



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

---

**«Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο κατά την  
παιδική ηλικία: Επιδράσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ Π. ΘΕΟΛΟΓΗ  
Παιδιάτρου**

**Λάρισα 2016**

**Copyright © 2016 Θεολογία Βασιλική**

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).

## **Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ** (επιβλέπων)

Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ**

Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΚΕΝΤΕΡΗΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ**

Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΕΡΜΕΝΗΣ**

Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΖΩΗ ΔΑΝΙΗΛ**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΚΕΝΤΕΡΗΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΑΔΙΤΗΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πνευμονολογίας

Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΖΑΡΟΓΙΑΝΝΗΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ 29 Αυγούστου 1980  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ Πόντου 45, Αθήνα  
ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ 6946956075  
E- MAIL [vilkat@hotmail.com](mailto:vilkat@hotmail.com)

### ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2005 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
βαθμός πτυχίου «Λίαν Καλώς»,  
απόκτηση άδειας άσκησης Ιατρικής

2013 Μεταπτυχιακός Τίτλος Εκπαίδευσης  
στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική,  
Εθνικό Κέντρο Άμεσης Βοήθειας, Αθήνα

2014 Μεταπτυχιακός Τίτλος Εκπαίδευσης στη Δημόσια Υγεία,  
Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα,  
βαθμός πτυχίου «Άριστα»

### ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

Υποτροφία Κληροδοτήματος Παπαδάκη μετά από διαγωνισμό  
για το σύνολο των ετών των προπτυχιακών σπουδών

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

2007 Ιατρός Τρίμηνης Υποχρεωτικής Εκπαίδευσης,  
Αχιλλοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Βόλου

2007-8 Αγροτικός Ιατρός, ΠΙ Πλατάνου,  
Κέντρο Υγείας Αλμυρού Μαγνησίας

2010 Ειδικευόμενη Παιδιατρικής,  
Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών

- 2011-4 Ειδικευόμενη Παιδιατρικής,  
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
- 2014 Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Παιδονευρολογική κλινική,  
Νοσοκομείο Παίδων Βαρκελώνης «San Juan de Deu»
- 2014 Απόκτηση άδειας άσκησης Παιδιατρικής, Αθήνα

#### ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2005-6 Μεταφράστρια ιατρικών βιβλίων, Εκδόσεις Παρισιάνου
- 2006 Ιατρός, Παιδικές Κατασκηνώσεις Τράπεζας Ελλάδας, Αθήνα
- 2008-9 Ιατρός, Πρόγραμμα «Βοήθεια στο Σπίτι»,  
Δήμος Τσαγκαράδας Μαγνησίας
- 2009 Εκπαιδύτρια ΙΕΚ ΕΚΑΒ Βόλου  
(αντιμετώπιση επειγόντων παιδιατρικών περιστατικών)

#### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- 2009 Πραγματοποίηση σπιρομετρήσεων  
στον γενικό πληθυσμό της Θεσσαλίας,  
Πρόγραμμα διαλογής για χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια,  
Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 2009-12 Πραγματοποίηση πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου  
σε παιδιά,  
Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- 2013-4 Πραγματοποίηση πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου  
σε παιδιά,  
Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου,  
Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία»

## ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

- Βασική Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση [Basic Life Support (BLS)]
- Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση Παιδιών [Advanced Pediatric Life Support (APLS)]
- Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση Νεογνών [Neonatal Life Support (NLS)]
- Πιστοποιημένη σύμβουλος μητρικού **θηλασμού** (IBCLC)

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

### A. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ

1. Varlami V, Malakasioti G, Alexopoulos EI, Theologi V, Theophanous E, Liakos N, Daskalopoulou E, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Low-grade Albuminuria in Children with Obstructive Sleep Apnea. J Sleep Res 2013 Jun; 22(3): 289-94
2. Alexopoulos EI, Theologi V, Malakasioti G, Maragozidis P, Tsiloni, Chrousos G, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Obstructive Sleep Apnea, Excessive Daytime Sleepiness and Morning Plasma TNF- $\alpha$  Levels in Greek Children. Sleep 2013 Nov; 36(11): 1633-8

### B. ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

Θεολογής Θ, Θεολογή Β, Αρμένη Κ. Συσχέτιση της Εκφύλισης Μεσοσπονδυλίου Δίσκου με τον Κίνδυνο Οστεοπορωτικού Κατάγματος. Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος 2011 Νοέμβριος; 7(2): 15-6

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### A. ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

#### I. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. Theologi V, Varlami V, Malakasioti G, Tsilioni I, Chaidas K, Alexopoulos E, Kaditis AG, Gourgoulianis K. Adiposity but not Severity of Obstructive Sleep- Disordered Breathing correlates with Morning Plasma TNF- $\alpha$  Levels in Greek Children. 22<sup>nd</sup> European Respiratory Society Annual Congress, September 2012, Vienna, Austria. Eur Respir J 2012; 40 (Suppl. 56)

2. Malakasioti G, Varlami V, Theologi V, Chaidas K, Liakos N, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Low Morning Serum Cortisol Levels in Children with Tonsillar Hypertrophy and Obstructive Sleep Apnea. 22<sup>nd</sup> European Respiratory Society Annual Congress, September 2012, Vienna, Austria. Eur Respir J 2012; 40 (Suppl. 56)

#### II. ΓΡΑΠΤΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTERS-POSTER DISCUSSIONS)

1. Alexopoulos E, Karathanasi A, Ntamagka G, Malakasioti G, Varlami V, Kiropoulos T, Oikonomidi S, Theologi V, Kaditis A, Gourgoulianis K. Adiposity and Low-grade Systemic Inflammation modulate Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Greek Children with Sleep Apnea. 20<sup>th</sup> European Respiratory Society Annual Congress, September 2010, Barcelona, Spain. Eur Respir J 2010; 36 (Suppl.54): E261 [poster discussion session]

2. Varlami V, Alexopoulos E, Malakasioti G, Theologi V, Theophanous E, Kaditis A, Daskalopoulou E, Gourgoulianis K. Albuminuria in Children with Obstructive Sleep Apnea. 21<sup>th</sup> European Respiratory Society Annual Congress, September 2011, Amsterdam, The Netherlands. Eur Respir J 2011; 38 (Suppl. 55): P3046

3. Kaditis A, Theologi V, Malakosioti G, Alexopoulos E, Gourgoulisianis K. Nocturnal Enuresis as Risk Factor for Obstructive Sleep Apnea in Children with Snoring. American Thoracic Society International Conference, May 2014, San Diego, USA. Am J Respir Crit Care Med 2014;189: A1274

## B. ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### I. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. Θεολογή Β, Μαλλιάρου Α-Μ. Παγίδες στην Προγεννητική Διάγνωση της Ινοκυστικής Νόσου. 46<sup>η</sup> Θεραπευτική Ενημέρωση Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Μάιος 2013, Αθήνα / 51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2013, Αλεξανδρούπολη.

2. Υφαντή Φ, Κλειούση Α, Δεπτοράκη Α, Βάσσος Γ, Νέος Π, Θεολογή Β, Παλαμίδου Φ, Ορφανού Ε, Μαλλιάρου Α-Μ. Συνήθειες ύπνου στην Ελλάδα σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός μέχρι 4 ετών. 51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2013, Αλεξανδρούπολη.

3. Υφαντή Φ, Κλειούση Α, Δεπτοράκη Α, Βάσσος Γ, Νέος Π, Θεολογή Β, Παλαμίδου Φ, Ορφανού Ε, Μαλλιάρου Α-Μ. Συνήθειες τηλεθέασης στην Ελλάδα σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός μέχρι 4 ετών. 51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2013, Αλεξανδρούπολη.

### II. ΓΡΑΠΤΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTERS)

Θεολογή Β, Σπούλου Β, Θεοδωρίδου Μ. Ενδοβρογχική φυματίωση σε βρέφος, 51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2013, Αλεξανδρούπολη.

## ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλική, γερμανική, γαλλική, ισπανική (άριστη γνώση)  
Ελληνική νοηματική (επαρκής γνώση)



## ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Γουργουλιάνη, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, δίνοντας μου την ευκαιρία να γνωρίσω τον κόσμο της επιστημονικής έρευνας, και για την αδιάκοπη υποστήριξή του μέχρι τέλους. Οφείλω ακόμη ειλικρινείς ευχαριστίες στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, Καθηγητή Νευρολογίας κ. Χατζηγεωργίου και Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Σκεντέρη, που με τίμησαν με τη συμμετοχή τους στη διδακτορική μου διατριβή. Ξεχωριστά θα ήθελα να επισημάνω την ουσιαστική βοήθεια σε όλα τα στάδια της ερευνητικής διαδικασίας που παρείχε ο Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών κ. Καδίτης, ο οποίος υπήρξε εμπνευστής και ενορχηστρωτής του πρωτοκόλλου. Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθεί η πολύτιμη συμβολή του παιδίατρου-παιδοπνευμονολόγου κ. Αλεξόπουλου στην πραγματοποίηση των παιδιατρικών μελετών και της ακόλουθης δημοσίευσης.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	4
ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ	9
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>13</b>
<b>1. ΥΠΝΟΣ</b>	<b>14</b>
<b>1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΝΟΥ</b>	<b>14</b>
<b>1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</b>	<b>17</b>
<b>1.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ</b>	<b>23</b>
<b>2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥ)</b>	<b>26</b>
<b>2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b>	<b>26</b>
<b>2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ</b>	<b>27</b>
<b>2.3 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	<b>31</b>
<b>2.4 ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</b>	<b>33</b>
<b>2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b>	<b>36</b>
<b>2.5.1 ΙΣΤΟΡΙΚΟ</b>	<b>37</b>
<b>2.5.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ</b>	<b>38</b>
<b>2.5.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΥΠΝΗΛΙΑΣ</b>	<b>42</b>
<b>2.5.4 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ</b>	<b>43</b>
• Μέθοδοι εκτίμησης ανώτερου αεραγωγού	43
• Εργαστηριακός έλεγχος	46
• Παλμική οξυμετρία	47
• Ηχογράφηση, βιντεοσκόπηση, καρδιοαναπνευστική καταγραφή κατ'οίκον	48
• Πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου	49
• Πολυκαταγραφική μελέτη βραδινού ύπνου (Μέθοδος-Ανάλυση δεδομένων-Ερμηνεία ευρημάτων)	50
<b>2.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</b>	<b>62</b>
<b>2.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>	<b>66</b>
<b>3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ</b>	<b>70</b>
<b>3.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ</b>	<b>70</b>
<b>3.2 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b>	<b>72</b>

<b>3.3 ΡΟΛΟΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ</b>	<b>75</b>
<b>3.3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΟΓΚΩΝ-α (TNF-α)</b>	<b>77</b>
<b>3.3.1.1 TNF-α ΚΑΙ ΣΑΑΥ</b>	<b>80</b>
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>82</b>
<b>1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ</b>	<b>83</b>
<b>2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ</b>	<b>84</b>
<b>3. ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	<b>85</b>
<b>3.1 ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ</b>	<b>85</b>
<b>3.2 ΠΛΗΡΗΣ ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ</b>	<b>96</b>
<b>3.3 ΜΕΤΡΗΣΗ TNF-α ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΠΡΩΙΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ</b>	<b>98</b>
<b>4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ</b>	<b>98</b>
<b>5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>101</b>
<b>6. ΣΥΝΟΨΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ</b>	<b>108</b>
<b>7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>108</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>113</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>114</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>116</b>

Στα παιδάκια που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη.  
Στον Παρούλη.

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

# 1. ΥΠΝΟΣ

Ο ύπνος αποτελεί μια βασική λειτουργική κατάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος, απαραίτητη για την επιβίωση. Χαρακτηρίζεται από ελάττωση του βασικού μεταβολισμού, ανάπαυση των σκελετικών μυών και μειωμένη απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα.

Αν και οι ημερήσιες ανάγκες σε ώρες ύπνου ποικίλουν ιδιοσυγκρασιακά από άτομο σε άτομο, οι απαραίτητες ώρες ύπνου με βάση την ηλικία κυμαίνονται από 16-18 για ένα νεογέννητο, 15-17 για βρέφος έως 3 μηνών, 13-15 για παιδί 3 έως 18 μηνών, 11-13 για παιδί ηλικίας 18 μηνών έως 3 ετών και μέχρι 8-10 ώρες για εφήβους <sup>1</sup>. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι κανείς διανύει κοιμώμενος το ένα τρίτο του συνολικού χρόνου της ζωής του.

Ο ύπνος διασφαλίζει την ομαλότητα της λειτουργίας του οργανισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας, σύμφωνα με την υπόθεση που διατυπώθηκε το 1946 από τον Scherington, καθώς προάγει την ανανέωση και ανάπτυξη των ιστών και την επιδιόρθωση βλαβών <sup>2</sup>. Εξυπηρετεί την ανάγκη για ταξινόμηση και κατανομή στη μνήμη πρόσφατα αποκτηθείσων πληροφοριών, ενώ η έλλειψη του συνεπάγεται διαταραχές της αντίληψης, της μνήμης και του προσανατολισμού <sup>3,4</sup>.

## 1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

Πρωτοπεριγράφονται επίπεδα ύπνου, από την εγρήγορση έως το βαθύ ύπνο, το 1937 από τον Davis και τους συνεργάτες του, με βάση διαφορές στις ηλεκτροεγκεφαλικές καταγραφές <sup>5</sup>. Αργότερα, το 1953, οι ομάδες των Aserinsky και Kleitman ταυτοποίησαν το φαινόμενο των *ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM, Rapid Eye Movement)* <sup>6, 7</sup>. Το 1968 ακολούθησε η τυποποίηση των σταδίων του ύπνου στο εγχειρίδιο «R&K sleep scoring manual» των Rechtschaffen και Kales <sup>8</sup>. Τέλος, το 2007 εκδόθηκε το αναθεωρημένο εγχειρίδιο της Αμερικανικής Ακαδημίας της Ιατρικής του Ύπνου με τίτλο *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events* <sup>9</sup>. Ο ύπνος μελετάται πλέον μέσω της πολυυπνογραφίας, με το

συνδυασμό ηλεκτροεγκεφαλογραφικών (ΗΕΓ), ηλεκτρομυογραφικών (ΗΜΓ) και ηλεκτροοφθαλμογραφικών (ΗΟΓ) καταγραφών σε περιόδους διάρκειας 30 δευτερολέπτων (epochs). Διακρίνονται έτσι τα ακόλουθα στάδια:

#### Στάδιο W (Εγρήγορση):

Πρόκειται για στάδιο με φάσμα που εκτείνεται από την κατάσταση της πλήρους συνείδησης μέχρι τα πρώτα στάδια της αφύπνισης. ΗΕΓ καταγράφονται στην ινιακή περιοχή κύματα α, συχνότητας 8-13 Hz. ΗΟΓ καταγράφονται κινήσεις των βλεφάρων σε συχνότητα 0,5-2 Hz, οφθαλμικές κινήσεις ανάγνωσης και ακανόνιστες συζευγμένες ταχείες οφθαλμικές κινήσεις, σε συνδυασμό με φυσιολογικό ή υψηλό μυϊκό τόνο του υπογενειδίου μυός.

Μια περίοδος εντάσσεται στο στάδιο αυτό όταν έχει ρυθμό «άλφα» σε ποσοστό άνω του 50%.

#### Στάδιο N1 (NREM 1):

Είναι το στάδιο του ελαφρύ ύπνου, με σταδιακή απώλεια της συνείδησης και του μυϊκού τόνου. ΗΕΓ καταγράφεται μετάβαση από τα κύματα α σε θ, χαμηλού εύρους και μικτής συχνότητας 4-7 Hz, με επιβράδυνση των υποκείμενων συχνοτήτων κατά  $\geq 1$  Hz, σε σύγκριση με εκείνες του σταδίου W. Επίσης ανιχνεύονται κύματα με οξείες κορυφές. ΗΟΓ παρατηρούνται αργές οφθαλμικές κινήσεις. Το εύρος του ΗΜΓ είναι μεταβλητό, αλλά χαμηλότερο από εκείνο που παρατηρείται κατά το στάδιο της εγρήγορσης.

Μια περίοδος εντάσσεται στο στάδιο N1 όταν παρουσιάζει κύματα χαμηλού εύρους και μικτής συχνότητας σε ποσοστό άνω του 50%.

#### Στάδιο N2 (NREM 2):

Παρατηρείται περαιτέρω μειωμένη μυϊκή δραστηριότητα και απώλεια συνειδητής αντίληψης του εξωτερικού περιβάλλοντος. Στο ΗΕΓ καταγράφονται άτρακτοι του ύπνου, συχνότητας 11-16 Hz, και συμπλέγματα κ, και στο ΗΜΓ φαίνεται μείωση των κυμάτων.

Μια περίοδος εντάσσεται στο στάδιο N2 όταν ένα εκ των δύο παραπάνω

στοιχείων εμφανίζεται στο πρώτο μισό της περιόδου ή στο τελευταίο μισό της προηγούμενης περιόδου. Αντιστοιχεί στο 45-55% του συνολικού χρόνου ύπνου.

#### Στάδιο N3 (NREM 3):

Είναι ο ύπνος των βραδέων κυμάτων. Το ΗΕΓ του σταδίου N3 χαρακτηρίζεται από κύματα δ, συχνότητας 0.5-2 Hz και πλάτους μεταξύ κορυφών >75 μV, και ενίοτε εμφανίζονται άτρακτοι του ύπνου. Το πλάτος του ΗΜΓ είναι χαμηλότερο από ό,τι στο στάδιο N2 και κάποιες φορές εξομοιώνεται με το πλάτος του σταδίου R.

Στο στάδιο αυτό εμφανίζονται τα παραύπνικά φαινόμενα<sup>10</sup>. Αποτελεί μετάβαση προς το στάδιο 4.

#### Στάδιο N4 (NREM4):

Είναι το στάδιο του αληθινά βαθύ ύπνου με κύματα δ. Χαρακτηρίζεται από βραδύτερη καρδιοαναπνευστική συχνότητα, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένο μυϊκό τόνο. Κυριαρχεί στις πρώτες ώρες του βραδινού ύπνου, ενώ καταλαμβάνει το 10-15% του συνολικού χρόνου ύπνου.

#### Στάδιο R (REM):

Ο REM ύπνος κυριαρχεί στο τελευταίο τρίτο της υπνικής περιόδου. Το ΗΕΓ μοιάζει με αυτό του σταδίου 1 και ενίοτε περιέχει κύματα β. Η συχνότητα και το βάθος της αναπνοής παρουσιάζουν διακυμάνσεις, ενώ ο τόνος των μυών μειώνεται περαιτέρω, καθώς επικρατεί η δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος. Χαρακτηριστικές είναι οι γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις.

Στα νεογνά απαντάται ο *ενεργός ύπνος*, όμοιος με τον REM ύπνο των ενηλίκων.

Η πλειονότητα των ονείρων, εκείνων τουλάχιστον τα οποία μπορούμε να ανακαλέσουμε, παρατηρείται στο στάδιο του REM ύπνου <sup>10</sup>.

Οι δύο τύποι εναλλάσσονται κυκλικά τέσσερις έως έξι φορές στη διάρκεια ενός φυσιολογικού αδιατάρακτου ύπνου.



## 1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η γνώση της ανατομίας του ανώτερου αεραγωγού συμβάλλει στην κατανόηση του ΣΑΑΥ και των συναφών διαταραχών. Ο ανώτερος αεραγωγός αποτελεί έναν ευένδοτο χώρο του οποίου το σχήμα καθορίζεται από τις περιβάλλουσες ανατομικές δομές. Απαρτίζεται από τη μύτη, το λάρυγγα, το φάρυγγα και την εξωθωρακική μοίρα της τραχείας και συμμετέχει σε τρεις λειτουργίες, την αναπνοή, την κατάποση και την ομιλία. Ο ανώτερος αεραγωγός εκτείνεται από τις εισόδους της ρινικής και στοματικής κοιλότητας έως το διχασμό της τραχείας προς τους δύο κύριους βρόγχους <sup>11, 12,13</sup> .

### Ανατομία ρινός

Οι ρώθινες συνιστούν την είσοδο των ρινικών κοιλοτήτων, ενώ τα σημαντικότερα ανατομικά στοιχεία μέσα στις ρινικές κοιλότητες είναι οι ρινικές κόγχες. Το ευρύτερο τμήμα των ρινικών κοιλοτήτων είναι μεταξύ της κάτω ρινικής κόγχης, του εδάφους της ρινικής κοιλότητας και του ρινικού διαφράγματος. Οι ρινικές κοιλότητες καταλήγουν προς τα πίσω στο ρινοφάρυγγα <sup>12, 14</sup>.

### Ανατομία στοματικής κοιλότητας

Η στοματική κοιλότητα οριοθετείται προς τα εμπρός από τα χείλη του στόματος και στο ύψος των παρίσθμιων καμάρων μεταπίπτει στο στοματοφάρυγγα. Τα κυριότερα ανατομικά στοιχεία της στοματικής κοιλότητας είναι η γλώσσα, η σκληρή υπερώα και η μαλακή υπερώα, από την οποία σχηματίζεται η σταφυλή <sup>11, 14</sup>.

### Ανατομία φάρυγγα

Ο φαρυγγικός αεραγωγός είναι ένας εύκαμπτος ινομυώδης σωλήνας, χωρίς οστέινο ή χόνδρινο σκελετό, ώστε να εξυπηρετεί, πέρα από τη λειτουργία της αναπνοής, την ομιλία και την κατάποση.<sup>12</sup> Το μήκος και το σχήμα του είναι μεταβλητό, ώστε να παράγονται οι επιθυμητοί ήχοι που εξορμούνται από το λάρυγγα, ενώ κατά την κατάποση οι μύες του φάρυγγα, σε συνέργεια με τους φαρυγγικούς σφιγκτήρες και τη γλώσσα, προωθούν την τροφή από τη στοματική κοιλότητα προς τον οισοφάγο. Ο *γενειογλωσσικός*, ο

γενειοϋοειδής, ο στερνοϋοειδής, ο στερνοθυρεοειδής και ο θυρεοειδής μυσ συντελούν στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής δομής και της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού, που κρίνεται απαραίτητη για την αναπνοή.<sup>15, 16</sup> Κατά τη φάση της εισπνοής, η σύσπασση του διαφράγματος δημιουργεί αρνητική πίεση στην περιοχή του φάρυγγα, που εντείνεται όταν συνυπάρχει αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Οι παραγόμενες δυνάμεις προκαλούν σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα με συνέπεια τη διακοπή της ροής αέρα (αποφρακτική άπνοια) ή μείωσή της (αποφρακτική υπόπνοια). Το εγκεφαλικό στέλεχος παράλληλα με τους εισπνευστικούς μύες ενεργοποιεί και εκείνους που διαστέλλουν τα τοιχώματα του ανώτερου αεραγωγού και η δράση τους αντιτίθεται στην αρνητική πίεση που υφίσταται εντός του φάρυγγα κατά την εισπνοή. Η συγχρονισμένη συστολή των μυϊκών αυτών ομάδων διατηρεί βατό τον αεραγωγό και επιτρέπει την απρόσκοπτη είσοδο αέρα στους πνεύμονες. Όταν η αντίσταση στον ανώτερο αεραγωγό αυξηθεί ή η τάση των μυών που διατείνουν τον φαρυγγικό αεραγωγό ελαττωθεί (ύπνος), τότε η αρνητική εισπνευστική πίεση δύναται να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και αποφρακτική υπόπνοια ή άπνοια, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, η σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού επιτείνεται από τις δυνάμεις συνάφειας των βλεννογόνων που τα επενδύουν συνιστώντας μια επιπλέον δύναμη που δρα προς την κατεύθυνση της συντήρησης της απόφραξης<sup>16, 17</sup>.

Ο φάρυγγας αποτελεί έναν εύκαμπτο ινομυώδη σωλήνα, μήκους 12-14 εκατοστών, που ξεκινά από τη βάση του κρανίου και συνεχίζεται κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, καταλήγοντας στον 6<sup>ο</sup> αυχενικό σπόνδυλο, όπου μεταπίπτει στον οισοφάγο. Με βάση την ανατομική του σχέση από πάνω προς τα κάτω με τη μύτη, τη στοματική κοιλότητα και το λάρυγγα, ο φάρυγγας διακρίνεται σε τρεις μοίρες, τη ρινική (ρινοφάρυγγας), τη στοματική (στοματοφάρυγγας), και τη λαρυγγική (υποφάρυγγας).

Ο ρινοφάρυγγας συνιστά την προς τα πίσω συνέχεια του κύτους της μύτη, με το οποίο επικοινωνεί διαμέσου των ρινικών χοανών, ενώ στο όριο μεταξύ άνω και οπισθίου τοιχώματος βρίσκεται η φαρυγγική αμυγδαλή (στα παιδιά), η οποία θα δώσει τη θέση της στον φαρυγγικό θύλακο (στους ενήλικες). Σε αμφότερα τα πλάγια τοιχώματα αναγνωρίζεται το φαρυγγικό στόμιο της

ευσταχιανής σάλπιγγας. Η διατήρηση του αυλού του ρινοφάρυγγα ανοικτού και αμετάβλητου εξασφαλίζει την ανεμπόδιστη αναπνευστική λειτουργία 17,18,19

Ο *στοματοφάρυγγας* αφορίζεται προς άνω από τη μαλακή υπερώα και προς τα κάτω από την επιγλωττίδα, στο ύψος του δεύτερου και τρίτου αυχενικού σπονδύλου αντίστοιχα. Στα δύο πλάγια τοιχώματά του βρίσκονται οι παρίσθμιες αμυγδαλές.

Ο *υποφάρυγγας* αρχίζει από το άνω χείλος της επιγλωττίδας και καταλήγει στο κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου του λάρυγγα, αντιστοιχώντας στους αυχενικούς σπονδύλους 4ο, 5ο και 6ο. Επικοινωνεί με την κοιλότητα του λάρυγγα μέσω της ευσταχιανής σάλπιγγας, η οποία ταυτόχρονα συνδέει το φάρυγγα με την τυμπανική κοιλότητα. Σε κάθε πλάγιο τοίχωμα σχηματίζεται ένα κόλπωμα, ο απιοειδής βόθρος, στενότερος πάνω και ευρύτερος κάτω.

Ο βλεννογόνος του φάρυγγα αποτελεί τη συνέχεια του βλεννογόνου της μύτης και του στόματος. Στην ανώτερη μοίρα του ρινοφάρυγγα το επιθήλιο είναι κυλινδρικό κροσσωτό, ενώ στον υπόλοιπο φάρυγγα είναι πολύστοιβο πλακώδες, με χαρακτηριστικό γνώρισμα ότι περιέχει σε όλη του την έκταση λεμφοεπιθηλιακό ιστό.

#### *Ανατομία φαρυγγικής και παρίσθμιων αμυγδαλών*

Η συσσώρευση λεμφοεπιθηλιακού ιστού σε ορισμένες θέσεις του φάρυγγα διαμορφώνει τις καλούμενες αμυγδαλές, οι οποίες σχηματίζουν ένα νοητό δακτύλιο, το λεμφικό δακτύλιο του Waldeyer. Οι αμυγδαλές του φάρυγγα περιλαμβάνουν τις παρίσθμιες, τη φαρυγγική, τη γλωσσική, τη σαλπιγγική, καθώς και τις πλάγιες δέσμες.

Ο ρόλος του λεμφικού δακτυλίου παραμένει ασαφής μέχρι σήμερα. Ο κρυπτικός λεμφικός ιστός του ρινοφάρυγγα θεωρείται ότι αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Η αμυντική λειτουργία των αμυγδαλών, ιδιαίτερα στα πρώτα χρόνια της ζωής, αποδίδεται στην παρουσία κυτταρικών αντισωμάτων στο επιθήλιο και το παρέγχυμα των κρυπτών. Η παραγωγή αντισωμάτων από το λεμφικό ιστό των αμυγδαλών, κυρίως της φαρυγγικής και των παρίσθμιων, προκαλείται

από αντιγόνα εισερχόμενα από το ρινοφάρυγγα και το στοματοφάρυγγα. Στους σχηματισμούς αυτούς, όπως και σε όλο τον λεμφικό ιστό του σώματος, σχηματίζονται Β και Τ λεμφοκύτταρα, όπως και πλασματοκύτταρα <sup>13, 20</sup>.

Τα Β λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για τη χυμική ανοσία, ενώ τα Τ λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία.

Η αμυντική λειτουργία του λεμφικού ιστού ελαττώνεται σε χρόνιες φλεγμονές και σε υπερπλασία ή απλασία των αμυγδαλών εξαιτίας της επίδρασης των ορμονών της υπόφυσης. Το γεγονός ότι δεν παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των αναπνευστικών λοιμώξεων μετά από αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή προκαλεί αμφισβήτηση της αμυντικής και προστατευτικής λειτουργίας των αμυγδαλών <sup>14</sup>.

#### Ανατομία φαρυγγικής αμυγδαλής

Η φαρυγγική αμυγδαλή είναι μάζα κρυπτικού λεμφικού ιστού, που καταλαμβάνει την οροφή του ρινοφάρυγγα και το βόθρο του Rosenmüller. Δεν διαθέτει γνήσιες αλλά υποτυπώδεις κρύπτες, στις οποίες εκβάλλουν οι αδένες του βλεννογόνου. Η επιφάνεια της φαρυγγικής αμυγδαλής καλύπτεται από κροσσωτό και κατά θέσεις πλακώδες επιθήλιο. Το μέγεθός της ποικίλει μεταξύ των ατόμων και ανάλογα με την ηλικία <sup>21</sup>. Χαρακτηριστικά, κατά την ηλικία των 5 ετών η φαρυγγική αμυγδαλή καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του ρινοφάρυγγα, ενώ στην ηλικία των 12 ετών το μέγεθός της μειώνεται σημαντικά, γεγονός που έχει συσχετιστεί με μείωση των CD4+/CD57+ λεμφοκυττάρων <sup>22</sup>.

#### Ανατομία παρίσθμιων αμυγδαλών

Οι παρίσθμιες αμυγδαλές καταλαμβάνουν σε κάθε πλευρά τον αμυγδαλικό βόθρο, ο οποίος είναι τριγωνικός χώρος που αφορίζεται από την πρόσθια και την οπίσθια παρίσθμια καμάρα, ενώ ο πυθμένας του εδράζεται στον άνω σφιγκτήρα του φάρυγγα. Το διάστημα μεταξύ του άνω πόλου της αμυγδαλής και της οροφής του αμυγδαλικού βόθρου ονομάζεται υπεραμυγδαλικός βόθρος. Η αμυγδαλή περιβάλλεται από κάψα συνδετικού ιστού, η οποία δημιουργεί προσεκβολές, σαν διαφράγματα, εντός του αμυγδαλικού ιστού και τον διαχωρίζει από τη φαρυγγική περιτονία <sup>17</sup>.

Το επιθήλιο των αμυγδαλών καταδύεται μέσα στο παρέγχυμα τους, μεταξύ των διαφραγμάτων, σχηματίζοντας τις αμυγδαλικές κρύπτες, 10-20 σε αριθμό, σωληνώδους μορφής με βάθος και πολλαπλές διακλαδώσεις. Αυξάνεται έτσι κατά πολύ η έκταση του επιθηλίου, που φτάνει περίπου τα 300 τετραγωνικά εκατοστά. Σε ορισμένες θέσεις ο βλεννογόνο είναι πολύ λεπτός ή λείπει εντελώς, επιτρέποντας τη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων μέσα στο επιθήλιο των κρυπτών. Ο χώρος μεταξύ του βλεννογόνου των κρυπτών και των διαφραγμάτων πληρούται από λεμφαδενοειδή ιστό πλούσιο σε λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοβλάστες. Το περιεχόμενο των κρυπτών, το αμυγδαλικό βύσμα, αποτελείται από επιθήλια, ινική, λευκοκύτταρα και υπολείμματα τροφών, αποβάλλεται κατά τη σύσπαση της γλώσσας και των καμαρών, που συμβαίνει κατά την κατάποση. Η ιστολογική και λειτουργική δομή της παρίσθμιας αμυγδαλής χαρακτηρίζεται από τα λεμφοθυλάκια. Κάθε λεμφοθυλάκιο διαμορφώνεται από την κρύπτη και τον περιβάλλοντα λεμφικό ιστό, ο οποίος σχηματίζει τα λεμφοζίδια. Τα λεμφοθυλάκια διαχωρίζονται από τα ινώδη διαφράγματα της αμυγδαλικής κάψας, ενώ ο αριθμός τους για κάθε παρίσθμια αμυγδαλή ανέρχεται σε 10-12<sup>12, 13</sup>.

Στην ιστολογική εξέταση λεπτών τομών της παρίσθμιας αμυγδαλής αναγνωρίζονται: α) Τα διαφράγματα της αμυγδαλικής κάψας μέσα στο αμυγδαλικό παρέγχυμα, όπου υπάρχουν αγγεία, νεύρα και απαγωγά λεμφαγγεία. β) Το δικτυωτό στρώμα, μεταξύ βλεννογόνου και κάψας, που περιέχει τα δικτυωτά κύτταρα και τις ίνες τους και συνιστά το στηρικτικό υπόστρωμα, μέσα στο οποίο βρίσκονται λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα. γ) Τα πρωτογενή λεμφοζίδια, που είναι σφαιρικές συγκεντρώσεις λεμφοκυττάρων. δ) 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 έρχονται σε πρώτη επαφή με τα αντιγόνα του στόματος. Ακόμα, ανευρίσκονται διάσπαρτα λεμφοκύτταρα δίπλα στο επιθήλιο των κρυπτών, που το διηθούν και συμβιώνουν με τα επιθηλιακά

κύτταρα. Εντός του παρεγχύματος υπάρχουν Τ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοβλάστες, σιτευτικά κύτταρα και πλασματοκύτταρα <sup>13, 22</sup>.

### Ανατομία λάρυγγα

Ο λάρυγγας αποτελεί την είσοδο των αεροφόρων οδών. Βρίσκεται μπροστά από τη λαρυγγική μοίρα του φάρυγγα, στο ύψος του 4<sup>ου</sup>- 6<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου, και αποτελείται από κάτω προς τα πάνω από τον κρικοειδή χόνδρο, τους αρυταινοειδείς χόνδρους, το θυρεοειδή χόνδρο και την επιγλωττίδα <sup>12, 14</sup>.

### Ανατομία τραχείας

Η τραχεία αποτελεί έναν κυλινδρικό σωλήνα μήκους 15 εκατοστών που περιβάλλεται μερικώς από 16-20 χόνδρινα ημικρίκια, συνδεδεμένα μεταξύ τους με ινοελαστικό ιστό και με τον τραχειακό μυ προς τα πίσω. Εκτείνεται από τον κρικοειδή χόνδρο μέχρι το διχασμό της, στο ύψος του 5ου θωρακικού σπονδύλου, στον δεξιό και αριστερό βρόγχο, που σχηματίζουν γωνίες 25 και 45 μοιρών, αντίστοιχα. Το μέγεθος του ανώτερου αεραγωγού αυξάνει βαθμιαία στην παιδική ηλικία και λαμβάνει το τελικό του μέγεθος στην εφηβεία. Κατά τη γέννηση ο κρικοειδής χόνδρος εντοπίζεται στο επίπεδο του 3<sup>ου</sup>- 4<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου, ενώ η επιγλωττίδα είναι αρκετά καλά ανεπτυγμένη, προεκβάλλοντας προς τα πίσω και σχηματίζοντας γωνία 45° με το οριζόντιο επίπεδο. Στην ηλικία των 2 ετών ο κρικοειδής χόνδρος βρίσκεται στο επίπεδο του 5<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου, ενώ μέχρι την ηλικία των 5 ετών έχει κατέλθει στο επίπεδο του 6<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου. Κατά το διάστημα αυτό η επιγλωττίδα αποκτά μια πιο επίπεδη κατεύθυνση, ενώ το μέγεθος της γλώσσας σε σχέση με αυτό της στοματικής κοιλότητας μειώνεται. Η αύξηση αυτή του αεραγωγού επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως και η λειτουργία της αναπνοής. Μελέτες σε φυσιολογικά παιδιά έδειξαν ότι μεταξύ τρίτου και πέμπτου έτους ζωής τα μαλακά μόρια αυξάνονται με πιο ταχύ ρυθμό σε σχέση με τις οστέινες δομές, με αποτέλεσμα τη στένωση του αεραγωγού. Από την ηλικία αυτή και μετά η ανάπτυξη του όγκου των μαλακών μορίων σταματά, ενώ οι οστέινες δομές συνεχίζουν να αυξάνονται με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του αεραγωγού <sup>11, 13, 17, 20, 21</sup>.

### 1.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

Οι διαταραχές του ύπνου αφορούν στην ευκολία έλευσης, τη διάρκεια και τη συνέχεια του νυχτερινού ύπνου, και επηρεάζουν την ποιότητά του.

Ως αϋπνία χαρακτηρίζεται η δυσκολία έναρξης ή/και διατήρησης του ύπνου ή η πρώιμη έγερση, ενώ το άτομο επιθυμεί να ξεκουραστεί<sup>23</sup>.

Υπερυπνία είναι η κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται αύξηση της χρονικής διάρκειας του ύπνου, σε συνδυασμό με καθυστέρηση επίτευξης εγρήγορσης μετά την αφύπνιση (πρωινή υπνική μέθη) και υπνικές προσβολές μέσα στην ημέρα<sup>24</sup>.

Η ναρκοληψία (σύνδρομο Gelineau) αφορά σε αιφνίδια ακούσια υπνικά επεισόδια, που προβάλλουν με απώλεια μυϊκού τόνου (καταπληξία), παράλυση και οπτικοακουστικές παραισθήσεις<sup>25</sup>.

Οι παρααϋπνίες είναι εκδηλώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του ύπνου, όπως ο βρουξισμός, ο τρόμος, η ενούρηση, η υπνολαλία και η υπνοβασία<sup>10</sup>.

Με τον όρο **Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο (ΑΔΑΥ)** περιγράφονται κλινικές οντότητες διαφορετικής βαρύτητας που χαρακτηρίζονται από την παρουσία ροχαλητού και αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας, ως συνέπεια της διαταραχής της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο<sup>26</sup> (Πίνακας 1). Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εξής:

Ροχαλητό ή ρεγχασμός (snoring) είναι η θορυβώδης αναπνοή κοιμώμενου ατόμου, που παράγεται από τις δονήσεις των μαλακών μορίων της εισόδου του στοματοφάρυγγα κατά την είσοδο του εισπνεόμενου αέρα. Καλείται πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring), όταν δεν συνοδεύεται από άπνοια, υπόπνοια, υποξαιμία, υπερκαπνία, ηλεκτοεγκεφαλικές αφυπνίσεις ή ημερήσια συμπτώματα<sup>27</sup>. Θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία όταν παρατηρείται τουλάχιστον μία φορά ή, κατ' άλλους ερευνητές, τρεις φορές την εβδομάδα ή καθημερινά (καθ'έξιν ροχαλητό)<sup>28</sup>.

Το Σύνδρομο Αντίστασης Ανώτερου Αεραγωγού (Upper Airway Resistance Syndrome) χαρακτηρίζεται από νυχτερινό ροχαλητό και εργώδη αναπνοή, που προκαλεί συχνές ηλεκτροεγκεφαλικές αφυπνίσεις (σχετιζόμενες με αναπνευστική προσπάθεια αφυπνίσεις, *Respiratory Related Arousals*) και υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία, αλλά χωρίς να καταγράφονται άπνοιες/υπόπνοιες, υποξαιμία ή υπερκαπνία<sup>29</sup>. Η διάγνωση μπορεί να γίνει εξίσου αξιόπιστα με μέτρηση ρινικής πίεσης με κάνουλα ή ενδοοισοφαγικής πίεσης<sup>30</sup>.

Ο Αποφρακτικός Κυψελιδικός Υποαερισμός (Obstructive Alveolar Hypoventilation) χαρακτηρίζεται από την παρουσία ροχαλητού και αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας σε συνδυασμό με υπερκαπνία με/χωρίς αποκορεσμό, χωρίς να καταγράφονται άπνοιες/υπόπνοιες ή σχετιζόμενες με αναπνευστική προσπάθεια αφυπνίσεις<sup>31, 32</sup>. Ο ανεπαρκής αερισμός οφείλεται σε μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, σε αντίθεση με τον μη αποφρακτικού τύπου υποαερισμό, που προκαλείται από νευρομυϊκά νοσήματα ή περιοριστική πνευμονοπάθεια<sup>33</sup>.

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ, Obstructive Sleep Apnea, OSA) αποτελεί τη βαρύτερη μορφή ΑΔΑΥ και χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια) και/ή παρατεταμένη μερική απόφραξη (αποφρακτική υπόπνοια) του ανώτερου αεραγωγού. Η διακοπή της ροής του αέρα διαταράσσει τον αερισμό και την αρχιτεκτονική του ύπνου<sup>31</sup>.

Δεν υπάρχει, δυστυχώς, ομοφωνία μεταξύ των μελετητών ως προς τους προαναφερθέντες ορισμούς. Χρησιμοποιούνται τα κριτήρια που περιλαμβάνονται στη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του Ύπνου, αν και δεν επιτρέπουν τη σαφή διάκριση μεταξύ τους των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου<sup>27</sup>.



## Πίνακας 1.

Προτεινόμενη ταξινόμηση της παιδικής ΑΔΑΥ <sup>26</sup>.

	<b>ΟΑΗΙ</b> (ανά ώρα ύπνου)	<b>Ελάχιστο</b>	<b>PETCO<sub>2</sub></b> >50mmHg (% ύπνου)	<b>RAI</b> (ανά ώρα ύπνου)	
<b>Φυσιολογικό</b>	=1	>94	<10	<1	
<b>Πρωτοπαθές ροχαλητό</b>	=1	>94	<10	<2	
<b>Σύνδρομο αντίστασης ανώτερου αεραγωγού</b>	=2	>92	10-15	=2	
<b>Αποφρακτικός κυψελιδικός υποαερισμός</b>	=2	>92	>20	=2	
<b>Αποφρακτική</b>	<b>Ήπια</b>	2-5	88-92	10-15	2-5
	<b>Μέτρια</b>	5-10	80-88	15-20	5-8
	<b>Σοβαρή</b>	>10	<80	>20	>8

### ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ:

ΟΑΗΙ: Δείκτης αποφρακτικής άπνοιας/ υπόπνοιας,

SpO<sub>2</sub>: Κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης,

PETCO<sub>2</sub>: Μερική πίεση τελοεκπνευστικού διοξειδίου άνθρακα,

RAI: Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων

## 2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

### 2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (ΣΑΑΥ) εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, από τη νεογνική έως την εφηβική. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την συχνότητα εμφάνισής του συνδρόμου στον παιδιατρικό πληθυσμό διαφέρουν μεταξύ των μελετών, κάτι που αποδίδεται πιθανότατα στην απουσία κοινής μεθοδολογίας από τους ερευνητές. Σε κάποιες μελέτες επιχειρήθηκε έμμεσος προσδιορισμός της μέγιστης συχνότητας του ΣΑΑΥ από τη συχνότητα του καθ'έξιν ροχαλητού, καθώς αυτό αποτελεί σταθερό σύμπτωμα στο 83%-100% των παιδιών με ΣΑΑΥ, με χρήση ερωτηματολογίων, όχι όμως πάντα κοινών<sup>34-38</sup>. Σε άλλες μελέτες επιχειρήθηκε καταγραφή των διαγνωσθέντων ασθενών με ΣΑΑΥ, όμως πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ούτε η διάγνωση τίθεται πάντα μέσω πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, ούτε η ερμηνεία της μελέτης είναι αυστηρά αντικειμενική, αφού γνωρίζουμε ότι για παιδιατρικές μελέτες ύπνου δεν έχει καθοριστεί πρωτόκολλο ανάλυσης<sup>39, 40</sup>.

Δημοσιευμένες εργασίες από τις ΗΠΑ, τη Μ. Βρετανία και την Ιταλία προσδιόρισαν την επίπτωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά μεταξύ 0,7-2,9%, ενώ, για τη χώρα μας, σε μελέτη αναφοράς του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, η οποία περιελάμβανε 3680 παιδιά 1-18 ετών, η συχνότητά του ΣΑΑΥ βρέθηκε να είναι 4,3% και η συχνότητα του καθ'έξιν ροχαλητού 4,2%<sup>40-42</sup>.

Όπως και στους ενήλικες, το άρρεν φύλο φαίνεται να επικρατεί έναντι του θήλεος στο σύνολο των παιδιών με ΣΑΑΥ. Τα αγόρια προσβάλλονται με συχνότητα 50%-100% μεγαλύτερη σε σχέση με τα κορίτσια<sup>43,44</sup>. Έχει υπολογιστεί ότι οι άντρες πάσχουν σε υψηλότερο ποσοστό (13,7%) και μάλιστα με μικρότερη ηλικία εμφάνισης ( $50,6 \pm 11,7$  έτη), σε σχέση με το 7,1% των γυναικών ασθενών που βρίσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία ( $56,9 \pm 10,6$  έτη)<sup>45</sup>. Από την προαναφερθείσα μελέτη παιδιών στην περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας φάνηκε ότι τα αγόρια διατρέχουν 150% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αποφρακτικών διαταραχών σε σχέση με τα κορίτσια<sup>42</sup>. Οι

διαφορές είναι εντονότερες σε μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ στην προεφηβική περίοδο ελαχιστοποιούνται, γεγονός που αντανακλά την πιθανή εμπλοκή των ορμονών του φύλου στην παθογένεια του συνδρόμου.

Υπήρχε άλλοτε η εντύπωση ότι το ΣΑΑΥ είναι συχνότερο στην προσχολική ηλικία, κατά την οποία οι αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις έχουν το μεγαλύτερο μέγεθος σε σχέση με το εύρος του αεραγωγού <sup>46, 47</sup>. Σύμφωνα όμως με νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα, μεταξύ άλλων και από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, η μικρή ηλικία δε συσχετίζεται με την εμφάνιση ΑΔΑΥ <sup>29, 36, 48, 49</sup>.

Η συχνότητα του ΣΑΑΥ αυξάνεται σημαντικά όταν υπάρχουν επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, η μαύρη φυλή, η προωρότητα, το παθητικό κάπνισμα, το ιστορικό ατοπίας και το οικογενειακό ιστορικό ροχαλητού <sup>39, 40, 42, 50</sup>.

## 2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η εκδήλωση του ΣΑΑΥ είναι το αποτέλεσμα συνύπαρξης ανατομικών και νευρομυϊκών παραγόντων, εξαιτίας των οποίων τα τοιχώματα του ανώτερου αεραγωγού συμπιπτούν κατά την εισπνοή.

### A. ΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΑΥ

Παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν μικρότερο εύρος ανώτερου αεραγωγού σε σύγκριση με υγιή, τόσο κατά την εγρήγορση, όσο και υπό γενική αναισθησία, όπως έχει μετρηθεί με κεφαλομετρία, ακουστική ανάκλαση, ενδοσκοπηση και μαγνητική τομογραφία <sup>51-55</sup>.

#### Υπερτροφία φαρυγγικού λεμφαδενικού ιστού

Το στενότερο σημείο του αεραγωγού σε παιδιά με ΣΑΑΥ βρίσκεται αντίστοιχα με τις αμυγδαλές και τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις, ενώ σε υγιή παιδιά στο ύψος της μαλακής υπερώας <sup>54</sup>.

Η υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων, φαρυγγικής και παρίσθμιων αμυγδαλών συσχετίζεται με την ύπαρξη ΣΑΑΥ, δεν είναι όμως ανάλογη με τη

βαρύτητα της κλινικής εικόνας <sup>56-59</sup>.

Άλλωστε, η ηλικία κατά την οποία το ΣΑΑΥ έχει τον υψηλότερο επιπολασμό, μεταξύ 3 και 6 ετών, συμπίπτει με την περίοδο κατά την οποία ο φαρυγγικός λεμφικός ιστός φτάνει στο μέγιστο μέγεθός του <sup>46</sup>. Υπενθυμίζεται ότι οι αδenoειδείς εκβλαστήσεις και οι αμυγδαλικές δομές μεγαλώνουν από τη γέννηση μέχρι και την ηλικία των 12 ετών, οπότε υποστρέφουν <sup>60</sup>. Μελέτη με ανάλυση οβελιαίων τομών μαγνητικής έδειξε ότι σε παιδιά 3-6 ετών χωρίς συμπτωματολογία απόφραξης του ανώτερου αναπνευστικού η αύξηση του λεμφαδενικού ιστού συμβαδίζει με την ανάπτυξη του οστέινου σκελετού του φάρυγγα, ενώ σε παιδιά με ροχαλητό το μέγεθος αμυγδαλών και αδenoειδών εκβλαστήσεων είναι δυσανάλογο προς το μέγεθος του αεραγωγού <sup>52, 61, 62</sup>.

### Διαταραχές οστέινων δομών

Διαταραχές του προσωπικού κρανίου επηρεάζουν τη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού και συνδυάζονται με ΣΑΑΥ, όπως ατρησία χοάνης, μικρογναθία, υποπλασία ή οπίσθια θέση κάτω γνάθου <sup>63, 64</sup>. Αναφέρεται ότι παιδιά με κρανιοπροσωπικά γενετικά σύνδρομα [όπως είναι τα Crouzon (Εικόνα 1), Apert, Antley-Bixler, Pfeiffer, Pierre-Robin (Εικόνα 2), Goldenhar], με αχονδροπλασία ή με βλενοπολυσακχαρίδωση παρουσιάζουν ΑΔΑΥ <sup>65</sup>.



**Εικόνα 1.** Παιδί με σύνδρομο Crouzon.



**Εικόνα 2.** Νεογνό με σύνδρομο *Pierre-Robin*.

Ιδιάζον σχήμα κεφαλής, όπως η δολιχοκεφαλία, θεωρείται ότι προδιαθέτει σε ΣΑΑΥ <sup>29, 66</sup>.

Εκτός αυτών των περιπτώσεων, η χρόνια στοματική αναπνοή επιφέρει αλλαγές στη φατνιοδοντική ανάπτυξη και κατά συνέπεια στην κρανιοπροσωπική μορφολογία, με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται σε αρκετά παιδιά με ΣΑΑΥ το *αδενοειδές προσωπείο* ή *long face syndrome* (μεγάλο υπερώιο τόξο, στενή άνω γνάθος, οπισθογναθία και αυξημένο μήκος του κατώτερου προσωπικού κρανίου) <sup>53</sup>. Στοματική αναπνοή προκύπτει από ρινική απόφραξη, όπως συμβαίνει όταν υπάρχουν αλλεργική ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες, σκολίωση διαφράγματος ρινός <sup>67</sup>. Στα βρέφη η στοματική αναπνοή είναι φυσιολογική <sup>68</sup>.

Η διάμετρος του ρινοφάρυγγα περιορίζεται, επίσης, στην περίπτωση παραλλαγής της θέσης του υοειδούς οστού, το οποίο μπορεί να βρίσκεται ραχιοουριαία, προκαλώντας ροχαλητό <sup>64</sup>. Το παιδί συνηθίζει να κοιμάται σε στάση υπερέκτασης του αυχένα, ώστε να επιτυγχάνει απρόσκοπτη αναπνοή. Η συμβολή των σκελετικών ανωμαλιών στην ανάπτυξη ΣΑΑΥ σε κατά τα λοιπά υγιή παιδιά έχει αμφισβητηθεί από κάποιες μελέτες <sup>52</sup>.

## B. ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΑΥ

Η ανάπτυξη του ΣΑΑΥ δεν μπορεί να αποδοθεί εξολοκλήρου στην

ανατομική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Φαίνεται πως στον στενωμένο αεραγωγό επιδρούν λειτουργικοί παράγοντες που προκαλούν την εκδήλωση του συνδρόμου στο κοιμώμενο παιδί, καθώς οι ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν παρουσιάζουν απόφραξη κατά την εγρήγορση, όταν ο τόνος των μυών του ανώτερου αεραγωγού είναι φυσιολογικός, ούτε η υπερτροφία λεμφαδένων συνοδεύεται πάντα από συμπτωματολογία του συνδρόμου, ενώ η αδενοειδεκτομή-αμυγδαλεκτομή δε θεραπεύει το σύνολο των ασθενών με αδενοειδοαμυγδαλική υπερτροφία και χωρίς άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (15% αποτυχία) ή επιφέρει μόνο πρόσκαιρη βελτίωση και υποτροπή στην εφηβική ηλικία <sup>59, 69-72</sup>.

Ο αεραγωγός στο επίπεδο του φάρυγγα δεν περικλείεται από χόνδρινο ή οστέινο σκελετό, όπως στη μύτη, τον λάρυγγα και την τραχεία. Οι διατείνοντες τον αεραγωγό μύες, γενειογλωσσικός, γενειοϋειδής, στερνοϋειδής, στερνοθυρεοειδής και θυρεοειδής, ασκούν υποστηρικτικές δυνάμεις στα ευένδοτα τοιχώματά του, αντιτιθέμενες στην τάση σύμπτωσής τους κατά την εισπνοή (αρνητική πίεση) <sup>73</sup>.

Σε υγιή παιδιά παρατηρείται αυξημένη νευρική δραστηριότητα προς τους φαρυγγικούς μυς, συγκριτικά με τους ενήλικες<sup>74</sup>. Η νευρομυϊκή δραστηριότητα ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας, έτσι, ώστε το ροχαλητό να παρατηρείται συχνότερα σε εφήβους από ό,τι σε μικρότερα παιδιά <sup>75,76</sup>.

Οι μύες του ανώτερου αεραγωγού ενεργοποιούνται από την υποξαιμία, την υπερκαπνία και τη χαμηλή ατμοσφαιρική πίεση <sup>77-79</sup>.

Σε αντίθεση με ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η απάντηση στην υπερκαπνία και την υποξαιμία φαίνεται να ατονεί τόσο στην εγρήγορση όσο και στον ύπνο, τα παιδιά απαντούν φυσιολογικά. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο μικρό διάστημα νόσησης και σε απουσία συνοδών παραγόντων, όπως η παχυσαρκία <sup>80, 81</sup>.

Πιο προσιτός στη μελέτη είναι ο γενειογλωσσικός μυς, κατά την

πολυυπνογραφία. Σε σύγκριση της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητάς του ανάμεσα σε παιδιά με ΣΑΑΥ και υγιή, βρέθηκε ότι η δραστηριότητα είναι αυξημένη κατά την εγρήγορση στα παιδιά με ΣΑΑΥ, προς αντιρρόπηση του μερικώς αποφραγμένου αεραγωγού, όμως εξασθενεί κατά τον ύπνο, και στις δύο ομάδες παιδιών<sup>57, 58</sup>. Η εμφάνιση των αποφρακτικών διαταραχών προκαλείται από την εξασθένηση του αντιρροπιστικού μηχανισμού διατήρησης βατού του αεραγωγού. Τα περισσότερα αποφρακτικά φαινόμενα παρατηρούνται στον ύπνο REM, κατά τον οποίο επικρατεί γενικευμένη μυϊκή ατονία<sup>82</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στα παιδιά με ΣΑΑΥ η αντιρρόπηση από τους φαρυγγικούς μυς, αν και ασθενέστερη, επιτυγχάνει να αποτρέψει την πλήρη απόφραξη (άπνοια), γεγονός που, σε συνδυασμό με τον υψηλό ουδό αφύπνισης, εξηγεί το φαινόμενο του αποφρακτικού υποαερισμού (παρατεταμένης υπόπνοιας) που εμφανίζουν τα παιδιά έναντι των ενηλίκων.

Νευρομυϊκά νοσήματα που ελαττώνουν (μυϊκή δυστροφία) ή αυξάνουν (εγκεφαλική παράλυση) τον τόνο των αναπνευστικών μυών προκαλούν ΣΑΑΥ σοβαρής μορφής<sup>83, 84</sup>.

## **2.3 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

### **A. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Έχουν αναγνωριστεί γενετικοί παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ, χωρίς να έχει διασαφηνιστεί αν αφορούν στην ανατομία, τη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών ή και στα δύο<sup>85-87, 90</sup>.

Τα άτομα αφροαμερικανικής καταγωγής, λόγω πεπαχυσμένου βλεννογόνου στοματοφάρυγγα, και ασιατικής καταγωγής (Άπω Ανατολή), λόγω μήκους βάσης κρανίου, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΑΥ συγκριτικά με άτομα της Καυκάσιας φυλής αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και

δείκτη μάζας σώματος<sup>29, 39, 40, 85, 86, 88, 89</sup>.

Η ύπαρξη κληρονομικής προδιάθεσης για ΣΑΑΥ έχει φανεί από σχετικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες ο κίνδυνος εμφάνισης είναι αυξημένος σε οικογένεια της οποίας ένα τουλάχιστον μέλος πάσχει<sup>29, 86, 87, 91</sup>.

## B. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΑΑΥ στους ενήλικες, αλλά και στα παιδιά<sup>39, 92-94</sup>.

Η παχυσαρκία αυξάνει τόσο την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στα παχύσαρκα παιδιά, όσο αυξάνει το βάρος του παιδιού πάνω από το φυσιολογικό<sup>39, 76, 97, 99</sup>.

Η εναπόθεση λίπους στα παραφρυγγικά διαστήματα αφενός αποφράσσει τον ανώτερο αεραγωγό, αφετέρου περιορίζει τη λειτουργική πνευμονική χωρητικότητα, αυξάνοντας την αρνητική πίεση εντός αυτού<sup>95</sup>.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΔΑΥ για υπέρβαρα/παχύσαρκα και φυσιολογικού βάρους παιδιά είναι ίδιος για ηλικίες έως 6 ετών, κατά τις οποίες προεξέχει η υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών<sup>97</sup>. Δεν ισχύει όμως το ίδιο για μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, καθώς υπέρβαροι/παχύσαρκοι έφηβοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΑΑΥ<sup>98</sup>.

Τα περισσότερα μικρά παιδιά με ΣΑΑΥ είναι αντιθέτως λιποβαρή με υπερτροφικές αδενοειδείς εκβλαστήσεις και αμυγδαλές, των οποίων η εξαίρεση βοηθά στην αποκατάσταση της φυσιολογικής αύξησης του παιδιού<sup>53</sup>.

Η παγκόσμια αύξηση της επίπτωσης της παιδικής παχυσαρκίας έχει κινήσει το ενδιαφέρον στη μελέτη της σχέσης πάχους με αποφρακτικά φαινόμενα διαταραχής στον ύπνο.



## Γ. ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η έκθεση ενός παιδιού σε καπνό τσιγάρου έχει επίδραση στο ροχαλητό, μάλιστα δοσοεξαρτώμενη <sup>76, 96</sup>. πιθανώς μέσω της πρόκλησης τοπικής φλεγμονής και οιδήματος μετά την εισπνοή καπνού <sup>95</sup>.

## Δ. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΩΡΟΤΗΤΑΣ

Τα τελειόμηνα παιδιά προστατεύονται περισσότερο σε σχέση με αυτά που έχουν ιστορικό πρωρότητας, τα οποία παρουσιάζουν 3-5 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΑΥ <sup>39</sup>.

## Ε. ΑΤΟΠΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Φαίνεται πως παρουσία υποτροπιάζοντος συριγμού ή/και άσθματος σε βρέφη και νήπια συσχετίζεται θετικά με την εκδήλωση αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο <sup>50, 100</sup>.

## 2.4 ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες, με βάση τον φαινότυπο της νόσου, σύμφωνα με τους Dayyat και συνεργάτες: Στον *τύπο I* οι μικροί ασθενείς χαρακτηρίζονται από υπερτροφία αμυγδαλών και απουσία παχυσαρκίας, ενώ στον *τύπο II* ανήκουν τα παχύσαρκα παιδιά που προσομοιάζουν στο ΣΑΑΥ των ενηλίκων <sup>35</sup>. Οι διαφορές μεταξύ τους αφορούν τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια τις ημέρας και τις απώτερες επιπλοκές (Πίνακας 2).

## A. ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Αναφέρονται από τους γονείς συμπτώματα κατά τη διάρκεια του ύπνου, με συχνότερο εξ αυτών το *ροχαλητό*, συνεχές επί παρατεταμένης μερικής απόφραξης ή διακοπτόμενο επί αποφρακτικών απνοιών. Η συχνότητα και η ένταση του ροχαλητού δε βοηθάει στη διάκριση του ΣΑΑΥ από το πρωτοπαθές ροχαλητό <sup>2</sup>, όμως η αναγνώριση εργώδους αναπνοής, ανήσυχου ύπνου και απνοιών στο παιδί που ροχαλίζει αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την ύπαρξη συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών <sup>101-103</sup>.

Η *στοματική αναπνοή*, με επακόλουθο ξηροστομία, παρατηρείται σχεδόν στο 80% των μικρών ασθενών με ΣΑΑΥ και στο 73% των παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό <sup>104</sup>.

Το *αυξημένο έργο αναπνοής* φαίνεται από τη χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, που προκαλούν εισολκή σφαγής και υποχονδρίου, και από την παράδοση προς τα έξω κίνηση του θώρακα κατά την εισπνοή (έντονη σύσπαση διαφράγματος προκαλεί αύξηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης που συμπαρασύρει τον θωρακικό κλωβό). Ως συνέπεια της εργώδους αναπνοής παρατηρείται *αυξημένη εφίδρωση* των παιδιών με ΣΑΑΥ <sup>102</sup>.

Ο *ανήσυχος ύπνος* περιλαμβάνει υιοθέτηση ασυνήθιστων στάσεων, όπως με το κεφάλι σε υπερέκταση και τα γόνατα κεκαμμένα προς το θώρακα, επαναλαμβανόμενες κινήσεις και αφυπνίσεις <sup>115, 118-120</sup>. Στα πάσχοντα παιδιά περιγράφονται από τους γονείς ακόμη συχνά τριγμός οδόντων, εφιάλτες και παραϋπνική δραστηριότητα <sup>105, 106</sup>.

Τα *απνοϊκά επεισόδια* στη διάρκεια του ύπνου μπορεί να είναι του τύπου της παρατεταμένης υπόπνοιας ή των αποφρακτικών απνοιών. Όταν η άπνοια οδηγεί σε *περιστοματική κυάνωση* τρομάζει τους γονείς, που μετακινούν ή αφυπνίζουν το παιδί τους, για να την τερματίσουν.

## B. ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η κλινική έκφανση του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών ύπνου κατά τη διάρκεια της ημερήσιας δραστηριότητας περιγράφεται από τους γονείς ή τους δασκάλους του παιδιού.

*Στοματική αναπνοή* παρατηρείται κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως και κατά τη διάρκεια της νύχτας, και αφορά το 85% των πάσχοντων παιδιών με ΣΑΑΥ<sup>114</sup>. Αποδίδεται στη χρόνια ή εμμένουσα ρινική απόφραξη, όπως σε παιδιά με υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού, γεγονός που αποδεικνύεται από το ότι αποκαθίσταται με συνδυασμένη αδενοειδοαμυγδαλεκτομή<sup>34, 107</sup>.

Η *υπέρμετρη κόπωση και ημερήσια υπνηλία* είναι σύμπτωμα του συνδρόμου, ωστόσο δεν αφορά το σύνολο των παιδιών με ΣΑΑΥ, όπως θεωρούνταν από ερευνητές παλιότερης γενιάς<sup>42, 102, 108-110</sup>. Τα παιδιά με φαινότυπο αποφρακτικής άπνοιας τύπου II παρουσιάζουν *συχνές αναπνευστικές αφυπνίσεις*, με συνέπεια κατακερματισμένο ύπνο και ανεπαρκή ξεκούραση, όπως οι ενήλικες<sup>47, 101, 111</sup>. Αντίθετα, τα παιδιά με φαινότυπο τύπου I διατηρούν την αρχιτεκτονική του ύπνου τους, με λιγότερα επεισόδια άπνοιας/υπόπνοιας και αποκορεσμού<sup>111</sup>. Συνήθως μικρότερης ηλικίας, τα τελευταία είναι, εξάλλου, πιθανό να αναπληρώνουν τον ελλιπή βραδινό ύπνο τους με ώρες ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας<sup>110</sup>.

**Πίνακας 2.** Κλινική εικόνα παιδικού ΣΑΑΥ τύπου I και II. <sup>26</sup>

<b>ΚΟΙΝΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΣΑΑΥ ΤΥΠΟΥ I ΚΑΙ II</b>		
Ροχαλητό, εργώδης αναπνοή στον ύπνο, ανήσυχος ύπνος, εφίδρωση, νυχτερινός τρόμος, ενούρηση, αφυπνίσεις, άπνοιες (αναφερόμενες από τους γονείς), στοματική αναπνοή, χρόνια ρινίτιδα, συχνές ιατρικές επισκέψεις για αναπνευστικά συμπτώματα, οπίσθια θέση κάτω γνάθου, πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά		
	<b>Τύπος I</b>	<b>Τύπος II</b>
<b>Ημερήσια υπνηλία</b>	+	++++
<b>Πρόσληψη βάρους</b>	-	++
<b>Υπερκινητικότητα</b>	++++	-/+
<b>Κεντρική παχυσαρκία</b>	-/+	+++
<b>Αυξημένη περίμετρος τραχήλου</b>	-/+	+++
<b>Διόγκωση αμυγδαλών/αδενοειδών εκβλαστήσεων</b>	++++	++
<b>Κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση</b>	+	+++
<b>Κοινωνική απόσυρση</b>	+	+++
<b>Υπερτροφία αριστερής κοιλίας</b>	++	++++
<b>Συστηματική υπέρταση</b>	+	++++
<b>Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες</b>	+++	-/+
<b>Αντίσταση στην ινσουλίνη</b>	-	++++
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	+	++++
<b>Αυξημένη CRP</b>	++	++++
<b>Αυξημένα ηπατικά ένζυμα</b>	-	++

Όπου:

(-): χωρίς, (+) έως (++++): σπάνια έως πολύ συχνά

## 2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ στηρίζεται στο συνδυασμό χαρακτηριστικών κλινικών ευρημάτων με θετικές δοκιμασίες μελέτης ύπνου.

Ανιχνεύονται στο σύνολο ενός παιδιατρικού πληθυσμού τα άτομα εκείνα που παρουσιάζουν ύπνοπτα ημερήσια ή/και νυχτερινά συμπτώματα, τα οποία ακολούθως υποβάλλονται σε διερεύνηση για την αντικειμενική ανάδειξη των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο. Συνήθως τα περιστατικά

παραπέμπονται από ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων και εξειδικεύσεων (παιδίατρο, γενικό ιατρό, ωτορινολαρυγγολόγο, πνευμονολόγο, αναπτυξιολόγο) σε κέντρο μελέτης διαταραχών ύπνου, ώστε να τεθεί η διάγνωση και να οριστεί η κατάλληλη θεραπεία. Καθώς η κλινική εικόνα παιδιού με ΣΑΑΥ μπορεί να είναι αμβληχρή, πιθανώς να παραπέμπεται μικρό μόνο ποσοστό των πραγματικά πασχόντων.

Τα μέσα που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι το ιστορικό και η φυσική εξέταση, ο απεικονιστικός έλεγχος, η παλμική οξυμετρία, η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, και εναλλακτικά η ηχογράφιση, η βιντεοσκόπηση και η καρδιοαναπνευστική μελέτη ύπνου στο σπίτι.

Στόχος των διαγνωστικών μεθόδων που έχουν αναπτυχθεί είναι η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με ΣΑΑΥ που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη επιπλοκών της νόσου, καθώς και η αποφυγή μη απαραίτητης θεραπευτικής παρέμβασης στους υπολοίπους.

### 2.5.1 ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Πρώτο και αναντικατάστατο βήμα στην εξέταση παιδιού με υποψία διαταραχών αναπνοής στον ύπνο είναι η προσεκτική λήψη ιστορικού κατά τη συνέντευξη με τον ιατρό. Οι γονείς/κηδεμόνες του παιδιού καλούνται να απαντήσουν σε ερωτήσεις σχετικές με την ύπαρξη συμπτωμάτων του συνδρόμου. Συχνά αναφέρεται ότι συμπεριφορικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, με προεξάρχουσες την αυξημένη ημερήσια υπνηλία ή αντίθετα την υπερκινητικότητα, πρωτοπαρατηρήθηκαν από τους δασκάλους του παιδιού.

Χρησιμοποιούνται προτυπωμένα ερωτηματολόγια που διερευνούν την παρουσία συμπτωμάτων ΑΔΑΥ κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας<sup>112</sup>.

Πρότυπο ερωτηματολόγιο που κατασκευάστηκε για το σκοπό της διάγνωσης των αποφρακτικών διαταραχών ύπνου είναι αυτό των Chevrin και

συνεργατών. Αποτελεί έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο που βρίσκει εφαρμογή εκεί όπου η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου δεν είναι εφικτή <sup>113</sup>.

Άλλο συχνά χρησιμοποιούμενο ερωτηματολόγιο είναι αυτό των Brouillette και συνεργατών, που περιλαμβάνει ερωτήματα περί της ύπαρξης ροχαλητού, εργώδους αναπνοής, απνοιών, εφίδρωσης, ενούρησης κατά τη διάρκεια του ύπνου, και στοματικής αναπνοής, υπερβολικής υπνηλίας ή αυξημένης δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας <sup>114</sup>. Διερευνάται η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων, όπως ατοπία, υποτροπιάζουσα ωτίτιδα/αμυγδαλίτιδα/βρογχίτιδα, που αναλύθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο, και το ιστορικό επεκτείνεται σε συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού, σε ό,τι αφορά ροχαλητό, σκολίωση διαφράγματος, αλλεργικό άσθμα/αλλεργική ρινίτιδα, διαγνωσμένο σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, αδενοτομή ή αμυγδαλεκτομή.

Η έκθεση σε καπνό τσιγάρου έχει μεγάλη σημασία και σκόπιμα αναφέρεται.

Ενδιαφέρει η συνύπαρξη τυχόν άλλων ιατρικών παθήσεων στο παιδί, με ειδική μνεία στην περίπτωση νευρομυϊκών νοσημάτων και γενετικών συνδρόμων.

## 2.5.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Κατά τη φυσική εξέταση από τον ιατρό του κέντρου μελέτης ύπνου καταγράφονται οι σωματομετρικές παράμετροι [ύψος, βάρος, Δείκτης Μάζας Σώματος ( $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{B} / \text{Y}^2$ , όπου B είναι το βάρος του ασθενούς σε kg και Y είναι το ύψος του ασθενούς σε m), που μπορούν να αναδείξουν υπολειπόμενη ανάπτυξη ή παχυσαρκία. Παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν ανεπαρκή σωματική αύξηση, όμως και η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΑΑΥ κατά 4,5 φορές <sup>53, 60</sup>. Ο ΔΜΣ είναι χρήσιμος, καθώς συσχετίζεται τόσο με το ροχαλητό όσο και με το ΣΑΑΥ, κατά τρόπο, ώστε το ΣΑΑΥ είναι συχνότερο όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος του 25, ενώ έχει βρεθεί ότι τιμή ΔΜΣ μικρότερη του 28 είναι θετικός προγνωστικός παράγοντας για επιτυχή χειρουργική επέμβαση <sup>115, 116</sup>.

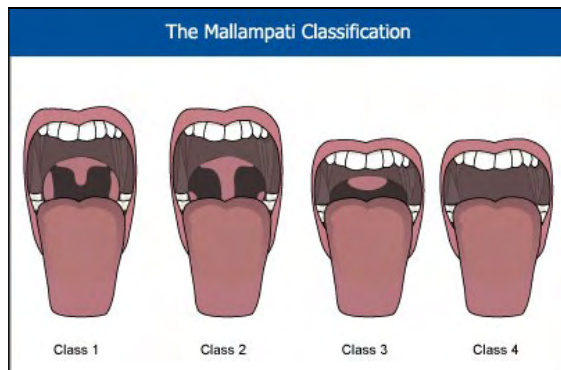
Εξετάζεται στηθακουστικά η καρδιοαναπνευστική λειτουργία, σε συνδυασμό με μέτρηση ζωτικών σημείων, για την ανίχνευση πιθανών

επιπλοκών από το ΣΑΑΥ, όπως αρρυθμίες, αρτηριακή αλλά και πνευμονική υπέρταση (στην τελευταία περίπτωση ο δεύτερος καρδιακός τόνος ηχεί εντονότερος).

Ο ιατρός παρατηρεί στο παιδί τυχόν στοματική αναπνοή και ένρινη ομιλία και την ανατομία του προσωπικού κρανίου για την εικόνα αδενοειδούς προσωπείου, μικρογναθισμού ή υποπλασίας του μέσου προσώπου, που επηρεάζουν τη ρινοφαρυγγική και στοματοφαρυγγική επικοινωνία. Ακολουθώς εξετάζει λεπτομερώς τη στοματική κοιλότητα, ελέγχοντας για μακρογλωσσία, ορθοδοντικές ανωμαλίες σύγκλεισης, επιμηκυσμένη μαλακή και θολωτή σκληρή υπερώα ή ύπαρξη σχιστιών.

Η εκτίμηση του μεγέθους των αμυγδαλών είναι ιδιαίτερης σημασίας, για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται συχνά μια τυποποιημένη κλίμακα βαθμολόγησης. Η υπερτροφία των αμυγδαλών αποδίδεται κατά την κλίμακα *Brodsky* και συνεργατών ως εξής: (0) Οι αμυγδαλές βρίσκονται πλήρως εντός των αμυγδαλικών βόθρων. (1+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από 25% της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα μεταξύ των πρόσθιων παρίσθμιων καμαρών. (2+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από 50% της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα. (3+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν λιγότερο από 75% της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα. (4+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν 75% ή περισσότερο της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα (*εφαπτόμενες ή “φιλούσες” αμυγδαλές*) <sup>117</sup>.

Ο βαθμός βατότητας του οροφάρυγγα περιγράφεται με κατάλληλες σταθμισμένες κλίμακες, με πιο συχνά χρησιμοποιούμενη την κλίμακα *Mallampati* <sup>118</sup>. Προσδιορίζεται με απλή επισκόπηση των ανατομικών δομών της στοματικής κοιλότητας και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για μεγαλύτερα, παχύσαρκα παιδιά <sup>119</sup> (Εικόνα 3):



### **Εικόνα 3. Κλίμακα Mallampati.**

*Βαθμός 1: Πλήρης ορατότητα αμυγδαλών, σταφυλής και μαλακής υπερώας. Βαθμός 2: Ορατότητα άνω πόλου αμυγδαλών, σκληρής και μαλακής υπερώας και σταφυλής. Βαθμός 3: Ορατότητα σκληρής και μαλακής υπερώας και βάσης σταφυλής. Βαθμός 4: Ορατότητα μόνο σκληρής υπερώας.*

Πρέπει να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία των μικρότερων παιδιών οι αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις εμφανίζονται ήπια προς μέτρια διογκωμένες, χωρίς αυτό να αποτελεί παθολογικό εύρημα.

Από την επισκόπηση του κορμού του σώματος διαπιστώνεται σε κάποια από τα άτομα σκαφοειδής θώρακας (*θώρακας των υποδηματοποιών*), που υποδηλώνει χρονιότητα της νόσου.

Με την ωτορινολαρυγγολογική εξέταση είναι περαιτέρω δυνατός ο έλεγχος του ρινοφάρυγγα, ο οποίος δεν αποκαλύπτεται με απλή επισκόπηση μέσω του στόματος. Ελέγχεται πιθανή ασυμμετρία ρωθώνων, σκολίωση διαφράγματος, σύμπτωση ρινικών βαλβίδων με την εισπνοή και συμφόρηση βλεννογόνου, ως ένδειξη αλλεργικής ρινίτιδας. Σε βρέφη πρέπει επίσης να εξεταστεί τυχόν παρουσία ρινοδακρυϊκών κύστεων, στένωσης ή ατρησίας χοανών, ενώ σε μεγαλύτερα παιδιά πρέπει να αποκλείσει η ύπαρξη ρινικών πολυπόδων και υπερτροφίας ρινικών κογχών.

Αδρή νευρολογική εξέταση περιλαμβάνει έλεγχο εγκεφαλικών συζυγιών, μυϊκού τόνου, μυϊκής ισχύος και κινητικότητας. Είναι απαραίτητη, για τον



αποκλεισμό κάθε νευρολογικής βλάβης που μπορεί να προσβάλλει τους μυς του ανώτερου αεραγωγού, όπως νωτιαία μυϊκή ατροφία, αλλά και χωροκατακτητικών εξεργασιών του κεντρικού νευρικού που, μέσω πάρεσης κρνιακών νεύρων, μπορεί να προβάλλουν με συμπτώματα συγχεόμενα με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής, όπως συριγμό. Στο κέντρο μελέτης διαταραχών του ύπνου παραπέμπονται συχνά παιδιά με εγκεφαλική παράλυση ή νευρομυϊκές νόσους που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΑΔΑΥ.

Η ψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού εκτιμάται με τη χρήση δοκιμασιών αντίστοιχων στην ηλικία του παιδιού. Αναζητώνται ενδείξεις Διαταραχής Ελλειματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), που συνδυάζεται με την ΑΔΑΥ, με τη βοήθεια ειδικά διαμορφωμένων διαγνωστικών εργαλείων όπως το M-CHAT και το Connors<sup>120</sup>.

Το ερώτημα είναι κατά πόσο ένα λεπτομερές ιστορικό και μια ενδελεχής εξέταση θα μπορούσαν να διακρίνουν το πρωτοπαθές ροχαλητό από το ΣΑΑΥ και τελικά τα παιδιά που θα χρειαστούν μελέτη ύπνου και ενδεχομένως αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή.

Με βάση το ομώνυμο ερωτηματολόγιο δημιουργήθηκε ο δείκτης *Brouillette (Brouillette index, BI)*:  $OSA\ score = 1,42D + 1,41A + 0,71S - 3,83$ , όπου D: Δυσκολία της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, με τιμές από 0=ποτέ, 1=περιστασιακά, 2=συχνά και 3=πάντα, A: Άπνοια στον ύπνο, με τιμές 0=όχι ή 1=ναι, S: ροχαλητό. Αποτέλεσε μια προσπάθεια να διαχωρίζονται παιδιά με ΣΑΑΥ ( $BI > 3,5$ ), χωρίς ΣΑΑΥ ( $BI \leq 1$ ) και μια ενδιάμεση ομάδα που χρήζει διερεύνησης με ολονύχτια πολυπαραγοντική υπνογραφία. Στη σχετική μελέτη που δημοσιεύτηκε, επιστρατεύθηκαν υγιή παιδιά χωρίς ροχαλητό, σε αντίθεση με τα παιδιά που συμμετέχουν στις υπόλοιπες μελέτες και προσκομίζονται στο εργαστήριο ύπνου λόγω ύποπτου συμπτώματος. Σε επόμενη μελέτη βρέθηκε ότι ο δείκτης Brouillette δεν μπορεί να διακρίνει πρωτοπαθές ροχαλητό, σύνδρομο απόφραξης ανώτερου αεραγωγού και κλασσικού ΣΑΑΥ, αφού τα κλινικά χαρακτηριστικά τους αλληλοεπικαλύπτονται<sup>35, 121</sup>.

Η χρησιμότητα του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης έχει αξιολογηθεί με μεταανάλυση πολλών μελετών. Στο σύνολό τους απέκλεισαν τη δυνατότητα

ασφαλούς διάγνωσης ΣΑΑΥ χωρίς τις περαιτέρω αντικειμενικές δοκιμασίες, ενώ επιβεβαίωσαν ότι ιστορικό και κλινική εξέταση αποτελούν αξιόπιστα εργαλεία διαλογής (screening) των ατόμων που θα υποβληθούν σε μελέτη στο εργαστήριο ύπνου <sup>121</sup>.

Συγκεκριμένα, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής ορίζει ότι όλα τα παιδιά θα πρέπει να εξετάζονται σε επίσκεψη ρουτίνας κλινικά και με τη λήψη ιστορικού προς την κατεύθυνση του συνδρόμου <sup>122</sup>.

### 2.5.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΥΠΝΗΛΙΑΣ

Ο ανεπαρκής σε διάρκεια και φτωχής ποιότητας νυχτερινός ύπνος αντανακλάται στα συμπτώματα υπνηλίας στη διάρκεια της επόμενης ημέρας. Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία είναι από τα βασικά συμπτώματα αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο ενηλίκων, ενώ δεν αποτελεί προέχον χαρακτηριστικό στο σύνολο των παιδιών με ΣΑΑΥ. Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία οφείλεται στη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου λόγω των συχνών μικροαφυπνίσεων και την απουσία των βαθέων σταδίων του ύπνου <sup>123</sup>.

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του Ύπνου<sup>124</sup>, η βαρύτητα της ημερήσιας υπνηλίας χαρακτηρίζεται ως *ήπια*, όταν η υπνηλία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ημερήσιων δραστηριοτήτων που απαιτούν μικρό βαθμό προσοχής, όπως η τηλεθέαση, *μέτρια*, όταν εμφανίζεται συχνά κατά τη διάρκεια ημερήσιων δραστηριοτήτων που απαιτούν μέτριο βαθμό προσοχής, όπως σε μια αίθουσα αναμονής, ή *σοβαρή*, όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ημερήσιων δραστηριοτήτων που απαιτούν αυξημένη προσοχή, όπως συνομιλία ή οδήγηση. Για την εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας χρησιμοποιούνται στην περίπτωση των ενηλίκων τα εξής:

- Η Δοκιμασία Πολλαπλών Καταγραφών του Λανθάνοντα Χρόνου Επέλευσης Ύπνου (Multiple Sleep Latency Test, MSLT)\*, κατά την οποία ο εξεταζόμενος αφήνεται να κοιμηθεί σε ελεγχόμενες συνθήκες, όπως σκοτεινό χώρο με

χαμηλή θερμοκρασία, για να υπολογιστεί ο μέσος χρόνος έως την έλευση του ύπνου. Σε φυσιολογικά άτομα ο χρόνος αυτός είναι 7 min, ενώ χρόνος < 7 min είναι συμβατός με υπνηλία (< 3 min: σοβαρή, 3-5 min: σοβαρή προς μέτρια, 5-7 min: ήπια) <sup>125</sup>.

- Η Δοκιμασία Διατήρησης της Εγρήγορσης (Maintenance of Wakefulness Test)\*

- Η κλίμακα υπνηλίας Epworth\*, που αφορά σε καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς.

(\* : Οι προαναφερθείσες μέθοδοι δεν έχουν σταθμιστεί για παιδιά.)

- Η κίνησιογραφία (actigraphy) , που είναι η 24ωρη καταγραφή της φυσικής δραστηριότητας με τη βοήθεια μικροσυσκευής που φέρει το άτομο στον καρπό. Η συσκευή καταγράφει κινήσεις ανά λεπτό και βοηθάει στη διάκριση ύπνου και εγρήγορσης. Είναι αντικειμενικότερη από την τήρηση ημερολογίου ύπνου, εύχρηστη, οικονομικά προσιτή και μη παρεμβατική μέθοδος, συγκρινόμενη με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Ωστόσο, με την κίνησιογραφία φαίνεται πως υποτιμάται η διάρκεια του ύπνου σε έδαφος ΣΑΑΥ και δεν απεικονίζεται ο κατακερματισμός του ύπνου με ακρίβεια, όπως γίνεται με το δείκτη αφυπνίσεων της πολυκαταγραφικής μελέτης <sup>126</sup>.

#### 2.5.4 Εργαλεία και αντικειμενικές δοκιμασίες

### 1. ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ

#### α. Ενδοσκόπηση (λαρυγγοσκόπηση)

Πραγματοποιείται με το παιδί υπό μέθη ή γενική αναισθησία και μπορεί να προσδιορίσει την περιοχή της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Έχει εντοπιστεί κατ' αυτό τον τρόπο από τους Isoño και συνεργάτες η θέση

μέγιστου περιορισμού της ροής του αέρα στο επίπεδο της μαλακής υπερώας και των αδενοειδών εκβλαστήσεων<sup>53</sup>. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιείται μόνο σε μικρούς ασθενείς με ιδιαίζουσα δομή και αυξημένη τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του αεραγωγού.

### β. Ακουστική φαρυγγολαρυγγομετρία

Αποτελεί μη επεμβατική μέθοδο εκτίμησης του ανώτερου αεραγωγού κατά εγκάρσιες τομές μέσω χρήσης ηχητικών κυμάτων. Η εφαρμογή της σε παιδιά είναι ασυνήθης, σε αντίθεση με την επιτυχή χρήση της σε μελέτες ενήλικων ασθενών<sup>51, 127</sup>.

### γ. Απεικονιστικός έλεγχος

Στη διάθεση του εξεταστή βρίσκονται διάφορες τεχνικές απεικόνισης του ανώτερου αεραγωγού, όπως *κεφαλομετρία*, *ακτινοσκόπηση*, *υπολογιστική τομογραφία (CT)* και *μαγνητική τομογραφία (MRI) προσώπου-τραχήλου*. Έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες, όλες τους επιβεβαιώνοντας ότι το εύρος του αεραγωγού στα πάσχοντα από ΣΑΑΥ παιδιά είναι μικρότερο κατά μέσο όρο από τον αντίστοιχο υγιών παιδιών<sup>128</sup>. Από τις διαθέσιμες απεικονιστικές τεχνικές η MRI υπερτερεί, παρέχοντας τρισδιάστατη όψη του συνόλου του αεραγωγού, συμπεριλαμβανομένων των μαλακών δομών, και δυνατότητα δυναμικής καταγραφής κατά τη διάρκεια του ύπνου, χωρίς δυνητικά επιβλαβή ακτινοβολία<sup>129</sup>.

Για την εκτίμηση της τάσης σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού μπορούν να εφαρμοστούν ακτινοσκόπηση ή *μαγνητική τομογραφία συσχετιζόμενη με τις αναπνευστικές κινήσεις (Respiratory-Gated MRI)*, κυρίως για κλινική έρευνα<sup>130</sup>. Μέσα από τέτοιες λειτουργικές μελέτες έχει φανεί η αυξημένη τάση σύμπτωσης στα παιδιά με ΣΑΑΥ, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες<sup>53, 131</sup>. Απλούστερα, μπορεί να μετρηθεί η *κρίσιμη πίεση σύγκλεισης του φάρυγγα (Pcrit)*, ως η μεταβολή στη μέγιστη εισπνευστική ροή κατά τη διάρκεια συνεχούς εξωτερικής εφαρμογής θετικής ή αρνητικής πίεσης. Έχει βρεθεί ότι ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν συχνά θετική Pcrit και διατρέχουν

κίνδυνο απόφραξης του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, ακόμα και με την εφαρμογή ήπιας αρνητικής εισπνευστικής πίεσης, χωρίς την προστασία διατείνοντων το τοίχωμα μυών<sup>131</sup>. Σε παιδιά με ΣΑΑΥ η Pcrit έχει συσχετιστεί θετικά με τη βαρύτητα των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο<sup>132</sup>.

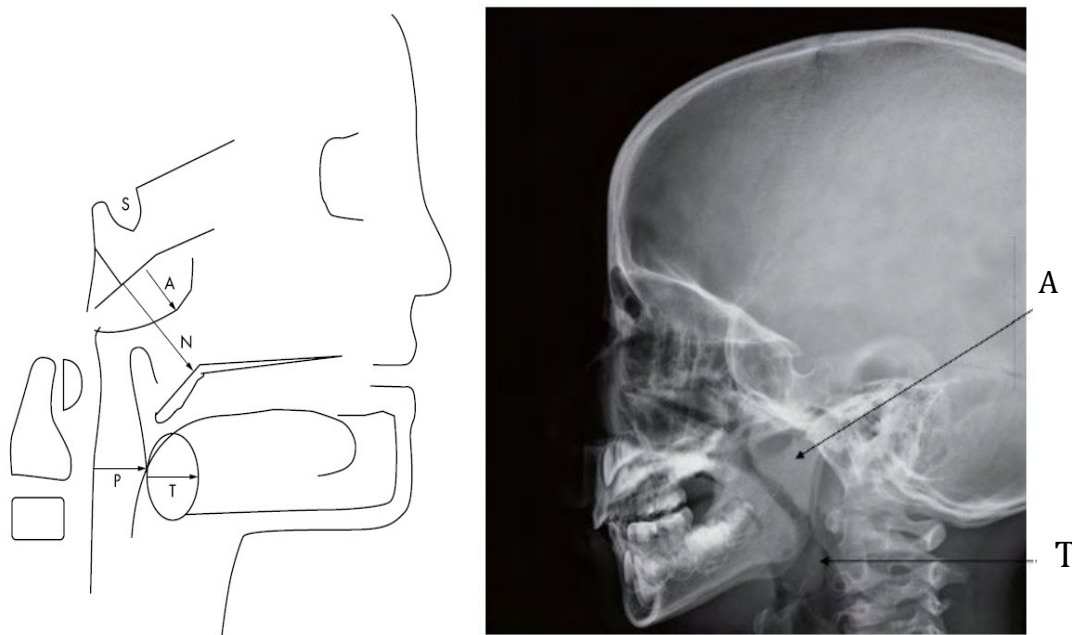
Στην καθημερινή πράξη, για διαγνωστικούς σκοπούς αρκεί η απλή ακτινογραφία τραχήλου, ενώ οι λοιπές δυνατότητες απεικόνισης δε συνηθίζονται, κυρίως λόγω συνδυασμού του υψηλού κόστους τους με την περιορισμένη ανάγκη για πρόσθετες πληροφορίες πέρα από όσες δίνει η ακτινογραφία.

Η *πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων ρινοφάρυγγα*, με την κεφαλή σε έκταση και το στόμα ανοιχτό, χρησιμεύει για την αποκάλυψη του συνολικού μεγέθους των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων, και την αποκάλυψη της σχέσης μεγέθους τους με το εύρος του ανώτερου αεραγωγού (Εικόνα 4).

Οι δείκτες που υπολογίζονται από την ακτινογραφία είναι ο αμυγδαλοφαρυγγικός (T/P) και ο αδενοειδορινοφαρυγγικός (A/N) δείκτης<sup>44</sup>.

Ο αμυγδαλοφαρυγγικός δείκτης (T/P) χρησιμοποιείται ως μέτρο υπερτροφίας των αμυγδαλών και υπερτερεί της απλής επισκόπησης του στοματοφάρυγγα σε παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, με μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία. Βέβαια, υπενθυμίζεται ότι το μέγεθος των αμυγδαλών δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με ακρίβεια από την πλάγια ακτινογραφία τραχήλου, καθώς σε αυτή διακρίνεται μόνο ο άνω αμυγδαλικός πόλος.

Ο αδενοειδορινοφαρυγγικός δείκτης (A/N) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της βατότητας του αεραγωγού, όμως σχετίζεται θετικά κυρίως με τον αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης, καθώς και με τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων αλλά όχι το πλήθος τους<sup>133, 134</sup>.



**Εικόνα 4.** Σχηματική απεικόνιση στοιχείων πλάγιας ακτινογραφίας ρινοφάρυγγα-πλάγια ακτινογραφία ρινοφάρυγγα

A: αδενοειδείς, N: ρινοφάρυγγική διάμετρος, P: φάρυγγική διάμετρος,  
S: τούρκικο εφίππιο, T: αμυγδαλή.

## 2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Δεν υπάρχουν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα με παθογνωμονική αξία για το ΣΑΑΥ. Όμως σε παιδιά με σοβαρή και μακράς διάρκειας νόσηση έχει διαπιστωθεί πολυκυτταραιμία, σε συνδυασμό με αντιρροπούμενη μεταβολική αλκάλωση, που ενισχύουν τη διάγνωση σοβαρού ΣΑΑΥ.

Επιπρόσθετα, στα παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ ο βιοχημικός έλεγχος μπορεί να αναδείξει επηρεασμένο λιπιδαιμικό και σακχαραιμικό προφίλ (αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη), στο πλαίσιο μεταβολικού συνδρόμου.

Υπάρχει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον για την αναγνώριση μετρήσιμων βιολογικών δεικτών που θα μπορούσαν να διακρίνουν εκείνους από τους ασθενείς με ΣΑΑΥ που διατρέχουν κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών. Μελετώνται πολυάριθμες κυτταροκίνες που

δρουν ως προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικοί παράγοντες, ώστε να γίνει κατανοητή η σχέση της αύξησής τους με τη βαρύτητα και την πρόγνωση του συνδρόμου <sup>159, 160</sup>.

### 3. ΠΑΛΜΙΚΗ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ

Η παλμική ή σφυγμική οξύμετρία αποτελεί εύχρηστη μέθοδο καταγραφής διαλειπόντων αποκορεσμών της οξυαιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου, με χρήση φορητού οξύμετρου στο άνω ή κάτω άκρο του παιδιού.

Το εύρημα των αποκορεσμών του οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου αποτελεί ισχυρή ένδειξη ύπαρξης ΣΑΑΥ. Μελέτες έχουν δείξει ότι σπάνια παρατηρείται στα φυσιολογικά παιδιά SpO<sub>2</sub> μικρότερος από 90%. Χρησιμοποιείται στη διαλογή παιδιών που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου <sup>137</sup>.

Σύμφωνα με την κλασική μελέτη των Brouillette και συνεργατών, που συγκρίνει τη μέθοδο με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, διαπιστώθηκε μεν υψηλή θετική προγνωστική αξία της μεθόδου, της τάξης του 97%, χαμηλή δε αρνητική προγνωστική αξία, μόλις 47% <sup>138</sup>. Η παλμική οξύμετρία θεωρείται αξιόπιστη επί θετικού αποτελέσματος για την παρουσία ΣΑΑΥ, όμως επί αρνητικού αποτελέσματος δεν αποκλείει τη διάγνωση, οπότε πρέπει να πραγματοποιηθεί πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού, καρδιακού ή νευρικού συστήματος συνδυάζονται με υποξαιμία, ενώ αντίθετα παιδιά με σημαντικό αριθμό απνοιών/υποπνοιών μπορεί να διατηρούν σχετικά φυσιολογικούς κορεσμούς οξυγόνου και παιδιά με σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού εμφανίζουν ροχαλητό και αφυπνίσεις χωρίς υποξαιμία.

Η μέθοδος μειονεκτεί τεχνικά σε ό,τι αφορά την πιθανότητα ψευδούς

καταγραφής κατά την κίνηση του παιδιού στον ύπνο.

Η συνδυασμένη καταγραφή της παλμικής οξυμετρίας και των αφυπνίσεων, με μέτρηση του χρόνου μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, θα μπορούσε να αποδειχτεί χρήσιμη.

#### 4. ΗΧΟΓΡΑΦΗΣΗ, ΒΙΝΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ, ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ

Σε περιπτώσεις που η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου δεν είναι διαθέσιμη, εφαρμόζονται άλλες δοκιμασίες, όπως η ηχογράφηση και η βιντεοσκόπηση του ύπνου και η καταγραφή καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων στο σπίτι. Είναι σαφώς οικονομικότερες από μια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ενώ διενεργούνται στο οικείο περιβάλλον του μικρού ασθενούς, χωρίς να προϋποθέτουν τα πολυάριθμα ηλεκτρόδια της πολυπαραγοντικής μελέτης, που υποχρεώνουν σε άβολη στάση ύπνου.

Η ολονύχτια ηχογράφηση ανιχνεύει μόνο την παρουσία ροχαλητού στον ύπνο, χωρίς όμως να διακρίνει αν πρόκειται για πρωτοπαθές ροχαλητό, σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού ή ΣΑΑΥ.

Η βιντεοσκόπηση του παιδιού κατά τον ύπνο παρέχει ηχητικά και οπτικά δεδομένα για τον εισπνευστικό ήχο, τις κινήσεις, τον αριθμό των αφυπνίσεων και των απνοιών, τη στοματική αναπνοή και τη δυσκολία στην αναπνοή παιδιών με υποψία ΑΔΑΥ, εντοπίζοντας και τυχόν παραύπνικά φαινόμενα. Δε δίνει όμως πληροφορίες για τον κατακερματισμό του ύπνου.

Καθώς αμφότερες η ηχογράφηση και η βιντεοσκόπηση του ύπνου αδυνατούν να διακρίνουν κεντρικής αιτίας και αποφρακτικής αιτίας άπνοιες, δεν μπορούν να υποκαταστήσουν την πολυκαταγραφική μελέτη για τη διάγνωση του συνδρόμου <sup>140-142</sup>.



Η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι, που εφαρμόζεται στους ενήλικες ευρέως, με τη χρήση των μικρών ψηφιακών συσκευών Holter apnea monitor και Holter oximeter, περιλαμβάνει συνεχή ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή και οξυμετρία, χωρίς ηλεκτροεγκεφαλική καταγραφή. Εκτιμάται ο δείκτης απνοιών/υποπνοιών και έτσι η βαρύτητα της νόσου.

Ωστόσο στα παιδιά υπάρχει η διαφορά ότι, αφενός επεισόδια απόφραξης δε συνοδεύονται πάντα από αποκορεσμό, αφετέρου σημειώνονται ψευδώς θετικά ευρήματα πτώσης κορεσμού εξαιτίας ανήσυχου ύπνου (artifacts) <sup>143</sup>. Για την πιστότερη αποτύπωση των συμβαμάτων στον ύπνο ενός παιδιού, θα χρειαζόμασταν, λοιπόν, επιπρόσθετα αισθητήρες ροής αέρα και κινήσεων. Η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι υποτιμά τον αριθμό των αποφρακτικών υποπνοιών και υπερεκτιμά τις κεντρικού τύπου άπνοιες <sup>144</sup>. Στη μοναδική μελέτη που αξιολογεί τα αποτελέσματα της μεθόδου σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ, βρέθηκε ότι η καταγραφή στο σπίτι είναι αρκετά ακριβής και ευαίσθητη μέθοδος, σε σύγκριση με την καταγραφή στο εργαστήριο ύπνου. Για τη συγκεκριμένη μελέτη, όμως, χρησιμοποιήθηκε πιο σύνθετος εξοπλισμός από αυτόν του εμπορίου (αναπνευστικός επαγωγικός πληθυσμογράφος, παλμικό οξύμετρο κυματομορφής, ηχογράφηση και βιντεοσκόπηση), που δεν είναι προσιτός για την καθημερινή εφαρμογή της μεθόδου <sup>145</sup>. Συνοψίζοντας, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν επαρκούν για την καθιέρωση της μεθόδου στην κλινική πράξη.

## 5. ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΣΗΜΒΡΙΝΟΥ ΥΠΝΟΥ

Μπορεί να γίνει σύντομη *πολυκαταγραφική μελέτη κατά τη διάρκεια του μεσημβρινού ύπνου*, που δεν απαιτεί διανυκτέρευση παιδιού και ιατροτεχνικού προσωπικού στο εργαστήριο. Ωστόσο, η βραχεία διάρκεια μεσημβρινού, και κατά συνέπεια REM, ύπνου δεν επιτρέπει την ανάδειξη διαταραχών που παρατηρούνται στο δεύτερο ήμισυ μιας ολονύχτιας καταγραφής. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου έρχεται να προστεθεί το γεγονός ότι παιδιά προνηπιακής ηλικίας δε συνηθίζουν το μεσημεριανό ύπνο <sup>146, 147</sup>. Έχουν δοκιμαστεί η στέρηση ύπνου πριν από τη μελέτη και η φαρμακευτική

καταστολή με χρήση ένυδρης χλωράλης, που όμως φαίνεται να επιδεινώνουν τις αποφρακτικές άπνοιες και επομένως επηρεάζουν το αποτέλεσμα της καταγραφής, οπότε αντενδείκνυνται <sup>148</sup>.

Σύγκριση μεταξύ μελέτης σύντομου μεσημβρινού και νυχτερινού ύπνου στο ίδιο υποκείμενο έδειξε ότι παθολογικά ευρήματα από το μεσημβρινό ύπνο έχουν ικανοποιητική θετική προγνωστική αξία για ΣΑΑΥ, ενώ τα αρνητικά αποτελέσματα χρειάζονται επαλήθευση με ολονύχτια καταγραφή <sup>35</sup>.

## 6. ΠΛΗΡΗΣ ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΒΡΑΔΙΝΟΥ ΥΠΝΟΥ

Η ολονύχτια πολυπαραγοντική μελέτη ύπνου αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ και τη διαφοροδιάγνωση των μορφών ΑΔΑΥ, ως η μοναδική που ποσοτικοποιεί το σύνολο των παραμέτρων που ορίζουν τις διαταραχές τόσο του αερισμού όσο και του ύπνου <sup>149</sup>.

### A. Μέθοδος

Για την ολοκλήρωση πλήρους πολυκαταγραφής απαιτείται διανυκτέρευση σε εξειδικευμένο εργαστήριο μελέτης ύπνου, με κατάλληλο εξοπλισμό και εκπαιδευμένο στη χρήση του προσωπικό. Οι παράμετροι που παρακολουθούνται σε μια πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι οι ακόλουθες <sup>150, 151</sup> :

**Ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα (ΗΕΓ)**, με τις απαγωγές F4-M1, C4-M1 και O2-M1 ή, εναλλακτικά, τις F3-M2, C4-M1, O2-M1.

**Οφθαλμικές κινήσεις** (ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ΗΟΓ), με ηλεκτρόδια τοποθετημένα κοντά στον έξω κανθό των οφθαλμών.

**Ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα (ΗΜΓ) γενειογλωσσικού μυός**, με ηλεκτρόδια τοποθετημένα στην υπογενειδίο περιοχή, και **κάτω άκρου/άκρων**, με ηλεκτρόδια στην πρόσθια κνημιαία επιφάνεια.

**Καρδιακή λειτουργία**, μέσω της προκάρδιας απαγωγής II.

**Αναπνευστική προσπάθεια**, με βάση τις κινήσεις θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, μέσω πιεζοηλεκτρικών ιμάντων, επαγωγικής πληθυσμογραφίας (μεταβολή της διατομής καλωδίου περιτυλιγμένου στο θώρακα και την κοιλιά ανάλογα με το μαγνητικό αντίρρευμα του καλωδίου), μέτρησης της ηλεκτρικής αντίστασης του θωρακικού τοιχώματος ή ενδοοισοφάγειας μανομετρίας.

**Ροή αέρα διαμέσου της μύτης και/ή του στόματος**, μέσω θερμικού αισθητήρα (θερμίστορα) ανίχνευσης του ζεστού εκπνεόμενου και του ψυχρότερου εισπνεόμενου αέρα και μετατροπέα ρινικής πίεσης.

**Κορεσμός σε οξυγόνο (SpO<sub>2</sub>)**, μέσω παλμικής οξυμετρίας κυματομορφής.

**Εκτίμηση αερισμού**, μέσω τελοεκπνευστικού CO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>) ή διαδερμικού CO<sub>2</sub> (PtcCO<sub>2</sub>).

**Θέση σώματος**, με άμεση επισκόπηση και μέσω αισθητήρων.

**Ροχαλητό ή δόνηση** (συχνότητα και/ή ένταση), με μικρόφωνο στο πλάι του τραχήλου.

**Οπτικοακουστική καταγραφή**, με υπέρυθρη ακτινοβολία ή χαμηλό φωτισμό.



**Εικόνα 5.** *Νήπιο κατά τη διάρκεια πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.*

**Εικόνα 6.** *Βρέφος κατά τη διάρκεια πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.*

## B. Ανάλυση δεδομένων

### i) Μη αναπνευστικές παράμετροι

Ο συνδυασμός ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, ηλεκτροοφθαλμογραφήματος και ηλεκτρομυογραφήματος της υπογενειδίου περιοχής χρησιμεύει στη σταδιοποίηση του ύπνου <sup>152</sup>.

Είναι σκόπιμος ο αδρός διαχωρισμός μεταξύ REM και non-REM ύπνου, γιατί τα περισσότερα αποφρακτικά φαινόμενα σημειώνονται κατά τον REM ύπνο.

Η καταγραφή του μυϊκού τόνου του γενειογλωσσικού και του πρόσθιου κνημιαίου μυός ανιχνεύει ακόμη τις αφυπνίσεις και τις κινήσεις των κάτω άκρων κατά τον ύπνο, ώστε να είναι δυνατή η διάκριση των αφυπνίσεων σε αυθόρμητες και σε προκαλούμενες από αναπνευστικές διαταραχές ή κινήσεις των άκρων, και η αναγνώριση του *συνδρόμου ανήσυχων ποδιών* (αυξημένη δραστηριότητα κάτω άκρων κατά τον ύπνο, που έχει βρεθεί να σχετίζεται με χαμηλές τιμές φερριτίνης) <sup>153</sup>.

Έχουν εκδοθεί σχετικές αναθεωρημένες οδηγίες από την Αμερικάνικη Ακαδημία Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine, AASM, 2007) <sup>154</sup>.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα εντοπίζει αλλοιώσεις του ρυθμού, ως αποτέλεσμα αλλαγής στο αυτόνομο νευρικό σύστημα συνεπεία των απνοϊκών επεισοδίων <sup>150</sup>.

Η οπτικοακουστική καταγραφή συνεισφέρει στα προαναφερθέντα δεδομένα για τη διευκρίνηση αμφίβολων επεισοδίων από τον αναλυτή ιατρό, αποκαλύπτοντας τη συμπεριφορά του παιδιού κατά τον ύπνο (ροχαλητό, κινήσεις) και του προσωπικού κατά τη μελέτη (τυχόν παρεμβολές με επανατοποθέτηση ηλεκτροδίων ή θόρυβο) που συνδέονται με επεισόδια απνοϊών <sup>155</sup>.

## ii) Αναπνευστικές παράμετροι

**Η ροή του αέρα από τη μύτη και το στόμα** μπορεί να μετρηθεί μέσω θερμοαισθητήρα και μετατροπέα ρινικής πίεσης, πνευμοταχογράφου ή επαγωγικής πληθυσμογραφίας.

Η μέθοδος του πνευμοταχογράφου, αν και θα παρείχε τον πιο ακριβή προσδιορισμό, θεωρείται δύσχρηστη για τα παιδιά <sup>154</sup>.

Με την επαγωγική πληθυσμογραφία εκτιμάται ο αναπνεόμενος όγκος σε συνδυασμό με τις μεταβολές του όγκου θώρακα-κοιλίας κατά την αναπνοή.

Η AASM συνιστά ως μέθοδο εκλογής τη θερμοαντίσταση, μέσω της οποίας εκτιμάται ποιοτικά η κίνηση του αέρα, τόσο από τη μύτη όσο και από το στόμα, σημαντικό για παιδιά με στοματική αναπνοή <sup>152</sup>.

Για την ανίχνευση μερικής απόφραξης του αεραγωγού, όπως στην περίπτωση των υποπνοιών και του Συνδρόμου Αυξημένης Αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, χρειάζεται συνδυασμός με μορφοτροπέα ρινικής πίεσης <sup>156, 157</sup>. Ο ρινικός καθετήρας που χρησιμοποιείται είναι ενοχλητικός για το παιδί, αποφράσσεται και μετακινείται εύκολα και πιθανώς αυξάνει ο ίδιος την αντίσταση του εκπνεόμενου αέρα.

**Η εκτίμηση της οξυγόνωσης γίνεται με προσδιορισμό του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO<sub>2</sub>), ο οποίος μετράται αναίμακτα με το παλμικό οξύμετρο.**

Ο μέγιστος αποδεκτός χρόνος λήψης σήματος έχει οριστεί στα 3 δευτερόλεπτα. Η τιμή του SpO<sub>2</sub> στους ιστούς αντικατοπτρίζει την τιμή στους πνεύμονες με χρονοκαθυστέρηση 5 δευτερολέπτων. Αν όμως ο χρόνος λήψης σήματος ρυθμιστεί σε τέτοιο χρονικό διάστημα, δε θα γίνονται αντιληπτοί οι αποκορεσμοί μικρής διάρκειας, ενώ είναι σημαντικό να ανιχνευθεί το σύνολο, ακόμη και σύντομων, αποκορεσμών στα παιδιά.

Φυσιολογικές τιμές SpO<sub>2</sub> θεωρούνται οι τιμές πάνω από 95%, με

κατώτερα όρια το 84%<sup>150, 152</sup>.

Ως *επεισόδιο αποκορεσμού* χαρακτηρίζεται η πτώση κορεσμού μεγαλύτερη ή ίση με 3%. Υπολογίζεται ο συνολικός χρόνος κατά τον οποίο ο SpO<sub>2</sub> είναι μικρότερος του 95%, του 90% και του 85%.

Έχει βρεθεί ότι συχνά επεισόδια ακόμη και μικρής πτώσης κορεσμού (90-93%) μπορεί να συσχετίζονται με διαταραχές σχολικής επίδοσης<sup>158</sup>.

Η μέτρηση επηρεάζεται από το φως, την κίνηση, τη μετατόπιση του αισθητήρα, το βερνίκι νυχιών και την παρουσία παθολογικής αιμοσφαιρίνης (μεθαιμοσφαιρίνη, καρβοξυαιμοσφαιρίνη, αιμοσφαιρίνη S)<sup>159</sup>.

Συνιστάται η οξυμετρία να καταγράφεται σε ξεχωριστό κανάλι, με ταυτόχρονη παρακολούθηση του σφυγμικού κύματος, για να διακρίνονται οι ψευδείς αποκορεσμοί.

**Η εκτίμηση του κυψελιδικού αερισμού** επιτυγχάνεται κατά προτίμηση με τον προσδιορισμό του τελοεκπνευστικού CO<sub>2</sub> (PET<sub>CO2</sub>), μέσω καπνομετρίας, που περιλαμβάνει τη χρήση ρινικού καθετήρα ή προσωπίδας. Ψευδώς χαμηλές τιμές PET<sub>CO2</sub> παρατηρούνται επί ταχύπνοιας, στοματικής αναπνοής, αυξημένων ρινικών εκκρίσεων και νοσημάτων του κατώτερου αναπνευστικού.

Εναλλακτικά, μετράται το διαδερμικό CO<sub>2</sub> (Pt<sub>CO2</sub>) στα τριχοειδή, που δεν αποδίδει το ίδιο αξιόπιστα τις μεταβολές του κυψελιδικού αερισμού, ενώ βρίσκεται υψηλότερο του PA<sub>CO2</sub>, ειδικά μετά από επεισόδιο υποαερισμού<sup>160</sup>.

Ο υποαερισμός αξιολογείται όταν ανευρίσκεται  $Pt_{CO2} / PET_{CO2} \geq 50$  mmHg για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του 1/5 του συνολικού χρόνου ύπνου.

**Η αναπνευστική προσπάθεια** ελέγχεται ποιοτικά με την καταγραφή των αναπνευστικών κινήσεων, με χρήση ελαστικών ζωνών σε θώρακα και κοιλιά και μαγνητομέτρων, ηλεκτρομυογράφημα διαφράγματος και μεσοπλεύριων μυών και επαγωγική πληθυσμογραφία. Η συχνότερα

χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η εφαρμογή ζωνών στο θώρακα και την κοιλιά, οι οποίες φέρουν πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους ή διατατό καλώδιο. Ανάλογα με τη διάταση του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, καταγράφεται μεταβολή του ηλεκτρικού σήματος <sup>128</sup>.

Με τη μέθοδο αυτή διαπιστώνεται φυσιολογική, αυξημένη ή ελαττωμένη αναπνευστική προσπάθεια και αναγνωρίζεται η *παράδοξη αναπνοή* (προς τα έσω κίνηση του θωρακικού τοιχώματος κατά την εισπνοή). Η παράδοξη αναπνοή σε μεγάλα παιδιά αποτελεί ένδειξη αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, ενώ σε παιδιά μικρότερα των 3 ετών, ιδιαίτερα σε βρέφη και μάλιστα πρόωρα, μπορεί να είναι φυσιολογικό φαινόμενο, οφειλόμενο στην ευενδοτότητα των μεσοπλεύριων μυών και την υποτονία που χαρακτηρίζει τον REM ύπνο <sup>161</sup>.

Ως μέθοδος εκλογής από την AASM προτείνεται η αναπνευστική επαγωγική πληθυσμογραφία, η οποία βέβαια έχει υψηλό κόστος εφαρμογής. Κατ' αυτήν, μετράται η μεταβολή της έντασης ρεύματος που διατρέχει συρμάτινο αγωγό τυλιγμένου γύρω από το θώρακα και την κοιλιά <sup>162</sup>. Η παράδοξη αναπνοή σε μικρά παιδιά, η αυξημένη κινητικότητα κατά τον ύπνο και η παχυσαρκία επηρεάζουν τη μέτρηση.

Υπάρχει η δυνατότητα ποσοτικής καταγραφής της αναπνευστικής προσπάθειας με μανομετρία οισοφάγου, που απαιτεί τοποθέτηση ενδοοισοφαγικού καθετήρα. Γίνεται κατανοητό πως η επεμβατική αυτή μέθοδος δεν ενδείκνυται για τη συνήθη κλινική πράξη, είναι όμως η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του συνδρόμου απόφραξης ανώτερου αεραγωγού και για τη διάκριση των απνοϊκών φαινομένων σε κεντρικά ή αποφρακτικά. Τιμές ενδοαυλικής πίεσης μικρότερες από ή ίσες με -10 cm H<sub>2</sub>O θεωρούνται παθολογικές <sup>154</sup>.

Στις μελέτες ενηλίκων έχει χρησιμοποιηθεί ο χρόνος μετάδοσης σφυγμικού κύματος ως μέτρο αναπνευστικής προσπάθειας. Ο Χρόνος Μετάδοσης Σφυγμικού Κύματος (Pulse Transit Time, PPT) είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη δημιουργία του σφυγμικού κύματος στην αορτική ρίζα μέχρι την άφιξή του στην περιφέρεια. Υπολογίζεται από το

διάστημα ανάμεσα στο κύμα R του ΗΚΓ και την ανίχνευση του σφυγμού στο δάκτυλο μέσω φωτοπληθυσμογραφίας. Είναι αντιστρόφως ανάλογος προς την αρτηριακή πίεση <sup>139</sup>. Στα παιδιά δεν υπάρχει ακόμα αρκετή εμπειρία.

### Ευρήματα από τις αναπνευστικές παραμέτρους της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου :

#### α. Αναπνευστικά φαινόμενα :

Οι πληροφορίες που δίνονται από τη στοματορινική ροή του αέρα σε συνδυασμό με την αναπνευστική προσπάθεια ορίζουν τα ακόλουθα αναπνευστικά φαινόμενα:

Η **αποφρακτική άπνοια (obstructive apnea)** χαρακτηρίζεται από απουσία στοματορινικής ροής αέρα (>90% ελάττωση του ύψους του καταγραφόμενου σήματος, για  $\geq 90\%$  της διάρκειας του αναπνευστικού συμβάντος) που συνοδεύεται από αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια, για τουλάχιστον δύο αναπνευστικούς κύκλους.

Η διάρκεια του επεισοδίου μετράται από το τέλος της τελευταίας φυσιολογικής αναπνοής μέχρι την αρχή της πρώτης αναπνοής που επιτυγχάνει ροή αέρα ίση με την προ του επεισοδίου ροή <sup>152</sup>.

Αξιολογούνται τα επεισόδια διάρκειας τουλάχιστον δύο αναπνευστικών κύκλων, γιατί τα παιδιά διακρίνονται από υψηλή αναπνευστική συχνότητα και παρουσιάζουν αποκορεσμούς οξυαιμοσφαιρίνης ακόμη και με βραχείας διάρκειας άπνοιες <sup>163</sup>. Συχνά τα αποφρακτικά επεισόδια συνοδεύονται από παράδοξη αναπνοή.

Η **κεντρική άπνοια (central apnea)** χαρακτηρίζεται από απουσία στοματορινικής ροής αέρα με ταυτόχρονη απουσία αναπνευστικής προσπάθειας.

Αξιολογούνται τα επεισόδια διάρκειας τουλάχιστον 20 δευτερολέπτων ή ίσης με δύο αναπνευστικούς κύκλους που καταλήγουν σε αφύπνιση, βραδυκαρδία ή αποκορεσμό  $\geq 3\%$  <sup>152</sup>.



Σε βρέφη και παιδιά οι κεντρικής αιτίας άπνοιες είναι συχνές, ιδιαίτερα κατά τον ύπνο REM <sup>164</sup>.

Η σημασία των κεντρικών απνοιών είναι αμφίβολη, εκτός αν είναι πολύ συχνές ή συνοδεύονται από παρατεταμένη διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων ή όταν συνυπάρχει διαταραχή του κεντρικού νευρικού, όπως δυσπλασία Arnold-Chiari <sup>165</sup>.

Η **μικτού τύπου άπνοια** (mixed apnea) έχει μια αρχική κεντρική συνιστώσα, που ακολουθείται από μια αποφρακτική συνιστώσα, με απουσία αναπνευστικής προσπάθειας στην αρχή και ανάκτησή της προς το τέλος του επεισοδίου <sup>152</sup>.

Αξιολογείται όταν το σήμα ροής αέρα και η διάρκεια εκπληρώνουν τα κριτήρια για αποφρακτική άπνοια.

Ως **υπόπνοια** ορίζεται η πτώση του σήματος καταγραφής της στοματορινικής ροής αέρα κατά  $\geq 50\%$ , για τουλάχιστον 90% της διάρκειας του αναπνευστικού συμβάντος, που συνοδεύεται από αφύπνιση ή αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης  $\geq 3\%$ , εφόσον διαρκεί για τουλάχιστον δύο αναπνευστικούς κύκλους.

Για την ανίχνευσή της προτιμάται η χρήση μετατροπέα πίεσης ρινός.

Ο χαρακτηρισμός της υπόπνοιας περαιτέρω σε αποφρακτική, κεντρική ή μικτή γίνεται μόνο με επαγωγική πληθυσμογραφία ή μανομετρία οισοφάγου.

Η **αποφρακτική υπόπνοια (obstructive hypopnea)** χαρακτηρίζεται από ελάττωση της στοματορινικής ροής αέρα κατά τουλάχιστον 50% με ταυτόχρονη παρουσία αναπνευστικών κινήσεων και πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης  $\geq 3\%$  ή αφύπνιση.

Η **κεντρική υπόπνοια (central hypopnea)** χαρακτηρίζεται από ελάττωση της στοματορινικής ροής αέρα κατά τουλάχιστον 50% με ταυτόχρονη ελάττωση της αναπνευστικής προσπάθειας κατά 50%.

β. Δείκτες πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου :

Με βάση τους ορισμούς που δόθηκαν, έχουν διαμορφωθεί δείκτες για την ποσοτικοποίηση των πολυυπνογραφικών ευρημάτων:

Ο **δείκτης απνοιών (Apnea Index, AI)**, που ισούται με τον μέσο αριθμό των αποφρακτικών, κεντρικών και μικτών απνοιών ανά ώρα ύπνου.

$AI = (\text{αριθμός αποφρακτικών, κεντρικών και μικτών απνοιών} / \text{συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά}) \times 60$

Ο **δείκτης αποφρακτικών απνοιών (Obstructive Apnea Index, OAI)**, που ισούται με τον μέσο αριθμό των αποφρακτικών και μικτών απνοιών ανά ώρα ύπνου.

$OAI = (\text{αριθμός αποφρακτικών και μικτών απνοιών} / \text{συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά}) \times 60$

Ο **δείκτης υποπνοιών (Hypopnea Index, HI)**, που ισούται με τον μέσο αριθμό υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

$HI = (\text{αριθμός υποπνοιών} / \text{συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά}) \times 60$

Ο **δείκτης απνοιών-υποπνοιών (Apnea-Hypopnea Index, AHI)**, που αντιστοιχεί στο άθροισμα των AI και HI.

Ο **δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (Obstructive Apnea-Hypopnea Index, OAHl)**, που προκύπτει από το άθροισμα OAI και HI ανά ώρα συνολικού ύπνου.

Ο **δείκτης αποκορεσμών αιμοσφαιρίνης (Oxygen Desaturation Index, ODI)**, που ισούται με τον μέσο αριθμό των επεισοδίων αποκορεσμού ανά ώρα ύπνου.

## Γ. Ερμηνεία ευρημάτων

Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία έχει επισημάνει την ανάγκη για θέσπιση παιδιατρικών κριτηρίων αξιολόγησης της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα παιδιά έχουν βασιστεί κυρίως σε μελέτες ενηλίκων, ενώ είναι σαφές ότι οι φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων της καταγραφής για παιδιά διαφέρουν από αυτές των ενηλίκων. Οι φυσιολογικές τιμές έχουν προκύψει από δημοσιευμένες μελέτες ύπνου σε παιδιά, σε σύνολο περισσότερων από 700 άτομα. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι στις αναφερόμενες μελέτες δεν έχει χρησιμοποιηθεί κοινή μεθοδολογία, ειδικά για τη μέτρηση αναπνευστικής προσπάθειας και ροής του αέρα <sup>166</sup>.

Διάγνωση ΣΑΑΥ γίνεται όταν βρεθούν οι τιμές των αναπνευστικών δεικτών να ξεπερνούν κατά 2 σταθερές αποκλίσεις τη μέση τιμή για φυσιολογικά παιδιά αντίστοιχης ηλικίας.

Στους ενήλικες, δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI) μεγαλύτερος των 5 επεισοδίων ανά ώρα ύπνου θέτει τη διάγνωση συνδρόμου υπνικής άπνοιας και μεγαλύτερος του 15 θεωρείται κλινικά σημαντικός για την εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας και καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Στα παιδιά, AHI ίσος με ένα επεισόδιο ανά ώρα είναι το ανώτατο φυσιολογικό όριο (η 97η εκατοστιαία θέση για τον φυσιολογικό ασυμπτωματικό πληθυσμό) <sup>96</sup>.

Έτσι, δείκτης AHI >1 είναι παθολογικός, AHI 2-5 χαρακτηρίζει το ΣΑΑΥ ήπιας βαρύτητας και AHI >5 χαρακτηρίζει το μέτριο ή σοβαρό ΣΑΑΥ.

Οι περισσότεροι ερευνητές ορίζουν ως κλινικά σημαντική την τιμή AHI  $\geq 1$ , επειδή ακόμη και 1-5 επεισόδια ανά ώρα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σύμφωνα όμως με πρόσφατη μελέτη, ήπιας μορφής άπνοια (με δείκτη AHI 2-5) δεν σχετίζεται με διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας <sup>167</sup>.

Είναι απαραίτητα περισσότερα δεδομένα αναφοράς που να καθορίζουν τον κίνδυνο νοσηρότητας που σχετίζεται με την ύπαρξη και τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ στα παιδιά.

Ειδικά για τους εφήβους, 13-8 ετών, η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου επιτρέπει την εφαρμογή των κριτηρίων των ενηλίκων <sup>152</sup>.

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ αξιολογείται συνολικά από το συνδυασμό των αναπνευστικών δεικτών με το βαθμό και τη διάρκεια των αποκορεσμών, το πλήθος των αφυπνίσεων και την ύπαρξη ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών.

#### Η σημασία των αφυπνίσεων:

Η **αφύπνιση (arousal)** χαρακτηρίζεται από μεταβολή της συχνότητας του ΗΕΓ επί τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα μετά από τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα σταθερού ύπνου.

Η **σχετιζόμενη με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια αφύπνιση (Respiratory Effort Related Arousal, RERA)** χαρακτηρίζεται από ροχαλητό και προοδευτικά αυξανόμενο αναπνευστικό έργο, που συνοδεύονται από διακριτή μείωση της στοματορινικής ροής αέρα, όχι όμως μεγαλύτερη του 50%, χωρίς να καταγράφεται άπνοια, υπόπνοια ή αποκορεσμός. Το επεισόδιο αξιολογείται κλινικά όταν η διάρκειά του υπερβαίνει τους δύο αναπνευστικούς κύκλους <sup>152</sup>.

Στους ενήλικες με Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο παρατηρούνται πολλαπλές αφυπνίσεις, που διαταράσσουν την αρχιτεκτονική του ύπνου και προκαλούν αυξημένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Χαρακτηριστικά, ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ημερήσια υπνηλία παρουσιάζουν αυξημένη διάρκεια σταδίων ύπνου 1 και 2, μειωμένη διάρκεια σταδίων ύπνου 3 και 4, μικρότερο χρόνο REM ύπνου, καθώς και πολλές αφυπνίσεις ή παρολίγον αφυπνίσεις, με τις οποίες και τερματίζονται οι άπνοιες.

Αντίθετα, στα παιδιά παρατηρείται μικρότερη τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού και αυξημένη αντίσταση του ανώτερου

αεραγωγού. Παρά την παρουσία έντονου ροχαλητού ή αποφρακτικών φαινομένων δεν καταγράφονται το ίδιο συχνά με τους ενήλικες ηλεκτροεγκεφαλικές αφυπνίσεις, παρά τερματίζονται με αφύπνιση μόνο οι μισές από τις άπνοιες στον non-REM ύπνο και το ένα τρίτο στον REM <sup>168</sup>.

Όσο μικρότερο το παιδί, τόσο σπανιότερο είναι να αφυπνιστεί και τόσο υψηλότερος ο ουδός αφύπνισης <sup>169</sup>.

Φαίνεται πως η υποξαιμία δεν λειτουργεί ως ικανό ερέθισμα για αφύπνιση, ενώ η υπερκαπνία αφυπνίζει τα παιδιά, πάσχοντα και υγιή.

Σε γενικές γραμμές, ο ύπνος του παιδιού με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ δεν κατακερματίζεται, παρατηρείται μόνο μια επικράτηση των βραδέων κυμάτων έναντι του ύπνου REM <sup>106, 143, 170</sup>.

Στην περίπτωση του σοβαρού ΣΑΑΥ, παρατηρούνται περισσότερες σχετιζόμενες με την αναπνοή αφυπνίσεις, αυξάνεται όμως αντίστοιχα με τη βαρύτητα ο ουδός αφύπνισης. Ο ουδός είναι μάλιστα υψηλότερος στον REM ύπνο, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει σε υγιή παιδιά <sup>169</sup>.

Πιστεύεται ότι όλο αυτό οφείλεται σε μια προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει κατά το δυνατό φυσιολογική τη δομή του ύπνου και να προστατεύσει τον ύπνο REM, που θεωρείται σημαντικός για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος.

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία δεν είναι βασικό χαρακτηριστικό των παιδιών με ΣΑΑΥ, σύμφωνα με έρευνες μέσω ερωτηματολογίου αλλά και με τη χρήση του MSLT, το ποσοστό των παιδιών που εμφανίζουν έντονη ημερήσια υπνηλία είναι μόνο 7-13% <sup>111</sup>. Υπάρχει όμως συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται με τον AHI, στην εκδήλωση της ημερήσιας υπνηλίας. Έχει αναπτυχθεί από τους Tauman και συνεργάτες με βάση το δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ειδική κλίμακα που συσχετίζει τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ με τις νευροαναπτυξιακές επιπλοκές <sup>170</sup>.

Οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις είναι συχνότερες στα παιδιά, αλλά δεν ανιχνεύονται ηλεκτροεγκεφαλογραφικά. Αναγνωρίζονται με τη βοήθεια του χρόνου σφυγμικής μετάδοσης και της περιφερικής αρτηριακής τονομέτρησης

και σε σχετική μελέτη βρέθηκε πως προβλέπουν καλύτερα τη νευροαναπτυξιακή έκβαση και την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών σε παιδιά με ΣΑΑΥ <sup>171, 172</sup>.

Μια ολονύχτια μελέτη ύπνου είναι επαρκής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ, αφού έχει μελετηθεί η μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων από νύχτα σε νύχτα και δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά που να δικαιολογεί την επανάληψή της <sup>173</sup>.

Συνοψίζοντας, η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη είναι η μέθοδος εκλογής για την αναγνώριση του συνολικού φάσματος των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο.

## **2.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Οι αποφρακτικές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, στις οποίες περιλαμβάνεται και το ΣΑΑΥ, μπορούν να οδηγήσουν σε επιπλοκές που διατρέχουν ένα ευρύ φάσμα και επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής του παιδιού ακόμη και στην ενήλικη ζωή του. Γίνονται εμφανείς στη σωματική και ψυχοκινητική αύξηση και στο καρδιαγγειακό σύστημα.

### **A. Ατελής σωματική αύξηση**

Σύμφωνα με προγενέστερες μελέτες περισσότερα από τα μισά παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσίαζαν ανεπαρκή θρέψη, αλλά νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι σήμερα η υποθρεψία αφορά μόνο το ένα τέταρτο των πασχόντων <sup>174, 175</sup>. Στα άτομα με φαινότυπο II του συνδρόμου επικρατεί, αντίθετα, η παχυσαρκία, που έχει αποδοθεί στην επαγόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη και την ελαττωμένη έκκριση αυξητικής ορμόνης (λιπολυτικός παράγοντας), σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη ημερήσια κόπωση <sup>176</sup>. Άλλωστε, η παγκόσμια τάση δείχνει αύξηση των υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών, κυρίως λόγω διατροφικών επιλογών στο πλαίσιο του δυτικού τρόπου ζωής.

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ανορεξία και τη δυσκαταποσία, εξαιτίας αδενοειδικής και αμυγδαλικής υπερτροφίας, τα

χαμηλά επίπεδα ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα τύπου 1 (IGF-1) και τη μειωμένη ή τροποποιημένη νυχτερινή έκκριση αυξητικής ορμόνης, σε συνδυασμό με το μεταβολικό κόστος της αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας<sup>177, 178</sup>.

Η αμυγδαλεκτομή/αδενοειδεκτομή οδηγεί σε σημαντική βελτίωση του ρυθμού σωματικής αύξησης, ακόμη και σε παιδιά προεγχειρητικά παχύσαρκα. Η παρακολούθηση των ορμονών αύξησης επιβεβαιώνει τη μετεγχειρητική αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων τους<sup>71, 179</sup>.

## B. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Πλήθος μελετών καταδεικνύουν ότι διαταραχές συμπεριφοράς (ανησυχία, υπερκινητικότητα, επιθετικότητα) και μάθησης απαντώνται συχνότερα σε παιδιά με καθ'έξιν ροχαλητό από ό,τι σε υγιή παιδιά, και ακόμη συχνότερα σε παιδιά με ΣΑΑΥ<sup>46, 180</sup>. Αφορούν κυρίως ασθενείς με ΣΑΑΥ τύπου I, δηλαδή μικρότερα παιδιά που είναι πιθανό να εκφράζουν συμπεριφορικά την υπνηλία τους<sup>181</sup>. Η αυξημένη ημερήσια υπνηλία, που χαρακτηρίζει τους πάσχοντες ενήλικες, εμφανίζεται λιγότερο συχνά στα παιδιά και όταν υπάρχει είναι στα παχύσαρκα με ΣΑΑΥ τύπου II<sup>46, 172</sup>. Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, τα παιδιά έχουν μικρότερο δείκτη αφυπνίσεων, που επιτρέπει την προστασία της συνέχειας του βραδινού ύπνου<sup>182-184</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης νευροαναπτυξιακών επιπλοκών δε συσχετίζεται στατιστικά με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ<sup>217, 218</sup>. Ακόμη και μικρού βαθμού αποκορεσμοί της αιμοσφαιρίνης καθώς και το πρωτοπαθές ροχαλητό αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης γνωσιακής δυσλειτουργίας και διαταραχών συμπεριφοράς<sup>185, 186</sup>.

Έχει βρεθεί, ακόμη, ότι, αντίστροφα, παιδιά με ΔΕΠΥ ή κακή σχολική επίδοση εμφανίζουν συμπτωματολογία συμβατή με αποφρακτική διαταραχή του αεραγωγού στον ύπνο<sup>181, 188</sup>.

Στην παθογένεση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών εμπλέκονται η διαλείπουσα υποξαιμία, οι αφυπνίσεις με επακόλουθη διάσπαση του ύπνου, και ο κυψελιδικός υποαερισμός, με συνέπεια υπερκαπνία. Θεωρείται ότι

προκαλούν δυσλειτουργία του προμετωπιαίου εγκεφαλικού φλοιού και του ιπποκάμπου, πιθανώς μέσω πρόκλησης οξειδωτικού στρες<sup>188-190</sup>.

Το γεγονός ότι οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές δεν παρατηρούνται σε όλα αδιακρίτως τα πάσχοντα παιδιά υποδηλώνει τη συμβολή και άλλων παραγόντων<sup>181</sup>.

Η συμπεριφορά, η διάθεση και η ικανότητα συγκέντρωσης των παιδιών με αναπτυξιακές διαταραχές βελτιώνονται σε σημαντικό βαθμό μετά από αμυγδαλεκτομή και/ή αδενοειδεκτομή, εφόσον η θεραπεία γίνει έγκαιρα<sup>191</sup>.

### Γ. Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Το ΣΑΑΥ επιφέρει διαταραχές ανταλλαγής αερίων, αρνητικές διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης και αφυπνίσεις, οι οποίες επάγουν με τη σειρά τους συμπαθητικοτονία και οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα χρόνια φλεγμονή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Αν αφεθούν χωρίς παρέμβαση μπορεί να καταλήξουν σε πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά. Αυτού του είδους οι επιπλοκές παρουσιάζονται πλέον σπανιότερα ή διαδράμουν ηπιότερα, πιθανώς χάρη στην έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση<sup>191-194</sup>.

#### α. Επιδράσεις στη συστηματική αρτηριακή πίεση

Είναι επιβεβαιωμένη στους ενήλικες η συσχέτιση μεταξύ διαταραχών αναπνοής στον ύπνο και παρουσίας ή μελλοντικής ανάπτυξης υπέρτασης<sup>195</sup>. Στα παιδιά με ΣΑΑΥ έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης και μάλιστα διαστολικής, σε αναλογία με τη σοβαρότητα της αποφρακτικής διαταραχής και το δείκτη απνοιών-υποπνοιών<sup>196-199</sup>.

Οι μηχανισμοί που πιθανότατα ευθύνονται για τη συγκεκριμένη επιπλοκή του ΣΑΑΥ είναι η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που φαίνεται από την υψηλή μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και τα υψηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών στα ούρα<sup>199, 200</sup>.



### β. Επίδρασεις στην καρδιακή δομή και λειτουργία

Είναι γνωστή η επίδραση του ΣΑΑΥ στο προφόρτιο και το μεταφορτίο των καρδιακών κοιλοτήτων, με επακόλουθο ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς σε παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση δεν περιορίζεται μόνο στη δεξιά κοιλία <sup>201</sup>.

Η θεραπεία με συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή οδηγεί σε βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας στα πάσχοντα από ΣΑΑΥ παιδιά, καταργώντας την υποξία και υπερκαπνία, που προκαλούν σύσπαση στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο <sup>202-204</sup>.

### γ. Επίδρασεις στο αγγειακό τοίχωμα

Η παρατεταμένη παρουσία οξειδωτικού στρες και η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος εξαιτίας της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου πιθανώς οδηγεί σε ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Οι συνθήκες αυτές προάγουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τη μειωμένη ελαστικότητα του αρτηριακού τοιχώματος. Η χαμηλού βαθμού αγγειακή φλεγμονή που παρατηρείται στο πλαίσιο της αθηροσκλήρωσης αποτελεί πεδίο έρευνας, καθώς γίνεται απόπειρα να εκτιμηθεί μέσω των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης και παραγόντων προσκόλλησης στον ορό ή το πλάσμα παιδιών με ΣΑΑΥ <sup>169,205-207</sup>. Σύμφωνα με μελέτες, η χρόνια συστηματική φλεγμονή είναι συχνότερη σε παχύσαρκα παιδιά με μεγαλύτερης βαρύτητας ΣΑΑΥ, πιθανώς λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και χαμηλών επιπέδων αδιποκτινών <sup>208-210</sup>. Δεν έχει ακόμη αποδειχτεί αν προδιαθέτει σε ανάπτυξη αγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή.

### Δ. Νυχτερινή ενούρηση

Η υπόθεση ότι η ενούρηση κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου των παιδιών αποτελεί επιπλοκή του ΣΑΑΥ είναι αρκετά διαδεδομένη, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι βελτιώνεται ή και υποχωρεί πλήρως μετά τη χειρουργική ή συντηρητική θεραπεία του ΣΑΑΥ <sup>211, 212</sup>.

Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί που ευθύνονται πιθανώς για την εμφάνιση νυχτερινής ενούρησης στα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι: α) Η αυξημένη παραγωγή ούρων λόγω υψηλών επιπέδων νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP). Πρόκειται για πεπτίδιο που αυξάνει την αποβολή νατρίου από τους νεφρούς και συνεπώς τον όγκο των ούρων. Την έκκρισή του επάγουν τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας, μέσω αύξησης της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης, με αποτέλεσμα αυξημένη φλεβική επιστροφή και διάταση του δεξιού κόλπου<sup>213-215</sup>. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ προάγει την έκκριση ρενίνης και αλδοστερόνης και παράλληλα μειώνει τη συγκέντρωση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, την αποβολή νατρίου και τον όγκο των ούρων. β) Ο αυξημένος ουδός αφύπνισης στα παιδιά με ΣΑΑΥ, με σκοπό τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του ύπνου. γ) Η συμπίεση της ουροδόχου κύστης από την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που προκαλεί η εργώδης αναπνευστική προσπάθεια, όπως καταγράφεται με κυστεομετρία. δ) Η αδυναμία αύξησης των επιπέδων αντιδιουρητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια του ύπνου, που καταλήγει στην αύξηση του όγκου των ούρων έως και τέσσερις φορές πάνω από τη λειτουργική χωρητικότητα της κύστης<sup>216-218</sup>.

## 2.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η κλασική αντιμετώπιση της παιδιατρικής νόσου είναι η αφαίρεση των υπερτροφικών αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών. Νεότερες έρευνες, όμως, έρχονται να αμφισβητήσουν την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης στα παιδιά με σοβαρής μορφής ΣΑΑΥ ή παχυσαρκία, καθώς φαίνεται ότι το 45-50% αυτών εξακολουθούν να παρουσιάζουν μετεγχειρητικά ήπια συμπτωματολογία, ενώ 20-25% εμφανίζουν εικόνα μέτριου-σοβαρού συνδρόμου<sup>71, 219-221</sup>.

Ως βασικό εργαλείο στη διάγνωση του συνδρόμου χρησιμεύει η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και κρίνεται σκόπιμη η διενέργειά της σε παιδιά με ύποπτη κλινική εικόνα. Ωστόσο, η λήψη τελικής απόφασης για θεραπευτική παρέμβαση σε παιδί με ήπιο ΣΑΑΥ παραμένει δύσκολη και ως

κύριος δείκτης χρησιμοποιείται ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (AHI).

Οι θεραπευτικές δυνατότητες στα παιδιά περιλαμβάνουν τη χειρουργική εξαίρεση αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών, την τοπική χρήση κορτικοστεροειδών και την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) στον αεραγωγό, ενώ ως προσωρινό μέτρο μπορεί να δοκιμαστεί η οξυγονοθεραπεία <sup>122, 222-225, 228</sup>.

#### A. Αδενотоμή και αμυγδαλεκτομή (ΑΕΕ)

Ο συνδυασμός αδενотоμής και αμυγδαλεκτομής συνιστά τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση του μέτριου-σοβαρού ΣΑΑΥ (AHI > 5 επεισόδια/ώρα) στα παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών. Η επέμβαση αυτή οδηγεί σε υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων και βελτίωση των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Χρειάζεται να διευκρινιστεί ότι σημαντικότερο ρόλο διαδραματίζει το σχετικό μέγεθος και η κατασκευή του ανώτερου αεραγωγού κι όχι το απόλυτο μέγεθος του ιστού των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων <sup>226, 227, 230, 231</sup>.

Η υπόθεση ότι η αδενотоμή μόνη αποτελεί επαρκή θεραπεία για ορισμένα τουλάχιστον παιδιά με ΣΑΑΥ έχει απορριφθεί, αφού έχει παρατηρηθεί ότι πολλά από τα παιδιά που χειρουργήθηκαν χρειάστηκαν ακολούθως αφαίρεση των αμυγδαλών λόγω επιμονής των συμπτωμάτων. Μελέτες αναδεικνύουν ότι 93- 97% των παιδιών με ΣΑΑΥ σημειώνουν βελτίωση μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενотоμή, ενώ στο 50- 80% των παιδιών η επέμβαση καταλήγει σε πλήρη θεραπεία του συνδρόμου. Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ και οι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης. Συγκεκριμένα, παιδιά με δείκτη άπνοιας υπόπνοιας > 19 επεισόδια/ώρα, παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο εμφανίζουν συχνότερα μετά την επέμβαση παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, αν και τις περισσότερες φορές με ηπιότερα ευρήματα. Βέβαια, πιο πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι ακόμη και στα παχύσαρκα παιδιά επιτυγχάνεται σημαντική βελτίωση της διαλείπουσας

απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού μετεγχειρητικά, αλλά και μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων<sup>208, 230-233</sup>.

Η ΑΑΕ ενδέχεται να επιπλακεί σπάνια με πόνο, πυρετό, αφυδάτωση, τοπική αιμορραγία, στένωση ρινοφάρυγγα και πνευμονικό οίδημα<sup>228</sup>. Η θνησιμότητα ανέρχεται σε 1/4.000 έως 1/27.000, ενώ η νοσηρότητα σε 8-34%. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση επιπλοκών περιλαμβάνονται η μικρή ηλικία (<2 ετών), το ιστορικό προωρότητας, το χαμηλό βάρος σώματος αλλά και η εκσεσημασμένη παχυσαρκία, η υποτονία, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, η πνευμονική καρδιά και το βαρύ ΣΑΑΥ<sup>231</sup>.

#### Β. Εφαρμογή τοπικών (ρινικών) κορτικοστεροειδών

Η χρήση ρινικών κορτικοστεροειδών αποτελεί θεραπευτικό μέτρο για παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ (ΑΗΙ 1-5 επεισόδια/ώρα), που στερούνται ένδειξης χειρουργικής επέμβασης, αλλά παρουσιάζουν σημαντικά συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Η χορήγησή τους για χρονικό διάστημα 4-6 εβδομάδων οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων και των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, μειώνοντας το μέγεθος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και τη χρόνια φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου<sup>234-238</sup>.

#### Γ. Εφαρμογή συνεχούς ρινικής θετικής πίεσης στον αεραγωγό (CPAP)

Αν και η CPAP δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής στα παιδιά, η χρήση της ενδείκνυται σε όσα εμφανίζουν συνεχιζόμενα συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας και πολυυπνογραφικά ευρήματα μετά την αμυγδαλεκτομή/αδενотоμή και τη χρήση ρινικών κορτικοστεροειδών.

Χρησιμοποιείται όταν η ΑΕΕ αντενδείκνυται για ιατρικούς λόγους, σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα και κρανιοπροσωπικά σύνδρομα και σε παχύσαρκα παιδιά με φαινότυπο διαταραχής τύπου II. Δεν έχει προσδιοριστεί η τιμή του ΑΗΙ πάνω από την οποία συνίσταται η χρήση CPAP στα παιδιά, αλλά η νοσηρότητα του ΣΑΑΥ φαίνεται να αυξάνει για τιμές μεγαλύτερες των 5 επεισοδίων/ώρα<sup>206, 238, 239</sup>.

Προϋποτίθεται εκπαίδευση στη σωστή εφαρμογή της ρινικής προσωπίδας και καθημερινή συμμόρφωση από την πλευρά του παιδιού. Η παρατεταμένη χρήση της συνεχούς ρινικής θετικής πίεσης έχει συσχετιστεί με υποπλασία του μέσου προσώπου, κυρίως σε παιδιά με νευρομυϊκά προβλήματα. Έχει επίσης αναφερθεί ερεθισμός του δέρματος και των οφθαλμών, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζονται υψηλές πιέσεις. Η κυκλοφορία προσωπίδων για όλες τις ηλικίες επιτρέπει την εφαρμογή του CPAP ακόμη και σε βρέφη. Η ανάπτυξη του παιδιού απαιτεί αναπροσαρμογή των απαραίτητων πιέσεων του <sup>240-242</sup>.



**Εικόνα 7. Παιδιατρική CPAP**

#### Δ. Χορήγηση οξυγόνου

Ως συμπτωματική αγωγή χρησιμοποιείται η χορήγηση οξυγόνου σε παιδιά με βαρύτατη μορφή ΣΑΑΥ, στο στάδιο αναμονής της επέμβασης, καθώς μπορεί να βελτιώσει τον κορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης και σε ορισμένα άτομα να μειώσει τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών. Λόγω αναφερόμενων περιστατικών κυψελιδικού υποαερισμού μετά τη χρήση οξυγόνου, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν επιλέγεται <sup>243, 244</sup>.

#### Ε. Επανορθωτικές επεμβάσεις

Οι επεμβάσεις αυτές αφορούν στην αποκατάσταση κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών σε ασθενείς με ειδικά προβλήματα, όπως είναι τα σύνδρομα

Down, Apert, Crouzon, Treacher-Collins και Pierre-Robin <sup>245</sup>. Περιλαμβάνουν πλαστική σταφυλής, υπερώας και φάρυγγα, μετατόπιση προς τα εμπρός της κάτω γνάθου και ορθοδοντικές διορθώσεις.

### 3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

#### 3.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου και προκαλείται είτε από αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου είτε από ανεπάρκεια των αντιοξειδωτικών μηχανισμών.

Ως δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) ορίζονται άτομα ή μόρια τα οποία διαθέτουν ένα ή περισσότερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα. Αυτές μπορεί να είναι ουδέτερες ή φορτισμένες. Τα μονήρη ηλεκτρόνια των ROS ευθύνονται για την ασταθή τους κατάσταση, καθώς είναι εξαιρετικά ανταλλάξιμα και μπορούν εύκολα να συνδεθούν με παρακείμενα μόρια, οπότε διαταράσσεται η μοριακή τάξη και ξεκινά μία αλυσιδωτή αντίδραση, που έχει ως αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη. Οι περισσότερες ROS εκλύονται σε χαμηλά επίπεδα κατά τον αερόβιο μεταβολισμό και οι βλάβες που προκαλούν επιδιορθώνονται συνεχώς. Όταν όμως η συγκέντρωσή τους αυξηθεί υπέρμετρα, σε επίπεδα ικανά να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο, οι ROS προσβάλλουν τα μόρια του ATP και έτσι το κύτταρο, ανίκανο να ακολουθήσει το δρόμο της απόπτωσης, υφίσταται λύση <sup>246</sup>.

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

- ελεύθερες ρίζες, όπως η ρίζα υδροξυλίου ( $\cdot\text{OH}$ ),
- ιόντα, όπως το υποχλωριώδες ανιόν ( $\text{ClO}^-$ ), που προκύπτει από τη διάσπαση του υποχλωριώδους οξέος ( $\text{HOCl}$ )
- συνδυασμοί ελεύθερων ριζών και ιόντων, όπως το ανιόν υπεροξειδίου ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) και, τέλος
- μόρια, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

Οι ελεύθερες ρίζες είναι παραπροϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού προερχόμενα από εξωγενείς και ενδογενείς πηγές:

A) Στις εξωγενείς πηγές ελεύθερων ριζών περιλαμβάνονται ατμοσφαιρικοί ρύποι, επιβλαβή αέρια (όζον, οξυγόνο σε υψηλή συγκέντρωση, υπερβαρικό οξυγόνο), ιοντίζουσα και μη ιοντίζουσα ακτινοβολία, χημικές ενώσεις, τοξίνες, βακτήρια και ιοί.

B) Πιθανές ενδογενείς πηγές πιστεύεται ότι αποτελούν τα μιτοχόνδρια, στα οποία εντοπίζεται η αλυσίδα των αναπνευστικών ενζύμων, που είναι υπεύθυνα για την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Σε καταστάσεις υποξίας διαταράσσεται ο ρόλος των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσού, με συνέπεια την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Στα κύτταρα που παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ανήκουν επίσης τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, που, παρουσία φλεγμονής, ενεργοποιούν το σύμπλοκο NADPH-οξειδάση για την παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου ( $\text{O}_2^-$ )<sup>248, 249</sup>.

Οι δραστικές ρίζες εμφανίζουν ευεργετική ή βλαπτική δράση στον οργανισμό, ανάλογα με τις επικρατούσες συνθήκες.

Συγκεκριμένα, όταν βρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις παίζουν ρόλο στην κυτταρική απόκριση στο στρες, τη μεταγωγή του σήματος, την κυτταρική διαφοροποίηση, τη μεταγραφή των γονιδίων, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη φλεγμονή και την απόπτωση, ενώ οι βλαβερές δράσεις τους αφορούν στα βιομόρια, τις πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα και τα λιπίδια<sup>285, 286</sup>. Το DNA υπό την επίδραση ελεύθερων ριζών μπορεί να υποστεί θραύσεις ή αλλαγές

βάσεων, που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε γενετικές μεταλλάξεις και κυτταρικό θάνατο. Τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην οξειδωση και μπορεί να υποστούν αντιδράσεις υπεροξειδωσης.

Πλήθος παθολογικών καταστάσεων όπως το κάπνισμα, η αθηροσκλήρωση, η αρτηριακή υπέρταση, οι λοιμώξεις και οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, ακόμη και ο καρκίνος, σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες<sup>273, 287-295</sup>. Η οξειδωτική βλάβη συνδέεται με την παθογένεια μιας σειράς καταστάσεων στη νεογνική ηλικία, όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας και η νεογνική αιμοχρωμάτωση. Παράλληλα, στα μεγαλύτερα παιδιά σχετίζεται, μεταξύ άλλων, με άσθμα, ρευματολογικές νόσους και αποφρακτικού τύπου ηπατοπάθειες.

### **3.2 ANTIOΞEIDΩTIKO SYCTHMA**

Η ένταση του οξειδωτικού στρες αυξάνεται με την ηλικία. Ο οργανισμός διαθέτει σύστημα προστασίας από την αύξηση των ελεύθερων ριζών, που καλείται αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα και περιλαμβάνει ένζυμα, βιταμίνες, μικροστοιχεία<sup>247, 250</sup>. Συνδυάζει τρεις αμυντικές γραμμές, που εμφανίζουν συνεργική δράση<sup>255, 256</sup>:

#### **ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ ΑΜΥΝΑΣ**

Τα ένζυμα υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση και οξειδάση της ανηγμένης γλουταθειόνης εκκαθαρίζουν τις ενεργές μορφές οξυγόνου.

Η *υπεροξειδική δισμουτάση* καταλύει την μετατροπή του ανιόντος του υπεροξειδίου  $O_2$  σε  $H_2O_2$ , το οποίο με τη σειρά του θα απομακρυνθεί από την καταλάση ή την οξειδάση της γλουταθειόνης.



*Η καταλάση ως ένζυμο συντελεί στη μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ύδωρ και μοριακό οξυγόνο.*

*Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης καταλύει την οξειδωση της GSH σε GSSG και μειώνει τα επίπεδα των ROOH και του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.*

### ΔΕΥΤΕΡΗ ΓΡΑΜΜΗ ΑΜΥΝΑΣ

Πρόκειται για σειρά από λιπόφιλες και υδρόφιλες μη ενζυμικές αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η α-τοκοφερόλη, το ασκορβικό οξύ, το β-καροτένιο, το ουρικό οξύ, η αλβουμίνη, η τρανσφερίνη, η απποσφαιρίνη, η αιμοπηξίνη, η γλουταθειόνη, η ουμπικινόλη και η χολερυθρίνη.

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) που αποτελεί το υδατοδιαλυτό σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων στο κυτταρόπλασμα ή στο εξωκυττάριο υγρό. Η βιταμίνη C είναι εκκαθαριστής τόσο ελεύθερων (υπεροξειδίου, υδροξυλίου, υπεροξυλίου, νιτροξειδίου κ.α) όσο μη ελεύθερων ριζών (υποχλωριώδες οξύ, όζον, υπεροξυνιτρώδες οξύ) και αναστέλλει τη λιπιδική υπεροξειδωση, ενώ παρουσιάζει συνεργική δράση με τη βιταμίνη E. Επιπρόσθετα, δρα προστατευτικά στο καρδιαγγειακό σύστημα, βελτιώνοντας την αγγειακή λειτουργία ασθενών με αγγειακή νόσο, ενώ προστατεύει το αναπνευστικό σύστημα από τα εισπνεόμενα οξειδωτικά της ατμόσφαιρας <sup>265</sup>.

Ο όρος βιταμίνη E περιλαμβάνει μια ομάδα οκτώ αντιοξειδωτικών, δηλαδή τις τοκοφερόλες α, β, γ, δ και τις τοκοτριενόλες, εκ των οποίων η α-τοκοφερόλη και οι τοκοτριενόλες απομακρύνουν τις ρίζες του υπεροξυλίου στις φωσφολιπιδικές διπλοστιβάδες <sup>254</sup>.

Τα καροτενοειδή μαζί με τη βιταμίνη A (ή ρετινόλη) παρουσιάζουν σημαντική αντιοξειδωτική δράση εκκαθαρίζοντας τις ρίζες υπεροξυλίου, ενώ πιθανολογείται ότι σχετίζονται και με την πρόληψη της λιπιδικής υπεροξειδωσης.

Το ουρικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν καταβολισμού των πουρινών (δομικών μονάδων του RNA και του DNA) και παράγεται από τη δράση της

οξειδάσης της ξανθίνης σε ξανθίνη και υποξανθίνη<sup>269-275, 284</sup>. Πρόκειται για τμήμα του εξωκυττάριου αντιοξειδωτικού συστήματος, όπως και η χολερυθρίνη, και αντιπροσωπεύει πάνω από το ήμισυ της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού.

Η *αλβουμίνη* ή *λευκωματίνη* παράγεται στο ήπαρ με κύριο ρόλο τη μεταφορά ορμονών, λιπιδίων, φαρμάκων, χρωστικών και βιταμινών, ενώ αποτελεί ισχυρό εκκαθαριστή του HOCl στο πλάσμα. Η κατανομή της αλβουμίνης στο αγγειακό σύστημα ρυθμίζει την ωσμωτική πίεση του πλάσματος και την κατανομή του νερού στο σώμα, διατηρώντας σταθερό τον όγκο του αίματος<sup>276-282, 300-306</sup>. Η *χολερυθρίνη*, προϊόν καταβολισμού της αίμης στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, συνδέεται με τη λευκωματίνη και πιθανολογείται ότι δρα προστατευτικά στα λιπαρά οξέα που μεταφέρει η αλβουμίνη έναντι της λιπιδικής υπεροξειδωσης, σύμφωνα με *in vitro* έρευνες<sup>252</sup>.

Η *τρανσφερίνη* δεσμεύει το σίδηρο των τροφών μετά τη διέλευσή του από τον εντερικό βλεννογόνο και την είσοδό του στο αίμα, αλλά και αυτόν που αποδεσμεύει η φερριτίνη, επιβραδύνοντας τη συμμετοχή του σε αντιδράσεις που οδηγούν σε λιπιδική υπεροξειδωση και επαναλαμβανόμενους οξειδωτικούς κύκλους. Η σύνδεση της αιμοσφαιρίνης στην αιμοσφαιρίνη και της αίμης στην αιμοπηξίνη ελαττώνει τη δραστηριότητα των σύμπλοκων αυτών μορίων ως προς την ενεργοποίηση της λιπιδικής υπεροξειδωσης.

Η *σερουλοπλασμίνη*, που ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης και συντίθεται στο ήπαρ, δρα αντιοξειδωτικά, αναστέλλοντας τη συμμετοχή του σιδήρου και του χαλκού στη λιπιδική υπεροξειδωση<sup>251</sup>.

Η *γλουταθειόνη (GSH)* επίσης απομακρύνει ελεύθερες ρίζες και αποτελεί υπόστρωμα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της αναγωγής του δεϋδροασκορβικού οξέος, ούσα παράλληλα προϊόν των αντιδράσεων που καταλύει η αναγωγία της γλουταθειόνης<sup>253</sup>.

Η *ουμπικινόλη*, η ανηγμένη μορφή του συνενζύμου Q10, αποτελεί ένα λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό μόριο που εκκαθαρίζει ρίζες υπεροξειδίου και φαίνεται να παρεμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση στο στάδιο της διάδοσης.

## ΤΡΙΤΗ ΓΡΑΜΜΗ ΑΜΥΝΑΣ

Περιλαμβάνει μηχανισμούς αποκατάστασης ή πλήρους αποικοδόμησης των πρωτεϊνών, των νουκλεϊκών οξέων και των λιπιδίων.

### **3.3 ΡΟΛΟΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ**

Οι *κυτταροκίνες* ή *κυτοκίνες* αποτελούν ένα ευρύ και ανομοιογενές σύνολο πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους (5–20 kDa) που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική μετάδοση σημάτων. Απελευθερώνονται από κύτταρα και επηρεάζουν τη συμπεριφορά των ίδιων (αυτοκρινής σήμανση) ή άλλων κυττάρων (παρακρινής σήμανση). Οι κυτοκίνες περιλαμβάνουν τις χυμοκίνες, τις ιντερφερόνες, τις ιντερλευκίνες, τις λυμφοκίνες και τους παράγοντες νέκρωσης των όγκων. Πλήθος κυττάρων τις παράγουν, όπως τα μακροφάγα, τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τα μαστοκύτταρα, αλλά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες, ενώ μία ορισμένη κυτοκίνη είναι δυνατό να συντίθεται από περισσότερους του ενός τύπους κυττάρων. Η δράση τους, που διαμεσολαβείται από ειδικούς υποδοχείς, έχει ιδιαίτερη σημασία στο ανοσοποιητικό σύστημα, στο οποίο επηρεάζουν την ισορροπία χυμικών και κυτταρικών ανοσιακών απαντήσεων. Επιπρόσθετα, ρυθμίζουν την ωρίμανση, την αύξηση και την ενεργοποίηση συγκεκριμένων κυτταρικών πληθυσμών. Παρατηρείται σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των κυτοκινών με συνεργική ή ανασταλτική λειτουργία σε μία ποικιλία καταστάσεων, όπως λοίμωξη, τραύμα, σήψη, ογκογένεση και αναπαραγωγή.

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία, η οποία προκαλεί το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Διαμορφώνονται, μέσα από επαναλαμβανόμενους κύκλους υποξίας και φυσιολογικής οξυγόνωσης, συνθήκες που προσομοιάζουν στο φαινόμενο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, ενώ ενεργοποιούνται μεταγραφικοί παράγοντες ευαίσθητοι σε διεργασίες αναγωγής-οξειδωσης και μόρια προσκόλλησης στα κύτταρα του ενδοθηλίου

και στα λευκοκύτταρα <sup>257-260</sup>. Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ, όπως ορίζεται με βάση το δείκτη απνοιών-υποπνοιών, έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου <sup>261, 262, 268</sup>.

Ο μεταγραφικός παράγοντας HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1) δρα ως κύριος ρυθμιστής της απόκρισης στη χρόνια υποξαιμία, ενεργοποιώντας τη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν είτε πρωτεΐνες που εντείνουν την οξυγόνωση, όπως η ερυθροποιητίνη (EPO), ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF), η ενδοθελίνη-1 και η επαγόμενη συνθάση του νιτρικού οξέος (iNOS), είτε παράγοντες που επιτυγχάνουν μεταβολικές προσαρμογές σε καταστάσεις μειωμένης παροχής οξυγόνου, όπως τα γλυκολυτικά ένζυμα και ο μεταφορέας της γλυκόζης-1 <sup>261, 296, 297, 299</sup>. Η συνεπαγόμενη αύξηση της ιστικής αιμάτωσης και οξυγόνωσης προστατεύει από περαιτέρω ιστική βλάβη. Ο παράγοντας του πυρήνα κάππα Β (NFκΒ) είναι σημαντικός στην ενεργοποίηση της φλεγμονώδους και ανοσιακής απάντησης κατά τη χρόνια υποξυγοναιμία, ενώ ελέγχει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν κυτοκίνες της φλεγμονής, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), χημειοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 8 (IL-8), μόρια προσκόλλησης, όπως το διακυττάριο μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM-1), και κυτταρικούς υποδοχείς <sup>264</sup>. Η ανταπόκριση του οργανισμού στη διαλείπουσα υποξαιμία και κατ' επέκταση στην αποφρακτική άπνοια στον ύπνο διαφέρει, καθώς οδηγεί επιλεκτικά σε ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης μέσω του παράγοντα NF-κΒ, ενώ δεν ενεργοποιείται η απάντηση προσαρμογής στην υποξαιμία μέσω του HIF-1.

Μελέτη των Gozal και συνεργατών σε πειραματόζωα καταδεικνύει ότι η διαλείπουσα υποξαιμία σχετίζεται με την αύξηση της λιπιδικής υπεροξειδωσής και του οξειδωτικού στρες στον εγκέφαλο, ενώ αντίθετα η χορήγηση αντιοξειδωτικού PNU-101033E βελτιώνει τις μαθησιακές διαταραχές που σχετίζονται με τη διαλείπουσα υποξαιμία <sup>298</sup>. Επιβεβαιώνεται έτσι ότι το οξειδωτικό στρες και η διαλείπουσα υποξαιμία συμβάλλουν στην κυτταρική βλάβη και ευθύνονται για τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές που παρατηρούνται στις σοβαρές μορφές αποφρακτικής διαταραχής της

αναπνοής στον ύπνο <sup>265, 266</sup>. Η συσχέτιση του TNF-α με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο περιγράφεται αναλυτικότερα στη συνέχεια.

### 3.3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΟΓΚΟΥ- ΑΛΦΑ (TNF-α)

Ο πρότυπος συνδέτης της υπεροικογένειας Tumor Necrosis Factor (TNF), ο TNF-α / TNFSF1α ή κεχεκίνη, αποτελεί μια πλειοτροπική κυτταροκίνη που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη φλεγμονή και την απόπτωση.

Το υπεύθυνο για τη σύνθεση του γονίδιο εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Συντίθεται αρχικά μία πρωτεΐνη τύπου II με μήκος 233 αμινοξέων (aa) και μοριακό βάρος (MB) 26 kDa. Περιέχει εξωκυτάρια περιοχή 177 αμινοξέων, διαμεμβρανική περιοχή 26 aa και κυτταροπλασματικό τομέα 30 aa. Ο TNF-α υφίσταται πολυμερισμό ενδοκυτταρικά για το σχηματισμό μίας μη ομοιοπολικά συνδεδεμένης, ομοτριμερούς πρωτεΐνης <sup>307-309</sup>.

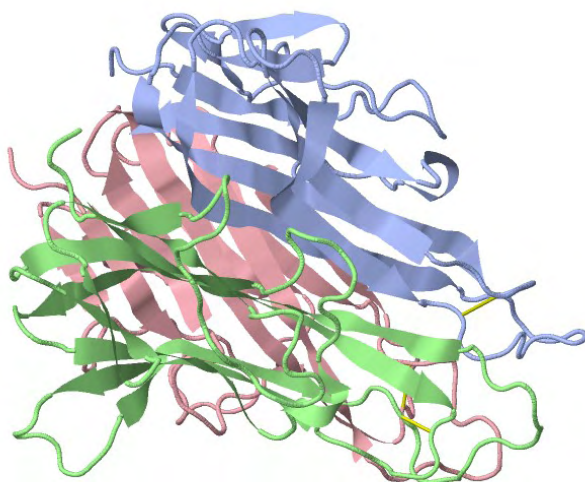


Figure 1

**Εικόνα 8.** Κρυσταλλική δομή του TNF-α. <sup>307</sup>

Ο TNF-α παράγεται σε πλήθος ανθρωπίνων κυττάρων, όπως κερατινοκύτταρα, λιποκύτταρα, κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα, NK, μακροφάγα, μονοκύτταρα, αστροκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, τα T και B λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, ινοβλάστες και καρκινικά κύτταρα<sup>314-321</sup>. Κύριος παράγοντας που επάγει τη μεταγραφή και παραγωγή του TNF-α είναι η ενδοτοξίνη (λιποπολυσακχαρίδιο) που διεγείρει τα μακροφάγα. Την παραγωγή του ή τη δραστηριότητά του αναστέλλουν τα κορτικοειδή, οι προσταγλανδίνες, η πεντοξυφυλλίνη, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η κυκλοσπορίνη και τα αντι-TNF-α αντισώματα.

Η δράση του TNF-α απαιτεί τη σύνδεσή του με έναν εκ των δύο υποδοχέων, TNF-RI ή TNF-RII<sup>350-353</sup>. Ο μεν TNF-RI έχει MB 60 kDa, αποτελείται από 426 aa (182 το εξωκυττάριο τμήμα, 21 το διαμεμβρανικό και 221 το ενδοκυττάριο) και εκφράζεται σε όλους τους τύπους κυττάρων, ο δε TNF-RII έχει MB 80 kDa, αποτελείται από 439 αμινοξέα (235 αμινοξέα το εξωκυττάριο τμήμα, 30 το διαμεμβρανικό και 174 το ενδοκυττάριο) και εκφράζεται μόνο στα επιθηλιακά κύτταρα και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Σημειώνεται ότι το ενδοκυττάριο τμήμα των δύο υποδοχέων διαφέρει, και συγκεκριμένα η περιοχή των τελευταίων 80 αμινοξέων με το καρβοξυλικό άκρο του TNF-RI (*περιοχή θανάτου* ή *deathdomain*), απουσιάζει από τον TNF-RII. Η περιοχή αυτή απαιτείται για την αντιική δράση, την απόπτωση και την επαγωγή της σύνθεσης του νιτρικού οξειδίου από τον TNF-α. Οι διαφορές μεταξύ αυτών υποδηλώνουν ότι οι δύο τύποι υποδοχέων χρησιμοποιούν άλλες οδούς μεταβίβασης των σημάτων. Η σύνδεση του TNF-α με τον κάθε υποδοχέα του οδηγεί σε καίριες βιοχημικές μεταβολές, όπως αύξηση της διαμεμβρανικής διαπερατότητας των κυττάρων, η οποία ακολουθείται από αυξημένη είσοδο εξωκυτταρίου ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο και ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A2, προκαλώντας ενδοκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης του αραχιδονικού οξέος και της προσταγλανδίνης E2 (ισχυρός αναστολέας της πρωτεΐνάσης C-κινάσης). Πρόκειται για μηνύματα κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, αναγέννησης ιστών και κυτταρικής επιβίωσης. Εναλλακτικά, ίσως υπάρχει ένας πρόσθετος αλλά απροσδιόριστος μέχρι σήμερα παράγοντας που εμπλέκεται στη μεταβίβαση των σημάτων<sup>310-313</sup>.

Η βιολογική δράση του TNF-α υφίσταται επομένως ρύθμιση σε πολλαπλά επίπεδα, α) από τη γονιδιακή έκφραση της παραγωγής του σε ανενεργό μορφή, ως προ-TNF-α, συνδεδεμένο στην κυτταρική μεμβράνη, β) από την ενζυματική δράση των πρωτεασών, που τον μετατρέπουν στην ενεργό του μορφή, γ) από τη σύνδεσή του με τον έναν ή τον άλλο υποδοχέα, δ) από την παρουσία του διαλυτού υποδοχέα που ανταγωνίζεται την δράση του και ε) από την κατανομή των υποδοχέων στα κύτταρα-στόχο.

Ο TNF-α διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην άμυνα και τη φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή, συγκεκριμένα φέρεται να προάγει τη σύνθεση μορίων που επιτρέπουν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες για τα μονοκύτταρα και ενεργοποιούν μηχανισμούς εξόντωσης των φαγοκυττάρων<sup>322-325</sup>. Επομένως, η όποια ανεπάρκεια του TNF-α ή των υποδοχέων του μπορεί να αυξήσει την ευπάθεια σε λοιμώξεις από ενδοκυτταρικά παθογόνα, ενώ η απρόσφορη παραγωγή του επάγει φλεγμονή, ιστική καταστροφή και οργανική βλάβη.

Στις ιδιότητες του TNF-α περιλαμβάνονται η αντικαρκινική του δράση, μέσω πρόκλησης αιμορραγικής νέκρωσης σε συμπαγείς όγκους και απόπτωσης σε καρκινικές κυτταρικές σειρές, η αλλοίωση του μεταβολισμού και η επακόλουθη πρόκληση καχεξίας και αναιμίας, η διαμεσολάβηση στη σηπτική καταπληξία, η επούλωση τραυμάτων, λόγω της ικανότητας του να προάγει την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, καθώς και η ενεργοποίηση ουδετεροφίλων, μακροφάγων και ηωσινοφίλων, που απαιτείται για τη δημιουργία βακτηριδιοκτόνων κοκκιωμάτων<sup>328-331</sup>. Ο TNF-α ενδέχεται ακόμη να έχει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη του λεμφικού ιστού, καθώς παρατηρήθηκε ότι ποντικοί που δε συνθέτουν TNF-α (*knock-out mice*) δεν έχουν σπληνικά θυλακικά κύτταρα Β ούτε την ικανότητα να σχηματίζουν βλαστικά κέντρα<sup>326, 327, 334</sup>. Ο TNF-α, επίσης, συμβάλλει στην παθογένεια του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων και βρεφών, το οποίο χαρακτηρίζεται από υποξαιμία, ελαττωμένη ευενδοτότητα και αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών αγγείων, με φυσιολογικές πιέσεις αριστερών κοιλοτήτων. Οι συγκεντρώσεις του TNF-α στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα αυξημένες, ενώ πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση TNF-α σε μεγάλες δόσεις προκαλεί υπόταση,

αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Άλλες διαταραχές με πιθανή συμμετοχή του TNF-α είναι το άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η νόσος Crohn και η ρευματοειδής αρθρίτιδα <sup>334-337</sup>.

### 3.3.1.1 TNF-α ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Υπάρχει πλήθος στοιχείων που υποδηλώνουν συμβολή του TNF-α στη ρύθμιση του ύπνου. Ο TNF-α προκαλεί ύπνο βραδέων κυμάτων (SWS) σε διάφορα είδη. Η παρέμβαση στη συγκέντρωση του TNF-α, μέσω της χρήσης αντισωμάτων, δεσμευτικών πρωτεϊνών ή διαλυτών υποδοχέων ή κλασμάτων τους, ελαττώνει τον ύπνο SWS σε κατά τα άλλα υγιή ζώα <sup>338, 339</sup>. Τα επίπεδα mRNA και πρωτεΐνης του TNF-α στον εγκέφαλο εμφανίζουν κιρκάδια διακύμανση που συμπίπτει με την κυκλική εναλλαγή ύπνου-εγρήγορσης <sup>340, 395</sup>. Στον άνθρωπο, οι συγκεντρώσεις του TNF-α στο πλάσμα εμφανίζουν κιρκάδιο ρυθμό με διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας και μέγιστη τιμή κατά τη διάρκεια του ύπνου <sup>341</sup>. Έχει βρεθεί ότι μικρού βαθμού περιορισμός του ύπνου επί μία εβδομάδα προκαλεί αύξηση του TNF-α σε νεαρούς υγιείς άνδρες <sup>343-346</sup>. Η συμμετοχή του TNF-α στην παθογένεση της ΣΑΑΥ έχει μελετηθεί εκτενώς. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση σημειώνεται αύξηση των επιπέδων του TNF-α. Επιπρόσθετα, οι Βγόντζας και συνεργάτες κατέδειξαν ότι η εξουδετέρωση της δραστηριότητας του TNF-α μέσω μονοκλωνικού αντισώματος σχετίζεται με σημαντική μείωση της υπνηλίας και του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥ <sup>347</sup>. Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί να αποτελούν διαμεσολαβητές της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και της κόπωσης στον άνθρωπο. Εργασία του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας επιβεβαίωσε τη συσχέτιση του ΣΑΑΥ με λειτουργικούς πολυμορφισμούς G/A στη θέση 308 του γονιδίου του TNF-α <sup>359</sup>.

Ο αριθμός των μελετών που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ του TNFR1 και του ύπνου στον άνθρωπο είναι περιορισμένος. Μελέτη του 2008 των Βγόντζα και συνεργατών δείχνει ότι τα επίπεδα του TNFR1 ήταν υψηλότερα στους πάσχοντες από υπνική άπνοια σε σύγκριση με μη παχύσαρκους μάρτυρες και ότι υψηλή συγκέντρωση TNFR1 σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης



καρδιαγγειακού νοσήματος <sup>357</sup>. Σε έρευνα των Τσαούσογλου και συνεργατών βρέθηκε ότι σε παχύσαρκα παιδιά με βαρύ ΣΑΑΥ τα επίπεδα TNFRI ήταν υψηλότερα σε σχέση με παιδιά φυσιολογικού βάρους χωρίς άπνοια <sup>358</sup>.

## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

## 1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η Ημερήσια Υπνηλία (ΗΥ) είναι μία από τις πιο συχνές θανατηφόρες συνέπειες του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) και της παχυσαρκίας στους ενήλικες <sup>344</sup>. Στις πρώτες παιδιατρικές αναφορές, η ημερήσια υπνηλία θεωρούνταν ένα μη συχνό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ, ενώ δινόταν μεγαλύτερη έμφαση στην υπερκινητικότητα <sup>101</sup>. Ωστόσο, σε πρόσφατες μελέτες, που βασίστηκαν είτε σε απαντήσεις γονέων σε ερωτηματολόγια είτε σε αντικειμενικές δοκιμασίες εκτίμησης ημερήσιας υπνηλίας (Δοκιμασία Πολλαπλών Καταγραφών του Λανθάνοντα Χρόνου Επέλευσης Ύπνου, Multiple Sleep Latency Test, MSLT), φάνηκε ότι η ημερήσια υπνηλία μπορεί να επηρεάσει έως και το 50% των παιδιών με ΣΑΑΥ <sup>111, 121, 360-362</sup>. Το φαινόμενο της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, γεγονός που μπορεί να ερμηνευτεί με τη βοήθεια της υπόθεσης του οξειδωτικού στρες. Η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία που παρατηρείται σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια έχει δυσμενείς επιδράσεις σε ιστικό επίπεδο, καθώς προκαλεί το σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου και ενεργοποιεί ευαίσθητους σε διεργασίες αναγωγής-οξειδωσης μεταγραφικούς παράγοντες. Κατ'αυτό τον τρόπο οδηγεί σε ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής, που επάγεται μέσω απελευθέρωσης φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α).

Αυξημένα επίπεδα παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) πλάσματος προάγουν υπνηλία και κόπωση σε ενήλικες με υπνική άπνοια <sup>344</sup>, αλλά αλληλοαντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί σε παιδιά <sup>207, 358, 363-366</sup>. Η συγκέντρωση του TNF-α έχει συσχετιστεί με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και την ημερήσια υπνηλία μόνο σε δύο από τις λίγες δημοσιευμένες παιδιατρικές μελέτες <sup>365, 366</sup>. Ωστόσο, σε αυτές τις δύο μελέτες καταγράφηκαν πολύ υψηλότερα επίπεδα της κυτοκίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με προηγούμενες δημοσιεύσεις.

Σκοπός της διατριβής ήταν να μελετηθεί η παθογένεια μιας από τις σημαντικότερες συνέπειες της υπνικής άπνοιας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, της ημερήσιας υπνηλίας.

Συγκεκριμένα, υποθέσαμε για την παρούσα έρευνα ότι:

- i) *όσο υψηλότερη είναι η βαρύτητα του ΣΑΑΥ στα παιδιά, τόσο υψηλότερα θα είναι η συχνότητα της ημερήσιας υπνηλίας και τα επίπεδα του TNF-α πρωινού πλάσματος, και*
- ii) *παιδιά με υψηλά επίπεδα TNF-α είναι πιθανότερο να εμφανίζουν ημερήσια υπνηλία.*

Σκοπός της έρευνάς μας ήταν η διερεύνηση:

- πιθανής συσχέτισης της βαρύτητας του ΣΑΑΥ με την εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας,
- πιθανής συσχέτισης της βαρύτητας του ΣΑΑΥ με τα κυκλοφορούντα επίπεδα TNF-α στο πλάσμα, και
- του ρόλου των επιπέδων TNF-α ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας σε πάσχοντα από ΣΑΑΥ παιδιά.

## **2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ**

Στη μελέτη πήραν μέρος παιδιά ηλικίας 2-13 ετών που παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για διερεύνηση και αντιμετώπιση συμπτωμάτων αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, όπως καθ'έξιν ροχαλητό (για περισσότερες από 3 νύχτες την εβδομάδα), εργώδη αναπνοή ή άπνοιες, για τους τελευταίους 6 μήνες, με ιστορικό υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών, και που είχαν δείκτη απνοιών-υποπνοιών (Apnea-Hypopnea Index, AHI) > 1 επεισόδιο ανά ώρα ύπνου (ΣΑΑΥ). Υγιή παιδιά από την κοινότητα, χωρίς ιστορικό ροχαλητού, στα οποία έγινε μελέτη ύπνου λόγω διαταραχών ύπνου (εφιάλτες, ενούρηση, ανήσυχος ύπνος) και είχαν AHI ≤ 1 επεισόδιο ανά ώρα ύπνου, χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Ως κριτήρια αποκλεισμού, κοινά για ασθενείς και μάρτυρες ορίστηκαν η παρουσία οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους διαταραχής και οι γενετικές, νευρομυϊκές ή κρανιοπροσωπικές διαταραχές. Συμπεριλήφθηκαν τελικά 68 παιδιά και των δύο φύλων.

### **3. ΜΕΘΟΔΟΙ**

Κατ'αρχάς ελήφθη γραπτή συγκατάθεση από τους κηδεμόνες όλων των συμμετεχόντων και προφορική συναίνεση από τα ίδια τα παιδιά ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 7 ετών. Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Η συγκέντρωση του υλικού διήρκησε τρία χρόνια.

#### **3.1 ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**

Για τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, διενεργήθηκε συνέντευξη των γονέων και των μεγαλύτερων σε ηλικία παιδιών, σύμφωνα με δομημένο ερωτηματολόγιο (Πίνακας 1). Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με ναι ή όχι ή με επιλογή από κλίμακα δύο ή τεσσάρων βαθμίδων. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε ερωτήσεις σχετικές με την παρουσία συμπτωμάτων διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο τους τελευταίους έξι μήνες (συχνότητα ροχαλητού, δυσχέρεια στην αναπνοή, παρατηρηθείσες άπνοιες κατά τον ύπνο), το ατομικό αναμνηστικό (ιστορικό χρόνιας ρινικής απόφραξης και παθήσεων κατώτερου αναπνευστικού, προηγηθείσα αδενοτομή ή αμυγδαλεκτομή) και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς (ροχαλητό, αδενοτομή ή αμυγδαλεκτομή, χρόνια ρινίτιδα ή άσθμα). Η χρόνια ρινική απόφραξη ορίστηκε ως παρουσία ρινικής απόφραξης τουλάχιστον τις μισές ημέρες κατά το διάστημα των τελευταίων έξι μηνών ή ως διάγνωση χρόνιας ρινίτιδας από ειδικό. Το θετικό ιστορικό νόσου του κατώτερου αναπνευστικού προσδιορίζεται από την ύπαρξη επίμονου μεταλοιμώδους βήχα διάρκειας μεγαλύτερης των 10 ημερών, τη χρήση βρογχοδιασταλτικών στο παρελθόν ή τη διάγνωση άσθματος από ειδικό.

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ (OSA score) υπολογίστηκε με βάση το δείκτη των Brouillette και συνεργατών (Brouillette Index, BI) κατά τον εξής τύπο:

$$BI = (1,42 \times D) + (1,41 \times A) + (0,71 \times S) - 3,83$$

όπου

D: Δυσκολία της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου (με τιμές από 0=ποτέ, 1=περιστασιακά, 2=συχνά και 3=πάντα), A: Άπνοια στον ύπνο (με τιμές 0=όχι ή 1=ναι), S: ροχαλητό.

Οι γονείς ρωτήθηκαν για τη συνήθη διάρκεια βραδινού ύπνου των παιδιών τους. Για να εκτιμηθεί η παρουσία ημερήσιας υπνηλίας, χρησιμοποιήθηκαν δύο ερωτήσεις από το Παιδιατρικό Ερωτηματολόγιο Ύπνου των Chervin και συνεργατών (Chervin Pediatric Sleep Questionnaire):

- «Παρουσιάζει το παιδί σας πρόβλημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας;» και
- «Έχει αναφέρει κάποιος δάσκαλος ή άλλος επιβλέπων ότι το παιδί σας φαίνεται νυσταλέο κατά τη διάρκεια της ημέρας;»<sup>113</sup>

**Πίνακας 1.** Το έντυπο ιστορικού και κλινικής εξέτασης που συμπληρώθηκε για όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη.

#### A. Δημογραφικά στοιχεία

1. Ημερομηνία \_\_\_\_\_

2. Ημερομηνία γέννησης \_\_\_\_\_

3. Ηλικία \_\_\_\_\_

4. Φύλο

α. Αγόρι β. Κορίτσι

#### B. Ατομικό ιατρικό ιστορικό

5. Διάγνωση βρογχολίτιδας, συριγμού, βρογχικού άσθματος από ειδικό  
α. Ναι β. Όχι
6. Χρήση βρογχοδιασταλτικών τώρα ή στο παρελθόν α. Ναι β. Όχι
7. Βήχας > 10 ημέρες που συνοδεύει κρυολόγημα α. Ναι β. Όχι
8. Κλινική υποψία νόσου κατώτερων αεραγωγών (5, 6 ή 7= α) α. Ναι β. Όχι
9. Ιστορικό εκζέματος α. Ναι β. Όχι
10. Διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας από ειδικό α. Ναι β. Όχι
11. Διάγνωση υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων από ειδικό  
α. Ναι β. Όχι
12. Αποφραγμένη μύτη για περισσότερο από το μισό διάστημα των  
τελευταίων 6 μηνών α. Ναι β. Όχι
13. Αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της ημέρας  
α. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) β. Όχι (λιγότερο συχνά)
- Αν ναι, για πόσους μήνες ανά 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 ανά έτος \_\_\_\_\_
15. Ιστορικό ύπνοπτο για χρόνια ρινίτιδα ή 10, 11, 12, 13 ή 14=α α. Ναι β. Όχι
16. Ιστορικό ύπνοπτο για ατοπία ή 8, 9 ή 15=α 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.α.) α. Ναι β. Όχι
22. Ιστορικό συνδρόμου που περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (π.χ. Down) α. Ναι β. Όχι
23. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας ρινίτιδα \_\_\_\_\_
24. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας μέση ωτίτιδα \_\_\_\_\_
25. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας αμυγδαλίτιδα \_\_\_\_\_
26. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας βρογχιολίτιδα 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;  
Αν ναι, προσδιορίστε \_\_\_\_\_ α. Ναι β. Όχι
35. Οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα υγείας  
Αν ναι, προσδιορίστε \_\_\_\_\_ α. Ναι β. Όχι

#### Γ. Οικογενειακό ιστορικό

36. Ροχαλίζει ο πατέρας α. Ναι β. Όχι
37. Ροχαλίζει η μητέρα α. Ναι β. Όχι
38. Ροχαλίζει ο πατρικός παππούς α. Ναι β. Όχι
39. Ροχαλίζει η πατρική γιαγιά α. Ναι β. Όχι
40. Ροχαλίζει ο μητρικός παππούς α. Ναι β. Όχι
41. Ροχαλίζει η μητρική γιαγιά α. Ναι β. Όχι
42. Ροχαλίζουν τα αδέρφια α. Ναι β. Όχι
43. Πατέρας υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
44. Μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
45. Αδέρφια υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) α. Ναι β. Όχι

46. Πατρικός παππούς υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
47. Πατρική γιαγιά υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
48. Μητρικός παππούς υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
49. Μητρική γιαγιά υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
50. Πατέρας: Αδενοειδεκτομή α. Ναι β. Όχι
51. Μητέρα: Αδενοειδεκτομή α. Ναι β. Όχι
52. Αδέλφια: Αδενοειδεκτομή α. Ναι β. Όχι
53. Πατέρας: Αμυγδαλεκτομή α. Ναι β. Όχι
54. Μητέρα: Αμυγδαλεκτομή α. Ναι β. Όχι
55. Αδέλφια: Αμυγδαλεκτομή α. Ναι β. Όχι
56. Πατέρας: Ιστορικό άσθματος α. Ναι β. Όχι
57. Μητέρα: Ιστορικό άσθματος α. Ναι β. Όχι
58. Αδέλφια: Ιστορικό άσθματος α. Ναι β. Όχι
59. Πατρικός παππούς: Ιστορικό άσθματος α. Ναι β. Όχι
60. Πατρική γιαγιά: Ιστορικό άσθματος α. Ναι β. Όχι
61. Μητρικός παππούς: Ιστορικό άσθματος α. Ναι β. Όχι
62. Μητρική γιαγιά: Ιστορικό άσθματος α. Ναι β. Όχι

63. Πατέρας: Αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
64. Μητέρα: Αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
65. Αδέλφια: Αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
66. Πατρικός παππούς: Αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
67. Πατρική γιαγιά: Αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
68. Μητρικός παππούς: Αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
69. Μητρική γιαγιά: Αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
70. Ο πατέρας χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος  
α. Ναι β. Όχι
71. Η μητέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος  
α. Ναι β. Όχι
72. Τα αδέλφια χειρουργήθηκαν για σκολίωση ρινικού διαφράγματος  
α. Ναι β. Όχι
73. Ο πατρικός παππούς χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος  
α. Ναι β. Όχι
74. Η πατρική γιαγιά χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος  
α. Ναι β. Όχι
75. Ο μητρικός παππούς χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος  
α. Ναι β. Όχι
76. Η μητρική γιαγιά χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος  
α. Ναι β. Όχι

Δ. Εκτίμηση κινδύνου για ΣΑΑΥ

77. 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

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

α. Ναι β. Όχι

79. 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

80.  $BI = [1,42 \chi (66)] + [1,41 \chi (67)] + [0,71 \chi (68)] - 3,83 =$  \_\_\_\_\_

81. Εκτίμηση κινδύνου για ΣΑΑΥ

1=υψηλός κίνδυνος (OSA score >3,5)

2=μέτριος κίνδυνος (-1 < OSA score >3,5)

3=χαμηλός κίνδυνος (OSA score <-1)

82. Αν 79 (ροχαλητό)= 2 ή 3 78(άπνοια)=1 77(εργώδης αναπνοή)=2 ή 3:

από ποιά ηλικία ξεκίνησαν τα συμπτώματα \_\_\_\_\_

83. Διάρκεια των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (77,78,79) \_\_\_\_\_

#### Ε. Συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ

84. Ανήσυχος ύπνος

α. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα)

β. Όχι (< μια φορά την εβδομάδα)

85. Αφυπνίσεις

α. Ναι β. Όχι

86. Εφιάλτες

α. Ναι β. Όχι

87. Έντονη εφίδρωση κατά τη διάρκεια του ύπνου α. Ναι β. Όχι

88. Τα χείλη του παιδιού σας γίνονται μπλέ ή βυσσινί κατά τη διάρκεια του ύπνου (κυάνωση) α. Ναι β. Όχι

89. Ναυτία/έμετος το πρωί  
1=ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα)  
2=όχι (< από μια φορά την εβδομάδα)

90. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση του δασκάλου)  
α. Ναι β. Όχι

91. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση των γονέων)  
α. Ναι β. Όχι

92. Υπερκινητικότητα (εντύπωση του δασκάλου) α. Ναι β. Όχι

93. Υπερκινητικότητα (εντύπωση των γονέων) α. Ναι β. Όχι

94. Έχει το παιδί σας υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας α. Ναι β. Όχι

95. Παίρνει ο ύπνος το παιδί σας στο σχολείο α. Ναι β. Όχι

96. Παίρνει ο ύπνος το παιδί όταν βλέπει τηλεόραση α. Ναι β. Όχι

97. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας (σε ώρες) \_\_\_\_\_

98. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας (σε ώρες) \_\_\_\_\_

99. Ιστορικό νυχτερινής ενούρησης

0=ποτέ

1=<από μια φορά την εβδομάδα

2=τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα

3=κάθε βράδυ

Μέχρι ποιά ηλικία \_\_\_\_\_

100. Μειωμένη όρεξη α. Ναι β. Όχι

101. Μαθησιακές δυσκολίες α. Ναι β. Όχι

ΣΤ. Φυσική εξέταση

102. Βάρος σε κιλά \_\_\_\_\_

103. Ύψος σε εκατοστά \_\_\_\_\_

104. Επιφάνεια σώματος \_\_\_\_\_

105. Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) \_\_\_\_\_

106. Ρινική συμφόρηση α. Ναι β. Όχι

107. Αναπνοή με το στόμα α. Ναι β. Όχι

108. Θολωτή υπερωία α. Ναι β. Όχι

109. Μέγεθος αμυγδαλών:

(0): Οι αμυγδαλές βρίσκονται στους αμυγδαλικούς βόθρους χωρίς να περιορίζουν το μέγεθος του αεραγωγού

(+1): Οι αμυγδαλές βρίσκονται μόλις έξω από τις κρύπτες αποφράσσοντας λιγότερο από το 25% του εύρους του αεραγωγού

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

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

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

110. Αρτηριακή πίεση πριν και μετά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

\_\_\_\_\_

Όλα τα παιδιά εξετάστηκαν προσεκτικά από ιατρό. Μετρήθηκαν βάρος και ύψος σώματος και ακολούθως υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Προκειμένου να διορθωθεί ο δείκτης μάζας σώματος για το φύλο και την ηλικία του παιδιού, υπολογίστηκε είτε ο σχετικός δείκτης μάζας σώματος είτε το z- score <sup>367</sup>. Ως παχυσαρκία ορίστηκε τιμή z-score ΔΜΣ > 1.645, σύμφωνα με τις πρόσφατες καμπύλες ανάπτυξης του Center of Disease Control (CDC) <sup>368</sup>.

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)=

Βάρος Σώματος (σε kg) / Ύψος Σώματος(σε m) <sup>2</sup>

Σχετικός Δείκτης Μάζας Σώματος =

(ΔΜΣ/ Μέση τιμή ΔΜΣ για το φύλο και την ηλικία) x 100

ΔΜΣ z- score =

Αριθμός σταθερών αποκλίσεων (ΣΑ) που απέχει ο ΔΜΣ από τη μέση τιμή για το φύλο και την ηλικία

Το μέγεθος των αμυγδαλών βαθμονομήθηκε, με τη βοήθεια ωτορινολαρυγγολόγου, από 0+ έως 4+, σύμφωνα με την κλίμακα Brodsky:

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

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

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

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

(4+): Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν 75% ή περισσότερο της πλάγιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα (εφαπτόμενες ή “φιλούσες” αμυγδαλές)<sup>117</sup>.

Αμυγδαλική υπερτροφία διαγιγνώστηκε όταν το μέγεθός τους ήταν μεγαλύτερο από 2+ <sup>117</sup>.

Πραγματοποιήθηκε σε όλα τα παιδιά πλάγια ακτινογραφία μαλακών

μορίων ρινοφάρυγγα, για να προσδιοριστεί το μέγεθος της φαρυγγικής αμυγδαλής. Οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις θεωρήθηκαν υπερτροφικές όταν ο αδενοειδορινοφαρυγγικός δείκτης ήταν πάνω από 0,5.

Έγινε μέτρηση τριών διαδοχικών τιμών συστηματικής αρτηριακής πίεσης και σφύξεων, τόσο το βράδυ, πριν την έναρξη της πολυκαταγραφικής μελέτης, όσο και το πρωί, αμέσως μετά την αφύπνιση.

### **3.2 ΠΛΗΡΗΣ ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ**

Παιδιά με και χωρίς ροχαλητό υποβλήθηκαν σε πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου.

Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε ολονύχτια πολυυπνογραφία, που διενεργήθηκε στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τα παιδιά συνοδευόταν από ένα γονέα, κοιμόταν σε μονόκλινο ειδικά διαμορφωμένο δωμάτιο και βρισκόταν υπό την επίβλεψη ιατρού σε όλη τη διάρκεια της νύχτας. Η ώρα έναρξης της μελέτης καθοριζόταν από τη συνήθη ρουτίνα ύπνου κάθε παιδιού και η καταγραφή τερματιζόταν με την οριστική πρωινή αφύπνισή του, όχι αργότερα από τις 08:00 π.μ.

Οι ακόλουθες παράμετροι καταγράφηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού συστήματος Alice 4 (Philips-Respironics, Murrysville, PA):

- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα τεσσάρων καναλιών (F4-M1, C4-M1, O2-M1, O1-M2)
- Ηλεκτροοφθαλμογράφημα δύο καναλιών (E1-M2, E2-M2)
- Ηλεκτρομυογράφημα υπογενείου (3 ηλεκτρόδια) και κνήμης
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (απαγωγή II)
- Κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο μέσω παλμικής οξυμετρίας ([SpO<sub>2</sub>])



Nonin Medical, Plymouth, MN)

- Ροή αέρα μέσω στοματορινικού αισθητήρα-θερμίστορα (Pro-Tech, Philips-Respironics) και μετατροπέα ρινικής πίεσης (Pro-Tech, Philips-Respironics).
- Αναπνευστικές κινήσεις με χρήση θωρακικών και κοιλιακών ιμάντων (πιεζοηλεκτρικοί μετατροπείς Pro-Tech, Philips-Respironics).

Ακολούθησε σταδιοποίηση και ανάλυση της αρχιτεκτονικής του ύπνου και καταγραφή των αναπνευστικών φαινομένων, ενώ υπολογίστηκαν οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης, σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου <sup>152</sup>.

Ως *αφυπνίσεις σχετιζόμενες με την αναπνευστική προσπάθεια* ορίστηκαν εκείνες που σημειώθηκαν εντός 3 δευτερολέπτων μετά από επεισόδιο άπνοιας, υπόπνοιας ή ροχαλητό <sup>329</sup>.

Ως *αποφρακτική άπνοια* ορίστηκε η απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος, διάρκειας τουλάχιστον δύο αναπνευστικών κύκλων.

Ως *αποφρακτική υπόπνοια* ορίστηκε η μείωση της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα κατά τουλάχιστον 50% συγκρινόμενη με τη συνήθη ροή, με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος και αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης  $\geq 3\%$  ή σημεία αφύπνισης από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

Ο *Δείκτης Απνοιών-Υπόπνοιών (Apnea-Hypopnea Index, AHI)* υπολογίστηκε ως ο μέσος αριθμός των αποφρακτικής, κεντρικής και μικτής αιτιολογίας απνοιών και υπόπνοιών ανά ώρα συνολικού χρόνου ύπνου.

### 3.3 ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ TNF-α ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΠΡΩΙΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Από τον κάθε συμμετέχοντα ελήφθη δείγμα φλεβικού αίματος μεταξύ 07:00 και 08:00 του επόμενου πρωινού, μετά το πέρας της πολυκαταγραφικής μελέτης. Μέσα σε φιαλίδιο με αντιπηκτική ουσία (Ethylenediamine Tetracetic Acid, EDTA), το ληφθέν αίμα φυγοκεντρούνταν άμεσα επί 15 λεπτά στις χίλιες στροφές και το υπερκείμενο (πλάσμα) ακολούθως διαμοιραζόταν σε πλαστικά φιαλίδια (Erpendorf tubes) και φυλάσσονταν στους  $-70^{\circ}\text{C}$ , μέχρι την πραγματοποίηση των μετρήσεων. Τα δείγματα δεν υπέστησαν απόψυξη και επανακατάψυξη, αλλά εντός δύο εβδομάδων από τη συλλογή έγινε στο υλικό ο προσδιορισμός του υπό μελέτη δείκτη TNF- $\alpha$  <sup>365, 370, 371</sup>.

Χρησιμοποιήθηκε εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο για την εφαρμογή της ορολογικής ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA [*Human Ultra Sensitive ELISA kit*, Invitrogen (σημερινή ονομασία εταιρείας: BioSource Europe), Camarillo, CA], με ευαισθησία ανίχνευσης επιπέδων TNF- $\alpha$  της τάξης του 0.09 pg/mL.

## 4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα δεδομένα του δείγματος καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων, ενώ για λόγους εχεμύθειας τα ονόματα των συμμετεχόντων αντικαταστάθηκαν από αριθμούς.

Στην παρούσα μελέτη προσδιορίστηκαν για όλα τα άτομα (i) η Ημερήσια Υπνηλία και (ii) τα πρωινά επίπεδα TNF- $\alpha$  πλάσματος.

Η παρουσία Ημερήσιας Υπνηλίας ορίστηκε ως μία τουλάχιστον θετική απάντηση στις δύο ερωτήσεις του Παιδιατρικού Ερωτηματολογίου Ύπνου του Chervin. Επειδή το ανώτερο φυσιολογικό όριο για τα επίπεδα TNF- $\alpha$

πλάσματος δεν έχει προσδιοριστεί ακόμη στα παιδιά, υψηλή θεωρήθηκε κάθε τιμή επιπέδων TNF-α πλάσματος που υπερέβαινε τη μέση μετρηθείσα τιμή μεταξύ των ατόμων της ομάδας ελέγχου (0,57 pg/ml). Η εκτίμηση της βαρύτητας της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής έγινε με τη βοήθεια του δείκτη αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών (AHI), που αναλύθηκε σαν ποιοτική μεταβλητή. Η ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου βασίστηκε σε ευρήματα προηγούμενων μελετών, σύμφωνα με τα οποία τιμή AHI >1 επεισόδιο/ώρα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών επιπλοκών και AHI > 5 επεισόδια/ώρα σχετίζεται με εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης.

Έχοντας ορίσει τα προαναφερθέντα, δημιουργήθηκαν τρεις ομάδες συμμετεχόντων, με βάση τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης:

- i. Ομάδα ελέγχου (χωρίς ροχαλητό και AHI  $\leq$  1 επεισόδιο ανά ώρα)
- ii. Ομάδα ατόμων με ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ (παρουσία ροχαλητού και AHI 2-5 επεισόδια ανά ώρα)
- iii. Ομάδα ατόμων με μέτριου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (παρουσία ροχαλητού και AHI > 5 επεισόδια ανά ώρα).

Στην ομάδα ελέγχου συμπεριλήφθηκαν παιδιά χωρίς διαταραχή αναπνοής στον ύπνο (χωρίς ροχαλητό και με AHI <1 επεισόδιο/ώρα), αλλά όχι παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό (ροχαλητό και AHI =1 επεισόδιο/ώρα). Η επιλογή αυτή έγινε με στόχο να αυξηθούν οι πιθανότητες να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών και στην ομάδα ελέγχου.

Με σκοπό να ελεγχθεί η υπόθεση, έγινε σύγκριση ανάμεσα στις τρεις ομάδες συμμετεχόντων (μάρτυρες, παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ και παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ) ως προς την ηλικία, το φύλο, τη συχνότητα της παχυσαρκίας και της αμυγδαλικής υπερτροφίας, τους δείκτες της πολυκαταγραφικής υπνογραφίας, την αναφερόμενη διάρκεια νυχτερινού ύπνου, το πλήθος των θετικών απαντήσεων στις ερωτήσεις του παιδιατρικού ερωτηματολογίου για την παρουσία ημερήσιας υπνηλίας και τις συγκεντρώσεις TNF-α στο πρωινό

πλάσμα.

Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με χρήση του στατιστικού πακέτου Statistical Package for Social Sciences [(SPSS) version 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA]. Εφαρμόστηκε δοκιμασία  $\chi^2$  (διόρθωση Yate's) για τις ποιοτικές μεταβλητές και ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης [One-Way Analysis of Variance (ANOVA)] για τις ποσοτικές μεταβλητές, και ακολούθως post hoc test για συγκρίσεις ομάδων κατά ζεύγη (Bonferroni's). Οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης λογαριθμίστηκαν (φυσικός λογάριθμος), για να προσεγγίζουν την κανονική κατανομή, και εφαρμόστηκε το τεστ Kolmogorov-Smirnov, για να ελεγχθεί η κανονικότητα. Ο συντελεστής κατά Pearson's χρησιμοποιήθηκε για να εκφράσει θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις. Τιμές  $p$  μικρότερες από 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Ακόμη, πραγματοποιήθηκε δοκιμασία t-test για σύγκριση των επιπέδων TNF- $\alpha$  παιδιών με ΣΑΑΥ με υγιείς μάρτυρες, καθώς και παιδιών με ΣΑΑΥ και ημερήσια υπνηλία με παιδιά με ΣΑΑΥ χωρίς υπνηλία.

Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης εφαρμόστηκε για να προσδιορίσει την πιθανότητα (λόγος πιθανοτήτων και 95% διάστημα αξιοπιστίας) αυξημένων επιπέδων TNF- $\alpha$  στα παιδιά με μέτριου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ ή ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, πριν και μετά τη διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και την παρουσία παχυσαρκίας.

Μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η πιθανότητα αυξημένης Ημερήσιας Υπνηλίας σε παιδιά πάσχοντα από μέτριου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (εξαρτημένη μεταβλητή 1) και σε παιδιά με υψηλά επίπεδα TNF- $\alpha$  πλάσματος το πρωί (εξαρτημένη μεταβλητή 2). Καθώς η Ημερήσια Υπνηλία είναι διατάξιμη (ποιοτική) μεταβλητή, η βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας και τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  αντιμετωπίστηκαν επίσης σαν ποιοτικές μεταβλητές. Πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να προσαρμόσει το λόγο πιθανοτήτων για την ηλικία, το

φύλο και την παχυσαρκία.

Τέλος, η διερεύνηση της συσχέτισης του AHI (ή του ελάχιστου SpO<sub>2</sub> ή του δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων) και του z-score του ΔΜΣ με τα επίπεδα του TNF-α στο πρωινό πλάσμα έγινε με χρήση πολλαπλής γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης.

## **5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **A. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων και ευρήματα πολυυπνογραφίας**

Κατά την περίοδο της μελέτης, εξετάστηκαν συνολικά 46 πάσχοντα από αποφρακτική άπνοια ύπνου παιδιά με δείκτη AHI > 1 επεισόδιο/ώρα και 22 παιδιά χωρίς ροχαλητό με AHI ≤ 1 επεισόδιο/ώρα.

Βρέθηκε ότι 22 από τα 46 άτομα της ομάδας των ασθενών είχαν ήπιο βαθμού ΣΑΑΥ, ενώ τα υπόλοιπα 24 είχαν μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ. Παιδιά με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά χειρότερους δείκτες πολυκαταγραφικής μελέτης συγκρινόμενα με εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ ή με τους μάρτυρες (Πίνακας 1).

Οι τρεις ομάδες συμμετεχόντων διέφεραν σημαντικά στον επιπολασμό της ημερήσιας υπνηλίας, αλλά ήταν παρόμοιες ως προς τη συνολική διάρκεια του νυχτερινού ύπνου, την ηλικία, το z-score του ΔΜΣ, την αναλογία κοριτσιών επί του συνόλου, το ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων, και την αναφερόμενη από δάσκαλο ημερήσια υπνηλία (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία και στατιστική σημαντικότητα των συγκρίσεων ως προς τα χαρακτηριστικά των ατόμων, τους δείκτες πολυκαταγραφικής μελέτης και τα πρωινά επίπεδα TNF-α πλάσματος στις τρεις ομάδες της μελέτης.

	Χωρίς ΣΑΑΥ (n =22)	Ήπιο ΣΑΑΥ (n=22)	Μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ (n=26)
Ηλικία, έτη	6,8 ± 2,1	6,0 ± 2,5	5,7 ± 2
Θήλυ φύλο, n (%)	10 (45,5)	8 (36,4)	11 (45,8)
ΔΜΣ z-score	1,1 ± 1,6	0,4 ± 1,6	1,1 ± 1,3
Παχυσαρκία, n (%)	8 (36,4)	6 (27,3)	7 (29,2)
Αμυγδαλική υπερτροφία, n (%)†	8 (36,4)	15 (68,2)	17 (70,8)
AHI, επεισόδια/ώρα‡	0,5 ± 0,3	2,1 ± 1,0	11,5 ± 5,1
RAI, επεισόδια/ώρα‡	0,2 ± 0,3	4,3 ± 3,5	9 ± 8,9
Δείκτης αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης (≥ 3%), επεισόδια/ώρα ‡	1 ± 0,9	5,9 ± 3,4	18,3 ± 8,7
Ελάχιστο SpO <sub>2</sub> , % ‡	91,8 ± 2,1	89,7 ± 2,8	83,9 ± 5,7
% διάρκεια ύπνου με SpO <sub>2</sub> < 95% ‡	0,4 ± 0,2	3,3 ± 3,9	10,1 ± 6,5
Συνολική διάρκεια ύπνου, λεπτά	382,1 ± 75,3	393,8 ± 109	413,7 ± 87,9
Αποτελεσματικότητα ύπνου, %	86,5 ± 9,5	79,4 ± 15,2	84,6 ± 8,7
Στάδιο 1, % συνολικού χρόνου ύπνου	20 ± 13,4	14,1 ± 6,4	14,4 ± 14,4
Στάδιο 2, % συνολικού χρόνου ύπνου*	40,8 ± 14,8	44,5 ± 13,4	52 ± 16,1
Στάδιο 3, % συνολικού χρόνου ύπνου	21 ± 8,2	22,3 ± 11,4	18,3 ± 7,7
Στάδιο REM, % συνολικού χρόνου ύπνου	19,9 ± 6,9	17,8 ± 7,8	17 ± 7
Συνήθης διάρκεια νυχτερινού ύπνου, ώρες	9,3 ± 1,2	9,6 ± 0,7	9,2 ± 0,9
Αναφερόμενη από γονείς υπνηλία, n (%)†	2 (9,1)	6 (27,3)	11 (45,8)
Αναφερόμενη από δάσκαλο υπνηλία, n (%)	1 (4,5)	3 (13,6)	4 (16,7)
Αναφερόμενη από γονείς και δάσκαλο υπνηλία, n (%)	1 (4,5)	3 (13,6)	4 (16,7)
Αναφερόμενη από γονείς ή δάσκαλο υπνηλία, n (%)†	2 (9,1)	6 (27,3)	11 (45,8)
Επίπεδα TNF-α πλάσματος, pg/mL	0,63 ± 0,17	0,65 ± 0,18	0,63 ± 0,20

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως αριθμός (ποσοστό % του συνόλου) ή ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση.

†  $p < 0,01$  για συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων των συμμετεχόντων.

‡  $p < 0,001$  για συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ με την ομάδα με ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ ή με την ομάδα ελέγχου.

\*  $p < 0,05$  για συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ με την ομάδα ελέγχου.

#### ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ:

ΣΑΑΥ: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου,

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΑΗΙ: Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών,

SpO<sub>2</sub>: Κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης, ΗΥ: Ημερήσια Υπνηλία

### **B. Επίδραση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ στον Κίνδυνο για Ημερήσια Υπνηλία**

Τα παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, αλλά όχι εκείνα με ήπιου βαθμού νόσο, είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ημερήσια υπνηλία από ό,τι οι μάρτυρες χωρίς ροχαλητό, ακόμη και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και την παχυσαρκία: 9.2 (1.7-50.2),  $p=0.01$ , και 3.8 (0.7-21.8),  $p > 0.05$ , αντίστοιχα (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio) με 95% διάστημα αξιοπιστίας, για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες της Ημερήσιας Υπνηλίας (βαρύτητα του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου, φύλο, παχυσαρκία, ηλικία).

Ανεξάρτητες μεταβλητές	HY (n=19)	Χωρίς HY (n=49)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)†
<b>Βαρύτητα ΣΑΑΥ</b>				
Χωρίς ΣΑΑΥ	10,5%	40,8%	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
Ήπιο ΣΑΑΥ	31,6%	32,7%	3,8(0,7-21,2)	3,8(0,7-21,8)
Μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ	57,9%	26,5%	8,5(1,6-44,5)*	9,2(1,7-50,2)*
<b>Φύλο</b>				
Άρρεν	63,2%	55,1%	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
Θήλυ	36,8%	44,9%	0,7(0,2-2,1)	0,7(0,2-2,2)
<b>Παχυσαρκία</b>				
Μη παχύσαρκα	68,4%	69,4%	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
Παχύσαρκα	31,6%	30,6%	1(0,3-3,3)	1,1 (0,3-3,8)
<b>Ηλικία, έτη (μέση ηλικία ± ΣΑ)</b>	6±2,3	6,2±2,2	1,0 (0,8-1,2)	1,1 (0,8-1,4)

\*  $p < 0,05$

† Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για πολλές μεταβλητές εφαρμόστηκε για να υπολογιστούν οι λόγοι πιθανοτήτων για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή σε σχέση με τις υπόλοιπες μεταβλητές.

#### ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ:

HY: Ημερήσια Υπνηλία, OR: Λόγος πιθανοτήτων, CI: Διάστημα αξιοπιστίας, ΣΑΑΥ: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου, ΣΑ: Σταθερή Απόκλιση



## Γ. Επίδραση της Βαρύτητας του ΣΑΑΥ στα Επίπεδα TNF-α

Οι τρεις ομάδες παιδιών ήταν παρόμοιες ως προς τα πρωινά επίπεδα TNF-α πλάσματος ( $p > 0.05$ , Πίνακας 1 και Σχήμα 1). Το z-score του ΔΜΣ, αλλά όχι ο ΑΗΙ, το ελάχιστο SpO<sub>2</sub> ή ο δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης των πρωινών επιπέδων TNF-α πλάσματος (Πίνακας 3 και Σχήμα 2).

**Πίνακας 3.** Μοντέλα ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης που εκτιμούν την ανεξάρτητη επίδραση διαφορετικών μεταβλητών (δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης και παχυσαρκίας) στα πρωινά επίπεδα TNF-α πλάσματος, σε παιδιά με και χωρίς αποφρακτική άπνοια ύπνου.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	$\beta$ (Standardized coefficient)	p value
<b>Μοντέλο 1.</b> <b>Adjusted <math>r^2 = 0.09</math>, <math>p = 0.04</math></b>		
AHI	0,1	> 0,05
ΔΜΣ z-score	0,27	0,03
<b>Μοντέλο 2.</b> <b>Adjusted <math>r^2 = 0.10</math>, <math>p = 0.03</math></b>		
Ελάχιστο SpO <sub>2</sub>	-0,13	> 0,05
ΔΜΣ z-score	0,26	0,04
<b>Μοντέλο 3.</b> <b>Adjusted <math>r^2 = 0.09</math>, <math>p = 0.05</math></b>		
RAI	0,08	> 0,05
ΔΜΣ z-score	0,29	0,02

### ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ:

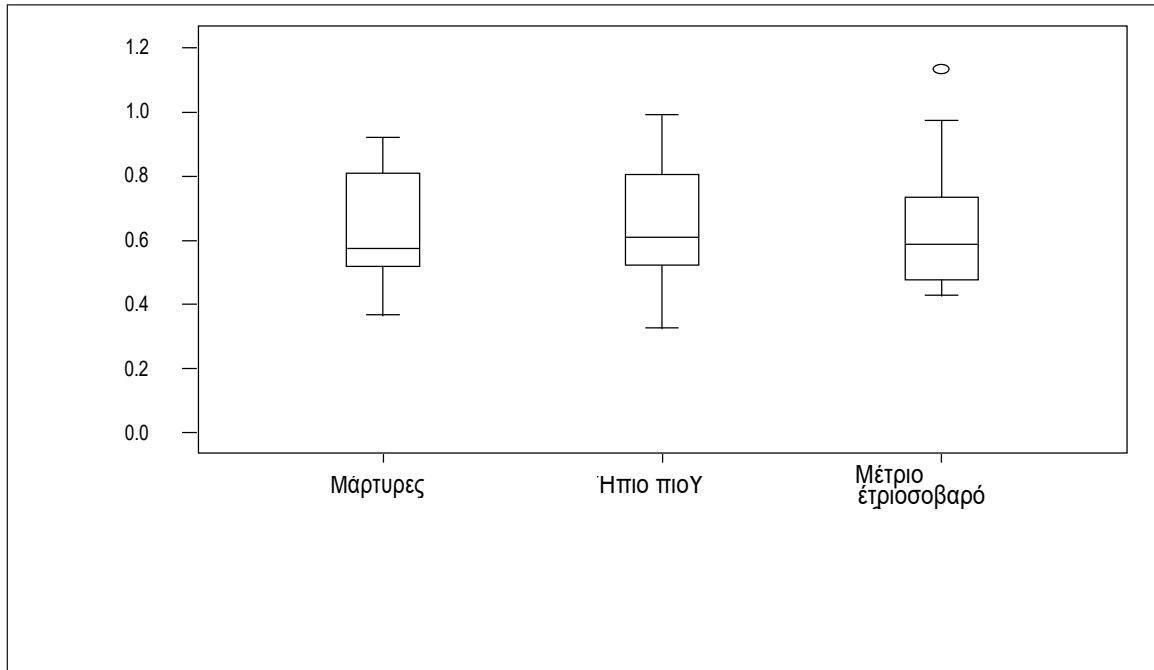
AHI: Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος,

RAI: Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, SpO<sub>2</sub>: Κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης

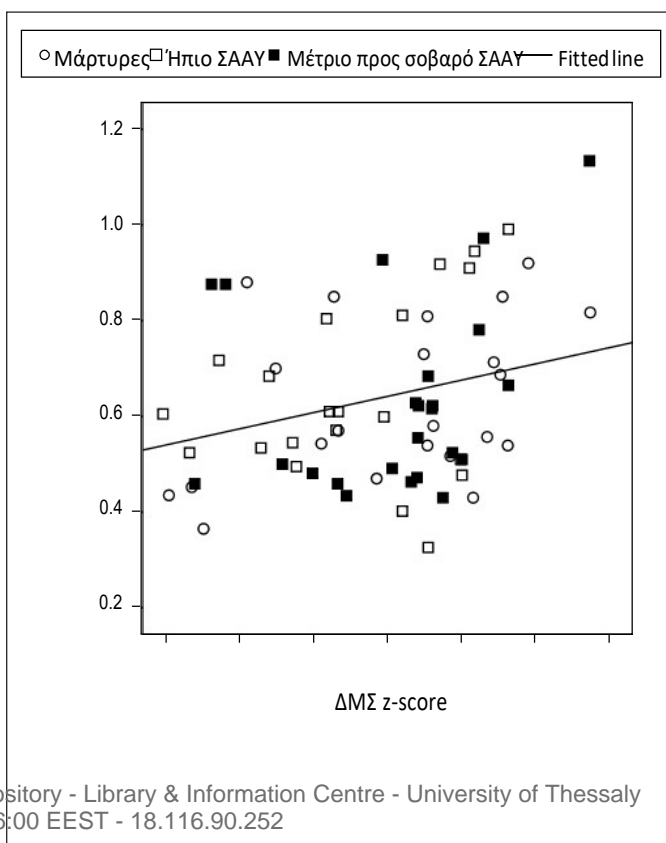
**Σχήμα 1.** Επίπεδα TNF- α πλάσματος σε μάρτυρες, σε άτομα με ήπιο ΣΑΑΥ και σε άτομα με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ.

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων συμμετεχόντων.

Ο κάθετος άξονας παριστάνει τα επίπεδα TNF-α πλάσματος σε pg/ml.



**Σχήμα 2.** Τα επίπεδα TNF- α πλάσματος συσχετίζονται σημαντικά με το ΔΜΣ z-score ( $p < 0,05$ ). Η συσχέτιση δεν μεταβάλλεται με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ.



Ο κάθετος άξονας παριστάνει τα επίπεδα TNF-α πλάσματος σε pg/ml.

#### Δ. Επίδραση των Υψηλών Επιπέδων TNF-α Πλάσματος στον Κίνδυνο για Εμφάνιση Ημερήσιας Υπνηλίας

Η μέση μετρηθείσα τιμή της συγκέντρωσης της κυτοκίνης TNF-α στο πλάσμα ήταν για τους μάρτυρες 0.57 pg/mL. Συγκεκριμένα, 14 από τα 22 (63.6%) παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ και 12 από τα 24 (τα μισά του συνόλου) παιδιά με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν υψηλά πρωινά επίπεδα TNF-α πλάσματος. Τα υψηλά πρωινά επίπεδα TNF-α πλάσματος δεν ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης της ύπαρξης ημερήσιας υπνηλίας (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Λόγος πιθανοτήτων (OR) με 95% διάστημα αξιοπιστίας για τα υψηλά επίπεδα TNF-α πλάσματος (> 0,57 pg/mL) ως πιθανού προγνωστικού παράγοντα της παρουσίας Ημερήσιας Υπνηλίας, με και χωρίς προσαρμογή για άλλες μεταβλητές.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	HY (n=19)	Χωρίς HY(n=49)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)†
<b>Επίπεδα TNF-α πλάσματος</b>				
Χαμηλά	36,8%	49%	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
Υψηλά	63,2%	51%	1,6 (0,6-4,9)	1,7 (0,5-5,7)
<b>Φύλο</b>				
Άρρεν	63,2%	55,1%	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
Θήλυ	36,8%	44,9%	0,7 (0,2-2,1)	0,7 (0,2-2,1)
<b>Παχυσαρκία</b>				
Μη παχύσαρκα	68,4%	69,4%	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
Παχύσαρκα	31,6%	30,6%	1 (0,3-3,3)	0,9 (0,3-3,1)
<b>Ηλικία, έτη (μέση ηλικία ± ΣΑ)</b>	6±2,3	6,2 ± 2,2	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,8-1,3)

† Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για πολλές μεταβλητές εφαρμόστηκε για να υπολογιστούν οι λόγοι πιθανοτήτων για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή σε σχέση με τις υπόλοιπες μεταβλητές.

#### ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ:

ΗΥ: Ημερήσια Υπνηλία, ΣΑ: Σταθερή Απόκλιση

## **6. ΣΥΝΟΨΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ**

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Επιβεβαιώνεται η ερευνητική υπόθεση ότι στα παιδιά, όπως και στους ενήλικες, η βαρύτητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη συχνότητα της ημερήσιας υπνηλίας.
2. Τα μετρηθέντα πρωινά επίπεδα του TNF-α δεν βρέθηκε να συσχετίζονται θετικά με τη βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής.
3. Υψηλά επίπεδα TNF-α δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός δείκτης για την παρουσία ημερήσιας υπνηλίας σε παιδιά με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.

## **7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Στην παρούσα μελέτη καταδεικνύεται ότι παιδιά με μέτριου-σοβαρού βαθμού Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας κατά τον ύπνο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ημερήσια υπνηλία, συγκρινόμενα με υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις του TNF-α στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και δεν μπορούν να

χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός δείκτης για την παρουσία ημερήσιας υπνηλίας σε παιδιά με υπνική άπνοια. Επομένως, δεν είναι πιθανή η συμμετοχή του TNF-α στην παθογένεια της ημερήσιας υπνηλίας.

Αντίθετα, παρατηρήθηκε μικρή συσχέτιση των επιπέδων του TNF-α με τη βαρύτητα της παχυσαρκίας.

Ο TNF-α είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με εξωκυττάριο τμήμα που παράγεται από διάφορα κύτταρα (λεμφοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και καρκινικά κύτταρα)<sup>311</sup>. Η είσοδος της εξωκυττάριας περιοχής του TNF-α στην κυκλοφορία του αίματος απελευθερώνει τη βιοδραστική κυτοκίνη TNF-α, η οποία εμπλέκεται στην παθογένεια νοσολογικών οντοτήτων όπως το άσθμα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ρευματοειδή αρθρίτιδα, η σήψη, η αθηροσκλήρωση και άλλες διαταραχές<sup>372</sup>.

Ο TNF-α μαζί με την ιντερλευκίνη-6 μπορεί να διαμεσολαβεί στην εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας σε ενήλικες με ΣΑΑΥ και/ή παχυσαρκία<sup>344</sup>. Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ και τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως του TNF-α και της IL-6 συσχετίζονται με την ποσότητα του υποδόριου λίπους<sup>344</sup>. Πράγματι, βρέθηκε ότι τόσο ο TNF-α όσο και η IL-6 παράγονται από τον λιπώδη ιστό, σε δείγμα που εξετάστηκε με μικροδιήθηση, και η παραγωγή τους ρυθμίζεται από την πρόσληψη φαγητού και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα<sup>373</sup>. Ο βαθμός της υπνηλίας, σε μελέτες που περιλαμβάνουν δοκιμασία πολλαπλών καταγραφών του λανθάνοντα χρόνου επέλευσης ύπνου (MSLT) συσχετίζεται με τη βαρύτητα της παχυσαρκίας<sup>94</sup>.

Στην παρούσα διατριβή, τα επίπεδα TNF-α πλάσματος ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρονται στις περισσότερες άλλες παιδιατρικές μελέτες<sup>207, 363, 358</sup> και δεν βρέθηκε να συσχετίζονται με τη βαρύτητα της υπνηλίας. Στη μελέτη των Li και συνεργατών, η μέση τιμή συγκέντρωσης TNF-α στο πλάσμα ήταν 0.4 pg/ mL για την ομάδα παιδιών με ΣΑΑΥ και 0.5 pg/mL στην ομάδα των μαρτύρων<sup>363</sup>. Οι Tam και συνεργάτες ανέφεραν μέση τιμή συγκέντρωσης στον ορό ίση με 5.3 pg/mL σε παιδιά με ΑΑΥ και 4.7 pg/mL σε μάρτυρες<sup>207</sup>. Πιο πρόσφατα, οι Τσαούσογλου και συνεργάτες βρήκαν μέση τιμή

συγκέντρωσης TNF-α στο πλάσμα κυμαινόμενη μεταξύ 1.45 και 1.87 pg/mL σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ και σε, υπέρβαρους, παχύσαρκους ή αδύνατους, μάρτυρες, αντίστοιχα<sup>358</sup>.

Αντίθετα, οι Gozal και συνεργάτες ανίχνευαν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα TNF-α στο πλάσμα με μέση τιμή που κυμαίνεται από 330.3 pg/mL (μάρτυρες) έως 1,002.4 pg/mL (παιδιά με AHI  $\geq$  10/ώρα). Αξίζει να επισημανθεί ότι οι τιμές αναφοράς για υγιείς εθελοντές, όπως παρέχονται από την κατασκευαστική εταιρεία των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του TNF-α, κυμαίνονται από 0 έως 5.89 pg/mL<sup>365</sup>. Πιθανή εξήγηση για τα τόσο υψηλότερα μετρηθέντα επίπεδα του TNF-α στη μελέτη των Gozal και συνεργατών, σε σχέση με τις άλλες παιδιατρικές μελέτες, είναι η μεγαλύτερη αναλογία παχύσαρκων επί του συνόλου των συμμετεχόντων, ειδικά στην ομάδα με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ<sup>365</sup>.

Σε μία μεταγενέστερη μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα, είχε βρεθεί ότι τόσο τα πρωινά επίπεδα TNF-α πλάσματος όσο και η βαθμολογία στην κλίμακα υπνηλίας κατά Erworth ήταν υψηλά επί παρουσίας ΣΑΑΥ<sup>366</sup>.

Η αναγνώριση της ημερήσιας υπνηλίας σε παιδιά και εφήβους είναι σημαντική, καθώς μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στην ακαδημαϊκή επίδοση. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο TNF-α συμμετέχει στην παθογένεση της ημερήσιας υπνηλίας στο ΣΑΑΥ, αφού η χορήγηση ανταγωνιστή του TNF-α (etanercept) συνοδεύεται από παρατηρούμενη μείωση της ημερήσιας υπνηλίας<sup>347</sup>. Επίσης έχει αναγνωριστεί ένας πολυμορφισμός (G αντί A) στη μεταγραφική περιοχή (-308 G/A) του γονιδίου του TNF-α, και το αλληλόμορφο (A) έχει σταθερά συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση ΣΑΑΥ σε ενήλικες<sup>374</sup> και με αυξημένη ημερήσια υπνηλία όπως εκτιμάται με την Κλίμακα Υπνηλίας Erworth σε παιδιά με υπνική άπνοια<sup>366</sup>.

Στον δικό μας υπό μελέτη πληθυσμό παιδιών ελληνικής καταγωγής, υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α δε συσχετίζονταν με ημερήσια υπνηλία, ενώ συμμετέχοντες με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ παρουσίαζαν ημερήσια υπνηλία με αυξημένη συχνότητα. Τα αντιφατικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης

συγκριτικά με αυτά της έρευνας των Khalyfa και συνεργατών <sup>366</sup>, που αναφέρεται σε παιδιά στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, μπορεί να οφείλεται σε διαφορές (i) στην επίπτωση των πολυμορφισμών του γονιδίου TNF-α που προάγουν τη σύνθεση της κυτοκίνης, και (ii) στο βαθμό της παχυσαρκίας στα άτομα με υπνική άπνοια (πολύ υψηλότερο z-score ΔΜΣ στα παιδιά της Αμερικής) <sup>366</sup>. Επιπρόσθετα, μία μόνο μέτρηση της συγκέντρωσης του TNF-α στο πλάσμα δεν αντανakλά απαραίτητα την 24ωρη δραστηριότητα της κυτοκίνης. Ακόμη, η μετρούμενη τιμή TNF-α υπόκειται στην επίδραση των συνθηκών συλλογής και αποθήκευσης του δείγματος αίματος, καθώς και στον τρόπο προσδιορισμού με διαφορετικά αντιδραστήρια του εμπορίου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι παχύσαρκοι ενήλικες με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερη συχνότητα ενός πολυμορφισμού της αλληλουχίας -308G/A του γονιδίου του TNF-α και υψηλότερα επίπεδα πλάσματος της κυτοκίνης, συγκρινόμενα με ομάδα ελέγχου από παχύσαρκα άτομα χωρίς υπνική άπνοια <sup>375</sup>. Κατά συνέπεια, υποθέτουμε ότι απαιτείται ένας συνδυασμός συγκεκριμένου γενετικού υποστρώματος και παχυσαρκίας για να αναδειχθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αποφρακτική υπνική άπνοια, τη δραστηριότητα του TNF-α και την υπνηλία, όπως έχει βρεθεί σε μελέτες ενηλίκων. Αυτή η συνθήκη δεν εκπληρώνεται σε όλες τις μελέτες κοορτών (cohort studies) που έχουν έως τώρα δημοσιευτεί στην παιδιατρική βιβλιογραφία. Επιπλέον, διαφορές στα αποτελέσματα των μελετών ως προς τη συσχέτιση TNF-α και υπνηλίας μεταξύ παιδιών και ενηλίκων με ΣΑΑΥ μπορεί να οφείλονται στην επίδραση της ηλικίας και λοιπών αναπτυξιακών διεργασιών.

Ως περιορισμός της παρούσας μελέτης μπορεί να θεωρηθεί ο τρόπος εκτίμησης της ημερήσιας υπνηλίας, με βάση τις γονεϊκές απαντήσεις σε ερωτήματα που είχαν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί στη μελέτη TuCASA, και όχι σε δοκιμασία πολλαπλών καταγραφών του λανθάνοντα χρόνου επέλευσης ύπνου <sup>121</sup>. Νεαροί έφηβοι που έλαβαν μέρος στη μελέτη μπορεί να εμφάνιζαν καθυστέρηση στην επέλευση ύπνου. Οι συνθήκες ύπνου και η πρόσληψη καφεΐνης δεν καταγράφονταν, ενώ η εκτίμηση της διάρκειας του βραδινού ύπνου βασίστηκε στην αναφορά των γονιών τους και όχι σε κάποια

αντικειμενική μέθοδο, όπως την κινησιογραφία (actigraphy). Όλες οι προαναφερθείσες παράμετροι πιθανόν να λειτουργούν ως συγχυτικοί παράγοντες στην επίπτωση της ημερήσιας υπνηλίας μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη.

Συμπερασματικά, η νόσηση από μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, αλλά όχι η υψηλή τιμή συγκέντρωσης TNF-α στο πλάσμα συνδέεται με αυξημένη συχνότητα ημερήσιας υπνηλίας στην παιδική ηλικία. Η ανίχνευση αλληλίων στο υπεύθυνο για τη σύνθεση του TNF-α γονιδίου μπορεί να αποδειχθεί καλύτερο εργαλείο για την αναγνώριση παιδιών με υπνική άπνοια που βρίσκονται σε κίνδυνο αυξημένης νοσηρότητας από το κεντρικό νευρικό σύστημα, από ό,τι η μέτρηση των συγκεντρώσεων TNF-α πλάσματος, που μπορεί να μην αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την εικοσιτετράωρη δραστηριότητα της κυτοκίνης.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### ΥΠΟΘΕΣΗ

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα ημερήσιας υπνηλίας (ΗΥ). Υψηλά επίπεδα TNF-α πλάσματος μπορεί να διαμεσολαβούν σε αυτή τη συσχέτιση στους ενήλικες, αλλά οι αναφορές σε παιδιά παρέχουν αλληλοαντικρουόμενα αποτελέσματα. Υποθέσαμε i) ότι η βαρύτητα του ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την ΗΥ και τα πρωινά επίπεδα TNF-α στο πλάσμα, και ii) ότι υψηλά επίπεδα TNF-α προβλέπουν την ύπαρξη ΗΥ.

### ΜΕΘΟΔΟΙ

Παιδιά με και χωρίς ροχαλητό υποβλήθηκαν σε πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου. Η ΗΥ διαπιστώθηκε από τις απαντήσεις των γονέων σε καθορισμένο ερωτηματολόγιο, ενώ τα πρωινά επίπεδα TNF-α μετρήθηκαν στο πλάσμα με ανοσοενζυμική μέθοδο.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παιδιά με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ [ $n=24$ ,  $5.7 \pm 2$  έτη, δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (AHI)= $11.5 \pm 5.1$  επεισόδια/ώρα], σε αντίθεση με εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ ( $n = 22$ ,  $6 \pm 2.5$  έτη, AHI= $2.1 \pm 1$  επεισόδια/ώρα) βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ΗΥ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $n = 22$ ,  $6.8 \pm 2.1$  έτη, AHI= $0.5 \pm 0.3$  επεισόδια/ώρα) [OR (95% CI), μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, και παχυσαρκία=  $9.2$  ( $1.7-50.2$ ) και  $3.8$  ( $0.7-21.8$ ), αντίστοιχα]. Οι τρεις ομάδες (μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ, ήπιο ΣΑΑΥ, ομάδα ελέγχου) δε διαφέρουν ως προς τα επίπεδα TNF-α ( $0.63 \pm 0.2$  vs  $0.65 \pm 0.18$  vs  $0.63 \pm 0.17$  pg/mL, αντίστοιχα;  $p > 0.05$ ). Τα επίπεδα TNF-α συσχετίζονται σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας με το z-score του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ( $p < 0.05$ ), αλλά όχι με δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης

νυχτερινού ύπνου ( $p>0.05$ ). Άτομα με μετρηθέντα υψηλά επίπεδα TNF- $\alpha$  ( $>0.57$  pg/mL) δε βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΥ συγκριτικά με άτομα που είχαν μετρηθέντα χαμηλά επίπεδα του παράγοντα [OR (95% CI), μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, και παχυσαρκία=1.7 (0.5-5.7)].

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τη συχνότητα της ΗΥ, αλλά όχι με τις συγκεντρώσεις πλάσματος TNF- $\alpha$ . Τα υψηλά επίπεδα TNF- $\alpha$  δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση ΗΥ σε παιδιά με ΣΑΑΥ.

**Λέξεις-κλειδιά:** *Ημερήσια υπνηλία, άπνοια ύπνου, παράγοντας νέκρωσης όγκων- $\alpha$*

## **SUMMARY**

### BACKGROUND

Obstructive sleep apnea (OSA) has been associated with increased frequency of excessive daytime sleepiness (EDS). Increased plasma TNF- $\alpha$  levels may mediate this association in adults, but conflicting results have been reported in children. We hypothesized that: (i) the higher the OSA severity in childhood, the higher the frequency of EDS and morning plasma TNF- $\alpha$  levels; and (ii) high TNF- $\alpha$  levels predict presence of EDS.

## METHODS

Children without and with snoring underwent polysomnography. EDS was determined by parental response to specific questions, and morning plasma TNF- $\alpha$  levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay.

## RESULTS

Children with moderate-to-severe OSA ( $n = 24$ ;  $5.7 \pm 2$  years; apnea-hypopnea index [AHI]  $11.5 \pm 5.1/h$ ), but not participants with mild OSA ( $n = 22$ ;  $6 \pm 2.5$  years; AHI  $2.1 \pm 1/h$ ) were at significantly higher risk for EDS than controls ( $n = 22$ ;  $6.8 \pm 2.1$  years; AHI  $0.5 \pm 0.3/h$ ) (OR [95% CI] adjusted for age, gender, and obesity:  $9.2 [1.7-50.2]$  and  $3.8 [0.7-21.8]$ , respectively). The 3 groups (moderate-to-severe OSA, mild OSA, control group) did not differ regarding TNF- $\alpha$  concentration ( $0.63 \pm 0.2$  vs  $0.65 \pm 0.18$  vs  $0.63 \pm 0.17$  pg/mL, respectively;  $P > 0.05$ ). TNF- $\alpha$  levels were associated significantly with body mass index z-score ( $P < 0.05$ ) and not with polysomnography indices ( $P > 0.05$ ). Subjects with high TNF- $\alpha$  levels ( $> 0.57$  pg/mL) were not at higher risk for EDS than participants with low levels (OR [95% CI] adjusted for age, gender, and obesity:  $1.7 [0.5-5.7]$ ).

## CONCLUSIONS

Increasing severity of OSA is associated with increasing frequency of EDS, but not with elevated plasma TNF- $\alpha$  concentration. High TNF- $\alpha$  levels cannot be used as predictor for the presence of EDS in children with sleep apnea.

**Keywords:** *Excessive daytime sleepiness, sleep apnea, tumor necrosis factor-alpha*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier;2007:64.
2. Sherington C. *Man on His Nature*. Cambridge: Cambridge University Press;1976.
3. Adam K, Oswald I. Sleep is for tissue restoration. *J R Coll Physicians Lond* 1977;11:376-388.
4. Hartmann E, Orzack MH, Branconnier R. Sleep deprivation deficits and their reversal by d- and l-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1977;53:185-189.
5. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Changes in Human Brain Potentials during the Onset of Sleep. *Science* 1937;86:448-450.
6. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
7. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 1957;53:339-346.
8. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects* Washington: Public Health Service, US Government Printing Office;1968.
9. Iber CA-I, S., Chesson, A.L. Quan, S.F. The new Sleep Scoring Manual – The evidence behind the rules. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007;3:107.
10. Σταυριανουδάκης ΕΑ. Επεισοδιακά φαινόμενα καθ' ύπνου. *Ιατρ Επιθ Εν Δυναμ*, 1971;5:179-189.
11. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy*. Year Book Medical Publishers;1978:2:196-197.
12. Δανιηλίδης Ι. *Κλινική ωτορινολαρυγγολογία και στοιχεία χειρουργικής κεφαλής και τραχήλου*, 1η Εκδ. Θεσσαλονίκη: University Studio Press;2002.
13. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier;2007:887-898.
14. Σκεύας Α. *Επίτομη ωτορινολαρυγγολογία*. 3η Εκδ. Ιωάννινα;2002.
15. van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med* 1986;7(2):171-188.
16. van Lunteren E. Muscles of the pharynx: structural and contractile properties. *Ear Nose Throat J* 1993;72(1):27-29, 33.

17. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1): 1673-1689.
18. Kuna ST, Smickley JS, Vanoye CR. Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in normal human adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(6):1991-1999.
19. Kuna ST, Vanoye CR. Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in decerebrate cats. *J Appl Physiol* 1997;83(5):1588-1594.
20. Fujioka M, Young LW, Girdany BR. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR Am J Roentgenol* 1979;133(3):401-404.
21. 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(1):65-70.
22. Kaditis AG, Lianou L, Hatzinikolaou S, Kalampouka E, Gartagani-Panayiotopoulou P, Zintzaras E, et al. Tonsillar size in 2- to 14-year-old children with and without snoring. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(12):1216-1222.
23. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet* 2004;364:1959-1973.
24. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness. *J Fam Pract* 2008;57:3-8.
25. Dogramji PP, Lieberman JA 3rd, Gordon ML. Stay awake! Understanding, diagnosing, and successfully managing narcolepsy. *J Fam Pract* 2007;56:9-16.
26. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin* 2007;2(3):433-444.
27. Thorpy MC. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, MN, American Association of Sleep Disorders Associations;1990.
28. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):242-252.
29. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996;98(5):871-882.
30. Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Rosen A, O'Malley R L, Rapoport DM. Non-Invasive detection of respiratory effort-related arousals (RERAS) by a nasal cannula/pressure transducer system. *Sleep* 2000;23(6):763-771.
31. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):866-878.

32. Medicine AAsS. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester, IL;2007.
33. Castronovo V, et al., Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community. *J Pediatr* 2003;142(4):377-382.
34. Swift AC. Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1988; 102:419-422.
35. Schechter MS. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109(4):69.
36. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D, Gomes A, Pissarra C, Cesar H, et al. Snoring in Portuguese primary school children. *Pediatrics* 2000;106(5):64.
37. 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(4): 963-966.
38. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Natural history of snoring and related behaviour problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child* 1994;71(1):74-76.
39. 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(5 Pt 1):1527-1532.
40. 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;142:383-389.
41. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* 2001;120(6):1930-1935
42. 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(6):499-509.
43. Delasnerie-Laupretre N, Patois E, Valatx JL, Kauffmann F, Alperovitch A. Sleep, snoring and smoking in high school students. *J Sleep Res* 1993;2(3):138-142.
44. Ng DK, Kwok KL, Cheung JM, Leung SY, Chow PY, Wong WH, et al. Prevalence of sleep problems in Hong Kong primary school children: a community-based telephone survey. *Chest* 2005;128(3):1315-1323.
45. 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(3 Pt 1):722-726

46. 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(638):117-121.
47. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol* 2000;119(2-3):143-154.
48. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. *J Pediatr* 2002;140(1):97-102.
49. 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(1):196-203.
50. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(3):210-216.
51. Monahan KJ, Larkin EK, Rosen CL, Graham G, Redline S. Utility of noninvasive pharyngometry in epidemiologic studies of childhood sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1499-1503.
52. 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(4):698-703.
53. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1204-1212.
54. Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung L, Takahasi Y, Kohno M, Nakajima I, et al. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young children with obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J* 2000;79(7):5-6, 499-502.
55. Donnelly LF, Surdulescu V, Chini BA, Casper KA, Poe SA, Amin RS. Upper airway motion depicted at cine MR imaging performed during sleep: comparison between young Patients with and those without obstructive sleep apnea. *Radiology* 2003;227(1):239-245.
56. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients vs normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89(5):1571-1579.
57. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients vs normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):18807.
58. Katz ES, White DP. Genioglossus Activity in Children with Obstructive Sleep Apnea During Wakefulness and Sleep Onset. *Am J Respir Crit Care Med* 2003.

59. Laurikainen E, et al. Radiological parameters of the bony nasopharynx and the adenotonsillar size compared with sleep apnea episodes in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987;12(3):303-10
60. Vaughn VC. Growth and development. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier;2007:10-38.
61. Arens R, et al. Linear dimensions of the upper airway structure during development: assessment by magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):117-122.
62. Fregosi R, Quan S. MRI of pharyngeal airway in children with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99(6):247-250.
63. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991;88(1):132-139.
64. Finkelstein Y, Wexler D, Berger G, Nachmany A, Shapiro-Feinberg M, Ophir D. Anatomical basis of sleep-related breathing abnormalities in children with nasal obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(5):593-600.
65. Kulnis R, Nelson S, Strohl K, Hans M. Cephalometric assessment of snoring and non-snoring children. *Chest* 2000;118(3):596-603.
66. Guilleminault C, Quo SD. Sleep-disordered breathing: A view at the beginning of the new Millennium. *Dent Clin North Am* 2001;45(4):643-656.
67. Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, Chowdhuri S. Chronic insomnia, premenopausal women and sleep disordered breathing: part 2. Comparison of non-drug treatment trials in normal breathing and UARS post-menopausal women complaining of chronic insomnia. *J Psychosom Res* 2002;53(1):617-623.
68. Wong KS, Lin JL. An underrecognized cause of respiratory distress in a neonate. *Cmaj* 2006;174(11):558-559.
69. Fernbach SK, et al. Radiologic evaluation of adenoids and tonsils in children with obstructive sleep apnea: plain films and fluoroscopy. *Pediatr Radiol* 1983;13(5):258-265.
70. Mahboubi S, et al. The lateral neck radiograph in adenotonsillar hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985;10(1):67-73.
71. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(5):525-530.
72. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr* 1989;114(6):997-999.



73. van de Graaff WB, et al. Respiratory activity and reflexes of hyoid muscles in the dog. *Fed Proc* 1982;41:1507.
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(1):314-320.
75. Marcus CL, Lutz J, Hamer A, Smith PL, Schwartz A. Developmental changes in response to subatmospheric pressure loading of the upper airway. *J Appl Physiol* 1999;87(2):626-633.
76. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R, Dell'Orco V, Perucci CA, et al. Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics* 2001;108(5):1149-1154.
77. Weiner D, et al. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol* 1982;52(3):530-536.
78. Widdicombe JG. Reflexes from the upper respiratory tract, in: Cherniack NS, Widdicombe JG. *Handbook of Physiology-The Respiratory System II*. Bethesda, MD: American Physiological Society;1986:363-394.
79. Aronson RM, et al. Upper airway and respiratory muscle responses to continuous negative airway pressure. *J Appl Physiol* 1989;66(3):1373-1382.
80. Marcus CL, et al. Ventilatory responses during wakefulness in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3):715-721.
81. Marcus CL, et al. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1998;84(6):1926-1936.
82. Henderson-Smart DJ, Read DJ. Reduced lung volume during behavioral active sleep in the newborn. *J Appl Physiol* 1979;46(6):1081-1085.
83. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988;64(2):789-795.
84. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):16-30.
85. Gaultier C, Guilleminault C. Genetics, control of breathing, and sleep disordered breathing: a review. *Sleep Med* 2001;2(4):281-295.
86. Ovchinsky A, Rao M, Lotwin I, Goldstein NA. The familial aggregation of pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):815-818.
87. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107(6):1545-1551.
88. Ng TP, Seow A, Tan WC. Prevalence of snoring and sleep breathing-related disorders in Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J* 1998;12(1):198-203.

89. Li KK, Kushida C, Adornado B. Obstructive sleep apnea syndrome in the Asian population. *Sleep* 1999;22:104-105.
90. el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, Rosenberg C, Saliski W, Boucher MA, et al. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest* 1990;98(3):554-559.
91. Guilleminault C, Heldt G, Powell N, Riley R. Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants and their families. *Lancet* 1986;1(8478):402-407.
92. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(1):H234-237.
93. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100(7):706-712.
94. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1996;21(3):176-183.
95. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc A Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ*, 1989;299(6714):1491-1494.
96. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 1993;68(3):360-366.
97. Kaditis AG, et al. Adiposity in relation to age as predictor of severity of sleep apnea in children with snoring. *Sleep Breath* 2008;12:25-31.
98. Levers-Landis C, Redline S, Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:436-441.
99. Wing YK, Hui SH, Pak WM, Ho CK, Cheung A, Li AM, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1043-1047.
100. Malakasioti G, Gourgoulanis K, Chrousos G, Kaditis A. Interactions of obstructive sleep-disordered breathing with recurrent wheezing or asthma and their effects on sleep quality. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(11):1047-1054.
101. 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(3):610-618.

102. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126(1):19-24.
103. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984; 105(1):10-14.
104. Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(4):481-486.
105. Owen G, Canter R, Maw R. Screening for obstructive sleep apnoea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32:67-69, 85.
106. 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(2 Pt 1):682-686.
107. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1 Suppl):9-15.
108. Montgomery-Downs HE, Jones VF, Molfese VJ, Gozal D. Snoring in preschoolers: associations with sleepiness, ethnicity, and learning. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42(8):719-726.
109. 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(4):870-877.
110. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114(3):768-775.
111. Gozal D, Wang M, Pope DW. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2001;108(3):693-697.
112. Weaver T, Maislin G, Smith P, et al: Functional outcomes of sleep questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A748.
113. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1(1):21-32.
114. Brouillette R, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984;105:10-14.
115. 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;142:14-18.
116. Rollheim J, Miljeteig H, Osnes T. Body Mass Index than 28 kg/m<sup>2</sup> is a predictor of subjective improvement after Laser-assisted Uvulopalatoplasty for snoring. *Laryngoscope* 1999;109:411-414.
117. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989;36(6):1551-1569.
118. Friedman M, Tanyeri H, La Rossa M, Landsberg R, Vaidyanathar K, Pieri S, Caldarelli D. Clinical predictors of Obstructive Sleep apnea. *Laryngoscope* 1999;109:1901-1907.
119. Mallampati SR, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:429-434.
120. D'Andrea LA. Diagnostic studies in the assessment of pediatric sleep-disordered breathing: techniques and indications. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(1):169-186.
121. Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, Morgan WJ, Quan SF. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing-the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med* 2005;1(3):247-254.
122. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109(4):704-712.
123. Kribbs N, Getsy J, Dinges D. Investigation and management of daytime sleepiness in sleep apnea. In: Saunders N, Sullivan C editors. *Sleep and breathing*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker;1994:575-604.
124. Medicine AAs International classification of sleep disorders, diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester; 2005, IL: American Academy of Sleep Medicine
125. Fairbanks DNF, Fujita S. *Snoring and obstructive sleep apnea*. Raven Press New York;1994.
126. Hyde M, O'Driscoll DM, Binette S, Galang C, Tan SK, Verginis N, et al. Validation of actigraphy for determining sleep and wake in children with sleep disordered breathing. *J Sleep Res* 2007;16(2):213-216.
127. Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(2):163-167.
128. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):263-273.
129. Fregosi RF, Quan SF, Kaemingk KL, Morgan WJ, Goodwin JL, Cabrera R, et al. Sleep-

- disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Physiol* 2003;95(5):2030-2038.
130. Arens R, Sin S, McDonough JM, Palmer JM, Dominguez T, Meyer H, et al. Changes in upper airway size during tidal breathing in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1298-1304.
131. 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(2):918-924.
132. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(6):1300-1303.
133. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Arch Dis Child* 2002;87(2):156-159.
134. Brooks LJ, Stephens BM, Bacevice AM. Adenoid size is related to severity but not the number of episodes of obstructive apnea in children. *J Pediatr* 1998;132(4):682-686.
135. Kalra M, Chakraborty R. Genetic susceptibility to obstructive sleep apnea in the obese child. *Sleep Med* 2007;8(2):169-175.
136. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman RP, Van Gaal L, De Backer WA, et al. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(6):608-612.
137. Farber JM. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;110(6):1255-1257; author reply 55-57.
138. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000;105(2):405-412.
139. Pitson D, et al. Use of pulse transit time as a measure of inspiratory effort in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1995;8:1669-1674.
140. Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(5):611-617.
141. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J* 1996;9(10):2127-2131.
142. Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(4):267-

- 272.
143. Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol* 2001;112:984-991.
144. Zucconi M, Calori G, Castronovo V, Ferini-Strambi L. Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study. *Chest* 2003; 124(2): 602-607.
145. Jacob SV, Morielli A, Mograss MA, Ducharme FM, Schloss MD, Brouillette RT. Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(4):241-252.
146. Marcus CL, Keens TG, Ward SL. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13(1):16-21.
147. Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest* 2000;118(2):360-365.
148. Canet E, Gaultier C, D'Allest AM, Dehan M. Effects of sleep deprivation on respiratory events during sleep in healthy infants. *J Appl Physiol* 1989; 66(3): 1158-63.
149. Nixon GM, Brouillette RT. Scoring arousals in the home environment. *Sleep Med* 2002;3 Suppl 2:S21-27.
150. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):866-878.
151. Schulz H. Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):752.
152. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S; American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine;2007
153. Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment, and characterization. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(9):1965-1974.
154. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Parthasarthy 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.
155. Mograss MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1690-1696.

156. Trang H, Leske V, Gaultier C. Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):464-468.
157. Budhiraja R, Goodwin JL, Parthasarathy S, Quan SF. Comparison of nasal pressure transducer and thermistor for detection of respiratory events during polysomnography in children. *Sleep* 2005; 28(9): 1117-1121.
158. Baertschi AJ, Adams JM, Sullivan MP. Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am J Physiol* 1988;255(2 Pt 2):H295-300.
159. Williams AJ, Yu G, Santiago S, Stein M. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and a clinical score. *Chest* 1991;100(3):631-635.
160. Weese-Mayer DE, Corwin MJ, Peucker MR, Di Fiore JM, Hufford DR, Tinsley LR, et al. Comparison of apnea identified by respiratory inductance plethysmography with that detected by end-tidal CO<sub>2</sub> or thermistor. The CHIME Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):471-480.
161. Gaultier C, Praud JP, Canet E, Delaperche MF, D'Allest AM. Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children. *J Dev Physiol* 1987;9(5):391-397.
162. Traeger N, et al. Polysomnographic values in children 2–9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:22–30.
163. Papastamelos C, et al. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 1995;78(1):179-184
164. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC, Guilleminault C, Simmons FB, Anders TF. Respiration during sleep in children. *West J Med* 1978;128(6):477-481.
165. Weese-Mayer DE, Morrow AS, Conway LP, Brouillette RT, Silvestri JM. Assessing clinical significance of apnea exceeding fifteen seconds with event recording. *J Pediatr* 1990;117(4):568-574.
166. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009;32(2):150-157.
167. Calhoun SL, Mayes SD, Vgontzas AN, Tsaoussoglou M, Shifflett LJ, Bixler EO. No relationship between neurocognitive functioning and mild sleep disordered breathing in a community sample of children. *J Clin Sleep Med* 2009;5:228-234.
168. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner J, Sjoström L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(6):410-418

169. Trakada G, Chrousos G, Pejovic S, Vgontzas A. Sleep Apnea and its association with the Stress System, Inflammation, Insulin Resistance and Visceral Obesity. *Sleep Med Clin* 2007;2(2):251-261.
170. Tauman R, et al. Sleep pressure score: a new index of sleep disruption in snoring children. *Sleep* 2004;27:274–278.
171. Tauman R, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Peripheral arterial tonometry events and EEG arousals in children. *Sleep* 2004;27:502–506.
172. 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;53:580-588.
173. Katz ES, Greene MG, Carson KA, Galster P, Loughlin GM, Carroll J, et al. Night-to-night variability of polysomnography in children with suspected obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2002;140(5):589-594.
174. Bate TW, Price DA, Holme CA, McGucken RB. Short stature caused by obstructive apnea during sleep. *Arch Dis Child* 1984;59(1):78-80.
175. 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(4):556-62.
176. 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(1):76-80.
177. Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Lopponen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002;109(4):e55.
178. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr* 2002;140(6):654-659.
179. Apostolidou MT, et al. Obesity and persisting sleep apnea after adenotonsillectomy in greek children. *Chest* 2008;134(6):1149-1155.
180. Vavrina J. Computer assisted pulse oximetry for detecting children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;33(3):239-248.
181. Owens JA. Neurocognitive and behavioral impact of sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(5):417-422.
182. Ferber R, Kryger M. *Principles and Practice of Sleep Medicine in the child*, Harvard University, Boston, Massachusetts: W.B. Saunders Company;1995:253.
183. Benlloch E, et al. Ventilatory pattern at rest and response to hypercapnic stimulation



- in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1995;62(1):4-9.
184. McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol* 1996;81(6):2651-2657.
185. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114(3):768-775.
186. 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(8):999-1005.
187. 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(3):805-816.
188. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002;11(1):1-16.
189. Halbower AC, Mahone EM. Neuropsychological morbidity linked to childhood sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2006;10(2):97-107
190. Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, Martin J, Kennedy D. Neuropsychological and psychosocial function in children with a history of snoring or behavioral sleep problems. *J Pediatr* 2005;146(6):780-786.
191. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Adenotonsillectomy Outcomes in Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Children: a Multicenter Retrospective Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):826-827.
192. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
193. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118(10):1080-1111.

194. Spruyt K, Sans Capdevila O, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2010;156(5):724-730.
195. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* 2000;283(14):1829-1836.
196. Snow AB, Khalyfa A, Serpero LD, Capdevila OS, Kim J, Buazza MO, et al. Catecholamine alterations in pediatric obstructive sleep apnea: effect of obesity. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(6):559-567.
197. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(9):901-904.
198. Guilleminault C, Khramsov A, Stoohs RA, Kushida C, Pelayo R, Kreutzer ML, et al. Abnormal blood pressure in prepubertal children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res* 2004;55(1):76-84.
199. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006;130(4):1009-1017.
200. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51(1):84-91.
201. 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;15:95(6):801-804.
202. Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatr Cardiol* 1982;3(3):249-256.
203. Attia G, Ahmad MA, Saleh AB, Elsharkawy A. Impact of obstructive sleep apnea on global myocardial performance in children assessed by tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol* 2010;31(7):1025-1036.
204. Sofer S, Weinhouse E, Tal A, Wanderman KL, Margulis G, Leiberman A, et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Non-invasive diagnosis and follow-up. *Chest* 1988;93(1):119-122.

205. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germenis A, Zintzaras E, et al. Morning Levels of C-Reactive Protein in Children with Obstructive Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(3):282-286.
206. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005;111(15):1978-1984.
207. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 2006;42(5):277-282.
208. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among non-obese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1142-1149.
209. Alexopoulos EI, Gletsou E, Kostadima E, Kaditis D, Zakynthinos E, Gourgoulisanis K, et al. Effects of obstructive sleep apnea severity on serum lipid levels in Greek children with snoring. *Sleep Breath* 2011;15:625-631 .
210. Nakra N, Bhargava S, Dzuira J, Caprio S, Bazy-Asaad A. Sleep-disordered breathing in children with metabolic syndrome: the role of leptin and sympathetic nervous system activity and the effect of continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2008;122(3):e634-642.
211. Firoozi F, Batniji R, Aslan AR, Longhurst PA, Kogan BA. Resolution of diurnal incontinence and nocturnal enuresis after adenotonsillectomy in children. *J Urol* 2006; 175(5):1885-1888.
212. Weissbach A, Leiberman A, Tarasiuk A, Goldbart A, Tal A. Adenotonsillectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(8):1351-1356.
213. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology* 2006;68(2):406-409.
214. Sans Capdevila O, Crabtree VM, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing: a community-based study. *Pediatrics* 2008;121(5):e1208-1214.
215. Stone J, Malone PS, Atwill D, McGrigor V, Hill CM. Symptoms of sleep-disordered breathing in children with nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2008;4(3):197-202.

216. Ichioka M, Hirata Y, Inase N, Tojo N, Yoshizawa M, Chida M, et al. Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1992;59(3):164-168.
217. Norgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;Spec No:5-9.
218. Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991;14(3):211-217.
219. Chin K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000;109:562-567.
220. El-Solh A, et al. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;121:1541-1547.
221. Tauman R, et al. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. *J Pediatr* 2006;149:803-808.
222. Guilleminault C, et al. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:169-175.
223. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(1):43-48.
224. Amin RS, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:654-659.
225. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev* 2003;7(1):61-80.
226. Nishimura T, et al. Effect of surgery on obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;523:231-233.
227. Rosen C, et al. Persistence of sleep disordered breathing in children posttonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A184.
228. Galvis AG. Pulmonary edema complicating relief of upper airway obstruction. *Am J Emerg Med* 1987;5(4):294-297.
229. Rowe LD. Tonsils and adenoids: when is surgery indicated? In: *Common Problems of the Head and Neck*. Philadelphia: WB Saunders;1995:107-109.
230. Williams EF, et al. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(4):509-516.

231. Ruboyianes JM, Cruz RM. Pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J* 1996;75(7):430-433.
232. McGowan FX, et al. Adenotonsillectomy for upper airway obstruction carries increased risk in children with a history of prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1992;13(4):222-226.
233. Paradise JL, et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):7-15.
234. Brouillette RT, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001;138(6):838-844.
235. Alexopoulos EI, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:161-167.
236. Kheirandish L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008;122: e149-e155.
237. Goldbart AD, et al. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 2005;57(2):232-236.
238. Marcus CL, et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995;127(1):8894.
239. Waters KA, et al. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):780-785.
240. Guilleminault C, et al. Home nasal continuous positive airway pressure in infants with sleep-disordered breathing. *J Pediatr* 1995;127(6):905-912.
241. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999;116(1):10-16.
242. 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(3):916-918.
243. Aljadeff G, et al. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):51-55.
244. Marcus CL, et al. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1297-1301.
245. Cohen SR, et al. Alternatives to tracheostomy in infants and children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr Surg* 1999;34:182-186.
246. Menzel DB. The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: the role of oxidative stress. *Toxicol Lett* 1994;72(1-3):269-277.

247. Podda M, Traber MG, Weber C, Yan LJ, Packer L. UV-irradiation depletes antioxidants and causes oxidative damage in a model of human skin. *Free Radic Biol Med* 1998;24(1):55-65.
248. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.
249. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood-in health and disease states. *Clin Nutr* 2004;23(1):3-11.
250. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54(3):176-186.
251. Gutteridge JM. Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin, albumin and transferrin. A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochim Biophys Acta* 1986;869(2):119-127.
252. Hunt SC, Kronenberg F, Eckfeldt JH, Hopkins PN, Myers RH, Heiss G. Association of plasma bilirubin with coronary heart disease and segregation of bilirubin as a major gene trait: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001;154(3):747-754.
253. Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS. Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron* 1999;81(3):278-283.
254. Ham AJ, Liebler DC. Antioxidant reactions of vitamin E in the perfused rat liver: product distribution and effect of dietary vitamin E supplementation. *Arch Biochem Biophys* 1997;339(1):157-164.
255. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280(1):1-8.
256. Gutteridge JM. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals from ferric complexes and hydrogen peroxide: an evaluation of fourteen iron chelators. *Free Radic Res Commun* 1990;9(2):119-125.
257. Chiang AA. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *Chin J Physiol* 2006;49(5):234-243.
258. 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(7):934-939.
259. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117(17):2270-2278.

260. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2003;7(3):105-110.
261. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)* 2004;19:176-182.
262. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112(17): 2660-2667.
263. Cummins EP, Taylor CT. Hypoxia-responsive transcription factors. *Pflugers Arch* 2005;450(6):363-371.
264. Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004;25(6): 280-288.
265. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):110-112.
266. Yan XH, Chen XM, Zou F. Effect of hypoxia on the viability of rat brain astrocytes in vitro. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005;25(4):399-402.
267. Row BW, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(11):1548-1553.
268. Volgin DV, Kubin L. Chronic intermittent hypoxia alters hypothalamic transcription of genes involved in metabolic regulation. *Auton Neurosci* 2006;93-99, 126-127.
269. Kaditis A, Gozal D, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Alexopoulos E, Varlami V, et al. Uric acid excretion in North American and Southeast European children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010;11(5):489-493.
270. Saito H, Nishimura M, Shibuya E, Makita H, Tsujino I, Miyamoto K, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 2002;122(5):1686-1694.
271. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202(1):11-17.
272. Wildi K, Haaf P, Reichlin T, Acemoglu R, Schneider J, Balmelli C, et al. Uric acid for diagnosis and risk stratification in suspected myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2013;43(2):174-182.
273. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 2007;132(1):76-80.

274. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4145-4151.
275. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1):173-178.
276. Chaudhary BA, Sklar AH, Chaudhary TK, Kolbeck RC, Speir WA, Jr. Sleep apnea, proteinuria, and nephrotic syndrome. *Sleep* 1988;11(1):69-74.
277. Fletcher EC. Obstructive sleep apnea and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(5):111-121.
278. Wada K, Mizuguchi Y, Wada Y, Ohno Y, Iino Y. Hyperlipidaemia, lack of sleep and smoking as risk factors for proteinuria among high altitude mountain trekkers. *Nephrology (Carlton)* 2006;11(2):131-136.
279. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110(1):32-35.
280. Ursavas A, Karadag M, Gullulu M, Demirdogen E, Coskun F, Onart S, et al. Low-grade urinary albumin excretion in normotensive/non-diabetic obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2008;12(3):217-222.
281. Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS. Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int* 2001;60(4):1484-1489.
282. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(3):246-251.
283. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, et al. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension* 2008;52(5):841-846.
284. Findley LJ, Boykin M, Fallon T, Belardinelli L. Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988;64(2):556-561.
285. Kayganich-Harrison KA, Rose DM, Murphy RC, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd. Collision-induced dissociation of F2-isoprostane-containing phospholipids. *J Lipid Res* 1993;34(7):1229-1235.



286. Bo S, Gambino R, Durazzo M, Ghione F, Musso G, Gentile L, et al. Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2008;31(6):499-504.
287. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286(4):421-426.
288. Borch-Johnsen K. Type 2 diabetes. Prevention of a public disease and its consequences. *Ugeskr Laeger* 2004;166(14):1316-1320.
289. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep* 2007;30(7):923-929.
290. Daskalopoulou EG, Liavvas C, Nakas CT, Vlachogiannis EG, Bouros D, Dombros NV. Obstructive sleep apnoea syndrome promotes reversal albuminuria during sleep. *Sleep Breath* 2011;15(3):589-597.
291. Agrawal V, Vanhecke TE, Rai B, Franklin BA, Sangal RB, McCullough PA. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea. *Nephron Clin Pract* 2009;113(3):c140-147.
292. Canales MT, Paudel ML, Taylor BC, Ishani A, Mehra R, Steffes M, et al. Sleep-disordered breathing and urinary albumin excretion in older men. *Sleep Breath* 2011;15(1):137-144.
293. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(1):9-14.
294. Martino TA, Oudit GY, Herzenberg AM, Tata N, Koletar MM, Kabir GM, et al. Circadian rhythm disorganization produces profound cardiovascular and renal disease in hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(5):R1675-83.
295. Krishna J, Shah ZA, Merchant M, Klein JB, Gozal D. Urinary protein expression patterns in children with sleep-disordered breathing: preliminary findings. *Sleep Med* 2006;7(3):221-227.
296. Kuwabara A, Satoh M, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N. Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. *Diabetologia* 2010;53(9):256-265.

297. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32(4):219-226.
298. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged non-obese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007;116(20):2307-2314.
299. Kaditis A, Alexopoulos E, Ntamagka G, Chaidas K, Karathanasi A, Gougoura S, et al. Serum nitrite and nitrate levels in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2010;11(3):258-262.
300. Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 2002;92(2):627-633.
301. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16(4): 274-80.
302. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347(11):797-805.
303. Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, Sakai K, Nakayama H, Yoshizawa H, et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004;107(3):317-322.
304. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007; 28(1):27-33.
305. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu CY. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. *Pediatrics* 2008;121(1):37-45.
306. Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147(1):67-73.
307. Kwon B, Youn BS, Kwon BS. Functions of newly identified members of the tumor necrosis factor receptor/ligand superfamilies in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 1999;11:340-345.
308. Idriss HT, Naismith JH. TNF-alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000;50:184-195.

309. Sedgwick JD, Riminton DS, Cyster JG, Korner H. Tumor necrosis factor: a master-regulator of leukocyte movement. *Immunol Today* 2000;21:110-113.
310. MacEwan DJ. TNF ligands and receptors-a matter of life and death. *Br J Pharmacol* 2002;135:855-875.
311. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, Kohr WJ, Aggarwal BB, Goeddel DV. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 1984;312:724-729.
312. Wang AM, Creasey AA, Ladner MB, Lin LS, Strickler J, Van Arsdel JN, Yamamoto R, Mark DF. Molecular cloning of the complementary DNA for human tumor necrosis factor. *Science* 1985;228:149-154.
313. Ishisaka R, Sato N, Tanaka K, Takeshige T, Iwata H, Klostergaard J, Utsumi T. A part of the transmembrane domain of pro-TNF can function as a cleavable signal sequence that generates a biologically active secretory form of TNF. *J Biochem* 1999;126:413-420.
314. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995;95:55-65.
315. Doherty DG, Norris S, Madrigal-Estebas L, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, O'Farrelly C. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *J Immunol* 1999;163:2314-2321.
316. Avicé MN, Sarfati M, Triebel F, Delespesse G, Demeure CE. Lymphocyte activation gene-3, a MHC class II ligand expressed on activated T cells, stimulates TNF-alpha and IL-12 production by monocytes and dendritic cells. *J Immunol* 1999;162:2748-2753.
317. Cuturi MC, Murphy M, Costa-Giomi MP, Weinmann R, Perussia B, Trinchieri G. Independent regulation of tumor necrosis factor and lymphotoxin production by human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1987;165:1581-1594.
318. Lorentz A, Schwengberg S, Sellge G, Manns MP, Bischoff SC. Human intestinal mast cells are capable of producing different cytokine profiles: role of IgE receptor cross-linking and IL-4. *J Immunol* 2000;164:43-48.
319. Bliss SK, Marshall AJ, Zhang Y, Denkers EY. Human polymorphonuclear leukocytes produce IL-12, TNF-alpha, and the chemokines macrophage-inflammatory protein-1 alpha and -1 beta in response to *Toxoplasma gondii* antigens. *J Immunol* 1999;162:7369-7375.
320. Di Girolamo N, Visvanathan K, Lloyd A, Wakefield D. Expression of TNF-alpha by human plasma cells in chronic inflammation. *J Leukoc Biol* 1997;61:667-678.

321. Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin AS, Jr. NFkappaB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 1998;281:1680-1683.
322. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, Charrier K, Morrissey PJ, Ware CB, Mohler KMTNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 1998;160:943-952.
323. Wellmer A, Gerber J, Ragheb J, Zysk G, Kunst T, Smirnov A, Bruck W, Nau R. Effect of deficiency of tumor necrosis factor-alpha or both of its receptors on Streptococcus pneumoniae central nervous system infection and peritonitis. *Infect Immun* 2001;69:6881-6886.
324. Trevejo JM, Marino MW, Philpott N, Josien R, Richards EC, Elkon KB, FalckPedersen E. TNF-alpha -dependent maturation of local dendritic cells is critical for activating the adaptive immune response to virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12162-12167.
325. Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, Ohnishi H, Seishima M, Kakumu S, Moriwaki H. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003;77:2469-2476.
326. Pasparakis M, Alexopoulou L, Episkopou V, Kollias G. Immune and inflammatory responses in TNF-alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response. *J Exp Med* 1996;184:1397-1411.
327. Taniguchi T, Takata M, Ikeda A, Momotani E, Sekikawa K. Failure of germinal center formation and impairment of response to endotoxin in tumor necrosis factor alpha-deficient mice. *Lab Invest* 1997;77:647-658.
328. Jacobsen FW, Rothe M, Rusten L, Goeddel DV, Smeland EB, Veiby OP, Slordal L, Jacobsen SE. Role of the 75-kDa tumor necrosis factor receptor: inhibition of early hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10695-10699.
329. Zhang Y, Harada A, Bluethmann H, Wang JB, Nakao S, Mukaida N, Matsushima K. TNF is a physiologic regulator of hematopoietic progenitor cells: increase of early hematopoietic progenitor cells in TNF receptor p55-deficient mice in vivo and potent inhibition of progenitor cell proliferation by TNF-alpha in vitro. *Blood* 1995;86:2930-2937.
330. Dybedal I, Bryder D, Fossum A, Rusten LS, Jacobsen SE. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated activation of the p55 TNF receptor negatively regulates maintenance of cycling reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood* 2001;98:1782-1791.

331. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, Lowry SF, Cerami A. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-664.
332. Paludan SR Synergistic action of pro-inflammatory agents: cellular and molecular aspects. *J Leukoc Biol* 2000;67:18-25.
333. Finck BN, Johnson RW. Tumor necrosis factor-alpha regulates secretion of the adipocyte-derived cytokine, leptin. *Microsc Res Tech* 2000;50:209-215.
334. Thomas PS. Tumour necrosis factor-alpha: the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol Cell Biol* 2001;79:132-140.
335. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-529.
336. D'Haens G. Anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 289-94.
337. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF-alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-196.
338. Bredow S, Guha-Thakurta N, Taishi P, Obal F, Jr., Krueger JM. Diurnal variations of tumor necrosis factor- alpha mRNA and alpha-tubulin mRNA in rat brain. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:84-90.
339. Floyd RA, Krueger JM. Diurnal variation of TNF-alpha in the rat brain. *Neuroreport* 1997;8:915-918.
340. Obal F, Jr., Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Front Biosci* 2003;8:d520-550.
341. Yoshida H, Peterfi Z, Garcia-Garcia F, Kirkpatrick R, Yasuda T, Krueger JM. State-specific asymmetries in EEG slow wave activity induced by local application of TNF-alpha. *Brain Res* 2004;1009:129-136.
342. Bravo Mde L, Serpero LD, Barcelo A, Barbe F, Agusti A, Gozal D. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep Breath* 2007;11:177-185.
343. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473-1479.
344. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158.

345. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-1316.
346. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004;28:87-91.
347. 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;89:4409-4413.
348. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565-571.
349. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2603-2607.
350. Dembic Z, Loetscher H, Gubler U, Pan YC, Lahm HW, Gentz R, Brockhaus M, Lesslauer W. Two human TNF receptors have similar extracellular, but distinct intracellular, domain sequences. *Cytokine* 1990;2:231-237.
351. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992;13:151-153.
352. Schall TJ, Lewis M, Koller KJ, Lee A, Rice GC, Wong GH, Gatanaga T, Granger GA, Lentz R, Raab H, et al. Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor. *Cell* 1990;61:361-370.
353. Loetscher H, Pan YC, Lahm HW, Gentz R, Brockhaus M, Tabuchi H, Lesslauer W. Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1990;61:351-359.
354. Rothe J, Lesslauer W, Loetscher H, Lang Y, Koebel P, Kontgen F, Althage A, Zinkernagel R, Steinmetz M, Bluethmann H. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature* 1993;364:798-802.
355. Fang J, Wang Y, Krueger JM. Mice lacking the TNF 55 kDa receptor fail to sleep more after TNF- $\alpha$  treatment. *J Neurosci* 1997;17:5949-5955.
356. Kapas L, Bohnet SG, Traynor TR, Majde JA, Szentirmai E, Magrath P, Taishi P, Krueger JM. Spontaneous and influenza virus-induced sleep are altered in TNF- $\alpha$  double-receptor deficient mice. *J Appl Physiol* 2008;105:1187-1198.

357. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Collins B, Basta M, Pejovic S, Chrousos GP. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 2008; 38:585-595.
358. Tsaoussoglou M, Bixler EO, Calhoun S, Chrousos GP, Sauder K, Vgontzas AN. Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):143-150.
359. Almpnidou P, Hadjigeorgiou G, Gourgoulianis K, Papadimitriou A. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism (-308) and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Hippokratia* 2012.;16(3):217-220.
360. Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, et al. Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care. *Sleep* 2006;29:495-503.
361. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114:768-775.
362. Calhoun SL, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: the role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep. *Sleep* 2011;34:503-507.
363. Li AM, Lam HS, Chan MH, et al. Inflammatory cytokines and childhood obstructive sleep apnoea. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:649-654.
364. Waters KA, Mast BT, Vella S, et al. Structural equation modeling of sleep apnea, inflammation, and metabolic dysfunction in children. *J Sleep Res* 2007;16:388-395.
365. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF- $\alpha$  levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2010;33:319-325.
366. Khalyfa A, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. TNF- $\alpha$  gene polymorphisms and excessive daytime sleepiness in pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2011;158:77-82.
367. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.
368. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;1-190.
369. 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;15:173-184.
370. Exley AR, Cohen J. Optimal collection of blood samples for the measurement of tumor necrosis factor alpha. *Cytokine* 1990;2:353-356.
371. Matheson LA, Duong TT, Rosenberg AM, Yeung RS. Assessment of sample collection and storage methods for multicenter immunologic research in children. *Journal of immunological methods* 2008;339:82-89.
372. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:589-598.
373. Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2126-2133.
374. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, Kales SN. A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: Field synopsis and meta-analysis. *Sleep* 2011;34:1461-1468.
375. Bhushan B, Guleria R, Misra A, Luthra K, Vikram NK. TNF-alpha gene polymorphism and TNF-alpha levels in obese Asian Indians with obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2009;103:386-392.





