανικής δόνησης, πιθανώς να οδηγήσει σε up-regulation της έκφρασης των υποδοχέων των λευκοτριενίων, καθώς και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής, και κατόπιν έτσι σε επιτάχυνση της αύξησης του αμυγδαλικού ιστού με τελική κατάληξη την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν υπερτροφικές αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις και βελτιώνονται μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή¹⁰⁵.

10. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση του ΣΑΥΑ της παιδικής ηλικίας πραγματοποιείται αρχικά με τη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση, στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσει ακόμη και βιντεοσκόπηση του παιδιού κατά τη διάρκεια του ύπνου από τους

γονείς και ολοκληρώνεται με την Πολυπαραγοντική Πολυκαταγραφική Μελέτη Ύπνου (Polysomnography, PSG).

Ωστόσο από το 1976, το ΣΑΥΑ της παιδικής ηλικίας ορίστηκε ως διαφορετική κλινική οντότητα σε σχέση με το σύνδρομο που αναπτύσσουν οι ενήλικες λόγω διαφορετικών αιτιολογικών παραγόντων, κλινικών χαρακτηριστικών και μεθόδων αντιμετώπισης (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Διαφορές από ΣΑΥΑ ενηλίκων.

	Παιδιά	Ενήλικες
Επίπτωση	1%-4%	2%-4%
Ηλικία	2-8 ετών	30-60 ετών
Φύλο	1:1	3:1
Βάρος	φυσιολογικό, αυξημένο, μειωμένο	αυξημένο
Κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες	υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών-αδενοειδών εκβλαστήσεων	παχυσαρκία
Διαταραχές κορεσμού	πάντα	πάντα
Κλινικά σημαντική διάρκεια σπνοϊκής πάσης	πέραν των 2 αναπν. Κύκλων	>10 δευτ.
Παθολογικός αί (ανά ώρα)	>1	>5
Παθολογικός αΗι (ανά ώρα)	>2	>10
Αρχιτεκτονική ύπνου	διατηρείται	διαταράσσεται
Αφυπνίσεις	περιστασιακά	πάντα
Ημερήσια υπνηλία	30%	>90%
Συμπεριφορικές διαταραχές	σύνθετες	σπάνια
Θεραπεία	αδENO-αμυγδαλεκτομή	συνδυασμένη αντιμετώπιση, cpap/επέμβαση

ΑΗι: δείκτης απνοϊκών υποπνοϊών / αί: δείκτης απνοϊών / cpap: συσκευή χορήγησης αέρα συνεχόμενης θετικής πίεσης

10.1 Ιστορικό

Το ιστορικό πρέπει να λαμβάνεται από τους γονείς των παιδιών. Η λήψη ιστορικού είναι απαραίτητη για την καταγραφή τόσο του απλού ροχαλητού όσο και άλλων γεγονότων, όπως οι άπνοιες, οι αφυπνίσεις, ο παραγμένος ύπνος, τα τινάγματα κλπ. Ακόμα και η υπνηλία ή η αλλαγή της συμπεριφοράς του πάσχοντος, πρέπει να είναι γεγονότα τα οποία καταγράφονται, όπως και οι σχολικές επιδόσεις άλλωστε. Ένα καλό ιστορικό θα έπρεπε να περιλαμβάνει λεπτομερείς πληροφορίες που αφορούν στο περιβάλλον του ύπνου. Θεωρείται πολύ χρήσιμο να υπάρχουν έτοιμα ερωτηματολόγια στα οποία σημειώνονται τα ανωτέρω, ώστε να μελετηθούν στη συνέχεια από το γιατρό¹⁰⁶. Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί φαίνονται κάποιες πληροφορίες για τις οποίες θα πρέπει να ερωτηθούν οι γονείς.

Πίνακας 2: Συνήθη κλινικά ευρήματα στο ΣΑΥΑ.

Κατά τον ύπνο
Καθ' ἔξιν ροχαλητό
Δυσκολία αναπνοῆς
Ανήσυχος ύπνος και συχνές αφυπνίσεις
Υπερβολική εφίδρωση
Εφιάλτες και νυχτερινός τρόμος
Ενούρηση
Άπνοιες
Βρουξισμός
Κατά τη διάρκεια της ημέρας
Στοματική αναπνοή και περιορισμένη ροή αέρα από τη μύτη
Χρόνια ρινόρροια
Αδενοειδές προσωπείο
Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες
Υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας
Δυσκολία κατάποσης
Παχυσαρκία κορμού
Αυξημένη περίμετρος αυχένα
Συχνές επισκέψεις σε παιδίατρο για συμπτώματα του αναπνευστικού
Συνέπειες
Κακή σχολική απόδοση
Επιθετική συμπεριφορά
Κοινωνική απομόνωση

Διαταραχές παρόμοιες με το ADHD
Κατάθλιψη και χαμηλή αυτοεκτίμηση
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
Πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά
Συστηματική υπέρταση
Στασιμότητα ανάπτυξης
Κακή ποιότητα ζωής

Σε ένα κατά άλλα φυσιολογικό παιδί, το βασικό παράπονο που αναφέρουν οι γονείς είναι το ροχαλητό. Παρόλα αυτά ακόμη και όταν η λήψη ιστορικού διεξάγεται από κάποιον ειδικό στις μελέτες ύπνου, η ακρίβεια της πρόβλεψης της νόσου που βασίζεται μόνο στο ιστορικό και στη φυσική εξέταση, είναι αρκετά περιορισμένη και αυτός είναι ο λόγος άλλωστε που απαιτείται και η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

10.2 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα ενός παιδιού με ΣΑΥΑ είναι συνήθως πολύ αμβληχρή και απαιτεί αυξημένη επαγρύπνηση από τον επαγγελματία υγείας που ασχολείται με τον ασθενή. Γί αυτόν τον λόγο ο αριθμός των παιδιών που παρουσιάζονται στον γιατρό για κλινική εκτίμηση πιθανώς να αντιπροσωπεύει μόνο την κορυφή του παγόβουνου.

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει μια σειρά παιδιατρικών καταστάσεων που συνδέονται με υψηλή επίπτωση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο.

Πίνακας 3: Καταστάσεις που σχετίζονται με ανάπτυξη ΣΑΥΑ παιδικής ηλικίας.

- **Κρανιοπροσωπικά σύνδρομα**
 - Σύνδρομο Crouzon Apert
 - Σύνδρομο Treacher-Collins
 - Σύνδρομο Goldenhar
 - Σύνδρομο Pierre Robin
- **Νευρολογικές παθήσεις**
 - Arnold-Chiari malformation
 - Μηνιγγομυελοκίλη
 - Cerebral palsy
 - Μυϊκή δυστροφία Duchenne
- **Καταστάσεις που σχετίζονται με παθολογικό μυϊκό τόνο**
 - Σύνδρομο Down
 - Σύνδρομο Prader-Willi
 - Υποθυρεοειδισμός
- **Καταστάσεις που περιορίζουν τη χωρητικότητα του ανώτερου αναπνευστικού**
 - Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών-αδενοειδών εκβλαστήσεων
 - Παχυσαρκία
 - Αλλεργική ρινίτιδα
 - Μακρογλωσσία
 - Λαρυγγομαλακία
 - Υπογλωττιδική στένωση
 - Βλεννοπολυσακχαριδώσεις/μεταβολικές νόσοι

Πριν επικεντρωθεί ο ιατρός στο ανώτερο αναπνευστικό, μια πλήρης φυσική εξέταση πρέπει να πραγματοποιηθεί, με επικέντρωση στο καρδιαγγειακό και στο αναπνευστικό σύστημα. Ο υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.-Body Mass Index-B.M.I.) θεωρείται απαραίτητος για να καθοριστεί η κατάσταση θρέψης του ασθενούς. Για να υπολογιστεί ο B.M.I. ο εξεταζόμενος ζυγίζεται ενώ μετράται και το ύψος του. Στη συνέχεια βάση του τύπου $B.M.I. = B.S. [Kg] / Y^2 (m^2)$ υπολογίζεται ο B.M.I. ΒΣ είναι το βάρος του ασθενούς σε kg ενώ Y είναι το ύψος του ασθενούς σε μέτρα (m). Ο B.M.I. μετράται σε kg/m^2 . Στον Πίνακα 4 φαίνεται η κατάταξη της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς σε συνάρτηση του B.M.I.

Πίνακας 4: Κατάσταση θρέψης B.M.I. kg/m^2 .

Υποθρεπτικό άτομο βαθμού 1 : <16
Υποθρεπτικό άτομο βαθμού 2 : 16-17,9
Λεπτό άτομο : 18-19,9
Κανονικό άτομο : 20-25
Παχύ άτομο : 25,1-26,9
Παχύσαρκο άτομο βαθμού 1 : 27-29,9
Παχύσαρκο άτομο βαθμού 2 : 30-40
Παχύσαρκο άτομο βαθμού 3 : >40

Ο B.M.I. είναι ένας χρήσιμος δείκτης διότι τόσο το ροχαλητό όσο και το ΣΑΥΑ είναι συχνότερο σε άτομα με τιμές $B.M.I. > 25,1$ ¹⁰⁷. Υπάρχουν επίσης αναφορές ότι τιμή $B.M.I. < 28$ είναι θετικός προγνωστικός δείκτης για επιτυχή χειρουργική επέμβαση¹⁰⁸.

Η φυσική εξέταση ενός παιδιού με ροχαλητό πιθανώς να μην αποφέρει άλλα διαγνωστικά ευρήματα. Ιδιαίτερη προσοχή, ωστόσο, θα πρέπει να δοθεί στις τιμές της αρτηριακής πίεσης και στην παρουσία ακροαστικών ευρημάτων που υποδεικνύουν αυξημένες πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας.

Στη συνέχεια πρέπει να επικεντρώνεται η προσοχή του γιατρού στο ανώτερο αναπνευστικό και να πραγματοποιείται προσεκτική εξέταση της μύτης, του στόματος, του ρινοφάρυγγα, του οροφάρυγγα, του υποφάρυγγα, του λάρυγγα καθώς και του τραχήλου¹⁰⁹.

Κατά την κλινική εξέταση αναζητούνται στη μύτη παθολογικές καταστάσεις όπως σκολίωση ρινικού διαφράγματος, πολυποδίαση ρινός, όγκοι ρινός-παραρρινίων, αιμάτωμα του ρινικού διαφράγματος, απεξάρθρωση ρινικού διαφράγματος, ενδείξεις αλλεργικής ή άλλου τύπου ρινίτιδος, υπερτροφία των κογχών, ατρησία ρινικών χοανών, συμφύσεις σαν επακόλουθο συνήθως προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης.

Κατά την εξέταση του ρινοφάρυγγα γίνεται αναζήτηση κύστεων, υπερτροφικών αδενοειδών εκβλαστήσεων, όγκων, καθώς και στενώσεων αυτού.

Στον οροφάρυγγα και το στόμα γίνεται εκτίμηση του μεγέθους των παρίσθμιων αμυγδαλών^{110, 111}, της γλωσσικής αμυγδαλής, της σταφυλής, της μαλθακής υπερώας, καθώς και των προσθίων και οπισθίων καμαρών όπως και εκτίμηση του οπισθίου τοιχώματος του οροφάρυγγα (εάν υπάρχουν πτυχώσεις ή όχι)¹¹².

Η ανεύρεση μακρογλωσσίας, υπογναθισμού, σκελετικών ανωμαλιών των γνάθων, διαταραχών της συγκλείσεως των οδόντων, όγκων, κύστεων, συμφύσεων, γλωσσικού θυρεοειδούς κλπ. πρέπει να μελετάται και να συσχετίζεται με το ιστορικό και την συμπτωματολογία του ασθενούς.

Ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχει το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών όπως και της εμφάνισης του οροφάρυγγα του ασθενούς κατά την τροποποιημένη Mallampati Κλίμακα¹¹³. Όσον αφορά το μέγεθος των παρίσθμιων αμυγδαλών σε περίπτωση βαθμού IV, η πιθανότητα του να πάσχει ο ασθενής από ΣΑΥΑ, είναι σημαντικά αυξημένη. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η UPPP είναι περισσότερο επιτυχημένη όταν συνδυάζεται με αφαίρεση των παρίσθμιων

αμυγδαλών, τόσο όσον αφορά το ροχαλητό όσο και το ΣΑΥΑ. Αντίθετα, εάν δεν υπάρχουν παρίσθμιες αμυγδαλές, οι πιθανότητες επιτυχημένης UPPP μειώνονται σημαντικά¹¹⁴.

Η κλίμακα Mallampati αναφέρεται στις σχέσεις μεταξύ γλώσσας και στοματικής κοιλότητας, χρησιμοποιώντας την ορατότητα ή μη της σκληρής - μαλθακής υπερώας - παρισθμίων αμυγδαλών, όταν ο εξεταζόμενος βγάζει την γλώσσα του έξω. Χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κλίμακα Mallampati (χωρίς ο εξεταζόμενος να βγάζει την γλώσσα του έξω, με ευρέως ανοιχτό το στόμα) περιγράφονται τέσσερις βαθμοί:

1. Οι αμυγδαλές-οι παρίσθμιες καμάρες-η σταφυλή και η μαλθακή υπερώα είναι καλά ορατές.

2. Το πάνω μέρος των καμαρών και το μεγαλύτερο μέρος της σταφυλής είναι ορατό.

3. Μόνο μέρος της μαλθακής υπερώας είναι ορατό.

4. Μόνο η σκληρή υπερώα είναι ορατή.

Φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός της τροποποιημένης Mallampati, τόσο σημαντικότερη είναι η πιθανότητα να πάσχει ο ασθενής από ΣΑΥΑ. Η κλίμακα αυτή χρησιμοποιείται και από τους αναισθησιολόγους για την εκτίμηση της δυσκολίας διασωλήνωσης. Είναι γνωστό επίσης ότι οι πάσχοντες από ΣΑΥΑ έχουν συνήθως δύσκολη διασωλήνωση.

Κατά την κλινική εξέταση του υποφάρυγγα και του λάρυγγα αναζητούνται όγκοι, κύστεις, μεγάλη συμπίπτουσα επιγλωττίδα, οίδημα υπεργλωττιδικού λάρυγγα, παράλυση των φωνητικών χορδών, πολύποδες αυτών καθώς και ενδείξεις γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (έλκη εξ' επαφής, ερυθρότητα φωνητικών χορδών).

Τέλος, εξετάζεται προσεκτικά ο τράχηλος του ασθενούς για ανεύρεση διογκώσεων των λεμφαδένων, του θυρεοειδούς αδένου, άλλων στοιχείων του τραχήλου, την ανεύρεση κύστεων, συριγγίων και λοιπών παθολογικών καταστάσεων.

10.3 Εργαστηριακός έλεγχος

Μετά το τέλος της φυσικής εξέτασης (η οποία καταγράφεται) και αφότου μελετηθούν το ιστορικό και τα απαντηθέντα ερωτηματολόγια, συνήθως παραγγέλλονται κάποιες εργαστηριακές εξετάσεις καθώς και εξετάσεις από άλλους ειδικούς ιατρούς.

Οι κυριότερες των εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να είναι:

1. Κεφαλομετρική ακτινογραφία και ανάλυση αυτής
2. Πολυπαραγοντική καταγραφή ύπνου (ενδονοσοκομειακή)
3. Ολιγοπαραγοντική καταγραφή ύπνου (κατ' οίκον)
4. CT προσώπου-τραχήλου
5. MRI προσώπου-τραχήλου
6. MSLT (Multiple Sleep Latency Test)
7. Οξυμετρία παλμού (παλμική οξυμετρία)
8. Ακτινοσκόπηση ανώτερου αναπνευστικού κατά την διάρκεια του ύπνου
9. Ακουστική φαρυγγολαρυγγομετρία

Ανάλογα με το ιστορικό μπορεί να ζητηθούν εξετάσεις από Πνευμονολόγο, Καρδιολόγο, Ενδοκρινολόγο, Διαιτολόγο, Ωτορινολαρυγγολόγο, Γναθοπροσωπικό Χειρουργό, Οδοντίατρο, Ψυχίατρο, Ψυχολόγο, Κοινωνικό Λειτουργό, Γενικό Χειρουργό, Νευρολόγο, Ορθοδοντικό κ.λπ.

Εξετάσεις όπως γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, ορμόνες θυρεοειδούς και υπόφυσης κλπ. ζητούνται κατά περίπτωση. Από τις εξετάσεις που προαναφέρθηκαν η πολυπαραγοντική καταγραφική μελέτη ύπνου θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος της διάγνωσης του συνδρόμου υπνικής άπνοιας, της διαφοροδιάγνωσης, αλλά και της εκτίμησης της επιτυχίας ή μη των διαφόρων θεραπειών. Η μελέτη αυτή θα πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα εργαστήρια ύπνου, εξοπλισμένα με ειδικά μηχανήματα.

Η κεφαλομετρική ακτινογραφία και η ανάλυση της, είναι μία χρήσιμη, αν και πολύπλοκη μέθοδος, για την αξιολόγηση της απόφραξης στο επίπεδο βάσεως γλώσσας-υποφάρυγγα κυρίως, και

την διαφοροδιάγνωση του εάν η αιτία της απόφραξης είναι ιδίως σκελετική ή οφείλεται στους μαλακούς ιστούς ή είναι μεικτής αιτιολογίας. Η ακτινογραφία αυτή είναι μια συγκεκριμένη πλάγια ακτινογραφία της κεφαλής και του τραχήλου κατά την οποία απεικονίζονται τα οστικά αλλά και τα μαλακά μόρια του ανώτερου αναπνευστικού. Αποστάσεις και μετρήσεις οι οποίες μπορεί να είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη ΣΑΥΑ και τη βαρύτητα αυτού είναι:

- 1.** Η χαμηλή θέση του υοειδούς οστού (σε σχέση με το επίπεδο της κάτω γνάθου)
- 2.** Μεγάλο μήκος μαλθακής υπερώας
- 3.** Μικρό εύρος στήλης αέρα στο επίπεδο της βάσης της γλώσσας (η μέτρηση γίνεται μεταξύ της βάσης της γλώσσας και του οπισθίου φαρυγγικού τοιχώματος). Σε άτομα με μέτριο και σοβαρό Σ.Α.Υ.Α. το εύρος είναι 4-5 mm ενώ σε άτομα φυσιολογικά είναι 11,6 mm¹¹⁵.
- 4.** Ο οπισθογναθισμός άνω και κάτω γνάθου¹¹³.

Πλεονεκτήματα της είναι ότι είναι ευρέως διαδεδομένη, γίνεται εύκολα, (χρειάζεται όμως ακινητοποίηση της κεφαλής, πρέπει να λαμβάνεται κατά το τέλος της εκπνοής και από συγκεκριμένη απόσταση με συγκεκριμένη τοποθέτηση της κεφαλής), δεν επηρεάζεται από το βάρος του ασθενούς, είναι φτηνή σε σχέση με την CT ή την MRI, είναι χρήσιμη για την εκτίμηση ασθενών με οστικές ανωμαλίες και μπορεί να χρησιμεύσει, για την αξιολόγηση της χρησιμότητας των διαφόρων ορθοδοντικών συσκευών, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του ΣΑΥΑ.

Μειονεκτήματα της είναι ότι χρειάζεται για να γίνει ακτινολογικό μηχάνημα, η ανάλυση της είναι μάλλον πολύπλοκη, δίδει μόνο δυσδιάστατες πληροφορίες, δεν δίδει καμία πληροφορία για τα πλάγια φαρυγγικά τοιχώματα και τους πλαγιοφαρυγγικούς χώρους και δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δυναμική εξέταση, ή κατά την διάρκεια του ύπνου.

CT και MRI είναι μέθοδοι με τις οποίες μπορεί να απεικονισθούν πολύ καλά τα ανατομικά μέρη του ανώτερου αναπνευστικού, σε τρεις διαστάσεις (MRI, ελικοειδής CT), δυναμικά ακόμα και κατά την διάρκεια του ύπνου. Μπορεί να είναι εξαιρετικά υποβοηθητικές μέθοδοι για την ανίχνευση του σημείου ή των σημείων απόφραξης (στο επίπεδο της μαλθακής υπερώας ή οπισθογλωσσικά) πράγμα που μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη επιλογή μεθόδου θεραπείας¹¹⁶. Γενικά η CT είναι φθηνότερη της MRI, απεικονίζει καλύτερα τα οστά, χειρότερα τους μαλακούς ιστούς και ιδίως το λίπος, χρειάζεται λιγότερο χρόνο για να γίνει ενώ κατ' αυτήν ο ασθενής εκτίθεται σε ακτινοβολία.

Η MRI εκτός του ότι είναι ακριβότερη δεν μπορεί να γίνει σε ασθενείς με κλειστοφοβία και σε άτομα τα οποία φέρουν βηματοδότες, κοχλιακά εμφυτεύματα ή φερρομαγνητικά clips και γενικά εμφυτεύσεις με φερρομαγνητικά υλικά. Κατά την εκτέλεση MRI δεν υπάρχει έκθεση σε ακτινοβολία. Και οι δύο μέθοδοι δεν μπορούν να γίνουν εύκολα σε άτομα πάνω από 300 pounds (~136 kg)¹¹⁷. Η MRI σε οβελιαίο επίπεδο θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη από ορισμένους.

MSLT: Η δοκιμασία αυτή επιχειρεί να προσδιορίσει κατά το δυνατόν αντικειμενικά τον βαθμό υπνηλίας (που ευθύνεται για πολλά τροχαία και επαγγελματικά ατυχήματα) από την οποία συχνά πάσχουν οι ασθενείς με ΣΑΥΑ. Κατ' αυτήν προσφέρεται στον εξεταζόμενο η δυνατότητα ύπνου, ύστερα από το υπνογράφημα (είτε το πρωινό μετά από αυτό, είτε το επόμενο) σε ελεγχόμενες συνθήκες (σκοτεινό δωμάτιο, συγκεκριμένη χαμηλή σχετικά θερμοκρασία κλπ.), τρεις-πέντε φορές και μετριέται ο μέσος χρόνος ο οποίος χρειάζεται για να κοιμηθεί το άτομο. Σε φυσιολογικά άτομα αυτός ο χρόνος είναι περίπου 7 min, μέσος χρόνος < 3 min είναι συμβατός με έντονη υπνηλία, 3-5 min με σημαντική η μέτρια υπνηλία ενώ 5-7 min με μικρή υπνηλία¹¹⁸.

10.4 Πολυπαραγοντική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

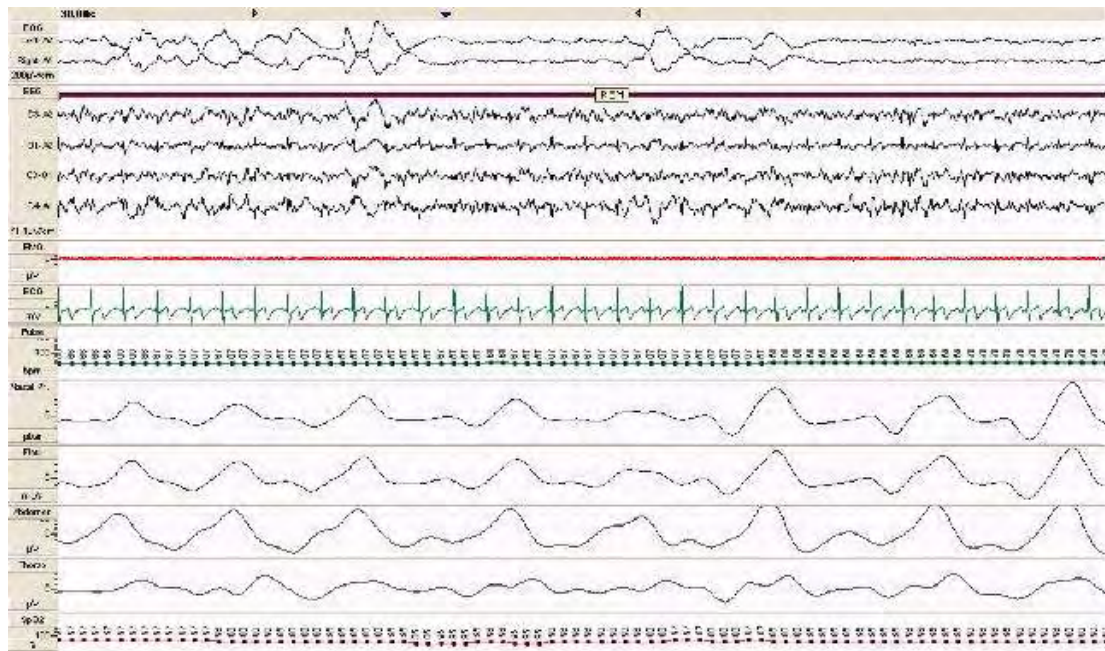
10.4.1 Μέθοδος

Η εξέταση αυτή θεωρείται καθοριστική, για τη διάγνωση και τη διαφοροδιάγνωση των διαφόρων συνδρόμων υπνικής άπνοιας¹¹⁹, τόσο μεταξύ τους, όσο και από άλλες καταστάσεις, όπως απλό ροχαλητό, ναρκοληψία ή σύνδρομο αυξημένης αντίστασης ανώτερου αναπνευστικού.

Επίσης η αποτελεσματικότητα των διαφόρων μορφών θεραπείας κρίνεται από την επανάληψη του υπνογραφήματος, μετά την εφαρμογή τους. Το υπνογράφημα είναι μια συνεχής καταγραφή, συνήθως όλη την νύχτα, ορισμένων φυσιολογικών παραμέτρων¹²⁰.

Το εργαστήριο ύπνου αποτελείται από δύο χώρους. Στον ένα κοιμάται ο ασθενής και στον άλλο είναι εγκατεστημένα τα μηχανήματα παρακολούθησης και το προσωπικό του νοσοκομείου που παρακολουθεί την μελέτη. Ο διαχωρισμός του ασθενούς από τα μηχανήματα παρακολούθησης και το προσωπικό είναι αναγκαία για να μην ενοχλείται από τους θορύβους και τα φώτα και να μπορεί να κοιμηθεί.

Ο ασθενής συνδέεται με το καταγραφικό μηχάνημα και κοιμάται σε μονόκλινο ήσυχο δωμάτιο.



Εικόνα 11: Η καταγραφή, όπως φαίνεται στην οθόνη του υπολογιστή.

Συνηθέστερα καταγράφονται:

- 1.** Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ)
- 2.** Ηλεκτρομυογράφημα (ποδιών και υπογενειδίας χώρας συνήθως) (ΗΜΓ)
- 3.** Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ)
- 4.** Η ροή του αέρα διαμέσου της μύτης
- 5.** Η ροή του αέρα διαμέσου του στόματος
- 6.** Οι θωρακικές κινήσεις
- 7.** Οι κοιλιακές κινήσεις
- 8.** Ο κορεσμός του O_2 του αρτηριακού αίματος
- 9.** Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
- 10.** Το ροχαλητό με μικρόφωνο το οποίο τοποθετείται στα πλάγια του τραχήλου αντίστοιχα με τον θυρεοειδή χόνδρο του λάρυγγα.
- 11.** Ορισμένοι συνιστούν την χρήση ειδικού καθετήρα μέτρησης πιέσεων στην ανώτερη αναπνευστική οδό ώστε να είναι δυνατός ο καθορισμός της κύριας περιοχής της αναπνευστικής απόφραξης.
- 12.** Οι πιέσεις εντός του οισοφάγου με καθετήρα μανομετρίας.

10.4.2 Εκτίμηση

Η μελέτη του ΗΕΓ, του ΗΜΓ και του ΗΟΓ καθορίζουν την κατάσταση του ύπνου και την ξεχωρίζουν από το στάδιο εγρήγορσης. Επίσης η μελέτη αυτών είναι δυνατόν να βοηθήσει τη διαίρεση του ύπνου σε χαρακτηριστικά εναλλασσόμενα στάδια 1 και 2 (ελαφρός ύπνος), 3 και 4 (βαθύς ύπνος) και REM ύπνος. Η διαίρεση αυτή του ύπνου σε στάδια είναι εξαιρετικά σημαντική διότι είναι γνωστό ότι η πλειονότητα των απνοιών επισυμβαίνει σε REM ύπνο και δευτερευόντως στα στάδια 3 και 4 του NREM.

Κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, εμφανίζονται τα όνειρα. Κατά αυτό το στάδιο έχουμε έντονη δραστηριότητα στο ΗΕΓ, αυξημένη ροή αίματος στον εγκέφαλο, έντονες κινήσεις των ματιών και πολύ σημαντική καταστολή του μυϊκού τόνου (πιθανώς αυτό να γίνεται προληπτικά ώστε να μην αντιδρά το άτομο στα όνειρα που βλέπει). Αυτή ακριβώς η μυϊκή ατονία είναι υπεύθυνη για την απόφραξη της αναπνευστικής οδού, η οποία είναι η γενεσιουργός του ΣΑΥΑ. Η ροή αέρα από την μύτη και το στόμα σε συνδυασμό με την μελέτη της αναπνευστικής προσπάθειας (θωρακικές και κοιλιακές κινήσεις) ορίζουν τη φυσιολογική αναπνοή, την κεντρική άπνοια (ανυπαρξία αναπνευστικής προσπάθειας και απουσία ροής αέρα από την μύτη ή το στόμα), την αποφρακτική άπνοια (ύπαρξη αναπνευστικής προσπάθειας- απουσία ροής) και τη μικτή άπνοια (αρχικά απουσία αναπνευστικής προσπάθειας και ροής αέρα η οποία ακολουθείται από αναπνευστική προσπάθεια ενώ η ροή αέρα παραμένει απύουσα).

Η μελέτη κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε O_2 επιτρέπει την εκτίμηση αποκορεσμού O_2 κατά τη διάρκεια των απνοιών. Με το Η.Κ.Γ. μπορεί να καταγραφούν και να μελετηθούν τυχόν αρρυθμίες που έχουν σχέση με τις άπνοιες.

Η βαρύτητα του ΣΑΥΑ μπορεί να εκτιμηθεί από το συνδυασμό της μελέτης του αριθμού των απνοιών και υποπνοιών, τη διάρκεια αυτών, το βαθμό αποκορεσμού O_2 , και τη διάρκεια των περιόδων

αποκορεσμού, καθώς και την ύπαρξη σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών.

Ένας άλλος παράγοντας, ο οποίος μπορεί να συμβάλλει στην εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΥΑ, είναι η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου, η οποία ευθύνεται για τις πολλαπλές αφυπνίσεις ή σχεδόν αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου και για την ημερήσια υπνηλία στους ενήλικες. Τυπικά ενήλικες ασθενείς με σοβαρή υπνηλία εμφανίζουν σημαντική διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου, με αυξημένη διάρκεια ύπνου σε στάδια 1 και 2, μειωμένη διάρκεια σε στάδια 3 και 4, μειωμένο REM ύπνο καθώς και πολλές αφυπνίσεις ή σχεδόν αφυπνίσεις με τις οποίες τερματίζονται και οι άπνοιες.

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου παραμένει επί μακρόν η πιο σίγουρη διαγνωστική μέθοδος για το παιδί με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο^{10, 121, 122}. Η πρόσφατη ομοφωνία της Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρείας έχει τονίσει το γεγονός της ανάγκης για μια **παιδιατρική** πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Τα κριτήρια για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της PSG στα παιδιά έχουν βασιστεί στα δεδομένα των ενηλίκων και στην πραγματικότητα δεν έχουν οριστεί επισήμως για τον παιδιατρικό πληθυσμό¹²³. Οι διαθέσιμες φυσιολογικές τιμές για τον παιδιατρικό πληθυσμό σαφώς υποδεικνύουν ότι τα αντίστοιχα όρια-τιμές που έχουν οριστεί για το ΣΑΥΑ των ενηλίκων είναι ακατάλληλα για τα παιδιά¹²⁴⁻¹³².

Ωστόσο, γενικά θεωρείται ότι ένας δείκτης απνοιών-υποπνοιών μεγαλύτερος του ένα ($AHI > 1$) είναι παθολογικός και συνιστά ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση³⁶. Η ύπαρξη καθ' ἑξιν ροχαλητού θεωρείται ένδειξη αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. $AHI < 2$ αντιστοιχεί σε πρωτοπαθές ροχαλητό το οποίο συνήθως σχετίζεται με νευρογνωσιακές διαταραχές. $AHI 2-5$ αντιστοιχεί σε ήπιο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών ενώ $AHI > 5$ σε μέτριο έως σοβαρό σύνδρομο. Το τελευταίο σε υποομάδες παιδιών

συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα διαταραχών από το κυκλοφορικό¹³³⁻¹³⁵.

10.4.3. Ο ρόλος των αφυπνίσεων

Ενώ οι λόγοι για αυτή την προαναφερθείσα αναντιστοιχία μεταξύ παιδιών και ενηλίκων δεν είναι ακόμη εντελώς κατανοητοί, η σχετικά χαμηλότερη ροπή προς σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά ενισχύει την παρατήρηση ότι πλήρη αποφρακτικά φαινόμενα είναι λιγότερο συχνά στα παιδιά, ενώ αντίθετα υπάρχουν πολύ πιο παρατεταμένες χρονικές περιόδους με αυξημένη την αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού (γεγονός που συνδέεται με υποαερισμό των κυψελίδων)¹³⁶. Θα πρέπει επίσης να υπενθυμίσουμε ότι, σε αντίθεση με τους ενήλικες, τα παιδιά που ροχαλίζουν πολύ συχνά αποτυγχάνουν να παρουσιάσουν αφυπνίσεις στο ΗΕΓ μετά από αποφρακτική άπνοια ή έντονο ροχαλητό^{137, 138}. Στα παιδιά μόνο οι μισές άπνοιες στον nonREM ύπνο και το ένα τρίτο στον ύπνο REM τερματίζονται με αφύπνιση¹³⁹. Όσο μικρότερα είναι τα παιδιά τόσο σπανιότερα οι άπνοιες τερματίζονται με αφύπνιση (στα νεογνά μόνο στο 20% των επεισοδίων).

Τα παιδιά έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης από τους ενήλικους, και μάλιστα όσο μικρότερη είναι η ηλικία, τόσο υψηλότερος είναι ο ουδός¹⁴⁰. Τα παιδιά με ΣΑΥΑ, επιπρόσθετα, παρουσιάζουν αδυναμία αφύπνισης ως απάντηση σε ειδικά αναπνευστικά ερεθίσματα. Ειδικότερα η υποξαιμία είναι φτωχό ερέθισμα για αφύπνιση, τόσο στα φυσιολογικά, όσο και στα παιδιά με ΣΑΥΑ. Αντίθετα η υπερκαπνία αφυπνίζει όλα τα παιδιά.

Ο ουδός αφύπνισης είναι υψηλότερος στα παιδιά με ΣΑΥΑ, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά και μάλιστα είναι τόσο υψηλότερος όσο βαρύτερο είναι το ΣΑΥΑ (όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης απνοιών)⁷⁶. Θεωρείται ότι ο υψηλός ουδός αφύπνισης είναι δευτεροπαθής στην νυκτερινή υπερκαπνία, επειδή γίνεται

φυσιολογικός μετά την θεραπεία του ΣΑΥΑ. Τα παιδιά με ΣΑΥΑ παρουσιάζουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης κατά την διάρκεια του ύπνου REM σε σχέση με τον NREM ύπνο, ενώ στα φυσιολογικά παιδιά συμβαίνει το αντίθετο⁸⁰. Ο ύπνος REM είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την ανάπτυξη και την ωρίμανση των μικρών παιδιών¹⁴¹ και η δυσκολία αφύπνισης πιθανά είναι ένας μηχανισμός που σκοπό έχει να προστατεύει τον ύπνο REM.

Απόρροια όλων των παραπάνω είναι ότι η αρχιτεκτονική του ύπνου διατηρείται σχετικά ακέραια στα παιδιά που ροχαλίζουν¹⁴². Η μειωμένη τάση να αφυπνίζεται το παιδί ως απάντηση σε αναπνευστικά ερεθίσματα έχει οδηγήσει στην παρατήρηση ότι η υπερβολική ημερήσια υπνηλία (ένα βασικό σύμπτωμα των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο στους ενήλικες) είναι σχετικά σπάνιο χαρακτηριστικό των παιδιών με ΣΑΥΑ. Όντως, σε έρευνες που διεξήχθησαν με τη συμμετοχή γονέων και που αφορούσαν σε υπερβολική ημερήσια υπνηλία στα παιδιά που ροχαλίζουν, μόνο το 7% των γονέων ανέφεραν ένα τέτοιο πρόβλημα⁴¹. Επιπλέον, αντικειμενικές μετρήσεις υπερβολικής ημερησίας υπνηλίας με τη χρήση του MSLT στα παιδιά που ροχαλίζουν, αποκάλυψαν ότι αν και υπάρχουν γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ της βαρύτητας των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (που μετράται με το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας) και του μέσου χρόνου λανθάνοντος ύπνου που μετράται με το MSLT, το ποσοστό των παιδιών που εμφανίζουν έντονη ημερήσια υπνηλία είναι μόνο 13%¹⁴³.

Μια πιο προσεκτική διερεύνηση των μορφών αφύπνισης ανάμεσα στα παιδιά που ροχαλίζουν έδειξε ότι, καθώς οι σχετιζόμενες με την αναπνοή αφυπνίσεις αυξάνονται σε συχνότητα παράλληλα με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου, τότε συμβαίνει το αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή η μείωση του δείκτη των αυτόματων αφυπνίσεων¹⁴⁴, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει μια πολύ ισχυρή, αν και αρκετά ανεπαρκής, προσπάθεια των παιδιών να διατηρήσουν την ομοιόσταση του ύπνου. Με βάση τις αμοιβαίες

αλληλοεξαρτήσεις αυτών των 2 τύπων αφύπνισης έχει αναπτυχθεί ένα μοντέλο που επιτρέπει την εκτίμηση της πίεσης του ύπνου που προκύπτει από τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο με την χρήση των στοιχείων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου¹⁴⁴. Αυτή η προσέγγιση έχει επιτρέψει την εκτίμηση της συμβολής του κατακερματισμού του ύπνου στη νευρολογική κατάσταση και στη συμπεριφορά των παιδιών με ροχαλητό¹⁴⁵.

Συνεπώς, πιο ήπιες εκδηλώσεις αφύπνισης μπορεί να είναι παρούσες στα παιδιά, αν και οι αφυπνίσεις στο ΗΕΓ που συσχετίζονται με άπνοια είναι γενικά λιγότερο συχνές στα παιδιά που ροχαλίζουν από ότι στους ενήλικες. Για παράδειγμα, υποφλοιώδεις αφυπνίσεις, όπως υποδηλώνεται από την κίνηση ή τις αλλαγές της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συμβαίνουν συχνά στα παιδιά^{146, 147}. Είναι ακόμη δυνατόν να συμβαίνουν και ανεπαίσθητες διαταραχές στην αρχιτεκτονική του ύπνου, που δεν ανιχνεύονται ωστόσο με τη συνηθισμένη πολυκαταγραφική μελέτη, αλλά είναι ανιχνεύσιμες μέσω της φασματικής ανάλυσης των πεδίων συχνότητων του ΗΕΓ¹⁴⁸, και συμβάλλουν πιθανότατα στις νευροσυμπεριφοριστικές επιπλοκές του ΣΑΥΑ, καθώς και σε επιπλοκές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (βλέπε παρακάτω).

10.4.4 Προσπάθειες για νέες διαγνωστικές μεθόδους

Λόγω του αυξημένου κόστους της πολυκαταγραφικής πολυπαραγοντικής μελέτης ύπνου έχει γίνει προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν φορητές συσκευές με τις οποίες μετρώνται άλλοτε άλλες παράμετροι, κατά την διάρκεια του ύπνου του εξεταζόμενου, στο δικό του περιβάλλον (το οποίο οπωσδήποτε είναι καλύτερα ανεκτό απ' αυτόν).

Έτσι, πολλά screening tests έχουν προταθεί τα τελευταία 20 χρόνια, τα οποία ποικίλλουν από απλή ολονύχτια καταγραφή της οξυμετρίας μέχρι και πιο πολυσύνθετα καταγραφικά μηχανήματα¹⁴⁹

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι καταγραφές ΗΚΓ από μελέτες ύπνου ασθενών μπορούν να ανιχνεύσουν το ΣΑΥΑ με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα σε ένα εργαστήριο μελέτης ύπνου¹⁵⁰⁻¹⁵². Πολλοί ωστόσο ασθενείς δεν επιθυμούν να περάσουν μια νύχτα στο αφιλόξενο περιβάλλον ενός ειδικού εργαστηρίου. Επομένως, ένα αξιόπιστο, φθινό, φορητό και εύκολο στη χρήση για κατ'οίκον έλεγχο μηχανήμα θα ήταν ανεκτίμητο για όλους αυτούς τους ασθενείς. Πολύ δε περισσότερο για τα παιδιά, τα οποία είναι σχετικά δύσκολο να πειστούν να μπου σε ένα ειδικό εργαστήριο και να κοιμηθούν εκεί, καθώς η θέση ύπνου είναι αρκετά περιορισμένη από τα πολυάριθμα καλώδια και ο ύπνος μπορεί να διακόπτεται από τους τεχνικούς που χρειάζεται ορισμένες φορές να επανατοποθετήσουν τα ηλεκτρόδια που έχουν φύγει από τη σωστή τους θέση.

Έτσι στις ΗΠΑ έχει προταθεί η χρήση 2 νέων συσκευών για τον κατ'οίκον έλεγχο του ΣΑΥΑ, χωρίς ωστόσο ακόμη αυτό να έχει γίνει αποδεκτό: (1) το Holter apnea monitor (συνεχής φορητή καταγραφή του ΗΚΓ) και (2) το Holter oximeter (ταυτόχρονη και συνεχής καταγραφή του ΗΚΓ και της παλμικής οξυμετρίας). Η υποκείμενη τεχνολογία είναι η ίδια και στις 2 συσκευές: κάθε μία αποτελείται από μια μικρή φορητή ψηφιακή καταγραφική συσκευή που συνδέεται με ηλεκτρόδια στο θώρακα. Το Holter oximeter έχει έναν επιπρόσθετο δείκτη παλμικής οξυμετρίας του δακτύλου. Μέσω αυτών των συσκευών εκτιμάται ο δείκτης απνοιών/υποπνοιών και επομένως η βαρύτητα της νόσου. Ωστόσο στα παιδιά η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζει αρκετά προβλήματα, δεδομένου ότι η παθοφυσιολογία του συνδρόμου διαφέρει από αυτή των ενηλίκων, καθώς συχνά επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεργωγού δε συνοδεύονται από πτώση του κορεσμού¹⁰. Στα παιδιά υπάρχουν ακόμη αρκετά artifacts στις κινήσεις, λόγω του ανήσυχου ύπνου τους¹⁵³. Αυτά τα artifacts μπορούν να προκαλέσουν χαμηλές καταγραφές κορεσμού και αρκετά ψευδώς θετικά ευρήματα. Στα ίδια πλαίσια προτείνεται λοιπόν ότι εφόσον χρησιμοποιείται η καταγραφή του κορεσμού στα

παιδιά για τη διάγνωση του ΣΑΥΑ, θα πρέπει κάθε φορά να γίνεται και ταυτόχρονη καταγραφή με επιπρόσθετους σένσορες τόσο των κινήσεων όσο και της ροής του αέρα, πράγμα που δεν είναι εφικτό εκτός εργαστηρίου¹⁵⁴.

Πιθανότατα στο μέλλον, με την εξέλιξη της τεχνολογίας, τα φορητά μηχανήματα να αποκτήσουν μεγαλύτερη ακρίβεια και να διαδραματίσουν σημαντικότερο ρόλο στην διερεύνηση των διαταραχών του ύπνου.

10.5 Επιπλοκές

Ένα από τα μεγαλύτερα κίνητρα για να αναζητήσει κανείς τη θεραπεία σε οποιαδήποτε ιατρική πάθηση είναι η παρεμπόδιση της συσχετιζόμενης με αυτή νοσηρότητας και θνησιμότητας. Πράγματι, τα συγκεντρωτικά στοιχεία που συλλέχθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες δείχνουν ότι οι συνέπειες των αθεράπευτων διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε μικρά παιδιά μπορεί να αποδειχθούν πολύ σοβαρές.

10.5.1 Σωματική αύξηση

Προηγούμενες αναφορές για παιδιά με σοβαρές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο παρουσιάζουν συσχέτιση με την στασιμότητα της ανάπτυξης. Όμως, στη σημερινή εποχή μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό των παιδιών με ΣΑΥΑ θα παρουσιάσουν αυτό το πρόβλημα, πολύ πιθανόν λόγω της πρώιμης πλέον αναγνώρισης της νόσου και αντίστοιχης κατόπιν εκτίμησης και θεραπείας. Οι μηχανισμοί που είναι υπαίτιοι για τη μείωση της ταχύτητας σωματικής ανάπτυξης αντιπροσωπεύουν κατά πάσα πιθανότητα ένα συνδυασμό της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας κατά τον ύπνο^{155, 156}, και της διακοπής της παραγωγής της αυξητικής ορμόνης και του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης και των συνδεδόμενων πρωτεϊνών^{157, 158}. Η αμυγδαλεκτομή με την αδενοτομή και η πλήρης υποχώρηση των

διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά με στασιμότητα ανάπτυξης θα έχει ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της σωματικής αύξησης ακόμη δε και στα παχύσαρκα παιδιά¹⁵⁹.

10.5.2 Πνευμονική Υπέρταση

Συχνοί αποκορεσμοί κατά τη διάρκεια του ύπνου συμβαίνουν συχνά στα παιδιά με τη σοβαρή μορφή του ΣΑΥΑ και έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των πνευμονικών αρτηριακών πιέσεων, λόγω της πνευμονικής αγγειοσύσπασης, που οφείλεται στην υποξία και πιθανώς μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική καρδιά. Ενώ η πνευμονική υπέρταση είναι πιθανώς πιο συχνή από ότι προβλέπεται από τη συνολική κλινική εκτίμηση κατά την αρχική εξέταση του παιδιού που ροχαλίζει, η ακριβής επίπτωση αυτής της επιπλοκής είναι άγνωστη και ίσως να είναι πιο συχνή από ότι αναμένεται ¹⁶⁰⁻¹⁶².

Ακόμη, ενώ η θεραπεία των διαταραχών της αναπνοής θα καταλήξει σε φυσιολογικές τιμές πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας, παραμένει ασαφές κατά πόσο το μη θεραπευθέν ΣΑΥΑ για την ίδια χρονική περίοδο θα οδηγήσει σε μόνιμο remodeling των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Πράγματι, στοιχεία από ζωικά μοντέλα που εκτέθηκαν σε υποξία για ένα σύντομο χρονικό διάστημα κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο υποδηλώνουν ότι το μέγεθος της πνευμονικής υπέρτασης αυξάνεται περαιτέρω, όταν έκθεση σε υποξία συμβαίνει ξανά αργότερα στη ζωή, πράγμα που σημαίνει ότι είχε ήδη συμβεί αρκετά μεγάλου βαθμού remodeling των πνευμονικών αγγείων.

10.5.3 Συστηματικές αγγειακές και καρδιακές επιδράσεις

Η διαλείπουσα υποξία κατά τον ύπνο μπορεί επίσης να επηρεάσει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, τόσο μέσω άμεσων όσο και μέσω έμμεσων επιδράσεων στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου¹⁶³. Μέσα στα πλαίσια της SBD η συστηματική υπέρταση

έχει αναδειχθεί ως σοβαρή καρδιαγγειακή επιπλοκή στους ενήλικες ασθενείς. Αν και οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες που προκαλούν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι ακόμη υπό εντατική έρευνα, φαίνεται ότι η διαλείπουσα υποξία είναι εκείνος ο παράγοντας που συμβάλλει τα μέγιστα σε αυτή τη σοβαρή επιπλοκή της SDB, ενώ λιγότερο σημαντικούς ρόλους έχουν ο κατακερματισμός του ύπνου και η διαλείπουσα υπερκαπνία. Έχει γίνει η υπόθεση ότι η διαλείπουσα υποξία κατά τη διάρκεια της νύχτας θα οδηγήσει σε αυξημένη συμπαθητική νευρωνική δραστηριότητα, και η τελευταία με τη σειρά της θα διατηρηθεί αφενός και θα επάγει αφετέρου αλλαγές στην λειτουργία των τασεο-υποδοχέων, οδηγώντας σε υπέρταση¹⁶⁴. Η έλλειψη διαθέσιμων στοιχείων που αφορούν στους παιδιατρικούς ασθενείς υποστηρίζει την εμφάνιση ενός τέτοιου φαινομένου στα παιδιά, μια και έχουν αναφερθεί αυξημένες ώσεις συμπαθητικής δραστηριότητας σε παιδιά με ΣΑΥΑ^{165, 166}, ενώ επίσης σε κάποιες μελέτες έχουν καταγραφεί και αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Είναι ακόμη πιθανό ότι η επεισοδιακή νυχτερινή υποξία που συνδέεται με την SDB να επάγει αλλαγές στις φυσικές ιδιότητες συσταλτικότητας και αντίστασης των αγγείων και να συμβάλλει στη συνολική αύξηση της αρτηριακής πίεσης^{170, 171}.

Επιπρόσθετα, έχουν καταγραφεί ακόμη και αλλαγές στο πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και στη λειτουργία της^{163, 172}. Τα πρώτα στοιχεία από ζωικά μοντέλα ποντικών δείχνουν ότι η διακοπή της λειτουργίας των τασεο-υποδοχέων λόγω των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, πιθανώς να μην υποχωρήσει μετά από θεραπεία και να παραμείνει εφόρου ζωής¹⁷³.

Έτσι, λοιπόν, οι πρώιμες διαταραχές στον παιδικό οργανισμό μπορούν να οδηγήσουν σε μακροπρόθεσμες συνέπειες, υποστηρίζοντας τη θεωρία ότι κάποιοι συγκεκριμένοι τύποι καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον εν μέρει τις απώτερες επιπτώσεις προηγούμενων, σχετιζόμενων με τη νόσο, γεγονότων κατά την παιδική ηλικία.

Επομένως, η πρόωγη αναγνώριση των παιδιών με διαφοροποιήσεις στους τασεουποδοχείς και στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος στα πλαίσια των παιδιατρικών διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο, μπορεί να οδηγήσει στην ανίχνευση ενός υποπληθυσμού που είναι πιθανώς σε κίνδυνο για απώτερη ανάπτυξη υπέρτασης και τις συνδεδόμενες με το καρδιαγγειακό σύστημα νοσολογικές οντότητες.

10.5.4 Νευροσυμπεριφοριστικές συνέπειες

Άλλη μια πιθανή σοβαρή επιπλοκή των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο περιλαμβάνει τις επιβλαβείς επιδράσεις στις νευρωνικές και νοητικές λειτουργίες. Οι αναφορές για μειωμένη διανοητική λειτουργία σε παιδιά με υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων χρονολογούνται ήδη από το 1889, όταν ο Hill αναφέρθηκε σε "κάποιες αιτίες οπισθοδρόμησης και ηλιθιότητας στα παιδιά"¹⁶. Επίσης, έχουν αναφερθεί επανειλημμένως προβλήματα στο σχολείο σε παιδιά με ροχαλητό, και πράγματι μπορεί να υποκρύπτονται πιο έντονες διαταραχές, όπως ανησυχία, επιθετική συμπεριφορά, υπερβολική υπνηλία την ημέρα και κακές σχολικές επιδόσεις¹⁷⁴⁻¹⁸⁶. Επιπλέον, το καθ'έξιν ροχαλητό, απουσία κλινικά σχετιζόμενων διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (SDB), έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με νευρογνωσιακές διαταραχές και διαταραχές συμπεριφοράς σε ορισμένα παιδιά¹⁸⁷. Υπάρχουν ολοένα και αυξανόμενα στοιχεία που δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ροχαλητού, των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (SDB) και της διαταραχής της ελλειμματικής προσοχής και της υπερκινητικότητας, ιδιαίτερος με τον υπερκινητικό υπότυπο¹⁸⁸. Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι τα παιδιά με καθ'έξιν ροχαλητό, και τα οποία είναι σε κίνδυνο για SDB, παρουσιάζουν συχνά προβλήματα με την προσοχή και τη συμπεριφορά, παρόμοια με εκείνα των παιδιών με ADHD. Επιπρόσθετα, μια σειρά από μελέτες

με περίπου 8000 παιδιά έχουν τεκμηριώσει ημερήσια υπνηλία, υπερκινητικότητα και επιθετική συμπεριφορά στα παιδιά που ροχαλίζουν.

Σε μελέτη του Gozal τόσο οι υποκειμενικές όσο και οι αντικειμενικές μετρήσεις της μελέτης ύπνου έδειξαν ότι διαταραχές και στον ύπνο και στην αναπνοή είναι σχετικά συχνές σε παιδιά με ADHD, αν και όχι τόσο συχνές όσο θα περίμενε κανείς με βάση τις αναφορές των γονέων¹⁸⁸. Σε αυτή τη μελέτη η επίπτωση της SDB σε μια ομάδα παιδιών με πραγματική κλινικά διαγνωσμένη ADHD δε φαίνεται να διαφέρει από την επίπτωση που ανευρίσκεται στο γενικό πληθυσμό. Όμως, μια ασυνήθιστα υψηλή συχνότητα της SDB παρατηρήθηκε στα παιδιά που είχαν ήπιες έως μέτριες διαταραχές σε ότι αφορά την κλίμακα υπερκινητικότητας, σε αντίθεση με τα παιδιά με πραγματική ADHD. Το συγκεκριμένο γεγονός δείχνει ότι ενώ το ροχαλητό μπορεί να επάγει σημαντικές διαταραχές συμπεριφοράς που εκδηλώνονται ως αυξημένη υπερκινητικότητα και έλλειψη προσοχής, αυτά δε θα πρέπει να συγχέονται με το πραγματικό κλινικό ADHD, ιδιαίτερα όταν το τελευταίο επιβεβαιώνεται με πιο αντικειμενικά κριτήρια, παρά όταν βασίζεται μόνο στις γονικές περιγραφές¹⁸⁸.

Οι μηχανισμοί, με τους οποίους η SDB μπορεί να συμβάλλει στην υπερκινητικότητα, παραμένουν άγνωστοι. Είναι πιθανό ότι και ο κατακερματισμός του ύπνου και η επεισοδιακή υποξία που χαρακτηρίζουν την SDB θα οδηγήσουν σε διαφοροποιήσεις στο νευροχημικό υπόστρωμα του προμετωπιαίου φλοιού με συνεπακόλουθη εκτελεστική δυσλειτουργία^{189, 190}.

Αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ μνήμης, μάθησης και ροχαλητού έχουν επίσης τεκμηριωθεί. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί σημαντικές βελτιώσεις στη μάθηση και στη συμπεριφορά μετά από θεραπεία για την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο στα παιδιά^{191-193, 175, 176}, δείχνοντας έτσι ότι τα νευρογνωσιακά ελλείμματα είναι τουλάχιστον μερικώς αναστρέψιμα. Σε μια μεγάλη μελέτη παιδιών

της 1^{ης} τάξης των οποίων οι σχολικές επιδόσεις ήταν στο χαμηλότερο 10% του τμήματός τους, διαπιστώθηκε μια αύξηση κατά 6-9 φορές σε σχέση με την αναμενόμενη συχνότητα των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Πιο σημαντικό, ωστόσο, είναι ότι παρατηρήθηκε βελτίωση στις ακαδημαϊκές επιδόσεις μετά την αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή στα συγκεκριμένα παιδιά¹⁹¹. Ωστόσο είναι πιθανό ότι μακροπρόθεσμες διαταραχές μπορεί να συμβούν σε αυτά τα παιδιά ακόμη και μετά τη θεραπεία, μια και η βέλτιστη μαθησιακή ικανότητα αυτών των παιδιών δεν είναι γνωστή. Πράγματι, σύμφωνα με άλλη μελέτη, τα παιδιά που ροχαλίζουν συχνά και δυνατά κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για κακές σχολικές επιδόσεις στα μετέπειτα χρόνια, ακόμη και όταν το ροχαλητό είχε υποχωρήσει¹⁹⁴. Αυτά τα ευρήματα φανερώνουν επομένως ότι ακόμη και όταν κάποιο μαθησιακό έλλειμμα που συσχετίζεται με το ροχαλητό είναι αναστρέψιμο, μπορεί να παραμείνει κάποιο άλλο μακροπρόθεσμο έλλειμμα στη μαθησιακή ικανότητα του παιδιού, το οποίο πιθανώς να μπορεί να καλυφθεί με ενισχυτική διδασκαλία. Διαφορετικά, οι διαδικασίες οι οποίες είναι υπόλογες για τα μαθησιακά ελλείμματα που προκαλούνται από την SDB, μπορεί να έχουν διαφοροποιήσει με μη αναστρέψιμο τρόπο τα χαρακτηριστικά του νευρωνικού κυκλώματος, το οποίο είναι υπεύθυνο για την μαθησιακή ικανότητα του ατόμου.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η υπερβολική ημερήσια υπνηλία δεν είναι άμεσα εμφανής στα παιδιά που ροχαλίζουν, παρόλα αυτά η νοσηρότητα που θα μπορούσε να συσχετιστεί με την υπνηλία, ανιχνεύεται πράγματι σε αυτά τα παιδιά. Οι πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ξεκάθαρα το ρόλο της υπνηλίας (μετρούμενης ως πίεσης ύπνου) σε διαταραχές κατανόησης και συμπεριφοράς που παρατηρούνται στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο¹⁴⁵. Σε ζωικά μοντέλα διαπιστώθηκε ότι η διαλείπουσα υποξία κατά τη διάρκεια του ύπνου συνδέεται με σημαντικές αυξήσεις στην

απώλεια των νευρωνικών κυττάρων και με δυσμενή αποτελέσματα σε χωροταξικά ζητήματα μνήμης σε απουσία στέρησης ή κατακερματισμού του ύπνου. Επίσης, όταν αυτό το μοντέλο εφαρμόστηκε στα αναπτυσσόμενα ποντίκια, εμφανίστηκε μια μοναδική περίοδος νευρωνικής ευαισθησίας στην επεισοδιακή υποξία κατά τη διάρκεια του ύπνου και μάλιστα συμπίπτει με το εύρος της ηλικίας που συνδέεται με την υψηλότερη επίπτωση της SDB στα παιδιά¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Μια και αυτή η ηλικία συμπίπτει με εκείνη την κρίσιμη περίοδο της ανάπτυξης του εγκεφάλου, είναι πιθανό ότι κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου μια καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία της SDB θα επιβαρύνει σαφώς τις ευαίσθητες εγκεφαλικές δομές και τελικά θα επηρεάσει τη συνολική νευρογνωσιακή κατάσταση αυτών των παιδιών.

10.5.5 Συσχέτιση με τη ΓΟΠ

Σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα των ΗΠΑ για τις λειτουργικές γαστρεντερολογικές διαταραχές, περίπου το 21% του Αμερικανικού πληθυσμού πάσχει από ΓΟΠ (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση). Οι δε αναγωγές φαίνεται να είναι κυρίαρχες στη συμπτωματολογία ασθενών με SDB¹⁹⁸. Ορισμένες μελέτες προτείνουν συσχέτιση μεταξύ ΣΑΥΑ και ΓΟΠ^{199, 200}, καθώς έχουν αρκετές ομοιότητες όσον αφορά παράγοντες κινδύνου, σημεία και συμπτώματα, και βεβαίως και λόγω του γεγονότος ότι θεραπεύοντας τη μία πάθηση συχνά βελτιώνεται και η άλλη²⁰¹. Επίσης έχει προταθεί ότι και η λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση είναι συχνή στους ενήλικες με ΣΑΥΑ.

Οι αναγωγές είτε λόγω ΓΟΠ είτε λόγω λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης οδηγούν σε νυχτερινές αφυπνίσεις, οι οποίες αυξάνουν την ημερήσια υπνηλία στους ενήλικες. Οι επαναλαμβανόμενες αναγωγές επίσης οδηγούν σε οίδημα ιστών, που μπορεί τελικά να καταλήξει σε απόφραξη των αεραγωγών.

Σε μεμονωμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων οδήγησε σε βελτίωση των συμπτωμάτων του ΣΑΥΑ και σε καλύτερη αντιμετώπιση του συνδρόμου, δείχνοντας έτσι μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των 2 παθήσεων.

10.5.6 Άλλες σημαντικές συνέπειες

Σχετικά πρόσφατα στοιχεία, ενδεικτικά δυσμενών επιδράσεων των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο πάνω στην ποιότητα ζωής^{202, 203}, στην καταθλιπτική διάθεση²⁰⁴, στην ενούρηση²⁰⁵, και στο αυξημένο κόστος σε σχέση με ζητήματα υγείας^{206, 207}, υποστηρίζουν ακόμη περισσότερο τον εκτεταμένο και πολυπαραγοντικό ρόλο του ροχαλητού πάνω σε πολλούς τομείς της ζωής.

11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι αντικειμενικοί στόχοι της θεραπείας στα παιδιά με ΣΑΥΑ είναι οι εξής:

- 1.** Η μείωση του ροχαλητού και των άλλων συμπτωμάτων
- 2.** Η μείωση της νοσηρότητας και
- 3.** Η μείωση των απώτερων επιπλοκών.

Αφού δεν είναι γνωστό το όριο των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα παιδιά με ΣΑΥΑ που είναι κλινικά σημαντικό είναι πολλές φορές δύσκολο να αποφασισθεί αν ένα παιδί με ήπιας μορφής ΣΑΥΑ πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία.

11.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικών όταν σχετίζεται με υποτροπιάζοντα επεισόδια λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, ωστόσο τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν προσωρινή βελτίωση και σε καμιά περίπτωση δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί η χειρουργική αντιμετώπιση ειδικά στους ασθενείς με υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών και αδενοειδών

εκβλαστήσεων. Μια νεότερη φαρμακευτική προσέγγιση είναι η χορήγηση ρινικών στεροειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα 4-6 εβδομάδες, όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΣΑΥΑ που δεν έχουν σημαντική ρινική απόφραξη, μεγάλη συχνότητα απνοιών στη διάρκεια του ύπνου και υπεραντιδραστικότητα του αναπνευστικού παρουσιάζουν μια σχετική βελτίωση στη μείωση του κορεσμού του οξυγόνου. Η χορήγηση ρινικών στεροειδών καθώς και αντιλευκοτριενικών φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική όταν ακολουθεί μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση στην καταπολέμηση εμμένοντος συνδρόμου, όταν δηλαδή τα συμπτώματα και οι ανωμαλίες από τη μελέτη ύπνου επιμένουν ^{208, 209}.

Η δε δράση των γλυκοκορτικοειδών στο ρινικό επιθήλιο γίνεται μέσω διαφόρων μηχανισμών οι οποίοι καταστέλλουν την αλλεργική φλεγμονή. Σε κυτταρικό επίπεδο αφού εισέλθουν στο κύτταρο, συνδέονται με τους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών. Στη συνέχεια μεταφέρονται στον πυρήνα και διεγείρουν την έκφραση του αγγελιοφόρου RNA η οποία με την σειρά της επηρεάζει τόσο την πρώιμη φλεγμονώδη αντίδραση (καταστέλλοντας την απελευθέρωση ισταμίνης και κυτταροκινών, καθώς και τη σύνθεση λευκοτριενίων) όσο και την όψιμη φλεγμονώδη αντίδραση στο αντιγόνο (ελαττώνοντας την συγκέντρωση βραδυκινίνης και ινωδογόνου στα ρινικά υγρά, μειώνοντας τον αριθμό των ηωσινοφίλων και την δραστικότητα της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης, ελαττώνοντας την εκκριτική απάντηση στη μεταχολίνη και καταστέλλοντας της υπεραπαντητικότητα της ρινός)²¹⁰⁻²¹⁵. Τα γλυκοκορτικοειδή τελικά μειώνουν την εξίδρωση πλάσματος, το οίδημα, την πάχυνση και την υπερδραστηριότητα του βλεννογόνου.

Στον λεμφικό ιστό τα γλυκοκορτικοειδή έχουν λεμφολυτική δράση και τον οδηγούν σε υποστροφή²¹⁶. Η δράση τους αυτή πιθανολογείται ότι ευθύνεται για την μείωση του μεγέθους των

αδενοειδών εκβλαστήσεων των παιδιών που λαμβάνουν το φάρμακο τοπικά στην μύτη²⁰⁸.

11.2 Αδενοτομή - αμυγδαλεκτομή

Η αντιμετώπιση ενός παιδιού με ΣΑΥΑ εξαρτάται από τους επιβαρυντικούς παράγοντες που έχει, το βαθμό και το είδος της απόφραξης, καθώς και τη συνύπαρξη νευρολογικών ή άλλων ανωμαλιών. Η αδενοτομή και η αμυγδαλεκτομή στον ίδιο χρόνο θεωρείται ότι αποτελούν τη θεραπεία εκλογής και μάλιστα είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με την αδενοτομή ή την αμυγδαλεκτομή μεμονωμένα²¹⁷. Ωστόσο, φαίνεται ότι το ποσοστό που θεραπεύεται από το σύνδρομο μετά τη χειρουργική παρέμβαση κυμαίνεται από 25%-80%, ανάλογα με τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ανά μελέτη, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσιάζουν μόνο βελτίωση των συμπτωμάτων²¹⁸.

Η αποτελεσματικότητα της επέμβασης σχετίζεται με την βαρύτητα του ΣΑΥΑ και τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου. Παιδιά με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας μεγαλύτερο από 19¹⁰⁵ ή παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο²¹⁹ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εξακολουθούν να εμφανίζουν μετά την επέμβαση παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, τις περισσότερες φορές όμως με ηπιότερα ευρήματα. Συνολικά τα παιδιά με ΣΑΥΑ παρουσιάζουν μετά την επέμβαση υποχώρηση τόσο των κλινικών συμπτωμάτων όσο και των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου¹⁰⁵.

Η χειρουργική επέμβαση συνοδεύεται μερικές φορές από επιπλοκές που σχετίζονται με την αναισθησία, αιμορραγία, απόφραξη του αεραγωγού, στένωση του ρινοφάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, ναυτία και εμετούς, πόνο, φλεγμονή, αφυδάτωση, πυρετό και υπνηλία^{220, 221}. Η θνησιμότητα από την επέμβαση είναι 1/4000 έως 1/27000²²² και η νοσηρότητα 8-34%^{223, 220, 224-227}. Περισσότερο

κινδυνεύουν τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών, με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες που επηρεάζουν τον φάρυγγα και ιδιαίτερα με υποπλασία του μέσου προσώπου και οπίσθια θέση της κάτω γνάθου, ανεπαρκή σωματική ανάπτυξη, υποτονία, πνευμονική καρδιά, έντονη παχυσαρκία, ιστορικό προωρότητας, συνοδές πλαστικές επεμβάσεις και βαρύ ΣΑΥΑ σύμφωνα με τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου^{220, 225, 226}. Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν στενή παρακολούθηση μετά την επέμβαση για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών.

Τα παιδιά εκείνα που φαίνεται να αναπτύσσουν ανθεκτική μορφή του συνδρόμου είναι αυτά που πάσχουν εξ' αρχής από σοβαρού βαθμού σύνδρομο, τα παχύσαρκα και τέλος τα άτομα με ιστορικό ΣΑΥΑ στο οικογενειακό τους περιβάλλον²²⁸. Η παχυσαρκία αποτελεί επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα ακόμη και για τα παιδιά που υποβάλλονται σε αδενотоμή και αμυγδαλεκτομή και γι' αυτό ο έλεγχος του βάρους ακόμη και μετά το χειρουργείο θεωρείται καθοριστικός.

11.3 Πλαστικές επεμβάσεις

Ασθενείς με ειδικά προβλήματα όπως τα σύνδρομα Down, Crouzon, Apert, Treacher-Collins και Pierre-Robin, εγκεφαλική παράλυση και άλλες κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες που δεν μπορούν να θεραπευθούν με αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή ή με αερισμό με συνεχή θετική πίεση αντιμετωπίζονται με ειδικές χειρουργικές επεμβάσεις²²⁹.

Οι επεμβάσεις αυτές είναι συνήθως πλαστικές της σταφυλής, της επιγλωττίδας, του φάρυγγα, της υπερώας, της γλώσσας και του διαφράγματος, κογχεκτομή και μετατόπιση προς τα εμπρός της κάτω γνάθου²³⁰. Συνήθως εκτελούνται σε συνδυασμό με αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή. Συνηθέστερα εκτελείται η σταφυλο-υπερωιο-

φαρυγγοπλαστική κατά την οποία εξαιρείται το κατώτερο τμήμα του μαλακού υπερώιου ιστίου με σύγχρονη αμυγδαλεκτομή.

11.4 CPAP- BiPAP

Το CPAP στα παιδιά δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής. Η συσκευή χορήγησης αέρα συνεχούς θετικής πίεσης (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) ή η χορήγηση αέρα με διφασικό τρόπο (Biphasic Positive Airway Pressure, BiPAP) αποτρέπει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα στη διάρκεια της εισπνοής προωθώντας με θετική πίεση τον εισπνεόμενο αέρα προς τους πνεύμονες, υπερνικώντας τα αποφρακτικά φαινόμενα που εμφανίζονται στην ανώτερη αναπνευστική οδό των ατόμων με ΣΑΥΑ. Η εφαρμογή συσκευής CPAP ή BiPAP πρέπει να δοκιμάζεται στο παιδί υπό παρατήρηση με πολυπαραγοντική μελέτη ύπνου ώστε να διαπιστώνεται άμεσα ότι είναι αποτελεσματική η χρήση της και ότι συμβάλλει στον περιορισμό των συμπτωμάτων. Επιπλέον, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της προσωπίδας ώστε να εφαρμόζει κατάλληλα στο πρόσωπο του παιδιού καθώς αυτό αναπτύσσεται.

Η εκλογή κατάλληλης προσωπίδας, που τα τελευταία χρόνια είναι πιο εύκολη αφού κυκλοφορούν στο εμπόριο ειδικά σχεδιασμένα μοντέλα για όλες τις ηλικίες αλλά και για παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, βελτιώνει την συμμόρφωση των μικρών ασθενών και μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών²³¹. Συνήθως είναι δυνατή η εκπαίδευση του μικρού ασθενούς και των γονέων του στην σωστή εφαρμογή της συσκευής²³² αλλά η συμμόρφωση των παιδιών στην καθημερινή τοποθέτηση είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα στην συνέχεια^{232, 233}.

Η εφαρμογή CPAP ή BiPAP συνιστάται όταν η αμυγδαλεκτομή - αδενοτομή αντενδείκνυται ή όταν δεν οδηγεί στην επίλυση των συμπτωμάτων, ειδικά σε παιδιά με σοβαρού βαθμού σύνδρομο και με επιπρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες πριν από το χειρουργείο,

όπως η παχυσαρκία και ιδιαίτερα οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και τα νευρομυϊκά νοσήματα^{231-233, 234}. Μπορεί να εφαρμοσθεί σε βρέφη και παιδιά όλων των ηλικιών^{232, 233, 235, 236} και τις περισσότερες φορές τοποθετείται σε ασθενείς που η κύρια διαταραχή δεν είναι η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων^{232, 233}. Το CPAP θεραπεύει αποτελεσματικά το ΣΑΥΑ^{14, 232, 235} και είναι ασφαλές αν και έχει αναφερθεί υποπλασία του μέσου προσώπου με την παρατεταμένη χρήση του κυρίως σε παιδιά με νευρομυϊκά προβλήματα²³⁷. Επίσης μερικές φορές προκαλεί ερεθισμό του δέρματος και των οφθαλμών, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται με υψηλές πιέσεις²³³. Επειδή η απαραίτητη πίεση που πρέπει να εφαρμόζεται αλλάζει με την ανάπτυξη του παιδιού θα πρέπει κατά διαστήματα να επαναλαμβάνονται οι δοκιμαστικές εφαρμογές της συσκευής στο εργαστήριο ύπνου²³².

11.5 Χορήγηση οξυγόνου

Η χορήγηση επιπρόσθετου οξυγόνου έχει χρησιμοποιηθεί ως μέτρο προσωρινής ανακούφισης σε παιδιά με βαρύ ΣΑΥΑ που αναμένουν την χειρουργική επέμβαση. Βελτιώνει τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης των παιδιών κατά την διάρκεια του ύπνου και σε μερικά παιδιά μειώνει τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας^{238, 239}. Στην βιβλιογραφία έχουν ανακοινωθεί 2 παιδιά, που παρουσίασαν μετά την χορήγηση επιπρόσθετου οξυγόνου κυψελιδικό υποαερισμό²³⁹ και γι' αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

11.6 Απώλεια βάρους

Η απώλεια βάρους μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του συνδρόμου, λόγω αύξησης του όγκου των πνευμόνων, αλλά και λόγω της μείωσης της απόφραξης του ανώτερου αναπνευστικού.

11.7 Αποφυγή οίονπνεύματος - καπνίσματος - φαρμάκων

Σε ό,τι αφορά εφήβους αναφέρεται ότι μετά από λήψη οίονπνεύματος, το ροχαλητό όπως και ο αριθμός απνοιών επιδεινώνονται σημαντικά. Αρκετές ερευνητικές μελέτες υποστηρίζουν αυτές τις αναφορές, αποδεικνύοντας ότι πράγματι το οίονπνευμα μέσω κεντρικής καταστολής ή και άλλων μηχανισμών, επιδεινώνει ένα προϋπάρχων ΣΑΥΑ ή ένα απλό ροχαλητό μπορεί να το μετατρέψει σε πλήρες σύνδρομο^{240, 241, 242}.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το οίονπνευμα καταστέλλει την δραστηριότητα του υπογλωσσίου νεύρου, ενώ η δραστηριότητα του φρενικού μένει ανεπηρέαστη, με αποτέλεσμα να έχουμε αυξημένη αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση, χωρίς οι διανοίγοντες τον ανώτερο αεραγωγό μύες (π.χ. γενειογλωσσικός) να μπορούν να κρατήσουν ανοιχτή την ανώτερη αναπνευστική οδό²⁴³.

Ανάλογες εργασίες σε υγιείς αλλά και ασθενείς πάσχοντες από ΣΑΥΑ έχουν φθάσει στα ίδια συμπεράσματα^{244, 245}. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι μετά από λήψη οίονπνεύματος, οι άπνοιες διαρκούν περισσότερο και ότι ο αποκορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης είναι σοβαρότερος. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το οίονπνευμα καταστέλλει τις αφυπνίσεις στα υποξικά και υπερκαπνικά ερεθίσματα.

Μετά τα ανωτέρω, είναι προφανές ότι στους ασθενείς με ΣΑΥΑ πρέπει να δίδονται σαφείς οδηγίες για αποφυγή οίονπνεύματος, το οποίο βεβαίως επειδή αποδίδει πολλές θερμίδες με την καύση του είναι παράγων που μπορεί να συνεισφέρει στην παχυσαρκία.

Το κάπνισμα θεωρείται ότι μεταβάλλει τον αναπνευστικό έλεγχο κατά τον ύπνο και ότι αυξάνει τη βλεννογόνια υπεραϊμία (προκαλώντας ένα ελαφρύ οίδημα) καταστάσεις, οι οποίες μπορούν να επιδεινώσουν το ΣΑΥΑ.

Κατά συνέπεια, η διακοπή του καπνίσματος, η οποία ούτως ή άλλως είναι επιθυμητή για πολλούς λόγους, πρέπει να δίδεται ως συμβουλή στους εφήβους πάσχοντες από ΣΑΥΑ.

Διάφορα φάρμακα όπως ορισμένες βενζοδιαζεπίνες (πχ. φλουραζεπάμη, τριαζολάμη κ.α.), ναρκωτικά αναλγητικά, παλαιότερα αντιϊσταμινικά με κατασταλτικές ιδιότητες στο ΚΝΣ, κατασταλτικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτρυπυλίνη κ.α.), όπως και κάθε άλλο κατασταλτικό του ΚΝΣ μπορούν να επιδεινώσουν την βαρύτητα του ΣΑΥΑ και πρέπει να αποφεύγονται σχολαστικά σ' αυτούς τους ασθενείς. Πρέπει επίσης να τονιστεί, ότι στην προεγχειρητική και ακόμα περισσότερο στη μετεγχειρητική περίοδο ασθενών με ΣΑΥΑ, η άκριτη χρήση ηρεμιστικών ή και ναρκωτικών αναλγητικών μπορεί να οδηγήσουν σε εξαιρετικά επικίνδυνες καταστάσεις.

11.8 Αντιμετώπιση συνυπαρχουσών παθήσεων

Υποθυρεοειδισμός:

Ο υποθυρεοειδισμός προδιαθέτει στην ανάπτυξη ή την επιδείνωση ΣΑΥΑ με διάφορους μηχανισμούς, όπως με την συνυπάρχουσα παχυσαρκία, με τη διαφοροποίηση των μαλακών ιστών και τη δυσλειτουργία των μυών της ανώτερης αναπνευστικής οδού, τη μακρογλωσσία και τον αρνητικό επηρεασμό στον έλεγχο της αναπνοής.

Η προσεκτική χρήση θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να βοηθήσει καθοριστικά στη βελτίωση του συνδρόμου, παρ' όλο που ορισμένοι ασθενείς θα εξακολουθήσουν να έχουν ανάγκη επιπρόσθετης θεραπείας.

Ακρομεγαλία:

Κατ' αυτήν, η αυξημένη έκκριση GH προκαλεί αλλαγές στην ανατομία της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Καταστάσεις όπως σοβαρή μακρογλωσσία και μεγέθυνση της μαλακής υπερώας είναι συνηθισμένες στους ακρομεγαλικούς ασθενείς και σαφώς προδιαθέτουν σε ανάπτυξη ΣΑΥΑ. Να σημειωθεί επίσης ότι η

παχυσαρκία είναι εξαιρετικά συχνό εύρημα στους παραπάνω ασθενείς .

Η αντιμετώπιση (φαρμακευτική, χειρουργική, ακτινοθεραπευτική) της αιτίας της ακρομεγαλίας μπορεί να συνοδευτεί από βελτίωση του ΣΑΥΑ. Όμως αρκετοί ασθενείς εξακολουθούν να χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία (nCPAP ή χειρουργική αντιμετώπιση).

Άλλες παθήσεις όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Crouzon, κ.α. πρέπει ν' αντιμετωπίζονται συντηρητικά ή και χειρουργικά ανάλογα με την κλινική εικόνα και τη συμπτωματολογία του ασθενούς.

12. ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

12.1 Αναγωγικά και οξειδωτικά μέσα

Ως αναγωγή μιας ένωσης ορίζεται η προσθήκη ηλεκτρονίων. Ως οξείδωση ορίζεται η απώλεια ηλεκτρονίων. Αναγωγική είναι η ουσία που δίνει ηλεκτρόνια και με αυτόν τον τρόπο προκαλεί την αναγωγή ενός άλλου αντιδραστήριου. Οξειδωτική είναι η ουσία που δέχεται ηλεκτρόνια και προκαλεί την οξείδωση μιας άλλης ουσίας. Μια οξείδωση είναι αδύνατη χωρίς μία αναγωγή κάπου στο σύστημα. Όταν η αναγωγή και η οξείδωση χαρακτηρίζουν μια αντίδραση, αυτό ονομάζεται ως αντίδραση οξειδοαναγωγής. Οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις βρίσκονται στο κέντρο της βιολογικής οξείδωσης, δηλαδή την αλυσίδα των χημικών αντιδράσεων μέσω των οποίων το οξυγόνο χρησιμοποιείται από τον αέρα για να οξειδώσει τις χημικές ουσίες από τη διάσπαση της τροφής, ώστε να παρέχει την ενέργεια

που είναι απαραίτητη για τη ζωή. Αναγωγικά και οξειδωτικά μέσα είναι χημικοί όροι, αν και τα αντιοξειδωτικά και τα οξειδωτικά έχουν σημασία στα πλαίσια ενός βιολογικού συστήματος²⁴⁶.

12.2 Οξειδωτικές και Αντιοξειδωτικές ουσίες

12.2.1 Οξειδωτικά

Τα οξειδωτικά περικλείουν τις δραστικές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS), αζώτου (RNS), ρίζες με κέντρο το θείο και πολλές άλλες (πίνακας 3). Από αυτές τις δραστικές ουσίες δεν είναι όλες ελεύθερες ρίζες, αλλά μόρια με ένα (ή περισσότερα) ασύζευκτα ηλεκτρόνια που όμως σε πολλές περιπτώσεις μπορούν να καταλήξουν ως ρίζες, ικανές να καταστρέψουν τα βιομόρια μέσω οξείδωσης (ενός ηλεκτρονίου). Ο κίνδυνος αυτού του τύπου της αντίδρασης είναι ότι τα προϊόντα της οξείδωσης είναι ελεύθερες ρίζες από μόνες τους που σε πολλές περιπτώσεις μπορούν να προωθήσουν την αντίδραση, οδηγώντας σε εκτεταμένη καταστροφή. Τα οξειδωτικά μπορούν να παραχθούν με πολλούς τρόπους, όπως μέσω ραδιενέργειας ιονισμού (έκθεση σε ακτίνες X ή όζον), μέσω χημικών αντιδράσεων (κάπνισμα τσιγάρου, ρύποι και άλλα βιομηχανικά χημικά²⁴⁷), ενζυμικά μέσω οξειδοαναγωγικής κατάλυσης, συμπεριλαμβανομένης ελεύθερης μετάπτωσης μεταλλικών ιόντων, ή μεταλλικά ιόντα που προσδένονται σε ένζυμα.

Σημαντικές πηγές οξειδωτικού stress σε κυτταρικό επίπεδο είναι: (α) η δημιουργία των ελευθέρων ριζών οξυγόνου μέσω ατελούς αναγωγής του οξυγόνου στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και (β) τα συστήματα άμυνας του ξενιστή που περιλαμβάνουν την «οξειδωτική έκρηξη» μέσω της οξειδάσης του NADPH, παράγοντας τη ρίζα υπεροξειδίου και την μεταλλοϋπεροξειδάση, οδηγώντας στη δημιουργία του υποχλωριώδους οξέος. Ένα άλλο σημαντικό μόριο, το νιτρικό οξύ,

που συντίθεται από μία ομάδα ενζύμων που ορίζονται ως συνθάσες του νιτρικού οξέος και μετασχηματίζουν την L-αργινίνη σε NO• και L-κιτρουλίνη, είναι αρκετά αδρανές από μόνο του. Παρουσία όμως ενεργού οξυγόνου ή υπεροξειδίου, το NO• μετατρέπεται σε πιο ενεργές μορφές, όπως το διοξείδιο του αζώτου και ο υπεροξυνιτρίτης. Τα οξειδωτικά είναι τοξικές ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτική καταστροφή σε λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα, οδηγώντας σε πολλές παθολογικές καταστάσεις ή/και ασθένειες²⁴⁸.

Πίνακας 3: Δραστικές μορφές οξυγόνου.

Ρίζες		Μη- ρίζες	
Υδροξύλιο	$\cdot\text{OH}$	Υπεροξυνιτρί	ONOO^-
		ς	
Αλκοξύλιο	$\text{L(R)O}\cdot$	Υποχλώριο	^-OCL
Υπεροξειδίο ^a	$\text{HOO}\cdot$	Υπεροξειδίο ^b	L(R)OOH
Υπεροξειδίο	$\text{L(R)OO}\cdot$	Μονοατομικό	$\text{O}_2\cdot$
		οξυγόνο	
Μονοξειδίο	$\text{NO}\cdot$	Υπεροξειδίο	H_2O_2
του αζώτου ^c		του υδρογόνου	
Σούπεροξειδίο ^d	$\text{O}_2\cdot^-$		

^a Η ρίζα του υπεροξειδίου είναι το ενωμένο με ανιόν σουπεροξειδίου οξύ είναι παρόν στο υδατικό διάλυμα σε συγκεντρώσεις εξαρτώμενες από το pH.

^b Παρουσία των μεταλλικών ιόντων που έχουν υποστεί μετάπτωση, τα υπεροξειδία θα οδηγήσουν σε δημιουργία ριζών αλκοξυλίου και υπεροξυλίου.

^c Το $\text{NO}\cdot$ από μόνο του είναι αρκετά αδρανές και συχνά θεωρείται ως αντιοξειδωτικό σε διαδικασίες υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Παρουσία του σουπεροξειδίου, αυτό δημιουργεί υπεροξυνιτρίτη, που είναι ισχυρά οξειδωτικό.

^d Το υπεροξειδίο δεν είναι καλό οξειδωτικό μέσο παρά το γεγονός ότι είναι αναγωγικό μέσο. Η σημασία του στη βιολογική οξειδωση είναι συνέπεια της ικανότητάς του να οξειδώνει και να ανάγει τα μεταλλικά ιόντα που έχουν υποστεί μετάπτωση, κάτι που οδηγεί στη δημιουργία του H_2O_2 και κατά συνέπεια στην παραγωγή $\cdot\text{OH}$ παρουσία των μεταλλικών ιόντων που έχουν υποστεί μετάπτωση.

12.2.2 Αντιοξειδωτικά

Υπάρχουν δύο τύποι αντιοξειδωτικών, τα μη ενζυμικά (π.χ ουρικό οξύ, γλουταθειόνη, χολερυθρίνη (bilirubin), θειόλες, αλβουμίνη και θρεπτικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών και των φαινολών) και τα ενζυματικά (π.χ η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η καταλάση). Τα μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά είναι μόρια, τα οποία όταν είναι παρόντα σε μικρές συγκεντρώσεις σε σχέση με τα βιομόρια αναμένεται να προστατέψουν ή τουλάχιστον να μπορούν να συμβάλλουν στην πρόληψη και την μείωση της οξειδωτικής βλάβης των βιομορίων. Στα εξωκυττάρια υγρά υπάρχουν πολυάριθμα αντιοξειδωτικά (Πίνακας 4), τα οποία μπορούν είτε να προλαμβάνουν την έναρξη είτε να αναχαιτίζουν τη φάση πολλαπλασιασμού των ριζών υπεροξειδίου των λιπιδίων. Τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά εξαλείφουν τις ρίζες και μη δραστικές οξειδωτικές ουσίες. Η δισμουτάση του υπεροξειδίου εξαλείφει τα ανιόντα υπεροξειδίου και οι υπεροξειδάση γλουταθειόνης και καταλάση εξαλείφουν το υπεροξείδιο του υδρογόνου²⁴⁹.

Πίνακας 4: Μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά στο ανθρώπινο πλάσμα.

Αντιοξειδωτικό	Συγκέντρωση(μmολ)	Μηχανισμός δράσης
Υδατοδιαλυτά		
Εστέρας ασκορβικού	30–150	«Σκουπιδοφάγος» ριζών
Εστέρας ουρικού	160–450	«Σκουπιδοφάγος» ριζών και υπόστρωμα
η Γλουταθειόν	1–2	Υπόστρωμα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης
η Χολερυθρίν	5–20	«Σκουπιδοφάγος» ριζών
Αλβουμίνη	530–830	Προσδένεται με Cu^{2+} , αίμη, Εξαλείφει το HOCl
Λιποδιαλυτά		
α-Τοκοφερόλη	15–40	Εξαλείφει τις ρίζες υπεροξυλίου
β-Τοκοφερόλη	3–5	Εξαλείφει τις ρίζες υπεροξυλίου
10 Ουβικινόλη	0.4–1	Εξαλείφει τις ρίζες υπεροξυλίου
Λυκοπένιο	0.5–1	Εξαλείφει τις ρίζες υπεροξυλίου
Λουτεΐνη	0.1–0.3	Καταστρέφει το μονοατομικό οξυγόνο σε χαμηλή τάση οξυγόνου
Ζεαξανθίνη	0.1–0.2	Καταστρέφει το μονοατομικό οξυγόνο σε χαμηλή τάση οξυγόνου

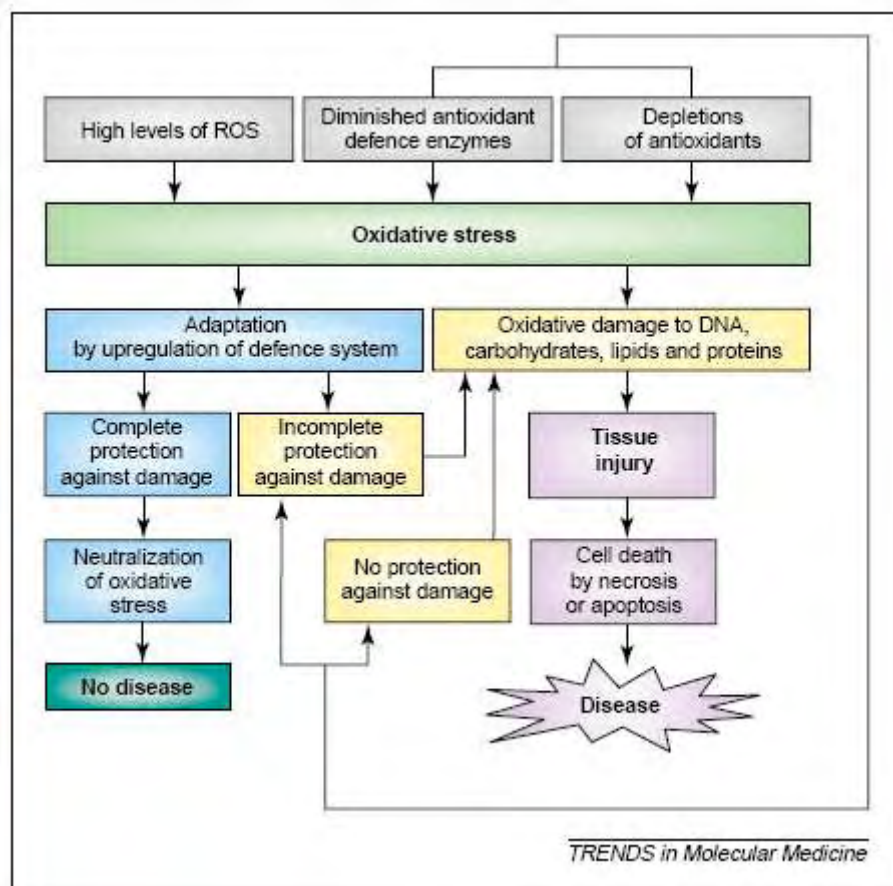
12.3 Διαδικασίες Οξειδωτικού stress

Στον ανθρώπινο οργανισμό λαμβάνει χώρα μία εύθραυστη ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της εξουδετέρωσης των δραστικών μορφών οξυγόνου. Οι ROS μπορούν πιθανότατα να αντιδράσουν και να καταστρέψουν τα μόρια του ίδιου του

οργανισμού, όπως το DNA, τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και τους υδρογονάνθρακες²⁵⁰. Τα οξειδωτικά (Pro-oxidants-POX) έχουν πολύ μικρό χρόνο ζωής και μετατρέπονται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου, που χρησιμοποιείται συχνά σαν δείκτης για την παρουσία POX σε κλινικά εργαστήρια²⁵¹.

Τα αντιοξειδωτικά (Antioxidants-AO) αντισταθμίζουν την υπερβολική συγκέντρωση των POX πριν καταστρέψουν τα απαραίτητα για τη ζωή μόρια. Σε ένα φυσιολογικό άτομο τα AO εξασφαλίζουν την ισορροπημένη παραγωγή των POX, αλλά υπάρχει και ένα 1% ποσοστό διαρροής των POX ημερησίως που μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική καταστροφή²⁵² και υπολογίζεται ότι μπορεί να υπάρξει ένα συνολικό 10^4 οξειδωτικών «χτυπημάτων» ανά ημέρα στο DNA σε κάθε ένα από τα 6×10^{13} κύτταρα του ανθρώπινου σώματος²⁵³. Τα κύτταρα, ωστόσο, διαθέτουν μία μεγάλη ποικιλία ενζύμων, τα οποία αναγνωρίζουν ανωμαλίες στο DNA και τις απομακρύνουν με αποκοπή, επανασύνθεση και επανένωση των κλώνων του DNA^{254, 255}. Ωστόσο, οι εξαρτώμενοι από την ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών στο περιβάλλον των κυττάρων αμυντικοί μηχανισμοί μπορούν να ανατραπούν και να συμβεί μεταλλαξιγένεση²⁵⁶ (Εικόνα 4).

Το οξειδωτικό stress (OS) μπορεί να είναι η συνέπεια μιας υψηλότερης παραγωγής POX ή/και μιας μείωσης του συστήματος άμυνας μέσω των AO. Το οξειδωτικό stress εμπλέκεται στη πρόωρη γήρανση και σε μία λίστα από κοινές ασθένειες (περίπου 100) κάποιες εκ των οποίων είναι η αρτηριακή υπέρταση, έμφραγμα, εγκεφαλικό, νόσος του Parkinson, νόσος του Alzheimer, κολίτιδα, παγκρεατίτιδα, παχυσαρκία, διαβήτης, χρόνια βρογχίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, AIDS, καθώς και ορισμένες μορφές καρκίνου^{257, 258}.



Εικόνα 12: Προέλευση και συνέπειες του οξειδωτικού stress στην ασθένεια. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) αναπαράγονται συνεχώς μέσα στα κύτταρα από ένζυμα οξειδάσης και από τη δράση της δισμουτάσης σε ανιόντα σουπεροξειδίου και οι προτεινόμενες λειτουργίες τους ποικίλουν από άμυνα του ξενιστή μέχρι τη μεταγωγή σήματος. Υπάρχουν αρκετά κυτταρικά συστήματα που εξουδετερώνουν τις ROS, γι' αυτό ισορροπούν την αναλογία μεταξύ της παραγωγής και εξουδετέρωσης των ROS, συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως οι καταλάσες, η δισμουτάση του υπεροξειδίου, οι οξειδοαναγωγάσες του υπεροξειδίου, οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης και οι χαμηλού μοριακού βάρους ουσίες, όπως η βιταμίνη E (*α-tocopherol*), βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) και η γλουταθειόνη. Ωστόσο, ενδογενή ή εξωγενή ερεθίσματα μπορούν να προκαλέσουν την υπερπαραγωγή των ROS ή την εξασθένιση του αμυντικού μηχανισμού μέσω των ΑΟ, οδηγώντας σε μια επιβλαβή κατάσταση, γνωστή ως «οξειδωτικό stress». Η προσαρμόσιμη θετική ρύθμιση των αμυντικών συστημάτων μπορούν να προστατέψουν από την καταστροφή, είτε ολοκληρωτικά, είτε μερικώς, αλλά η οξειδωτική καταστροφή σε όλους τους τύπους των βιολογικών μακρομορίων συχνά οδηγεί σε βλάβη των ιστών και τελικά σε κυτταρικό θάνατο με απόπτωση ή νέκρωση²⁵⁹.

12.4 Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην επαγωγή οξειδωτικού stress

Κατά τη διάρκεια της αντίστασης στην ινσουλίνη ή του διαβήτη, η αποτυχία της πρόσληψης της γλυκόζης με την βοήθεια ινσουλίνης από τα μυικά και λιπώδη κύτταρα προκαλεί την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, η προσλαμβανόμενη ποσότητα γλυκόζης από ιστούς μη εξαρτώμενους από την ινσουλίνη αυξάνεται. Η αυξημένη γλυκόζη και ενισχύει την παραγωγή των ΡΟΧ και εξασθενεί τους αμυντικούς μηχανισμούς μέσω των ΑΟ, λόγω πολλαπλών αλληλεπιδρώντων μονοπατιών που δείχνονται στη Εικόνα 5²⁶⁰.

Ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης, λόγω της ενδοκυττάριας υπεργλυκαιμίας οδηγεί σε υπερπαραγωγή των NADH και FADH, που χρησιμοποιούνται από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων για να παράγουν ATP²⁶¹.

Όταν το NADH είναι σε υπερβολικά μεγάλη συγκέντρωση, προκαλείται μια αύξηση στη διαβάθμιση μιτοχονδριακών πρωτονίων και τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται στο οξυγόνο παράγοντας σουπεροξειδίο²⁶². Πιστεύεται ότι το προερχόμενο από τα μιτοχόνδρια σουπεροξειδίο προκαλεί αυξημένη σύνθεση διακυλογλυκερόλης (DAG) και επακόλουθη ενεργοποίηση της PKC²⁶¹. Ωστόσο, κάποιοι ερευνητές έχουν δείξει ότι η υπεργλυκαιμία επάγει την de novo σύνθεση της DAG, ανεξαρτήτως του μιτοχονδριακού μεταβολισμού²⁶³.

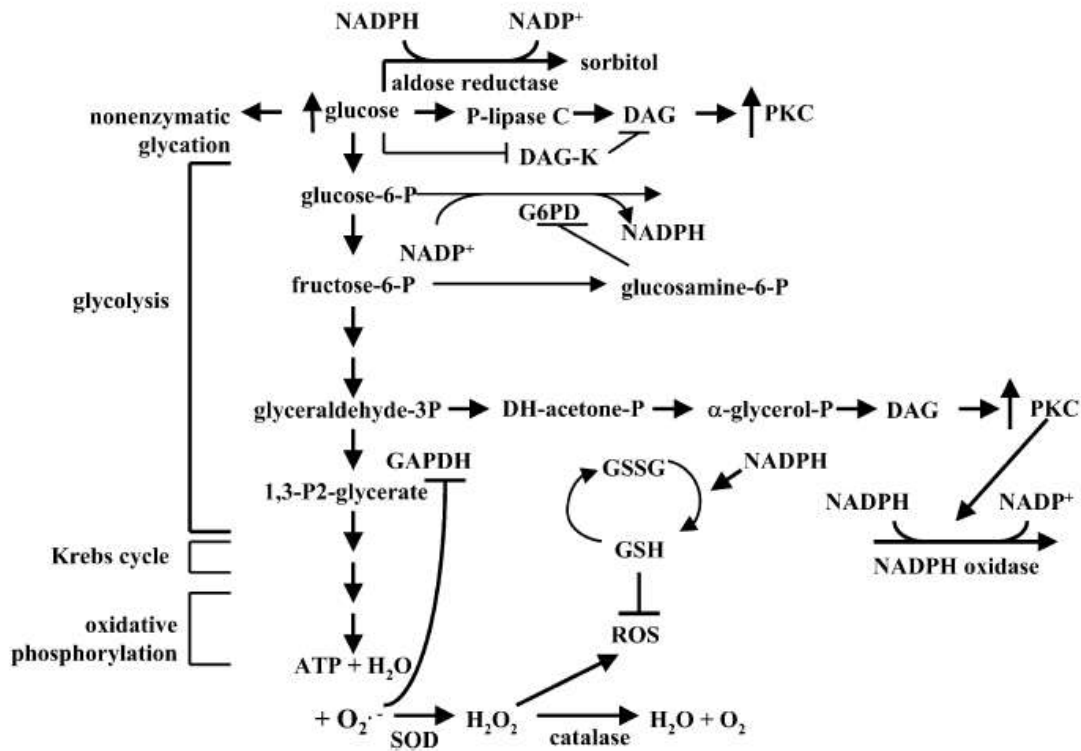
Η υπερβολικά μεγάλη ποσότητα γλυκόζης ενδέχεται να ενεργοποιεί την PKC με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της de novo σύνθεσης της DAG, ενεργοποιώντας την φωσφολιπάση C και αναστέλλοντας την κινάση της DAG²⁶⁴. Η PKC αυξάνει το οξειδωτικό stress ενεργοποιώντας την μιτοχονδριακή οξειδάση του NADPH²⁶⁵. Αυξημένος μεταβολισμός οξειδωμένης γλυκόζης από μόνος του αυξάνει την μιτοχονδριακή παραγωγή των ανιόντων σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), τα οποία μπορεί στη

συνέχεια να μετατραπούν σε ρίζες OH^\cdot , και H_2O_2 . Επιπροσθέτως, η μιτοχονδριακή παραγωγή των $\text{O}_2^{\cdot-}$ πιθανότατα αναστέλλει την ενεργότητα της GAPDH. Συνεπώς, τα γλυκολυτικά ενδιάμεσα ανοδικά της GAPDH συγκεντρώνονται, οδηγώντας σε αυξημένη ενεργότητα κατευθυνόμενη από υπόστρωμα του *de novo* μονοπατιού σύνθεσης του DAG, που ενεργοποιεί περαιτέρω την PKC και την οξειδάση του NADPH, καθώς επίσης και το βιοσυνθετικό μονοπάτι των εξοζαμινών²⁶⁶. Η 6-φωσφορική γλυκοζαμίνη που παράγεται από το βιοσυνθετικό μονοπάτι των εξοζαμινών, αναστέλλει την ενεργότητα της δεϋδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό στο μονοπάτι μετατόπισης των πεντοζών²⁶⁷. Καθώς η ενεργότητα της G6PD συνοδεύεται με αναγωγή του NADP^+ σε NADPH, η ενεργοποίηση του βιοσυνθετικού μονοπατιού των εξοζαμινών θα μειώνει περαιτέρω τις αναλογίες $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$. Μειωμένες αναλογίες $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$, λόγω αναστολής της G6PD ή ενεργοποίησης της οξειδάσης του NADPH μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό stress με δύο μηχανισμούς, πρώτον, μειώνοντας την παραγωγή του σημαντικού κυτταρικού αντιοξειδωτικού, της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) από την οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG) και δεύτερον, μειώνοντας τη διαθεσιμότητα του NADPH, που με τη σειρά του μειώνει την ενεργότητα της καταλάσης, ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των ROS και του H_2O_2 σε H_2O . Πράγματι, η ενεργότητα εκκαθάρισης της γλουταθειόνης και η αναλογία του NADPH μειώνονται στους ιστούς των αγγειακών ενδοθηλίων εξαιτίας της αυξημένης υπεργλυκαιμίας²⁶⁸. Επίσης, σε αυτόν τον ιστό η φλεγμονή μπορεί να πυροδοτήσει την επαγόμενη έκφραση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) από τα μακροφάγα και τα κύτταρα των λείων μυών, οδηγώντας στη δημιουργία της ελεύθερης ρίζας NO^\cdot . Το NO^\cdot μπορεί να αντιδράσει με το $\text{O}_2^{\cdot-}$, ώστε να παράγει το πολύ δραστικό ONOO^\cdot , που μπορεί να αυξήσει την

υπεροξειδωση των λιπιδίων, τη νίτρωση των πρωτεϊνών και να οξειδώσει την LDL²⁶⁹.

Η γλυκόζη μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία των AGEs με μη ενζυματική ομοιοπολική σύνδεση των ομάδων κετονών ή των αλδεϋδών ανηγμένων σακχάρων με ελεύθερες αμινομάδες πρωτεϊνών και άλλων μορίων. Μια σειρά από διευθετήσεις και αντιδράσεις συμβαίνει, ώστε να παράγει με μη αντιστρεπτό τρόπο AGEs. Τα AGEs προσδένονται και μπορούν να αντιδράσουν με τον υποδοχέα των AGE (RAGE), που είναι παρών σε πολλά κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων και επάγει την παραγωγή των ROS²⁷⁰. Η ενεργοποίηση του RAGE προκαλεί την παραγωγή των ROS, ίσως μέσω μιας οξειδάσης του NAD(P)H, την επακόλουθη ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων που είναι ευαίσθητοι στην οξειδοαναγωγή και τέλος την έκφραση των μεσολαβητικών μορίων της φλεγμονής²⁷¹.

Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία προκαλεί την παραγωγή των ROS από δύο ένζυμα του μονοπατιού των πολυολών. Το πρώτο, η αναγωγή των αλδοζών χρησιμοποιεί NADPH για την αναγωγή της γλυκόζης σε σορβιτόλη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η παραγωγή της σορβιτόλης από την αναγωγή των αλδοζών είναι μια μικρής σημασίας αντίδραση. Στην υπεργλυκαιμία πάνω από το 30–35% της γλυκόζης μεταβολίζεται από αυτό το μονοπάτι. Όταν αυτό συμβαίνει, μειώνεται η διαθεσιμότητα του NADPH, που με τη σειρά της μειώνει την παραγωγή της γλουταθειόνης και την ενεργότητα της συνθάσης του NO και με αυτόν τον τρόπο προκαλείται οξειδωτικό stress²⁷².



Εικόνα 13: Σχηματικό διάγραμμα των μονοπατιών που συνεισφέρουν στο οξειδωτικό stress ως απόκριση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης²⁶⁰.

Το δεύτερο ένζυμο, η δεϋδρογονάση της σορβιτόλης, οξειδώνει τη σορβιτόλη σε φρουκτόζη με ακόλουθη παραγωγή NADH. Αυξημένα επίπεδα NADH μπορεί να χρησιμοποιηθούν από οξειδάσες NAD(P)H, ώστε να παράγουν σουπεροξειδίο²⁷³ και μπορούν να επάγουν εξίσου τη μιτοχονδριακή παραγωγή σουπεροξειδίου.

12.5 Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην επαγωγή του οξειδωτικού stress

Αυξημένα FFAs, που παρατηρούνται στα παχύσαρκα και διαβητικά άτομα, ενδέχεται να προκαλέσουν οξειδωτικό stress, λόγω β-οξειδωσης²⁷⁴ και αυξημένης μιτοχονδριακής αποσύνδεσης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή των ROS²⁷⁵. Αυτή η τελευταία κατάσταση διευκολύνεται, διότι τα FFAs όχι μόνο επάγουν μια κατάσταση οξειδωτικού stress, αλλά και καθιστούν μη λειτουργικούς τους ενδογενείς αντιοξειδωτικούς

μηχανισμούς άμυνας μειώνοντας την ενδοκυττάρια γλουταθειόνη²⁷⁶. Ως μια πιθανή συνέπεια της ικανότητάς τους να αυξάνουν τη δημιουργία των ROS και να μειώνουν τη γλουταθειόνη, τα FFAs είναι ικανά να ενεργοποιούν τον NF-κΒ²⁷⁷. Αυτό θα μπορούσε να συνδεθεί με την ενεργοποίηση της PKC μέσω των FFA²⁷⁸, που διαθέτει την μοναδική ικανότητα ανάμεσα στις ισομορφές της PKC να ενεργοποιεί τον NF-κΒ. Η ενεργοποίηση αυτού του ευαίσθητου στο stress μονοπατιού έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων που είναι γνωστά για την συσχέτισή τους με τη μη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης μαζί με τις επιπλοκές που χαρακτηρίζουν τον διαβήτη²⁷⁹.

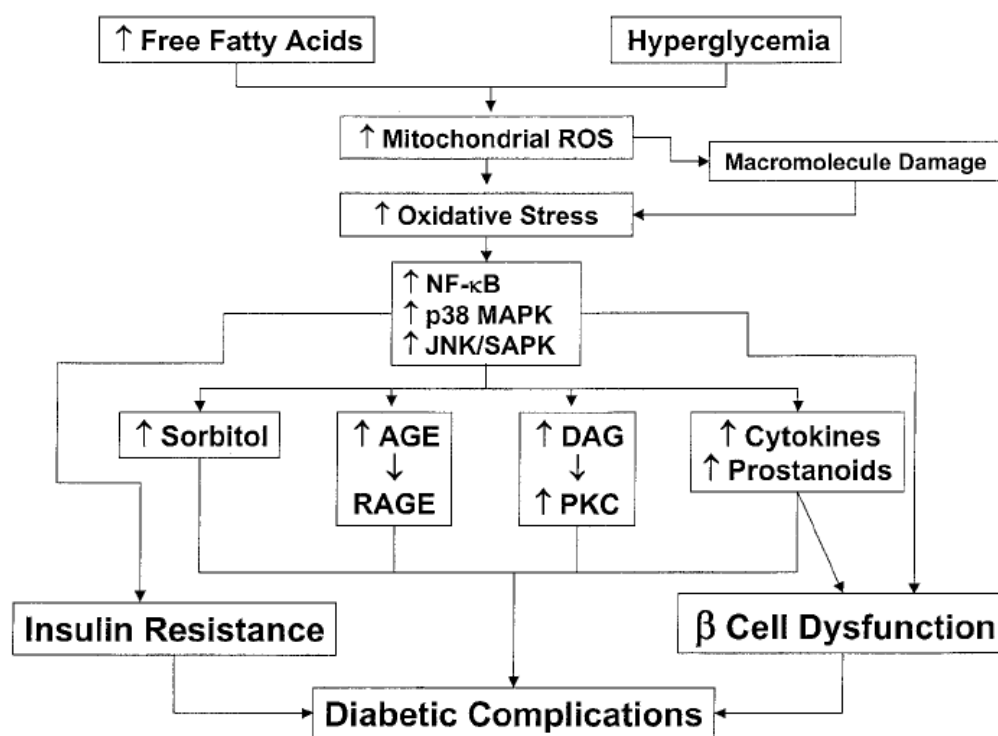
12.6 Ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην επαγωγή της αντίστασης στην ινσουλίνη

Το οξειδωτικό stress οδηγεί στην ενεργοποίηση ενός καταρράκτη πολλαπλών κινασών σερίνης²⁷⁹. Υπάρχουν πολλοί πιθανοί στόχοι αυτών των κινασών στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα της ινσουλίνης (insulin receptor-IR) και την οικογένεια των IRS. Αυξημένη φωσφορυλίωση του IR ή του IRS σε διαφορετικές θέσεις καταλοίπων σερίνης ή θρεονίνης μειώνει την έκταση της φωσφορυλίωσης των τυροσινών τους και αυτό σχετίζεται με μη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης. Οι μορφές των IRS με φωσφορυλιωμένες τις σερίνες και τις θρεονίνες είναι λιγότερο ικανές να συνδεθούν με τον IR και τα καθοδικά μόρια-στόχους, ειδικά η φωσφατίδυλινোসιτόλη 3-κινάση^{280, 281}, οδηγώντας σε μη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης B και της μεταφοράς της γλυκόζης²⁸². Στα 3T3-L1 κύτταρα του λιπώδους ιστού, η επαγωγή του οξειδωτικού stress με το H₂O₂ αναστέλλει τη μεταφορά της γλυκόζης με τη βοήθεια της ινσουλίνης²⁸³.

12.7 Ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην πρόκληση δυσλειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος

Το β κύτταρο είναι ειδικά επιρρεπές στις καταστροφές που επιφέρει το οξειδωτικό stress. Μέσω των συνολικών προσπαθειών του GLUT2 (του μεταφορέα της γλυκόζης με υψηλή Km)^{284, 285} και του μεταβολισμού της γλυκόζης τα β-κύτταρα είναι υπεύθυνα για την έκκριση της κατάλληλης ποσότητας ινσουλίνης ως απόκριση σε κάποιο ερέθισμα προκαλούμενο από τη γλυκόζη. Παρόλο που αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει μία περίπλοκη σειρά από γεγονότα, ο μιτοχονδριακός μεταβολισμός είναι κρίσιμης σημασίας στη σύνδεση του ερεθίσματος με την έκκριση²⁸⁶. Τα μιτοχόνδρια είναι και «γεννήτορες» ελευθέρων ριζών και «μη ηθελημένοι» στόχοι. Γι' αυτό, η ικανότητα των ROS και RNS να καταστρέφουν τα μιτοχόνδρια θα μπορούσαν να εξασθενούν σημαντικά την έκκριση της ινσουλίνης²⁸⁷. Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι η δυσλειτουργία των β κυττάρων είναι το αποτέλεσμα 1) της χρόνιας έκθεσης στην υπεργλυκαιμία, 2) της χρόνιας έκθεσης στα FFA και 3) ενός συνδυασμού της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και των FFA (Εικόνα 6). Επίσης, αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι εξαρτώμενα από την επαγωγή του οξειδωτικού stress μέσω του NF-κΒ και μέσω επιπρόσθετων στόχων με ευαισθησία στο stress²⁸⁸. Υπάρχει κάποια απόδειξη ότι η ενεργοποίηση του NF-κΒ είναι κυρίως ένα προαποπτωτικό γεγονός στα β-κύτταρα²⁸⁹. Η χρόνια υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμβάλλει στην ανεπάρκεια της λειτουργίας των β-κυττάρων **290**¹⁰⁹. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι τα συνδυασμένα αποτελέσματα της αύξησης των επιπέδων της γλυκόζης και των FFA, που έχουν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή των ROS, ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα τοξικά²⁹¹. Τα β-κύτταρα είναι ευαίσθητα στις ROS και RNS, διότι είναι δεν διαθέτουν μεγάλη ικανότητα εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών μέσω αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η δεσμουτάση του σουπεροξειδίου,

η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η καταλάση, καθώς επίσης και των πρωτεϊνών εκκαθάρισης των ROS, όπως η θειορεντοξίνη²⁹².



Εικόνα 14: Η προτεινόμενη γενική θεωρία του πως τα αυξημένα επίπεδα FFA και η υπεργλυκαιμία οδηγούν στην παθοφυσιολογία του διαβήτη μέσω της παραγωγής των ROS. Αυτό το διάγραμμα δείχνει ότι η προτεινόμενη αιτία συσχέτισης μεταξύ της υπεργλυκαιμίας, των αυξημένων FFA, της μιτοχονδριακής παραγωγής των ROS, του οξειδωτικού stress, της ενεργοποίησης των ευαίσθητων στο stress μονοπατιών (NF-κB p38 MAPK, JNK/SAPK και άλλα), η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων και των επιπλοκών του διαβήτη. Η προτεινόμενη συνέπεια των γεγονότων δείχνεται στα πρόσφατα δεδομένα in vitro που εμφάνισαν διακοπή της παραγωγής των ROS από τα μιτοχόνδρια, εμποδιζόμενη αύξηση παραγωγής των ROS, λόγω της υπεργλυκαιμίας μαζί με επιδράσεις στον NF-κB, PKC, AGE και τη σορβιτόλη λόγω της υπεργλυκαιμίας. Η αυξημένη παραγωγή της σορβιτόλης (ως συνέπεια της αύξησης της ενεργότητας της αναγωγάσης των αλδοζών μέσω της υπεργλυκαιμίας), των AGE, των κυτοκινών, των προστανοειδών μαζί με την ενεργοποίηση του PKC μπορεί να λειτουργήσουν σαν θετικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί ανάδρασης, ώστε να πυροδοτήσουν τα μονοπάτια που είναι ευαίσθητα στο stress. Οι ROS (και οι RNS) μπορούν να επιφέρουν καταστροφή κατευθείαν στα κυτταρικά μακρομόρια, που με τη σειρά τους οδηγούν στο οξειδωτικό stress²⁹³.

Κατά την χρόνια υπεργλυκαιμία η αυξημένη έκφραση διαφόρων αντιοξειδωτικών και αντιαποπτωτικών γονιδίων φαίνεται να ενέχεται στην αντισταθμιστική απόκριση των β-κυττάρων, πιθανότατα

συνεισφέροντας στην ικανότητά τους να επιβιώνουν κάτω από συνθήκες οξειδωτικού stress²⁸⁸. Το stress στο οξυγόνο, που προκαλείται λόγω της έντονης έκθεσης των β-κυττάρων στο H₂O₂, αυξάνει την παραγωγή του p21 (ενός αναστολέα των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών), μειώνει το mRNA της ινσουλίνης, το ATP του κυτταροδιαλύματος, το ποσοστό του ασβεστίου στο κυτταροδιάλυμα και τα μιτοχόνδρια μαζί με την πρόκληση απόπτωσης²⁸⁷.

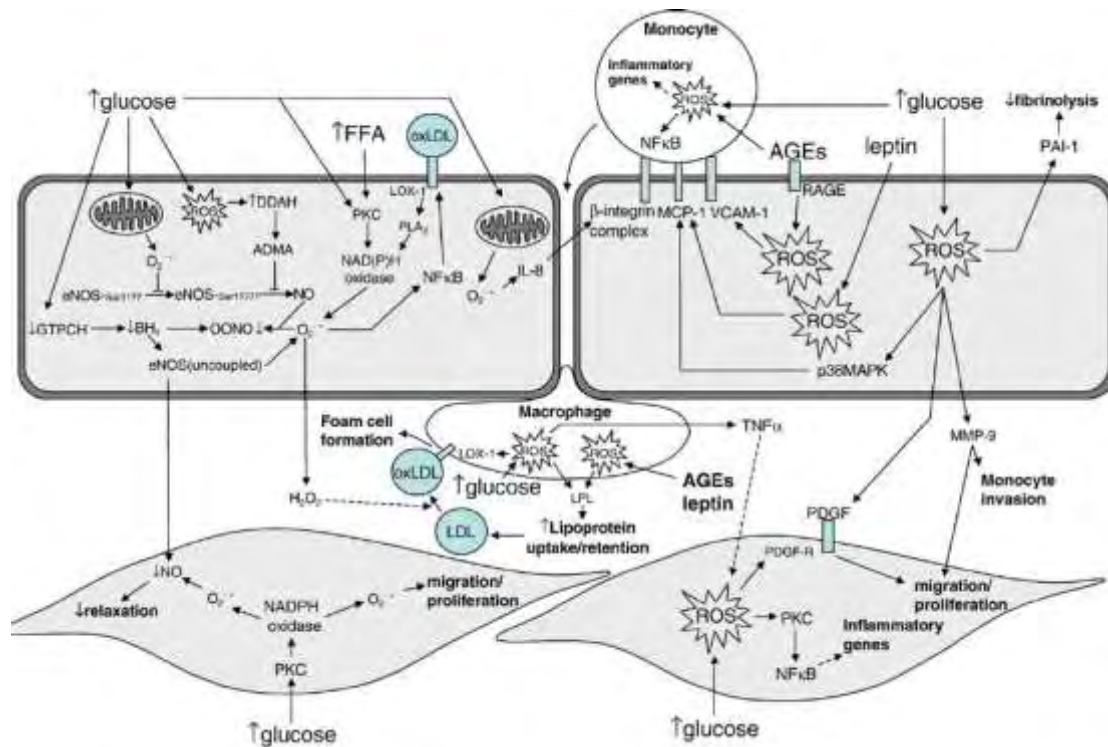
12.8 Ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην επαγωγή καρδιαγγειακών νοσημάτων

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές προκαλούν την πλειοψηφία των θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη²⁹⁴. Η αθηροσκλήρωση στους ασθενείς με διαβήτη τείνει να εμφανίζεται νωρίτερα και να είναι πιο επιθετική. Το οξειδωτικό stress οδηγεί σε πολλά προαθηρωματικά γεγονότα, όπως η οξείδωση της LDL, η ανεπάρκεια λειτουργίας των ενδοθηλίων και ο πολλαπλασιασμός/ μετανάστευση των κυττάρων των αγγείων των λείων μυών. Στην εικόνα 7 φαίνεται ο ρόλος του οξειδωτικού stress που επάγεται από τον διαβήτη όσον αφορά την αθηρογένεση²⁹⁵.

12.8.1 Πρωταρχικά γεγονότα στην ανάπτυξη βλάβης λεπτής λιπώδους γραμμής

Η LDL είναι παρούσα στις οξειδωτικές τροποποιήσεις στον υποενδοθηλιακό χώρο, εξελισσόμενη από ελαφρώς τροποποιημένη (mmLDL) σε εκτεταμένα οξειδωμένη LDL (oxLDL). Η οξειδωμένη LDL έχει από μόνη της δείξει ότι προκαλεί οξειδωτικό stress στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω της ενεργοποίησης της οξειδάσης του NADPH μέσω ενός σηματοδοτικού μηχανισμού φωσφολιπάσης A₂²⁹⁶. Το αποτέλεσμα της σηματοδότησης της oxLDL μπορεί επίσης να αυξάνεται μέσω της θετικής ρύθμισης από τον υποδοχέα της, τον LOX-1 που μοιάζει με λεκτίνη στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής²⁹⁷. Το ενδοθήλιο είναι μια λεπτή μονοκυτταρική στιβάδα

που καλύπτει όλες τις εσωτερικές επιφάνειες των αγγείων. Οι παράγοντες υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα προκαλούν οξειδωτικό stress που αλλάζει την ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων και οδηγεί στην αποκαλούμενη «δυσλειτουργία» των ενδοθηλίου μειώνοντας την ικανότητά του να διατηρεί την ομοιόσταση και έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη παθολογικών φλεγμονωδών καταστάσεων και καρδιαγγειακά νοσήματα. Αυτές οι διαταραχές περιλαμβάνουν την απώλεια της αγγειοδιαστολής που κατευθύνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, την αυξημένη έκφραση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης για τα μονοκύτταρα, όπως το VCAM-1 και το μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης-1, αυξημένη διαπερατότητα για τις κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες (κυρίως για την LDL) και αυξημένη συνοχή αυτών των λιποπρωτεϊνών. Ο κύριος παράγοντας που συνεισφέρει στο οξειδωτικό stress των ενδοθηλίων είναι η αυξημένη παραγωγή του σουπεροξειδίου μέσω δύο βασικών πηγών: των NAD(P)H οξειδασών και των αποσυνδεδεμένων eNOS. Η υπεργλυκαιμία, τα AGE, τα FFA και η oxLDL φαίνεται να αυξάνουν την ενεργότητα της NAD(P)H οξειδάσης. Η ενεργοποίηση των NAD(P)H οξειδασών από την υπεργλυκαιμία και τα FFA φαίνεται να μεσολαβείται από την PKC. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης, των FFA και της λεπτίνης και η παρουσία των AGE προκαλούν πολλαπλές προαθηρωματικές συνέπειες μέσω των ROS στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει την προσκόλληση των μονοκυττάρων από την αυξημένη έκφραση του MCP-1 μέσω της p38 ενεργοποιημένης κινάσης και μέσω της ενεργοποίησης της h1-ιντεγκρίνης από την ιντερλευκίνη-8 και τις ROS από μια μιτοχονδριακή πηγή²⁹⁸.



Εικόνα 15: Συνέπειες του οξειδωτικού stress που επάγεται από τους σηματοδοτικούς μηχανισμούς του διαβήτη. Οι ROS, οι NO, οι O₂·⁻: σουπεροξειδίου eNOS: συνθάση νιτρικού οξειδίου στα ενδοθήλια, ο NF-κB, τα FFA, τα AGEs, ο RAGE: υποδοχέας των AGE, PDGF: αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων, ο PDGR-R: υποδοχέας του PDGF, το ADMA: ασύμμετρη διμέθυλο-αργινίνη, η DDAH: διμέθυλο-αργινίνη διμεθυλοαμινουδρολάση, η PKC: πρωτεϊνική κινάση C, η PLA₂: φωσφολιπάση A₂, η BH₄: τετραυδροβιοπτερίνη, η GTPCH: η GTP-κυκλουδρολάση I, MMP-9, μεταλλοπρωτεϊνάση μεμβράνης-9, p38MAPK: p38 ενεργοποιημένη από μιτογόνα κινάση, η IL-8: η ιντερλευκίνη-8, η oxLDL: οξειδωμένη LDL, LOX-1: ο υποδοχέας της oxLDL, MCP-1: χημειοτακτική πρωτεΐνη-1, VCAM-1: μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης-1, TNFα: παράγοντας νέκρωσης των όγκων²⁹⁵.

Τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν επαχθεί να εκφράσουν τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης από την mmLDL και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Τα προσκολλημένα μονοκύτταρα μεταναστεύουν στον υποενδοθηλιακό χώρο και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, μετά εισάγουν oxLDL μέσω υποδοχέων εκκαθάρισης. Η OxLDL χοληστερόλη που λαμβάνεται από τους υποδοχείς εκκαθάρισης είναι υπεύθυνη για την εστεροποίηση και την αποθήκευση σε σταγονίδια λιπιδίων, μετατρέπεται σε πιο διαλυτές μορφές ή εξάγεται στους εξωκυτταρικούς HDL αποδέκτες μέσω των μεταφορέων της χοληστερόλης, όπως ο ABC-A1²⁹⁹.

12.8.2 Ανάπτυξη της βλάβης και ανοσολογικές αποκρίσεις

Το πέρασμα από τη σχετικά απλή βλάβη της λεπτής λιπώδους γραμμής στην πιο πολύπλοκη βλάβη χαρακτηρίζεται από τη μετανάστευση των κυττάρων των λείων μυών από τη μεσαία στιβάδα της αρτηρίας μέσω της εσωτερικής ελαστικής βάσης του επιθηλιακού ιστού μέσα στο εσωτερικό ή στον υποενδοθηλιακό χώρο. Αυτή η φάση της ανάπτυξης της βλάβης επηρεάζεται από αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα μονοκύτταρα τα μακροφάγα και τα T κύτταρα που οδηγούν σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών και άλλων αποκρίσεων των σωματικών υγρών και την απόκτηση πολλών χαρακτηριστικών μιας χρόνιας κατάστασης φλεγμονής. Σημαντικές ανεπιθύμητες παρεμβολές τυχαίνει να συμβαίνουν ανάμεσα στα κυτταρικά στοιχεία της ανάπτυξης της βλάβης. Τα T κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη φαίνεται να ενεργοποιούνται, εκφράζοντας τις κυτοκίνες Th1 και Th2³⁰⁰. Οι κυτοκίνες που εκκρίνονται από τα λεμφοκύτταρα και μακροφάγα εκτελούν και προ- και αντιαθηρωματικές επιδράσεις σε κάθε ένα από τα κυτταρικά στοιχεία του τοιχώματος του αγγείου.

Τα εσωτερικά κύτταρα των λείων μυών από το μεσαίο τμήμα του τοιχώματος του αγγείου μεταναστεύουν, πολλαπλασιάζονται και μεταφέρουν τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες, συμβάλλοντας στην δημιουργία αφρωδών κυττάρων (foam cells) και στη σύνθεση πρωτεϊνών της εξωκυττάριας μεμβράνης που οδηγούν στην ανάπτυξη της ινώδους πλάκας²⁹⁵.

12.8.3 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας και θρόμβωση

Η νέκρωση των μακροφάγων και των κυττάρων των λείων μυών – προερχόμενα από τα foam cells οδηγεί στη δημιουργία ενός νεκρωτικού πυρήνα και στη συγκέντρωση της εξωκυττάριας χοληστερόλης. Η έκκριση των μεταλλοπρωτεϊνών της μεμβράνης από τα μακροφάγα και το νεοαιμαγγείωμα συμβάλλουν στην

αποδυνάμωση της ινώδους πλάκας. Η ρήξη της πλάκας εκθέτει συστατικά του αίματος στον παράγοντα των ιστών (tissue factor), προκαλώντας την έναρξη της θρόμβωσης, την επιστράτευση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία ενός θρόμβου²⁹⁹.

12.9 Οξειδωτικό stress και ΣΑΥΑ

Το οξειδωτικό stress και η φλεγμονή ως μοναδική ενωτική θεωρία για τη νοσηρότητα σε μοντέλα ποντικών με αποφρακτική άπνοια, συσχετίζονται με τη διακοπή του ύπνου και με τη διαλείπουσα υποξία, με βάση συγκεκριμένα ευρήματα. Πράγματι, ο επιλεκτικός προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος των νευρώνων σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για τη νοητική λειτουργία και τη ρύθμιση του ύπνου-αφύπνισης^{195, 301} περιλαμβάνει την ενεργοποίηση αρκετών προ-φλεγμονωδών οδών, ιδιαίτερα δε εκείνων που περιλαμβάνουν τα βιολογικώς-ενεργά φωσφολιπίδια, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, τη διεγερτοτοξική απελευθέρωση του γλουταμικού, τον υπερβολικό σχηματισμό οξειδωτικών προιόντων, την επαγωγή της κυκλοοξυγενάσης 2, την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και τη συνεπακόλουθη διαφοροποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών με γνωστούς ρόλους στην κυτταρική επιβίωση και σε μνημονικές λειτουργίες^{302- 310}. Ως απόρροια τέτοιων φλεγμονωδών αλλαγών στον εγκέφαλο, αναφέρονται σε μελέτες αυξημένοι συστηματικοί δείκτες οξειδωτικού stress και φλεγμονής σε ασθενείς με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο και μάλιστα συσχετίζονται με μειωμένη επίδοση, αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και με υπνηλία³¹¹⁻³²⁷. Παρά την παρουσία τέτοιας πληθώρας στοιχείων τόσο για το οξειδωτικό stress όσο και για τη φλεγμονή, δεν εμφανίζουν σημεία νοσηρότητας όλοι οι ασθενείς που προσβάλλονται με SDB, γεγονός που φανερώνει ότι μια σημαντική αναλογία της φαινοτυπικής ποικιλομορφίας της

νοσηρότητας δεν ευθύνεται για τη σοβαρότητα της νόσου. Με βάση τα προαναφερθέντα ο Gozal προτείνει ότι ο φαινότυπος έκφρασης της νοσηρότητας στα ανθρώπινα όντα είναι το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των μέτρων βαρύτητας της νόσου, των περιβαλλοντικών συνθηκών και των πολυμορφισμών των γονιδίων (τριπλό μοντέλο κινδύνου-εικόνα 1).

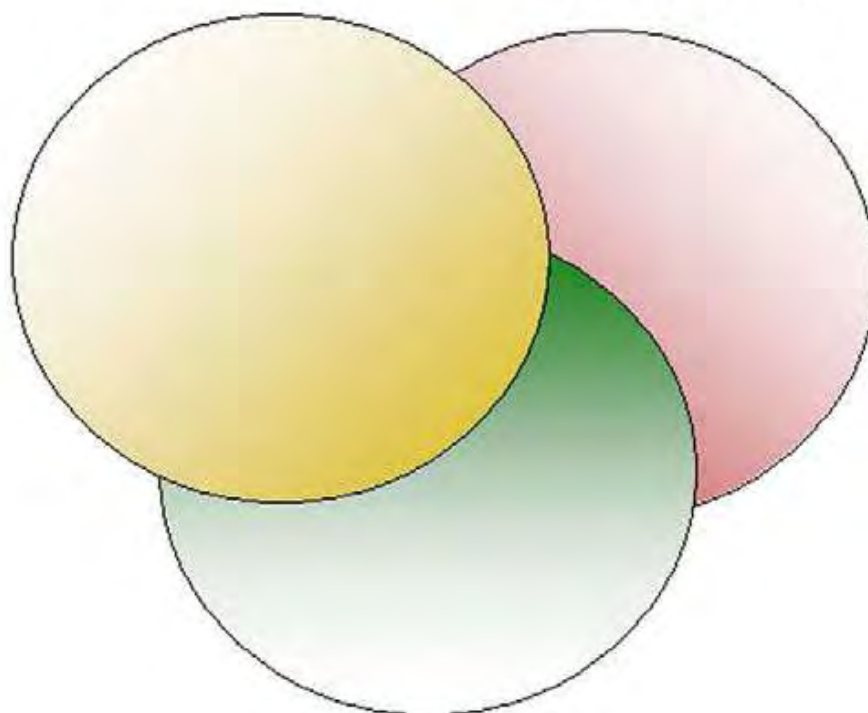
Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και αντοχής στο φλεγμονώδες και οξειδωτικό φορτίο που προκύπτουν από την SDB μπορεί να τροποποιηθεί μέσω αλλαγών στις περιβαλλοντικές συνθήκες και έτσι πρέπει και τέτοιοι παράγοντες να υπολογίζονται σαφώς στη φαινοτυπική ποικιλομορφία των επιβλαβών συνεπειών που συνδέονται με την SDB. Για παράδειγμα, μια αλλαγή στη διαίτα³²⁸, η φυσική δραστηριότητα³²⁹, και η νοητική καλλιέργεια³³⁰, μπορούν να τροποποιήσουν την νευρωνική ευαισθησία στη διαλείπουσα υποξαιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ποντικούς και η επέκταση δε τέτοιων ευρημάτων στους ανθρώπους μοιάζει αρκετά δελεαστική. Παρομοίως, η ποικιλομορφία στη λειτουργία κάποιων γονιδίων, όπως τα γονίδια της απολιποπρωτεΐνης Ε³³¹⁻³³³, μπορεί να τροποποιήσει την ευαισθησία στην επεισοδική υποξία κατά τη διάρκεια του ύπνου³³⁴.

Έτσι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των 3 βασικών στοιχείων που περιγράφονται και που συμβάλλουν σε αυτό το υποθετικό μοντέλο χρειάζεται να διερευνηθούν προκειμένου να διεξαχθεί μια πιο συνεκτική και αξιόπιστη πρόβλεψη του ρίσκου νοσηρότητας, πράγμα που θα μπορούσε να διευκολύνει την ιεράρχηση των προτεραιοτήτων για τη διάγνωση και τη θεραπεία του ΣΑΥΑ.

Environment

e.g., Dietary Habits,
Physical Activity, Intellectual Activity

OSA Severity



Individual/Genetic Susceptibility

e.g., Inflammatory Genes
Anti-Oxidant Genes
Apolipoprotein E

Εικόνα 16: Σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζει τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των τριών παραγόντων κινδύνου για θνητότητα στις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.

12.9.1 Πιθανές πηγές ελεύθερων ριζών οξυγόνου στο ΣΑΥΑ.

Καθώς τα κύτταρα και οι ιστοί εκτίθενται διαρκώς σε εξωγενείς και ενδογενείς πηγές ελευθέρων ριζών, θα επικεντρωθούμε στο σημείο αυτό στις ενδογενείς πηγές των ελευθέρων ριζών που σχετίζονται με τη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του ΣΑΥΑ. Τα ανιόντα υπεροξειδίου παράγονται πρωταρχικά από:

1. τα μιτοχόνδρια και τα φλεγμονώδη λευκοκύτταρα, από τους καρδιακούς ιστούς και τα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου

ως σηματοδοτικά μόρια (μέσω του μηχανισμού ισχαιμίας και επαναιμάτωσης), και από την οξειδωση ορισμένων μικρών μορίων, όπως η γλυκόζη και η ομοκυστεΐνη.

2. επιπρόσθετες πηγές που περιλαμβάνουν ένζυμα, όπως η οξειδάση της ξανθίνης, η κυκλοοξυγενάση, η λιποξυγενάση, η NO συνθάση και οι οξυγενάσες της αίμης.

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ

Η πρωταρχική πηγή του ενδοκυττάριου οξυγόνου (O_2^-) είναι η διαρροή των ελευθέρων ριζών από τα μιτοχόνδρια κατά την αναπνοή (οξειδωτική φωσφορυλίωση). Αν και ιδιαίτερος ρυθμισμένα, τα μιτοχόνδρια είναι μια βασική πηγή τυχαίου σχηματισμού ελευθέρων ριζών. Εκτιμάται ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες περίπου το 5% του οξυγόνου που καταναλώνεται μετατρέπεται σε ελεύθερες ρίζες. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από τα μιτοχόνδρια χρησιμοποιούνται για σηματοδοτικούς σκοπούς. Κατά την υποξία καθώς η PO_2 ελαττώνεται, η παραγωγή ελευθέρων ριζών αυξάνεται χάρη στην υπερβολική μείωση των μιτοχονδρίων³³⁵. Αυτό το γεγονός προκύπτει είτε από την αναστολή της αδενινο-νουκλεοτιδο-τρανσφεράσης, τη μειωμένη δραστηριότητα του συμπλέγματος I ή II της αναπνευστικής αλυσού, την αλλαγή της ρευστότητας της μεμβράνης ή λόγω της υπερφόρτωσής τους με ασβέστιο³³⁶. Σύμφωνα και με τα προηγούμενα, αυξημένη μιτοχονδριακή παραγωγή ελευθέρων ριζών αναφέρθηκε για κυτταροκαλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων που εκτέθηκαν στην υποξία³³⁷. Γι' αυτό είναι επομένως λογικό ότι η υπερβολική παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια της υποξίας από τα μιτοχόνδρια, που ενεργοποιεί τα προσαρμοζόμενα στην υποξία γονίδια³³⁸, μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό των περιβάλλοντων κυτταρικών συστατικών.

Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα φαγοκύτταρα ή τα λευκοκύτταρα (ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα) είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του ανοσοποιητικού

συστήματος έναντι στα παθογόνα. Με βάση αυτό το ρόλο τους καταστρέφουν τα διεισδυτικά παθογόνα μέσω της παραγωγής αντιδρώντων οξειδωτικών παραγόντων. Με τη χρήση της NADPH οξειδάσης, το βασικό ένζυμο για την παραγωγή του O_2^- , καθώς και επιπρόσθετων ενζύμων, όπως η δεσμουτάση του υπεροξειδίου, της μυελοϋπεροξειδάσης και της συνθάσης του οξειδίου του αζώτου, παράγονται αντίστοιχα το H_2O_2 , το $HClO$ και το NO^- ³³⁹. Επιπλέον, αυτά τα μόρια ελευθέρων ριζών αντιδρούν το ένα με το άλλο με μη-ενζυματικό τρόπο, και έτσι ενισχύουν περαιτέρω την παραγωγή των ελευθέρων ριζών, παράγοντας τοξικά μόρια όπως OH^- και $OONO^-$. Προφανώς, αυτό το οπλοστάσιο ελευθέρων ριζών και οξειδωτικών, που παράγονται από τα φαγοκύτταρα για να θανατώσουν τα διεισδυτικά παθογόνα, μπορούν επίσης να προκαλέσουν μεγάλη καταστροφή στους περιβάλλοντες ιστούς. Η έκθεση των λευκοκυττάρων στην υποξία, στις κυτταροκίνες και σε άλλους παράγοντες, οδηγεί στην ενεργοποίηση και επομένως στην αυξημένη παραγωγή των ελευθέρων ριζών, που με τη σειρά τους οδηγούν σε μακροπρόθεσμες επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Υπάρχουν 2 μελέτες, οι οποίες αναφέρουν αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα λευκοκύτταρα στο ΣΑΥΑ. Ο Schulz και συνεργάτες απέδειξαν αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα κύτταρα ασθενών με ΣΑΥΑ, μετά από διέγερση με το βακτηριακό τριπεπτίδιο fMLP και το ιοντοφόρο ασβέστιο A23. Μια αποτελεσματική θεραπεία με nCPAP οδήγησε σε ταχεία και μακροχρόνια μείωση του O_2^- που απελευθερώνεται από τα συγκεκριμένα ουδετερόφιλα³²⁷. Μια πρόσφατη μελέτη της Lavie και συνεργατών έδειξε αυξημένη (PMA)-εξαρτώμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα μονοκύτταρα και τα κοκκιοκύτταρα των ασθενών με ΣΑΥΑ, που εκφράζουν CD64 (υποδοχείς δηλαδή που αναγνωρίζουν IgG και συμμετέχουν στη φλεγμονή). Επίσης, η παραγωγή ελευθέρων ριζών ήταν αυξημένη στα PMA-παραγόμενα μονοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα που φέρουν CD11c υποδοχείς

(ειδικοί υποδοχείς για το μόριο ICAM-1)³²⁶. Το πιο σημαντικό ωστόσο, είναι ότι στην ίδια μελέτη αποδείχθηκε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα μονοκύτταρα ασθενών με ΣΑΥΑ κάτω από βασικές συνθήκες, πράγμα που πιθανώς συμβάλλει σε μια συνεχή αύξηση του οξειδωτικού μεταβολισμού και του οξειδωτικού stress σε αυτούς τους ασθενείς. Για πρώτη φορά στη συγκεκριμένη μελέτη συσχετίστηκε η αυξημένη λειτουργία των λευκοκυττάρων και το αυξημένο οξειδωτικό stress με την αυξημένη ικανότητα προσκόλλησης των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα³²⁶. Αυτή η αυξημένη ικανότητα προσκόλλησης αποτελεί εξάλλου και ένα από τα πρωταρχικά βήματα στη διαδικασία αθηρογένεσης.

Η παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα αγγειακά ισομερή της NADPH οξειδάσης, που είναι παρόμοια με τα ένζυμα που βρίσκονται στα φαγοκύτταρα, συμβαίνει και σε μια σειρά μη φαγοκυτταρικών κυττάρων επίσης. Από αυτά παράγεται O_2^- σε χαμηλότερους ρυθμούς για φυσιολογικούς σκοπούς^{340, 341}. Οι NADPH οξειδάσες που εκφράζονται στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου και του καρδιακού ιστού έχουν πολύ μεγάλη σημασία για την καρδιαγγειακή λειτουργία, καθώς κρίνονται απαραίτητες για τις φυσιολογικές απαντήσεις των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων στην αύξηση, στη μετανάστευση και στην τροποποίηση του εξωκυττάρου στρώματος³⁴². Μια ποικιλία ερεθισμάτων επάγουν την αυξημένη παραγωγή του O_2^- από τις NADPH οξειδάσες του αγγειακού ενδοθηλίου. Αυτά τα ερεθίσματα περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες, κυτταροκίνες, αγγειοτενσίνη II, βραδυκινίνη, ορμόνες, αιμοδυναμικές δυνάμεις, και τοπικά μεταβολικά προϊόντα. Στο αγγειακό ενδοθήλιο και το O_2^- και ο μεταβολίτης του, το H_2O_2 , χρησιμεύουν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι για να ενεργοποιήσουν πολλαπλά ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια. Η έκφραση των ευαίσθητων στην αναγωγή γονιδίων είναι αυτή που κυρίως επηρεάζεται και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, χημειοτακτικών παραγόντων, αντιοξειδωτικών

ενζύμων και αγγειοδραστικών ουσιών. Η αύξηση των αγγειακών λειων μυικών ινών και των καρδιακών μυικών κυττάρων επηρεάζεται από το O_2^- που παράγεται από την NADPH οξειδάση.

Η αγγειοτενσίνη II, το βασικό προϊόν του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη και ένας ικανός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, επάγει την παραγωγή του O_2^- από τα αγγειακά κύτταρα και διεγείρει μια πληθώρα σηματοδοτικών μονοπατιών που οδηγούν στην κυτταρική αύξηση και στη συστολή. Επιπλέον, εμπλέκεται στην παθογένεια της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης³⁴². Σημαντικό είναι ακόμη να αναφερθεί ότι η δραστηριότητα του ACE (μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης), φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΣΑΥΑ από ότι σε υγιείς μάρτυρες (οι βασικές λειτουργίες του ACE είναι να προάγει τη σύνθεση της αγγειοτενσίνης II από την αγγειοτενσίνη I και να αποδομεί τη βραδυκινίνη), γεγονός που πιθανώς εμπλέκει την αγγειοτενσίνη II στην παθογένεια της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΣΑΥΑ³⁴³. Έτσι, αν και δεν υπάρχουν άμεσα στοιχεία που να αποδεικνύουν την αυξημένη παραγωγή των ελευθέρων ριζών μέσω των NADPH οξειδασών από το αγγειακό ενδοθήλιο στους ασθενείς με ΣΑΥΑ, η στενή συσχέτιση μεταξύ ΣΑΥΑ και υπέρτασης κάνει τη συγκεκριμένη υπόθεση αρκετά ελκυστική.

Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι βρέθηκε ότι η υποξία *in vitro* επάγει μια σημαντική αύξηση στην NADPH-εξαρτώμενη παραγωγή του O_2^- από τις πνευμονικές αρτηρίες και τα λεία μυικά κύτταρα³⁴⁴. Επίσης παρατηρήθηκε μια προοδευτική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε μοντέλο ποντικών με ΣΑΥΑ μετά από επανειλημμένα επεισόδια υποξίας. Αυτή η αύξηση μεσολαμβάνεται εν μέρει από τη δραστηριότητα του νεφρικού συμπαθητικού νεύρου που δρα για να αυξήσει τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης μέσω των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II³⁴⁵. Ακόμη, το μπλοκάρισμα των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II blunted την αύξηση στην αρτηριακή πίεση ως απάντηση στην επεισοδιακή

υποξία. Αυτό θα μπορούσε πιθανότατα την υπέρταση που συσχετίζεται με το ΣΑΥΑ^{346, 347}. Συνολικά, τα προαναφερθέντα στοιχεία πιθανώς υπονοούν την εμπλοκή των NADPH οξειδασών του αγγειακού ενδοθηλίου στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο ΣΑΥΑ.

12.9.2 Βλάβη υποξίας και επαναοξυγόνωσης (H/R)

Η βλάβη επαναιμάτωσης και επαναοξυγόνωσης αναφέρεται στην καταστροφή που συμβαίνει ως αποτέλεσμα της αποκατάστασης της κυκλοφορίας του αίματος σε έναν ισχαιμικό ή υποξικό ιστό. Αν και αρκετοί μηχανισμοί προκαλούν αυτή τη βλάβη, αυτή αποδίδεται κυρίως στην παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά την επαναοξυγόνωση^{339, 348, 349}. Η υποξία και πιθανώς ο μηχανισμός ισχαιμίας/επαναιμάτωσης επάγουν σύνθετες μεταβολικές και μοριακές αλλαγές. Αυτές περιλαμβάνουν: (1) αλλαγές στο μεταβολισμό της ενέργειας, (2) αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων, και (3) επαγωγή των μορίων της επιφάνειας του κυττάρου. Όλες εμπλέκονται στην μεταβολή της ροής των ελευθέρων ριζών, πράγμα που επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO επίσης.

Η αποφρακτική άπνοια συνοδεύεται με έντονα επεισόδια υποξίας, που ακολουθούνται κατά περιόδους από μια ταχεία επαναοξυγόνωση του αίματος. Αυτή η συνεχής διακύμανση στον κορεσμό του οξυγόνου θα μπορούσε να θεωρηθεί ανάλογη με την επανειλημμένη βλάβη επαναιμάτωσης, όπως αυτή ορίστηκε από τους Dean and Wilcox³⁵⁰. Η βλάβη που προκαλείται από την παραγωγή των ελευθέρων ριζών μέσα από τον καλά τεκμηριωμένο αυτό μηχανισμό, ειδικά κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης, ακολουθώντας μια περίοδο υποξίας, έχει μελετηθεί εκτεταμένα στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σε συγκεκριμένες χειρουργικές διαδικασίες, όπου και συσχετίζεται κλινικά με την έκβαση των εμφράκτων του μυοκαρδίου. Οι ελεύθερες ρίζες ανιχνεύθηκαν μέσα

σε λίγα λεπτά από την αποκατάσταση της κυκλοφορίας στον ισχαιμικό ιστό^{351, 352}. Η έκθεση του μυοκαρδίου στην ισχαιμία/επανασυγγόνωση κατέληξε στη δυσλειτουργία του μυοκαρδιακού ιστού, η οποία αποδόθηκε στις ελεύθερες ρίζες. Η έκθεση του μυοκαρδίου στις εξωγενείς ελεύθερες ρίζες οδήγησε σε δυσλειτουργία του ιστού του μυοκαρδίου, παρόμοια με αυτή που προκύπτει από την ισχαιμία/επανασυγγόνωση. Έτσι, προηγούμενη θεραπεία με καταστροφείς των ελευθέρων ριζών, όπως το SOD και η καταλάση, μείωσε το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης και μείωσε επίσης και το μέγεθος του εμφράκτου^{353, 354}. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες απέδειξαν επίσης τη συμμετοχή των ελευθέρων ριζών σε σηματοδοτικά μονοπάτια και στη μεταφορά σημαντικών πληροφοριών στο γονιδίωμα του κυττάρου με ένα προσεκτικά ρυθμισμένο τρόπο. Πράγματι, η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης των ελευθέρων ριζών από το O_2^- και άλλους σχετιζόμενους οξειδωτικούς παράγοντες αρχίζει να εξελίσσεται ως ένας θεμελιώδης μηχανισμός για την υγεία, αλλά και την νόσο.

12.10 Οξειδωτικό stress και Οξείδιο του αζώτου (NO)

Άλλη μια σειρά στοιχείων, που υποστηρίζουν τη βλάβη και τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων στους ασθενείς με ΣΑΥΑ, είναι εκείνα που δείχνουν τη μείωση των επιπέδων του NO. Πράγματι, όλες οι πηγές της υπερβολικής παραγωγής των ελευθέρων ριζών στο ΣΑΥΑ που έχουν αναφερθεί ως τώρα, ενισχύουν την πιθανότητα να μειώνεται η διαθεσιμότητα του NO.

Το NO είναι εδώ και χρόνια γνωστό ως ένα στοιχείο μόλυνσης του ατμοσφαιρικού αέρα, παρόν στα καυσαέρια της εξάτμισης των οχημάτων και στον καπνό των τσιγάρων, και πολύ πιο πρόσφατα αναγνωρίστηκε η κλινική του σημασία ως βιολογικός διαμεσολαβητής στους ζωικούς οργανισμούς και στον άνθρωπο^{355, 356}. Το NO είναι

παρόν κυριολεκτικά σε όλα τα οργανικά συστήματα των θηλαστικών και παράγεται από τον ανθρώπινο πνεύμονα. Είναι παρόν στον εκπνεόμενο αέρα όλων των ανθρώπων³⁵⁷. Έχει αναγνωριστεί ότι το NO κατέχει ρόλους κλειδιά σε ότι αφορά όλες τις εκφάνσεις της βιολογίας του πνεύμονα και εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των παθήσεων του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένου και του άσθματος³⁵⁸. Οι λειτουργίες και οι επιδράσεις του NO στον πνεύμονα και στους αεραγωγούς αντανakλούν τους ρόλους-κλειδιά που κατέχει ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, βρογχοδιασταλτικός παράγοντας, νευροδιαβιβαστής και διαμεσολαβητής φλεγμονής³⁵⁷. Οι ασθενείς με άσθμα έχουν υψηλά επίπεδα NO στον εκπνεόμενο αέρα τους και υψηλά επίπεδα έκφρασης της επαγόμενης συνθάσης του οξειδίου του αζώτου (NOS2) στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, υποδεικνύοντας έναν ιδιαίτερο ρόλο για το NO στην παθογένεια του άσθματος³⁵⁹. Το NO είναι ένα υψηλής αντιδραστικότητας μόριο / ελεύθερη ρίζα και μπορεί να έχει οξειδωτικές ιδιότητες άμεσα ή με τη μορφή των επιβλαβών υπεροξυνιτροδών. Αυτές οι ιδιότητες είναι που προσδίδουν στο NO τις βακτηριοκτόνες και κυτταροτοξικές του επιδράσεις και πιθανόν έτσι το μόριο μπορεί να συμμετέχει στην άμυνα του ξενιστή μέσω της αντιμικροβιακής δραστηριότητας του και της κυτταροτοξικότητας του στα κύτταρα όγκων³⁵⁸. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός ρόλος του NO στους αεραγωγούς και στους πνεύμονες είναι περίπλοκος^{358, 360-362}. Από τη μία μπορεί να δρα ως διαμεσολαβητής μιας προφλεγμονώδους κατάστασης που να προδιαθέτει στην ανάπτυξη της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών (AHR)^{358, 363}. Από την άλλη υπό φυσιολογικές συνθήκες το NO δρα ως ένας ασθενής διαμεσολαβητής της χαλάρωσης των λείων μυικών ινών και πραστατεύει από την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών^{358, 364}. Στον εκπνεόμενο αέρα, το NO φαίνεται να προέρχεται από το επιθήλιο των αεραγωγών^{359, 365-369}, ως αποτέλεσμα της up-regulation της NOS2 που συμβαίνει με τη φλεγμονή^{359, 366, 367}.

Επομένως, το εκπνεόμενο NO μπορεί να θεωρηθεί ως ένας έμμεσος δείκτης της αυξανόμενης φλεγμονής των αεραγωγών.

Έτσι, το οξειδίο του αζώτου, ο πιο ικανός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και συγχρόνως ένα ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μόριο, καθώς επίσης και μια ελεύθερη ρίζα, επηρεάζεται από την υποξία και το μηχανισμό ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Το οξειδίο του αζώτου συντίθεται από μια οικογένεια 3 ενζύμων, τις συνθάσες του οξειδίου του αζώτου (NOS). Το οξειδίο του αζώτου του αγγειακού ενδοθηλίου καταλύεται αρχικά από την eNOS (NOS3), ενώ τα άλλα 2 ισομερή: το επαγόμενο iNOS (NOS2) και το νευρωνικό nNOS (NOS1) μπορεί επίσης να είναι παρόντα στο αγγειακό ενδοθήλιο και να συμβάλλουν στην παραγωγή του NO^{370, 371}. Το NO που παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα ευθύνεται κατά ένα μεγάλο μέρος για τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις αυτών των κυττάρων. Η μερική πίεση του οξυγόνου φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και του iNOS και του eNOS (το οποίο εκφράζεται ιδιοσυστασιακά κυρίως και ρυθμίζεται αρνητικά από τις κυτταροκίνες). Η ενεργοποίηση του γονιδίου του iNOS περιλαμβάνει θέσεις σύνδεσης για τους μεταγραφικούς παράγοντες NFκB, AP-1 και HIF-1. Αυτό το γονίδιο επάγεται από την υποξία, όπως φαίνεται σε αρκετές in-vitro μελέτες³⁷². Αντίθετα τα αποτελέσματα της υποξίας στη δραστηριότητα του eNOS είναι λιγότερο σαφή και ποικίλλουν και προς τις δύο κατευθύνσεις. Στην προκαϊνη τα αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα καλλιέργειας φαίνεται να έχουν θετική ρύθμιση μέσω έκφρασης του ευαίσθητου στην αναγωγή μορίου AP-1 που διαμεσολαβεί για τη μεταγραφική ρύθμιση³⁷³. Από την άλλη, έχει ανιχνευτεί μια έντονη μείωση στη μεταγραφή του eNOS και μια αντίστοιχη μείωση στα επίπεδα των πρωτεϊνών στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτίθενται σε χαμηλή πίεση οξυγόνου³⁷⁴. Σε αντιστοιχία με τα παραπάνω, έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα NO μετά από βραχύχρονη ισχαιμία ή υποξία, ενώ μειώνονται μετά από χρόνια έκθεση στους

ίδιους παράγοντες³⁷⁵. Αυτές οι ανακολουθίες πιθανότατα αντιπροσωπεύουν διαφορές στη φύση της έκθεσης στην υποξία, όπως αυτή εκδηλώνεται με τη χρονική διάρκεια και τη βαρύτητα.

Στους ασθενείς με ΣΑΥΑ, τα πρωινά επίπεδα του κυκλοφορούντος NO καθορίζονται είτε στο πλάσμα είτε στον ορό μέσω της μέτρησης των σταθερών μεταβολικών ενδοπροϊόντων του NO, δηλαδή των νιτρωδών και των νιτρικών^{376, 377}. Σε αυτές τις μελέτες έγινε η υπόθεση ότι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων νιτρικών και νιτρωδών αντικατοπτρίζουν το NO ενδοθηλιακής προέλευσης κυρίως (eNOS), αν και άλλες πηγές του NO δεν μπορούν επίσης να αποκλειστούν. Και στις 2 μελέτες τα επίπεδα NO ήταν σημαντικά αυξημένα μετά από θεραπεία με nCPAP, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι η μειωμένη, εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο, αγγειοδιαστολή στο ΣΑΥΑ, προέρχεται τουλάχιστον εν μέρει από τα μειωμένα επίπεδα NO. Παρόλα αυτά τα επίπεδα NO του ορού ήταν κατά 50% υψηλότερα από τις τιμές του πλάσματος.

Σε παρόμοια μελέτη της Lavie και συνεργατών έγινε προσπάθεια να καθοριστούν οι τιμές του NO στο πλάσμα σε ασθενείς με ΣΑΥΑ. Τα στοιχεία αυτής της μελέτης επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες, φανερώνοντας μειωμένα επίπεδα NO καθόλη τη διάρκεια της νύχτας σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΥΑ, σε σχέση με νεαρούς ενήλικες και ανάλογης ηλικίας άτομα που απλά ροχαλίζουν. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη αποδείχθηκε ότι και το NO και η αργινίνη, η πρόδρομη ουσία του NO, αυξήθηκαν μετά από αποτελεσματική θεραπεία με nCPAP. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι τα μειωμένα επίπεδα NO διευκολύνουν την αυξημένη προσκολλητική ικανότητα των λευκοκυττάρων στο μετα-ισχαιμικό ενδοθήλιο, σύμφωνα με την αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης^{326, 378}.

Σε ότι λοιπόν αφορά τα μειωμένα επίπεδα NO στο ΣΑΥΑ, αυτή τη στιγμή μόνο υποθέσεις μπορούν να γίνουν για τους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για το γεγονός αυτό. Έτσι, πιθανότατα αυτό

αντικατοπτρίζει τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO, που οφείλεται στην από το οξειδωτικό stress επαγόμενη αδρανοποίηση. Όμως, και οι άμεσες επιδράσεις στα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση του NO δεν μπορούν να αποκλειστούν. Θα μπορούσε επίσης να ειπωθεί ότι η υποξαιμία, η οποία επηρεάζει τους κατάλληλους μεταγραφικούς παράγοντες, καταστέλλει τη μεταγραφή του NOS ή επηρεάζει τη σταθερότητα του mRNA του. Η μειωμένη σύνθεση του NO θα μπορούσε επίσης να προέρχεται από την έλλειψη οξυγόνου, το συν-υπόστρωμα για το NOS, ή θα μπορούσε να προέρχεται από τα αυξημένα ενδογενή επίπεδα των αναστολέων του NOS, όπως το AMDA, οι οποίοι αναφέρθηκαν να αυξάνονται στο ΣΑΥΑ³⁷⁹. Άλλη μια πιθανή εξήγηση για τη μείωση των επιπέδων του NO θα μπορούσε να είναι από μια άμεση επίδραση στο υπόστρωμα αργινίνης, όπως έχει ανακαλυφθεί πρόσφατα. Αν και οι απόλυτες τιμές των συγκεντρώσεων της αργινίνης στο πλάσμα ήταν μέσα στα όρια του φυσιολογικού εύρους στους ασθενείς με ΣΑΥΑ, αυτές οι τιμές αυξήθηκαν κατά 16% μετά από θεραπεία με nCPAP, φανερώνοντας ότι η θεραπεία με το nCPAP αυξάνει τη διαθεσιμότητα του υποστρώματος. Αυτή η μείωση των επιπέδων αργινίνης στο πλάσμα, μαζί με την αύξηση που παρατηρείται στα ενδογενή επίπεδα του αναστολέα του NOS και του AMDA³⁷⁹, δείχνουν ότι η δραστηριότητα του NOS μειώνεται στο ΣΑΥΑ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΕΣΗ

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου στους ενήλικες³⁸⁰. Είναι πολύ πιθανό ότι το οξειδωτικό stress και η φλεγμονή που συσχετίζονται με την νυχτερινή υποξαιμία επηρεάζουν δυσμένως το αγγειακό ενδοθήλιο³²⁶. Υπάρχουν όλο και περισσότερα στοιχεία για πρώιμες αγγειακές ανωμαλίες σε άτομα με άπνοια στον ύπνο και αυτά περιλαμβάνουν αύξηση στο πάχος της έσω στιβάδας της καρωτιδικής αρτηρίας, σκληρότητα του τοιχώματος των αρτηριών, καθώς και μεγάλο αριθμό από κυκλοφορούντα αποπτωτικά ενδοθηλιακά κύτταρα και από προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα, μαζί με μείωση της αγγειοδιαστολής που υπό φυσιολογικές συνθήκες συμβαίνει κατά την αύξηση της ροή του αίματος στα αγγεία³⁸¹⁻³⁸⁴. Η ανώμαλη αγγειοδιαστολή κατά την αύξηση της ροή του αίματος στα αγγεία σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα των μειωμένων επιπέδων οξειδίου του αζώτου (NO)^{383, 377}.

Σε κάποιες μελέτες στα παιδιά με αποφρακτικές διαταραχές του ύπνου έχει επίσης παρατηρηθεί αυξημένο οξειδωτικό stress³⁸⁵, συστηματική φλεγμονή σε ορισμένες υποομάδες³⁸⁶⁻³⁸⁸, ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων^{389, 134}, και μειωμένες απαντήσεις επαναιμάτωσης που ακολουθούν τον αγγειακό αποκλεισμό μετά από το φούσκωμα μιας περιχειρίδας¹³⁴. Μειωμένες κινητικές επαναιμάτωσης, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένα επίπεδα NO στον ορό του αίματος, έχουν βελτιωθεί στην πλειονότητα των παιδιών μετά από την αμυγδαλεκτομή¹³⁴. Τα μειωμένα επίπεδα NO σε ασθενείς με άπνοια στον ύπνο μπορούν να εξηγηθούν από την

προς τα κάτω ρύθμιση της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO, τη μειωμένη διαθεσιμότητα των συμπαραγόντων για τη σύνθεση του NO και την αυξημένη μετατροπή του NO σε υπεροξειδίο του αζώτου. Όλα τα παραπάνω αποτελούν επακόλουθα του οξειδωτικού stress^{383, 390-392}. Τα χαμηλά επίπεδα των μεταβολιτών του NO στο πλάσμα (δηλαδή των νιτρικών και των νιτρωδών) έχουν ήδη τεκμηριωθεί σε ενήλικες με άπνοια στον ύπνο^{376, 377, 393, 394}. Ωστόσο τέτοιου είδους μελέτες εκλείπουν στα παιδιά.

Το NO που παράγεται συνεχώς από την ενδοθηλιακή συνθάση του NO δρα πάνω στη γουανυλική κυκλάση και διατηρεί τη χαλάρωση των λείων μυών των αγγείων σε μόνιμη βάση^{395, 396}. Παρόλα αυτά ο ρόλος του NO στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ενήλικες με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι ακόμη αμφιλεγόμενη^{376, 377}. Έτσι με βάση τα προαναφερθέντα στοιχεία τα αντικείμενα της παρούσας μελέτης ήταν :

1. Να επιβεβαιώσουμε τα επίπεδα νιτρωδών στον ορό καθώς και το σύνολο των νιτρικών και των νιτρωδών (NOx) ως έμμεσους δείκτες του NO στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και νυχτερινή υποξαιμία και

2. Να διερευνήσουμε την πιθανή επίδραση του NO- όπως μετράται από τις συγκεντρώσεις των νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NOx) στον ορό του αίματος- καθώς και την αλληλεπίδρασή του με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο πάνω στην αρτηριακή πίεση.

Η υπόθεση λοιπόν που αποτέλεσε την αφετηρία της συγκεκριμένης έρευνας ήταν ότι τα παιδιά με μέτρια έως σοβαρή νυχτερινή υποξαιμία είχαν τα χαμηλότερα επίπεδα νιτρωδών και γενικότερα τα χαμηλότερα επίπεδα μεταβολιτών του NO (NOx) στον ορό του αίματος καθώς και την υψηλότερη αρτηριακή πίεση.

2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα παιδιά τα οποία κρίθηκαν κατάλληλα για συμμετοχή στη μελέτη, ήταν παιδιά με συμπτώματα διαταραχών αναπνοής στον ύπνο και χωρίς ιστορικό αμυγδαλεκτομής, τα οποία παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου σε μια περίοδο συνολικής διάρκειας 10 μηνών. Αντίστοιχα ως μάρτυρες στρατολογήθηκαν παιδιά με ιστορικό επανειλημμένων επεισοδίων αμυγδαλίτιδων, χωρίς ωστόσο να παρουσιάζουν ροχαλητό. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν κάτω των 20 ετών. Οι μάρτυρες συμμετείχαν στη μελέτη, εφόσον, είχαν περάσει τουλάχιστον 2 μήνες μετά την τελευταία φαρυγγική/αμυγδαλική λοίμωξη και δεδομένου ότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη του ορού είχε τιμή μικρότερη από 0,3mg/dl. Τα κριτήρια αποκλεισμού τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους μάρτυρες ήταν:

1. Ιστορικό καρδιαγγειακών, νεφρικών, νευρομυικών ή γενετικών διαταραχών.
2. Χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων.
3. Συμπτώματα ή σημεία οξείας ή χρόνιας φλεγμονής.

Με βάση τα παραπάνω, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αντανακλούν κυρίως τις επιδράσεις του οξειδωτικού stress, της συστηματικής φλεγμονής και της φλεγμονής του ανώτερου αεραγωγού συσχετιζόμενα πάντα με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και τα επίπεδα του NO.

Για όλους τους ασθενείς συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

α. Ναι (τουλάχιστο μια φορά την εβδομάδα) β. Όχι (λιγότερο συχνά)

Για πόσους μήνες /έτος _____

14. Αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της νύκτας

α. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) β. Όχι (λιγότερο συχνά)

αν ναι για πόσους μήνες / χρόνο _____

15. Ιστορικό ύποπτο για χρόνια ρινίτιδα, ή 10, 11, 12, 13 ή 14=1

α. Ναι β. Όχι

16. Ιστορικό ύποπτο για ατοπία ή 8,9 ή 15=1

α. Ναι β. Όχι

17. Μεγάλες αμυγδαλές (διάγνωση από ειδικό)

α. Ναι β. Όχι

18. Αδενοειδεκτομή

α. Ναι β. Όχι

19. Αμυγδαλεκτομή

α. Ναι β. Όχι

20. Παθητικό κάπνισμα

α. Ναι β. Όχι

21. Ιστορικό χρόνιας νευρομυϊκής διαταραχής (μυϊκή δυστροφία, επιληψία, Arnold-Chiari, εγκεφαλική παράλυση, κ.ά.)

α. Ναι β. Όχι

22. Ιστορικό συνδρόμου που περιλαμβάνει κраниοπροσωπικές ανωμαλίες(π.χ. Down)

α. Ναι β. Όχι

23. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας ρινίτιδα _____

24. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας μέση ωτίτιδα _____

25. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας αμυγδαλίτιδα _____

26. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας βρογχολίτιδα ή βρογχίτιδα_____

27. Χρόνιο νόσημα του αναπνευστικού εκτός από άσθμα

α. Ναι β. Όχι

28. Προβλήματα ομιλίας (που επισημαίνουν οι γονείς)

α. Ναι β. Όχι

29. Προβλήματα ομιλίας (διάγνωση από ειδικό)

α. Ναι β. Όχι

30. Αναπτυξιακές διαταραχές (που επισημαίνουν οι γονείς)

α. Ναι β. Όχι

31. Αναπτυξιακές διαταραχές (διάγνωση από ειδικό)

α. Ναι β. Όχι

32. Προβλήματα ακοής

α. Ναι β. Όχι

33. Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες (>3/6 μήνες ή >6/έτος)

α. Ναι β. Όχι

34. Το παιδί σας λαμβάνει κάποια φαρμακευτική αγωγή;

35. Οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα υγείας

α. Ναι β. Όχι

Προσδιορίστε _____

Γ. Οικογενειακό ιστορικό

37. Ροχαλίζει ο πατέρας

α. Ναι β. Όχι

38. Ροχαλίζει η μητέρα

α. Ναι β. Όχι

39. Ροχαλίζει ο παππούς από τον πατέρα

α. Ναι β. Όχι

40. Ροχαλίζει η γιαγιά από τον πατέρα

α. Ναι β. Όχι

41. Ροχαλίζει ο παππούς από την μητέρα
α. Ναι β. Όχι
42. Ροχαλίζει η γιαγιά από τη μητέρα
α. Ναι β. Όχι
43. Ροχαλίζουν τα αδέλφια
α. Ναι β. Όχι
44. Πατέρας υπό θεραπεία για ΣΑΥΑ (από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
45. Μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΥΑ (από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
46. Αδέρφια υπό θεραπεία για ΣΑΥΑ (από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
47. Παππούς από τον πατέρα υπό θεραπεία για ΣΑΥΑ (από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
48. Γιαγιά από τον πατέρα υπό θεραπεία για ΣΑΥΑ (από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
49. Παππούς από τη μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΥΑ (από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
50. Γιαγιά από τη μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΥΑ (από ειδικό)
α. Ναι β. Όχι
51. Πατέρας: αδενοειδεκτομή
α. Ναι β. Όχι
52. Μητέρα: αδενοειδεκτομή
α. Ναι β. Όχι
53. Αδέρφια: αδενοειδεκτομή
α. Ναι β. Όχι
54. Πατέρας: αμυγδαλεκτομή
α. Ναι β. Όχι
55. Μητέρα: αμυγδαλεκτομή
α. Ναι β. Όχι

56. Αδέλφια: αμυγδαλεκτομή
 α. Ναι β. Όχι
57. Πατέρας: ιστορικό άσθματος
 α. Ναι β. Όχι
58. Μητέρα: ιστορικό άσθματος
 α. Ναι β. Όχι
59. Αδέλφια: ιστορικό άσθματος
 α. Ναι β. Όχι
60. Ο παππούς από τον πατέρα: ιστορικό άσθματος
 α. Ναι β. Όχι
61. Η γιαγιά από τον πατέρα: ιστορικό άσθματος
 α. Ναι β. Όχι
62. Ο παππούς από την μητέρα: ιστορικό άσθματος
 α. Ναι β. Όχι
63. Η γιαγιά από τη μητέρα: ιστορικό άσθματος
 α. Ναι β. Όχι
64. Πατέρας: Αλλεργική ρινίτιδα
 α. Ναι β. Όχι
65. Μητέρα: Αλλεργική ρινίτιδα
 α. Ναι β. Όχι
66. Αδέλφια: Αλλεργική ρινίτιδα
 α. Ναι β. Όχι
67. Ο παππούς από τον πατέρα: Αλλεργική ρινίτιδα
 α. Ναι β. Όχι
68. Η γιαγιά από τον πατέρα: Αλλεργική ρινίτιδα
 α. Ναι β. Όχι
69. Ο παππούς από την μητέρα: Αλλεργική ρινίτιδα
 α. Ναι β. Όχι
70. Η γιαγιά από τη μητέρα: Αλλεργική ρινίτιδα
 α. Ναι β. Όχι
71. Ο πατέρας χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού
 διαφράγματος

α. Ναι β. Όχι

72. Η μητέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος

α. Ναι β. Όχι

73. Τα αδέρφια χειρουργήθηκαν για σκολίωση ρινικού διαφράγματος

α. Ναι β. Όχι

74. Ο παππούς από τον πατέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος

α. Ναι β. Όχι

75. Η γιαγιά από τον πατέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος

α. Ναι β. Όχι

76. Ο παππούς από την μητέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος

α. Ναι β. Όχι

77. Η γιαγιά από την μητέρα χειρουργήθηκε από σκολίωση ρινικού διαφράγματος

α. Ναι β. Όχι

Δ. Εκτίμηση κινδύνου για ΣΑΥΑ

78. Εργώδης αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου
0=ποτέ 1= μαζί με κρυολόγημα ή <μια φορά την εβδομάδα
2= τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα
3= κάθε βράδυ

79. Σταματά η αναπνοή του παιδιού σας κατά τη διάρκεια του ύπνου

α. Ναι β. Όχι

80. Ροχαλίζει το παιδί κατά τη διάρκεια του ύπνου
0= ποτέ 1= με κρυολόγημα ή <από μια φορά την εβδομάδα
2= τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα
3= κάθε βράδυ

81. Δείκτης ΣΑΥΑ = $[1,42 \times (66)] + [1,41 \times (67)] + [0,71 \times (68)] - 3,83 =$ _____

82. Εκτίμηση κινδύνου ΣΑΥΑ

1=Υψηλός κίνδυνος (O.S.A. score >3,5)

2=ενδιάμεσος κίνδυνος ($-1 < \text{O.S.A. score} < 3,5$)

3=χαμηλός κίνδυνος (O.S.A. score < -1)

83. Αν 80 (ροχαλητό)=2 ή 3, 79 (άπνοια)=1, 78 (εργώδης αναπνοή)=2 ή 3:

από ποια ηλικία ξεκίνησαν τα συμπτώματα

84. Διάρκεια των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (78,79,80)_____

E. Συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με το ΣΑΥΑ.

85. Ανήσυχος ύπνος

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

86. Αφυπνίσεις

α. Ναι β. Όχι

87. Εφιάλτες

α. Ναι β. Όχι

88. Έντονη εφίδρωση κατά τη διάρκεια του ύπνου

α. Ναι β. Όχι

89. Τα χείλη του παιδιού σας γίνονται μπλέ ή βυσσινί κατά τη διάρκεια του ύπνου; (κυάνωση)

α. Ναι β. Όχι

90. Ναυτία/έμετος το πρωί

1=ναι(τουλάχιστο μια φορά την εβδομάδα)

2= όχι (<από μια φορά την εβδομάδα)

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

α. Ναι β. Όχι

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

α. Ναι β. Όχι

93. Υπερκινητικότητα (εντύπωση του δασκάλου)

α. Ναι β. Όχι

94. Υπερκινητικότητα στο σπίτι (εντύπωση των γονέων)

α. Ναι β. Όχι

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

α. Ναι β. Όχι

96. Παίρνει ο ύπνος το παιδί στο σχολείο

α. Ναι β. Όχι

97. Παίρνει ο ύπνος το παιδί όταν βλέπει τηλεόραση

α. Ναι β. Όχι

98. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας (σε ώρες) _____

99. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας (σε ώρες) _____

100. Ιστορικό νυχτερινής ενούρησης 0=ποτέ 1=<από μια φορά την εβδομάδα 2= τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα 3= κάθε βράδυ

Μέχρι ποια ηλικία _____

101. Φτωχή όρεξη

α. Ναι β. Όχι

102. Μαθησιακές δυσκολίες

α. Ναι β. Όχι

ΣΤ. Φυσική εξέταση

103. Βάρος σε κιλά _____

104. Ύψος σε cm _____

105. Επιφάνεια σώματος _____

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

Για όλους τους ασθενείς διεξήχθη πλήρης φυσική εξέταση, ενώ υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος ως z-score (BMI z-score). Τιμή του BMI z-score >1.645 ορίστηκε ως παχυσαρκία³⁹⁷. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε 3 φορές σε κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη, πάντοτε στο δεξιό άνω άκρο και πάντοτε το απόγευμα προ της πολυκαταγραφικής μελέτης και ακολούθως το επόμενο πρωί μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. 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) × 100/πίεση της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης}^{398, 399}. Σε 3 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 πίεσης⁴⁰⁰⁻⁴⁰². Λόγω αυτού του γεγονότος στην τρέχουσα μελέτη υπολογίστηκαν οι μέσοι όροι των απογευματινών και πρωινών μετρήσεων πίεσης.

3. ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ

Όλοι οι συμμετέχοντες με συμπτώματα διαταραχής αναπνοής υποβλήθηκαν σε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας υπό την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού με τη χρήση του συστήματος Alice 4 (Healthdyne; Marietta, GA). Οι αφυπνίσεις επιβεβαιώθηκαν με ορισμένα κριτήρια⁴⁰³. Η αποφρακτική άπνοια ορίστηκε ως η απουσία αναπνευστικής ροής (ροής αέρα) για διάρκεια τουλάχιστον 2 αναπνοών με ύπαρξη όμως κίνησης θωρακικού/κοιλιακού τοιχώματος. Η υπόπνοια ορίστηκε ως: 1. μείωση της έντασης του σήματος ροής αέρα τουλάχιστον κατά 50% σε σύγκριση με τη βασική γραμμή. 2. με παρουσία κίνησης θωρακικού/κοιλιακού τοιχώματος και 3. συνδεδόμενη με αποκορεσμό του οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης ίσο ή μεγαλύτερο με 4% ή συνδεδόμενη με μία αφύπνιση. Επίσης κατά τη μελέτη καθορίστηκαν ο δείκτης

αποφρακτικής άπνοιας – υπόπνοιας (ΟΑΗΙ), ο δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, ο δείκτης αποκορεσμού του οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης και το κατώτερο όριο του κορεσμού του οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης²¹⁸.

4. ΜΕΤΡΗΣΗ ΝΙΤΡΩΔΩΝ ΚΑΙ ΝΙΤΡΙΚΩΝ

Από κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη λήφθηκε ένα δείγμα φλεβικού αίματος σε ένα δοκιμαστικό σωληνάριο χωρίς αντιπηκτικό, και μετά από φυγοκέντρηση, συλλέχθηκε ο ορός του δείγματος και αποθηκεύθηκε αμέσως στους -70°C μέχρι τη χρονική στιγμή της επεξεργασίας του. Κάθε δείγμα ορού αναλύθηκε σε 2 βήματα και μάλιστα εις τριπλούν για κάθε βήμα. Αρχικά η συγκέντρωση των νιτρωδών (NO_2^-) καθορίστηκε από την αντίδραση του Griess⁴⁰⁴. Το αντιδραστήριο του Griess (100μL; 5% v/v H_3PO_4 με 1% w/v σουλφανυλικό οξύ και 0,1% w/v N-1-ναφθυλεθυλενεδιαμίνη) προστέθηκε στα σωληνάρια που περιείχαν 80 μl ορού και τα δείγματα επωάστηκαν για 15 λεπτά στους 37°C . Η προσθήκη του αντιδραστήριου μετέτρεψε τα νιτρώδη σε ένα συστατικό του αζώτου βαθιάς μωβ απόχρωσης, του οποίου η απορρόφηση μετρήθηκε στα 540 nm με τη χρήση φασματοφωτόμετρου.

Στο 2^ο βήμα προσδιορίστηκε η συνολική ποσότητα των νιτρωδών και νιτρικών (NO_2^- και NO_3^-). Η αντίδραση του Griess επαναλήφθηκε αφού τα νιτρικά σε κάθε νέο δείγμα είχαν μεπτατραπεί ενζυμικά σε νιτρώδη. Για τον λόγο αυτό σωληνάρια με ορό επωάστηκαν για 30 λεπτά στους 37°C με την αναγωγή των νιτρικών (10mU) και την νικοτινική αδενική δινουκλεοτιδική φωσφοδρογενάση (100μM). Η συγκέντρωση των νιτρωδών (1^ο βήμα) ή το σύνολο των νιτρικών και των νιτρωδών (NO_x) (2^ο βήμα) σε κάθε δείγμα προσδιορίστηκαν μέσω της σύγκρισης της μετρούμενης απορρόφησης σε μία συγκεκριμένη καμπύλη με γνωστές συγκεντρώσεις νιτρώδους νατρίου (NaNO_2). Το χαμηλότερο

όριο ανίχνευσης της μεθόδου ήταν τα 2 μM . Τα επίπεδα ορού των νιτρωδών ήταν αυτά που επηρεάστηκαν λιγότερο από όλα από τη διατροφή των ασθενών και καθορίζονται κυρίως από τη σύνθεση του NO in vivo⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷. Εκτός από τα παραπάνω στο δείγμα του ορού υπολογίστηκε και η τιμή της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).

5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Για το σκοπό της ανάλυσης των στοιχείων, όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν κατά τη χρονική διάρκεια της μελέτης, διαχωρίστηκαν σε 3 γκρουπ: 1) συμμετέχοντες με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και μέτρια έως σοβαρή υποξαιμία (μίνιμουμ SpO₂<90%), 2) παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και ήπια υποξαιμία (μίνιμουμ SpO₂>90%) και 3) ασθενείς-μάρτυρες χωρίς διαταραχές αναπνοής. Τα επίπεδα νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NO_x) μετατράπηκαν στους αντίστοιχους λογαρίθμους, προκειμένου να προσεγγίσουν μια αντίστοιχη κανονική κατανομή, και έτσι χρησιμοποιήθηκε το τεστ Kolmogorov-Smirnov για να επιβεβαιωθεί η κανονικότητα. Επίσης, οι μέσοι όροι των επιπέδων νιτρωδών και μεταβολιτών του NO (NO_x) στους συμμετέχοντες μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν ως όρια (cutoffs) προκειμένου να αξιολογηθούν τα επίπεδα των νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NO_x) ως υψηλά ή χαμηλά, όπως ακριβώς και στη μελέτη του Schulz και των συνεργατών³⁷⁶.

Τα 3 γκρουπ συγκρίθηκαν σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο, το BMI-z-σκορ, τη συχνότητα της παχυσαρκίας και τις συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος των νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NO_x) με τη χρήση της μιας κατεύθυνσης ανάλυσης της διακύμανσης για συνεχή χαρακτηριστικά ή το x-τετράγωνο test για διχοτόμες μεταβλητές. Πραγματοποιήθηκε ακόμη το student 's t test με στόχο να συγκρίνει τα 2 γκρουπ της έρευνας που όντως παρουσίαζαν

διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, ανάλογα με τις ενδείξεις της πολυκαταγραφικής μελέτης του ύπνου στην οποία είχαν υποβληθεί οι ασθενείς. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής διακύμανσης έγινε για να προσδιορίσει σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες των συγκεντρώσεων των νιτρωδών του ορού και των μεταβολιτών του NO (NO_x) χρησιμοποιώντας την ηλικία, φύλο, την παρουσία της παχυσαρκίας και των ενδείξεων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η συσχέτιση της CRP με το λογάριθμο των συγκεντρώσεων των νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NO_x) εκτιμήθηκε με την ανάλυση κατά Pearson.

Επιπρόσθετα, η αμφίδρομη ανάλυση της διακύμανσης έγινε για να εκτιμηθεί η πιθανή επίδραση των: 1) νιτρωδών ή των μεταβολιτών του NO (NO_x), 2) της σοβαρότητας των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο, και 3) της αλληλεπίδρασης των νιτρωδών ή των μεταβολιτών του NO (NO_x) με τη σοβαρότητα των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, πάνω στη μέση απογευματινή και πρωινή συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση του αίματος. Η αμφίδρομη ανάλυση της διακύμανσης επαναλήφθηκε για τις απογευματινές και πρωινές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας. Επίσης για τη συμμετοχή στη μελέτη απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η μετά από ενημέρωση γραπτή συγκατάθεση των γονέων των παιδιών, καθώς και των ίδιων των παιδιών, εφόσον υπερέβαιναν την ηλικία των 6 ετών.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Χαρακτηριστικά ασθενών, επίπεδα νιτρωδών και μεταβολιτών του NO (NO_x)

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 100 παιδιά με συμπτώματα αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο υπεβλήθησαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης

20 άτομα-μάρτυρες που δεν παρουσίαζαν ροχαλητό ή άλλη διαταραχή. 3 άτομα με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο εξαιρέθηκαν από την ανάλυση και επεξεργασία των στοιχείων λόγω των εξής παραγόντων: 1) κακής καταγραφής του κορεσμού του οξυγόνου, 2) σημείων οξείας φλεγμονής. 43 από τους υπόλοιπους 97 συμμετέχοντες με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο παρουσίαζαν μέτριου έως σοβαρού βαθμού υποξαιμία και 54 παρουσίαζαν ήπια νυχτερινή υποξαιμία. Οι 3 ομάδες μελέτης δεν διέφεραν σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο, BMI-z-score και την αναλογία των παχύσαρκων παιδιών ($p > 0.05$)-(Πίνακας 5). 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 (Διαγράμματα 1, 2, 3). Τα επίπεδα CRP στα παιδιά με μέτρια έως σοβαρή υποξαιμία, στα παιδιά με ήπια υποξαιμία και στους μάρτυρες ήταν: $0.21 \pm 0.34 \text{ mg/dl}$, $0.23 \pm 0.41 \text{ mg/dl}$ και $0.17 \pm 0.11 \text{ mg/dl}$ αντίστοιχα. Οι τιμές των λογαρίθμων των νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NOx) σε όλες τις ομάδες μελέτης είχαν κανονική κατανομή.

Τα παιδιά με μέτριου έως σοβαρού βαθμού υποξαιμία είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή λογαρίθμου νιτρωδών και μεταβολιτών σε σχέση με τα παιδιά με ήπια υποξαιμία ή τους μάρτυρες ($p < 0.05$). (Πίνακας 5 και Σχήμα 1). Το χαμηλότερο όριο του SpO₂ και η ύπαρξη παχυσαρκίας, όχι όμως και ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας ή ο δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων ή ο αποκορεσμός του οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης, αποτέλεσαν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες των λογαρίθμων της συγκέντρωσης των νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NOx) ($p < 0.05$). Καμία συσχέτιση ωστόσο δεν αναγνωρίστηκε μεταξύ των επιπέδων CRP και των λογαρίθμων των νιτρωδών και των μεταβολιτών του NO (NOx) ($p > 0.05$).

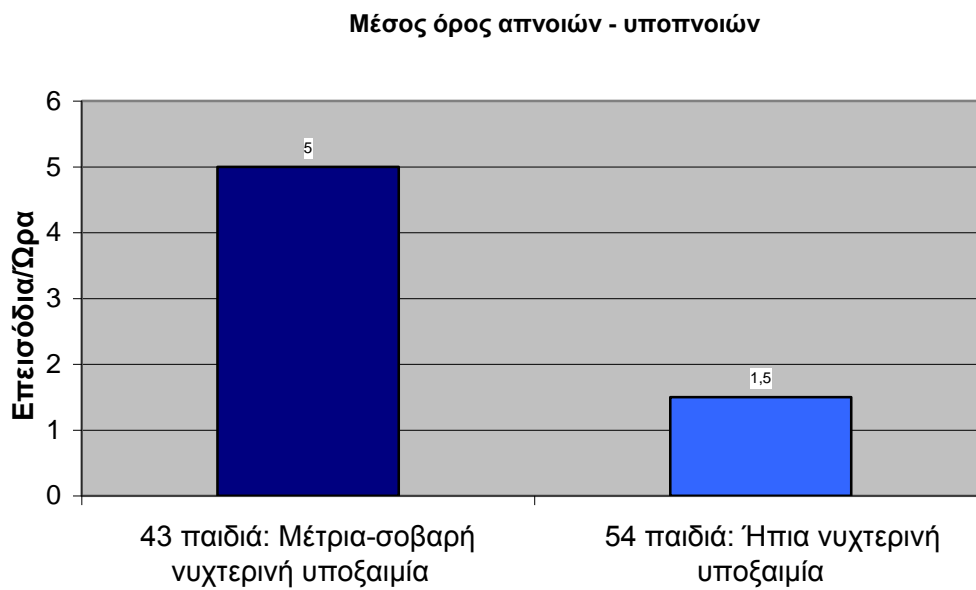
Πίνακας 5: Αποτελέσματα σύγκρισης των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, με βάση συγκεκριμένες μεταβλητές.

Μεταβλητές	Μέτρια-σοβαρή νυχτερινή υποξαιμία n = 43	Ήπια νυχτερινή υποξαιμία n = 54	Μάρτυρες n = 20
Ηλικία, έτη	5.8 ± 2.1	6.6 ± 2.7	6.7 ± 3.7
Φύλο, Θήλεα (%)	23 (53.5)	23 (42.6)	8 (40)
Δείκτης Μάζας σώματος z-score	0.7 ± 1.5	0.8 ± 1.4	0.0 ± 2.5
Παχύσαρκα παιδιά (%)	10 (23.3)	14 (25.9)	5 (25)
Δείκτης απνοιών/υποπνοιών, * επεισόδια/ώρα	5 ± 5.2	1.5 ± 1.1	-
Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, * επεισόδια/ώρα	1.9 ± 1.8	0.7 ± 0.6	-
Δείκτης αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης (≥4%), * επεισόδια/ώρα	7.7 ± 12.6	2 ± 1.3	-
Κατώτερη τιμή κορεσμού, * %	85.6 ± 4	91.4 ± 1.3	-
Ln(νιτρωδών) *†	1.4 ± 0.7	1.9 ± 0.8	2.2 ± 0.7
Ln(NO _x) *†	2.6 ± 0.5	3 ± 0.6	3 ± 0.5

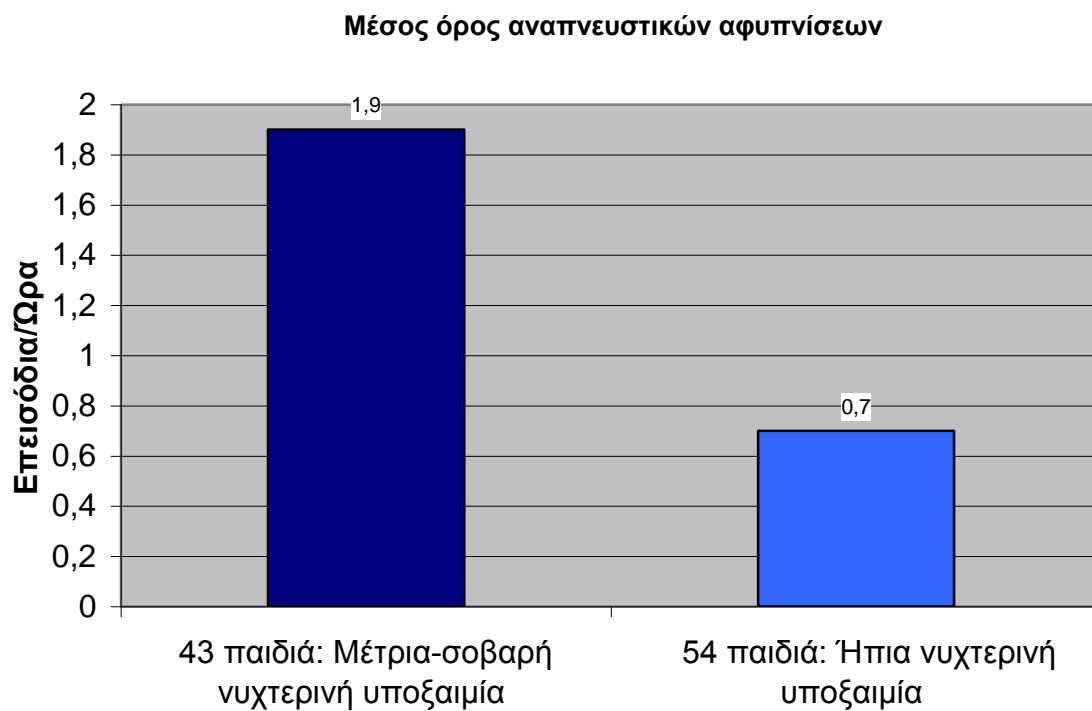
* p<0.05 για τη σύγκριση παιδιών με SDB και μέτρια-σοβαρή υποξαιμία σε σχέση με εκείνα με ήπια υποξαιμία.

† p<0.05 για τη σύγκριση παιδιών με SDB και μέτρια-σοβαρή υποξαιμία σε σχέση με τους μάρτυρες.

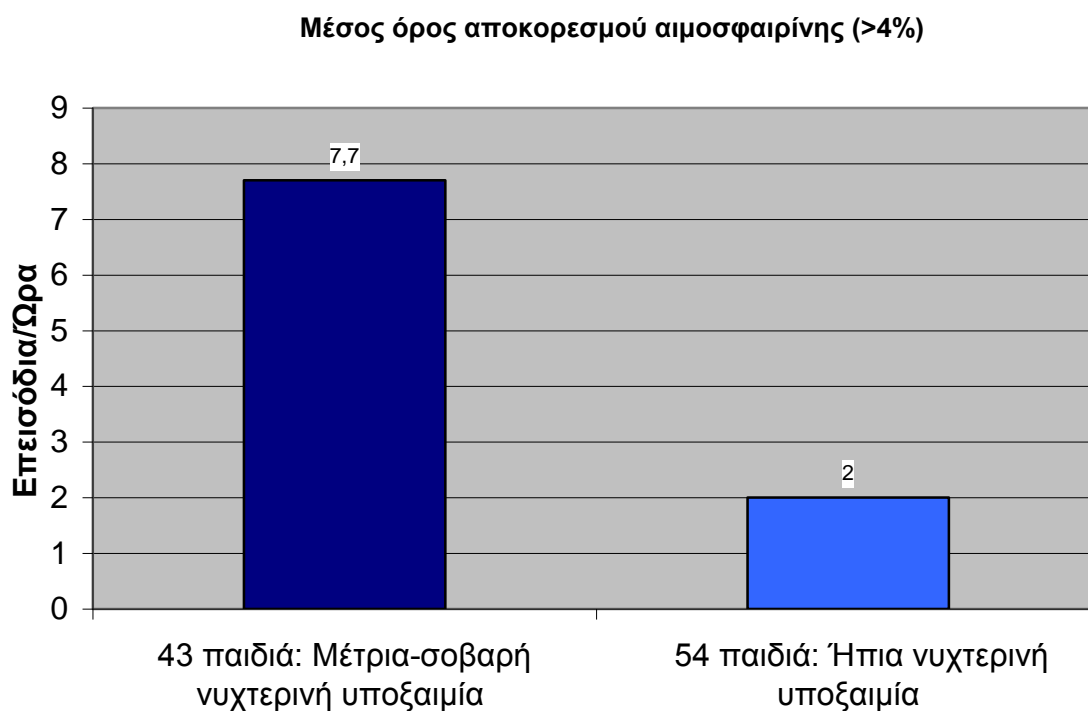
Διάγραμμα 1: Δείκτης απνοιών/υποπνοιών, * επεισόδια/ώρα.



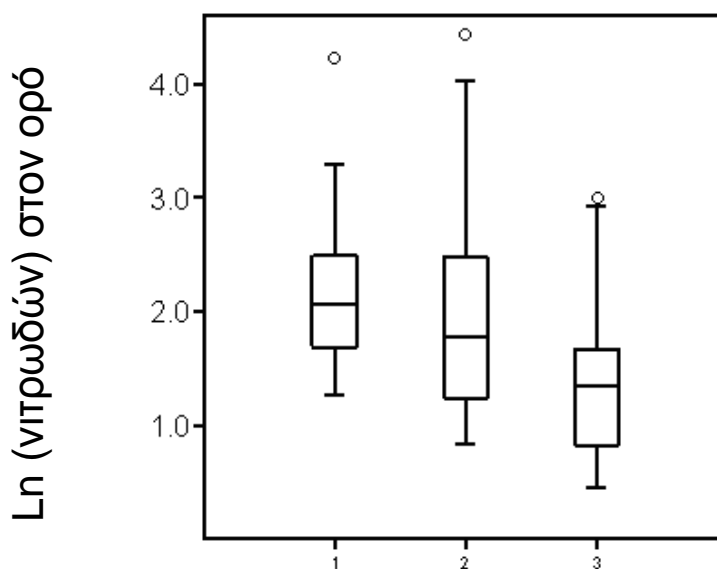
Διάγραμμα 2: Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, * επεισόδια/ώρα.



Διάγραμμα 3: Δείκτης αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης ($\geq 4\%$)
*επεισόδια/ώρα.



Σχήμα 1: Αποτελέσματα σύγκρισης των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, ανάλογα με το λογάριθμο των νιτρωδών (Ln) .



- 1: μάρτυρες
- 2: ήπια υποξαιμία
- 3: μέτρια-σοβαρή υποξαιμία

6.2 Επίδραση νιτρωδών ή μεταβολιτών του NO (NOx) στην αρτηριακή πίεση

Η μέση τιμή του λογαρίθμου των νιτρωδών στους μάρτυρες ήταν ίση με 2.05 και η μέση τιμή του λογαρίθμου των μεταβολιτών του NO (NOx) ήταν ίση με 2.8 στην ίδια κατηγορία ασθενών. Δεν υπήρχε καμία σημαντική επίδραση των επιπέδων των νιτρωδών, των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και της αλληλεπίδρασης μεταξύ τους πάνω στη συστολική ή την διαστολική αρτηριακή πίεση ($p > 0.05$) (Πίνακας 6). Επίσης, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική επίδραση των επιπέδων των μεταβολιτών του NO (NOx) ή της αλληλεπίδρασης αυτών με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο πάνω στη συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση ($p > 0.05$) (Πίνακας 7). Παρομοίως καμία στατιστικά σημαντική επίδραση δεν αναγνωρίστηκε όταν έγινε και αμφίδρομη ανάλυση της διακύμανσης στις τιμές των απογευματινών και των πρωινών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης.

Πίνακας 6: Επίδραση επιπέδων Νιτρωδών, διαταραχών αναπνοής στον ύπνο και αλληλεπίδρασή τους με την αρτηριακή πίεση.

	SDB με μέτρια έως σοβαρή υποξαιμία	SDB με ήπια υποξαιμία	Μάρτυρες	Σύνολο
Υψηλές τιμές νιτρωδών				
<i>Συστολικός BPI</i>	-13.4 ± 9.1	-17.3 ± 13	-18.6 ± 7	-16.9±10.9
<i>Διαστολικός BPI</i>	-14.8 ± 9.8	-13.8±11.1	-17.4± 8.7	-15 ± 10.1
N	7	20	10	37
Χαμηλές τιμές νιτρωδών				
<i>Συστολικός BPI</i>	-14.3 ± 8.5	-14.3 ± 7	-15.7 ± 5	-14.5 ± 7.5
<i>Διαστολικός BPI</i>	-15 ± 11.5	-14 ± 8.8	-11.6±10.3	-14.2±10.2
N	36	34	10	80
Σύνολο				
<i>Συστολικός BPI</i>	-14.2 ± 8.5	-15.4 ± 9.7	-17.1 ± 6.1	-15.3 ± 8.7
<i>Διαστολικός BPI</i>	-15 ± 11.1	-13.9 ± 9.6	-14.5 ± 9.8	-14.4±10.1
N	43	54	20	117

Πίνακας 7: Επίδραση μεταβολιτών του NO, διαταραχών αναπνοής στον ύπνο και αλληλεπίδρασή τους με την αρτηριακή πίεση.

	SDB με μέτρια έως σοβαρή υποξαιμία	SDB με ήπια υποξαιμία	Μάρτυρες	Σύνολο
Υψηλές τιμές (NO_x)				
<i>Συστολικός BPI</i>	-12.9 ± 8.2	-17.3 ± 9.6	-18.6 ± 7	-16.3±8.9
<i>Διαστολικός BPI</i>	-16.5±10.3	-13.8 ± 9.9	-17.4 ± 8.7	-15.3 ± 9.8
N	15	27	10	52
Χαμηλές τιμές (NO_x)				
<i>Συστολικός BPI</i>	-14.9 ± 8.7	-13.6 ± 9.5	-15.7 ± 5	-14.5 ± 8.6
<i>Διαστολικός BPI</i>	-14.2±11.6	-14.1 ± 9.5	-11.6±10.3	-13.8±10.4
N	28	27	10	65
Σύνολο				
<i>Συστολικός BPI</i>	-14.2 ± 8.5	-15.4 ± 9.7	-17.1 ± 6.1	-15.3 ± 8.7
<i>Διαστολικός BPI</i>	-15 ± 11.1	-13.9 ± 9.6	-14.5 ± 9.8	-14.4±10.1
N	43	54	20	117

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ανίχνευσαν ελαττωμένα επίπεδα NO τα οποία αυξήθηκαν μετά από θεραπεία με CPAP^{376, 377, 394}. Τα πρωινά επίπεδα του κυκλοφορούντος NO καθορίστηκαν είτε στο πλάσμα είτε στον ορό μέσω της μέτρησης των σταθερών μεταβολικών ενδοπροϊόντων του NO, δηλαδή των νιτρωδών και των νιτρικών^{376, 377, 394}. Σε αυτές τις μελέτες έγινε η υπόθεση ότι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων νιτρικών και νιτρωδών αντικατόπτριζαν το NO ενδοθηλιακής προέλευσης κυρίως (eNOS), αν και άλλες πηγές του NO δεν μπορούσαν επίσης να αποκλειστούν. Τα ελαττωμένα επίπεδα NO μπορεί να αποδοθούν σε: i) ελαττωμένη παραγωγή του σαν αποτέλεσμα της δράσης της νυκτερινής υποξαιμίας σε μεταγραφικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την μετάφραση της NO συνθάσης, ii) ελαττωμένη παραγωγή εξαιτίας μειωμένης διαθεσιμότητας οξυγόνου, ή iii) αυξημένη κατανάλωση NO οφειλόμενη σε μηχανισμούς οξειδωτικού στρες. Σε κάθε περίπτωση τα ελαττωμένα επίπεδα NO είναι πιθανόν να συμβάλλουν σε ένα βαθμό στη συσχέτιση μεταξύ αποφρακτικής άπνοιας και νοσηρότητας από το καρδιαγγειακό σύστημα. Παρά το ότι στις προηγούμενες μελέτες μετρήθηκαν ελαττωμένα επίπεδα νιτρωδών/νιτρικών στον ορό των ασθενών με αποφρακτική άπνοια, δεν αποκλείσθηκε η πιθανότητα ύπαρξης ασυμπτωματικής στεφανιαίας νόσου που θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για τα ευρήματα αυτά. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μέση ηλικία των ατόμων που συμμετείχαν στις μελέτες ήταν τα 40-60 έτη. Συνεπώς, για το λόγο αυτό κρίθηκε αναγκαία η εξέταση της συσχέτισης των επιπέδων μεταβολιτών του NO στον ορό με τους δείκτες βαρύτητας της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο σε άτομα νεαρής ηλικίας χωρίς ιστορικό νοσημάτων από το καρδιαγγειακό και με σχετικά βραχυχρόνιο ιστορικό συμπτωμάτων αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Ο στόχος της παρούσας έρευνας ήταν να μελετήσουμε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και μετά από συμπλήρωση ερωτηματολογίου σχετικού με συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας, ενδεδειγμένη φυσική εξέταση με έμφαση στην παρουσία ρινικής συμφόρησης και υπερτροφίας των αμυγδαλών και στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης των συμμετεχόντων, πολυπαραγοντική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και συλλογή δείγματος ορού για πραγματοποίηση εργαστηριακών προσδιορισμών, να διερευνήσουμε μια σειρά υποθέσεων.

1. Να προσδιορίσουμε τα επίπεδα νιτρικών στον ορό καθώς και το σύνολο των νιτρικών και των νιτρικών (NOx) ως έμμεσους δείκτες του NO στα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και νυχτερινή υποξαιμία και

2. Να διερευνήσουμε την πιθανή επίδραση του NO - όπως μετράται από τις συγκεντρώσεις των νιτρικών και των μεταβολιτών του NO (NOx) στον ορό του αίματος - καθώς και την αλληλεπίδρασή του με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο πάνω στην αρτηριακή πίεση.

Στην παρούσα έρευνα, σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και μέτρια έως σοβαρή υποξαιμία διαπιστώθηκαν χαμηλότερα επίπεδα μεταβολιτών NO στον ορό (τόσο νιτρώδη όσο και σε σύνολο νιτρώδη και νιτρικά) σε σχέση με εκείνα τα παιδιά που παρουσίαζαν διαταραχές αναπνοής στον ύπνο και ήπια υποξαιμία ή με τους μάρτυρες. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι δεν προσδιορίστηκε καμία επίδραση τόσο των επιπέδων των μεταβολιτών του NO πάνω στην αρτηριακή πίεση των ασθενών όσο και της αλληλεπίδρασης των μεταβολιτών του NO με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο πάνω στην αρτηριακή πίεση του αίματος.

Η μειωμένη απελευθέρωση του NO από το αγγειακό ενδοθήλιο έχει θεωρηθεί ως η υποκείμενη ανωμαλία σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και διαταραχές στην αγγειοδιαστολή μετά από μεταβολές στη ροή του αίματος⁴⁰⁸. Πράγματι, η εκτίμηση

πρόσφατα συλλεχθέντων ενδοθηλιακών κυττάρων από ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και ανώμαλη αγγειοδιαστολή μετά από μεταβολές της ροής του αίματος αποκάλυψε μειωμένα επίπεδα της ενδοθηλιακής NO συνθάσης τόσο στην ενδοθηλιακή της μορφή όσο και στην ενεργοποιημένη της μορφή³⁸³. Έτσι τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας είναι σύμφωνα με τα ευρήματα μιας άλλης μελέτης που διεξήγαγε πρόσφατα ο Gozal και οι συνεργάτες του και οι οποίοι έδειξαν καθυστερημένες υπεραιμικές αντιδράσεις μετά από απελευθέρωση της βραχιόνιας αρτηρίας η οποία είχε αποκλειστεί μετά από τη διάταση με αέρα μιας περιχειρίδας στο βραχίονα μη παχύσαρκων παιδιών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο¹³⁴.

Το NO παράγεται από την L-αργινίνη υπό την καταλυτική δράση της NO συνθάσης, η οποία έχει ενδοθηλιακά, επαγόμενα και νευρωνικά ισομερή³⁹⁵. Κατόπιν μεταβολίζεται γρήγορα μέσα στα βιολογικά υγρά σε νιτρώδη και τελικά σε νιτρικά που απεκκρίνονται στα ούρα⁴⁰⁹. Οι συγκεντρώσεις στον ορό των νιτρωδών και των νιτρικών καθορίζονται κυρίως από το ενδογενώς συντιθέμενο NO και σε πολύ μικρότερο βαθμό από την πρόσληψη των νιτρικών που περιέχονται στο πόσιμο νερό και στα τρόφιμα (λαχανικά, καπνιστό κρέας)⁴¹⁰. Είναι γνωστό ότι η χρήση των νιτρογενών λιπασμάτων έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση νιτρικών στα φυτά⁴¹¹. Σε αντίθεση οι συγκεντρώσεις των νιτρωδών στα φρέσκα λαχανικά είναι συνήθως χαμηλές και γι' αυτό το λόγο τα νιτρώδη είναι καλύτερος έμμεσος δείκτης για την ενδογενή σύνθεση του NO από ότι το σύνολο των μεταβολιτών του NO (NO_x)⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷. Δεδομένου του γεγονότος ότι η επαγόμενη NO συνθάση μπορεί να συμβάλλει στη σύνθεση του NO σε καταστάσεις φλεγμονής, τα παιδιά με συμπτώματα ή σημεία οξείας ή χρόνιας φλεγμονής εξαιρέθηκαν από την παρούσα μελέτη. Οι συμμετέχοντες σε αυτή την έρευνα δεν ακολούθησαν διατροφή ελεύθερη νιτρικών, λόγω της νεαρής τους ηλικίας.

Σε μια μεγάλη σειρά μελετών σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έχουν προσδιοριστεί τα επίπεδα των μεταβολιτών του NO (NO_x) στον ορό του αίματος^{376, 377, 393, 394, 412}. Ο Schulz και οι συνεργάτες, καθώς επίσης και ο Alfonso και οι συνεργάτες, ανέφεραν σημαντικά μειωμένες τιμές συγκεντρώσεων του NO (Nox) στο πλάσμα σε ασθενείς με άπνοια στον ύπνο, οι οποίες ωστόσο αύξαναν μετά από θεραπεία με συνεχή ρινική θετική πίεση στους αεραγωγούς (nCPAP)^{376, 394}. Σε άλλη μελέτη οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του NO (NO_x) στον ορό ήταν χαμηλότερες σε απνοικούς ασθενείς σε σχέση με αντίστοιχους μάρτυρες, ενώ υπήρχε και αρνητική συσχέτιση με την κατάσταση του οξειδωτικού stress, όπως εκφράζεται με από τη N,N-διμεθυλ-ρ-φαιnyλο-διαμίνη³⁹³. Ακόμη σε μια τέταρτη έρευνα σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο διαπιστώθηκε ότι είχαν χαμηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων μεταβολιτών του NO (NO_x) και παρόμοιες τιμές πίεσης του αίματος σε σχέση με μάρτυρες³⁷⁷. Επιπλέον στην ίδια μελέτη η συγκέντρωση των μεταβολιτών του NO (NO_x) είχε μια σημαντικά αρνητική συσχέτιση με τη συστολική αρτηριακή πίεση του αίματος, χωρίς ωστόσο μια τέτοιου είδους συσχέτιση να έχει διαπιστωθεί στις περισσότερες από τις υπόλοιπες μελέτες πάνω στο ίδιο αντικείμενο^{376, 393, 394, 412}.

Έτσι και η παρούσα μελέτη, σε συμφωνία με τις υπόλοιπες μελέτες στους ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, έχει όντως να επιδείξει χαμηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων μεταβολιτών του NO στον ορό σε παιδιά με μέτρια έως σοβαρή νυχτερινή υποξαιμία και αποφρακτική άπνοια στον ύπνο σε σχέση με παιδιά με ήπια υποξαιμία ή μάρτυρες. Όμως, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν προσδιορίστηκε καμία επίδραση του NO ή της αλληλεπίδρασης του με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο πάνω στην αρτηριακή πίεση του αίματος. Παρόμοια και στην έρευνα του Gozal και των συνεργατών του, οι παιδιατρικοί ασθενείς με υπνική άπνοια και μειωμένες υπεραιμικές αντιδράσεις μετά την άρση αγγειακού

αποκλεισμού, και πιθανώς με μειωμένα επίπεδα NO, δεν είχαν εμφανείς αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση του αίματος¹³⁴.

Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν σαφή και επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν κάποια συσχέτιση μεταξύ των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά^{399, 413}. Τρεις ωστόσο πρόσφατες μελέτες, που χρησιμοποίησαν 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης με φορητό καταγραφικό μέσο και ταυτόχρονη μελέτη βασισμένη σε έναν πληθυσμό, έδειξαν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο^{400-402, 414}. Η απουσία μιας στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων των μεταβολιτών του NO και της αρτηριακής πίεσης στους συμμετέχοντες ασθενείς στην παρούσα μελέτη, αντίστοιχο γεγονός έχει άλλωστε παρατηρηθεί και σε ενήλικους ασθενείς στην πλειοψηφία των ερευνών που έχουν δημοσιευθεί για το συγκεκριμένο θέμα^{376, 393, 412}, μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς και διαφορετικούς λόγους. Πρώτα απ' όλα οι αλλαγές στην αρτηριακή πίεση που συσχετίζονται με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στην παιδική ηλικία είναι γενικά αμβληχρές (τόσο λίγο όσο 3 mmHg) και πιθανώς να είναι ανιχνεύσιμες μόνο με τη χρήση φορητού monitor καταγραφής της αρτηριακής πίεσης επί 24ώρου βάσεως ή διαφορετικά με τη μελέτη αρκετά μεγάλων δειγμάτων ασθενών^{400, 414}. Ένας δεύτερος λόγος είναι ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής των νιτρικών και των νιτρωδών στον ορό του αίματος είναι 4-7 ώρες και γι' αυτό το λόγο η συγκέντρωσή τους σε πρωινό δείγμα αίματος αντικατοπτρίζει την ολονύχτια συνεχή απελευθέρωση του NO από το αγγειακό ενδοθήλιο. Έτσι τα επίπεδα μεταβολιτών NO πιθανώς να μπορούν να συσχετιστούν καλύτερα με τον μέσο όρο πολλαπλών μετρήσεων αρτηριακής πίεσης που θα διεξάγονται καθόλη τη διάρκεια της νύχτας⁴¹⁵. Τρίτον, είναι πιθανόν ότι η επίδραση της νυχτερινής υποξαιμίας στην αρτηριακή πίεση τροποποιείται από την παρουσία ή απουσία συγκεκριμένων γονιδιακών πολυμορφισμών της ενδοθηλιακής NO συνθάσης⁴¹⁶.

Αν και στα παιδιά με αποφρακτικές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο τα μειωμένα επίπεδα NO δε φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, παρόλα αυτά πιθανώς να επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση με αρκετούς άλλους τρόπους που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα κατά την ενήλικη ζωή. Είναι γνωστό ότι το NO παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική άμυνα του ξενιστή καθώς και στη διατήρηση της αγγειακής ομοιοστασίας^{378, 395}. Για παράδειγμα, η μειωμένη διαθεσιμότητα NO προάγει τη συγκόλληση των λευκοκυττάρων στο μετα-ισχαιμικό ενδοθήλιο⁴¹⁷. Στην παρούσα έρευνα, δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP – ως δείκτη συστηματικής φλεγμονής – και των νιτρωδών ή των επιπέδων μεταβολιτών του NO. Τα παραπάνω στοιχεία έρχονται σε συμφωνία με μια προηγούμενη μελέτη, η οποία έχει αποδείξει ότι τα συνολικά επίπεδα CRP είναι χαμηλά στα Ελληνόπουλα με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και δεν συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νυχτερινής υποξαιμίας⁴¹⁸.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να επισημανθεί ότι όσο πιο σοβαρή είναι η νυχτερινή υποξαιμία που συνοδεύει τις αποφρακτικές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στην παιδική ηλικία, τόσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα των μεταβολιτών του NO στον ορό του αίματος. Όμως, ούτε το NO ούτε η αλληλεπίδραση του με τις αποφρακτικές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο δεν φαίνεται να επιδρούν στην συστηματική αρτηριακή πίεση και να την αυξάνουν κατά στατιστικά σημαντικό τρόπο.

Το φάσμα εμπλοκής του οξειδωτικού stress στο σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι ιδιαίτερα ευρύ. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε μόνο μια πτυχή αυτού του φάσματος, η οποία αφορούσε το ρόλο του μονοξειδίου του αζώτου και τις μεταβολές της συγκέντρωσης του (μέσω της καταγραφής των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών του, των νιτρωδών και των νιτρικών) σε πρωινά δείγματα ορού παιδιών που παρουσίαζαν διαταραχές της αναπνοής

στον ύπνο, καθώς και η συσχέτιση του με το ύψος και τη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης στους ίδιους ασθενείς. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να διερευνήσουν το ενδεχόμενο κατά πόσο οι μειωμένες συγκεντρώσεις νιτρικών και νιτρωδών στον ορό είναι δυνατόν να συσχετίζονται με συγκεκριμένους δείκτες του οξειδωτικού stress και ακόμη κατά πόσο τα επίπεδα του NO αυξάνουν μετά από μια επιτυχημένη θεραπεία της υπνικής άπνοιας με την εφαρμογή της αμυγδαλεκτομής, και όχι μόνο μετά τη χρήση ρινικού CPAP, όπως έχει ήδη καταδειχθεί από κάποιες από τις μελέτες που προαναφέρθηκαν.

Τέλος, ξεχωριστό αντικείμενο μελέτης θα μπορούσαν να αποτελέσουν και άλλες ελεύθερες ρίζες ή διαμεσολαβητές φλεγμονής που συμμετέχουν στην όλη διαδικασία του οξειδωτικού stress στο σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και η αλληλεπίδρασή τους με κλινικές παραμέτρους των παιδιών που εκδηλώνουν το συγκεκριμένο σύνδρομο, έχοντας ως στόχο πάντα την κατανόηση των φλεγμονωδών διεργασιών και μια αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια στον ύπνο αποτελεί ένα σύνδρομο με αρκετές σοβαρές επιπτώσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό, τόσο σε ό,τι αφορά τη σωματική τους υγεία όσο και πιθανότητα και τη διανοητική τους κατάσταση. Είναι μια σχετικά κοινή νοσολογική οντότητα και εμπλέκεται με βιοχημικά μονοπάτια και μηχανισμούς φλεγμονής. Σπουδαίο ρόλο ανάμεσα σε αυτούς τους μηχανισμούς παίζει και το οξειδωτικό stress. Πιο συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα οξειδίου του αζώτου σε ενήλικες με αποφρακτική υπνική άπνοια, χωρίς ωστόσο να υπάρχει μια αντίστοιχη μελέτη στα παιδιά.

Με την παρούσα μελέτη ο στόχος μας ήταν να μετρηθούν τα επίπεδα των μεταβολιτών του NO στον ορό σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και να διερευνηθούν οι επιδράσεις των μεταβολιτών του NO, των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και της αλληλεπίδρασής τους στην αρτηριακή πίεση.

Έτσι, μετρήθηκαν η πρωινή τιμή των νιτρωδών, το σύνολο νιτρωδών και νιτρικών (μεταβολιτών του NO) και ο μέσος όρος της απογευματινής και της πρωινής τιμής της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο που προσήλθαν για πολυπαραγοντική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και σε μάρτυρες χωρίς την παρουσία των αντίστοιχων διαταραχών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 43 παιδιά με SDB (ηλικίας 5.8 ± 2.1 έτη) είχαν μέτρια έως σοβαρή νυχτερινή

υποξαιμία (κατώτατη τιμή SpO₂: 85.6 ± 4%), 54 παιδιά (ηλικίας 6.6 ± 2.7 έτη) είχαν ήπια υποξαιμία (κατώτατη τιμή SpO₂: 91.4 ± 1.3%) και 20 παιδιά ήταν μάρτυρες χωρίς να παρουσιάζουν SDB (ηλικίας 6.7 ± 3.7 έτη).

Παιδιά με μέτρια έως σοβαρή υποξαιμία είχαν σημαντικά χαμηλότερο λογάριθμο των μεταβολιτών του NO (1.4 ± 0.7, νιτρώδη; 2.6 ± 0.5, NO_x) σε σχέση με τα παιδιά με ήπια υποξαιμία (1.9 ± 0.8, νιτρώδη; 3 ± 0.6, NO_x) και τους μάρτυρες (2.2 ± 0.7, νιτρώδη; 3 ± 0.6, NO_x) (p<0.05). Οι επιδράσεις των μεταβολιτών του NO, των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και της αλληλεπίδρασής τους πάνω στην αρτηριακή πίεση δεν καταγράφηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

Έτσι, μέσω της συγκεκριμένης μελέτης, αποδείχθηκε ότι η μέτρια έως σοβαρή υποξαιμία που συνοδεύει τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο συνδέεται με τις μειωμένες συγκεντρώσεις μεταβολιτών του NO σε πρωινά δείγματα ορού. Ωστόσο, τα επίπεδα του NO δε φαίνεται να επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση. Μελλοντικές έρευνες μένει να δείξουν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των μεταβολιτών του NO και ειδικών δεικτών του οξειδωτικού stress και να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση των μηχανισμών αυτής της πολύπλοκης διαδικασίας.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea is a medical condition with many serious consequences for the children, regarding their physical and probably and their mental status. It is not very rare and it involves several pathways and mechanisms of the inflammation. A great part among them plays the oxidative stress. Diminished nitric oxide (NO) levels have been reported in adults with obstructive sleep apnea but no data are available for children with obstructive sleep-disordered breathing (SDB).

With the present study our goal was to assess levels of serum NO metabolites in children with SDB and to explore the effects of NO metabolites, SDB and their interaction, on blood pressure.

In order to achieve our goal morning nitrite, the sum of nitrite and nitrate (NO_x), and the average of evening and morning blood pressure were assessed in children with SDB referred for polysomnography and in controls without SDB.

The results of our study were the following: **fourty three children with SDB (age: 5.8 ± 2.1 years) had moderate-to-severe nocturnal hypoxemia (SpO_2 nadir: $85.6 \pm 4\%$), 54 subjects (6.6 ± 2.7 years) had mild hypoxemia (SpO_2 nadir: $91.4 \pm 1.3\%$) and 20 subjects were controls free of SDB (6.7 ± 3.7 years). Subjects with moderate-to-severe hypoxemia had significantly lower In-transformed NO metabolites (1.4 ± 0.7 , nitrites; 2.6 ± 0.5 , NO_x) compared to those with mild hypoxemia (1.9 ± 0.8 , nitrites; $3 \pm$**

0.6, NO_x) and controls (2.2 ± 0.7, nitrite; 3 ± 0.6, NO_x) (p<0.05).

The effects of NO metabolites and SDB or their interaction, on blood pressure, were not significant (p>0.05).

So, we demonstrated through our research that moderate-to-severe hypoxemia accompanying SDB is associated with reduced concentrations of morning serum NO metabolites. However, NO levels do not seem to affect blood pressure. Future researches will possibly define the prospect of correlation between NO metabolites and specific markers of oxidative stress and offer valuable informations for the understanding of these mechanisms.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ελληνικοί όροι:

ΒΣ : βάρος σώματος
ΓΟΠ : γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
ΔΜΣ : δείκτης μάζας σώματος
ΗΕΓ : ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΗΚΓ : ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΜΓ : ηλεκτρομυογράφημα
ΗΟΓ : ηλεκτροοφθαλμογράφημα
ΚΝΣ : κεντρικό νευρικό σύστημα
ΣΑΥΑ : σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
Υ : ύψος

Διεθνείς όροι:

ACE : μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης
ADHD : διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας
AGE : σύνθετα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης
AHI : δείκτης απνοιών/υποπνοιών
AHR : υπεραντιδραστικότητα αεραγωγών
ΑΟ : αντιοξειδωτικές ουσίες
AP-1 : ενεργοποιημένη πρωτεΐνη 1
ATP : τριφωσφορική αδενοσίνη
BiPAP : διφασική χορήγηση αέρα με θετική πίεση
BMI : δείκτης μάζας σώματος
BP : αρτηριακή πίεση
BPI : δείκτης αρτηριακής πίεσης
CD64 : υποδοχείς που αναγνωρίζουν IgG και συμμετέχουν στη φλεγμονή
CDC-11 : υποδοχέας ICAM-1
CPAP : χορήγηση αέρα με συνεχή θετική πίεση
CRP : C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT : αξονική τομογραφία
DAG : διακυλογλυκερόλη
DNA : δεοξυ-ριβονουκλεϊκό οξύ
ECG : ηλεκτροκαρδιογράφημα
ECHO : υπερηχοκαρδιογράφημα
eNOS : ενδοθηλιακή συνθάση NO
FADH : φλαβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
FFA : ελεύθερα λιπαρά οξέα
G-6-PD : 6 διφωσφορική γλυκόζη
GAPDH : φωσφορική αφυδρογονάση της γλυκεραλδεύδης
GH : αυξητική ορμόνη
GLUT : μεταφορέας γλυκόζης
GSH : ανηγμένη γλουταθειόνη
GSSG : οξειδωμένη γλουταθειόνη
HIF-1 : παράγοντας επαγόμενος από την υποξία

H₂O₂ : υπεροξειδίο του υδρογόνου
H/R : υποξία/επαναιμάτωση
ICAM-1 : μόριο ενδοκυττάριας προσκόλλησης
iNOS : επαγόμενη συνθάση NO
IR : υποδοχέας ινσουλίνης
Kg : κιλά
LDL : χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
LOX-1 : υποδοχέας oxLDL
m : μέτρα
MAPK : ενεργοποιημένη από μιτογόνα φωσφορική κινάση
mm : χιλιοστόμετρα
MRI : μαγνητική τομογραφία
MSLT : τεστ εξέτασης για υπνηλία
NADPH : νικοτινική αδενική δινουκλεοτιδική φωσφοϋδρογενάση
NADH : νικοτινική αδενική δινουκλεοτιδική υδρογενάση
nCPAP : ρινική χορήγηση αέρα με συνεχή θετική πίεση
NF-κB : πυρηνικός παράγοντας κB
nNOS : νευρωνική συνθάση NO
NO : μονοξειδίο του αζώτου
NO₂⁻ : νιτρώδη
NO₃⁻ : νιτρικά
NOx : μεταβολίτες NO
NREM : χωρίς γρήγορες κινήσεις οφθαλμών
OH⁻ : ρίζα υδροξυλίου
OS : οξειδωτικό stress
OSA : σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
oxLDL : οξειδωμένη LDL
Pcrit : κριτική πίεση σύμπτωσης τοιχωμάτων αεραγωγού
PDGF : αυξητικός παράγων αιμοπεταλίων
PKC : πρωτεϊνική κινάση C
POX : οξειδωτικές ουσίες
PSG : πολυπαραγοντική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου
RAGE : υποδοχέας AGE
REM : γρήγορες κινήσεις οφθαλμών
RNA : ριβονουκλεϊκό οξύ
RNS : ελεύθερες ρίζες αζώτου
ROS : ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
SAPK : πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από το stress
SDB : διαταραχές αναπνοής στον ύπνο
SOD : δισμουτάση του υπεροξειδίου
SPO₂ : κορεσμός οξυγόνου
SWS : ύπνος βραδένων κυμάτων
TNF-a : παράγοντας νέκρωσης όγκων
UPPP : σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική
VCAM-1 : μόριο ενδοκυττάριας προσκόλλησης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carskadon MA, Dement WC: Norman human sleep: An overview in Kryger MH, Roth T and Dement WC (eds): *Principles and practice of Sleep Medicine ed2. Philadelphia, WB Saunders CO 1994.*
2. Nelson *Παιδιατρική, 15th ed, 1996, τόμος 1, κεφάλαιο 16, σελ 64.*
3. Woodson BT, Ledereich PS, Strollo P: Obstructive sleep apnea syndrome: Diagnosis and treatment. *SIPAC, American Academy of Otolaryngology -Head and Neck Surgery 1996.*
4. Σταυριανουδάκης ΕΑ. Επεισοδικά φαινόμενα καθ' ύπνου. *Ιατρ Επιθ Εν Δυναμ 1971;5:179-89.*
5. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet 2004;364:1959-73.*
6. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness. *J Fam Pract 2008;57:3-8.*
7. Roth T, Rohers TA. Etiologies and sequelae of excessive sleepiness. *Clin Ther 1997;18:562-76.*
8. Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Mayo Clinic Proc 1957;32:320-8.*
9. Dogramji PP, Lieberman JA 3rd, Gordon ML. Stay awake! Understanding, diagnosing, and successfully managing narcolepsy. *J Fam Pract 2007;56:9-16.*
10. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med 1996;153:866-78.*
11. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung 1981;159:275-87.*
12. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr 1982;100:31-40.*
13. Thorpy MC. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, MN, *American Association of Sleep Disorders Associations 1990.*
14. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics 1996;98:871-82.*
15. Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick club, 1836.
16. Hill W. On some causes of backwardness and stupidity in children. *Br Med J 1889;II:711-2.*
17. Osler W. Chronic tonsillitis. In The Principles and Practice of Medicine. *New York:Appleton and Co 1892.*
18. Spector S, Bautista AG. Respiratory obstruction caused by acute tonsillitis and acute adenoiditis. *NY State J Med 1956;56:A2118.*
19. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure. *N Engl J Med 1967;277:506-11.*
20. Noonan J. Reversible cor pulmonale due to hypertrophied tonsils and adenoids: studies in two cases. *Circulation 1965;32:A164.*
21. Menashe V, Farrehi F, Miller M. Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction. *J Pediatr 1965;67:198-202.*
22. Jaffee IS. Adenotonsillectomy as the treatment of serious medical conditions: five case reports. *Laryngoscope 1974;84:1135-41.*
23. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics 1976;58:23-30.*
24. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP, Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics 1983;71:737-42.*

25. 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.
26. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:704-12.
27. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:242-52.
28. 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.
29. Ahlqvist-Rastad J, Hultcrantz E, Svanholm H. Children with tonsillar obstruction: indications for and efficacy of tonsillectomy. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:831-5.
30. Swift AC. Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1988;102:419-22.
31. Hultcrantz E, Lofstarnd TB, Ahlqvist RJ. The epidemiology of sleep related breathing disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;6:63-6.
32. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D, Gomes A, Pissarra C, Ce'sar H, et al. Snoring in Portuguese primary schoolchildren. *Pediatrics* 2000;106. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/5/e64>.
33. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner J, Raffield TJ, et al. Sleep and neurobehavioral characteristics in 5-7-year-old hyperactive children. *Pediatrics* 2003;111:554-63.
34. Urschitz MS, Guenther A, Eitner S, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Ipsiroglu OS, et al. Risk factors and natural history of habitual snoring. *Chest* 2004;126:790-800.
35. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleepdisordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126:19-24.
36. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:499-509.
37. 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.
38. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep* 2004;27:87-94.
39. Schechter MS. Section on pediatric pulmonology, subcommittee on obstructive sleep apnea syndrome. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructivesleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:A69.
40. Tang JP, Rosen CL, Larkin EK, DiFiore JM, Arnold JL, Surovec SA, et al. Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition. *Sleep* 2002;25:72-9.
41. 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;108:610-8.
42. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 1993;68:360-6.
43. 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;107:963-6.

44. Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, Marazzini C, Hensley M, Veglia F, et al. Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community. *J Pediatr* 2003;142:377-82.
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;159:1527-32.
46. 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.
47. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:722-6.
48. 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.
49. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. *Εγχειρίδιο Ανατομικής του ανθρώπου*. 1984;2:196-7.
50. Δανιηλίδης Ι, editor. *Κλινική ωτορινολαρυγγολογία και στοιχεία χειρουργικής κεφαλής και τραχήλου*. 1η ed 2002.
51. Nelson *Παιδιατρική*, 15th ed, 1996, τόμος 1, κεφ 116, σελ 887-98.
52. Σκεύας Α, editor. *Επίτομη ωτορινολαρυγγολογία*. 3η ed 2002.
53. Van de Graaff WB, Mitra J, Strohl KP, Salamone J, Cherniack NS. Respiratory activity and reflexes of hyoid muscles in the dog. *Fed Proc* 1982;41:A1507.
54. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-8.
55. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 1979;46:772-9.
56. 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.
57. Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988;64:535-42.
58. 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;111:170-3.
59. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:757-62.
60. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:222-7.
61. Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, Davies MJ. The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:139-45.
62. Fisher L, Ghaffari G, Davies M, Craig T. Effects of poor sleep in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:11-16.
63. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, Loughlin GM, Smith PL, Schwartz AR. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1994;77:918-24.
64. Hudge DW, Hendricks C, Dudley A. Alteration in obstructive apnea pattern induced by changes in oxygen- and carbon-dioxide-inspired concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:16-19.

65. 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.
66. Schwartz AR, Thut DC, Russ B, Seelagy M, Yuan X, Brower RG, et al. Effect of electrical stimulation of the hypoglossal nerve on airflow mechanics in the isolated upper airway. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1144-50.
67. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571-9.
68. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1880-7.
69. Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:553-60.
70. Marcus CL, Katz ES, Lutz J, Black CA, Galster P, Carson KA. Upper airway dynamic responses in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res* 2005;57:99-107.
71. Marcus CL, Fernandes Do Prado LB, Lutz J, Katz ES, Black CA, Galster P, et al. Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol* 2004;97:98-108.
72. Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:163-7.
73. Longobardo GS, Gothe B, Goldman MD, Cherniack NS. Sleep apnea considered as a control system instability. *Respir Physiol* 1982;50:311-33.
74. 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.
75. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Marcus CL, Keens TG. Maturational differences in step vs. ramp hypoxic and hypercapnic ventilatory responses. *J Appl Physiol* 1994;76:1968-75.
76. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1998;84:1926-36.
77. Marcus CL, Gozal D, Arens R, Basinski DJ, Omlin KJ, Keens TG, et al. Ventilatory responses during wakefulness in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:715-21.
78. Strauss SG, Lynn AM, Bratton SL, Nespeca MK. Ventilatory response to CO₂ in children with obstructive sleep apnea from adenotonsillar hypertrophy. *Anesth Analg* 1999;89:328-32.
79. Fregosi RF, Quan SF, Jackson AC, Kaemingk KL, Morgan WJ, Goodwin JL, et al. Ventilatory drive and the apneahypopnea index in six-to-twelve year old children. *BMC Pulm Med* 2004;4:A4.
80. 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.
81. Schiffman PH, Rubin NK, Dominguez T, Mahboubi S, Udupa JK, O'Donnell AR, et al. Mandibular dimensions in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004;27:959-65.
82. Arens R, McDonough JM, Costarino 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;164:698-703.
83. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Rubin NK, Carroll ME, Pack AI, et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children

- with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:65-70.
84. 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.
 85. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR. How should adenoidal enlargement be measured? A radiological study based on interobserver agreement. *Clin Radiol* 1981;32:337-40.
 86. Guilleminault C, Li KK, Khramtsov A, Pelayo R, Martinez S. Sleep disordered breathing: surgical outcomes in prepubertal children. *Laryngoscope* 2004;114:132-7.
 87. Guilleminault C, Li K, Quo S, Inouye RN. A prospective study on the surgical outcomes of children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:95-100.
 88. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Hernandez ME, Maislin G, Schwab RJ, et al. Linear dimensions of the upper airway structure during development: assessment by magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:117-22.
 89. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittan KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest* 2004;126:13-8.
 90. Forastiere F, Corbo GM, Michelozzi P, Pistelli R, Agabiti N, Brancato G, et al. Effects of environment and passive smoking on the respiratory health of children. *Int J Epidemiol* 1992;21:66-73.
 91. Teculescu DB, Caillier I, Perrin P, Rebstock E, Rauch A. Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:239-44.
 92. Owen GO, Canter RJ, Robinson A. Snoring, apnoea and ENT symptoms in the paediatric community. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21:130-4.
 93. Mitchell EA, Thompson JM. Snoring in the first year of life. *Acta Paediatr* 2003;92:425-9.
 94. Zhang G, Spickett J, Rumchev K, Lee AH, Stick S. Snoring in primary school children and domestic environment: a Perth school based study. *Respir Res* 2004;5:A19.
 95. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:210-6.
 96. Lu LR, Peat JK, Sullivan CE. Snoring in preschool children: prevalence and association with nocturnal cough and asthma. *Chest* 2003;124:587-93.
 97. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, Goldman JL, Kheirandish L, Serpero L, et al. Nerve growth factor/neurokinin receptor expression patterns in adenotonsillar tissue in pediatric obstructive sleep apnea (OSA) may reflect viral pathogenetic mechanisms. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A900.
 98. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1995;105:175-7.
 99. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:541-9.
 100. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1996;106:1018-20.
 101. Rubinstein I. Upper airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1023-4.
 102. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:541-6.
 103. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:364-70.

104. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Anti-inflammatory therapy in residual sleep-disordered breathing following tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Sleep* 2005;28:A75.
105. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:525-30.
106. Weaver T, Maislin G, Smith P, et al: Functional outcomes of sleep questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A748.
107. Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, et al: Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:14-8.
108. Rollheim J, Miljeteig H, Osnes T: Body Mass Index than 28 kg/m² is a predictor of subjective improvement after Laser-assisted Uvulopalatoplasty for snoring: *Laryngoscope* 1999;109:411-4.
109. Shepard JW, Geftter WB, Guillemainault C, et al: Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14:361-71.
110. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-6.
111. Trakada G, Mnangos M, Spiropoulos K. Mechanisms of endothelin-1 elevation in chronic obstructive pulmonary disease patients with nocturnal oxyhaemoglobin desaturation. *Respiration* 2001;68:134-9.
112. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, et al: Pharyngeal size in snorers, non-snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:211-5.
113. Friedman M, Tanyeri H, La Rossa M, Landsberg R, Vaidyanathar K, Pieri S, Caldarelli D: Clinical predictors of Obstructive Sleep apnea. *Laryngoscope* 1999;109:1901-7.
114. Mc Guirt WF, Johnson JT, Sanders MH: previous tonsillectomy as prognostic indicator for success of uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1986;96:1236-8.
115. Riley RW, Guillemainault C, Powell N, Simmons FB. Palatopharyngoplasty failure, cephalometric roentgenograms, and obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:240-3.
116. Fairbanks DNF: Snoring: Surgical vs nonsurgical management. *Laryngoscope* 1984;94:1188-92.
117. Schwab RJ, Goldberg AN: Upper Airway Assessment: Radiographic and other Imaging Techniques. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1998;31:931-67.
118. Fairbanks DNF, Fujita S: Snoring and obstructive sleep apnea. *Raven Press New York* 1994.
119. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA: Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;33:347-50.
120. Rundell OH, Jones RK: Polysomnography methods and interpretations in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1988;98:641-7.
121. D'Andrea LA. Diagnostic studies in the assessment of pediatric sleep-disordered breathing: techniques and indications. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:169-86.
122. Whiteford L, Fleming P, Henderson AJ. Who should have a sleep study for sleep related breathing disorders? *Arch Dis Child* 2004;89:851-5.
123. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Parthasarathy S, Somers VK, Strohl KP, Sulit LG, Gozal D, Wise MS, Quan SF. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med* 2007;3:169-200.
124. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1235-9.

125. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1381-7.
126. Kahn A, Dan B, Groswasser J, Franco P, Sottiaux M. Normal sleep architecture in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:184-97.
127. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004;125:872-8.
128. Crowell DH, Kulp TD, Kapuniai LE, Hunt CE, Brooks LJ, Weese-Mayer DE, et al. Infant polysomnography: reliability and validity of infant arousal assessment. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:469-83.
129. Morielli A, Desjardins D, Brouillette RT. Transcutaneous and end-tidal carbon dioxide pressures should be measured during pediatric polysomnography. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1599-604.
130. Quan SF, Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Enright PL, Rosen GM, et al. Sleep architecture in normal Caucasian and Hispanic children aged 6-11 years recorded during unattended home polysomnography: experience from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study (TuCASA). *Sleep Med* 2003;4:13-19.
131. Stores G, Crawford C. Arousal norms for children age 5-16 years based on home polysomnography. *Technol Health Care* 2000;8:285-90.
132. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:22-30.
133. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin* 2007;2:433-44.
134. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007;116:2307-14.
135. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakyntinos E, Gourgoulianis K. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006;130:1377-84.
136. Rosen CL. Clinical features of obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in otherwise healthy children. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:403-9.
137. McNamara F, Sullivan CE. Effects of nasal CPAP therapy on respiratory and spontaneous arousals in infants with OSA. *J Appl Physiol* 1999;87:889-96.
138. McNamara F, Lijowska AS, Thach BT. Spontaneous arousal activity in infants during NREM and REM sleep. *J Physiol* 2002;538:263-9.
139. 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.
140. Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology* 1994;31:182-8.
141. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966;152:604-19.
142. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:682-6.
143. Gozal D, Wang M, Pope DW. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2001;108:693-7.
144. Tauman R, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Sleep pressure score: a new index of sleep disruption in snoring children. *Sleep* 2004;27:274-8.
145. O'Brien LM, Tauman R, Gozal D. Sleep pressure correlates of cognitive and behavioral morbidity in snoring children. *Sleep* 2004;27:279-82.

146. Tauman R, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Peripheral arterial tonometry events and EEG arousals in children. *Sleep* 2004;27:502-6.
147. Katz ES, Lutz J, Black C, Marcus CL. Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res* 2003;53:580-8.
148. Bandla HPR, Gozal D. Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:359-65.
149. Pang K, Terris D. Screening for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Am J Otolaryngol* 2006;27:112-8.
150. de Chazal P, Penzel T, Heneghan C. Automated detection of obstructive sleep apnea at different time scales using electrocardiogram. *Physiol Meas* 2004;25:967-83.
151. Shouldice RB, O'Brien LM, O'Brien C, et al. Detection of obstructive sleep apnea in pediatric subjects using surface lead electrocardiogram features. *Sleep* 2004;27:784-92.
152. de Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, et al. Automated processing of the single lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003;50:686-96.
153. Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol* 2001;112:984-91.
154. Kirk VG, Bohn SG, Flemons W, et al. Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children. *Chest* 2003;124:1702-8.
155. 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;125:556-62.
156. Bland RM, Bulgarelli S, Ventham JC, Jackson D, Reilly JJ, Paton JY. Total energy expenditure in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2001;18:164-9.
157. Waters KA, Kirjavainen T, Jimenez M, Cowell CT, Sillence DO, Sullivan CE. Overnight growth hormone secretion in achondroplasia: deconvolution analysis, correlation with sleep state, and changes after treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 1996;39:547-53.
158. 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.
159. 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;153:33-7.
160. Shiomi T, Guillemineault C, Stoohs R, Schnittger I. Obstructed breathing in children during sleep monitored by echocardiography. *Acta Paediatr* 1993;82:863-71.
161. Amin RS, Daniels S, Kimball T, Willging P, Cotton R. Echocardiographic changes in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2000;23:A99.
162. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:139-43.
163. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1395-9.
164. Fletcher EC, Bao G. Effect of episodic eucapnic and hypocapnic hypoxia on systemic blood pressure in hypertension-prone rats. *J Appl Physiol* 1996;81:2088-94.

165. Aljadeff G, Gozal D, Schechtman VL, Burrell B, Harper RM, Ward SL. Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1997;20:151-7.
166. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, Pratt J, Akselrod S. Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 1999;9:345-51.
167. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1098-103.
168. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:950-6.
169. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Tucson children's assessment of sleep apnea study. 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;157:901-4.
170. Tahawi Z, Orolinova N, Joshua IG, Bader M, Fletcher EC. Altered vascular reactivity in arterioles of chronic intermittent hypoxic rats. *J Appl Physiol* 2001;90:2007-13.
171. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001;119:1085-91.
172. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2005;95:801-4.
173. Soukhova GK, Roberts AM, Lipton AJ, Gozal E, Gozal D. Early postnatal exposure to intermittent hypoxia attenuates baroreflex sensitivity in adult rats. *Sleep* 2002;25:A335.
174. Weissbluth M, Davis A, Poncher J, Reiff J. Signs of airway obstruction during sleep and behavioral, developmental and academic problems. *Dev Behav Pediatr* 1983;4:119-21.
175. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102:616-20.
176. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr* 1996;155:56-62.
177. Urschitz MS, Eitner S, Guenther A, Eggebrecht E, Wolff J, Urschitz-Duprat PM, et al. Habitual snoring, intermittent hypoxia, and impaired behavior in primary school children. *Pediatrics* 2004;114:1041-8.
178. Chervin R, Dillon J, Bassetti C, Ganoczy D, Pituch K. Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep* 1997;20:1185-92.
179. Rosen CL, Storfer-Isser A, Taylor HG, Kirchner HL, Emancipator JL, Redline S. Increased behavioral morbidity in school-aged children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114:1640-8.
180. 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;139:165-71.
181. Owens J, Opipari L, Nobile C, Spirito A. Sleep and daytime behavior in children with obstructive sleep apnea and behavioral sleep disorders. *Pediatrics* 1998;102:1174-8.
182. LeBourgeois MK, Avis K, Mixon M, Olmi J, Harsh J. Snoring, sleep quality, and sleepiness across attention-deficit/-hyperactivity disorder subtypes. *Sleep* 2004;27:520-5.

183. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114:768–75.
184. Montgomery-Downs HE, Jones VF, Molfese V, Gozal D. Snoring in preschoolers: potential associations with sleepiness, ethnicity, and learning. *Clin Pediatr* 2003;42:719–26.
185. Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, Mulvaney SA, Martinez F, Enright PL, et al. Learning in children and sleep disordered breathing: findings of the Tucson children's assessment of sleep apnea (tuCASA) prospective cohort study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:1016–26.
186. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, Lesko SM, Heeren TC, Weese-Mayer DE, et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics* 2003;112:870–7.
187. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Smith NH, McNally N, et al. Neurobehavioral correlates of sleep disordered breathing in children. *J Sleep Res* 2004;13:165–72.
188. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004;114:44–9.
189. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway dysfunction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002;11:1–16.
190. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics* 2004;114:805–16.
191. Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, Leiberman A, Friger M, Tarasiuk A, et al. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003;26:999–1005.
192. Avior G, Fishman G, Leor A, Sivan Y, Kaysar N, Derowe A. The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on inattention and impulsivity as measured by the test of variables of attention (TOVA) in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:367–71.
193. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. Changes in cognitive functions, sleep, and breathing characteristics following adenotonsillectomy in at-risk preschool children with obstructive sleep apnea. *Eur J Respir Dis* 2005;25:336–42.
194. Gozal D, Pope Jr DW. Snoring during early childhood and academic performance at ages 13–14 years. *Pediatrics* 2001;107:1394–9.
195. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci* 2001;21:2442–50.
196. Gozal E, Row BW, Schurr A, Gozal D. Developmental differences in cortical and hippocampal vulnerability to intermittent hypoxia in the rat. *Neurosci Lett* 2001;305:197–201.
197. Row BW, Kheirandish L, Neville JJ, Gozal D. Impaired spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatr Res* 2002;52:449–53.
198. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:253–7.
199. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex—a hypothetical review. *Sleep Med Rev* 2007;11:47–58.

200. Morse CA, Quan SF, May MZ. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:761-8.
201. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163:41-5.
202. Friedlander SL, Larkin EK, Rosen CL, Palermo TM, Redline S. Decreased quality of life associated with obesity in schoolaged children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1206-11.
203. Rosen CL, Palermo TM, Larkin EK, Redline S. Health-related quality of life and sleep-disordered breathing in children. *Sleep* 2002;25:657-66.
204. Crabtree V, Varni JW, Gozal D. Quality of life and depressive symptoms in children with suspected sleepdisordered breathing. *Sleep* 2004;27:1131-8.
205. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003;142:515-8.
206. Reuveni H, Simon T, Tal A, Elhayany A, Tarasiuk A. Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;110:68-72.
207. Tarasiuk A, Simon T, Tal A, Reuveni H. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. *Pediatrics* 2004;113:351-6.
208. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001;138:838-44.
209. 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;117:61-6.
210. Munch EP, Weeke B, Johansson SA. The effect of budesonide on nasal allergen challenge in patients with seasonal rhinitis and on nasal peak flow in healthy volunteers. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:176-84.
211. Pipkorn U, Enerback L. Nasal mucosal mast cells and histamine in hay fever. Effect of topical glucocorticoid treatment. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;84:123-8.
212. Pipkorn U, Andersson P. Budesonide and nasal mucosal histamine content and anti-IgE induced histamine release. *Allergy* 1982;37:591-5.
213. Pipkorn U. The effect of budesonide on the immediate reaction to allergen challenge - a rhinomanometric study. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:185-91.
214. Svensson C, Klementsson H, Andersson M, Pipkorn U, Alkner U, Persson CG. Glucocorticoid-induced attenuation of mucosal exudation of fibrinogen and bradykinins in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1994;49:177-83.
215. Klementsson H, Svensson C, Andersson M, Venge P, Pipkorn U, Persson CG. Eosinophils, secretory responsiveness and glucocorticoid-induced effects on the nasal mucosa during a weak pollen season. *Clin Exp Allergy* 1991;21:705-10.
216. Schimmer B, Parker K. Adrenocortical steroids and their analogues. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics* 2001.
217. Kirk V, Kahn A, Brouillette RT. Diagnostic approach to obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med Rev* 1998;2:255-69.
218. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Apostolidis TI, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Obesity and persisting sleep apnea after adenotonsillectomy in greek children. *Chest* 2008;134:1149-55.

219. Rosen CL, Morton S, Larkin E, Aylor J, Clark K, O'Malla B, et al. Persistence of sleep disordered breathing in children post-tonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A184.
220. 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;93:784-8.
221. Galvis AG. Pulmonary edema complicating relief of upper airway obstruction. *Am J Emerg Med* 1987;5:294-7.
222. Rowe LD. Tonsils and adenoids: when is surgery indicated? *Common Problems of the Head and Neck. Philadelphia: WB Saunders* 1995;107-9.
223. McColley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:940-3.
224. Williams EF, 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:509-16.
225. Ruboyianes JM, Cruz RM. Pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J* 1996;75:430-3.
226. McGowan FX, Kenna MA, Fleming JA, O'Connor T. Adenotonsillectomy for upper airway obstruction carries increased risk in children with a history of prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:222-6.
227. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
228. Tauman R, Gulliver TE, Krishna J, et al. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. *J Pediatr* 2006;149:803-8.
229. Shine NP, Coates HL, Lannigan FJ. Obstructive sleep apnea, morbid obesity, and adenotonsillar surgery: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1475-82.
230. Cohen SR, Simms C, Burstein FD, Thomsen J. Alternatives to tracheostomy in infants and children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr Surg* 1999;34:182-6.
231. Rains JC. Treatment of obstructive sleep apnea in pediatric patients. Behavioral intervention for compliance with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Pediatr (Phila)* 1995;34:535-41.
232. Marcus CL, Ward SL, Mallory GB, Rosen CL, Beckerman RC, Weese-Mayer DE, et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995;127:88-94.
233. 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;152:780-5.
234. 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;117:1608-12.
235. Guilleminault C, Pelayo R, Clerk A, Leger D, Bocian RC. Home nasal continuous positive airway pressure in infants with sleep-disordered breathing. *J Pediatr* 1995;127:905-12.
236. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999;116:10-6.
237. Li KK, Riley RW, Guilleminault C. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia. *Chest* 2000;117:916-8.
238. Aljadeff G, Gozal D, Bailey-Wahl SL, Burrell B, Keens TG, Ward SL. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:51-5.

239. Marcus CL, Carroll JL, Bamford O, Pyzik P, Loughlin GM. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1297-301.
240. Scrima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA: Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and mechanism of action. *Sleep* 1982;15:318-28.
241. Taasan VC, Block AJ, Boyson PG, Wynne JW: Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981;71:240-5.
242. Issa FG, Sullivan CE: Alcohol, snoring and sleep apnea. *J. Neurol. Neurosurg Phychiatry* 1982;45:353-9.
243. Bohora M, Shields GI, Knuth SL, Bartlett D, St. John WM: Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:156-61.
244. Issa FG, Sullivan CE: Upper airway closing pressures in snorers. *J Appl Physiol* 1984;57:528-35.
245. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr: Selective reduction of genioglossal activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Resp. Dis.* 1984;129:247-50.
246. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical method. *Free Radic Biol Med* 1999;27:1173-81.
247. Dean, RT, Fu S, Stoker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324:1-18.
248. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica chimica acta* 2001;306:1-17.
249. Halliwell B, Gutteridge JMC. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med* 1995;18:125-6.
250. Stadtman ER. Oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins by radiolysis and by metal-catalyzed reactions. *Annu Rev Biochem* 1993;62:797- 821.
251. Gutteridge JMC, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;899:136-47.
252. Berger Mette M. Can oxidative damage be treated nutritionally. *Clinical Nutrition* 2005;24:127-83.
253. Cathcart R, Schweirs E, Saul RL, Ames BN. Thymine glycol and thymidine glycol in human and rat urine- a possible assay for oxidative DNA damage. *Proceedings of the National Academy of sciences of the USA* 1984;8:5633-7.
254. Halliwell B, Aruoma, OI. DNA damage and free radicals. *Eliss Horwood, London* 1993.
255. Demple B, Harrison L. Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology. *Annual review of biochemistry.* 1994;63:915-48.
256. Morrissey PA, O'Brien NM. Dietary Antioxidants in Health and Disease. *Int Dairy journal* 1998;8:463-72.
257. Halliwell B, Gutteridge J. Free radicals in biology and medicine. *Oxford Univ Press, NY* 1999.
258. Ochi H, Cutler RG. Use of oxidative stress diagnostic plot as a health indicator for assessing oxidative stress and its control in humans. *United States Patent* 2003, No:US 6569683 B1.
259. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003;9:169-76.
260. King GL, Loeken MR. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol* 2004;122:333-8.
261. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common

- soil hypothesis revisited. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2004;24:816–23.
262. Bonnefont-Rousselot, D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:561–8.
263. Miele C, Paturzo F, Teperino R, Sakane F, Fiory F, Oriente F, Ungaro P, Valentino R, Beguinot F, Formisano P. Glucose regulates diacylglycerol intracellular levels and protein kinase C activity by modulating diacylglycerol kinase subcellular localization. *J Biol Chem* 2007;282:31835–43.
264. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* 1994;43:1122–9.
265. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49:1939–45.
266. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S-I, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes H-P, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787–90.
267. Kanji MI, Toews ML, Carper WR. A kinetic study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *J Biol Chem* 1976;251:2258–62.
268. Kikkawa R, Shigeta Y. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity. Glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes* 1996;45:S84–6.
269. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. I. basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912–16.
270. Basta G, Schmidt A M, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582–92.
271. Schmidt A M, Hori O, Chen JX, Li J F, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan S D, Brett J, Stern D. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice: a potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995;96:1395–403.
272. Ramana KV, Chandra D, Srivastava S, Bhatnagar A, Srivastava SK. Nitric oxide regulates the polyol pathway of glucose metabolism in vascular smooth muscle cells. *FASEB J* 2003;17:417–25.
273. Morre DM, Lenaz G, Morre D J. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging. *J Exp Biol* 2000;203:1513–21.
274. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001;276:25096–100.
275. Wojtczak L, Schonfeld P. Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1993;1183:41–57.
276. Toborek M, Hennig B. Fatty acid-mediated effects on the glutathione redox cycle in cultured endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 1994;59:60–5.
277. Toborek M, Lee YW, Garrido R, Kaiser S, Hennig B. Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2002;75:119–25.

278. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, Ares MP, Banfi C, Calara F, Hamsten A, Eriksson P, Nilsson J. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor- κ B in endothelial cells. *Circ Res* 1999;84:1085–94.
279. Coudronniere N, Villalba M, Englund N, Altman A. NF- κ B activation induced by T cell receptor/CD28 costimulation is mediated by protein kinase C- θ . *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:3394–99.
280. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, Zick Y. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997;272:29911–18.
281. Paz K, Voliovitch H, Hadari YR, Roberts CT, LeRoith D, Zick Y. Interaction between the insulin receptor and its downstream effectors. Use of individually expressed receptor domains for structure function analysis. *J Biol Chem* 1996;271:6998–7003.
282. Birnbaum MJ. Turning down insulin signaling. *J Clin Invest* 2001;108:655-9.
283. Tirosh A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem* 1999;274:10595–602.
284. Guillam MT, Dupraz P, Thorens B. Glucose uptake, utilization, and signaling in GLUT2-null islets. *Diabetes* 2000;49:1485–9.
285. Bedoya FJ, Wilson JM, Ghosh AK, Finegold D, Matschinsky FM. The glucokinase glucose sensor in human pancreatic islet tissue. *Diabetes* 1986;35:61–67.
286. Meglasson MD, Matschinsky FM. Pancreatic islet glucose metabolism and regulation of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 1986;2:163–214.
287. Maechler P, Jornot L, Wollheim CB. Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic β cells. *J Biol Chem* 1999;274:27905–13.
288. Laybutt DR, Kaneto H, Hasenkamp W, Grey S, Jonas JC, Sgroi DC, Groff A, Ferran C, Bonner-Weir S, Sharma A, Weir GC. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to β -cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes* 2002;51:413–23.
289. Cardozo AK, Heimberg H, Heremans Y, Leeman R, Kutlu B, Kruhoffer M, Orntoft T, Eizirik DL. A comprehensive analysis of cytokine-induced and nuclear factor- κ B-dependent genes in primary rat pancreatic β -cells. *J Biol Chem* 2001;276:48879–86.
290. Robertson RP, Harmon JS, Tanaka Y, Sacchi G, Tran PO, Gleason CE, Poynter V. Glucose toxicity of the β -cell: cellular and molecular mechanisms. *In: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. 2000.*
291. Poynter V, Robertson RP. Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002;143:339–42.
292. Hotta M, Yamato E, Miyazaki JI. Oxidative stress and pancreatic β -cell destruction in insulin-dependent diabetes mellitus. *In: Packer L, Rosen P, Tritschler H, King GL, Azzi A, eds. Antioxidants and diabetes management. New York: Marcel Dekker 2000.*
293. Evans J L., Goldfine I D., Maddux B A., Grodsky G M. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews* 2002;23:599–622.
294. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2003. *Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention 2004.*

295. Jay D, Hitomi H, Griendling K K. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med* 2006;**40**:183–92.
296. O'Donnell R W, Johnson D K, Ziegler L M, DiMattina A J, Stone R I, Holland J A. Endothelial NADPH oxidase: mechanism of activation by low-density lipoprotein. *J Endothelial Cell Res* 2003;**10**:291–7.
297. Li L, Sawamura T, Renier G. Glucose enhances endothelial LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced human monocyte adhesion to endothelium. *Diabetes* 2003;**52**:1843–50.
298. Takaishi H, Taniguchi T, Takahashi A, Ishikawa Y, Yokoyama M. High glucose accelerates MCP-1 production via p38 MAPK in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;**305**:122–8.
299. Glass C K and Witztum J L. Atherosclerosis: *The Road Ahead Cell* 2001;**104**:503–16.
300. Hansson, G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;**8**:301–11.
301. Veasey SC, Davis C, Zhan G, Hsu YJ, Fenik P, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep–wake brain regions. *Sleep* 2004;**27**:194–201.
302. Gozal E, Gozal D, Pierce WM, Thongboonkerd V, Scherzer JA, Sachleben Jr LR, et al. Proteomic analysis of CA1 and CA3 regions of rat hippocampus and differential susceptibility to intermittent hypoxia. *J Neurochem* 2002;**83**:331–45.
303. Li RC, Row BW, Gozal E, Kheirandish L, Brittan KR, Guo SZ, et al. Role of cyclooxygenase 2 in intermittent hypoxia induced learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:469–75.
304. Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004;**126**:313–23.
305. Row BW, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidant stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1548–53.
306. Goldbart A, Row BW, Kheirandish L, Schurr A, Gozal E, Guo SZ, et al. Intermittent hypoxic exposure during sleep induces changes in CREB activity in the rat CA1 hippocampal region: water maze performance correlates. *Neuroscience* 2003;**122**:585–90.
307. Goldbart A, Cheng Z, Brittan KR, Gozal D. Intermittent hypoxia induces time-dependent changes in Akt signalling pathway in the hippocampal CA1 region of the rat. *Neurobiol Dis* 2003;**14**:440–6.
308. Row BW, Kheirandish L, Li RC, Hardie M, Bazan NG, Gozal D. Platelet-activating factor receptor deficient mice are protected from experimental sleep apnea induced spatial learning deficits. *J Neurochem* 2004;**89**:189–96.
309. Zhan G, Fenik P, Pratico D, Veasey SC. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;**171**:1414–20.
310. Li RC, Row BW, Kheirandish L, Brittan KR, Gozal E, Guo SZ, et al. Nitric oxide synthase and intermittent hypoxia induced spatial learning deficits in the rat. *Neurobiol Dis* 2004;**17**:44–53.
311. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;**122**:1162–7.
312. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;**105**:2462–4.

313. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, 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;107:1129–34.
314. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein in children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;113:564–9.
315. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-Reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:1507–11.
316. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151–8.
317. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4409–13.
318. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119–26.
319. Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, Lavie L. Activated CD8T lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005;25:820–8.
320. Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, Obara N, Suzuki N, Yamamoto M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respiration* 2004;71:24–9.
321. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123–8.
322. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35–51.
323. Ozturk L, Mansour B, Yuksel M, Yalcin AS, Celikoglu F, Gokhan N. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep-apnea patients. *Clin Chim Acta* 2003;332:83–8.
324. Wali SO, Bahammam AS, Massaeli H, Pierce GN, Iliskovic N, Singal PK, et al. Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1998;21:290–6.
325. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:644–77.
326. 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;165:934–9.
327. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer 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;162:566–70.
328. Row BW, Kheirandish L, Goldbart AD, Wang Y, Gozal D. Susceptibility to chronic intermittent hypoxia (IH)-induced spatial learning deficits is enhanced following high fat/refined carbohydrate diet in the rat. *Sleep* 2004;27:A27.
329. Row BW, Wang Y, Gozal D. Intermittent hypoxia-induced spatial learning deficits are prevented by regular physical activity. *Soc Neurosci Abstracts* 2004.
330. Row BW, Goldbart A, Gozal E, Gozal D. Spatial pre-training attenuates hippocampal impairments in rats exposed to intermittent hypoxia. *Neurosci Lett* 2003;339:67–71.
331. Mosconi L, Herholz K, Prohovnik I, Nacmias B, De Cristofaro MT, Fayyaz M, et al. Metabolic interaction between ApoE genotype and onset age in

- Alzheimer's disease: implications for brain reserve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:15-23.**
332. Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA* 2001;285:2888-90.
 333. Saarelainen S, Lehtimaki T, Kallonen E, Laasonen K, Poussa T, Nieminen MM. No relation between apolipoprotein E alleles and obstructive sleep apnea. *Clin Genet* 1998;53:147-8.
 334. Kheirandish L, Gozal D, Bhatnagar A, Row BW. Increased vulnerability to chronic intermittent hypoxia (CIH)-induced spatial learning deficits in apolipoprotein E-deficient mice. *Sleep* 2004 [Abstract].
 335. Dureanteau J, Chandel NS, Kulisz A et al. Intracellular signaling by Reactive Oxygen Species during hypoxia in Cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998;273:11619-24.
 336. Bouaziz N, Redon M, Quere L, Remacle J, Michiels C. Mitochondrial respiratory chain as a new target for antiischemic molecules. *Eur J Pharmacol* 2002;441:35-45.
 337. Sanders SP, Zweier JL, Kuppasamy P et al. Hyperoxic sheep pulmonary microvascular endothelial cells generate free radicals via mitochondrial electron transport. *J Clin Invest* 1993;91:46-52.
 338. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E et al. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11715-20.
 339. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000;109:33-44.
 340. Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol* 1994;266:2568-72.
 341. Rajogopalan S, Kurz S, Munzel T et al. Angiotensin II mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
 342. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494-501.
 343. 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;17:728-32.
 344. Marshall C, Mamary AJ, Verhoeven AJ, Marshall BE. Pulmonary artery NADPH-oxidase is activated in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1996;15:633-44.
 345. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999;34:309-14.
 346. Fletcher EC. Physiological and genomic consequences of intermittent hypoxia. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 2001;90:1600-5.
 347. Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the rennin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 2002;92:627-33.
 348. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108:652-9.
 349. McCord MJ. Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. *New Engl J Med* 1985;312:159-63.
 350. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea (Supplement: 2. Natural History of Sleep Apnea). *Sleep* 1993;16:15-22.
 351. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:4695-9.

352. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. **Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury.** *Circ Res* 1989;65:607-22.
353. Villari B, Ambrosio G, Golino P et al. The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts. *Am Heart J* 1993;125:11-23.
354. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB et al. Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ Res* 1984;54:277-85.
355. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265-9.
356. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-6.
357. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78:915-8.
358. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, Thunnissen FB, Farver C, Thomassen MJ, Kavuru M, Hammel J, Abu-Soud HM, Erzurum SC. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2622-7.
359. Guo FH, Comhair SA, Zheng S, Dweik RA, Eissa NT, Thomassen MJ, Calhoun W, Erzurum SC. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and posttranslational regulation of NO synthesis. *J Immunol* 2000;164:5970-80.
360. Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003;58:175-82.
361. Khatri SB, Hammel J, Kavuru MS, Erzurum SC, Dweik RA. Temporal association of nitric oxide levels and airflow in asthma after whole lung allergen challenge. *J Appl Physiol* 2003;95:436-40.
362. Khatri SB, Ozkan M, McCarthy K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Erzurum SC. Alterations in exhaled gas profile during allergen induced asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1844-8.
363. Reid DW, Johns DP, Feltis B, Ward C, Walters EH. Exhaled nitric oxide continues to reflect airway hyperresponsiveness and disease activity in inhaled corticosteroid-treated adult asthmatic patients. *Respirology* 2003;8:479-86.
364. De Sanctis GT, MacLean JA, Hamada K, Mehta S, Scott JA, Jiao A, Yandava CN, Kobzik L, Wolyniec WW, Fabian AJ, et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *J Exp Med* 1999;189:1621-30.
365. Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, Legg J, Moeller A, Stick S. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004;59:757-60.
366. Guo FH, De Raeve HR, Rice TW, Stuehr DJ, Thunnissen FB, Erzurum SC. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7809-13.
367. Guo FH, Erzurum SC. Characterization of inducible nitric oxide synthase expression in human airway epithelium. *Environ Health Perspect* 1998;106:1119-24.
368. Dweik RA, Erzurum SC. Regulation of nitric oxide (NO) synthases and gas phase NO by oxygen. In: Marczin N, Kharitonov SA, Yacoub MH, Barnes PJ, editors. *Disease markers in exhaled breath (lung biology in health and disease)*. New York: Marcel Dekker, Inc 2003.

369. Hansel TT, Kharitonov SA, Donnelly LE, Erin EM, Currie MG, Moore WM, Manning PT, Recker DP, Barnes PJ. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics. *FASEB J* 2003;17:1298-300.
370. Rairigh RL, Storme L, Parker TA et al. Role of neuronal nitric oxide synthase in regulation of vascular and ductus arteriosus tone in the ovine fetus. *Am Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:105-10.
371. Rairigh RL, Le Cras TD, Ivy DD et al. Role of inducible nitric oxide synthase in regulation of pulmonary vascular tone in the late gestation ovine fetus. *J Clin Invest* 1998;101:15-21.
372. Piacentini L, Karliner JS. Altered gene expression during hypoxia and reoxygenation of the heart. *Pharmacol Ther* 1999;83:21-37.
373. Hoffmann A, Gloe T, Pohl U. Hypoxia-induced upregulation of eNOS gene expression is redoxsensitive: a comparison between hypoxia and inhibitors of cell metabolism. *J Cell Physiol* 2001;188:33-44.
374. Phelan MW, Faller DV. Hypoxia decreases constitutive nitric oxide synthase transcript and protein in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1996;167:469-76.
375. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:74-84.
376. Schulz R, Schmidt D, Blum A et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivative in obstructive sleep apnoea: response to nCPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-51.
377. 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;162:2166-71.
378. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1998;25:404-33.
379. Carlson J, Hedner J, Patterson A. Increased plasma concentration of ADMA a naturally occurring nitric oxide synthesis inhibitor in OSA patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A869.
380. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. 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.
381. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706-12.
382. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-91.
383. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270-78.
384. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:354-60.
385. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Sleep-disordered breathing and uric Acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 2007;132:76-80.

386. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:188-93.
387. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, Liakos N, Chaidas K, Boultadakis E, Apostolidis T, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:550-60.
388. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Germenis A, Zintzaras E, Gourgoulianis K. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004;24:790-7.
389. O'Brien L M, Serpero LD, Tauman R, Gozal D. Plasma Adhesion Molecules in Children With Sleep-Disordered Breathing. *Chest* 2006;129:947-53.
390. Antoniadou C, Shirodaria C, Warrick N, Cai S, de Bono J, Lee J, Leeson P, Neubauer S, Ratnatunga C, Pillai R, Refsum H, Channon KM. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2006;114:1193-201.
391. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2003;278:22546-54.
392. Wang P, Zweier JL. Measurement of nitric oxide and peroxynitrite generation in the postischemic heart. Evidence for peroxynitrite-mediated reperfusion injury. *J Biol Chem* 1996;271:29223-30.
393. Ozkan Y, Firat H, Simsek B, Torun M, Yardim-Akaydin S. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Breath* 2008;12:149-54.
394. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Hernanz A, de la Pena M, Pierola J, Barcelo A, Lopez-Collazo E, Garcia AA. Effects of cpap upon oxidative stress and nitrate deficiency in sleep apnoea. a randomized trial. *Thorax* 2008.
395. Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *Faseb J* 1995;9:1319-30.
396. Haynes WG, Noon JP, Walker BR, Webb DJ. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens* 1993;11:1375-80.
397. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.
398. National High Blood Pressure Education Program Working Group. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
399. Zintzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:172-8.
400. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, McPhail G, Morgenthal A, Fenchel M, Bean J, Kimball T, Daniels S. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51:84-91.
401. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006;130:1009-17.

402. Li AM, Au CT, Sung RY, Ho C, Ng PC, Fok TF, Wing YK. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax* 2008;**63**:803-9.
403. American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;**15**:173-84.
404. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982;**126**:131-8.
405. Tamme T, Reinik M, Roasto M, Juhkam K, Tenno T, Kiis A. Nitrates and nitrites in vegetables and vegetable-based products and their intakes by the Estonian population. *Food Addit Contam* 2006;**23**:355-61.
406. Fytianos K, Zarogiannis P. Nitrate and nitrite accumulation in fresh vegetables from Greece. *Bull Environ Contam Toxicol* 1999; **62**:187-192.
407. Kelm M, Preik-Steinhoff H, Preik M, Strauer BE. Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assessment of the endothelial L-arginine-NO pathway. *Cardiovasc Res* 1999;**41**:765-72.
408. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. 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**:257-65.
409. Westfelt UN, Benthin G, Lundin S, Stenqvist O, Wennmalm A. Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man. *Br J Pharmacol* 1995;**114**:1621-4.
410. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Faseb J* 1992;**6**:3051-64.
411. Barker A, Peck N, MacDonald G. Nitrate accumulation in vegetables. *Agron J* 1971;**63**:126-9.
412. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2003;**4**:403-7.
413. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kostadima E, Kaditis DG, Pastaka C, Zintzaras E, Gourgoulianis K. Comparison of blood pressure measurements in children with and without habitual snoring. *Pediatr Pulmonol* 2005;**39**:408-14.
414. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, Vlasic V, Graff G. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension* 2008;**52**:841-6.
415. Viinikka L. Nitric oxide as a challenge for the clinical chemistry laboratory. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;**56**:577-81.
416. Zintzaras E, Kitsios G, Stefanidis I. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. *Hypertension* 2006;**48**:700-10.
417. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999;**31**:23-37.
418. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germenis A, Zintzaras E, Gourgoulianis K. Morning Levels of C-Reactive Protein in Children with Obstructive Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:282-6.