



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Ιωάννης Μπιζάκης

Διδακτορική Διατριβή

**«Μελέτη των συγκεντρώσεων των κυστεϊνικών λευκοτριενίων στα
ούρα παιδιών που πάσχουν από σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής
άπνοιας και των μεταβολών αυτών μετά από
αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή.»**

υπό

Γεωργίου Μουσαϊλίδη

Ιατρού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2019

© 2019 ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΟΥΣΑΪΛΙΔΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (23-04-2019 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων/-ουσα)** **Χαράλαμπος Σκουλάκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Μπιζάκης**
Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Νικόλαος Μπαλατσός**
Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Χατζιωάννου**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Ευθυμία Πετεινάκη**
Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας – Κλινικής Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Ζωή Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Εμμανουήλ Αλεξόπουλος**
Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδοπνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

«Μελέτη των συγκεντρώσεων των κυστεϊνικών λευκοτριενίων στα ούρα παιδιών που πάσχουν από αποφρακτική υπνική άπνοια και των μεταβολών τους μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή.»

Γεώργιος Μουσαϊλίδης

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Χαράλαμπος Σκουλάκης** Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Ιωάννης Μπιζάκης** Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Νικόλαος Μπαλατσός** Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Βιοχημείας και
Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Στόχος: Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση των προεγχειρητικών με τα μετεγχειρητικά επίπεδα κυστεϊνικών λευκοτριενίων ούρων (uCysLT) σε παιδιά που υποβάλλονται σε αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή για σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (ΣΑΑΥ) προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσον η υπερβολική δραστηριότητα λευκοτριενίων είναι η αιτία ή η συνέπεια του ΣΑΑΥ.

Υλικό και μέθοδος: Διεξήχθη μια προοπτική μελέτη σε μη παχύσαρκα παιδιά (ηλικίας 4-10 ετών) που προσήλθαν για πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου λόγω αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής. Συμπεριλήφθηκαν παιδιά με μέτριο / σοβαρό ΣΑΑΥ που έλαβαν θεραπεία με αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή. Διεξήχθη μια δεύτερη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου 2 μήνες μετά την επέμβαση για την επιβεβαίωση της θεραπείας του ΣΑΑΥ, και εκείνα με υπολειπόμενο ΣΑΑΥ εξαιρέθηκαν. Ελήφθησαν πρωινά δείγματα ούρων και συγκρίθηκαν τα προεγχειρητικά επίπεδα uCysLT με τα μετεγχειρητικά επίπεδα.

Αποτελέσματα: 27 παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια και υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ενώ τρία παιδιά εξαιρέθηκαν λόγω υπολειπόμενου ΣΑΑΥ (μετεγχειρητικέ ΑΗΙ > 2), έτσι η ομάδα μελέτης αποτελούταν από 24 παιδιά (μέση ηλικία: $5,7 \pm 2,1$ έτη). Ο μέσος προεγχειρητικός και μετεγχειρητικός ΑΗΙ ήταν $10,96 \pm 5,93$ και $1,44 \pm 0,56$ αντίστοιχα. Ο μέσος όρος προεγχειρητικών επιπέδων uCysLT ήταν $21,14 \pm 4,65$, ενώ μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή μειώθηκαν σημαντικά σε $12,62 \pm 2,67$ ($P < 0,01$).

Συμπέρασμα: Τα επίπεδα των uCysLT μειώνονται σημαντικά μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή σε μη παχύσαρκα παιδιά με μέτριο / σοβαρό ΣΑΑΥ, υποδηλώνοντας ότι η υπερβολική δραστηριότητα λευκοτριενίων είναι κυρίως συνέπεια του ΣΑΑΥ.

Πίνακας Περιεχομένων.....	6
Γενικό μέρος - Θεωρητικό υπόβαθρο	
Εισαγωγή.....	10
Κεφάλαιο 1. Φυσιολογικός ύπνος και αφυπνίσεις	
1.1 Οι λειτουργίες του ύπνου.....	11
1.2 Αναπνευστικά μοτίβα ύπνου.....	11
1.3 Κανονικός ύπνος σε παιδιά ηλικίας 3 έως 10 ετών.....	12
1.4 Αφυπνίσεις και αρχιτεκτονική ύπνου.....	14
1.5 Αυτόνομες αφυπνίσεις.....	15
Κεφάλαιο 2. Διαταραχές της αναπνοής και ΣΑΑΥ	
2.1 Διαταραχές της αναπνοής σχετιζόμενες με τον ύπνο.....	17
2.2 Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΑΥ) – ορισμοί.....	20
Κεφάλαιο 3. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.....	23
Κεφάλαιο 4. Ιστορία της υπνικής άπνοιας στα παιδιά.....	30
Κεφάλαιο 5. Αίτια διόγκωσης φαρυγγικής και παρίσθμιων αμυγδαλών	
5.1 Στοιχεία ανατομίας δακτυλίου του Waldeyer.....	32
5.2 Στοιχεία φυσιολογίας δακτυλίου του Waldeyer.....	33
5.3 Υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής.....	33
5.4 Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών.....	34
Κεφάλαιο 6. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΑΑΥ	
6.1 Λεμφικός ιστός του φάρυγγα.....	35
6.2 Κρανιοπροσωπική μορφολογία.....	36
6.3 Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.....	36
6.4 Παχυσαρκία.....	37
6.5 Άλλοι παράγοντες κινδύνου.....	38
Κεφάλαιο 7. Επιδημιολογία ΣΑΑΥ	
7.1 Συχνότητα ροχαλητού.....	40
7.2 Συχνότητα ΣΑΑΥ.....	41
7.3 Επίδραση του φύλου στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ.....	41
7.4 Επίδραση της φυλής στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ.....	41
7.5 Επίδραση της παχυσαρκίας στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ.....	42

Κεφάλαιο 8. Συνέπειες του ΣΑΑΥ στα παιδιά	
8.1 Μειωμένη ανάπτυξη.....	43
8.2 Διανοητικές διαταραχές.....	43
8.3 Καρδιαγγειακές επιπλοκές.....	45
8.4 Αυξημένη αρτηριακή πίεση.....	45
8.5 Νυχτερινή ενούρηση.....	46
8.6 Ενδοκρινολογικές επιπλοκές.....	46
Κεφάλαιο 9. Φυσική ιστορία του ΣΑΑΥ.....	48
Κεφάλαιο 10. Κλινική εικόνα του ΣΑΑΥ.....	50
Κεφάλαιο 11. Διαγνωστική προσέγγιση του ΣΑΑΥ	
11.1 Κλινική (φυσική) εξέταση και ακτινολογικός έλεγχος.....	53
11.2 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (Polysomnography).....	54
11.2.1 Μελέτη του ύπνου.....	54
11.2.2 Μέτρηση της ροής του αέρα.....	55
11.2.3 Μέτρηση της θωρακοκοιλιακής κίνησης και της αναπνευστικής προσπάθειας.....	57
11.2.4 Οξυμετρία.....	58
11.2.5 Καταγραφή του ροχαλητού.....	59
11.2.6 Καρδιακή συχνότητα.....	60
11.2.7 Θέση του σώματος.....	60
Κεφάλαιο 12. Συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο σε παιδιά και ενήλικες.....	61
Κεφάλαιο 13. Σχέσεις της φλεγμονής με το ΣΑΑΥ	
13.1 Πρόπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα.....	62
13.2 Ανωμαλία τοπικών αντανακλαστικών.....	62
13.3 Παθολογική ανατομική.....	63
13.4 Κυτταροκίνες.....	63
13.5 C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και λεπτίνη.....	64
13.6 Οξειδωτικό στρες.....	65
13.7 Μεταβολικό σύνδρομο, ΣΑΑΥ και φλεγμονή.....	65
13.8 ΣΑΑΥ και φλεγμονή - βιολογικοί δείκτες (βιοδείκτες).....	67
Κεφάλαιο 14. Διάφορα θέματα σχετικά με το ΣΑΑΥ	
14.1 Υπερπηκτικότητα του πλάσματος και ΣΑΑΥ.....	72
14.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ΣΑΑΥ.....	73

14.3 Παχυσαρκία και ΣΑΑΥ.....	74
-------------------------------	----

Κεφάλαιο 15. Θεραπεία του ΣΑΑΥ

15.1 Χειρουργικές Θεραπείες.....	78
15.2 Η μερική αφαίρεση των αμυγδαλών (αμυγδαλοτομή) ως μέθοδος θεραπείας του ΣΑΑΥ.....	80
15.3 Θεραπεία με CPAP.....	83
15.4 Επιπλοκές χειρουργικής θεραπείας.....	84

Κεφάλαιο 16. Διαταραχές του ύπνου και ποιότητα ζωής

16.1 Ποιότητα ζωής και ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία.....	86
16.2 Ειδικές κλίμακες μέτρησης της ποιότητας ζωής για τις διαταραχές του ύπνου στα παιδιά.....	90
16.2.1 Ερωτηματολόγιο OSD 6.....	90
16.2.2 Ερωτηματολόγιο OSA-18.....	91
16.3 Επιπτώσεις του ΣΑΑΥ στην ποιότητα ζωής.....	91

Ειδικό μέρος

Μελέτη των συγκεντρώσεων των κυστεϊνικών λευκοτριενίων στα ούρα παιδιών που πάσχουν από σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και των μεταβολών αυτών μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή

1. Εισαγωγικά στοιχεία.....	94
2. Συσχέτιση των κυστεϊνικών λευκοτριενίων με τη φλεγμονή και το ΣΑΑΥ.....	97
3. Σκοπός μελέτης.....	101
4. Υλικό και μέθοδοι	
4.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη και σχεδιασμός μελέτης.....	102
4.2 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.....	103
4.3. Μέτρηση των κυστεϊνικών λευκοτριενίων ούρων.....	104
4.4 Ανάλυση δεδομένων.....	104
4.5 Αποτελέσματα.....	105
5. Συζήτηση.....	107
6. Συμπέρασμα.....	110

Παράρτημα ειδικού μέρους

Μετάφραση και έλεγχος εγκυρότητας του ερωτηματολογίου OSA-18 στην ελληνική γλώσσα και συσχετισμός του με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ

1. Εισαγωγή.....	111
2. Υλικό και μέθοδοι	
2.1. Μετάφραση του ερωτηματολογίου OSA-18.....	112
2.2 Συμμετέχοντες στη μελέτη και σχεδιασμός μελέτης.....	112
2.3 Ανάλυση δεδομένων.....	113
3. Αποτελέσματα.....	114
4. Συζήτηση.....	119
5. Συμπέρασμα.....	122

Γενικό μέρος - Θεωρητικό υπόβαθρο

Εισαγωγή

Οι αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο είναι σχετικά συχνές στα παιδιά. Τα παιδιά έχουν μεγάλο εύρος συμπτωμάτων, από απλό αβλαβές ροχαλητό έως το Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΑΥ), μια κατάσταση που σχετίζεται με ροχαλητό και νυχτερινή επαναλαμβανόμενη διακοπή της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Οι πιο ήπιες μορφές αναπνευστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο είναι πιθανότατα αρκετά ακίνδυνες για τα παιδιά, ενώ το ΣΑΑΥ μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές στον παιδιατρικό πληθυσμό [1], συνεπώς υπάρχει ανάγκη για κατανόηση του συνδρόμου.

Πολλοί γιατροί εξακολουθούν να αγνοούν το ΣΑΑΥ και τις πιθανές επιπλοκές του στα παιδιά, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένη διάγνωση και περιττή νοσηρότητα [2,3]. Μπορεί επίσης να είναι δύσκολο να διαχωριστούν τα διάφορα στάδια διαταραχών του ύπνου χωρίς αντικειμενικές μετρήσεις, καθώς υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων. Οι διαγνωστικές προκλήσεις του συνδρόμου δεν έχουν ξεπεραστεί ακόμη στις μέρες μας.

Λόγω της κατάστασης συνεχούς ανάπτυξης, το ΣΑΑΥ μπορεί να επηρεάσει τα παιδιά με συγκεκριμένους τρόπους που δεν συναντώνται στους ενήλικες. Ορισμένες από τις επιπλοκές μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην μετέπειτα ζωή και ενδεχομένως προδιάθεση για την επανεμφάνιση του ΣΑΑΥ στην ενηλικίωση. Η παθοφυσιολογία και η αιτιολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά δεν είναι πλήρως κατανοητές. Η πολύπλοκη διαδικασία της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι ένα δυναμικό φαινόμενο και δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο με μηχανικούς παράγοντες. Η πολυπαραγοντική αιτιολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά εξηγεί γιατί η μέθοδος εκλογής για τη θεραπεία του, η αδενοτομή και/ή αμυγδαλεκτομή, δεν είναι πάντα θεραπευτική.

Κεφάλαιο 1. Φυσιολογικός ύπνος και αφυπνίσεις

1.1 Οι λειτουργίες του ύπνου

Ο ύπνος ορίζεται ως η φυσιολογική και συμπεριφοριστική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μερική απομόνωση από το περιβάλλον. Είναι μια περίοδος μειωμένης δραστηριότητας και σχετίζεται με μια τυπική στάση, όπως για παράδειγμα η κατάκλιση με τα μάτια κλειστά, στους ανθρώπους. Ο ύπνος οδηγεί σε μειωμένη ανταπόκριση στα εξωτερικά ερεθίσματα και είναι μια κατάσταση που είναι σχετικά εύκολο να αντιστραφεί, γεγονός το οποίο διακρίνει τον ύπνο από άλλες καταστάσεις μειωμένης συνειδητότητας, όπως η χειμερία νάρκη και το κώμα [4]. Σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι ο ύπνος συνδέεται με θέματα ψυχικής και σωματικής υγείας, τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά. Οι λειτουργίες του ύπνου είναι πολλαπλές: αντιστροφή της κόπωσης, βιοχημική ανανέωση, ανοσοποιητική λειτουργία, βελτίωση της μνήμης και ψυχολογική ευεξία [5]. Συνολικά, ο ύπνος είναι ένα ουσιαστικό κομμάτι της ζωής και ένας κρίσιμος καθοριστικός παράγοντας για την υγεία.

1.2 Αναπνευστικά μοτίβα ύπνου

Τα αναπνευστικά μοτίβα του ύπνου περνούν από πολλαπλές αλλαγές ωρίμανσης από την παιδική ηλικία έως την ενηλικίωση. Ένα ορατό σημάδι αλλαγής είναι η μείωση της αναπνευστικής συχνότητας κατά τη διάρκεια του ύπνου: το νεογέννητο μωρό αναπνέει περίπου 40 φορές το λεπτό, ένα βρέφος 30 φορές το λεπτό, ένα νήπιο 20 φορές ανά λεπτό, ενώ ένα παιδί σχολικής ηλικίας και οι έφηβοι 18 φορές το λεπτό. Η αναπνευστική συχνότητα δεν έχει σχέση με το σωματικό βάρος και τα αγόρια φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα από τα κορίτσια [6]. Επιπλέον, η αναπνευστική συχνότητα μειώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου σε σύγκριση με την εγρήγορση.

Η συχνότητα των κεντρικών παύσεων που εκφράζονται με επεισόδια άπνοιας ανά ώρα συνολικού ύπνου, μειώνεται από 2-4 σε παιδιά ηλικίας 1 έτους σε 0,5 σε παιδιά ηλικίας 12 ετών [7]. Γενικά, οι παράμετροι της ολονύκτιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου υγιών παιδιών, αλλάζουν ανάλογα με τις αναπτυξιακές αλλαγές κατά την παιδική ηλικία, και οι περισσότερες αλλαγές εμφανίζονται όταν τα παιδιά είναι στην ηλικία των 5-6 ετών. Για παράδειγμα, ο μέσος δείκτης αποφρακτικής άπνοιας δείχνει μια ελαφρά αύξηση και σύμφωνα με τη μελέτη του Scholle, ο δείκτης κεντρικής άπνοιας παρουσιάζει ελαφρά μείωση. Επιπλέον, τα μεγαλύτερα παιδιά κοιμούνται περισσότερο χρόνο σε ύπτια θέση [8].

Γενικά, η αναπνευστική διαδικασία ρυθμίζεται από μεταβολικούς και φυσιολογικούς παράγοντες. Οι χημειοϋποδοχείς του καρωτιδικού και αορτικού σωματίου αισθάνονται την αρτηριακή συγκέντρωση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα και είναι υπεύθυνα για τις περισσότερες απαντήσεις του αναπνευστικού συστήματος σε μεταβολές των συγκεντρώσεών τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι στα νεογννήτα, οι περιφερειακοί χημειοϋποδοχείς λ έχουν μεγαλύτερο ρόλο στον έλεγχο της αναπνευστικής διαδικασίας σε σύγκριση με τους ενήλικες. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης οι περιφερειακοί χημειοϋποδοχείς υφίστανται προοδευτική μείωση της ευαισθησίας [6,9].

1.3 Κανονικός ύπνος σε παιδιά ηλικίας 3 έως 10 ετών

Ο συνολικός χρόνος ύπνου που χρειάζονται τα μικρά παιδιά μειώνεται ετησίως κατά περίπου μία ώρα και είναι περίπου 12 ώρες σε ηλικία πέντε ετών, και σε αυτήν την ηλικία οι απογευματινοί σύντομοι ύπνοι έχουν συνήθως σταματήσει και η συχνότητα των νυχτερινών αφυπνίσεων είναι χαμηλή [10]. Μέχρι την ηλικία των δέκα ετών, τα παιδιά κοιμούνται περίπου 8 με 10 ώρες και ο ύπνος είναι πιο ήσυχος με λιγότερες κινήσεις σώματος από ό, τι συμβαίνει σε νεότερη ηλικία. Το πρότυπο ύπνου ακολουθεί συνήθως έναν κύκλο ταχείας μετακίνησης μεταξύ των σταδίων 1,2 και 3, πριν να παραμείνουν στο στάδιο 4 για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το στάδιο 4 δίνει τη θέση στα στάδια 3 και 2 και υπάρχει μια σύντομη περίοδος πρώτου

σταδίου πριν εμφανιστεί ο ύπνος REM. Το κυκλικό αυτό πρότυπο επαναλαμβάνεται κατά μέσο όρο τέσσερις φορές κατά τη διάρκεια της νύχτας με μικρότερης διάρκειας στάδιο 4 ύπνου ενώ παρουσιάζονται μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα ύπνου REM [11]. Η αλλαγή των σταδίων ύπνου στα παιδιά συμβαίνει ομαλά, σε αντίθεση με τους ενήλικες [11].

Μεταξύ του πρώτου και του πέμπτου έτους ηλικίας, το ποσοστό του ύπνου REM του συνολικού ύπνου μειώνεται από 30% σε επίπεδο ενηλίκων που είναι μεταξύ 20 και 25% [12]. Σε παιδιά ηλικίας 6 με 11 ετών, το ποσό του ύπνου REM παραμένει σταθερό, περίπου στο 20 έως 25% του συνολικού χρόνου ύπνου [11,13]. Η πρώτη περίοδος REM ύπνου αρχίζει να εμφανίζεται κάπως νωρίτερα σε μεγαλύτερα παιδιά, μέσα στις δύο πρώτες ώρες ύπνου, είναι αρκετά σύντομη, περίπου 15 λεπτά, ενώ οι μεταγενέστερες περιόδους έχουν την τάση να γίνονται μακρύτερες, έως και 30 λεπτά, και πιο έντονες προς το τέλος της νύχτας [13]. Το μεγαλύτερο μέρος του ύπνου σταδίων 3 και 4 (ύπνος βραδέων κυμάτων, SWS) συνήθως εμφανίζεται κατά το πρώτο ένα τρίτο της νύχτας [11], ο ύπνος SWS αντιπροσωπεύει περίπου το 22-26% του συνολικού χρόνου ύπνου [13], ενώ ο ύπνος REM είναι πιο συγκεντρωμένος στα τελευταία δύο τρίτα της νύχτας, ιδίως στο τελευταίο μέρος αυτής [11]. Με την πάροδο της ηλικίας, ο χρόνος που σπαταλάται στο στάδιο 2 non-REM ύπνου αυξάνεται σε βάρος του σταδίου 4 του non-REM ύπνου (ύπνος βραδέων κυμάτων), ο οποίος μειώνεται από 18% περίπου στην ηλικία των έξι ετών, σε 14% σε παιδιά ηλικίας δέκα ετών [13]. Ο περισσότερος χρόνος ύπνου δαπανάται στο στάδιο 2, πάνω από το 40% του συνολικού χρόνου ύπνου.

Η αναπνοή μπορεί να είναι αρκετά ακανόνιστη κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ένας θόρυβος, σαν φύσημα μπορεί να ακουστεί, όταν συμβαίνει απότομη αύξηση του πλάτους των αναπνευστικών κινήσεων η οποία συμβάλλει στην επαναλειτουργία των μη αεριζόμενων ζωνών [14].

Η αναπνευστική συχνότητα είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια των περιόδων εγρήγορσης και στη φάση 1 του non-REM ύπνου και χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του σταδίου 2 του non-REM ύπνου και κατά το τέλος της νύχτας [15]. Ο μέσος όρος των υψηλότερων και των χαμηλότερων αναπνευστικών συχνοτήτων έχει αναφερθεί ότι είναι 17 και 15 αναπνοές ανά λεπτό αντίστοιχα [15]. Αργότερα κατά την παιδική ηλικία / εφηβεία η

αναπνευστική συχνότητα και η μεταβλητότητα είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια του ύπνου REM και χαμηλότερη στα στάδια 3-4 του non-REM ύπνου [16].

Οι άπνοιες μπορεί να εμφανιστούν και σε φυσιολογικά παιδιά. Οι κεντρικές άπνοιες είναι ένα σχετικά συνηθισμένο και φυσιολογικό φαινόμενο, ειδικά μετά από κίνηση [17,15] κυρίως στα στάδια 1 και 2 του non-REM ύπνου και λιγότερο στον ύπνο REM [15,16]. Ακόμη και στα φυσιολογικά παιδιά έχουν καταγραφεί κεντρικές άπνοιες διάρκειας έως και 25 δευτερολέπτων [15,16,18]. Οι αποφρακτικές άπνοιες είναι λιγότερο συχνές και είναι ανύπαρκτες στα φυσιολογικά παιδιά [17,15,16]. Αργότερα, διαπιστώθηκε ότι μπορεί να υπάρχουν αποφρακτικές άπνοιες και στα φυσιολογικά παιδιά, αλλά είναι σπάνιες και πολύ μικρής διάρκειας [19].

1.4 Αφυπνίσεις και αρχιτεκτονική ύπνου

Μια νυχτερινή αφύπνιση παρουσιάζεται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ως μια απότομη μετατόπιση της συχνότητας του, η οποία διαρκεί για 3 δευτερόλεπτα ή περισσότερο, και μπορεί να περιλαμβάνει θ κύματα, α κύματα και / ή συχνότητες μεγαλύτερες από 16Hz [20]. Τα κριτήρια των ενηλίκων έχουν τροποποιηθεί για τα παιδιά έτσι ώστε μετατοπίσεις της συχνότητας του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος μεγαλύτερες του 1 δευτερολέπτου θεωρούνται μη φυσιολογικές [21]. Μια αφύπνιση συνδέεται συνήθως με τον τερματισμό της αποφρακτικής άπνοιας στους ενήλικες, ενώ αυτό συχνά δεν συμβαίνει παιδιά [22,23,24]. Δεν υπάρχουν τυποποιημένα κριτήρια ανίχνευσης των αφυπνίσεων στα βρέφη και τα παιδιά [21,23], και μόνο λίγοι ερευνητές έχουν τεκμηριώσει συχνή εμφάνιση αφυπνίσεων στο τέλος των αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο σε βρέφη και παιδιά [21,25]. Οι αφυπνίσεις που φαίνονται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν είναι πιθανώς ένας σημαντικός μηχανισμός τερματισμού των αναπνευστικών απνοιών στα παιδιά [23,26,28,29,30] καθώς λιγότερο από το 40% των αναπνευστικών απνοιών τερματίζονται με αφύπνιση και ο δείκτης αφυπνίσεων που φαίνονται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα βρέθηκε σχετικά όμοιος μεταξύ των παιδιών που πάσχουν από ΣΑΑΥ και των φυσιολογικών παιδιών [23,26,29], ή μόνο

ελαφρώς αυξημένος στα παιδιά με ΣΑΑΥ [28]. Έχει ωστόσο επισημανθεί ότι οι αυθόρμητες αφυπνίσεις χωρίς να έχουν καμία σχέση με τις άπνοιες πρέπει να αξιολογούνται ως αναπνευστικές αφυπνίσεις, εάν πιθανώς συνδέονται με επιδεινούμενη εισπνοή [31].

Τα ποσοστά ύπνου REM και του ύπνου βραδέων κυμάτων φαίνεται να είναι αρκετά όμοια μεταξύ παιδιών που πάσχουν από ΣΑΑΥ και φυσιολογικών παιδιών [21,23,27], οπότε η εξωτερική δομή του ύπνου διατηρείται στα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ [27,30,31]. Οι Bandla και Gozal, [32] έδειξαν ότι στις άπνοιες που δεν σχετίζονται με αφύπνιση, η συχνότητα δ ήταν ελαττωμένη κατά τη διάρκεια της άπνοιας, ακολουθούμενη από αύξηση μετά τον τερματισμό της άπνοιας. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι αυτό το φαινόμενο μπορεί να αναπαριστά λεπτές ενδείξεις αφύπνισης και διάσπασης του ύπνου. Σύμφωνα με την Task Force Atlas [20], οι εκρήξεις κυμάτων δέλτα μπορεί να είναι ενδεικτικές αφυπνίσεως.

1.5 Αυτόνομες αφυπνίσεις

Είναι πιθανό αφυπνίσεις που δεν περιλαμβάνονται στους τρέχοντες ορισμούς των αφυπνίσεων να μπορούν να εμφανιστούν χωρίς εμφανείς αλλαγές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Νυκτερινή πρόκληση ήχου, μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης αλλά όχι ορατές αλλαγές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αυξημένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ενήλικες [33]. Αντί για αφυπνίσεις ορατές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, τα παιδιά μάλλον τείνουν να έχουν αφυπνίσεις κίνησης. Οι Mograss et al., [21] ανέφεραν ότι η πλειονότητα των απνοιών στα παιδιά τερματίστηκε μετά από σύντομο χρονικό διάστημα με μία σύντομη αφύπνιση κίνησης, η οποία συχνά δεν είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή του σταδίου του ύπνου, αλλά σχετιζόταν με αποκατάσταση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Οι αφυπνίσεις είχαν συχνά διάρκεια μικρότερη των 3 δευτερολέπτων. Οι Praud et al., [34] βρήκαν ότι το 88% των non-REM άπνοιων τερματιζόταν με αφύπνιση κίνησης, και μόνο ένα 12% ήταν ορατές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Όλες οι άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου REM τελείωναν με μια αφύπνιση κίνησης, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση του

ηλεκτρομυϊκού τόνου σε οποιοδήποτε κανάλι, συνοδευόμενη από μια αλλαγή στο προϋπάρχον πρότυπο σε οποιοδήποτε πρόσθετο κανάλι, διάρκειας τουλάχιστον 2 δευτερολέπτων.

Η ολονύκτια καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε παιδιά πάσχοντα από ΣΑΑΥ, αποκάλυψε μειωμένα διαστήματα R-R που αρχίζουν λίγα δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της απόφραξης, ακολουθούμενα από αυξημένο διαστήματα R-R μετά την αποκατάσταση της αναπνοής [35]. Οι Mograss et al., [21] διαπίστωσαν ότι το 84% του συνόλου των αφυπνίσεων κίνησης στα παιδιά θα μπορούσαν να ανιχνευθούν με τη χρήση καρδιοαναπνευστικής εγκατάστασης. Η αφύπνιση κίνησης αναγνωρίζεται από την ταχυκαρδία, από το αυξημένο εύρος και την ανωμαλία των αναπνευστικών επαγωγικών σημάτων καθώς και από την παραμόρφωση της κυματομορφής των παλμών. Η αύξηση των παλμών που συνδέεται με ένα αποφρακτικό συμβάν εμφανώς υποδεικνύει υποφλοιώδεις αντιδράσεις [36]. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχει επίσης βρεθεί ότι έχουν υψηλότερη συμπαθητική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της νύχτας, σε σχέση με τα φυσιολογικά παιδιά [37].

Κεφάλαιο 2. Διαταραχές της αναπνοής και ΣΑΑΥ

2.1 Διαταραχές της αναπνοής σχετιζόμενες με τον ύπνο

Μέσα από τα χρόνια έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά ονόματα και συνώνυμα για την περιγραφή των αναπνευστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο (Sleep Related Breathing Disorders - SRBD) και μάλλον έχουν παρόμοιες πτυχές [38]. Ο όρος "σύνδρομο Pickwickian", μια υποτιθέμενη μορφή αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με παχυσαρκία, κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα, και μειωμένη βατότητα αεραγωγού έχει εφαρμοστεί για το χαρακτηρισμό διαφορετικών αναπνευστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο, όπως επίσης έχει χρησιμοποιηθεί και ο όρος σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας. Αυτοί οι όροι δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πια. Μια πολύ σπάνια μορφή του SRBD είναι "η κατάρα της Ondine" με πρωτοπαθή απώλεια της λειτουργικότητας του αυτόματου κέντρου της αναπνευστικής οδού στον προμήκη μυελό που οδηγεί σε υποαερισμό και κεντρική άπνοια.

Οι ασθενείς πάσχοντες από την κατάρα της Ondine εξαρτώνται από τον νυκτερινό τεχνητό αερισμό για να μπορέσουν να διατηρήσουν την νυχτερινή αναπνοή τους και να αποφύγουν διάφορα συμβάματα κατά τον ύπνο τους. Παρόλο που πιστεύεται ότι υπάρχουν πρωτοπαθείς μορφές του συνδρόμου, αυτή η διαταραχή σχετίζεται γενικά με επίκτητη δυσλειτουργία του προμήκη μυελού μετά από τραύμα ή μόλυνση. Το σύνδρομο Pickwickian και η κατάρα της Ondine κατατάσσονται πλέον στα σύνδρομα κεντρικού υποαερισμού των κυψελίδων και θεωρούνται και τα δύο σοβαρά για την υγεία των πασχόντων ατόμων [39].

Η άπνοια, όπως προαναφέρθηκε, έχει οριστεί από το 1976 ως παύση της ροής του αέρα στη μύτη και το στόμα που διαρκεί τουλάχιστον δέκα δευτερόλεπτα [40]. Διακρίνουμε τρεις τύπους άπνοιας. Οι κεντρικές άπνοιες συνίστανται στην παύση της ροής του αέρα και στην παύση της προσπάθειας αερισμού. Οι αποφρακτικές άπνοιες αποτελούνται από διακοπή της ροής του αέρα μέσω της μύτης και του στόματος, ενώ εξακολουθεί να υπάρχει

εισπνευστική προσπάθεια. Οι μικτές άπνοιες αποτελούνται τόσο από το κεντρικές όσο και από αποφρακτικές άπνοιες, αρχίζοντας συνήθως ως κεντρικές προχωρώντας σε αποφρακτικές, αλλά και το αντίθετο μπορεί να συμβεί σε ορισμένες σπανιότατες περιπτώσεις.

Το ροχαλητό χαρακτηρίζεται από εισπνευστικούς αναπνευστικούς ήχους που προέρχονται από την πρόπτωση τμημάτων του ανώτερου αεραγωγού [41]. Μπορεί να υπάρχουν ήπιοι αποκορεσμοί, αλλά αυτό δεν είναι χαρακτηριστικό του ροχαλητού. Μέχρι την ηλικία των 60 ετών, περίπου το 60% των ανδρών και το 40% των γυναικών συνήθως θα ροχαλίζουν (σχεδόν κάθε βράδυ ή σπανιότερα) [42].

Το σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας (Central Apnea Syndrome – CAS), το οποίο στην καθαρή μορφή του είναι μια σπάνια διαταραχή, χαρακτηρίζεται από διακοπή ή μείωση της αναπνευστικής προσπάθειας κατά τη διάρκεια του ύπνου, προκαλώντας κεντρικές άπνοιες, που συνήθως οδηγούν σε αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε ζωτικό οξυγόνο. Αποφρακτικές άπνοιες και ροχαλητό μπορούν να συνυπάρχουν με αυτήν την κατάσταση, αλλά μπορεί και να απουσιάζουν. Η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι συνηθισμένο φαινόμενο. Ο ύπνος γενικά διαταράσσεται από τις συχνές αφυπνίσεις, που οδηγούν σε αδυναμία διατήρησης του ύπνου και οι ασθενείς συχνά ξυπνάνε με αίσθημα πνιγμονής, που σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές, προκαλώντας εξαιρετικά δυσάρεστο συναίσθημα στους πάσχοντες. Καρδιαγγειακές παθήσεις διαφόρων τύπων, παθήσεις των εγκεφαλικών αρτηριών, καθώς και άλλες νευρολογικές βλάβες που ενδεχομένως επηρεάζουν τον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής, κάποιες φορές προκαλούνται από το σύνδρομο, ενώ άλλες φορές είναι αιτιώδεις παράγοντες αυτού του συνδρόμου. Οι επαναλαμβανόμενες κεντρικές άπνοιες σχετίζονται με τη φυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του αναπνευστικού συστήματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος, μέσα στον βρόχο ανατροφοδότησης του συστήματος ελέγχου της αναπνοής, όπως φαίνεται από το παράδειγμα της παθολογικής αναπνοής Cheynes Stokes.

Το σύνδρομο κεντρικού κυψελιδικού υποαερισμού, που μερικές φορές αναφέρεται ως πρωτοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός, χαρακτηρίζεται από εξασθένιση του αερισμού, που έχει ως αποτέλεσμα το αποκορεσμό του

αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Αυτή η διαταραχή εμφανίζεται σε ασθενείς με φυσιολογικές μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων. Αποφρακτικές και κεντρικές άπνοιες μπορούν περιστασιακά να υπάρχουν, αλλά δεν είναι κυρίαρχο σύμπτωμα. Αδυναμία διατήρησης του ύπνου με αϋπνία μπορεί να συμβεί. Μειωμένη ευαισθησία στο αυξημένο διοξείδιο του άνθρακα έχει αποκαλυφθεί επίσης. Πιστεύεται ότι ο παθογενετικός μηχανισμός της πρωτοπαθούς μορφής είναι μια βλάβη των χημειοϋποδοχέων του προμήκη μυελού, ενώ οι αλλοιώσεις του στελέχους μετά από έμφραγμα, τραύμα ή λοίμωξη βρίσκονται στη δευτεροπαθή μορφή του, αλλά το θέμα βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση.

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος (Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD), χαρακτηρίζεται από χρόνια εξασθένιση της ροής του αέρα μέσω της αναπνευστικής οδού στον πνεύμονα. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος αποτελεί την τέταρτη αιτία θνητότητας σε παγκόσμιο επίπεδο και είναι μία μη αναστρέψιμη κατάσταση που προκαλείται από καταστροφή των τοιχωμάτων των βρόγχων. Βασικός παράγοντας που οδηγεί στην πρόκληση αυτής της πάθησης είναι το κάπνισμα κυρίως του τσιγάρου, αλλά όχι μόνο. Παρατηρείται συχνά δυσκολία έναρξης του ύπνου, συχνές αφυπνίσεις με αίσθημα αναπνευστικής δυσφορίας και δυσκολία στην αναπνοή ή νυχτερινό βήχα. Οι αποκορεσμοί είναι πιο συχνοί κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Η συνύπαρξη ΣΑΑΥ και COPD λέγεται σύνδρομο επικάλυψης.

Το άσθμα που σχετίζεται με τον ύπνο αναφέρεται σε κρίσεις άσθματος κατά τη διάρκεια του ύπνου και μπορεί να οδηγήσει σε ημερήσια υπνηλία και κόπωση. Αυτός ο τύπος άσθματος μπορεί να οφείλεται σε επικλινή θέση ύπνου, σε διάφορα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, ενώ και ορμονικοί παράγοντες έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί. Οι ασθενείς ξυπνούν με αίσθημα δύσπνοιας και συριγμό. Ήπια νυκτερινή υποξαιμία μπορεί να είναι παρούσα. Σε αυτούς τους ασθενείς κάποιοι υποστηρίζουν πως πρέπει να χορηγούνται κλασικά φάρμακα κατά του άσθματος, ενώ άλλοι πιστεύουν πως αυτά δεν βοηθούν ιδιαίτερα.

Κάποιες φορές είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ των ανωτέρω συνδρόμων και το ΣΑΑΥ μπορεί να συνυπάρχει με όλες τις ανωτέρω διαταραχές.

2.2 Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΑΥ) - ορισμοί

Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι ουσιαστικά ένα κλινικό σύνδρομο και αυτό γιατί για τον ορισμό του χρειάζεται να συνδυαστεί η χαρακτηριστική κλινική εικόνα με συγκεκριμένα εργαστηριακά ευρήματα. Το σύνδρομο αυτό [43] έχει ως κύρια χαρακτηριστικά τα συχνά επεισόδια μερικής ή ολικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού με συνέχιση της αναπνευστικής προσπάθειας που εκτυλίσσονται κατά την κατάκλιση. Τα επεισόδια αυτά συσχετίζονται με πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Ως συνέπεια ο ασθενής αφυπνίζεται συχνά, καταστρέφεται η αρχιτεκτονική του ύπνου και ο ασθενής υποφέρει από ημερήσια υπνηλία και ροχαλητό. Ως κριτήριο της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού είναι η ύπαρξη απνοιών που ορίζονται ως ο σταματημός της ροής αέρα για 10 δευτερόλεπτα το λιγότερο και υποπνοιών που έχουν ως χαρακτηριστικό τη μερική ελάττωση της ροής αέρα για 10 δευτερόλεπτα το λιγότερο [44].

Η είσοδος της υπόπνοιας στον ορισμό αυτού του συνδρόμου δημιούργησε αξιοσημείωτη ποικιλία στον καθορισμό του συνδρόμου γιατί ορισμένα εργαστήρια ορίζουν την υπόπνοια με διάφορους τρόπους [3]. Προβλήματα προκαλούν οι διαφορές στην εκτίμηση της απαραίτητης μείωσης της ροής αέρα από μηδαμινή έως κατά 50% , στην χρήση διαφόρων αισθητήρων ροής, στην αναγκαία συνοδό πτώση του κορεσμού και στη χρησιμοποίηση των αφυπνίσεων για να διαχωριστεί η φυσιολογική αναπνοή από τις υπόπνοιες κατά την κατάκλιση [45].

Για τον ορισμό της υπόπνοιας χρησιμοποιούνται τα ακόλουθα κριτήρια:

- i) ελάττωση κατά 50% της ροής αέρα με συνοδό μείωση κορεσμού οξυγόνου κατά 40% ή αφύπνιση
- ii) ελάττωση κατά 50% της ροής αέρα με συνοδό πτώση του κορεσμού του οξυγόνου οποιασδήποτε έντασης και
- iii) Κάθε έντασης μείωση της ροής αέρα με ή χωρίς πτώση του κορεσμού του οξυγόνου ή αφύπνιση [46].

Τα ανωτέρω κριτήρια του ορισμού της υπόπνοιας επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό και τη διάγνωση του συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο και του τρόπου με τον οποίο θα εκτιμηθεί η βαρύτητά του [47].

Εάν προσθέσουμε τις άπνοιες και τις υπόπνοιες που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια του ύπνου και κατόπιν τις διαιρέσουμε με τον ολικό χρόνο ύπνου, τότε προκύπτει ο δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου (Apnea Hypopnea Index -AHI) από τον οποίο προκύπτει και η βαρύτητα του συνδρόμου [48]. Τα τελευταία έτη είναι αρκετά σημαντική για τον ορισμό του συνδρόμου και η ύπαρξη αφυπνίσεων που προκαλούνται από την αναπνευστική προσπάθεια. (Respiratory Effort-Related Arousals, RERAs). Είναι μια αλληλουχία αναπνοών που έχει ως αποτέλεσμα την αφύπνιση χωρίς ωστόσο να εμφανίζει τα κριτήρια της άπνοιας ή της υπόπνοιας. Για τον ορισμό τους απαιτείται η ύπαρξη προοδευτικά αυξανόμενης έντασης αναπνευστικών προσπαθειών για 10 δευτερόλεπτα το λιγότερο που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα ή την αφύπνιση ή την σταδιακή ελάττωση της οισοφαγικής πίεσης που καταλήγει στο τέλος σε ακόμα πιο αρνητική πίεση. Εάν προστεθούν οι άπνοιες, οι υπόπνοιες και οι RERA και κατόπιν διαιρεθούν με το συνολικό χρόνο του ύπνου, τότε προκύπτει ο δείκτης αναπνευστικής δυσκολίας (Respiratory Disturbance Index-RDI) [49].

Σε γενικές γραμμές δεν είναι αναγκαίο να διαχωριστούν οι άπνοιες από τις υπόπνοιες στην κλινική πράξη. Η Αμερικάνικη Εταιρεία Ιατρικής Ύπνου ορίζει τα επεισόδια αυτά μαζί ως μείωση της ροής του αέρα πάνω από 50% του μεγέθους της βασικής ροής στον ύπνο ή ως μείωση κατά από 50% που σχετίζεται με αποκορεσμό του οξυγόνου (>3%) ή αφύπνιση με την προϋπόθεση ότι τα επεισόδια διαρκούν τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα [44].

Σε μελέτες είχε βρεθεί πως στους φυσιολογικούς ανθρώπους σπανιότατα παρουσιάζονται πιο πολλές από 5 άπνοιες ανά ώρα κατάκλισης και συνεπώς ο αριθμός 5 δείκτη άπνοιας ανά ώρα είχε θεωρηθεί ως το διαχωριστικό όριο ανάμεσα στο φυσιολογικό και το παθολογικό [50]. Μεταγενέστερα όταν στον ορισμό συμπεριλήφθηκαν και οι υπόπνοιες ο αριθμός 5 θεωρήθηκε πολύ χαμηλός και ως συνέπεια οι τιμές του δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας από 10 ως και 30 χρησιμοποιήθηκαν για το διαχωρισμό του παθολογικού βαθμού διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο.[51].

Νεότερες έρευνες κατέδειξαν πως η παρουσίαση ημερήσιας υπνηλίας, οδικών ατυχημάτων και υπέρτασης εμφανίζεται σε ασθενείς με δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας πάνω από 5 ανά ώρα ύπνου, [52,53] ενώ ταυτόχρονα η θεραπεία του συνδρόμου βελτιώνει την κόπωση και την ημερήσια υπνηλία σε

ανθρώπους με τιμές AHI από 5-30 [54,55]. Άρα τα 5 επεισόδια την ώρα είναι ο ουδός για τη διάγνωση του συνδρόμου στους ενήλικες.

Στις μέρες μας για να γίνει η διάγνωση του συνδρόμου της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο πρέπει να υπάρχουν 5 ή παραπάνω άπνοιες, υπόπνοιες αποφρακτικού τύπου ή ακόμα και αφυπνίσεις που σχετίζονται με προσπάθεια αναπνοής ανά εξήντα λεπτά ύπνου, σε συνδυασμό με υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας ή σε συνδυασμό με τουλάχιστο δύο από τα κατωτέρω συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά είναι: συχνές διακοπές κατά τη διάρκεια του ύπνου, αίσθηση παύσης του αέρα κατά τη διάρκεια του ύπνου, κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας, αδυναμία συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας και τέλος αίσθημα ημερήσιας κόπωσης παρά το γεγονός ότι το άτομο έχει κοιμηθεί αρκετές ώρες. [44]

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ διαχωρίζεται με βάση τις περιόδους άπνοιας ή υπόπνοιας που συμβαίνουν κάθε μία ώρα ύπνου και με βάση το πόσο έντονη είναι η ημερήσια υπνηλία. Η υπνηλία κατηγοριοποιείται ως ήπια όταν παρουσιάζεται σε δραστηριότητες που χρειάζονται μικρή προσοχή, όπως είναι η παρακολούθηση τηλεόρασης, ως μέτρια όταν παρουσιάζεται σε καταστάσεις που χρειάζονται πιο μεγάλη προσοχή, όπως είναι η παρακολούθηση μιας σύσκεψης και τέλος ως σοβαρή όταν συμβαίνει σε δραστηριότητες που χρειάζονται ενεργό και μεγάλη συγκέντρωση όπως είναι η οδήγηση αυτοκινήτου. Το ΣΑΑΥ είναι ήπιου βαθμού όταν ο δείκτης απνοιών/υποπνοιών (AHI) ανά ώρα ύπνου είναι από 5-15, μέτριου βαθμού όταν ο AHI είναι από 15-30 και σοβαρό όταν ο AHI είναι πάνω από 30. [56]

Το ΣΑΑΥ στα παιδιά χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, με συνέπεια τη διαταραχή του αερισμού και των προτύπων ύπνου, τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η σοβαρότητα του συνδρόμου εκτιμάται με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών (AHI), ο οποίος εκφράζει τον αριθμό των απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Στα παιδιά, όταν ο $AHI > 1$, θεωρείται εκτός φυσιολογικών ορίων, αλλά θα πρέπει παράλληλα να ληφθούν υπόψη και άλλες παράμετροι της αναπνοής ή της αφύπνισης.[57,58]

Κεφάλαιο 3. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας

Ενώ γίνεται εντατική έρευνα από το τέλος της δεκαετίας του 1970 με σκοπό να εξακριβωθούν οι μηχανισμοί παθογένεσης της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού σε άτομα που πάσχουν από σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, οι γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας δεν είναι ακόμα πλήρεις και υπάρχουν ακόμη και σήμερα αναπάντητα ερωτήματα. Οι πιθανές αιτίες του συνδρόμου έχουν σχέση με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που πιθανώς να έχουν διαφορετικό ρόλο σε κάθε ασθενή.

Τα κύρια σημεία που είναι επαρκώς τεκμηριωμένα μέχρι σήμερα και τυγχάνουν ευρείας υποδοχής είναι τα κάτωθι τρία:

- i) Ο ανώτερος αεραγωγός αποφράσσεται στο σημείο του φάρυγγα.
- ii) Το εύρος του αυλού του φάρυγγα είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας των δυνάμεων που έχουν την τάση να δημιουργήσουν στένωση του αυλού και των δυνάμεων που έχουν την τάση να κρατήσουν τον αυλό ανοιχτό. Οι δυνάμεις αυτές προκαλούνται από την αρνητική πίεση μέσα στο φάρυγγα κατά την αναπνοή και από τη δράση των μυών του φάρυγγα αντίστοιχα.
- iii) Σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας υπάρχουν συχνότατα ανατομικές ανωμαλίες του φάρυγγα και ενίοτε και των γειτονικών ανατομικών δομών.

Αυτό που δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα είναι η λεπτομερής αλληλουχία της διεργασίας μέσω της οποίας μια νευρική ή δομική παρέκκλιση μπορεί να καταλήξει στην πλήρη απόφραξη ή τη συνεχή ελάτωση του αυλού του φάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιπρόσθετα δεν είναι γνωστή η ακριβής θέση της απόφραξης και δεν έχουν υπολογιστεί οι μηχανικές ιδιότητες των ποικίλων μερών του φάρυγγα και το πώς επιδρούν οι παθοφυσιολογικές αλλαγές ενός τμήματος του φάρυγγα στη λειτουργία των υπόλοιπων μερών [59].

Ο φάρυγγας εκτός από μέρος του αεραγωγού είναι σπουδαίος και σε αρκετές λειτουργίες όπως η φώνηση και η κατάποση. Είναι το μοναδικό μέρος

του αναπνευστικού συστήματος, αν εξαιρεθούν η μύτη και οι μικροί ενδοπνευμονικοί αεραγωγοί, που είναι σε θέση να υποστεί συμπίεση. Το νευρικό σύστημα ρυθμίζει τη δράση των μυών του φάρυγγα. Κατά τη διαδικασία της εισπνοής τα τοιχώματα του φάρυγγα έλκονται προς τα μέσα από την υποατμοσφαιρική πίεση μέσα στον αυλό και προς τα κάτω από την έλξη που ασκεί η τραχεία. Κατά τη διαδικασία της εκπνοής έρχονται και πάλι σε κατάσταση ηρεμίας [60,56]. Η ισχυροποίηση του τοιχώματος του φάρυγγα και η διαστολή του αεραγωγού οφείλεται στη συστολή παραπάνω από 20 σκελετικών μυών. Με βάση το ρόλο που διαδραματίζουν στη βατότητα του αεραγωγού μπορούν να διακριθούν σε τέσσερις κατηγορίες; μύες της μαλακής υπερώας (ανορθωτήρας της υπερώας και διατατήρας της υπερώας), της γλώσσας (γενειογλωσσικός), του υοειδούς οστού (γενειουοειδής και στερνουοειδής) και των οπισθοπλαγίων φαρυγγικών τοιχωμάτων. Η ευεργετική δράση των μυών αυτών είναι αποτέλεσμα της συγχρονισμένης ενεργοποίησής τους [61].

Αρκετοί από τους ανωτέρω μύες διεγείρονται φασικά κατά την εισπνοή έχοντας ως αποτέλεσμα έναν βατό φαρυγγικό αυλό με την κοιλιακή μετατόπιση της μαλακής υπερώας, της γλώσσας, της κάτω γνάθου και του υοειδούς οστού. Επιπρόσθετοι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της δράσης των μυών αυτών είναι οι ανατομικές σχέσεις όταν αυτοί ενεργοποιούνται όπως είναι η θέση της κάτω γνάθου και του αυχένα, το μέγεθος και ο όγκος του αυλού του φάρυγγα και τέλος ο χρονισμός της ενεργοποίησής τους σχετικά με τις αναπνευστικές φάσεις. Οι πιο πολλοί από αυτούς έχουν μια διαρκή δραστηριότητα σε όλα τα στάδια της αναπνοής που χαρακτηρίζεται ως τονική δραστηριότητα και η οποία ελαττώνεται κατά τον ύπνο.[62]

Με βάση το αξίωμα της ισορροπίας των πιέσεων, το εύρος του αυλού του φάρυγγα καθορίζεται από την ισορροπία ανάμεσα στις δυνάμεις διαστολής που προκαλούνται από τους μύες του φάρυγγα και των δυνάμεων σύμπτωσης που δημιουργούνται από την υποατμοσφαιρική πίεση που εξαπλώνεται στο φάρυγγα από την κοιλότητα του θώρακα κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Για να κατανοηθούν οι μηχανικές ιδιότητες του φάρυγγα σε φυσιολογικές ή παθολογικές συνθήκες πρέπει να μελετηθούν χωριστά οι δυνάμεις που ασκούνται από τους μύες του φάρυγγα και χωριστά οι

παράγοντες που επιδρούν στη δράση τους από την παθητική συμπεριφορά του φάρυγγα, δηλαδή να μελετήσουμε τη μηχανική συμπεριφορά του φάρυγγα όταν δεν επιδρούν σε αυτόν τέτοιου είδους δυνάμεις. Διατάραξη της φαρυγγικής μηχανικής σε παθητική κατάσταση, νευρομυικές διαταραχές ή και συνδιασμός των ανωτέρω ενδέχεται να είναι υπεύθυνοι για την απόφραξη του φάρυγγα κατά το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. [63,64]

Οι έμφυτες μηχανικές φαρυγγικές ιδιότητες περιγράφονται από τη σχέση ανάμεσα στη εγκάρσια διάμετρο του φαρυγγικού αυλού και της διατοιχωματικής πίεσης που ασκείται στα τοιχώματά του (P_{tm}), η οποία ορίζεται από τη διαφορά ανάμεσα στην ενδοαυλική πίεση (P_I) και την πίεση που ασκούν οι γύρω ιστοί (P_{ti}), δηλαδή ισχύει $P_{tm}=P_I-P_{ti}$. Άρα όσο πιο μεγάλη είναι η διατοιχωματική πίεση, τόσο πιο ευρύς θα είναι και ο φαρυγγικός αυλός. Όσο ελατώνεται η πίεση η στατική ενδοτικότητα του φάρυγγα μεγαλώνει σταθερά πράγμα που σημαίνει ότι όσο μικρότερος είναι ο φαρυγγικός αυλός τόσο πιο ευπαθής είναι σε πιο μεγάλη σύγκλιση των τοιχωμάτων του. Συνεπώς καθώς η πίεση μέσα στον αυλό γίνεται μικρότερη (πιο αρνητική) κατά τη διάρκεια της εισπνοής η ενδοτικότητα μεγαλώνει, έτσι ώστε ο αυλός στενεύει πιο πολύ με την συνεχόμενη πτώση της πίεσης. Αυτή η ιδιότητα του φάρυγγα καθορίζει την προοδευτική μείωση του φάρυγγα κάτω από δυναμικές καταστάσεις.

Στατικοί παράγοντες που επηρεάζουν την παθητική μηχανική φάρυγγα είναι οι δυνάμεις επιφανειακής τάσης που αυξάνουν την σύμπτωση των τοιχωμάτων κυρίως όταν το εύρος του αυλού είναι μικρό και η θέση του λαιμού που επηρεάζει το εύρος του φάρυγγα με την κάμψη να προκαλεί στένωση του αυλού ενώ με την έκταση να ευνοεί τη διεύρυνση. Επίσης, η θέση της κάτω γνάθου, που για παράδειγμα, όταν το στόμα είναι ανοικτό προκαλεί στένωση του αυλού, η έλξη από την τραχεία που με την αύξηση των πνευμονικών όγκων μετατοπίζεται μέσα στην θωρακική κοιλότητα και μειώνει την ενδοτικότητα του φάρυγγα και τέλος η βαρύτητα που στην θέση κατάκλισης και την αύξηση της δράσης της στο υπογνάθιο λίπος αυξάνει την πίεση και μειώνει τον αυλό του φάρυγγα. [65,66,67]

Σε φυσιολογικές συνθήκες η ρινική κοιλότητα είναι ένα σημείο που παρουσιάζει αρκετά μεγάλη αντίσταση στη ροή του αέρα και η ροή του είναι γενικά στροβιλώδης. Όταν υπάρχει ρινική απόφραξη η αντίσταση μεγαλώνει

μη γραμμικά με την εισπνευστική ροή έτσι ώστε η πιο μεγάλη εισπνευστική ροή να καταλήγει σε δυσανάλογα αρνητικότερη ρινοφαρυγγική πίεση. Έτσι η ρινική αντίσταση ασκεί σημαντική δράση στην ενδοαυλική πίεση άρα και στην διατοιχωματική πίεση του φάρυγγα.

Παρόμοιο φαινόμενο είναι δυνατό να παρατηρηθεί και στα κατώτερα τμήματα του φάρυγγα όταν υπάρχει ένα σημείο στένωσης που προκαλεί αύξηση της αντίστασης και μείωση της ενδοαυλικής πίεσης στα επόμενα τμήματα. Κατά τη ροή του αέρα μέσα από ένα σωλήνα (ή αυλό) δυο φυσικά φαινόμενα προκαλούν μείωση της ενδοαυλικής πίεσης. Πρώτον, η απώλεια δυναμικής ενέργειας για την υπερνίκηση των αντιστάσεων στην ροή (τριβή) και επομένως μείωση της πίεσης στον αυλό και δεύτερον η μετατροπή της στατικής ενέργειας σε κινητική ενέργεια όταν η ταχύτητα της ροής αυξάνει σε μείωση του μεγέθους του αυλού (Bernoulli effect). Αυτά τα φαινόμενα εξηγούν τη μείωση της φαρυγγικής ενδοαυλικής πίεσης κατά τη εισπνοή και επομένως την τάση του φάρυγγα να στενέψει. [68]

Όπως περιγράφηκε η ροή του αέρα από τη ρινική κοιλότητα έχει σημαντικό ρόλο στη μείωση της ενδοαυλικής πίεσης όταν υπάρχει εισπνευστική ροή. Αν υπάρξει όμως περιορισμός της ροής η ρινική κοιλότητα επειδή είναι σχετικά άκαμπτη δεν συμβάλλει στην περαιτέρω μείωση της πίεσης στον αυλό. Αντίθετα η προοδευτική στένωση του εύκαμπτου αυλού στο φάρυγγα οδηγεί σε μείωση της πίεσης στα κατώτατα τμήματα λόγω της απώλειας ενέργειας στο στενό τμήμα και αύξησης της κινητικής ενέργειας στα ανώτερα τμήματα της στένωσης ανεξάρτητα από τη μείωση της εισπνευστικής ροής. Άρα η γεωμετρία του φάρυγγα και οι σχέσεις μεταξύ των διάφορων τμημάτων παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της κατανομής της ενδοαυλικής πίεσης κατά μήκος του φάρυγγα.

Κατά την εισπνοή η μείωση της πίεσης σε κάθε σημείο επιδρά στην δυναμική ενδοτικότητα του σημείου αυτού. Η μείωση του αυλού αυξάνει την ταχύτητα της ροής με αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της πίεσης και μεγαλύτερη μείωση του αυλού σε ένα φαύλο κύκλο. Αυτή η ακολουθία γεγονότων είναι η δυναμική στένωση του φάρυγγα που παρατηρείται όταν οι φαρυγγικοί μύες είναι υποτονικοί. Η ενεργοποίηση των φαρυγγικών μυών μπορεί να αλλάξει τις μηχανικές ιδιότητες του χαλαρού φάρυγγα. Σε κάθε διατοιχωματική πίεση η δράση των μυών αυξάνει τον φαρυγγικό αυλό και

μειώνει την ενδοτικότητα του. Οι μύες που διαστέλλουν το φάρυγγα παρουσιάζουν φασική εισπνευστική δραστηριότητα μαζί με τονική εκπνευστική δραστηριότητα. Το αλκοόλ, η στέρηση ύπνου, η αναισθησία και τα ηρεμιστικά ή υπνωτικά φάρμακα μειώνουν τη δραστηριότητα των μυών [69,70]. Άλλοι παράγοντες που επιδρούν στους μύες είναι τα ιδιοδεκτικά μηχανικά ερεθίσματα, ο χημικός έλεγχος της αναπνοής και η έλευση του ύπνου.

Ιδιοδεκτικά ερεθίσματα από μηχανικούς υποδοχείς του θώρακα και των ανώτερων αεραγωγών επηρεάζουν τις κινητικές ώσεις για τους φαρυγγικούς μύες. Η αρνητική ενδοαυλική πίεση οδηγεί αντανακλαστικά σε αύξηση της νευρικής ώσης προς τους φαρυγγικούς μύες και μείωση της προς τους θωρακικούς εισπνευστικούς μύες ώστε να αυξηθεί η ενδοαυλική πίεση κάτω από το σημείο της απόφραξης των αεραγωγών. Αυτό το τοπικό αντανακλαστικό θεωρείται αμυντικός μηχανισμός για τη διατήρηση της βατότητας των ανώτερων αεραγωγών κατά τον ύπνο. [71,72] Η ενεργοποίηση των φαρυγγικών μυών αυξάνει σε καταστάσεις υπερκαπνίας ή υποξίας. Οι κινητικοί νευρώνες για τους ανώτερους αεραγωγούς φαίνεται να έχουν υψηλότερο ουδό CO₂ από τους νευρώνες για τους θωρακικούς μύες. Αυτό σημαίνει ότι κατά την αναπνοή οι ανώτεροι αεραγωγοί ενεργοποιούνται πιο πριν από τους θωρακικούς μύες. [73,74]

Με την έλευση του ύπνου η δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών μειώνεται και η αντίσταση φάρυγγα αυξάνεται λόγω της μείωσης της διαμέτρου του φαρυγγικού αυλού. Η φασική δραστηριότητα διατηρείται και η αύξηση της αντίστασης αποδίδεται στην απώλεια της τονικής δραστηριότητας. Το φαινόμενο αυτό γίνεται ακόμα πιο έντονο στον ύπνο REM (Rapid Eye Movement Sleep) όπου η τονική δραστηριότητα των μυών εξαφανίζεται. [75,76]

Αν και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο ύπνος προκαλεί μια μείωση της δραστηριότητας των φαρυγγικών μυών στα φυσιολογικά άτομα, σε άτομα που ροχαλίζουν και σε άτομα με άπνοια, δεν γνωρίζουμε αν η μείωση αυτή είναι ο βασικός μηχανισμός που οδηγεί σε άπνοια ή αν απλώς συμβαίνει σε έναν παθολογικά στενό φάρυγγα εκ των προτέρων. Είναι αυτή η μείωση της δράσης των μυών στους ασθενείς μεγαλύτερη από αυτή που συμβαίνει στα φυσιολογικά άτομα; Πως εξηγείται η απόφραξη του φάρυγγα όταν διατηρείται

η φασική δραστηριότητα των μυών ; Υπάρχουν δυο θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν την παθογένεια της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Η θεωρία της νευρομυικής βλάβης και η θεωρία της ανατομικής βλάβης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις μέχρι σήμερα για την ύπαρξη μια πρωτοπαθούς νευρολογικής ανωμαλίας σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια. Η απλή παρατήρηση δείχνει ότι οι νευρομυικές αλλαγές που συμβαίνουν με τον ύπνο είναι σημαντικές στους ασθενείς με ροχαλητό και άπνοια διότι ούτε το ροχαλητό ούτε η άπνοια παρατηρούνται στην εγρήγορση. Μελέτες ασθενών σε κατάσταση εγρήγορσης έχουν δείξει ότι η φαρυγγική αντίσταση στη ροή είναι μεγαλύτερη [77], ενώ ο αυλός του φάρυγγα μικρότερος από το φυσιολογικό [78]. Αυτές οι διαφορές υπάρχουν ανεξάρτητα από την ύπαρξη των αντισταθμιστικών νευρικών μηχανισμών που αυξάνουν τη δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός σε επίπεδα μεγαλύτερα του φυσιολογικού.

Η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού στην εγρήγορση είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς από ότι είναι σε φυσιολογικά άτομα [79]. Αυτό σημαίνει ότι στην εγρήγορση τα νευρομυικά αντανακλαστικά παίζουν ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο. Η απώλεια της δράσης αυτής με τον ύπνο οδηγεί σε στένωση του αυλού του φάρυγγα που επιδεινώνεται με τον ύπνο καθώς μειώνεται η αυλική πίεση. Αν η νευρομυική δραστηριότητα κατά τον ύπνο είναι παθολογικά μειωμένη στους ασθενείς με υπνική άπνοια ή αν η μείωση που παρατηρείται είναι η φυσιολογικώς αναμενόμενη παραμένει ένα θέμα.

Ακόμα και αν δεν υπάρχει βασική ανωμαλία του νευρικού έλεγχου των φαρυγγικών μυών κατά τον ύπνο σε ασθενείς υπάρχουν ενδείξεις ότι με την εξέλιξη της νόσου μπορεί η καταστροφή του ύπνου να προκαλεί μείωση της απάντησης του γενειογλωσσικού μυός στα υπερκαπνικά ερεθίσματα [80]. Η αστάθεια επίσης του κεντρικού έλεγχου μπορεί να επηρεάζει το συγχρονισμό της δράσης των φαρυγγικών μυών σε σχέση με το διάφραγμα. Επομένως σύμφωνα με τη νευρομυική θεωρία οι διαταραχές της λειτουργίας των διαφόρων αντανακλαστικών και του χρονισμού της δραστηριότητας των φαρυγγικών μυών σε σχέση με τη δραστηριότητα του διαφράγματος μπορεί να οδηγούν σε απόφραξη του φάρυγγα. Η φυσιολογική απώλεια των παραπάνω αντανακλαστικών με τον ύπνο οδηγεί σε αύξηση της αντίστασης στους ανώτερους αεραγωγούς.

Σύμφωνα με την ανατομική θεωρία η απόφραξη μπορεί να συμβεί μόνο όταν συνυπάρχει μόνιμη μείωση του εύρους του αυλού του φάρυγγα παράλληλα με τη φυσιολογική απώλεια των παραπάνω αντανεκλαστικών κατά τον ύπνο. Η παρατήρηση ότι η παχυσαρκία, η διόγκωση των αμυγδαλών και οι ανωμαλίες του προσωπικού κρανίου οδηγούν σε αποφρακτική άπνοια καθώς και ότι η απώλεια βάρους, η αμυγδαλεκτομή και η χειρουργική διόρθωση των ανωμαλιών βελτιώνουν την άπνοια στηρίζουν την ανατομική θεωρία. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται επίσης από την παρατήρηση ότι ο στοματοφάρυγγας των ασθενών είναι μικρότερος από αυτόν σε φυσιολογικά άτομα ίδιας ηλικίας, βάρους και φύλου [81,82,83,84,85]. Ο ύπνος μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του φάρυγγα σε άτομα με ήδη μειωμένο αυλό.

Ο μηχανισμός που η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει στην άπνοια δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Πιθανά η παχυσαρκία αλλάζει τις μηχανικές ιδιότητες του φάρυγγα και τον κάνει πιο ευάλωτο στην σύμπτωση. Επίσης θεωρείται σημαντική η συσσώρευση του λίπους στον τράχηλο, ενώ η περίμετρος του λαιμού έχει αποδειχτεί ότι είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης της παρουσίας του συνδρόμου της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Συχνά όμως συνυπάρχουν με την παχυσαρκία και ήπιες ανωμαλίες του κρανίου με πιο συχνή την οπισθογναθία.

Το σύστημα έλεγχου των φαρυγγικών μυών έχει δυο τρόπους απάντησης σε περιπτώσεις στένωσης ή απόφραξης των αεραγωγών όταν συνυπάρχει κάποια ανατομική ανωμαλία. Πρώτον, μέσω των ιδιοδεκτικών αντανεκλαστικών [86] μπορεί να ελέγχει την αρνητική ενδοθωρακική πίεση, τη σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων και την απουσία της φυσιολογικής αύξησης του πνευμονικού όγκου κατά την εισπνοή. Δεύτερον, η άλλη γραμμή άμυνας του συστήματος έλεγχου είναι τα χημικά ερεθίσματα προς τους περιφερικούς και κεντρικούς χημειουποδοχείς της αναπνοής [87].

Τελικά, ίσως η παθογένεια της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο είναι ξεχωριστή για κάθε ασθενή και σε κάθε περίπτωση μπορεί να συμβάλλουν περισσότεροι από έναν παράγοντες. [88]

Κεφάλαιο 4. Ιστορία της υπνικής άπνοιας στα παιδιά

Ο Charles Dickens ήταν ίσως ο πρώτος που περιέγραψε τα χαρακτηριστικά της άπνοιας στον ύπνο στο δικό του διάσημο αφήγημα: Τα μεταθανάτια έγγραφα της Pickwick Club [89]. Ο Joe, το χοντρό αγόρι ροχάλιζε βαριά, έπεφτε συνεχώς για ύπνο και φαινόταν ότι είχε αργή αντίληψη. Το 1889, ο William Hill [90] αναγνώρισε τα συμπτώματα του συνδρόμου, περιγράφοντας ένα ανόητο παιδί που μοιάζει τεμπέλικο, το οποίο συχνά υποφέρει από πονοκεφάλους στο σχολείο, αναπνέει από το στόμα του, αντί από τη μύτη, ροχαλίζει και είναι ανήσυχος τη νύχτα. Υπέθεσε ότι η διανοητική του υστέρηση ήταν δευτεροπαθής λόγω κάποιας παρεμπόδισης της εγκεφαλικής λειτουργίας και δεν οφειλόταν σε κόφωση. Ο Hill βρήκε επίσης ότι η αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή ήταν χρήσιμη σε αυτά τα παιδιά. Το 1965, οι Menashe et al., [91] περιέγραψαν δύο παιδιά με *cor pulmonale* και άλλα τυπικά συμπτώματα του ΣΑΑΥ, δευτερευόντως δημιουργούμενα από τη χρόνια απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού που δημιουργείται από την υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων και υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή.

Την ίδια χρονιά ο Noonan [92] παρουσίασε δύο παιδιά με υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς, μεγάλη υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων και εισπνευστικό συριγμό. Η ακτινοθεραπεία του ρινοφάρυγγα έκανε τον υπερτροφικό ιστό να υποχωρήσει και έτσι η καρδιοπνευμονική λειτουργία επέστρεψε στο φυσιολογικό. Ο Noonan ανέφερε ότι το "*Cor pulmonale* με υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων" φαίνεται να αποτελεί έγκυρη αλλά σπάνια ιατρική ένδειξη για αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή. Ακόμα τον ίδιο χρόνο, οι Cox et al., [93] περιέγραψαν ένα παιδί με τυπικά συμπτώματα ΣΑΑΥ και *Cor pulmonale*, που είχαν ως αιτία τη λαρυγγομαλακία, με κλινική βελτίωση μετά από τραχειοτομία. Όλοι οι συγγραφείς είδαν τη σχέση μεταξύ της θορυβώδους αναπνοής, της υπνηλίας και των καρδιακών αλλαγών. Το 1967 οι Levy et al., [94] περιέγραψαν ότι τα συμπτώματα της αναπνευστικής απόφραξης μπορούσαν να ανακουφιστούν με την τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα.

Οι πρώτες συνεχείς πολυκαταγραφικές νυχτερινές εγγραφές ενήλικων ασθενών που έπασχαν από το σύνδρομο Pickwickian έγιναν από τους Jung και Kuhlo το 1965 [95]. Το σύνδρομο Pickwickian ονομάστηκε έτσι μετά από την αφήγηση του Dickens, λόγω των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων του παχύσαρκου παιδιού Joe στο Pickwick Club [89]. Το παιδί περιγραφόταν να έχει συχνά ημερήσια επεισόδια αυθόρμητου ύπνου με άπνοια, κυψελιδικό υποαερισμό με υπερκαπνία και παχυσαρκία [95]. Οι Jung και Kuhlo έδειξαν ότι η εμφάνιση άπνοιας είναι ένα διαγνωστικό χαρακτηριστικό που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου, και μπορεί να συμβεί πριν από την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, έτσι ώστε το άτομο με σύνδρομο Pickwickian θα έπρεπε να έχει κάποια κεντρική διαταραχή της αναπνοής και διέγερση, όπως φαινόταν από τις εγγραφές CO₂ και τις εγγραφές των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων των υπό εξέταση ατόμων.

Ένα περαιτέρω βήμα προς τη σύγχρονη έννοια του ΣΑΑΥ έκαναν οι Gastaut et al., [96] το 1966 και κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι η απώλεια νυκτερινού ύπνου ήταν υπεύθυνη για την ημερήσια υπνηλία. Η ημερήσια υπνηλία αποδείχτηκε ότι δεν ήταν συνέπεια της υποξίας όπως είχε προηγουμένως θεωρηθεί. Η πολυκαταγραφική νυχτερινή παρακολούθηση του ύπνου έδειξε έντονη διαταραχή στην αρχιτεκτονική του ύπνου με αφυπνίσεις κατά τον τερματισμό των άπνοιων και επάνοδο του κορεσμού οξυγόνου του αρτηριακού αίματος μετά την αποκατάσταση της αναπνοής σε έναν υπέρβαρο άνδρα.

Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1973 σε ενήλικες [97] και το 1976 στα παιδιά [98], σε ένα πρωτοποριακό άρθρο σχετικά με την κατάσταση αυτή στον παιδιατρικό πληθυσμό μετά από μελέτη 8 παιδιών.

Κεφάλαιο 5. Αίτια διόγκωσης φαρυγγικής και παρίσθμιων αμυγδαλών

5.1 Στοιχεία ανατομίας δακτυλίου του Waldeyer

Σε κάποια σημεία του φάρυγγα παρουσιάζεται αυξημένη συγκέντρωση λεμφοεπιθηλιακού ιστού. Οι συγκεντρώσεις αυτές λεμφοεπιθηλιακού ιστού ονομάζονται αμυγδαλές. Ο λεμφικός ιστός του φάρυγγα έχει μια δακτυλιοειδή νοητή διάταξη και λέγεται λεμφικός δακτύλιος του Waldeyer. Οι αμυγδαλές είναι η φαρυγγική, η γλωσσική, η σαλπιγγική και οι παρίσθμιες. Τέλος υπάρχουν και οι πλάγιες δέσμες. Η φαρυγγική αμυγδαλή βρίσκεται στην κορυφή του ρινοφάρυγγα μέσα στο βόθρο του Rosenmuller. Χαρακτηριστικό της φαρυγγικής αμυγδαλής, είναι ότι απουσιάζουν οι γνήσιες κρύπτες. Το επιθήλιο της είναι βασικά κροσσωτό. [99]

Οι παρίσθμιες αμυγδαλές είναι δύο και βρίσκονται η καθεμία στον αμυγδαλικό βόθρο. Ο άνω πόλος της κάθε αμυγδαλής λέγεται υπεραμυγδαλικός βόθρος. Οι παρίσθμιες αμυγδαλές έχουν ένα περίβλημα από συνδετικό ιστό που λέγεται αμυγδαλική κάψα και έχει προσεκβολές μέσα στον ιστό των αμυγδαλών. Έτσι δημιουργούνται οι αμυγδαλικές κρύπτες. Οι κρύπτες συνήθως είναι 10-20 συνολικά και αυξάνουν πάρα πολύ την επιφάνεια του επιθηλίου. Ο χώρος ανάμεσα στις πε]ροσεκβολές του συνδετικού ιστού και του βλεννογόνου των κρυπτών έχει πολλούς λεμφοβλάστες, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα καθώς και λεμφοκύτταρα. [100]

Κοντά στις αμυγδαλικές κρύπτες βρίσκονται τα βλαστικά κέντρα και περιέχουν Β λεμφοκύτταρα. Αυτά τα Β λεμφοκύτταρα πιστεύεται ότι έρχονται σε αρχική επαφή με τα αντιγόνα που υπάρχουν στο στόμα. [101]

5.2 Στοιχεία φυσιολογίας δακτυλίου του Waldeyer

Μέχρι και την εποχή μας η πλήρης λειτουργία του δακτυλίου του Waldeyer δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Επικρατεί η άποψη πως αυτός ο λεμφικός ιστός είναι μια πρώτη γραμμή άμυνας έναντι επιβλαβών μικροοργανισμών λόγω του γεγονότος πως εμφανίζει αντιγονική δραστηριότητα, αλλά κάποιοι ερευνητές δεν συμφωνούν πλήρως με αυτήν την άποψη. Οι αμυγδαλές φαίνεται πως έχουν αμυντική λειτουργία ειδικά στα πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού μιας και έχει αποδειχτεί η ύπαρξη αντισωμάτων στο παρέγχυμα και το επιθήλιο των κρυπτών. Στις αμυγδαλές υπάρχουν Β και Τ λεμφοκύτταρα, καθώς επίσης και πλασματοκύτταρα. Τα Β λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα σχηματίζουν αντισώματα και σε αυτά οφείλεται η χημική ανοσία ενώ στα Τ λεμφοκύτταρα οφείλεται η κυτταρική ανοσία [101]. Έχει παρατηρηθεί πως η λειτουργία άμυνας του λεμφικού δακτυλίου ελαττώνεται σε χρόνιες φλεγμονές. Το γεγονός πως κάποιοι ερευνητές αμφισβητούν την αμυντική συνεισφορά του λεμφικού ιστού είναι πως δεν υπάρχει αύξηση των αναπνευστικών λοιμώξεων μετά την αμυγδαλεκτομή και/ή αδενотоμή [99].

5.3 Υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής

Η υπερτροφία της φαρυγγικής αμυγδαλής ή αλλιώς των αδеноειδών εκβλαστήσεων συμβαίνει πολύ συχνά στα μικρά παιδιά και κυρίως στην ηλικία 3-6 ετών. Σε πολλές περιπτώσεις καθώς το παιδί μεγαλώνει, οι αδеноειδείς εκβλαστήσεις τείνουν να ατροφούν και η υπερτροφία υποστρέφεται. Επικρατεί η άποψη πως για αυτήν την υπερτροφία στα παιδιά, ευθύνονται η αντίδραση του λεμφικού ιστού σε συχνές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ή ότι συμβαίνει στα πλαίσια μιας γενικής υπερτροφίας του λεμφικού ιστού. Η υπερτροφία των αδеноειδών εκβλαστήσεων είναι πολύ συχνή αιτία ροχαλητού και ΣΑΑΥ στα παιδιά και συχνά ευθύνεται και για την πρόκληση εκκριτικής ωτίτιδας. Βασικό στοιχείο για την παθογένεση του ΣΑΑΥ στα παιδιά δεν είναι μόνο το μέγεθος των αδеноειδών εκβλαστήσεων, αλλά η σχέση του μεγέθους

αυτού με τον ρινοφάρυγγα. Η σχέση αυτή μας ενημερώνει εάν υπάρχει απόφραξη του οπισθορινικού αεραγωγού. [100]

5.4 Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών

Η υπερτροφική διόγκωση των παρίσθμιων αμυγδαλών μπορεί να συμβεί επίσης στην παιδική ηλικία και είναι πιθανό να κρατήσει λίγο περισσότερο από την υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων μέχρι και την πρώιμη εφηβική ηλικία. Μετά την εφηβία το μέγεθος των υπερτροφικών παρίσθμιων αμυγδαλών υποχωρεί συνήθως. Ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονώδη, ορμονικά ή κληρονομικά αίτια. Η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών μπορεί να προκαλέσει μηχανική απόφραξη του ισθμού του φάρυγγα και έτσι να δυσκολευτεί η αναπνοή και ίσως και η σίτιση του παιδιού σε πιο σοβαρές περιπτώσεις.[102]

Κεφάλαιο 6. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΑΑΥ

6.1 Λεμφικός ιστός του φάρυγγα

Η λειτουργία του λεμφικού ιστού του φάρυγγα είναι να συμμετέχει στη δημιουργία ανοσολογικών αντιδράσεων απέναντι σε συγκεκριμένα αντιγόνα με το σχηματισμό κυττάρων πλάσματος που παράγουν ανοσοσφαιρίνες (IgA, IgG και IgM). Αυτός ο ενεργός ανοσολογικός καταρράκτης οδηγεί σε φυσιολογική υπερπλασία του λεμφικού ιστού στην παιδική ηλικία [103]. Η υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων είναι ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΑΑΥ στα παιδιά [104,105]. Το μέγεθος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών αυξάνεται από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των δώδεκα ετών, με τη μεγαλύτερη υπερτροφία να παρουσιάζεται στην ηλικία 5-6 ετών [105]. Στη διάρκεια των πρώτων οκτώ ετών της ζωής, ο φαρυγγικός λεμφικός ιστός είναι πιθανό να εκτεθεί σε ερεθίσματα που διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό [106]. Για το λόγο αυτό, το παιδιατρικό ΣΑΑΥ είναι συνηθέστερο κατά τη διάρκεια των προσχολικών και των πρώιμων σχολικών ετών [107]. Αν και η ρινική αντίσταση μειώνεται από την ηλικία των 9 έως την ηλικία των 13 ετών, υπάρχει μια παροδική προεφηβική αύξηση της αντίστασης, ένα φαινόμενο που πιθανώς οφείλεται σε ορμονικές μεταβολές [108].

Πολλοί περιβαλλοντικοί και ιατρικοί παράγοντες μπορεί να ερεθίσουν και να προκαλέσουν υπερτροφία του λεμφικού ιστού, π.χ. το παθητικό κάπνισμα [109], η εποχιακή μεταβλητότητα [110], η ατοπία και η αλλεργική ρινίτιδα [111] και το άσθμα [112]. Επιπρόσθετα, η μόλυνση από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, οι μολύνσεις των παραρρίνιων κόλπων και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού μπορεί να προδιαθέτουν τα παιδιά σε υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών [113,114,115].

Η υπερτροφία της γλωσσικής αμυγδαλής μπορεί να βρεθεί σε παιδιά με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο με ή χωρίς συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως η παχυσαρκία και αρκετές κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.

Η παχυσαρκία και η τρισωμία 21 έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την αποτυχία της χειρουργικής θεραπείας του ΣΑΑΥ με αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή και ένας λόγος αποτυχίας μπορεί να είναι η αποτυχία διάγνωσης υπερτροφίας της γλωσσικής αμυγδαλής [116].

6.2 Κρανιοπροσωπική μορφολογία

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, οι οδοντικές δυσμορφίες και τα κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά των παιδιών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, φαίνεται ότι διαφέρουν από εκείνα των φυσιολογικών παιδιών. Μια σουηδική μελέτη εξέτασε μια ομάδα κοριτσιών ηλικίας 4 ετών. Τα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είχαν μικρότερη γωνία βάσης κρανίου και μικρότερη αναλογία οπισθίου / πρόσθιου συνολικού ύψους προσώπου. Είχαν επίσης στενή γνάθο, μια θολωτή υπερώα, μια μικρότερη κάτω οδοντοστοιχία και ανομοιομορφίες σύγκλεισης των πλευρικών οδόντων. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ με αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή φάνηκε να μειώνει την κλίση της κάτω γνάθου αλλά η στενή κάτω γνάθος φάνηκε να επιμένει [117,118,119,120]. Μια μελέτη στη Φινλανδία σε παιδιά με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο έδειξε αποκλίσεις στην οδοντική σύγκλειση σε σύγκριση με τα φυσιολογικά παιδιά [121].

6.3 Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες

Τα παιδιά με πολλές αναπτυξιακές ανωμαλίες του κρανίου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [122]. Δομικές και λειτουργικές μεταβολές που υπάρχουν στον ανώτερο αεραγωγό των νεογνών με χειλεοσχιστία και / ή υπερωιοσχιστία προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο για αναπνευστική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά αυτά [123]. Στα μεγαλύτερα παιδιά με χειλεοσχιστία ή / και δυσμορφίες της υπερώας και μορφολογικές ανωμαλίες της άνω γνάθου και κάτω γνάθου, έχουν ως αποτέλεσμα έναν μικρό ρινοφαρυγγικό αυλό, οποίος αποτελεί σοβαρό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαταραχών της αναπνοής στον

ύπνο. Ο κίνδυνος επιδεινώνεται από τις διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις για τη διόρθωση των δομικών ανωμαλιών που μπορεί να μειώσουν περαιτέρω τις διαστάσεις του ανώτερου αεραγωγού [124].

Στα παιδιά με τρισωμία 21 οι κίνδυνος για την ανάπτυξη διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο προκύπτουν από τη γενικευμένη υποτονία και πρόπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα, που συμβαίνουν, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index - BMI) και τη μακρογλωσσία [125]. Ο υψηλός επιπολασμός των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε παιδιά με σύνδρομο Beckwith Wiedermann είναι πολυπαραγοντικός και όχι μόνο το αποτέλεσμα της μακρογλωσσίας [126]. Νεαροί ασθενείς με αχονδροπλασία μπορεί να υποφέρουν από αποφράξη του αεραγωγού και ΣΑΑΥ [127]. Επιπλέον, σύνδρομα που σχετίζονται με υποπλασία του μέσου προσώπου (Treacher Collins, Σύνδρομο Crouzon, Apert και Pfeiffer) και μικρότερο μέγεθος της κάτω γνάθου (Pierre Robin και Σύνδρομο Marfan) προδιαθέτουν για την ανάπτυξη διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [128,129,130].

6.4 Παχυσαρκία

Είναι ανησυχητικό το γεγονός ότι το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία γίνονται όλο και πιο συνηθισμένα στα παιδιά και τους εφήβους σε πολλές αναπτυγμένες χώρες [131]. Έρευνα έδειξε ότι τις τελευταίες δεκαετίες η επικράτηση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί μεταξύ των εφήβων, ιδιαίτερα στα αγόρια [132]. Η παχυσαρκία είναι ένας καλά αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για διαταραχές αναπνοής στον ύπνο στους ενήλικες [133], αλλά έχει επίσης προταθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον παιδιατρικό πληθυσμό [134,135,136]. Ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία προδιαθέτει σε διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο μπορεί να είναι η υπερφόρτωση του ανώτερου αεραγωγού και των αναπνευστικών μυών που προκαλούν τροποποίηση της μορφολογίας και της λειτουργικότητας των μυών και αλλαγές στην αναπνευστική λειτουργία [137]. Η ηλικία και η εθνικότητα τροποποιούν τον αντίκτυπο του έχει η παχυσαρκία στις διαταραχές της

αναπνοής στον ύπνο. Στα μεγαλύτερα παιδιά υπάρχει μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους και διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε σύγκριση με τα μικρότερα παιδιά. Όσον αφορά την εθνικότητα, η ανωτέρω συσχέτιση φαίνεται ότι είναι πιο συχνή μεταξύ των παιδιών Αφροαμερικανικής και Ασιατικής καταγωγής [137]. Τα παιδιά με μεγάλη περίμετρο λαιμού έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [138].

6.5 Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Πολλές ιατρικές καταστάσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Τα παιδιά με άσθμα έχουν δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο σε σχέση με εκείνα που δεν έχουν άσθμα. Η σχέση μεταξύ άσθματος και διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο φαίνεται να είναι εμφανής από άποψη φυσιολογίας [139]. Συχνά η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού συμβαίνει στο επίπεδο της μύτης. Συχνές αιτίες ρινικής απόφραξης είναι η αλλεργική ρινίτιδα, η σκολίωση του ρινικού διαφράγματος, η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και η ρινοφαρυγγική στένωση. Όλες οι παραπάνω αιτίες ρινικής απόφραξης μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [140]. Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση πιστεύεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [141].

Σε νευρομυϊκές παθήσεις, όπως η μυϊκή δυστροφία Duchenne και η συγγενής μυοπάθεια, η αδυναμία των αναονευστικών μυών μπορεί να οδηγήσει σε κυψελιδικό υποαερισμό, μειωμένη ανταλλαγή αερίων και τελικά σε διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο [142]. Τα παιδιά με εγκεφαλική παράλυση (Cental Paralysis - CP) έχουν περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε σύγκριση με τα φυσιολογικά αναπτυσσόμενα παιδιά. Είναι ενδιαφέρον, τα προβλήματα ύπνου που παρουσιάζουν τα παιδιά με εγκεφαλική παράλυση περιλαμβάνουν αϋπνία και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τα φαινόμενα αυτά παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στα παιδιά με

εγκεφαλική παράλυση, σε σχέση με τα φυσιολογικά παιδιά [143]. Η λαρυγγομαλακία στα μικρά παιδιά επίσης αυξάνει τον κίνδυνο για διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [140]. Επιπλέον, το ιστορικό προωρότητας [144] σχετίζεται με διαταραχές της αναπνοής. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο που παρουσιάζονται στη νεαρή ηλικία και του παθητικού καπνίσματος (δηλαδή το γονικό κάπνισμα) και συστήθηκε διακοπή του καπνίσματος στους κηδεμόνες των παιδιών αυτών [145]. Επιπλέον, το θετικό οικογενειακό ιστορικό διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιαστεί η ίδια κατάσταση στα παιδιά. Αυτή η οικογενής τάση υποδηλώνει ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ΣΑΑΥ και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [146].

Κεφάλαιο 7. Επιδημιολογία ΣΑΑΥ

Στα παιδιά το ΣΑΑΥ μπορεί να παρουσιαστεί σε κάθε ηλικία από τα νεογνά έως και τους νεαρούς εφήβους. Θεωρείται ότι είναι πιο συχνό στην ηλικία των 3-6 ετών. Σε αυτήν την ηλικία οι παρίσθμιες αμυγδαλές και η φαρυγγική αμυγδαλή είναι πιο μεγάλες σε μέγεθος σε σύγκριση με τη διάμετρο του ανώτερου αεραγωγού [147]. Τόσο το ΣΑΑΥ, όσο και το πρωτοπαθές ροχαλητό οφείλονται στην μεγάλη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού.

7.1 Συχνότητα ροχαλητού

Σε ότι αφορά το ροχαλητό έχουν γίνει διάφορες μελέτες σε διάφορα μέρη του κόσμου, οι πιο πολλές εξ' αυτών χρησιμοποίησαν δεδομένα από ερωτηματολόγια που απαντήθηκαν από γονείς. Σε παιδιά διαφόρων ηλικιών, η συχνότητα του ροχαλητού είναι από 2,4% έως 34,5% [148]. Στην περιοχή της Θεσσαλίας μία έρευνα σε 3680 παιδιά έδειξε ότι το ροχαλητό παρουσιαζόταν στο 4,2% των παιδιών [149].

Τα ευρήματα των διαφόρων ερευνών δεν παρουσιάζουν ομοιογένεια που οφείλεται και στην υποκειμενική εκτίμηση των συμπτωμάτων από τον γονέα. Μια μετά-ανάλυση όλων των μελετών αποκάλυψε πως η μέση συχνότητα εμφάνισης του καθημερινού ροχαλητού στα παιδιά είναι 7,45% [148]. Τα περισσότερα παιδιά με ροχαλητό δεν παρουσιάζουν ΣΑΑΥ. Τα πιο μικρά παιδιά στην προσχολική ηλικία είναι πιο πιθανό να ροχαλίζουν σε σχέση με τα πιο μεγάλα παιδιά σχολικής ηλικίας [150,151]. Μετά από κάποια ηλικία ωστόσο η συχνότητα του ροχαλητού αυξάνεται και γενικά η συχνότητα του ροχαλητού σε εφήβους και ενήλικες είναι πιο μεγάλη από αυτή των παιδιών προεφηβικής ηλικίας [152].

7.2 Συχνότητα ΣΑΑΥ

Καθημερινό ροχαλητό εμφανίζει το 83-100% των παιδιών με ΣΑΑΥ [153] και με βάση τα προηγούμενα μπορεί να υπολογιστεί κατά προσέγγιση η μέγιστη συχνότητα του ΣΑΑΥ. Οι περισσότερες μελέτες έχουν καταγράψει παραπλήσια συχνότητα του ΣΑΑΥ, περίπου 2% (0,7-2,9%) [148]. Με βάση μια μελέτη που έγινε στη Θεσσαλία μπορούμε να πούμε ότι η συχνότητα του ΣΑΑΥ (AHI > 5 επεισόδια/ώρα) στα παιδιά της χώρας μας είναι 4,3% [149]. Ωστόσο στις εργασίες αυτές, ο αριθμός των παιδιών που μελετήθηκαν με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ήταν μικρός και τα παιδιά αυτά ήταν μικρό ποσοστό από το συνολικό δείγμα ατόμων με ροχαλητό. Συνυπολογίζοντας και την απουσία ομοφωνίας για το εύρος των φυσιολογικών ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου [154], προκύπτει το συμπέρασμα ότι η πραγματική συχνότητα του ΣΑΑΥ δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί με ακρίβεια.

7.3 Επίδραση του φύλου στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Στα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα φύλα [151,155,156] σε αντίθεση με τους ενήλικες, όπου το ΣΑΑΥ είναι πιο συχνό στο αντρικό φύλο [157]. Ο μεγάλος ρόλος του μεγέθους των παρίσθμιων αμυγδαλών και της φαρυγγικής αμυγδαλής στη δημιουργία του ΣΑΑΥ στα παιδιά καθώς και η μικρότερη επιρροή των ορμονών του φύλου στην προεφηβική ηλικία εξηγούν το φαινόμενο αυτό.

7.4 Επίδραση της φυλής στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Συγκριτικά με τους Καυκάσιους το ΣΑΑΥ είναι πιο συχνό σε παιδιά με αφροαμερικανικές ρίζες [148,158,159]. Είναι επίσης 3-5 φορές συχνότερο σε παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα [159]. Κάποιες αναφορές γονέων έδειξαν ότι τα παιδιά με ισπανική καταγωγή πάσχουν συχνότερα από ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τα λευκά παιδιά [160].

7.5 Επίδραση της παχυσαρκίας στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ

Αδιαμφισβήτητα το αυξημένο σωματικό βάρος είναι βασικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΑΑΥ, όπως προαναφέρθηκε [156]. Ωστόσο τα πιο πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν φυσιολογικό ή και σε κάποιες περιπτώσεις ελαττωμένο βάρος που σε κάποιες περιπτώσεις αυξάνεται μετά από επιτυχή θεραπεία του συνδρόμου [161].

Κεφάλαιο 8. Συνέπειες του ΣΑΑΥ στα παιδιά

Το ΣΑΑΥ μπορεί μακροπρόθεσμα να προκαλέσει έντονες επιπλοκές στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς και την ανάπτυξη και το μεταβολισμό των πασχόντων παιδιών που έχουν ως απόρροια την ελαττωμένη ποιότητα ζωής [162]. Γενικά στη σημερινή εποχή αυτές οι επιπλοκές δεν εμφανίζονται πολύ συχνά και ο κύριος λόγος είναι ότι σε πολλές περιπτώσεις συμβαίνει έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του συνδρόμου.

8.1 Μειωμένη ανάπτυξη

Έρευνες δείχνουν πως περίπου το 25% των παιδιών με ΣΑΑΥ δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική θρέψη [163]. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της σωματικής ανάπτυξης μετά από αμυγδαλακτομή ή/και αδενοτομή [164,165]. Οι μηχανισμοί που έχουν θεωρηθεί υπεύθυνοι για την μειωμένη ανάπτυξη σε αυτά τα παιδιά είναι η δυσκαταποσία και η ανορεξία που προαναφέρθηκαν [166], η ελαττωμένη έκκριση αυξητικής ορμόνης κατά τον νυχτερινό ύπνο και τα ελαττωμένα επίπεδα IGF-I [165,167]. Άλλος μηχανισμός που έχει αμφισβητηθεί από πολλούς είναι η μεγάλη μεταβολική ενέργεια που χρειάζεται κατά την αναπνοή λόγω της αυξημένης αναπνευστικής αντίστασης [168]. Αξιοσημείωτο είναι πως σε παιδιά με ΣΑΑΥ τα επίπεδα του IGF-I στο αίμα έχει βρεθεί πως είναι μειωμένα και επανέρχονται στα κανονικά επίπεδα μετά από επιτυχή θεραπεία του ΣΑΑΥ [165].

8.2 Διανοητικές διαταραχές

Υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν την ύπαρξη δυσκολιών μάθησης σε παιδιά με ΣΑΑΥ, όπως και διαταραχές της συμπεριφοράς, όπως υπερκινητικότητα, ανησυχία και επιθετική συμπεριφορά [169]. Οι πιο πολλές

από αυτές τις μελέτες έγιναν με τη λήψη ιστορικού από τους κηδεμόνες των παιδιών. Οι ενήλικοι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν συχνά υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι η ημερήσια υπνηλία εμφανίζεται πιο σπάνια στα παιδιά με ΣΑΑΥ με μία κάπως πιο αυξημένη συχνότητα στα υπέρβαρα παιδιά και σε αυτά άνω των 5 ετών [155,170]. Το γεγονός ότι η ημερήσια υπνηλία παρατηρείται πιο σπάνια στα παιδιά πρέπει να οφείλεται στο γεγονός ότι τα παιδιά αφυπνίζονται πιο σπάνια στον ύπνο σε σχέση με τους ενήλικες [171]. Έτσι η αρχιτεκτονική του ύπνου διατηρείται και η ημερήσια υπνηλία είναι σαφώς μειωμένη [172].

Μια μελέτη προσπάθησε να εκτιμήσει με αντικειμενικό τρόπο την επίδραση του ΣΑΑΥ στη διανοητική λειτουργία των παιδιών, καθώς και στη συμπεριφορά τους [173]. Σε αυτή τη μελέτη μαθητές της πρώτης δημοτικού που ανήκαν στο 10% με τις χαμηλότερες επιδόσεις υποβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου. Το 18% εξ αυτών έπασχε τελικά από ΣΑΑΥ. Όσα παιδιά έλαβαν θεραπεία για το ΣΑΑΥ, παρουσίασαν βελτίωση στην επίδοσή τους στο επόμενο έτος, ενώ όσα από τα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν έλαβαν θεραπεία δεν εμφάνισαν καμία μεταβολή στην επίδοσή τους. Όσο πιο βαρύ είναι το ΣΑΑΥ τόσο χειρότερη μνήμη και ικανότητα μάθησης παρουσιάζουν τα παιδιά [174]. Υπό διερεύνηση είναι αν το ΣΑΑΥ έχει άμεση αρνητική επίδραση στην ικανότητα μάθησης ή αν η μειωμένη ικανότητα μάθησης είναι δευτεροπαθής, δηλαδή οφείλεται στις διαταραχές συμπεριφοράς.

Ο μηχανισμός στον οποίο οφείλεται η εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα παιδιά με ΣΑΑΥ δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά σίγουρα ενοχοποιούνται οι αφυπνίσεις με συνακόλουθη διάσπαση της αρχιτεκτονικής του ύπνου, η υποξία κατά τον ύπνο, καθώς και ο κυψελιδικός υποαερισμός με τη συνακόλουθη υπερκαπνία [175,176]. Τα ανωτέρω φαίνεται να προκαλούν διαταραχές στη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού που έχουν ως συνέπεια διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών [175,177]. Κάποιοι πιστεύουν πως ίσως να δημιουργούν μείωση των νευρικών κυττάρων [178]. Σημαντικό είναι τέλος να αναφέρουμε πως δεν εμφανίζουν όλα τα παιδιά με ΣΑΑΥ νευροαναπτυξιακές διαταραχές, γεγονός που σημαίνει ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν ρόλο στη ανάπτυξη αυτών των διαταραχών.

8.3 Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Το ΣΑΑΥ συσχετίζεται με πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο καθώς και στη δημιουργία έντονα αρνητικών πιέσεων. Τα ανωτέρω μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές του μεταβολισμού ή φλεγμονή. Το οξειδωτικό στρες και ο υψηλός τόνος του συμπαθητικού είναι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες. Τα άτομα που πάσχουν από μακροχρόνιο ΣΑΑΥ βρίσκονται σε κίνδυνο να παρουσιάσουν πνευμονική καρδιά και πνευμονική υπέρταση. Τώρα πλέον το ΣΑΑΥ αντιμετωπίζεται γρήγορα και δεν παρατηρούνται συχνά καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως συνέβαινε παλαιότερα.

8.4 Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Το ΣΑΑΥ στους ενήλικες σχετίζεται με την ανάπτυξη υπέρτασης [179]. Μια μετα-ανάλυση παιδιατρικών μελετών έδειξε πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και αρτηριακής πίεσης [180]. Ίσως να υπάρχει μια τάση για πιο μεγάλη διαστολική πίεση που εξαρτάται από τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.

Ο Tai και οι συνεργάτες του [181] βρήκαν δυσλειτουργία στην κίνηση του τοιχώματος της καρδιάς στο 45% και μειωμένο κλάσμα εξώθησης δεξιάς κοιλίας στο 37% παιδιών πασχόντων από ΣΑΑΥ. Μόλις ένα 7% είχε σημεία πνευμονικής υπέρτασης, ενώ όλα τα παιδιά βελτιώθηκαν μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Το ΣΑΑΥ προκαλεί οξειδωτικό στρες και υψηλό τόνο του συμπαθητικού συστήματος. Αυτό θεωρητικά μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, χρόνια φλεγμονή, ανελαστικότητα των αγγείων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και εν τέλει στην δημιουργία αθηροσκλήρωσης [182].

Κάποιες μελέτες [183-186] προσπάθησαν να συσχετίσουν πιθανή χρόνια συστηματική φλεγμονή στα παιδιά που έχουν ΣΑΑΥ με βάση τα επίπεδα της CRP στο αίμα. Φάνηκε ότι ο BMI σχετιζόταν θετικά με την CRP. Τα παχύσαρκα παιδιά με βαρύ ΣΑΑΥ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν χρόνια γενικευμένη φλεγμονή σε σύγκριση με παιδιά χαμηλού

σωματικού βάρους με ήπιο ΣΑΑΥ [187]. Η CRP μπορεί να εμπλέκεται στην πρόκληση αθηροσκλήρωσης [188].

8.5 Νυχτερινή ενούρηση

Συχνά τα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ παρουσιάζουν ενούρηση κατά τη νύχτα [187,164]. Κάποιοι ερευνητές έχουν βρει πως το φαινόμενο αυτό υποχωρεί μετά τη θεραπεία του ΣΑΑΥ [153,190,191] αν και κάποιοι συγγραφείς δεν συμφωνούν με αυτήν την άποψη [192]. Ο Brooks βρήκε πως υπήρχε κάποια συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και νυχτερινής ενούρησης, αλλά δεν βρήκε συσχέτιση με την βαρύτητα του ΣΑΑΥ [193]. Στα παιδιά με ΣΑΑΥ παράγονται πολλά ούρα όσο διαρκεί ο ύπνος. Η άπνοια κατά τον ύπνο προκαλεί αρνητική θωρακική πίεση, αυξάνοντας την φλεβική επιστροφή με αποτέλεσμα να διατείνεται ο δεξιός κόλπος και να εκκρίνεται κοιλιακό νατριοδιουρητικό πεπτιδίο [194]. Η έκκριση του συγκεκριμένου πεπτιδίου προάγεται και από την ίδια την υποξαιμία [195]. Το νατριοδιουρητικό πεπτιδίο συμβάλλει στην απέκκριση νατρίου από τα νεφρά και κατά συνέπεια αυξάνεται ο όγκος των παραγόμενων ούρων [194].

Ο Weider υποστηρίζει πως κάποια παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν νυχτερινή ενούρηση επειδή δεν ήταν εύκολο να ξυπνήσουν για να μπορέσουν να ουρήσουν. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ βελτίωνε το σύμπτωμα αυτό [196]. Μία μελέτη θεωρεί πως τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν κατά τον ύπνο χαμηλά επίπεδα αντιδιουρητικής ορμόνης [197]. Η μελέτη αυτή αμφισβητείται [198]. Η εργώδης αναπνοή των παιδιών με ΣΑΑΥ οδηγεί σε αύξηση της κοιλιακής πίεσης με συνέπεια να αυξάνεται και η πίεση στην ουροδόχο κύστη [199].

8.6 Ενδοκρινολογικές επιπλοκές

Το ΣΑΑΥ μπορεί να προκαλέσει μεταβολικό σύνδρομο κυρίως στους ενήλικες [200]. Στα παιδιά μπορεί να συμβεί το ίδιο, αλλά πιο ευάλωτα είναι τα παχύσαρκα παιδιά [201]. Μια μελέτη σε εφήβους έδειξε ότι οι έφηβοι με ΣΑΑΥ είχαν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου σε

σχέση με όσους δεν είχαν ΣΑΑΥ [202]. Έχει βρεθεί ακόμα ότι παιδιά με παχυσαρκία και ΣΑΑΥ έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μη αλκοολική κίρρωση του ήπατος [203]. Έχει βρεθεί πως παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα που δεν σχετίζονται με το αν είναι ή όχι παχύσαρκα [204].

Κεφάλαιο 9. Φυσική ιστορία του ΣΑΑΥ

Η φυσική ιστορία του ΣΑΑΥ είναι άγνωστη στο σύνολό της μέχρι τη σύγχρονη εποχή [205]. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι πτωχή, λόγω των σοβαρών επιπλοκών που μπορεί να αναπτυχθούν [206,207]. Πόσο χρόνο χρειάζεται το ΣΑΑΥ να οδηγήσει στην εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών είναι μέχρι τώρα άγνωστο. Η σοβαρότητα της άπνοιας, όπως αυτή φαίνεται στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ή η ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών δεν βρέθηκε να έχουν σαφή σχέση με τη διάρκεια της συμπτωματολογίας [207]. Πολλά από τα παιδιά με ΣΑΑΥ μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα που διαρκούν έως και πέντε χρόνια χωρίς επιδείνωση της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ ή της ανάπτυξης επιπλοκών, ενώ ορισμένα παιδιά παρουσιάζουν βαρεία συμπτωματολογία μέσα σε λίγες μόνο εβδομάδες [207]. Ωστόσο, μελέτη δείχνει ότι ακόμη και οι ήπιες μορφές διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο έχουν μετρήσιμα αποτελέσματα στην ημερήσια συμπεριφορά των παιδιών και τις γνωσιακές τους λειτουργίες [208,209]. Μπορεί να υπάρχει συχνά μεγάλη καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της οποίας τα παιδιά και οι γονείς μπορεί βιώνουν σοβαρά και ενοχλητικά συμπτώματα [207,210]. Στη μελέτη των Richards και Ferdman [210] το 82% των παιδιών είχε καθυστέρηση άνω του ενός έτους για να λάβει θεραπεία, 51% καθυστέρηση δύο ετών και 13% σχεδόν έξι χρόνια.

Κάποιοι θεωρούν ότι στα παιδιά το ροχαλητό και η απόφραξη τείνουν να χειροτερεύουν με την πάροδο του χρόνου, όπως συμβαίνει στους ενήλικες. Το ροχαλητό έχει αποδειχθεί ότι έχει σταθερό επιπολασμό στα παιδιά της προσχολικής ηλικίας, όπως έχουν δείξει δύο μελέτες από τους Ali et al. [211,212]. Παιδιά ηλικίας τεσσάρων έως πέντε ετών μελετήθηκαν αρχικά, καθώς και δύο χρόνια αργότερα. Δώδεκα τοις εκατό των παιδιών ροχάλιζαν τακτικά και στις δύο εξετάσεις αλλά το ήμισυ των παιδιών που ροχάλιζαν τακτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης μελέτης δεν το έκαναν πια κατά τη στιγμή της δεύτερης μελέτης. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι το ροχαλητό είναι αυτοπεριοριζόμενο στα παιδιά, ή τουλάχιστον ότι οι αποφρακτικές διαταραχές θα μπορούσαν σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι προσωρινές. Στα παιδιά, το

πρωτοπαθές ροχαλητό φαίνεται ότι σπάνια εξελίσσεται σε ΣΑΑΥ με την πάροδο του χρόνου, και αν γίνει αυτό το ΣΑΑΥ είναι συνήθως ήπιο [213,214]. Οι Guilleminault et al.,[215] παρατήρησαν ότι σε μερικά αγόρια οι αποφρακτικές διαταραχές επανεμφανίζονται στην εφηβεία, παρά την αρχικά επιτυχή θεραπεία με αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Ο λόγος πιστεύεται ότι είναι οι ορμονικές αλλαγές που συνδέονται με την εφηβεία. Ωστόσο, ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ δεν φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερος σε εφήβους ηλικίας 12 έως 16 ετών σε σχέση με μικρότερα παιδιά [216].

Φαίνεται ότι η έγκαιρη αντιμετώπιση της απόφραξης θα μπορούσε να αποτρέψει και να αντιστρέψει τις μορφολογικές αλλαγές του προσώπου και εμποδίζει την ανάπτυξη ή την επανεμφάνιση του ΣΑΑΥ στην ενηλικίωση [215]. Καθώς φαίνεται να υπάρχει μια συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την κληρονομικότητα [217], η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία παιδιών με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο και οικογενειακή τάση για δυσανάλογη μορφολογία του προσώπου θα μπορούσε να είναι σημαντική από προληπτικής άποψη [218].

Όπως αναφέρθηκε, σε γενικές γραμμές η πορεία του ΣΑΑΥ στους μικρούς ασθενείς δεν έχει μελετηθεί πλήρως. Τα παιδιά με τύπου 1 ΣΑΑΥ δείχνουν μεγάλη βελτίωση στη συμπεριφορά και τη μάθηση μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή [219-221]. Για τον τύπο 2 του ΣΑΑΥ δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες και η ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι η πορεία να μην είναι τόσο καλή ακόμα και μετά από επέμβαση. Τα παιδιά με τύπο 2 ΣΑΑΥ είναι πολύ συχνά παχύσαρκα [222,223]

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν το πόσο η διάρκεια του ΣΑΑΥ πριν το χειρουργείο επηρεάζει τα αποτελέσματα μετά το χειρουργείο. Επίσης δεν έχει μελετηθεί το κατά πόσο η ηλικία έναρξης του ΣΑΑΥ επηρεάζει τα αποτελέσματα μετά το χειρουργείο. Ένα ικανό ποσοστό μικρών παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό σταματά να έχει συμπτώματα μετά από κάποια έτη [224].

Κεφάλαιο 10. Κλινική εικόνα του ΣΑΑΥ

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν ως το πιο κοινό σύμπτωμα το ροχαλητό [225,226]. Το 96% των γονέων παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό και το 97% των γονέων παιδιών με ΣΑΑΥ δηλώνουν ότι τα παιδιά τους εμφανίζουν ροχαλητό τις πιο πολλές ημέρες της εβδομάδας. Το 91% των γονιών παιδιών τόσο με ΣΑΑΥ, όσο και με πρωτοπαθές ροχαλητό αναφέρουν πολύ έντονο ροχαλητό [226]. Βέβαια, σοβαρό ΣΑΑΥ είναι δυνατό να υπάρχει ακόμα και με λιγοστό ροχαλητό. Στα παιδιά παρουσιάζονται δύο μορφές αποφρακτικού προτύπου διαταραχών υπνικής αναπνοής, η αποφρακτική άπνοια και η παρατεινόμενη μερική απόφραξη. Στην αποφρακτική άπνοια παρουσιάζονται συχνά επεισόδια ολοκληρωτικής απόφραξης, μεγάλου βαθμού, περιοδικού τύπου διακύμανση της ενδοθωρακικής πίεσης, επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης και αφύπνιση [227]. Από την άλλη μεριά στην παρατεινόμενη μερική απόφραξη παρουσιάζονται ελάχιστη διακύμανση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και σαφώς πιο λίγες αφυπνίσεις. Αντίθετα, σε παρατεινόμενη μερική απόφραξη παρατηρούνται μικρές μόνο διακυμάνσεις στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και λιγότερες αφυπνίσεις. Όταν το ΣΑΑΥ εκδηλώνεται ως αποφρακτικός υποαερισμός (μερική απόφραξη), τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν συνεχές ροχαλητό [227], ενώ όταν εκδηλώνεται με άπνοιες παρουσιάζουν ροχαλητό διακοπτόμενο από απνοϊκές παύσεις, οι οποίες ακολουθούνται από ηχηρό αναστεναγμό και πιθανώς αφύπνιση [227,162]. Σε μερικές περιπτώσεις τα παιδιά με σοβαρό αποφρακτικό υποαερισμό μπορεί να παρουσιάσουν εντονότερη κλινική εικόνα συγκριτικά με τα παιδιά με άπνοιες [162].

Όταν οι γονείς παρατηρούν άπνοιες, τότε αυτό είναι ένα σημαντικό στοιχείο που συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης ΣΑΑΥ [225,228,229] και μερικές φορές λόγω του ότι δεν γίνεται αντιληπτή η σημασία τους, μπορεί να μην αναφερθούν στον παιδίατρο. Κάποιοι γονείς προσπαθούν να αλλάξουν τη θέση του σώματος του παιδιού όταν διαπιστώνουν άπνοια ή παρατηρούν τα παιδιά τους καθώς κοιμούνται επειδή φοβούνται ότι οι άπνοιες μπορεί να προκαλέσουν μεγάλης διάρκειας διακοπή της αναπνοής ή ακόμα και θάνατο [228]. Η αλήθεια είναι πως ακόμα και όταν υπάρχει έντονο ΣΑΑΥ, πολύ

σπάνια παρατηρείται κυάνωση. Το έργο αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ είναι μεγάλο, με σκοπό να υπερνικηθεί η μεγάλη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού [229].

Παρουσιάζεται κατά συνέπεια εργώδης αναπνοή ή οποία μπορεί να διαγνωστεί κλινικά από την εισολκή των υπερκλείδιων βόθρων, του στέρνου και των μεσοπλεύριων διαστημάτων και από την προς τα έξω, παράδοξη κίνηση του θώρακα. Σε φυσιολογικές συνθήκες το κοιλιακό τοίχωμα και ο θωρακικός κλωβός κινούνται προς τα έξω μαζί κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Στην περίπτωση του ΣΑΑΥ όμως που υπάρχει παρεμπόδιση της ροής του αέρα στον ανώτερο αεραγωγό, το τοίχωμα της κοιλίας κινείται προς την έξω πλευρά, το διάφραγμα κάνει πιο έντονες συσπάσεις και έτσι η μεγάλη αρνητική πίεση που δημιουργείται έχει ως αποτέλεσμα την προς τα έξω ή αλλιώς παράδοξη κίνηση του θώρακα. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφέρουμε πως η παράδοξη κίνηση του θώρακα σε μερικές περιπτώσεις είναι φυσιολογική στα παιδιά κατά τη διάρκεια του REM ύπνου και μέχρι τα τρία έτη ηλικίας. Σε περίπτωση όμως που υπάρχει μετά τα τρία έτη της ηλικίας θεωρείται παθολογική εκδήλωση και πρέπει να εγείρει υπόνοιες για ΣΑΑΥ. [230]

Πολλά από τα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ παρουσιάζουν στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου κυρίως, αλλά και κατά τη διάρκεια της ημέρας [231,232]. Η αναπνοή από το στόμα παρουσιάζεται στο 78% των παιδιών με ΣΑΑΥ και στο 73% των παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό. Τα φυσιολογικά παιδιά παρουσιάζουν στοματική αναπνοή σε ποσοστό μόλις 7%. [233]. Η αναπνοή από το στόμα προκαλεί σε πολλά από αυτά τα παιδιά συμπτώματα ξηροστομίας. Η στοματική αναπνοή σταματά σε όλα σχεδόν τα παιδιά μετά από επέμβαση αδενοειδεκτομής, αμυγδαλεκτομής ή και των δύο ταυτόχρονα [153].

Πολλά παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν επίσης ανήσυχο ύπνο [228,166,234,235]. Ο ανήσυχος ύπνος αποτελείται από κινήσεις που έχουν μεγάλη διάρκεια ή επαναλαμβάνονται συχνά, καθώς και από αφυπνίσεις κατά τον ύπνο. Ο ανήσυχος ύπνος σταματάει μετά την επιτυχή θεραπεία του ΣΑΑΥ [153,166] πράγμα το οποίο δηλώνει πως ο ανήσυχος ύπνος έχει σχέση με το ΣΑΑΥ. Αρκετές φορές τα πάσχοντα παιδιά παίρνουν παράξενες θέσεις κατά τον ύπνο. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα πόδια σε κάμψη και τα γόνατα να

έρχονται σε επαφή με το θώρακα [236] ενώ σε άλλες περιπτώσεις είναι δυνατό να παρατηρηθεί υπερέκταση του αυχένα [166,189]. Τα υπέρβαρα παιδιά με ΣΑΑΥ κοιμούνται συνήθως στηριζόμενα σε πολλά μαξιλάρια. Μία έρευνα βρήκε πως το 65% των παιδιών με ΣΑΑΥ έπαιρνα ασυνήθιστες θέσεις κατά τον ύπνο σε σχέση με το 0% των φυσιολογικών [166]. Μισά περίπου από τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν υπερβολική εφίδρωση κατά τον ύπνο σε αντίθεση με μόνο το 15% των φυσιολογικών παιδιών [228]. Στα πρώτα έχουν επίσης παρατηρηθεί υπνοβασία, αυξημένοι εφιάλτες, μειωμένη όρεξη, ναυτία ή και έμετοι κυρίως κατά την πρωινή αφύπνιση, καθώς και προβλήματα κατάπνοσης.

Για την αποτελεσματική διάγνωση του ΣΑΑΥ κάποιες φορές χρειάζεται μεγάλος δείκτης υποψίας. Υπάρχουν αρκετές φορές συμπτώματα που είναι χαρακτηριστικά και άλλων παθήσεων όπως το ροχαλητό, η κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας και η δυσκολία συγκέντρωσης. Κάποιες φορές το ΣΑΑΥ μπορεί να παρουσιαστεί με συμπτώματα κατάθλιψης. Στη διάγνωση του ΣΑΑΥ πιο σημαντικό είναι το ιστορικό παρά η κλινική εξέταση. Το αυξημένο σωματικό βάρος είναι βασικός προδιαθεσικός παράγοντας ΣΑΑΥ και έτσι ο BMI είναι απαραίτητο να υπολογίζεται. Μεγάλο ποσοστό ατόμων με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένο σωματικό βάρος. Η περίμετρος του λαιμού είναι πολύ καλός προγνωστικός δείκτης για ΣΑΑΥ, ακόμα καλύτερος και από το BMI [235]. Σε περίπτωση που ο τράχηλος είναι μικρός μπορεί να συυπάρχουν και άλλες ανωμαλίες, όπως σύνδρομο Arnold-Chiari.

Αν υπάρχει μικρογναθία ή οπισθογναθία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ΣΑΑΥ ακόμα και με φυσιολογικό σωματικό βάρος [238,239]. Στο ΣΑΑΥ συχνά υπάρχει μακρογλωσσία. Η εξέταση της μύτης είναι επίσης σημαντική γιατί η απόφραξη της ρινός είναι προδιαθεσικός παράγοντας για ΣΑΑΥ [239,240]. Χρειάζεται κλινική εξέταση και του αναπνευστικού γιατί εάν υπάρχει και αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη εάν συνυπάρχει ΣΑΑΥ [241]. Πρέπει να εξετάζεται το καρδιαγγειακό σύστημα και να γίνεται νευρολογική εξέταση γιατί το ΣΑΑΥ έχει καρδιαγγειακές και νευρολογικές επιπλοκές [239]. Τόσο η ειδικότητα όσο και η ευαισθησία της κλινικής εξέτασης και του ιστορικού δεν είναι υψηλά και κυμαίνονται γύρω στο 60% [242]. Η μελέτη ύπνου κρίνεται επιβεβλημένη για την οριστική διάγνωση του ΣΑΑΥ.

Κεφάλαιο 11. Διαγνωστική προσέγγιση του ΣΑΑΥ

11.1 Κλινική (φυσική) εξέταση και ακτινολογικός έλεγχος

Το ΣΑΑΥ διαχωρίζεται σε δύο υποτύπους, τον τύπο ΣΑΑΥ 1 και τον τύπο ΣΑΑΥ 2 [243]. Στον τύπο 1 τα παιδιά έχουν μεγάλη υπετροφία των αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων χωρίς να έχουν αυξημένο σωματικό βάρος, ενώ στον τύπο 2 τα παιδιά έχουν μικρότερη υπετροφία των αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων, αλλά είναι παχύσαρκα. Τα παιδιά πάσχοντα από τύπο 1 ΣΑΑΥ έχουν κυρίως υπερκινητικότητα και διάσπαση της προσοχής, ενώ τα παιδιά με τύπο 2 ΣΑΑΥ εμφανίζουν κυρίως εύκολη κόπωση και υπνηλία [244].

Στα παιδιά με ΣΑΑΥ παρατηρείται συχνά ροχαλητό. Παρατηρείται επίσης εφίδρωση κατά τον ύπνο και εργώδης αναπνοή [245]. Τα νήπια με σοβαρό ΣΑΑΥ μπορεί να μην ροχαλίζουν, αλλά παρουσιάζουν πολύ συχνά συριγμό. Σε περιπτώσεις λαρυγγομαλακίας, τα συμπτώματα ενδέχεται να είναι χειρότερα όσο διαρκεί η ημέρα [246].

Στην επισκόπηση σημαντικό είναι να δούμε αν το παιδί εμφανίζει παχυσαρκία ή αν έχει καθυστερημένη ανάπτυξη. Σημαντικό είναι επίσης να δούμε αν έχει ένρινη ομιλία και αν αναπνέει από το στόμα. Επιπρόσθετα πρέπει να δούμε αν υπάρχει αδενοειδές προσωπείο και οποιαδήποτε κρανιοπροσωπική διαταραχή. Στα πιο μεγάλα παιδιά βλέπουμε αν υπάρχει σκολίωση του διαφράγματος της ρινός, ρινικοί πολύποδες και γενικά οποιοδήποτε αίτιο που θα μπορούσε να παρεμποδίσει τη ροή αέρα μέσα στη μύτη. Στο στόμα βλέπουμε το μέγεθος της γλώσσας και τη μορφολογία της μαλθακής και σκληρής υπερώας. Πολύ σημαντικό είναι το μέγεθος των αμυγδαλών [142]. Τα παιδιά καλό είναι να εξεταστούν και από παιδίατρο έτσι ώστε να υπάρχει μια πλήρης παιδιατρική εκτίμηση που να περιλαμβάνει και το αναπνευστικό σύστημα [246].

Ο ακτινολογικός έλεγχος έχει κάποια περιορισμένη θέση στην αξιολόγηση του ΣΑΑΥ. Η πλάγια ακτινογραφία του φάρυγγα είναι απλή εξέταση και με αυτή μπορεί να αξιολογηθεί η ύπαρξη ή μη υπετροφίας

αδενοειδών εκβλαστήσεων που μπορεί να προκαλεί απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού [247]. Όταν υπάρχουν ανωμαλίες του κρανίου και του ποροσώπου τότε χρησιμοποιούνται και άλλες εξετάσεις όπως η κεφαλομετρία, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, αλλά πολύ πιο σπάνια.

11.2 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (Polysomnography)

Κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου καταγράφονται ταυτόχρονα πάρα πολλές παράμετροι σχετιζόμενοι με τον ύπνο. Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστο τα κατωτέρω: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), καταγραφή των οφθαλμικών κινήσεων ή ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), καταγραφή της ρινικής και στοματικής ροής του αέρα, καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας θώρακα και κοιλίας, καταγραφή του κορεσμού οξυγόνου του αρτηριακού αίματος με οξυμετρία, καταγραφή του ροχαλητού και καταγραφή της θέσης του σώματος.

11.2.1 Μελέτη του ύπνου

Η καταγραφή ΗΕΓ και ΗΟΓ δίδει πληροφορίες σχετικές με τη δομή, τη διακοπή ή όχι, καθώς και για την ποιότητα του ύπνου. Ο καθορισμός του σταδίου του ύπνου γίνεται με βάση ορισμένους κανόνες που δημιουργήθηκαν το 1968 από τους Rechtschaffen και Kales [248].

Ο ύπνος αποτελείται από δύο στάδια, τον ύπνο REM (Rapid Eye Movement) ή αλλιώς ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων και από τον ύπνο μη-REM (nonREM, NREM), ο οποίος κατέχει το πιο μεγάλο μέρος του ύπνου στους ενήλικες και διαχωρίζεται με βάση το ΗΕΓ σε 4 στάδια.

Κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου ο αερισμός, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση καθώς και η αρτηριακή παροχή μειώνονται συγκριτικά με την εγρήγορση [249,250]. Ο ύπνος μεταπίπτει σταδιακά από τον NREM στον ύπνο REM. Κατά τον ύπνο REM υπάρχουν διαλείπουσες και γρήγορες οριζόντιες κινήσεις των οφθαλμών και επιπροσθέτως απουσιάζει ο μυϊκός

τόνος [251]. Η καρδιακή συχνότητα εμφανίζει σημαντικές διακυμάνσεις και η αναπνοή γίνεται αβαθής [252].

Τα χαμηλά δυναμικά στο ΗΕΓ αφορούν την εγρήγορση, η οποία παρουσιάζει και υψηλή συχνότητα. Όσο πιο πολύ βαθαίνει ο ύπνος, τόσο πιο πολύ μειώνεται η δραστηριότητα στο ΗΜΓ [253]. Στο στάδιο 1 του NREM ύπνου η συχνότητα μειώνεται, υπάρχουν βραδείες οφθαλμικές κινήσεις και ο τόνος στο ΗΜΓ ελαττώνεται. Το στάδιο 1 έχει διάρκεια λίγων λεπτών. Είναι δύσκολο να καθοριστεί η έναρξη του ύπνου γιατί υπάρχει μια μετάβαση ανά στάδια παρά μια απότομη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο [253]. Το στάδιο 2 κατέχει το πιο μεγάλο μέρος του ύπνου. Το ΗΕΓ έχει χαμηλό δυναμικό και μικτή συχνότητα και το ΗΜΓ έχει χαμηλό τόνο [253]. Τα στάδια 3 και 4 χαρακτηρίζονται μαζί ως ύπνος βραδέων κυμάτων. Στον REM ύπνο παρουσιάζεται αποσυγχρονισμός στο ΗΕΓ περίπου όπως στο στάδιο 1, υπάρχουν γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις και εξαφανίζεται ο ΗΜΓ τόνος. Πηγαίνοντας από την εγρήγορση στον ύπνο non-REM η δραστηριότητα στο ΗΜΓ πέφτει και όταν πλησιάζει ο ύπνος REM πέφτει ακόμα περισσότερο και όταν εγκαθίσταται πλήρως, τότε εξαφανίζεται εντελώς. 90 περίπου λεπτά μετά τα στάδια 3 και 4 παρουσιάζεται ο ύπνος REM. Αυτό κρατάει λίγα λεπτά και μετά επανέρχονται τα στάδια 3 και 4, αλλά οι περίοδοι REM γίνονται όλο και πιο μεγάλοι σε σχέση με τις περιόδους non-REM [253].

11.2.2 Μέτρηση της ροής του αέρα

Η ροή του αέρα μπορεί να μετρηθεί είτε άμεσα είτε έμμεσα. Η μοναδική άμεση μέθοδος είναι η χρησιμοποίηση πνευμοταχογράφου. Οι θερμικοί αισθητήρες και η καταγραφή του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα καταγράφουν αλλαγές στην θερμοκρασία και τη χημική σύσταση μεταξύ του εισπνεόμενου αέρα και του εκπνεόμενου από τον ασθενή και επομένως αποτελούν μια έμμεση ποιοτική εκτίμηση της ροής. Αν και οι παραπάνω μέθοδοι αντιλαμβάνονται αξιόπιστα την παρουσία άπνοιας η ικανότητα τους στην εξακρίβωση των υποπνοιών είναι μερικές φορές μειωμένη.

Η σύγχρονη μέτρηση της αναπνευστικής προσπάθειας είναι κεφαλαιώδους σημασίας για τη διάκριση ανάμεσα στις κεντρικές και τις

αποφρακτικές άπνοιες. Ο πνευμοταχογράφος τοποθετείται σε μία μάσκα που εφαρμόζει στο πρόσωπο του ασθενή χωρίς να υπάρχουν απώλειες. Ο πνευμοταχογράφος μετράει την συνολική στοματορινική ροή μέσω των αλλαγών της πίεσης μεταξύ εισπνοής και εκπνοής και θεωρείται η μέθοδος αναφοράς. Στην κλινική πρακτική ωστόσο η δυσανεξία που δημιουργεί δεν επιτρέπει την χρήση του [254].

Η χρησιμοποίηση θερμικών αισθητήρων προσφέρει έναν έμμεσο, αλλά και ποιοτικό προσδιορισμό της ροής. Η τοποθέτησή τους γίνεται μπροστά από τη μύτη και το στόμα του εξεταζόμενου και είναι ικανοί να ανιχνεύσουν τη διαφορά θερμοκρασίας ανάμεσα στον πιο θερμό αέρα που εκπνέεται και στον πιο ψυχρό αέρα που εισπνέεται. Το σήμα που δίνεται επηρεάζεται από τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος χώρου, από τον αναπνευστικό τύπο και από τη θέση που έχει σε σχέση με την είσοδο της ρινός. Ακόμη και μικρές αλλαγές της θέσης των αισθητήρων αυτών καθώς και η εναλλαγή της ρινικής με τη στοματική αναπνοή είναι δυνατό να έχουν ως αποτέλεσμα έντονες διακυμάνσεις της έντασης του σήματος. Άρα αυτού του τύπου οι αισθητήρες δεν μπορούν να εκτιμήσουν με αξιόπιστο τρόπο την ύπαρξη υποπνοιών [255].

Ο αέρας που εισπνέεται έχει ελάχιστα ποσοστά διοξειδίου του άνθρακα συγκριτικά με τον αέρα που εκπνέεται. Μπορεί να γίνει μια ποσοτική μέτρηση της ροής με τη χρησιμοποίηση συσκευών που αναλύουν το CO₂ του αέρα που εκπνέεται. Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι μπορεί να διαπιστωθεί μια ενδεχόμενη ύπαρξη υποαερισμού σε περίπτωση που αυξηθούν τα επίπεδα CO₂ [256].

Η ρινική ροή αέρα μπορεί να μετρηθεί άμεσα και ποσοτικά με τη χρησιμοποίηση ενός πνευμοταχογράφου ο οποίος είναι σε θέση να καταγράψει αλλαγές της ρινικής πίεσης κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Η ρινική πίεση ελλατώνεται κατά την εισπνοή και μεγαλώνει κατά την εκπνοή.

Οι ανωτέρω μεταβολές εξαρτώνται και από τη ροή. Για να γίνει αυτή η μέτρηση τοποθετούνται συμβατικοί ρινικοί καθετήρες που χορηγούν οξυγόνο συνδεδεμένοι με έναν μετατροπέα πίεσεως. Σε περίπτωση που υπάρχει πλατό στο σήμα που δείχνει την εισπνευστική ροή, τότε υπάρχει αντίσταση στη ροή προερχόμενη από τον ανώτερο αεραγωγό. Η παραπάνω μέθοδος κρίνεται πιο καλή σε σχέση με τη χρήση θερμίστορ στο να αναγνωριστούν

αναπνευστικά επεισόδια. Η μέθοδος αυτή βοηθάει επίσης στο να διαπιστωθεί περιορισμός στη ροή, φαινόμενο που παρουσιάζεται στο σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών. Σε άτομα που έχουν ρινική απόφραξη ή αναπνέουν από το στόμα η ανωτέρα μέθοδος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί. [257]

Στην κλινική πρακτική ο πιο καλός τρόπος για να καταγραφεί η ροή του αέρα είναι να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα θερμικοί αισθητήρες για την ανίχνευση της ύπαρξης στοματικής ροής και η ρινική πίεση. [258]

11.2.3 Μέτρηση της θωρακοκοιλιακής κίνησης και της αναπνευστικής προσπάθειας

Η αναπνευστική προσπάθεια είναι δυνατό να καταγραφεί με ποικίλους τρόπους. Ο πιο ακριβής τρόπος καταγραφής της είναι να γίνει μέτρηση της πίεσης του οισοφάγου είτε με καθετήρες, οι οποίοι μετράνε την πίεση στην άκρη τους, είτε με τη χρήση οισοφαγικού μπαλονιού. Ένας οισοφαγικός καθετήρας που έχει ένα μετατροπέα πίεσης στην άκρη του, εισάγεται από τη μύτη κάτω από τοπική αναισθησία. Η ανωτέρω είναι η διαγνωστική μέθοδος των RERAs όταν προοδευτικά η πίεση αρνητικοποιείται και ο ασθενής οδηγείται σε αφύπνιση. Όταν η ρινική αντίσταση αυξάνεται ετερόπλευρα, τότε η συνολική ρινική αντίσταση δεν επηρεάζεται. Μελέτες έχουν δείξει ότι με τη μέθοδο αυτή προκαλούνται πολύ λίγες αλλαγές στην υπνική αρχιτεκτονική. Αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς και είναι, χωρίς αμφισβήτηση ο ακριβέστερος τρόπος. Ωστόσο τα προβλήματα του αυξημένου κόστους, του επιπρόσθετου χρόνου, της δυσανεξίας που παρουσιάζει ο ασθενής καθώς και η διατάραξη του ύπνου, θέτουν περιορισμούς στη χρησιμοποίησή του. [259]

Με την τοποθέτηση ζωνών στο επίπεδο του ομφαλού και αμέσως κάτω από τη μασχάλη καταγράφεται η κίνηση του θωρακικού κλοβού. Αυτές οι ζώνες, είναι ευαίσθητες στην τάση που δημιουργεί η επιμήκυσή τους (strain gauzes) και χρησιμοποιούνται για να βρεθεί η ύπαρξη ή όχι αναπνευστικής προσπάθειας, καθώς επίσης και για διαφοροδιαγνωστούν οι αποφρακτικές από τις κεντρικές άπνοιες σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει συνοδός ρινική ροή. Έτσι γίνεται ποιοτική εκτίμηση. Ωστόσο κάποια από τα εργαστήρια έχουν

ως σκοπό τη βαθμονόμηση των μετατροπέων (transducers) κινήσεως της κοιλιακής χώρας και του θώρακα με σκοπό να δίνουν απόλυτες τιμές μεταβολής όγκου. Αυτό σημαίνει πως μια ορισμένη απόδοση τάσεως του μετατροπέα στο θώρακα χαρακτηρίζει τον ίδιο όγκο αέρα που εισέρχεται εντός ή εκτός των πνευμόνων, όπως και μία περίπου ίδια αλλαγή τάσεως του κοιλιακού μετατροπέα.

Για να φανούν αλλαγές στον όγκο εισπνοής ή εκπνοής είναι απαραίτητο να μετρηθούν και τα δύο μέρη, γιατί υπάρχουν αλλαγές στον ύπνο και σε περιπτώσεις που η αντίσταση είναι αυξημένη. Όταν απολεσθεί ο μυϊκός τόνος στους βοηθητικούς αναπνευστικούς μύες ή στο διάφραγμα, τότε εμφανίζεται παράδοξη κινητικότητα της κοιλίας και του θώρακα. Στον κλασικό διαχωρισμό των απνοιών σε αποφρακτικές ή κεντρικές, η κίνηση των θωρακικών τοιχωμάτων είναι σημαντική. Ωστόσο αλλαγές στη θέση τοποθέτησης των αισθητήρων, εξαιτίας της αλλαγής θέσης του σώματος μπορούν να επηρεάσουν κατά πολύ την ποιότητα του σήματος. Κυρίως σε υπέρβαρους ανθρώπους τα αποτελέσματα είναι ουσιαστικά σχεδόν μόνο ποιοτικά. [260]

Η καλύτερη μέθοδος για να μετρηθεί η κίνηση της κοιλίας και του θωρακικού τοιχώματος είναι ο επαγωγικός πληθυσμογράφος. Οι μετατροπείς ανιχνεύουν μεταβολές της αντίστασης του επαγωγικού φορτίου και τοποθετούνται στην κοιλιά και γύρω από το θώρακα. Το σήμα που παράγεται είναι ανάλογο με το τετράγωνο της περιμέτρου και με αυτόν τον τρόπο γίνεται η εκτίμηση του όγκου. Η εκτίμηση θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ημιποσοτική. Με τη μέθοδο αυτή μπορούν να διαπιστωθούν οι υπόπνοιες, χρησιμοποιώντας το άθροισμα των καταγραφών στο θώρακα και την κοιλιά, ακόμη και σε περιπτώσεις που δεν καταγράφεται παράλληλα και η ροή. Η αλλαγή στη θέση των αισθητήρων και η αλλαγή στη θέση του εξεταζόμενου, επηρεάζουν την ακρίβεια, η οποία εξαρτάται και από τη βαθμονόμηση. [261]

11.2.4 Οξυμετρία

Η οξυγόνωση του σώματος προσδιορίζεται με την παλμική οξυμετρία που ανιχνεύει το χρώμα και κατά συνέπεια και τον κορεσμό της

οξυαιμοσφαιρίνης. Ο αισθητήρας και μια πηγή φωτός δύο μηκών κύματος (φασματόμετρο εκπομπής) τοποθετούνται σε μια περιοχή του σώματος με καλό σφυγμό και έντονη αγγείωση, όπως για παράδειγμα η άκρη του δακτύλου ή το λοβίο του ωτός. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη εκπέμπει φως (κόκκινο) μήκους κύματος 660nm περισσότερο από την αποκορεσμένη αιμοσφαιρίνη ενώ φως μήκους κύματος 940 nm εκπέμπεται εξίσου και από τις δυο μορφές. Επομένως ο λόγος της κορεσμένης προς την αποκορεσμένη αιμοσφαιρίνη είναι υπολογίσιμος. [262]

Ο τύπος και η θέση του αισθητήρα επηρεάζουν την απόδοση της οξυμετρίας. Παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο αντίδρασης είναι οι αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό και το χρόνο κυκλοφορίας που μπορεί να οδηγήσουν σε υποεκτίμηση του βαθμού αποκορεσμού σε οξυγόνο. Η ακρίβεια ποικίλει μεταξύ των διάφορων οργάνων και οι χειριστές πρέπει αναγνωρίζουν τα χαρακτηριστικά του οξυμέτρου που χρησιμοποιούν. [262]

Η καταγραφή του κορεσμού κατά τη διάρκεια της νύχτας μπορεί να είναι διαγνωστική του συνδρόμου ΣΑΑΥ. Οι περισσότεροι συγγραφείς δεν συστήνουν την χρήση της νυχτερινής οξυμετρίας ως μέσο διάγνωσης του ΣΑΑΥ διότι έχει μικρή ευαισθησία και ειδικότητα και μικρή ακρίβεια ειδικά σε περιπτώσεις ήπιου συνδρόμου. Μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο πρώτης εκτίμησης της πιθανότητας παρουσίας του ΣΑΑΥ.[263,264]

Άλλοι τρόποι εκτίμησης της οξυγόνωσης είναι η διαδερμική καταγραφή της PO₂ (PtcO₂), ή διαδερμική καταγραφή της τάσης του διοξειδίου του άνθρακα (PtcCO₂) και τέλος η μέτρηση της τελοεκπνευστικής PCO₂ (PetCO₂).

11.2.5 Καταγραφή του ροχαλητού

Το ροχαλητό μπορεί να καταγραφεί μέσω ενός μικρόφωνου ή μέσω των ενδείξεων της ρινικής πίεσης. Οι ασθενείς με αποφρακτικής αιτιολογίας άπνοιες και υπόπνοιες ροχαλίζουν κατά την ώρα των επεισοδίων ενισχύοντας έτσι την πιθανότητα παρουσίας απόφραξης των αεραγωγών. Η καταγραφή του ροχαλητού βοηθά επίσης στο να διαπιστώσουμε την πραγματική του βαρύτητα και να εκτιμήσουμε πότε χρειάζεται αντιμετώπιση. [262]

11.2.6 Καρδιακή συχνότητα

Με τη βοήθεια της παλμικής οξυμετρίας ή του ΗΚΓ μπορεί να μετρηθεί η καρδιακή συχνότητα. Ορισμένα κέντρα χρησιμοποιούν συνεχόμενη ΗΚΓ καταγραφή. Τα άτομα που υποφέρουν από ΣΑΑΥ έχουν πολύ συχνά αρρυθμίες κατά τον ύπνο. Πιο συχνά παρουσιάζεται μια κυκλική βραδυταχυκαρδία που είναι η εναλλαγή βραδυκαρδίας καθόσον διαρκεί η άπνοια και ταχυκαρδίας κατά την αφύπνιση. Οι αφυπνίσεις μπορούν να ανιχνευθούν και με τη βοήθεια της καρδιακής συχνότητας.[262]

11.2.7 Θέση του σώματος

Είναι γνωστό πως η βαρύτητα του ΣΑΑΥ και το ροχαλητό μπορεί να επηρεαστούν από τη θέση του σώματος. Υπάρχει η άπνοια θέσης που εμφανίζεται μόνο όταν οι άνθρωποι κοιμούνται στην πλάτη. Για να εκτιμηθεί η θέση του σώματος χρησιμοποιούνται πιεζοηλεκτρικοί αισθητήρες ή συστήματα που λειτουργούν με υδραργυρική κλίση. [262]

Κεφάλαιο 12. Συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο σε παιδιά και ενήλικες

Υπάρχουν μερικές μελέτες για την αξιολόγηση της πιθανής εξέλιξης και της φυσικής εξέλιξης των παιδιατρικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, αλλά χωρίς ομοφωνία. Τόσο στα παιδιά, όσο και στους ενήλικες, το αντρικό φύλο και η παρουσία παχυσαρκίας φαίνεται ότι είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [265,266], γεγονός που υποδηλώνει ότι το υπερβολικό σωματικό βάρος πρέπει να ελέγχεται και να προλαμβάνεται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και αυτό το γεγονός δεν επιδέχεται αμφισβήτηση. Από την άλλη πλευρά, οι ήπιες μορφές παιδιατρικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο δεν φαίνεται να εξελίσσονται σε μέτριες ως σοβαρές στην αφηβεία [267]. Ωστόσο, κανένας ασθενής καμιάς ηλικίας δεν παρουσιάζει ΣΑΑΥ, για μια νύχτα - υπάρχει πάντα ένα ιστορικό εξέλιξης από τα ηπιότερα συμπτώματα της κατάστασης μέχρι τα σοβαρότερα.

Η κρανιοπροσωπική ανάπτυξη και η ανάπτυξη του σώματος αρχίζουν στην παιδική ηλικία. Οι ενήλικες ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, έχουν αποκλίσεις στην κρανιοπροσωπική μορφολογία και οδοντική σύγκλιση παρόμοιες με εκείνες που βρέθηκαν στα παιδιά με τις ίδιες διαταραχές [117,268]. Είναι προφανές ότι ένα παιδί με κρανιοπροσωπικούς και ορθοδοντικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΑΑΥ μπορεί να εξακολουθεί να έχει υπολειμματικό ΣΑΑΥ ακόμα και μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Αυτό εγείρει το ερώτημα εάν θα μπορούσαν να προληφθούν οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στην ενηλικίωση σε ορισμένα άτομα με εστίαση της προσοχής στην ορθοδοντική θεραπεία ήδη από την παιδική ηλικία.

Κεφάλαιο 13. Σχέσεις της φλεγμονής με το ΣΑΑΥ

13.1 Πρόπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα

Η διαστολή των αγγείων του φάρυγγα και το οίδημα οδηγούν σε σμίκρυνση του αυλού του φάρυγγα και εμπλέκονται στη δημιουργία του ΣΑΑΥ. Έρευνα έχει δείξει ότι στους ιστούς της υπερώας και της σταφυλής η ενδοπεπτιδάση (ένζυμο που οδηγεί σε αδρανοποίηση πεπτιδίων που σχετίζονται με την φλεγμονή όπως η ουσία Ρ και η βραδυκίνη) βρίσκεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Έτσι προκαλείται αυξημένο οίδημα στην περιοχή που έχει ως συνέπεια τη σμίκρυνση του αυλού. [269]

13.2 Ανωμαλία τοπικών αντανεκλαστικών

Η απώλεια αισθητικότητας των ανώτερων αεραγωγών μπορεί να δημιουργήσει άπνοιες σε υγιή άτομα ή να αυξήσει, σε αρκετές περιπτώσεις τον αριθμό και τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων σε αυτούς που πάσχουν ήδη από υπνική άπνοια [270,271]. Φαίνεται λοιπόν πως υπάρχουν κάποιοι υποδοχείς που σχετίζονται με τα αισθητικά νεύρα και συμβάλλουν στη διατήρηση του φαρυγγικού αυλού ανοιχτού. Άλλη έρευνα έδειξε νευρικές απολήξεις με μορφή κισών στους ιστούς της μαλθακής υπερώας ατόμων που πάσχουν από ΣΑΑΥ. Τέτοια ευρήματα θυμίζουν νευροπάθειες που μπορεί να συμβούν μετά την επούλωση τραύματος. Κάποιοι ερευνητές βρήκαν ότι τα φαρυγγικά νεύρα ασθενών με ΣΑΑΥ χρειάζονται πιο μεγάλο ουδό δόνησης και διαχωρισμού των εκάστοτε αισθητικών ερεθισμάτων. Η θεραπεία 6 μηνών με CPAP βελτίωνε τον ουδό στους ασθενείς αυτούς [272]. Τα ευρήματα των ασθενών με ΣΑΑΥ βρίσκονται και σε ασθενείς που έχουν ροχαλητό χωρίς άπνοια, σε πολύ λιγότερο βαθμό. Ένας μηχανισμός εξήγησης του φαινομένου είναι ότι η διαρκείς δονήσεις από το ροχαλητό οδηγούν σε βλάβη των αισθητικών απολήξεων του φάρυγγα.

13.3 Παθολογική ανατομική

Μελέτες ακτινολογικής απεικόνισης βρήκαν πως η στένωση του αυλού του φάρυγγα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ συμβαίνει βασικά στην βάση της γλώσσας και στο επίπεδο των σταφυλοπερωίων καμαρών [273]. Φαίνεται πως η στένωση οφείλεται σε οίδημα που προκαλείται από τοπική φλεγμονή και όχι σε εναπόθεση λίπους. Παθολογοανατομικές μελέτες ιστών φάρυγγα σε άτομα με ΣΑΑΥ και άτομα με ροχαλητό έδειξαν αυξημένο οίδημα, υπερτροφία του βλεννογόνου, αγγειοδιαστολή και ακάνθωση [274]. Ασθενείς με ΣΑΑΥ που υποβλήθηκαν σε σταφυλοϋπερωιοπλαστική είχαν έντονο οίδημα του βλεννογόνου σε ποσοστό 80%. Σε ιστοπαθολογικές τομές ασθενών με σοβαρό ΣΑΑΥ βρέθηκε έντονη κυτταρική διήθηση και διάμεσο οίδημα [275]. Επίπρόσθετα σε παθολογοανατομικές εξετάσεις μαλθακής υπερώας από άτομα με ΣΑΑΥ και άτομα με ροχαλητό βρέθηκαν ακάνθωση επιθηλίου και λεμφοκυτταρική διήθηση κυρίως με T λεμφοκύτταρα [276]. Σε εξέταση εκπλύματος ασθενών με αποφρακτική άπνοια βρέθηκε ανεβασμένος αριθμός πολυμορφοπυρήνων λευκών αιμοσφαιρίων, μεγάλη συγκέντρωση αγγειοδραστικού πεπτιδίου καθώς και αρκετά μεγάλη συγκέντρωση βραδυκινίνης [277,278].

13.4 Κυτταροκίνες

Κάποιες κυτταροκίνες βοηθούν στην επέλευση του ύπνου. Τέτοιες είναι η IL1 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF α . Ο ανταγωνιστής υποδοχέων IL1 παρεμποδίζει την επέλευση του ύπνου στα πειραματόζωα [279]. Βρέθηκε πως όταν τα επίπεδα TNF- α στον ορό είναι αυξημένα αυτό σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας του ύπνου βραδένων κυμάτων [280]. Υπάρχει σαφέστατη συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ, υψηλών επιπέδων κυτταροκινών, αντίστασης στην ινσουλίνη και παχυσαρκίας, γεγονός που ενισχύει την πεποίθηση ότι το ΣΑΑΥ είναι συστηματική νόσος [281]. Το διάφραγμα έχει μειωμένη ικανότητα σύσπασης όταν εκτεθεί σε TNF- α . Αυτή η μειωμένη ικανότητα σχετίζεται με αύξηση των οξειδωτικών ριζών μέσα στα κύτταρα, ενώ όταν χορηγείται N=ακετυλοκυστεΐνη η σύσπαση βελτιώνεται

κατά πολύ [282,283]. Με βάση τα ανωτέρω, μπορούμε να υποθέσουμε πως στα άτομα με ΣΑΑΥ η αυξημένη ποσότητα TNF-a μπορεί να αυξήσει τα επεισόδια άπνοιας, επιδεινώνοντας τη λειτουργία των μυών του φάρυγγα.

13.5 C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και λεπτίνη

Η αυξημένη CRP σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή και ενίοτε με ιστική νέκρωση [284]. Υπάρχει θετικός συσχετισμός μεταξύ BMI και τιμών CRP [285]. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ φαίνεται να έχουν υψηλότερες τιμές CRP από τους φυσιολογικούς και οι τιμές της CRP πέφτουν μετά από τη θεραπεία με CPAP [286,287]. Φαίνεται πως στο ΣΑΑΥ υπάρχει μια συστηματική φλεγμονή ανεξάρτητα από το αν υπάρχει και παχυσαρκία ταυτόχρονα.

Τα λιποκύτταρα παράγουν λεπτίνη που βρέθηκε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [288]. Η θεραπεία με CPAP για ένα εξάμηνο οδήγησε σε πτώση των τιμών λεπτίνης. Είναι γνωστό πως το στρες οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος. Φαίνεται πως η αύξηση της λεπτίνης στα άτομα με ΣΑΑΥ είναι αποτέλεσμα της υψηλής συμπαθητικής διέγερσης που συμβαίνει κατά τις αφυπνίσεις [289]. Όταν χορηγηθεί TNF-a, τα ποσοστά λεπτίνης στο αίμα αυξάνονται. Η λεπτίνη μπορεί να διεγείρει τα T-κύτταρα μνήμης και τα φαγοκύτταρα. Τα επίπεδα λεπτίνης και κοιλιακής παχυσαρκίας μελετήθηκαν και βρέθηκε πως τα επίπεδα λεπτίνης μειώθηκαν λίγο καιρό μετά τη θεραπεία με CPAP, ενώ και το κοιλιακό λίπος μειώθηκε μετά από κάποιους μήνες [290]. Χαρακτηριστικό είναι πως στις πιο πολλές περιπτώσεις η μείωση του κοιλιακού λίπους δεν σχετίζονταν με μείωση του συνολικού βάρους σώματος. Η λεπτίνη πιθανώς μειώνεται λόγω μείωσης της δραστηριότητας του συμπαθητικού, αλλά ο μηχανισμός μείωσης του λίπους στην περιοχή της κοιλίας δεν είναι γνωστός [269].

13.6 Οξειδωτικό στρες

Τα μόρια του οξυγόνου και αζώτου όταν χάσουν το ηλεκτρόνιό τους, μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στα κύτταρα, γιατί προκαλούν λιπιδική υπεροξειδωση με αποτέλεσμα βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών [291]. Τα παραπάνω μόρια εμπλέκονται σε βλάβες ιστών και οργάνων κατά την ισχαιμία-επαναιμάτωση. Όταν διακόπτεται η παροχή αίματος σε έναν ιστό του σώματος (πχ οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), η υποξία οδηγεί στη δημιουργία προϊόντων οξειδωσης, όπως είναι το ουρικό οξύ. Στα άτομα πάσχοντα από ΣΑΑΥ συμβαίνει πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια των απνοιών στον ύπνο. Υπάρχει ένας κύκλος υποξίας και συνακόλουθης επανοξυγόνωσης που συνοδεύεται και από αιμοδυναμικές διαταραχές προκαλώντας ένα φαινόμενο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης [292,291].

Το πεντάνιο, που είναι παράγωγο οξειδωτικού στρες μετρήθηκε στον εκπνεόμενο αέρα ασθενών με ΣΑΑΥ πριν και μετά την κατάκλιση και βρέθηκε αρκετά αυξημένο στους ασθενείς με ΣΑΑΥ [293] Άλλη μελέτη δείχνει πως του ουρικό οξύ των ούρων είναι αρκετά αυξημένο στους ασθενείς πάσχοντες από ΣΑΑΥ και έχει θετική συσχέτιση με των δείκτη απνοιών-υποπνοιών. Βρέθηκε επίσης πως η χρήση του CPAP ελαττώνει την παραγωγή ουρικού οξέος [294]. Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ υπάρχει αυξημένος οξειδωτικός μεταβολισμός ο οποίος πέφτει σε κανονικά επίπεδα μετά την θεραπεία με CPAP [295].

13.7 Μεταβολικό σύνδρομο, ΣΑΑΥ και φλεγμονή

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα αναδυόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας που αντιπροσωπεύει μια συνάθροιση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου [296]. Η κλινική ταυτοποίηση του μεταβολικού συνδρόμου βασίζεται στη μέτρηση της κοιλιακής παχυσαρκίας, της αθηρογενετικής δυσλιπιδαιμίας, της αυξημένης πίεσης του αίματος και της δυσανεξίας στη γλυκόζη [297].

Αν και η αιτιολογία αυτού του συνδρόμου είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, είναι πιθανό να προκαλείται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, μεταβολικών και περιβαλλοντικών παραγόντων [298]. Αρκετές

πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι μια προφλεγμονώδης κατάσταση μπορεί επίσης να είναι ένα σημαντικό συστατικό [299,300]. Η στενή σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και του μεταβολικού συνδρόμου ονομάζεται "Σύνδρομο Z" [301].

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με ΣΑΑΥ. Οι Ambrosetti et al., μελέτησαν 89 διαδοχικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ και διαπίστωσαν την ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου στο 53% αυτών [302]. Μια άλλη μελέτη βρήκε επιπολασμό 68% [303]. Οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορεί να έχουν αυξημένα ποσοστά μεταβολικού συνδρόμου και υψηλότερα επίπεδα λιπιδίων πλάσματος, γλυκόζης νηστείας, λεπτίνης και ινωδογόνου σε σχέση με τα παχύσαρκα άτομα χωρίς ΣΑΑΥ. Έτσι, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να ενθαρρύνονται να αξιολογούν συστηματικά την παρουσία μεταβολικών ανωμαλιών στο ΣΑΑΥ και αντίστροφα [304].

Τόσο οι κλινικές μελέτες όσο και οι μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρχει μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της υπερλιπιδαιμίας. Το υποξικό στρες που προκαλείται από το ΣΑΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο υπερλιπιδαιμίας. Σε μοντέλα τρωκτικών, η υπερλιπιδαιμία μπορεί να προκύψει από την έκθεση σε διαλείπουσα υποξία [305]. Σε δείγμα περίπου 5.000 ατόμων από την μελέτη Sleep Heart Health, υπήρξε μια θετική σχέση μεταξύ της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ και της αυξημένης συγκέντρωσης ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων του ορού, καθώς και μειωμένη HDL πλάσματος, σε άτομα κάτω της ηλικίας των 65 ετών [306].

Σε πληθυσμιακό δείγμα τετρακοσίων γυναικών ηλικίας 20-70 ετών η συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου αυξήθηκε από 10,5% στις γυναίκες με AHI <5 έως 57,1% στις γυναίκες με AHI \geq 30. Ο AHI και το ελάχιστο επίπεδο κορεσμού παρέμειναν σημαντικά συνδεδεμένα με το μεταβολικό σύνδρομο ακόμα και όταν έγινε προσαρμογή για την αναλογία μέσης προς ισχίο [307].

Τόσο το ΣΑΑΥ όσο και το μεταβολικό σύνδρομο ενδέχεται να έχουν αρνητικές συνεργικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω πολλαπλών μηχανισμών [308,309].

Η διαλείπουσα υποξία, χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΑΑΥ, οδηγεί σε μια ενεργοποίηση των φλεγμονοδών οδών. Το οξειδωτικό στρες, η καρδιαγγειακή

φλεγμονή, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οι μεταβολικές ανωμαλίες στο ΣΑΑΥ μπορούν να επιταχύνουν την αθηρογένεση [310]. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό του ακριβούς ρόλου της φλεγμονής στην καρδιαγγειακή παθογένεση του ΣΑΑΥ, ιδιαίτερα η αλληλεπίδραση του με το οξειδωτικό στρες, την παχυσαρκία και τη μεταβολική δυσλειτουργία [311].

13.8 ΣΑΑΥ και φλεγμονή - βιολογικοί δείκτες (βιοδείκτες)

Διάφορες δημοσιεύσεις έχουν χρησιμοποιήσει βιοδείκτες για τον έλεγχο της φλεγμονής σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Σε μια μελέτη 80 ασθενών με ΣΑΑΥ και 40 μαρτύρων με βάση την ηλικία και το BMI, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα πλάσματος CRP, IL-6 και TNF-α σε συνδυασμό με αυξημένο πάχος μέσων καρωτιδικών ινών, ένα πρώιμο σημάδι αθηροσκλήρωσης [312]. Ένας νέος βιοδείκτης, η πεντραξίνη-3 ήταν επίσης αυξημένος στην ομάδα ατόμων πασχόντων από ΣΑΑΥ. Η πεντραξίνη 3 παράγεται στα ουδετερόφιλα, μακροφάγα, λείους μύες και ενδοθηλιακά κύτταρα σε απόκριση των σημάτων από IL-1 ή TNF-α. Έχει αναγνωριστεί ως ένας εκκινητής του καταρράκτη του συμπληρώματος [313] και ένα υποκατάστατο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [314]. Μια προηγούμενη ιαπωνική μελέτη ανέφερε ότι τα πρωινά επίπεδα της πεντραξίνης 3 ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και μειώθηκαν μετά τη θεραπεία με CPAP, ένα πρότυπο που δεν παρατηρήθηκε για την CRP [315].

Η Νεσφατίνη-1 είναι ένα μόριο που αρχικά ανακαλύφθηκε για το ρόλο του στην καταστολή της κεντρικής όρεξης στον υποθάλαμο [316]. Ακολούθως ανιχνεύθηκε στα λιποκύτταρα και ρυθμίζεται με την πέψη του λίπους [317], επεκτείνοντας το ρόλο της. Οι συναρπαστικές και ποικίλες λειτουργίες της Νεσφατίνης-1 συνεχίζουν να εμφανίζονται. Η Νεσφατίνη-1 είναι παρούσα στα χονδροκύτταρα, όπου αυξάνει την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών (συμπεριλαμβανομένων των IL-8, IL-6 και MIP-1a) που επάγονται από την IL-1. Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η Νεσφατίνη-1 συσχετίζεται θετικά με την IL-6, IL-8 και τον TNF-α [318], αν και τα επίπεδα της Νεσφατίνης-1 δεν μεταβλήθηκαν μετά από θεραπεία με εισπνεόμενα

κορτικοστεροειδή. Παραδόξως, η Νεσφατίνη-1 μείωσε τη φλεγμονή σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη [319]. Έτσι, η μυδρίαση που προκαλεί η Νεσφατίνη-1 και οι επιπτώσεις της εξακολουθούν να διερευνώνται. Οι Shenet et al., εξέτασαν τα επίπεδα Νεσφατίνης-1 σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και διαπίστωσαν ότι μειώθηκαν μετρίως σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου προσαρμοσμένη ανάλογα με το βάρος, που δεν είχε ΣΑΑΥ [320].

Το ινωδογόνο είναι ένας άλλος βιοδείκτης που έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει τις αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις σε μια μετα-ανάλυση [321,322], αντικατοπτρίζοντας το ρόλο του στη φλεγμονή και / ή την υπερπηκτικότητα. Οι Shamsuzzaman et al., εξέτασαν τα επίπεδα ινωδογόνου σε 36 άνδρες με ΣΑΑΥ και 18 μάρτυρες χωρίς ΣΑΑΥ. Το ινωδογόνο βρέθηκε αυξημένο σε αυτούς με σοβαρό ΣΑΑΥ σε σύγκριση με εκείνους με ηπιότερο ΣΑΑΥ ή υγιείς μάρτυρες [323]. Τα επίπεδα ινωδογόνου συσχετίστηκαν με τον δείκτη AHI, τον δείκτη αφυπνίσεων και το βαθμό υποξαιμίας. Μέχρι σήμερα, η σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και ινωδογόνου ήταν ασαφής. Οι Basoglu et al., [324] διαπίστωσαν ότι τα παχύσαρκα άτομα με ΣΑΑΥ είχαν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, καθώς και χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου και CRP, σε σχέση με τα παχύσαρκα άτομα χωρίς ΣΑΑΥ. Το ιξώδες του ινωδογόνου και του ολικού αίματος αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της νύχτας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και αυτό το φαινόμενο σταματούσε με μία μόνο νύχτα χρήσης CPAP [325]. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες δείχνουν λιγότερο ξεκάθαρα αποτελέσματα. Το πρωινό ινωδογόνο δεν ήταν αυξημένο σε μια μελέτη παιδιών με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με εκείνα χωρίς ΣΑΑΥ [326]. Δύο μήνες χρήσης CPAP δεν αλλοίωσαν το νυχτερινό προφίλ του ινωδογόνου [327] αλλά κάποιοι άλλοι παράγοντες πήξης μειώθηκαν. Μια άλλη μελέτη δεν διαπίστωσε οξεία επίδραση του CPAP στην πήξη του αίματος, αλλά βρήκε ότι έχει χρόνιες επιδράσεις [328]. Μια μελέτη από την Πολωνία εξέτασε τους φλεγμονώδεις δείκτες μετά από 6 μήνες θεραπείας με χειρουργείο στη γνάθο για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι υπήρχε βελτίωση στον AHI (24 έως 7.05), σε συνδυασμό με τη μείωση του IL-1β, των D-διμερών και των παραγόντων πήξης [329].

Η YKL-40 (επίσης αναφερόμενη ως γλυκοπρωτεΐνη ανθρώπινου χόνδρου) είναι νέος δείκτης φλεγμονής που εξετάστηκε στο ΣΑΑΥ. Η YKL-40 εκκρίνεται

από τα χονδροκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τους αγγειακούς λείους μυς. Έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται στο οξύ έμφράγμα του μυοκαρδίου [330], τον σακχαρώδη διαβήτη [331], τη ρευματοειδή αρθρίτιδα [332] και στον ορό και τον αεραγωγό των ατόμων με Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) [333]. Η YKL-40 βρέθηκε αυξημένη σε Κινέζους ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες [334]. Η ομάδα με ΣΑΑΥ είχε αυξημένη αρτηριακή πίεση, HbA1c, χαμηλότερη HDL, υψηλότερη LDL-C, και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα YKL-40. Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η YKL-40 προέβλεψε έντονα την παρουσία του ΣΑΑΥ, περισσότερο από τις αυξήσεις της HbA1c ή της αρτηριακής πίεσης. Η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε επίσης μια σημαντική σχέση μεταξύ της YKL-40 και του AHI. Απροσδόκητα, η ανάλυση παλινδρόμησης δεν αναγνώρισε την ηλικία, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα ή το BMI ως προγνωστικούς δείκτες του ΣΑΑΥ που μπορεί να περιορίσουν τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων. Μια άλλη μελέτη σε Κινέζους ασθενείς με ΣΑΑΥ έδειξε επίσης αυξημένα επίπεδα YKL-40 [335] και επίσης βρήκε συσχέτιση μεταξύ της YKL-40 και του BMI, του HOMA-IR, του CRP και του AHI.

Ο υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G (GPR) 120 είναι ένας υποδοχέας ελεύθερων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας (FFA) που εκφράζεται άφθονα στην εντερική οδό. Ο GPR 120 ρυθμίζει την έκκριση πεπτικών ορμονών όπως το πεπτιδίο-1 τύπου γλυκαγόνης. Ο GPR 120 είναι επίσης παρών σε μακροφάγα όπου μεσολαβεί στην αντι-φλεγμονώδη δράση τους και μπορεί να προστατεύσει από το μεταβολικό σύνδρομο [336,337]. Η παρουσία του GPR 120 στα λευκοκύτταρα επιτρέπει την ανίχνευσή του στην κυκλοφορία. Οι Gozal et al., εξέτασαν τα ανεξάρτητα αποτελέσματα της παχυσαρκίας και του ΣΑΑΥ στην έκφραση GPR 120 των μονοκυττάρων, στα επίπεδα GPR 120 πλάσματος, στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στα λιπίδια και στη CRP σε 226 παιδιά [338]. Όπως αναμενόταν, η παχυσαρκία συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερο λιπιδικό προφίλ, αντίσταση στην ινσουλίνη και CRP. Το ΣΑΑΥ αύξησε επίσης ανεξάρτητα την LDL-C και μείωσε την HDL-C. Όσον αφορά τον GPR 120, υπήρξε μια συνεργιστική μείωση του GPR 120 με το συνδυασμό παχυσαρκίας και ΣΑΑΥ. Επιπλέον, ο GPR 120 συσχετίστηκε σημαντικά με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ και έντονα με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να εμπλέκουν τον GPR 120 ως

έναν κοινό παράγοντα κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο και το ΣΑΑΥ ή αυτό μπορεί να σημαίνει ότι υπάρχει μια άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ του ΣΑΑΥ και του GPR 120.

Τα αιμοπετάλια αποτελούν πιθανή πηγή φλεγμονής, καθώς περιέχουν το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX), το οποίο μπορεί να διεγερθεί για τη σύνθεση προστανοειδών, όπως το προ-φλεγμονώδες θρομβοξάνιο A₂ [339]. Η ασπιρίνη πιστεύεται ότι παρέχει αγγειακά οφέλη με την αναστολή της απελευθέρωσης προστανοειδών από τα αιμοπετάλια. Οι Gauiter-Veyret et al πραγματοποίησε μελέτες που εξέτασαν το ρόλο των μονοπατιών COX στο ΣΑΑΥ. Ποντίκια με δυσλειτουργία απολιποπρωτεΐνης E (μοντέλο σοβαρής υπερλιπιδαιμίας, που χρησιμοποιήθηκε για να δείξει την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης κατά τη διάρκεια της διαλείπουσας υποξίας [340] εκτέθηκαν σε 8 εβδομάδες διαλείπουσας υποξίας. Η διαλείπουσα υποξία αύξησε τις αθηροσκληρωτικές πλάκες σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση της σύνθεσης COX-1 και της θρομβοξάνης, ενώ ο φαρμακολογικός αποκλεισμός της COX-1 εξασθένησε τα αποτελέσματα της διαλείπουσας υποξίας [341]. Ωστόσο, η 11-δεϋδροξυ-θρομβοξάνη των ούρων (ένας μεταβολίτης της θρομβοξάνης A₂) δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, εκτός εάν είχαν επίσης υποκείμενους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. και η CPAP δεν επηρέασε τα επίπεδα 11-δεϋδροξυ-θρομβοξάνης. Η COX-1 και COX-2 έχουν επίσης εξεταστεί ως μεσολαβητές της προκαλούμενης από το ΣΑΑΥ υπέρτασης. Η έκθεση των ανθρώπων στην οξεία διαλείπουσα υποξία αύξησε την αρτηριακή πίεση του αίματος κατά περίπου 3 mmHg, αλλά δεν άλλαξε σημαντικά τα σημάδια της δραστηριότητας της COX. Η προ-θεραπεία με έναν εξειδικευμένο αναστολέα COX-2 εξασθένησε την αύξηση της αρτηριακής πίεσης [342].

Η αναλογία των αιμοπεταλίων-λεμφοκυττάρων (Platelets Leukocytes Ratio - PLR) είναι νέος δείκτης που εξετάζεται για την εκτίμηση κινδύνου για οξεία στεφανιαία σύνδρομα [343]. Το PLR είναι ένα μέτρο που συνδυάζει το φλεγμονώδες δυναμικό των αιμοπεταλίων, με μειωμένα λεμφοκύτταρα - μια αντίδραση στρες που μπορεί να αντανακλά τις δράσεις της κορτιζόλης [344,345]. Καθώς τα αιμοπετάλια και τα λεμφοκύτταρα ανήκουν στα τεστ ρουτίνας που γίνονται συχνά στην καθημερινή κλινική πρακτική, το PLR είναι ελκυστικό για την ενσωμάτωσή του στην κλινική λήψη αποφάσεων. Σε μία

πρόσφατη μελέτη 424 ασθενών που κυμαίνονταν από αυτούς με φυσιολογική αναπνοή έως σοβαρό ΣΑΑΥ, οι συγγραφείς σημείωσαν μια επίδραση του AHI και της σοβαρότητας της υποξίας με την τιμή της PLR [346].

Συνοπτικά, οι κλινικές συσχετίσεις μεταξύ ΣΑΑΥ και φλεγμονής παραμένουν διφορούμενες, με μερικές μελέτες να δείχνουν αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες και / ή μειώσεις αυτών των δεικτών μετά από θεραπεία του ΣΑΑΥ. Ωστόσο, αρκετές άλλες μελέτες δεν βρήκαν συσχέτισμό μεταξύ ΣΑΑΥ και φλεγμονής. Οι σύνθετες αλληλεπιδράσεις της παχυσαρκίας, των δημογραφικών στοιχείων, της σοβαρότητας του OSA και της ομοιόστασης μεταξύ των προ / αντιφλεγμονωδών οδών μπορεί να υπογραμμίζουν αυτά τα ασυνεπή αποτελέσματα.

Κεφάλαιο 14. Διάφορα θέματα σχετικά με το ΣΑΑΥ

14.1 Υπερπηκτικότητα του πλάσματος και ΣΑΑΥ

Η υπερπηκτικότητα που προκύπτει από την αυξημένη πήξη ή την αναστολή της ινωδόλυσης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [347]. Αυτός είναι άλλος ένας παράγοντας που εμπλέκεται στη συσχέτιση διαφόρων ειδών καρδιαγγειακών παθήσεων με το ΣΑΑΥ [348].

Διάφορα ευρήματα υποστηρίζουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της υπερπηκτικότητας, του ΣΑΑΥ και κάποιων καρδιαγγειακών παθήσεων. Πρώτον, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με τη διαδικασία πήξης, όπως είναι το ινωδογόνο [349,350], ο ενεργοποιημένος παράγοντας πήξης FVII, ο FXIIa και το σύμπλεγμα θρομβίνης / αντιθρομβίνης III [351] ο ενζυμικός αναστολέα της ινωδόλυσης και τέλος ο αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) [352,353]. Δεύτερον, τα αυξημένα επίπεδα D-διμερών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ που δεν έλαβαν θεραπεία, έχουν συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της νυκτερινής υποξαιμίας, που είναι χαρακτηριστική στο ΣΑΑΥ [354]. Τρίτον, ο κατακερματισμός του ύπνου και τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του ύπνου έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και του παράγοντα διαλυτού ιστικού παράγοντα, δύο παραγόντων μιας προθρομβωτικής κατάστασης [355].

Το ΣΑΑΥ σχετίζεται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [356]. Η ενεργοποίηση αιμοπεταλίων είναι ένας σύνδεσμος στην παθοφυσιολογία ασθενειών που είναι επιρρεπείς σε θρόμβωση και φλεγμονή [357]. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συνδέεται με αυξημένα επίπεδα αποκορεσμού οξυγόνου [358,359] και μειώνεται μετά από τη θεραπεία με CPAP [360]. Η θρομβοελασματογραφία, μια απλή δοκιμασία αιμόστασης, έχει προταθεί για την αξιολόγηση του κινδύνου μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [361].

14.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ΣΑΑΥ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένας πρώιμος δείκτης της αγγειακής ανωμαλίας που προηγείται κλινικά της εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου [362,363]. Το άθικτο ενδοθήλιο ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και την ικανότητα αποκατάστασης, διατηρώντας την προφλεγμονώδη ομοιόσταση, την αντιφλεγμονώδη ομοιόσταση και την ομοιόσταση της πήξης. Τροποποίηση αυτών των ομοιοστατικών μεταβολικών οδών οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία πριν ακόμα γίνουν ορατές οι δομικές αλλαγές στο αγγειακό σύστημα. Η υποξία, η υπερκαπνία και μερικές φορές η άνοδος της αρτηριακής πίεσης που συνοδεύουν τις αποφρακτικές άπνοιες στον ύπνο, μπορούν να χρησιμεύσουν ως ισχυρά ερεθίσματα για την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών και για την εξασθένηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να προκληθεί και από τους κύκλους υποξίας-επαναοξυγόνωσης, καθώς και από τον χρόνιο κατακερματισμό του ύπνου που δημιουργείται από τις επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις. Μια αιτιώδης σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποδείχθηκε από μια μελέτη στην οποία η διαστολή στο αντιβράχιο που σχετιζόταν με τη ροή, βελτιώθηκε μετά τη θεραπεία με CPAP [364,365]. Τα επίπεδα του νιτρικού οξειδίου, μιας βασικής αγγειοδιασταλτικής ουσίας που απελευθερώνεται από το ενδοθήλιο, έχουν βρεθεί μειωμένα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και ομαλοποιούνται μετά τη θεραπεία με CPAP [366].

Ορισμένες μελέτες σε ασθενείς με ΣΑΑΥ υποδεικνύουν μια σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [367]. Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα [368], αυξημένοι βιοδείκτες υπεροξειδωσής των λιπιδίων [369] και αυξημένα επίπεδα 8-ισοπροστανών [370,371] έχουν παρατηρηθεί.

Μεταξύ των σημαντικότερων αγγειοσυσπαστικών ουσιών είναι η ενδοθηλίνη-1, μία πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται υπό την επίδραση της υποξίας [372]. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει υψηλότερα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [373,374]. Ωστόσο, ο Grimpren αναφέρει συγκρουόμενα ευρήματα [375]. Αυτή η απόκλιση μπορεί να εξηγείται από τις διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών. Οι ομάδες που μελετήθηκαν από τους

Phillips et al. [373], και τους Saarelainen και Hasan [374] είχαν ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο και, συνεπώς, είχαν πιο σοβαρούς αποκορεσμούς οξυγόνου που λειτουργούσαν ως έναυσμα για την έκκριση ενδοθηλίνης-1. Ο Gjorup έδειξε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν μεγαλύτερα νυκτερινά και ημερήσια επίπεδα ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα από τους υγιείς μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ΣΑΑΥ δεν επηρεάζει τα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 του πλάσματος όταν απουσιάζουν συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις [376].

Η ασυνέπεια στα παραπάνω επίπεδα ενδοθηλίνης-1 πιθανότατα αντανακλά την κύρια αφαλατωτική απελευθέρωση ενδοθηλίνης. Χρησιμοποιώντας μοντέλα αρουραίων με αρτηριακή υπέρταση, αρκετοί συγγραφείς έχουν αναφέρει αυξημένη αγγειακή παραγωγή ενδοθηλίνης-1, ενώ τα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 στην κυκλοφορία παρέμειναν παρόμοια με τη ομάδα ελέγχου [377,378]. Αυτό δείχνει ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 δεν αποκλείουν την αυξημένη αγγειακή παραγωγή σε ασθενείς με ΣΑΑΥ.

Τα τελευταία χρόνια, τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα έχουν αποκτήσει κεντρικό ρόλο στην αγγειακή αναγέννηση και την ικανότητα ενδοθηλιακής επισκευής μέσω αγγειογένεσης και της αποκατάστασης της ενδοθηλιακής λειτουργίας των τραυματισμένων αιμοφόρων αγγείων. Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα είναι μειωμένα σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υποδηλώνουν ένα αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα μπορεί να έχουν ενδεχόμενο ρόλο στην παθογένεση των αγγειακών ασθένειών που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ. [379]

Έχει αναφερθεί επίσης ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ εμφάνισαν αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών στη μικροκυκλοφορία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τα οποία βελτιώθηκαν με τη θεραπεία του συνδρόμου [380].

14.3 Παχυσαρκία και ΣΑΑΥ

Η κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία συνδέεται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΑΑΥ [381]. Ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία μπορεί να

ευνοήσει την εμφάνιση του ΣΑΑΥ δεν είναι γνωστός, αλλά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η κεντρική παχυσαρκία επιταχύνει ή επιδεινώνει το ΣΑΑΥ επειδή τα αποθέματα λίπους στον ανώτερο αεραγωγό επηρεάζουν την διατασιμότητα [382]. Ο αυξημένος όγκος κοιλιακού λίπους θα μπορούσε να προδιαθέσει σε υποαερισμό κατά τη διάρκεια του ύπνου και / ή να μειώσει τα αποθέματα οξυγόνου, ευνοώντας τον αποκορεσμό οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου [383]. Επιπλέον, η διαταραγμένη αρχιτεκτονική του ύπνου, που χαρακτηρίζει το ΣΑΑΥ, προδιαθέτει σε μεταβολικές επιδράσεις και αύξηση βάρους. Ο Patel διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ της αναφερόμενης διάρκειας ύπνου και της μελλοντικής αύξησης βάρους στη Μελέτη Υγείας των Νοσηλευτών. Βρέθηκε ότι ένας συνηθισμένος χρόνος ύπνου λιγότερο από 7 ώρες σχετίζεται με μέτρια αύξηση του μελλοντικού βάρους και της επιπτώσης της παχυσαρκίας [384].

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί μεγάλη προσοχή στην αλληλεπίδραση μεταξύ του ΣΑΑΥ και των προϊόντων που απελευθερώνονται από το λιπώδη ιστό όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η γκρελίνη [385].

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που προέρχεται από τα λιποκύτταρα και ρυθμίζει το σωματικό βάρος μέσω του ελέγχου της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης. Επιπλέον, η λεπτίνη είναι μια κυταροκίνη και συνεπώς εμπλέκεται επίσης στη φλεγμονώδη διαδικασία. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο ΣΑΑΥ [386,387], υποδηλώνοντας το ρόλο της στο ΣΑΑΥ [388]. Οι μηχανισμοί που αποτελούν τη βάση της σχέσης μεταξύ της λεπτίνης και ΣΑΑΥ είναι ποικίλοι και μπορεί να περιλαμβάνουν ολονύκτιες αλλαγές στα επίπεδα άπνοιας [389,390], στην υποξαιμία και την υπερκαπνία που συνοδεύουν τα επεισόδια υπνικής άπνοιας [391].

Μια άμεση συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της λεπτίνης υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η αποτελεσματική θεραπεία του ΣΑΑΥ με CPAP επηρεάζει επίσης τα επίπεδα λεπτίνης [392,393]. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός που εξηγεί την επίδραση του CPAP δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί μπορεί να υποτεθεί ότι η μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας [394] και η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη παίζουν κάποιο ρόλο [395].

Τα επίπεδα λεπτίνης έχουν προταθεί ως προγνωστικός δείκτης για το ΣΑΑΥ [396] και έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζεται με το ΣΑΑΥ [397-399]. Η λεπτίνη μπορεί επίσης να δρα ως

διεγερτικό του αναπνευστικού συστήματος και η εξασθένηση των σημάτων των μεταβολικών οδών της λεπτίνης έχει βρεθεί ότι προκαλεί αναπνευστική καταστολή σε ποντικούς [400]. Αυτή η ορμόνη έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας στους ανθρώπους [401] και μπορεί να αντανakλά μια αντισταθμιστική αντίδραση στον υποαερισμό [402].

Το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με μειωμένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης [403-405] που μπορεί να ευνοήσουν την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νόσων. Οι επαναλαμβανόμενες προσβολές υποξίας-επαναοξυγόνωσης σε ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορεί να ενεργοποιήσουν οξειδωτικό στρες και να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα αδιπνονεκτίνης [406].

Κάποιοι συγγραφείς έχουν παρατηρήσει ότι τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης στον ορό μπορεί να είναι ανεξάρτητα από τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ [398]. Τα μειωμένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης μπορεί να οφείλονται σε αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα [407] και υψηλότερα επίπεδα κυταροκινών όπως IL-6 και TNFα [408]. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με το αν η θεραπεία του ΣΑΑΥ με CPAP ομαλοποιεί αποτελεσματικά τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης [409].

Η παχυσαρκία εμπλέκεται στη σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και αδιπνονεκτίνης [410] και αυτή η σχέση θα αναλυθεί παρακάτω. Σε πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε μέσα υπό υποξικές συνθήκες σε μοντέλο ποντικών ex-vivo, μετρήθηκε η έκκριση αδιπνονεκτίνης. Σε παχύσαρκους ποντικούς, το υποξικό στρες μείωσε την αδιπνονεκτίνη στο υπερκείμενο υγρό του μεσεντέριου λιπώδους ιστού, αλλά όχι του υποδόριου λιπώδους ιστού. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η κοιλιακή παχυσαρκία, που αντιπροσωπεύει άφθονο μεσεντέριο λιπώδη ιστό που είναι επιρρεπής στο υποξικό στρες, εξηγεί εν μέρει τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, και ότι η μείωση της συσσώρευσης σπλαχνικού λίπους μπορεί να καταπολεμήσει τις σχετιζόμενες με το ΣΑΑΥ αθηροσκληρυντικές καρδιαγγειακές παθήσεις που παρουσιάζονται στην κοιλιακή παχυσαρκία [411].

Η ρεζιστίνη είναι μια λευκή ορμόνη του λιπώδους ιστού η λειτουργία της οποίας δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε μία μελέτη 20 παχύσαρκων ασθενών με ΣΑΑΥ, ο Harsch διαπίστωσε ότι η θεραπεία με CPAP δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα της ρεζιστίνης [412]. Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, το υποξικό στρες κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να

ενισχύσει την παραγωγή ρεζιστίνης, ενδεχομένως προκαλώντας συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Μέσω της επίδρασής του στο ΣΑΑΥ, η θεραπεία με CPAP μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της παραγωγής ρεζιστίνης [413]. Το ΣΑΑΥ μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ρεζιστίνης του ορού σε άτομα με υπερβολική μάζα σώματος και επίσης μπορεί να συμβάλει στον μεταβολισμό της γλυκόζης αλλά δεν έχει επίδραση στα επίπεδα της λεπτίνης [414].

Η γκρελίνη είναι μια ορμόνη που επηρεάζει την όρεξη και τη συσσώρευση λίπους και οι φυσιολογικές της επιδράσεις είναι αντίθετες από εκείνες της λεπτίνης. Δεν έχει βρεθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της γκρελίνης και του ΣΑΑΥ. Σε μια μελέτη με 30 παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥ, ο Harsch διαπίστωσε ότι τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΑΑΥ από ό, τι στους υγιείς μάρτυρες. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα γκρελίνης δεν μπορούσαν να εξηγηθούν μόνο από την παχυσαρκία, καθώς μειώθηκαν γρήγορα μετά τη θεραπεία με CPAP [412]. Σε άλλη μελέτη 30 παχύσαρκων ασθενών με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ, που δεν είχαν λάβει θεραπεία, βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ορού στους ασθενείς με ΣΑΑΥ παρά στους υγιείς μάρτυρες, αλλά τα επίπεδα γκρελίνης δεν παρουσίαζαν διαφορές [415].

Σε πρόσφατη μελέτη 55 διαδοχικών ασθενών με ΣΑΑΥ, η ομάδα μελέτης παρουσίασε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης στον ορό από τους μάρτυρες. Υπήρξε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ γκρελίνης και AHI. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της λεπτίνης, αδιπνονεκτίνης και αντισταστίνης [416]. Αυξημένα επίπεδα γκρελίνης σχετίζονται με την παρουσία αυξημένης όρεξης και αυξημένης θερμιδικής πρόσληψης σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥ, η οποία με τη σειρά της μπορεί να προάγει περαιτέρω τη σοβαρότητα των υποκείμενων συνθηκών [417]. Στα παχύσαρκα παιδιά, το ΣΑΑΥ σχετίζεται με ημερήσια υπνηλία, αύξηση των προφλεγμονωδών κυταροκινών, αύξηση επιπέδων λεπτίνης και πτώση επιπέδων αδιπνονεκτίνης [418].

Κεφάλαιο 15. Θεραπεία του ΣΑΑΥ

15.1 Χειρουργικές θεραπείες

Η διόγκωση των αμυγδαλών και η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων είναι από τους κύριους ενοχοποιητικούς παράγοντες του ΣΑΑΥ στα παιδιά [439]. Η βασική θεραπεία του ΣΑΑΥ στα παιδιά είναι η αμυγδαλεκτομή/αδενотоμή [420,421]. Η θεραπεία με χειρουργείο θεωρείται πολύ αποτελεσματική σε κάθε περίπτωση, είτε υπάρχει παχυσαρκία, είτε όχι [423]. Κάποια παιδιά δεν θεραπεύονται πλήρως με χειρουργική θεραπεία [423,424]. Πρέπει να τονιστεί πως τα έως τώρα στοιχεία δείχνουν ότι το ΣΑΑΥ μπορεί να εμφανιστεί ξανά σε κάποια παιδιά και ειδικά σε αυτά που έχουν κρανιοπροσωπικές διαταραχές ή ιστορικό στην οικογένεια με ΣΑΑΥ [425,426]. Πολλές έρευνες δείχνουν ότι τα προβλήματα συμπεριφοράς που εμφανίζουν ορισμένα παιδιά με ΣΑΑΥ (πχ υπερκινητικότητα) μειώνονται μετά τη χειρουργική θεραπεία του συνδρόμου.

Τα παιδιά που έχουν ΑΗΙ από 1 έως 5

Σε αυτά τα παιδιά η αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή έχει θέση, αλλά δεν εφαρμόζεται πάντοτε. Η χορήγηση οξυγόνου θετικής πίεσης δεν κρίνεται ιδιαίτερα υποβοηθητική. Κάποιοι προτείνουν την χορήγηση κορτικοειδών σε μορφή ρινικού σπρέι με καλά αποτελέσματα [427]. Κάποιες στοματικές συσκευές χρησιμοποιήθηκαν αλλά με πολύ πτωχά αποτελέσματα [428].

Τα παιδιά που έχουν ΑΗΙ πάνω από 5

Σε αυτά τα παιδιά η θεραπεία εκλογής είναι η αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις είναι δυνατό να παραμείνει υπολλειματικό ΣΑΑΥ. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα μπορούσε να εφαρμοστεί συσκευή οξυγόνου θετικής πίεσης, αλλά σχετίζεται με υψηλό ρίσκο δυσμορφιών προσώπου όταν αυτές οι συσκευές χρησιμοποιούνται σε μικρούς ασθενείς [429].

Η αδενοτομή και/ή αμυγδαλεκτομή είναι γενικά το χρυσό πρότυπο για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ στα παιδιά και χρησιμοποιούνται συνηθέστατα ως θεραπευτικές μέθοδοι για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ στους μικρούς ασθενείς, σε όλα τα μήκη και τα πλάτη της γης [430]. Το ποσοστό θεραπείας του ΣΑΑΥ κυμαίνεται στο 82,9%. Αυτό προϋποθέτει τα παιδιά να μην έχουν κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και άλλα ιατρικά προβλήματα.

Η αδενοτομή είτε πραγματοποιηθεί με κλασσικό τρόπο με αδενοτόμο είτε με πιο σύγχρονες μεθόδους, όπως η χρησιμοποίηση laser έχει τα ίδια θετικά αποτελέσματα στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Η αμυγδαλεκτομή είναι επίσης αποτελεσματική ανεξάρτητα από τη μέθοδο που εφαρμόζεται. Η αμυγδαλεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί με την κλασσική διαθερμία ή με πιο σύγχρονες μεθόδους, όπως για παράδειγμα οι ραδιοσυχνότητες και το laser. Ο χειρουργός πρέπει να διαλέξει πια μέθοδος επέμβασης θα χρησιμοποιηθεί, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε παιδιού που πρέπει να υποβληθεί στην χειρουργική επέμβαση της αμυγδαλεκτομής. Και οι δύο επεμβάσεις (αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή) γίνονται ενδοστοματικά και υπό γενική αναισθησία. Τα παιδιά παίρνουν εξιτήριο την ίδια ημέρα από το νοσοκομείο ή μπορεί να παραμείνουν νοσηλεύόμενα ένα βράδυ για μετεγχειρητική παρακολούθηση. Ο πόνος μετά από αυτές τις επεμβάσεις ποικίλλει ανάλογα με το παιδί και κατά συνέπεια άλλα παιδιά παρουσιάζουν ήπιο έως μέτριο πόνο που είναι αντιμετωπίσιμος με πολύ απλά αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη, ενώ άλλα παιδιά βιώνουν μεγαλύτερης έντασης μετεγχειρητικό πόνο και σε αυτές τις περιπτώσεις χορηγούνται πιο ισχυρά παυσίπονα, όπως είναι για παράδειγμα η κωδεΐνη. [431-433]

Όσα παιδιά πάσχουν από κρανιοπροσωπικές ή γναθοπροσωπικές ανωμαλίες χρειάζονται συνήθως ειδικές επεμβάσεις που συνήθως πραγματοποιούνται σε πολύ εξειδικευμένα κέντρα ανά τον κόσμο. Η φαρυγγοπλαστική γίνεται κυρίως σε στους ενήλικες, αλλά έχει και κάποια ένδειξη στα παιδιά εκείνα που πάσχουν από εγκεφαλική παράλυση και οι μύες του ανώτερου αεραγωγού τους είναι υποτονικοί. [434,435]

Η συρρίκνωση των κάτω ρινικών κογχών, η εγχείρηση στις ρινικές βαλβίδες και η διαφραγματοπλαστική σπάνια έχουν ένδειξη στα παιδιά και εφαρμόζονται κυρίως στους ενήλικες. Μια άλλη επέμβαση είναι η επέκταση της άνω γνάθου, αλλά και πάλι τέτοιου είδους επεμβάσεις μπορεί να

προκαλέσουν πολλά αναπτυξιακά προβλήματα στα παιδιά. Η μείωση του μεγέθους της γλώσσας και η διατομή του υοειδούς οστού εφαρμόζονται πολύ σπάνια στα παιδιά. Αυτά που έχουν σοβαρότατες κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες μπορεί να χρειαστεί να υποβληθούν σε τραχειοστομία και δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις όπου αυτό έχει συμβεί. [436] ----

15.2 Η μερική αφαίρεση των αμυγδαλών (αμυγδαλοτομή) ως μέθοδος θεραπείας του ΣΑΑΥ

Η χειρουργική επέμβαση της αμυγδαλοτομής ή αλλιώς μερικής αμυγδαλεκτομής έχει χρησιμοποιηθεί διεθνώς κυρίως για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ παρά για τη θεραπεία της χρόνιας αμυγδαλίτιδας. Έρευνα έδειξε ότι αυτή η τεχνική έχει πολύ θετικά αποτελέσματα στον έλεγχο τόσο του ΣΑΑΥ με πολύ μικρά ποσοστά επιπλοκών. Η μέθοδος περιλαμβάνει λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο σε σχέση με την κλασική αμυγδαλεκτομή και οι ασθενείς επιστρέφουν στη φυσιολογική δίαιτα νωρίτερα. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο επεμβάσεις μετά από 6 έτη σε σχέση με την εμφάνιση ροχαλητού, απνοιών ή λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού ανά έτος [439]

Η κλασική αμυγδαλεκτομή έχει μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας μιας και συνεπάγεται πόνο, καθυστερημένο εξιτήριο σε κάποιες περιπτώσεις, αιμορραγία (3-5% των περιπτώσεων) και ένα αναγνωρισμένο ρίσκο θνητότητας. Αυτό συμβαίνει γιατί ο υποκείμενος φαρυγγικός μυς μένει εκτεθειμένος καθώς απομακρύνονται οι αμυγδαλές με την κάψα τους. Ο μυς είναι πολύ ευαίσθητος και μπορεί να χρειαστεί έως και δύο εβδομάδες για να επουλωθεί και διαπερνάται από μεγάλα αιμοφόρα αγγεία τα οποία πρέπει να καυτηριαστούν ή να απολινωθούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης και μπορεί να αιμορραγήσουν έντονα κατά τη διάρκεια ή μετά την επέμβαση. [440]

Στην αμυγδαλοτομή ο αμυγδαλικός ιστός αφαιρείται μερικώς, ενώ η αμυγδαλική κάψα παραμένει ανέπαφη. Σε αντίθεση με την κλασική αμυγδαλεκτομή η παραμένουσα αμυγδαλική κάψα προστατεύει τον ευαίσθητο υποκείμενο μυ και τα αιμοφόρα αγγεία από το χειρουργικό τραύμα και προσφέρει πλεονεκτήματα, όπως γρήγορη ανάρρωση, μειωμένες ανάγκες για

αναλγητικά (λιγότερες ημέρες χρήσης και λιγότερο ισχυρά αναλγητικά) και πολύ μειωμένο ρίσκο αιμορραγίας. Τα παιδιά είναι σε θέση να επιστρέψουν στις φυσιολογικές δραστηριότητες την ημέρα μετά το χειρουργείο. Ο χρόνος επιστροφής στο σχολείο είναι σύντομος επίσης. [440-442]

Έρευνα έδειξε ότι μετά την αμυγδαλοτομή δεν υπήρχε παράταση στη νοσηλεία λόγω πόνου και καθόλου επανεισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω πόνου. Κανένας από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε πρόσθετη αναλγησία εκτός από παρακεταμόλη. Δεν υπήρχαν καθόλου πρωτοπαθείς αιμορραγίες. Σε δύο περιπτώσεις υπήρξε μια μικρή (50ml) δευτεροπαθής αιμορραγία μετά από μία εβδομάδα, αλλά και στις δύο περιπτώσεις η αιμορραγία σταμάτησε αυτομάτως, χωρίς την ανάγκη για επανεπέμβαση. Η επίπτωση της συμπτωματικής επανανάπτυξης των αμυγδαλών ήταν πολύ χαμηλή. [440]

Μια άλλη μεγάλη έρευνα έδειξε πως δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ποσοστό πρωτοπαθούς αιμορραγίας ανάμεσα στα παιδιά που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλοτομή και αμυγδαλεκτομή, ωστόσο το ποσοστό δευτεροπαθούς αιμορραγίας ήταν κατά πολύ μικρότερο στα παιδιά που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλοτομή και οι ελάχιστες αιμορραγίες που συνέβησαν στα παιδιά που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλοτομή η συντριπτική πλειοψηφία σταμάτησαν αυτόματα χωρίς την ανάγκη επανεπέμβασης. Οι ερευνητές προσθέτουν πως μετά από αμυγδαλοτομή, το ρίσκο της ανάγκης για επαναληπτική επέμβαση υπολογίστηκε στο 0.64%, ποσοστό που θεωρείται μικρό. Συνολικά οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλοτομή είχαν μικρότερες πιθανότητες να χρειαστούν χειρουργική επέμβαση για οποιοδήποτε λόγο σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή (1.2% και 2.1% αντίστοιχα). [443]

Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετανάλυση που έγινε το 2017 έδειξε πως η αμυγδαλοτομή σχετιζόταν με μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο, μειωμένες μετεγχειρητικές ανάγκες για αναλγησία, γρήγορη επιστροφή στη φυσιολογική σίτιση και καθημερινές δραστηριότητες και μειωμένη επίπτωση επανεισαγωγών στο νοσοκομείο (λόγω πόνου, αφυδάτωσης ή αιμορραγίας). Σε αντίθεση το ποσοστό της επανανάπτυξης των αμυγδαλών ήταν μεγαλύτερο μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλοτομή παρά σε αμυγδαλεκτομή. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ο δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας καθώς και την ποιότητα ζωής των ατόμων που

υποβλήθηκαν σε αμυγδαλοτομή και αμυγδαλεκτομή βελτιώθηκαν πολύ αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο επεμβάσεων. Οι συγγραφείς αυτής της πρόσφατης μεταανάλυσης θεωρούν ότι χρειάζεται μια μεγάλη καλά σχεδιασμένη μελέτη όπου θα αξιολογηθούν πολλές μεταβλητές χρειάζεται για να απαντηθεί το ερώτημα ποια επέμβαση υπερτερεί συνολικά. [444]

Μελέτες παιδιών που είχαν υποβληθεί σε αμυγδαλοτομή, έδειξαν ότι το ποσοστό επανανάπτυξης των αμυγδαλών ήταν μικρό [441,445,446]. Στον αντίποδα μελέτη έδειξε πως η πιθανότητα επανεμφάνισης ΣΑΑΥ και ανάγκης επανεπέμβασης είναι 7 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μερική αφαίρεση των αμυγδαλών. Η μικρή ηλικία ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας για ανάπτυξη εκ νέου των αμυγδαλών και ανάγκης επανεπέμβασης [447]. Οι Sorin et al., μελέτησαν 278 παιδιά που υποβλήθηκαν σε μερική αφαίρεση των αμυγδαλών και βρήκαν ότι το 3.2% των παιδιών αυτών εμφάνισαν ξανά ροχαλητό μέσα σε δύο έτη από την επέμβαση [448].

Έρευνα έδειξε ότι δεν υπάρχει αυξημένο ρίσκο υποτροπιάζουσων λοιμώξεων μετά από αμυγδαλοτομή [442]. Άλλη έρευνα θεωρεί πως το κοινωνικοοικονομικό όφελος που προκύπτει από τη αμυγδαλοτομή (μειωμένη νοσηρότητα κτλ) σε συνδιασμό με το γεγονός πως είναι απόλυτα ασφαλής μέθοδος την κάνει να υπερτερεί με διαφορά υπέρ της αμυγδαλεκτομής [449]. Έχει βρεθεί ότι δεν υπήρχαν κλινικές ή στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και στα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ των υγιών παιδιών που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή και αμυγδαλοτομή [450].

Η αμυγδαλοτομή είναι ασφαλής επέμβαση με την οποία θεραπεύεται το ΣΑΑΥ, ενώ διατηρείται η αμυντική λειτουργία των παρίσθμιων αμυγδαλών. Παράγοντες κινδύνου για την επανανάπτυξη των αμυγδαλών είναι η νεαρή ηλικία, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και το ιστορικό αλλεργίας [451]. Έρευνα θεωρεί πως βραχυπρόθεσμα η αμυγδαλοτομή φαίνεται να υπερτερεί, ενώ μακροπρόθεσμα η αμυγδαλεκτομή μπορεί να υπερτερεί της αμυγδαλοτομής λόγω του υψηλού κινδύνου επανανάπτυξης των αμυγδαλών και επαναμφάνισης ΣΑΑΥ [452].

15.3 Θεραπεία με CPAP

Η χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στον αεραγωγό (Continuous Positive Airway Pressure - CPAP), εφαρμόζεται κυρίως στους ενήλικες, αλλά η βιβλιογραφία δείχνει πως είναι μια αποτελεσματική θεραπεία του ΣΑΑΥ και στα παιδιά, ειδικά σε περιπτώσεις συγγενών δυσμορφιών, ή όταν στο παρελθόν χρειάστηκε να γίνει τραχειοστομία, ή σε περιπτώσεις όπου η αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή απέτυχε να ανακουφίσει το παιδί από τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ [453]. Πολλά από τα τεχνικά προβλήματα με τη συσκευή και κάποιες φορές η κακή εφαρμογή της ρινικής μάσκας έχουν πλέον ξεπεραστεί [454] και το ρινικό CPAP έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικό και γενικά καλά ανεκτή θεραπεία από τα παιδιά [455]. Στην πολυκεντρική αναδρομική μελέτη των Marcus et al. [454], δεδομένα ελήφθησαν από 94 ασθενείς με ομοιόμορφη κατανομή μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών κατηγοριών. Το ποσοστό συμμόρφωσης προς τη θεραπεία με CPAP υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται από 50 έως 100%, με τα μικρότερα παιδιά να επιδεικνύουν μεγαλύτερη συμμόρφωση. Από τους ασθενείς με επαρκή συμμόρφωση προς τη θεραπεία με CPAP, αυτή βρέθηκε ότι ήταν αποτελεσματική σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από μία.

Στην πολυκεντρική μελέτη, οι κυριότεροι λόγοι για τη θεραπεία με χρήση CPAP ήταν η παχυσαρκία (27%), οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (25%), το ιδιοπαθές ΣΑΑΥ (που επιμένει μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή) (18%) και το σύνδρομο Down (13%). Όλα τα κέντρα εξακολουθούν να συνιστούν την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή ως την πρώτη γραμμής θεραπεία, που όπως αναφέρθηκε ανωτέρω αποτελούν το χρυσό πρότυπο θεραπείας του ΣΑΑΥ στα παιδιά, σε περίπτωση που δεν υπάρχουν αντενδείξεις για την πραγματοποίηση αυτών των χειρουργικών επεμβάσεων. Στην μελέτη των Waters et al. [455], μόνο το 5% από τα 82 παιδιά που χρειάστηκαν CPAP μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή είχαν ιδιοπαθές ΣΑΑΥ, ενώ τα παιδιά με δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του ανώτερου αεραγωγού αντιπροσώπευαν το 62% των περιπτώσεων όπου χρησιμοποιήθηκε το CPAP. Το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας ήταν 86%. Η θεραπεία με CPAP μπορεί να έχει επίσης αξία στην προετοιμασία των παιδιών με σοβαρό ΣΑΑΥ για τη χειρουργική αντιμετώπιση. [422,455]

15.4 Επιπλοκές χειρουργικής θεραπείας

Η πιο συνηθισμένη επιπλοκή μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή στα παιδιά είναι η τοπική αιμορραγία, που παρουσιάζεται με μια επίπτωση της τάξης του 2-4%, που απαιτεί χειρουργική επέμβαση στο 0,06-2% των χειρουργημένων παιδιών [456,457]. Η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι η απόφραξη των αεραγωγών, που συμβαίνει σχετικά σπάνια μετά από την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή σε παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ [469,470] [457,458]. Οι Rosen et al. [459], διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών από τον αεραγωγό είναι πολύ υψηλός μεταξύ των παιδιών με ΣΑΑΥ και υποκείμενες ιατρικές παθήσεις εκτός από την υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων.. Τα κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου βρέθηκαν να είναι η μικρή ηλικία, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, αδυναμία ανάπτυξης, η υποτονία, η νοσογόνος παχυσαρκία, και οι σοβαροί αποκορεσμοί της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου.. Οι McColley et al. [460], βρήκαν το 23% των παιδιών με ΣΑΑΥ να έχουν σοβαρή αναπνευστική επιδείνωση μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή, που ορίζεται ως διακοπτόμενος ή συνεχής αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, στο 70% ή λιγότερο και / ή υπερκαπνία. Η νεαρή ηλικία (κάτω των τριών ετών) και ο υψηλός δείκτης αποφρακτικών συμβάντων (> 10) βρέθηκαν να είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ είχαν μια μικρή βελτίωση παρά επιδείνωση της αναπνευστικής τους κατάστασης το βράδυ μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή [461]. Τα συμπεράσματα αυτά δεν μπορούν να γενικευτούν στα παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ, επειδή δεν είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη.

Το πνευμονικό οίδημα έχει αναφερθεί ως πιθανή επιπλοκή μετά τη θεραπεία της οξείας [462] ή χρόνιας απόφραξης του αεραγωγού. Στη χρόνια απόφραξη του αεραγωγού υπάρχει πιθανώς μια υποκείμενη καρδιακή επιπλοκή (cor pulmonale, ακόμα και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) δημιουργώντας προδιάθεση για οίδημα όταν ανασταλεί ξαφνικά η απόφραξη του αεραγωγού [463].

Η εισαγωγή γενικής αναισθησίας με εισπνεόμενο αλοθάνιο μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεραγωγών και για αυτό το λόγο ενδοφλέβια

πρόσβαση πρέπει να έχει εξασφαλιστεί ακόμα και πριν το παιδί κοιμηθεί [461]. Εξαιρετική προσοχή πρέπει να δίνεται μετά τη χειρουργική επέμβαση παιδιών με σοβαρό ΣΑΑΥ [461] και γενικά όλα τα παιδιά με ΣΑΑΥ πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στα νοσοκομεία και να παρακολουθούνται μετεγχειρητικά [213,464].

Κεφάλαιο 16. Διαταραχές του ύπνου και ποιότητα ζωής

Ο ύπνος είναι μία από τις πιο σημαντικές ανάγκες για μια υγιή ζωή. Για αυτό το λόγο θεωρείται ότι είναι σημαντική πλευρά της υγείας που επηρεάζει την ευεξία του ανθρώπου καθώς και την ποιότητα ζωής [465,466]. Οι διαταραχές του ύπνου δεν θεωρούτανε για πάρα πολλά έτη ως σύμπτωμα ασθένειας. Τα τελευταία έτη, υπάρχει μια ραγδαία αύξηση στον αριθμό των ερευνών που ασχολούνται με τις διαταραχές του ύπνου. Αυτές οι διαταραχές του ύπνου θεωρούνται πλέον ως ιατρικό πρόβλημα. Η αϋπνία είναι μία από τις πιο συχνές διαταραχές του ύπνου και ένα σημαντικό ζήτημα για τη δημόσια υγεία με υψηλή επίπτωση [465,466]. Έχει βρεθεί ότι το 30% του γενικού πληθυσμού πάσχει από κάποια διαταραχή του ύπνου [467].

Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να προκαλέσουν θανατηφόρα ατυχήματα και μεγάλη απώλεια της εργασιακής παραγωγικότητας στους ενήλικες. Επίσης μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές στην ψυχοκοινωνική λειτουργία, τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα τροχαία ατυχήματα που σχετίζονται με διαταραχές του ύπνου αποτελούν το 20% περίπου των τροχαίων ατυχημάτων στις βιομηχανικές περιοχές [468,469]. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι οι δυσκολίες στον ύπνο διπλασιάζουν τον κίνδυνο ενός θανατηφόρου εργατικού ατυχήματος [470]. Η χρόνια αϋπνία έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ψυχολογική ευεξία και στην ποιότητα ζωής. Περίπου το 40% των ενηλίκων που υποφέρουν από αϋπνία, υποφέρουν ταυτόχρονα και από κάποια ψυχιατρική διαταραχή, συνήθως κατάθλιψη [471,472].

16.1 Ποιότητα ζωής και ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία

Η έννοια της ποιότητας ζωής έχει μακρά ιστορία στους τομείς της κοινωνιολογίας και της ιατρικής. Ο Αριστοτέλης, ένας από τους πρώτους φιλοσόφους, ασχολήθηκε με τη φύση της ευτυχίας και των αναγκών μιας «καλής ζωής». Για τον Αριστοτέλη και τους περισσότερους διαδόχους του, ο τελικός στόχος της ανθρώπινης ζωής είναι η επίτευξη του υψηλότερου

αγαθού, που είναι η απόκτηση των καλύτερων συνθηκών που η ζωή κάποιου επιτρέπει. Με αυτόν τον τρόπο, το άτομο που επιτυγχάνει αυτόν τον στόχο έχει μια ζωή υψηλής ποιότητας. Στον τομέα της ιατρικής, η βελτίωση της ευημερίας των ασθενών ήταν μέρος της εκπαίδευσης των ιατρών, εκτός από τη θεραπεία των προβλημάτων τους, ήδη από την εποχή του Ιπποκράτη [473].

Μετά τη διακήρυξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) που όρισε την υγεία με θετικό τρόπο ως την «κατάσταση πλήρους φυσικής, πνευματικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι μόνο την απουσία ασθένειας», το 1946, το ενδιαφέρον για την έννοια της ποιότητας ζωής (Quality of Life - QoL), έχει δραστικά αυξηθεί. Είναι πολύ δύσκολο να δοθεί ένας ακριβής ορισμός της ποιότητας ζωής, καθώς είναι μια πολυπαραγοντική έννοια. Ο ορισμός της ποιότητας ζωής μπορεί να αλλάζει από κοινωνία σε κοινωνία, καθώς και μεταξύ μεμονωμένων ατόμων που ανήκουν στην ίδια κοινωνία. Σύμφωνα με τη γενική άποψη, οι ακόλουθες παράμετροι θα πρέπει να καλύπτονται από την έννοια της ποιότητας ζωής: η λειτουργική ικανότητα, τα παράπονα σχετικά με ασθένειες και τη θεραπεία τους και η ικανότητα ψυχολογικής και κοινωνικής λειτουργικότητας. Η ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας) ορίζει την ποιότητα ζωής σαν «την αντίληψη ενός ατόμου για τη θέση του στη ζωή, μέσα στο περιεχόμενο της κουλτούρας και των αξιών στις οποίες ζουν και σε σχέση με τους στόχους, προσδοκίες, τις απόψεις και τις ανησυχίες τους. Αυτός ο ορισμός εστιάζει στον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς αξιολογούν την ποιότητα ζωής από τη δική τους οπτική γωνία [474,475].

Η ποιότητα ζωής η σχετιζόμενη με την υγεία (Health Related Quality of Life - HRQoL) είναι ενσωματωμένη σαν έννοια στην ποιότητα ζωής και μπορεί να θεωρηθεί ως μια υποκατηγορία της. Για το λόγο αυτό, αυτές οι δύο έννοιες έχουν στενή σχέση μεταξύ τους. Ακολουθώντας τη γενική ομοφωνία, η ποιότητα ζωής σχετική με την υγεία μπορεί να οριστεί ως « η αξιολόγηση από τον ίδιο τον ασθενή των επιπτώσεων της ασθένειας και της θεραπείας που λαμβάνει» [473,474].

Το μοντέλο της ΠΟΥ εξηγεί πως η ανικανότητα που προκύπτει από διάφορες ασθένειες επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Η εξασθένιση ορίζεται ως απώλεια ή ανωμαλία μιας ψυχολογικής, φυσιολογικής ή ανατομικής δομής και λειτουργίας. Η ανικανότητα είναι ο περιορισμός ή η απώλεια της ικανότητας

ενός ενός ατόμου να εκτελεί μια δραστηριότητα με τρόπο που θεωρείται φυσιολογικός για ένα ανθρώπινο ον. Η αναπηρία ορίζεται ως μια κατάσταση που προκύπτει από μία εξασθένηση ή ανικανότητα, η οποία εμποδίζει την εκπλήρωση ενός ρόλου που είναι φυσιολογικός για ένα άτομο (δεδομένης της ηλικίας, φύλου, κοινωνικού και πολιτισμικού περιβάλλοντος). Η παρουσία των τριών αυτών παραγόντων τελικά οδηγεί σε ανικανότητα και μειωμένη ποιότητα ζωής, με το να κάνει τους ανθρώπους να στηρίζονται σε άλλους. Η κοινωνική ευεξία είναι μια περίπλοκη έννοια που περιλαμβάνει την αμοιβαία υποστήριξη από την οικογένεια, τις κοινωνικές δραστηριότητες και φιλίες, την οικονομική επάρκεια, την προσωπική ζωή (προστασία της ιδιωτικότητας και διατήρηση των ικανοτήτων), την προσωπική επιτυχία και τη φιλοσοφία της ζωής [476].

Πραγματικά, η έρευνα στη βάση δεδομένων Pubmed αποκαλύπτει ότι τα άρθρα με τον όρο «ποιότητα ζωής» στον τίτλο ή στην περίληψη έχουν αυξηθεί περισσότερο από τρεις φορές τα τελευταία δέκα χρόνια σε σχέση με την περασμένη δεκαετία [473,474]. Η αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως στα σημαντικά επιτεύγματα της ιατρικής επιστήμης, που έχουν ως αποτέλεσμα πολλές από τις ασθένειες του παρελθόντος να είναι θεραπεύσιμες, το προσδόκιμο επιβίωσης να έχει αυξηθεί και πολλοί άνθρωποι να είναι πλέον σε θέση να ζήσουν με χρόνιες ασθένειες για μεγαλύτερες περιόδους. Το επίπεδο γνώσεων των ασθενών για τις ασθένειες και το επίπεδο συμμετοχής των ασθενών στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία έχουν επίσης αυξηθεί. Οι δυνατότητες επικοινωνίας και η λήψη πληροφοριών μέσω του διαδικτύου έχουν αυξηθεί επίσης. Το αυξημένο ενδιαφέρον προς την ιδέα της «ιερότητας της ζωής» στο πεδίο της ιατρικής επιστήμης, έχει επίσης αυξήσει το ενδιαφέρον για την έννοια της ποιότητας ζωής.

Στη σημερινή εποχή, δείκτες όπως τα μειωμένα παράπονα ασθενών και το αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης δεν είναι πλέον ικανά να αξιολογήσουν μια ιατρική θεραπεία από μόνα τους. Νέα κριτήρια που λαμβάνουν υπόψη την οπτική γωνία των ασθενών θα έπρεπε να ενσωματωθούν στη διαδικασία αξιολόγησης [473,474]. Επιπλέον η HRQoL έχει γίνει μια σημαντική μεταβλητή, όταν χρειάζεται να αποφασιστεί ποια θεραπευτική μέθοδος θα ακολουθηθεί και πως θα χρησιμοποιηθούν οι πόροι [474].

Για να εκτιμηθεί ο βαθμός ποιότητα ζωής είναι απαραίτητο τα άτομα να μπορούν να αντιλαμβάνονται τη γενική τους αίσθηση ευεξίας, βασιζόμενα στη λειτουργική ικανότητα, την υγεία και την ικανοποίηση με τις σημαντικές διαστάσεις της ζωής τους. Είναι λοιπόν καλύτερα να προσδιορίζεται σε αλληλεπίδραση με το άτομο. Η HRQoL μπορεί να μετρηθεί με με γενικές και συγκεκριμένες κλίμακες μέτρησης [473,476].

Μια γενική κλίμακα μέτρησης αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα απώλειας της λειτουργικότητας και γενικών ασθενειών που αφορούν την HRQoL, οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν σε όλα τα τμήματα της κοινωνίας, για όλες τις ασθένειες και χρησιμοποιούνται σε διάφορες ιατρικές πρακτικές. Οι γενικές κλίμακες μέτρησης χωρίζονται επίσης σε δύο υποκατηγορίες: τα « Προφίλ Υγείας» και τις «Μετρήσεις Χρησιμότητας». Τα προφίλ υγείας αποτελούνται από μία μονή κλίμακα και αναλύουν διάφορες πτυχές της υγείας. Μπορούν να συγκρίνουν διάφορες ιατρικές θεραπείες. Πιθανό μειονέκτημα αυτών των κλιμάκων μέτρησης είναι η αδυναμία τους να ανιχνεύσουν μικρές αλλαγές. Μερικά παραδείγματα των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων γενικών κλιμάκων μέτρησης είναι το SF-36, το World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOL), το Nottingham Health Profile, Functional Limitations Profile (FLP), και το Sickness Impact Profile [473,477,478].

Έχοντας αναπτυχθεί λαμβάνοντας υπόψη διάφορες θεωρίες στον τομέα των οικονομικών της υγείας, οι κλίμακες μέτρησης χρησιμότητας, χρησιμοποιούνται για αναλύσεις κόστους/χρησιμότητας και κυρίως για να μετρήσουν τα Ποιοτικά Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής (Quality Adjusted Life Years - QALY). Η HRQoL μειώνεται σε ένα σκορ μεταξύ 0 και 1. Είναι δύσκολο να αναγνωριστούν, οι παράμετροι χρησιμότητας και αυτές οι κλίμακες δεν μπορούν να καθορίσουν τις διάφορες μορφές της ποιότητας ζωής. Όπως τα προφίλ υγείας, έτσι και οι κλίμακες μέτρησης χρησιμότητας δεν μπορούν να εντοπίσουν μικρές αλλαγές. Μεταξύ των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων κλιμάκων μέτρησης χρησιμότητας είναι το QWB (QWB-SA), το Μέσου Ποιότητας Ζωής της Ευρώπης (EuroQol Instrument / EQ5-D) και ο δείκτης χρησιμότητας υγείας (Health Utility Index-HUI) [473,477,478].

Ειδικές κλίμακες, ωστόσο, είναι κλινικά ευαίσθητες και μπορούν να εντοπίσουν μικρές αλλαγές. Από την άλλη πλευρά, όταν μια κλίμακα είναι εξαρτημένη από την ομάδα ατόμων όπου θα εφαρμοστεί η παρέμβαση, το

γεγονός αυτό αποτελεί μειονέκτημα αυτών των κλιμάκων μέτρησης. Δεν μπορούν να συγκριθούν διαφορετικές καταστάσεις με τις κλίμακες αυτές. Τέτοιες κλίμακες μέτρησης μπορεί να είναι συγκεκριμένες για ένα τμήμα του πληθυσμού: παιδιά, ηλικιωμένους, ενήλικες. Υπάρχει μια συγκεκριμένη κλίμακα για όλες σχεδόν τις ασθένειες (επιληψία, διαβήτης, ρευματοειδής αρθρίτιδα), καταστάσεις (συναισθηματική κατάσταση, πόνος) και λειτουργίες (πεπτική λειτουργία, ύπνος) [473,477,478].

16.2 Ειδικές κλίμακες μέτρησης της ποιότητας ζωής για τις διαταραχές του ύπνου στα παιδιά

16.2.1 Ερωτηματολόγιο OSD 6

Το ερωτηματολόγιο OSD-6) είναι ένα έγκυρο εργαλείο ειδικό για το ΣΑΑΥ, που έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής στα παιδιά με αποφρακτικές διαταραχές ύπνου πριν και μετά από τη χειρουργική θεραπεία. Αποτελείται από 6 κατηγορίες ερωτήσεων, τα οποία αντικατοπτρίζουν τα εξής: (i) σωματικά συμπτώματα, (ii) διαταραχή ύπνου, (iii) ομιλία και δυσκολίες στην κατάποση, (iv) συναισθηματική δυσφορία, (v) περιορισμός της δραστηριότητας και (vi) το επίπεδο ανησυχίας του κηδεμόνα που σχετίζεται με την ασθένεια του παιδιού και τα σχετικά συμπτώματα. Οι γονείς ή οι κηδεμόνες των μικρών παιδιών βαθμολογούν κάθε στοιχείο σε μία κλίμακα από 0 έως 6 με βάση το πώς αισθάνονται ότι τα συμπτώματα επηρεάζουν το παιδί τους [479-482]. Έχει αποδειχθεί ότι αυτό το OSD-6 είναι χρήσιμο ως ένα εργαλείο αξιολόγησης της επίδρασης του ΣΑΑΥ στην ποιότητα ζωής, δείχνοντας αλλαγές στην ποιότητα ζωής των παιδιών πριν και μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή και θεωρείται αρκετά ευαίσθητο εργαλείο.

16.2.2 Ερωτηματολόγιο OSA-18

Το OSA-18 είναι ένα εργαλείο μέτρησης της ποιότητας της ζωής στα παιδιά με ΣΑΑΥ, που συμπληρώνεται από το γονέα ή τον κηδεμόνα, και περιέχει 18 στοιχεία χωρισμένα σε πέντε υποκλίμακες: διαταραχές ύπνου, σωματικά συμπτώματα, συναισθηματική δυσφορία, ημερήσια λειτουργικότητα και τις ανησυχίες των κηδεμόνων. Κάθε στοιχείο βαθμολογείται σε μια κανονική κλίμακα επτά σημείων. Το OSA-18 δίνει ένα σκορ για κάθε ερώτηση, για τις πέντε υποκλίμακες και για τη συνολική βαθμολογία. Το συνολικό σκορ OSA-18 είναι το άθροισμα από τα 18 στοιχεία, και ως εκ τούτου κυμαίνεται από 18 (δεν έχει αντίκτυπο σε ποιότητα ζωής) έως 126 (μείζων αρνητική επίπτωση). Μια τιμή > 60 θεωρήθηκε μη φυσιολογική από προηγούμενη αρχική μελέτη. [483]

16.3 Επιπτώσεις του ΣΑΑΥ στην ποιότητα ζωής.

Οι ημερήσιες συνέπειες του ΣΑΑΥ έχουν άμεσο αντίκτυπο στη ζωτικότητα, την κοινωνική, σωματική και ψυχολογική υγεία των πασχόντων ατόμων και στην ποιότητα ζωής τους. Όσοι υποφέρουν από ΣΑΑΥ συνήθως παρουσιάζουν τρεις σημαντικές δυσλειτουργίες που ταξινομούνται ως: εξασθένηση της ημερήσιας διαύγειας, εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών και εξασθένηση της ποιότητας ζωής [484,485]. Αυτά τα τρία χαρακτηριστικά της ημερήσιας λειτουργικότητας έχουν μια σχέση αιτίας-αποτελέσματος και αποτελέσματος-αιτίας μεταξύ τους και αποτελούν μέρος ενός σύνθετου δικτύου αιτιώδους συνάφειας που συνδέεται με το ΣΑΑΥ.

Η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (Excessive Day Sleepiness - EDS) είναι το βασικό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ και είναι το πιο συχνά αναφερόμενο μέτρο με το οποίο εκτιμάται η λειτουργική εξασθένηση σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Κάνοντας υποκειμενική αξιολόγηση της υπνηλίας χρησιμοποιώντας το POMS (Profile of mood states) φαίνεται μειωμένη ενεργητικότητα και το EPS (Epworth Sleepiness Scale) δείχνει αυξημένη κόπωση, που αποδεικνύεται από το γεγονός ότι τα άτομα έχουν την τάση να κοιμηθούν ενώ κάνουν τις

καθημερινές τους δραστηριότητες όπως το να βλέπουν τηλεόραση, να εργάζονται ή να οδηγούν. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες για την ημερήσια ενεργητικότητα στο POMS από την ομάδα ελέγχου (14 έναντι 23), ενώ αντιστρόφως, παρόμοια κακή βαθμολογία καταγράφηκε για την κόπωση στο EPS (8 έναντι 4). Το MSLT (Multiple Sleep Latency Test) που χρησιμοποιείται για την διάγνωση της ναρκοληψίας αντικειμενικά έδειξε ότι η έναρξη του ύπνου ήταν πιο αργή σε ασθενείς με ΣΑΑΥ από ότι στην ομάδα ελέγχου (<5 έναντι 10). [486]

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται στο MWT (Maintenance of Wakefulness Test) στο οποίο οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρέμειναν ξύπνιοι ή σε επαγρύπνηση για μέσο όρο 16 λεπτών σε σύγκριση με 27 λεπτά για την ομάδα ελέγχου [486,487]. Σημαντικές αποδείξεις από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια οδηγεί σε μια εξασθένηση της απόδοσης σε μία κλίμακα 2-3 φορές χειρότερα από τα άτομα χωρίς ΣΑΑΥ. [488,489]

Οι γνωστικές επιδόσεις στην έρευνα αξιολογούν τη νευροψυχολογική επίδοση, η οποία περιλαμβάνει τις ακόλουθες λειτουργικές ικανότητες: προσοχή, μνήμη, ανάκληση και εκμάθηση, και εκτελεστικές δραστηριότητες όπως ο σχεδιασμός, η οργάνωση και η επίλυση προβλημάτων [478]. Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες δείχνουν μέτρια εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥ. Από την άλλη μεριά, οι επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν χαμηλή συσχέτιση μεταξύ της νοητικής εξασθένησης και του ΣΑΑΥ (AHI). Τα άτομα με ΣΑΑΥ εμφανίζουν δυσκολίες στην εκτέλεση νέων καθηκόντων και μειωμένη αποτελεσματικότητα στην κανονική εκτέλεση καθημερινών καθηκόντων. Έχει επομένως υποθεθεί ότι η εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορεί να είναι συμπαράγοντας τροχαίων ατυχημάτων και εργατικών ατυχημάτων. Ενώ η βιβλιογραφία είναι λιγοστή, περιορίζοντας τα συμπεράσματα, μπορεί να παρατηρηθεί ότι το ΣΑΑΥ συνδέεται περισσότερο με υπνηλία παρά με γνωστική δυσλειτουργία.

Η πτωχή ποιότητα ζωής σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥ είναι συνέπεια του αντίκτυπου της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και της εξασθένησης των γνωστικών λειτουργιών στη συναισθηματική και ψυχική υγεία, στη σωματική και κοινωνική λειτουργικότητα καθώς και στη

ζωτικότητα. Μελέτες που χρησιμοποιούν γενικές και ειδικές κλίμακες μέτρησης της HRQoL, παρέχουν στέρεα αποδεικτικά στοιχεία ότι η ποιότητα ζωής είναι ουσιαστικά ελαττωμένη και σχετίζεται με την σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. [485]

Οι τομείς της καθημερινής ζωής που επηρεάζονται από το ΣΑΑΥ είναι πολλές:

- i. Συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως κόπωση, αϋπνία, έλλειψη συγκέντρωσης, πτωχή μνήμη και προσοχή καθώς και γενικευμένος πόνος στο σώμα.
- ii. Συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας όπως ροχαλητό, συχνές αφυπνίσεις, ανήσυχος ύπνος, αίσθημα πνιγμονής, ξηροστομία κλπ.
- iii. Επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες λόγω της έντονης επιθυμίας για κατάκλιση, επίμονες προσβολές ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας, δυσκολίες να μείνει ο πάσχων από ΣΑΑΥ ξύπνιος ενώ εργάζεται, διαβάζει ή οδηγεί
- iv. αύξηση της συναισθηματικής κατάστασης της ανυπομονησίας, λήθαργος, άγχος, κατάθλιψη και εναλλαγή διάθεσης. [490]

Συνολικά, το ΣΑΑΥ έχει επιπτώσεις στην ικανότητα κοινωνικοποίησης ενός ατόμου. Για τους ασθενείς με ΣΑΑΥ η ποιότητα και η συχνότητα αλληλεπίδρασης με τους φίλους, την οικογένεια και τους συναδέλφους τους είναι επηρεασμένη [491]. Η αιτιώδης σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και HRQoL είναι αναμφισβήτητη παρά την έλλειψη "χρυσού πρότυπου" οργάνου μέτρησης της ποιότητας ζωής.

Ειδικό μέρος

Μελέτη των συγκεντρώσεων των κυστεϊνικών λευκοτριενίων στα ούρα παιδιών που πάσχουν από σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και των μεταβολών αυτών μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενотоμή.

1. Εισαγωγικά στοιχεία

Τα λευκοτριένια είναι μια οικογένεια εικοσανοειδών φλεγμονωδών μεσολαβητών που παράγονται στα λευκοκύτταρα του αίματος, με την οξείδωση του αραχιδονικού οξέος (AA) και του βασικού λιπαρού οξέος εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA) από το ένζυμο αραχιδονική 5-λιποξυγενάση. [1,2,3]

Τα λευκοτριένια χρησιμοποιούν σηματοδότηση των λιπιδίων για να μεταφέρουν πληροφορίες είτε στο κύτταρο που τις παράγει (αυτοκρινής σηματοδότηση) είτε στα γειτονικά κύτταρα (παρακρινής σηματοδότηση) προκειμένου να ρυθμίσουν την ανοσολογική απάντηση. Η παραγωγή λευκοτριενίων συνοδεύεται συνήθως από την παραγωγή ισταμίνης και προσταγλανδινών, οι οποίες δρουν επίσης ως φλεγμονώδεις μεσολαβητές. [2]

Ένας από τους ρόλους τους (συγκεκριμένα ο ρόλος του λευκοτριενίου D4) είναι να προκαλέσει συσπάσεις στους λείους μυς των βρογχιολίων. Η υπερπαραγωγή τους αποτελεί κύρια αιτία φλεγμονής στο άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα [4]. Οι ανταγωνιστές λευκοτριενίων χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτών των διαταραχών με αναστολή της παραγωγής ή της δράσης των λευκοτριενίων [5].

Το όνομα λευκοτριένιο, εισήχθη από τον σουηδικό βιοχημικό Bengt Samuelsson το 1979 και προέρχεται από τις λέξεις λευκοκύτταρο και τριένιο

(υποδεικνύοντας τους τρεις συζευγμένους διπλούς δεσμούς της χημικής αυτής ένωσης). Αυτό που αργότερα θα ονομαζόταν λευκοτριένιο C, ή «αργής αντίδρασης ουσία διέγερσης των λείων μυών» (SRS) περιγράφηκε αρχικά μεταξύ 1938 και 1940, από τους Feldberg και Kellaway [6,7,8]. Οι ερευνητές απομόνωσαν το SRS από τον πνευμονικό ιστό μετά από παρατεταμένη περίοδο έκθεσης στο δηλητήριο του φιδιού και την ισταμίνη [7].

Τα λευκοτριένια LTC₄, LTD₄, LTE₄ και LTF₄ ονομάζονται συχνά κυστεϊνικά λευκοτριένια (CysLTs) λόγω της παρουσίας του αμινοξέος κυστεϊνης στη δομή τους. Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια αποτελούν την αργά-αντιδρώσα ουσία της αναφυλαξίας (SRS-A). Το LTF₄, όπως και το LTD₄, είναι μεταβολίτες του LTC₄, αλλά, σε αντίθεση με το LTD₄, το οποίο δεν έχει το γλουταμινικό υπόλειμμα της γλουταθειόνης, το LTF₄ στερείται του υπολείμματος γλυκίνης της γλουταθειόνης [9].

Το LTB₄ συντίθεται ίη νίνο από το LTA₄ μέσω του ενζύμου LTA₄ υδρολάση. Η κύρια λειτουργία του είναι η συγκέντρωση ουδετερόφιλων σε περιοχές ιστικής βλάβης, αν και συμβάλλει επίσης στην προαγωγή της παραγωγής φλεγμονωδών κυταροκινών από διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα φάρμακα που εμποδίζουν τη δράση του LTB₄ έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα στην επιβράδυνση της εξέλιξης των ασθενειών που προκαλούνται από ουδετερόφιλα [10].

Τα λευκοτριένια που προέρχονται από την ωμέγα-3 (EPA) τάξη του εικοσαπεντανοϊκού οξέος έχουν μειωμένη φλεγμονώδη δράση. Το LTB₅ επάγει τη συσσώρευση των ουδετερόφιλων σε αρουραίους και την ενίσχυση της εξίδρωσης πλάσματος που προκαλείται από τη βραδυκινίνη, αν και συγκριτικά με το LTB₄, έχει τουλάχιστον 30 φορές λιγότερη ισχύ. Τα λευκοτριένια συντίθενται στα κύτταρα από το αραχιδονικό οξύ με τη βοήθεια της 5- αραχιδονικής λιποξυγενάσης. Ο καταλυτικός μηχανισμός περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός τμήματος οξυγόνου σε μια συγκεκριμένη θέση στον σκελετό του αραχιδονικού οξέος [11].

Η μεταβολική οδός λιποξυγενάσης είναι δραστική στα λευκοκύτταρα και σε άλλα ανοσολογικά ικανά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ιστιοκυττάρων, ηωσινοφίλων, ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και βασεόφιλων. Όταν ενεργοποιούνται αυτά τα κύτταρα, το αραχιδονικό οξύ απελευθερώνεται από

φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης με τη βοήθεια της φωσφολιπάσης A2.

Η 5-λιποξυγενάση (5-LO) χρησιμοποιεί τη FLAP (πρωτεΐνη ενεργοποίησης 5-λιποοξυγενάσης) για να μετατρέψει το αραχιδονικό οξύ σε 5-υδροϋπεροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ (5-HPETE), το οποίο αυτομάτως μετατρέπεται σε 5-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ (5-HETE). Το ένζυμο 5-LO δρα πάλι στο 5-HETE για να το μετατρέψει σε λευκοτριένιο A4 (LTA4), ένα ασταθές εποξειδίο. Το 5-HETE μπορεί να μεταβολιστεί περαιτέρω σε 5-οξυ-ETE και 5-οξο-15-υδροξυ-ETE, τα οποία έχουν προ-φλεγμονώδεις δράσεις παρόμοιες αλλά όχι ταυτόσημες με εκείνες του LTB4 και μεσολαβούμενες όχι από τους υποδοχείς LTB4, αλλά από τους υποδοχείς OXE [12,13].

Στα κύτταρα που είναι εξοπλισμένα με LTA υδρολάση, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, το LTA4 μετατρέπεται στο λευκοτριένιο του διυδροξυοξέος LTB4, το οποίο έλκει ισχυρά με χημικό τρόπο τα ουδετερόφιλα που δρουν στους υποδοχείς BLT1 και BLT2 που βρίσκονται στις πλασματικές μεμβράνες αυτών των κυττάρων.

Στα κύτταρα που εκφράζουν LTC4 συνθετάση, όπως τα ιστιοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα, το LTA4 κάνει σύζευξη με την τριπεπτιδική γλουταθειόνη για να σχηματίσει το πρώτο από τα κυστεϊνικά λευκοτριένια, το LTC4. Έξω από το κύτταρο, το LTC4 μπορεί να υποστεί μετατροπή από διάφορα ένζυμα, που είναι πανταχού παρόντα, για να σχηματίσει διαδοχικά LTD4 και LTE4, τα οποία διατηρούν τη βιολογική τους δραστηριότητα.

Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια δρουν στους επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς CysLT1 και CysLT2 σε κύτταρα στόχους, με αποτέλεσμα τη σύσπασση των βρογχικών και αγγειακών λείων μυών, την αύξηση της διαπερατότητας των μικρών αιμοφόρων αγγείων, την ενίσχυση της έκκρισης της βλέννας στους αεραγωγούς και το έντερο και τη συσσώρευση λευκοκυττάρων στις θέσεις της φλεγμονής [13]. Τόσο το LTB4 όσο και τα κυστεϊνικά λευκοτριένια (LTC4, LTD4, LTE4) αποσυντίθενται εν μέρει στους τοπικούς ιστούς και τελικά γίνονται ανενεργοί μεταβολίτες στο ήπαρ.

Τα λευκοτριένια δρουν κυρίως σε μια υποοικογένεια των συζευγμένων με G πρωτεΐνη υποδοχέων. Μπορούν επίσης να δρουν σε άλλους ενεργοποιημένους υποδοχείς. Τα λευκοτριένια εμπλέκονται σε ασθματικές και αλλεργικές αντιδράσεις και δρουν με σκοπό τη διατήρηση των φλεγμονωδών

αντιδράσεων. Αρκετοί ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων όπως η μοντελουκάστη και η ζαφριλουκάστη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος. Πρόσφατη έρευνα επισημαίνει τον ρόλο της 5-λιποξυγενάσης στις καρδιαγγειακές και νευροψυχιατρικές ασθένειες [14].

Τα λευκοτριένια είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες στην φλεγμονώδη αντίδραση. Κάποια όπως το LTB₄ έχουν χημειοτακτική επίδραση στη μετανάστευση των ουδετερόφιλων. Προκαλούν επίσης βρογχοσυστολή και αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα [15]. Τα λευκοτριένια συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία του άσθματος, ειδικά σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο που επιδεινώνεται με ασπιρίνη (AERD) μπορεί να προκαλέσουν ή να ενισχύσουν τα ακόλουθα συμπτώματα [16]: απόφραξη της ροής αέρα, αυξημένη έκκριση βλέννας, συσσώρευση βλεννας, βρογχοσυστολή, διήθηση του τοιχώματος των αεραγωγών από φλεγμονώδη κύτταρα.

2. Συσχέτιση των κυστεϊνικών λευκοτριενίων με τη φλεγμονή και το ΣΑΑΥ

Υπάρχουν στοιχεία στην βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι η τοπική και συστηματική φλεγμονή παίζει ρόλο στην παθογένεια του ΣΑΑΥ στα παιδιά, ενώ βρέθηκαν αυξημένοι φλεγμονώδεις δείκτες στους ιστούς των ανώτερων αεραγωγών παιδιών πασχόντων από ΣΑΑΥ [17-23]. Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια (CysLT) είναι βασικοί μεσολαβητές και ρυθμιστές της φλεγμονής στο αναπνευστικό σύστημα και έχουν συσχετιστεί με αναπνευστικές διαταραχές όπως το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα [24-31], ενώ τα δεδομένα δείχνουν ότι μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ στα παιδιά προκαλώντας την υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων [31-34]. Επιπρόσθετα, πολλές μελέτες ανέφεραν αυξημένα επίπεδα CysLT στον ιστό των αμυγδαλών, στον εκπνεόμενο αέρα, στο αίμα και στα ούρα παιδιών με ΣΑΑΥ [26-38] και συσχέτιση μεταξύ των CysLT και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ [28-31], υποδεικνύοντας τα CysLT ως πιθανό βιοδείκτη για το παιδιατρικό ΣΑΑΥ. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημάνουμε ότι ακόμα δεν είναι γνωστό αν η

φλεγμονή είναι η αιτία ή η επίπτωση του ΣΑΑΥ, ενώ λίγα είναι γνωστά για το τι συμβαίνει με τα επίπεδα του φλεγμονώδους βιοδείκτη μετά από τη θεραπεία του ΣΑΑΥ στα παιδιά [26,31].

Η χορήγηση είτε μοντελουκάστης από το στόμα, ενός αναστολέα υποδοχέων CysLT ή ενός ρινικού κορτικοστεροειδούς, σχετίζεται με μειωμένη σοβαρότητα των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και αυτό το αποτέλεσμα έχει αποδοθεί στη μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων [39,40]. Ωστόσο, ο συνδυασμός ρινικών κορτικοστεροειδών και μοντελουκάστης είναι αποτελεσματικός στη βελτίωση των παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ακόμη και σε παιδιά με υπολειπόμενο ΣΑΑΥ μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή [41]. Φαίνεται ότι φλεγμονώδεις διαδικασίες που σχετίζονται με τα CysLT πιθανώς επηρεάζουν τα τοιχώματα των ανώτερων αεραγωγών των παιδιών με ΣΑΑΥ και ενδεχομένως προκαλούν οίδημα του ρινικού βλεννογόνου και αυξημένη πρόπτωση του φάρυγγα [42]. Η ενεργός φλεγμονή των κατώτερων αεραγωγών στα παιδιά με άσθμα ή με συριγμό ιογενούς αιτιολογίας αντανακλάται στα αυξημένα επίπεδα στα ούρα του λευκοτριενίου E4 και τα επίπεδα του μειώνονται μετά την αποδρομή των αναπνευστικών συμπτωμάτων [43,44].

Ο ακριβής τύπος ή τύποι κυττάρων που ενδεχομένως να συνθέτουν τα CysLT στον φαρυγγικό αεραγωγό είναι άγνωστος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μια ενεργός και επαγωγίμη βιοσυνθετική οδός λευκοτριενίων B4 και C4 στα ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Στους κατώτερους αεραγωγούς ασθματικών, τα CysLT μπορούν στη συνέχεια να επιδράσουν σε μια ποικιλία φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα ηωσινόφιλα, τα ουδετερόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα πλάσματος [45]. Εικάζεται ότι παρόμοια συμβάντα συμβαίνουν στον ανώτερο αεραγωγό των παιδιών πασχόντων από ΣΑΑΥ. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Li et al. [46], που βρήκαν αυξημένο ποσοστό ουδετερόφιλων σε επαγόμενα πτύελα που συλλέχτηκαν από παιδιά με ΣΑΑΥ, και ο βαθμός της ουδετεροφιλικής φλεγμονής συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ. Η τοπική φλεγμονή που σχετίζεται με τα λευκοτριένια θα μπορούσε να οδηγήσει σε οίδημα του βλεννογόνου και αυξημένη πρόπτωση του φάρυγγα, δημιουργώντας ΣΑΑΥ.

Επιπλέον, τα CysLT μπορούν να προάγουν τη διόγκωση των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων σε παιδιά με ΣΑΑΥ, που είναι ένας σημαντικός ανατομικός παράγοντας που αυξάνει την αντίσταση στη ροή αέρα. Τα LT1-R και LT2-R εκφράζονται από τα T κύτταρα των αμυγδαλών [47] και η θεραπεία με μοντελουκάστη για 16 εβδομάδες συνοδεύεται από βελτίωση των παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων [47]. Πράγματι, σε ασθματικούς ενήλικες, τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα προκαλούν πολλαπλασιασμό T-κυττάρων ειδικών για αλλεργιογόνα μέσω μηχανισμού που εμπλέκει τα CysLT [48]. Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης στη θεραπεία της ήπιας υπνικής άπνοιας οφείλεται πιθανότατα στη μειωμένη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα και αύξηση του αποπτωτικού θανάτου των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων [49]. Ως εκ τούτου τα CysLT μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση του ΣΑΑΥ με την αύξηση της φλεγμονής του ανώτερου αεραγωγού (αυξημένη αντίσταση του αεραγωγού και πρόπτωση) και μέσω αύξησης του μεγέθους των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων (αυξημένη αντίσταση των αεραγωγών).

Εναλλακτικά, η βιοσύνθεση των CysLT μπορεί να είναι αποτέλεσμα της διαλείπουσας απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου αντί να προηγείται του ΣΑΑΥ. Η μηχανική καταπόνηση που προκαλεί το ροχαλητό και η σχετιζόμενη τοπική φλεγμονή έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες ενεργοποίησης της βιοσύνθεσης CysLT. Αξιολόγηση μυϊκών ινών σε χειρουργικά δείγματα μαλθακής υπερώας και αμυγδαλικών ιστών ενήλικων με άπνοια στον ύπνο έδειξαν απονευρωτικές αλλαγές και διήθηση από CD4 T κύτταρα και διήθηση τόσο από CD4 όσο και από CD8 T κυττάρων έχει αναγνωρισθεί στον βλεννογόνο του φάρυγγα. [50] Αυξημένος αριθμός T λεμφοκυττάρων έχει επίσης βρεθεί επίσης στο βλεννογόνο της σταφυλής ενηλίκων με υπνική άπνοια [51]. Μια συστηματική ελαφριά έντασης φλεγμονή που σχετίζεται με τη νυκτερινή διαλείπουσα υποξαιμία και το οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι πρόσθετοι παράγοντες που προκαλούν ή διατηρούν τη φλεγμονή του ανώτερου αεραγωγού τις διαδικασίες και την αυξημένη δραστηριότητα των CysLT [52-54].

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι τα παιδιά με υπνική άπνοια έχουν υψηλή επίπτωση της ευαισθησίας στα αλλεργιογόνα [55,56] και ότι η έκθεση των T

και Β λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε ιντερλευκίνη-4, μια αλλεργική φλεγμονώδης αντίδραση χαρακτηριζόμενη από κυτοκίνες, προκαλεί έκφραση των CysLT1 και CysLT2 [57]. Επειδή τα Τ λεμφοκύτταρα είναι τα κυρίαρχα φλεγμονώδη κύτταρα στο βλεννογόνο του φάρυγγα των ενηλίκων με ΣΑΑΥ [50,51] και εκφράζουν επίσης CysLT1 και CysLT2 στον λεμφικό ιστό του φάρυγγα των παιδιών με ΣΑΑΥ, θα μπορούσαμε υποθέσουμε ότι η αλλεργική ευαισθητοποίηση αυξάνει τη δραστηριότητα των CysLT και τη φλεγμονή στον ανώτερο αεραγωγό. Τέλος, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πρώιμη έκθεση στον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) ενισχύει τον πολλαπλασιασμό του αδενοειδούς και αμυγδαλικού ιστού μέσω της αυξημένης ρύθμισης του παράγοντα ανάπτυξης των νεύρων και των μεταβολικών οδών που εξαρτώνται από τον υποδοχέα της νευροκινίνης 1 [58]. Πρέπει να σημειωθεί ότι το λευκοτριένιο E4 αυξάνεται στα ούρα βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα από RSV και παιδιά με ιστορικό βρογχιολίτιδας RSV στην παιδική ηλικία έχουν υψηλότερο δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας (AHI) από ό,τι τα άτομα ελέγχου χωρίς τέτοιο ιστορικό λοίμωξης από RSV [59,60].

Άλλες καταστάσεις εκτός από το ΣΑΑΥ, όπως το έκζεμα, το οξύ άσθμα και η βρογχιολίτιδα μπορεί να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα CysLT στα ούρα και ιδιαίτερα του λευκοτριενίου E4. [43,59]

Επί του παρόντος, η πολυκαταγραφική μελετη ύπνου (PolySomnoGraphy - PSG) είναι το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά. Επιβεβαιώνει το ΣΑΑΥ και ποσοτικοποιεί αντικειμενικά τη σοβαρότητά του, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποφασιστεί η σωστή θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, έχει πολλούς περιορισμούς, δεδομένου ότι είναι δαπανηρή, χρονοβόρα εξέταση, απαιτείται εκτεταμένη συνεργασία, επιβάλλει δυσφορία στα παιδιά και τις οικογένειές τους, είναι σχετικά απρόσιτη για τα παιδιά, ενώ δεν προβλέπει τις επιπλοκές που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ, καθώς και τις επιπτώσεις του στην ποιότητα ζωής [17,18,61-64]. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές προσπαθούν να εντοπίσουν και να αναπτύξουν νέα και αξιόπιστα διαγνωστικά εργαλεία για την αξιολόγηση και διάγνωση του ΣΑΑΥ. Αυτά τα εργαλεία θα πρέπει να είναι φτηνά και εύχρηστα, επιτρέποντας την εκτεταμένη εξέταση, ικανή για ακριβή εξακρίβωση της παρουσίας ή της απουσίας ΣΑΑΥ με επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα και καλή συσχέτιση με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ [17].

Η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων έχουν αναδειχθεί ως ο κύριος παθοφυσιολογικός παράγοντας στα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ, ακολουθούμενη από την παχυσαρκία ως το δεύτερο σημαντικότερο αίτιο ΣΑΑΥ [17]. Συνεπώς, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής συστήνουν την συνδυασμένη αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή (ΑΤ) ως την πρώτη γραμμή θεραπείας αν το παιδί έχει επιβεβαιωμένο ΣΑΑΥ και η κλινική εξέταση δείχνει υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών [65]. Η συνδυασμένη αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή έχει μεγάλη επιτυχία μολονότι ορισμένες φορές οι ενδείξεις της είναι αμφιλεγόμενες και, σε μερικές περιπτώσεις, υπολειμματικό ΣΑΑΥ παραμένει μετεγχειρητικά [26].

3. Σκοπός μελέτης

Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει αξιολογήσει τα επίπεδα των κυστεϊνικών λευκοτριενίων ούρων (uCysLT) πριν και μετά από την αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή σε παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ. Στην παρούσα μελέτη υποθέσαμε ότι η συγκέντρωση των CysLT στα ούρα (uCysLT) είναι βιοδείκτης για το παιδιατρικό ΣΑΑΥ και η υπερβολική δραστηριότητα λευκοτριενίων είναι αποτέλεσμα του ΣΑΑΥ στα παιδιά, συνεπώς μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ με αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή, τα επίπεδα uCysLT θα είναι σημαντικά μειωμένα. Έτσι, ο κύριος στόχος της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει εάν η υπερβολική δραστηριότητα λευκοτριενίων είναι η αιτία ή η συνέπεια του ΣΑΑΥ με τη σύγκριση των προεγχειρητικών με τα μετεγχειρητικά επίπεδα uCysLT σε παιδιά που υποβάλλονται σε αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή για ΣΑΑΥ.

4. Υλικό και Μέθοδοι

4.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη και σχεδιασμός μελέτης

Μια προοπτική μελέτη διεξήχθη σε παιδιά ηλικίας 4-10 ετών, που προσήλθαν στο εργαστήριο διαταραχών ύπνου για ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας – λόγω συμπτωμάτων αποφρακτικής υπνικής διαταραχής της αναπνοής (SDB). Ελήφθη λεπτομερές ιστορικό και πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης πλήρους ωτορινολαρυγγολογικής εξέτασης και ενδοσκόπησης. Μετρήθηκε το βάρος και το ύψος των παιδιών και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (BMI).

Τα παιδιά υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και συμπεριλήφθηκαν τα μη παχύσαρκα άτομα (BMI z-score <1,65) με μέτριο / σοβαρό ΣΑΑΥ και υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων/αμυγδαλών που υποβλήθηκαν μεταγενέστερα σε χειρουργική θεραπεία με αδενотоμή/αμυγδαλεκτομή. Τα παιδιά χειρουργήθηκαν εντός 4 εβδομάδων μετά την πρώτη μελέτη ύπνου, και για να εκτιμηθεί η πλήρης θεραπεία του ΣΑΑΥ, μια δεύτερη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου διεξήχθη 2 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση (για να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες του μετεγχειρητικού οιδήματος και επούλωσης).

Προκειμένου να υπάρξει μια ομοιογενής ομάδα μελέτης όσον αφορά την παθοφυσιολογία της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο, εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού: (1) παιδιά με BMI z-score > 1,65 (2) προηγούμενη αμυγδαλεκτομή, αδενотоμή ή προγενέστερο χειρουργείο για υπερωοισχιστία και γενικά χειρουργείο στο φάρυγγα (3) μερική αμυγδαλεκτομή (4) υπολειμματικό ΣΑΑΥ σύμφωνα με την μετεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (5) σύνδρομο Down ή άλλα σύνδρομα και γενετικές διαταραχές που επηρεάζουν την κεφαλή και το λαιμό (6) καρδιαγγειακές διαταραχές, (7) νευρομυϊκές διαταραχές, (8) συμπτώματα ή σημεία άσθματος ή αναπνευστικής νόσου (9) συμπτώματα ή σημεία άλλων οξέων ή χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων (10) έκζεμα και (11) χρήση αντιισταμινικών, ρινικών κορτικοστεροειδών ή αναστολέων υποδοχέων CysLTs για ένα μήνα πριν από την προεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη

ύπνου και εντός της περιόδου μελέτης μέχρι τη μετεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Προκειμένου να συγκριθούν τα επίπεδα CysLT, όλα τα παιδιά έδωσαν δείγμα πρωινών ούρων αμέσως μετά από την προεγχειρητική και μετεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Η μελέτη εγκρίθηκε από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας και η συναίνεση έγινε από τους γονείς ή το νόμιμο κηδεμόνα. Όσοι συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, δεν συμμετείχαν σε άλλη δημοσιευμένη μελέτη από το τμήμα μας.

4.2 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Τα παιδιά υποβλήθηκαν σε ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο εργαστήριο διαταραχών της αναπνοής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Τα ακόλουθα κανάλια καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου: ΗΕΓ (F4 / M1, C4 / M1, O2 / M1), ηλεκτροοφθαλμογράφημα, κνημιαίο ηλεκτρομυογράφημα, θέση σώματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, ροή αέρα στις ρινικές θαλάμες και τον οροφάρυγγα και τέλος κορεσμός οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης. Τα στάδια του ύπνου, οι αφυπνίσεις και τα αναπνευστικά συμβάντα βαθμολογήθηκαν και οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας το εγχειρίδιο της Αμερικανικής Ακαδημίας Sleep Medicine [18,66]. Ο δείκτης AHI υπολογίστηκε ως ο μέσος αριθμός αποφρακτικών και μικτών απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα συνολικού χρόνου ύπνου. Τα παιδιά με AHI > 1 επεισόδιο / ώρα διαγνώστηκαν με ΣΑΑΥ [67] και η βαρύτητα του ΣΑΑΥ ταξινομήθηκε περαιτέρω ως φυσιολογικό / ήπιο (AHI: <5), μέτριο (AHI: 5-10) ή σοβαρό (AHI: >10) . Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την τιμή κατωφλίου του AHI για τον καθορισμό του υπολειπόμενου ΣΑΑΥ στα παιδιά. Διάφορες τιμές AHI, όπως AHI > 1, AHI > 2 και AHI > 5 έχουν προταθεί για τον ορισμό του υπολειπόμενου ΣΑΑΥ [68]. Στη μελέτη μας έχουμε ορίσει έναν μετεγχειρητικό AHI > 2 ως υπολειμματικό ΣΑΑΥ.

4.3 Μέτρηση των κυστεϊνικών λευκοτριενίων ούρων

Από όλα τα παιδιά λήφθηκε δείγμα ούρων το πρωί αμέσως μετά από την προεγχειρητική και μετεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Τα δείγματα ούρων φυγοκεντρήθηκαν και το υπερκείμενο μεταφέρθηκε σε καθαρούς δοκιμαστικούς σωλήνες, ενώ μέρος του κάθε δείγματος χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στα ούρα. Στα εναπομείναντα ούρα προστέθηκε ινδομεθακίνη σε συγκέντρωση έως 10 µg / dL και στη συνέχεια το δείγμα καταψύχθηκε στους -70 ° C μέχρι την πραγματοποίηση των εργαστηριακών προσδιορισμών.

Για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων CysLT, χρησιμοποιήθηκε το kit ELISA Cysteinyl leukotriene (Enzo © Life Sciences, Inc.). Πρόκειται για μια ανταγωνιστική ανοσοπροσοφνητική δοκιμασία συνδεδεμένη με ένζυμο για τον ποσοτικό προσδιορισμό των CysLT στα ούρα. Το kit μετρά τρεις από τους κύριους μεταβολίτες των LTA₄. LTC₄, LTD₄ και LTE₄ και χρησιμοποιεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα στο CysLT (LTC₄, LTD₄ και LTE₄) για να συνδέσει, με ανταγωνιστικό τρόπο, το CysLT στο δείγμα ή ένα μόριο αλκαλικής φωσφατάσης το οποίο έχει LTC₄ ομοιοπολικά συνδεδεμένο με αυτό. Η μετρηθείσα οπτική πυκνότητα του LTC₄ χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης CysLT στο δείγμα. Το όριο ανίχνευσης είναι 26,6 pg / mL. Για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης CysLT στα δείγματα, τα δεδομένα μας επεξεργάστηκαν από ένα πακέτο λογισμικού ανοσοπροσδιορισμού χρησιμοποιώντας ένα πρόγραμμα προσαρμογής τεσσάρων παραμέτρων (AssayBlaster™).

Τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν στη συγκέντρωση κρεατινίνης που προσδιορίστηκε στο ίδιο δείγμα και οι αναλογίες LTC₄ / κρεατινίνης χρησιμοποιήθηκαν για τη μετέπειτα ανάλυση.

4.4 Ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό λογισμικό SPSS 20 (IBM, Chicago, IL, ΗΠΑ) και τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή \pm SD και χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικός δείκτης Wilcoxon Signed Rank Test για σύγκριση των προμετεγχειρητικών επιπέδων uCysLT. Επιπλέον, οι πιθανές συσχετίσεις των προεγχειρητικών επιπέδων AHI και uCysLT διερευνήθηκαν χρησιμοποιώντας τον μη παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης του Spearman.

4.5 Αποτελέσματα

Είκοσι επτά (27) παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια και υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Τρία παιδιά με υπολειμματικό ΣΑΑΥ (μετεγχειρητικός AHI > 2) αποκλείστηκαν, έτσι 24 παιδιά συμπεριλήφθηκαν τελικά στην ομάδα μελέτης μας. Εννέα (9) ήταν κορίτσια και 15 ήταν αγόρια, η μέση ηλικία ήταν $5,7 \pm 2,1$ έτη και η μέση τιμή zBMI ήταν $0,28 \pm 1,08$.

Ο μέσος όρος προεγχειρητικού AHI ήταν $10,96 \pm 5,93$ και ο μέσος όρος μετεγχειρητικού AHI ήταν $1,44 \pm 0,56$. Τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά επίπεδα uCysLT ήταν $21,14 \pm 4,65$ και $12,62 \pm 2,67$ $\mu\text{g} / \text{mL}$ ανά mg / dL κρεατινίνης ούρων αντίστοιχα (Πίνακας 1).

Η δοκιμασία μη παραμετρικού Wilcoxon test έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων CysLT των ούρων μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή ($Z: -4.286$, $p < 0.01$). Υπήρξε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του προεγχειρητικού AHI και της uCysLT (ρ : Spearman's $0.534 \cdot p < 0.01$).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης (means \pm SD)

Μεταβλητή	Δείγμα μελέτης: n=24 (9 θήλυ /15 άρρεν)
Ηλικία	5.7 ± 2.1 έτη
BMI z-score	0.28 ± 1.08
Προεγχειρητικός AHI	10.96 ± 5.93 επεισόδια/ώρα
Μετεγχειρητικός AHI	1.44 ± 0.56 επεισόδια/ώρα

Προεγχειρητικά uCysLT	21.14 ± 4.65 pg/mL ανά mg/dL κρεατινίνης ούρων
Μετεγχειρητικά uCysLT	12.62 ± 2.67 pg/mL ανά mg/dL κρεατινίνης ούρων

Πίνακας 2. Δεδομένα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και ευρήματα στα ούρα για κάθε ασθενή του δείγματος της μελέτης

Ασθενής	Προεγχειρητικός ΑΗΙ	Προεγχειρητικά uCysLT	Μετεγχειρητικός ΑΗΙ	Μετεγχειρητικά uCysLT
1	5,90	17,33	0,50	9,25
2	7,30	18,80	1,30	11,92
3	11,40	20,27	2,00	13,53
4	17,30	26,05	2,00	13,91
5	15,50	19,68	0,40	13,50
6	16,00	22,12	1,30	14,15
7	8,60	23,95	1,50	13,58
8	6,60	16,17	2,00	9,45
9	6,00	20,67	1,80	10,15
10	7,30	19,15	1,50	10,67
11	6,20	20,22	1,80	10,51
12	22,10	28,05	1,30	18,07
13	7,80	19,39	1,60	13,85
14	7,20	20,99	1,50	12,46
15	5,70	17,39	2,00	8,78
16	8,20	16,79	2,00	13,17
17	16,00	24,57	2,00	16,41
18	5,60	14,26	0,90	6,76
19	21,80	34,29	2,00	15,39

20	7,50	19,15	1,20	12,60
21	12,20	20,71	0,70	15,31
22	7,00	29,89	0,60	13,00
23	25,40	17,55	2,00	11,05
24	8,50	19,82	0,60	15,49

5. Συζήτηση

Τον τελευταίο καιρό, πολλές μελέτες προσπαθούν να εντοπίσουν δυνητικούς βιοδείκτες ως διαγνωστικά εργαλεία και δείκτες για το παιδιατρικό ΣΑΑΥ. Ως βιολογικός δείκτης ορίζεται ένα «βιολογικό μόριο που βρίσκεται στο αίμα, σε άλλα σωματικά υγρά ή ιστούς που είναι ένα σημάδι μιας φυσιολογικής ή μη φυσιολογικής διαδικασίας ή μιας κατάστασης ή μιας ασθένειας» [19]. Η τοπική και συστηματική φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΑΑΥ στα παιδιά, ενώ έχουν βρεθεί αυξημένοι δείκτες φλεγμονής στον ιστό των ανώτερων αεραγωγών [17-23]. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, οι ιντερλευκίνες, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα και τα CysLT έχουν συσχετιστεί με φλεγμονή και έχουν μετρηθεί στον ορό, τα ούρα και το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα των παιδιών που πάσχουν από ΣΑΑΥ και έχουν αναγνωριστεί ως δυνητικοί βιοδείκτες. [22,23, 26-38]

Τα λευκοτριένια είναι βασικοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές στην αναπνευστική οδό. Ειδικά τα CysLT (LTC₄, LTD₄ και LTE₄) παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και της φλεγμονής των ανώτερων αεραγωγών των παιδιών που εκδηλώνουν διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [24-31]. Τα CysLT προέρχονται από λευκοκύτταρα από αραχιδονικό οξύ μέσω της οδού 5-λιποξυγενάσης, ενώ αυξημένα συστηματικά επίπεδα και τοπική έκφραση υποδοχέα CysLT σε ιστούς αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων παιδιών πασχόντων από ΣΑΑΥ έχουν αναφερθεί [30, 32-37]. Οι Dayyat et al. [35], σε μια μελέτη in vitro αμυγδαλικού ιστού, ανέφεραν ότι το LTD₄ διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, υπάρχουν in-vivo μελέτες που αναφέρουν αυξημένα επίπεδα CysLT στον εκπνεόμενο αέρα [38], το αίμα

και τα ούρα παιδιών με ΣΑΑΥ [26, 28-30] που υποστηρίζουν τα in-vitro ευρήματα. Ως αποτέλεσμα, τα CysLT προτάθηκαν ως σημαντικός υποψήφιος βιοδείκτης για το παιδιατρικό ΣΑΑΥ.

Οι Kaditis et al., [28] και οι Shen et al., [29] έχουν βρει αυξημένα επίπεδα CysLT ούρων σε παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες καθώς και θετική συσχέτιση των επιπέδων uCysLT με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ [28-30]. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν επίσης σημαντική συσχέτιση των uCysLT με τον AHI σε μη παχύσαρκα παιδιά με μέτριο / σοβαρό ΣΑΑΥ. Από την άλλη πλευρά, ο Biyani et al., [27] δεν αναγνώρισαν συσχέτισμό μεταξύ των επιπέδων LTE4 και AHI στα ούρα σε παιδιά με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο, αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι η έρευνα συμπεριέλαβε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό και φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα, τα οποία ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Έχουν αναφερθεί επίσης ποικίλα αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων uCysLT και της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία είναι ο δεύτερος σημαντικότερος μείζων παθοφυσιολογικός παράγοντας σε παιδιά με ΣΑΑΥ [67] και τα παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ επίσης βελτιώνονται με αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή, παρόλο που έχουν υψηλότερα ποσοστά υπολειπόμενου ΣΑΑΥ [72]. Ο Kaditis et al., [28] διαπίστωσε ότι τα επίπεδα uCysLT δεν συσχετίστηκαν με το βαθμό παχυσαρκίας, ενώ οι Shen και συνεργάτες [29] ανέφεραν ότι οι συγκεντρώσεις LTE4 στα ούρα ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα υπέρβαρων / παχύσαρκων παιδιών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο από ότι τα παιδιά με φυσιολογικό ή μειωμένο βάρος. Ο Satdhabudha et al., [26] ανέφεραν επίσης μια πιθανή σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και των επιπέδων LTE4 στα ούρα, ενώ τα παχύσαρκα άτομα ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν πτώση των επιπέδων LTE4 στα ούρα μετά από χειρουργική επέμβαση. Στη μελέτη μας, δεδομένου ότι ο κύριος στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε εάν ο φλεγμονώδης μηχανισμός είναι η αιτία ή η συνέπεια του ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία, λόγω αυτών των ασυνεπών αποτελεσμάτων και για να έχουμε μια ομοιογενή ομάδα μελέτης όσον αφορά την παθοφυσιολογία των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, έχουμε συμπεριλάβει μόνο μη παχύσαρκα παιδιά.

Λίγα είναι γνωστά για το τι συμβαίνει με τα επίπεδα των CysLT μετά τη θεραπεία του ΣΑΑΥ. Οι Satdhabudha et al., μελέτησαν 33 παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και ανέφεραν ότι τα επίπεδα LTE₄ στα ούρα μειώνονται σημαντικά μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή, συνεπώς πρότειναν ότι η αυξημένη δραστηριότητα λευκοτριενίων είναι συνέπεια της παιδιατρικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Ωστόσο, ο βασικός περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν ότι δεν έγινε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, συνεπώς οι συμμετέχοντες δεν διαγνώστηκαν αντικειμενικά με ΣΑΑΥ, δεν μπορούσαν να ταξινομηθούν για τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ και η θεραπεία του ΣΑΑΥ δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί [26]. Από γνώση μας, καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει αξιολογήσει τα επίπεδα uCysLT πριν και μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή σε παιδιά που διαγνώστηκαν με ΣΑΑΥ μέσω πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Στην παρούσα μελέτη, η πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την ανάλυση του ΣΑΑΥ και μετά τη θεραπεία. Επιπλέον, η παρούσα έρευνα έχει καθιερώσει όσο το δυνατόν αυστηρότερα κριτήρια για τα παιδιά που περιλήφθηκαν σε αυτήν, προκειμένου να υπάρχει μια ομοιογενής ομάδα μελέτης όσον αφορά την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι τα επίπεδα uCysLT των παιδιών με ΣΑΑΥ μειώνονται σημαντικά μετά την θεραπεία του ΣΑΑΥ με αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η υπόθεση μας είναι αληθής, και έτσι η υπερβολική δραστηριότητα των λευκοτριενίων που παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι συνέπεια του ΣΑΑΥ και όχι αιτία αυτού. Επιπλέον, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν περαιτέρω τη δυνητική χρήση των uCysLT ως πιθανού βιοδείκτη για το παιδιατρικό ΣΑΑΥ, καθώς φαίνεται ότι τα επίπεδα uCysLT μειώνονται μετά τη θεραπεία με αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες έρευνες, καθώς υπάρχουν διακυμάνσεις των επιπέδων uCysLT που εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, ενώ δεν υπάρχουν κλινικά πρότυπα για τις κανονικές τιμές και τα κατώτατα όρια για τις ομάδες σοβαρότητας του ΣΑΑΥ [26,27].

Ο προοπτικός σχεδιασμός, η χρήση της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ και την επιβεβαίωση της θεραπείας του, καθώς και η καθιέρωση αυστηρών κριτηρίων συμπερίληψης και εξαίρεσης από την έρευνα, ώστε να υπάρχει μια ομοιόμορφη ομάδα μελέτης είναι τα

πλεονεκτήματα αυτής της έρευνας. Υπάρχουν επίσης ορισμένοι περιορισμοί. Το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος είναι ο κύριος περιορισμός. Ωστόσο, υπήρξαν μεγάλες δυσκολίες στην εύρεση παιδιών ειδικά για την μετεγχειρητική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, λόγω της δυσφορίας και του κόστους της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Επιπλέον πολλά παιδιά αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω των αυστηρών κριτηρίων που θεσπίστηκαν. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι δεν αξιολογήθηκαν παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ. Τα παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, διότι σε αυτή την ομάδα η παθοφυσιολογία και η φυσική ιστορία δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως και η χειρουργική θεραπεία είναι ακόμη αμφιλεγόμενη [27,68].

6. Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε ότι τα επίπεδα uCysLT των μη παχύσαρκων παιδιών με μέτριο / σοβαρό OSA συσχετίζονται σημαντικά με τον AHI και μειώνονται σημαντικά μετά από αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι η υπερβολική δραστηριότητα λευκοτριενίων είναι συνέπεια του ΣΑΑΥ. Επιπλέον, υποστηρίζονται τα uCysLT ως υποψήφιοι βιοδείκτες για το ΣΑΑΥ στα παιδιά, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα στο μέλλον έως ότου το uCysLT να μπορεί να καθιερωθούν ως βιοδείκτης για το ΣΑΑΥ στα παιδιά, στην κλινική πρακτική.

Παράρτημα ειδικού μέρους

Μετάφραση και έλεγχος εγκυρότητας του ερωτηματολογίου OSA-18 στην ελληνική γλώσσα και συσχετισμός του με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.

1. Εισαγωγή

Το ερωτηματολόγιο OSA-18 είναι ένα όργανο που μετρά την ποιότητα ζωής σε παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ. Είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής των παιδιών πασχόντων από ΣΑΑΥ και η συνολική του βαθμολογία βελτιώνεται σημαντικά μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή [69,70]. Έχει αναπτυχθεί από τους Franco et al. [71] για την αξιολόγηση των επιπτώσεων του ΣΑΑΥ στα παιδιά και τους γονείς τους με τη χρήση 18 ερωτήσεων. Οι φροντιστές ζητούνται να απαντήσουν σε ερωτήσεις που αφορούν πέντε τομείς: διαταραχές ύπνου, σωματικά συμπτώματα, συναισθηματικά συμπτώματα, ημερήσια λειτουργικότητα και ανησυχίες των κηδεμόνων. Ένα σκορ που κυμαίνεται από το ένα έως το επτά αντιστοιχεί σε κάθε ερώτηση OSA-18, στην οποία αντιστοιχεί το " 1 " σε " ποτέ " και το " 7 " σε " πάντα ". Το ερωτηματολόγιο OSA-18 είναι απλό και εύκολο να συμπληρωθεί και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές ή ερευνητικές μελέτες [69-71].

Η χρήση έγκυρων μεταφράσεων ερωτηματολογίων βοηθά τη σύγκριση πληθυσμών διαφορετικών χωρών και πολιτισμών, η οποία βοηθά στη θέσπιση πρωτοκόλλων για την παγκόσμια υγεία. Το ερωτηματολόγιο OSA-18 δεν έχει προσαρμοστεί και επικυρωθεί στην ελληνική γλώσσα μέχρι τώρα. Οι στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν: (i) η μετάφραση, η προσαρμογή και επικύρωση της ελληνικής έκδοσης του ερωτηματολογίου OSA-18 στα παιδιά που υποβάλλονται σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και (ii) να διερευνήσει τις συσχετίσεις μεταξύ του OSA-18, του AHI και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ.

2. Υλικό και μέθοδοι

2.1. Μετάφραση του ερωτηματολογίου OSA-18

Η επικύρωση του ελληνικού ερωτηματολογίου περιελάμβανε τη μετάφραση του ερωτηματολογίου OSA-18 από τα αγγλικά στα ελληνικά από 2 ανεξάρτητους μεταφραστές με μητρική γλώσσα τα ελληνικά και μετάφραση ξανά από τα ελληνικά στα αγγλικά από 2 μεταφραστές με μητρική γλώσσα τα αγγλικά.

2.2. Συμμετέχοντες στη μελέτη και σχεδιασμός μελέτης

Διεξήχθη μια προοπτική μελέτη επικύρωσης ερωτηματολογίου σε παιδιά που παραπέμφθηκαν για ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας από το Ωτορινολαρυγγολογικό Τμήμα. Παιδιά ηλικίας 3-18 ετών με ιστορικό ροχαλητού για τουλάχιστον 3 μήνες, των οποίων οι κηδεμόνες ήταν σε θέση να διαβάζουν και να κατανοούν τα ελληνικά, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η μελέτη εγκρίθηκε από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Μια γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση λήφθηκε από όλους τους γονείς.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν: (1) προγενέστερο χειρουργείο στις αμυγδαλές, τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις ή το φάρυγγα (2) γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, (3) νευρομυϊκές διαταραχές, (4) υπερωισχιστία, (5) γνωστή διανοητική καθυστέρηση, (6) γνωστή ψυχιατρική διαταραχή και (7) αδυναμία του φροντιστή να διαβάζει και να κατανοεί τα ελληνικά. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας στο Εργαστήριο διαταραχών ύπνου. Η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ολοκληρώθηκε χρησιμοποιώντας το μηχανογραφημένο σύστημα Alice 5 (Healthdyne, Marietta, GA) και καταγράφηκαν τα ακόλουθα σήματα: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (C3 / A2, C4 / A1, O1 / A2). δεξί και αριστερό οφθαλμογράφημα. κνημιαίο ηλεκτρομυογράφημα. θέση σώματος. ηλεκτροκαρδιογράφημα; κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. ροή

αέρα στον οροφάρυγγα και τις ρινικές θαλάμες; και κορεσμός οξυγόνου αιμοσφαιρίνης. Οι αφυπνίσεις, τα στάδια ύπνου και τα αναπνευστικά συμβάντα βαθμολογήθηκαν και οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου καθορίστηκαν σύμφωνα με το εγχειρίδιο ιατρικής ύπνου της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής για παιδιά και εφήβους [72]. Ο δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας υπολογίστηκε ως ο μέσος αριθμός αποφρακτικών και μικτών απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα συνολικού χρόνου ύπνου. Το παιδιατρικό ΣΑΑΥ ορίστηκε ως η παρουσία $AHI \geq 1$ επεισόδιο / ώρα [73]. Ως εκ τούτου, η ομάδα παιδιών με ΣΑΑΥ και η ομάδα παιδιών που δεν έπασχαν από ΣΑΑΥ αποτελούνταν από παιδιά με $AHI \geq 1$ και $AHI < 1$ αντίστοιχα. Η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ βαθμολογήθηκε ως: ήπιο: $1 < AHI < 5$, μέτριο: $5 < AHI < 10$ και σοβαρό $AHI > 10$ [74].

Όλοι οι κηδεμόνες κλήθηκαν να συμπληρώσουν την ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου OSA-18 κατά την πρώτη επίσκεψή τους στο εξωτερικό ιατρείο και το βράδυ αμέσως πριν από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Επί πλέον, το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε επίσης 3 μήνες μετά την αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή για την υποομάδα των παιδιών με ΣΑΑΥ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Στο νοσοκομείο μας όλα τα παιδιά με ένα $AHI \geq 1$ επεισόδιο / ώρα μπαίνουν σε λίστα για χειρουργική επέμβαση. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ευρέως αποδεκτή θεωρητική βάση για τον καθορισμό του μεγέθους του δείγματος ή τον υπολογισμό της ισχύος στην επικύρωση ψυχομετρικών ερωτηματολογίων, χρησιμοποιήσαμε τον γενικό κανόνα σύμφωνα με τον οποίο ο ελάχιστος συνιστώμενος αριθμός συμμετεχόντων είναι μεταξύ 5 με 10 φορές μεγαλύτερος από τον αριθμό ερωτήσεων του ερωτηματολογίου [75]. Στην παρούσα μελέτη θεωρήσαμε ως κατάλληλη την ελάχιστη 5 προς 1 αναλογία συμμετεχόντων προς αριθμό ερωτήσεων του ερωτηματολογίου.

2.3. Ανάλυση δεδομένων

Η εσωτερική συνοχή του ελληνικού ερωτηματολογίου OSA-18 αξιολογήθηκε με την εφαρμογή του δείκτη Cronbach alpha με μία ελάχιστη αποδεκτή τιμή το 0,7. Η αξιοπιστία δοκιμής-επανεξέτασης αξιολογήθηκε

διερευνώντας τη συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών OSA-18 (συνολικά καθώς και η βαθμολογία για κάθε υποκλίμακα και στοιχείο) κατά την πρώτη επίσκεψη στο εξωτερικό ιατρείο (δοκιμή), και το βράδυ πριν από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (επανεξέταση) χρησιμοποιώντας το συντελεστή συσχέτισης του Pearson.

Η εγκυρότητα του ερωτηματολογίου αξιολογήθηκε εξετάζοντας τη συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών OSA-18 πριν από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και του AHI (συντελεστής συσχέτισης Spearman), συγκρίνοντας τις συνολικές βαθμολογίες μεταξύ της ομάδας παιδιών που έπασχαν από ΣΑΑΥ και της ομάδας παιδιών που δεν έπασχε από ΣΑΑΥ, εφαρμόζοντας το τεστ Mann-Whitney U, και εκτιμώντας την ευαισθησία και την ειδικότητα του εργαλείου OSA-18 για ανίχνευση του παιδιατρικού ΣΑΑΥ. Ένα συνολικό σκορ OSA-18 ≥ 60 θεωρήθηκε μη φυσιολογικό [71]. Για την αξιολόγηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας του OSA-18, κατασκευάσαμε ένα 2 x 2 πίνακα χρησιμοποιώντας ένα διχοτομημένο OSA-18 σκορ (αρνητικό για OSA <60 ή θετικό για OSA >60) και μια δυαδική μεταβλητή (αληθής ή ψευδής) για την παρουσία ΣΑΑΥ σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (ΣΑΑΥ αν AHI ≥ 1). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ANOVA μονής κατεύθυνσης για να συγκριθούν τα σκορ OSA-18 μεταξύ των παιδιών που δεν έπασχαν από ΣΑΑΥ και όσα παιδιά είχαν ήπιο, μέτριο και σοβαρό ΣΑΑΥ ακολουθούμενο από τη διαδικασία Tukey post hoc.

Η ανταπόκρισιμότητα του ερωτηματολογίου αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τα OSA-18 σκορ πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση για την υποομάδα των παιδιών που υποβλήθηκαν σε αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή χρησιμοποιώντας t-test για πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS 20 (IBM, Chicago, IL, ΗΠΑ). Τιμές P χαμηλότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

3. Αποτελέσματα

146 παιδιά υποβλήθηκαν σε ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου από την 1η Ιανουαρίου 2012 μέχρι τη 1 Ιουνίου 2014. Το ερωτηματολόγιο

συμπληρώθηκε πλήρως κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης στα εξωτερικά ιατρεία και πριν από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου για 141 παιδιά (38,46% κορίτσια · μέση ηλικία 7,04 (- 2,53) · εύρος ηλικίας 3-15 έτη). 88 από τα 141 παιδιά (46% κορίτσια, μέση ηλικία 6,68 - 0,36) έπασχαν από ΣΑΑΥ και συστήθηκε χειρουργική θεραπεία. Σαράντα πέντε (45) από αυτά τα παιδιά υποβλήθηκαν σε αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή στο νοσοκομείο μας (32% κορίτσια; μέση ηλικία 7,06; 2,32 έτη).

Το μέσο σκορ στο ερωτηματολόγιο OSA-18 (+SD) ήταν 53,90 (- 21,55) στην αρχική δοκιμή και 53,36 (-21,23) στην εκ νέου αξιολόγηση, ενώ ο μέσος χρόνος μεταξύ της αξιολόγησης δοκιμών-επανεξετάσεων ήταν 1 μήνας. Ο συντελεστής Cronbach alpha ήταν 0,951 και 0,947 κατά την αρχική δοκιμή και την επανεξέταση αντίστοιχα, και οι δύο τιμές δείχνουν καλή εσωτερική συνοχή. Όλες οι συσχετίσεις μεταξύ αξιολόγησης δοκιμής και η επανεξέτασης ήταν σημαντικές ($P < 0,01$) για το συνολικό σκορ και για όλες τις υποομάδες και τα στοιχεία του ερωτηματολογίου (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Αξιοπιστία δοκιμής-επαναδοκιμής για το ερωτηματολόγιο OSA-18 και εγκυρότητα του σκορ των ερωτήσεων OSA-18 σε σχέση με το δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας (AHI). Φαίνεται σημαντική μείωση του OSA-18 συνολικού σκορ και του σκορ των υποκλιμάκων που υποδηλώνει επαρκή ανταποκρισιμότητα.

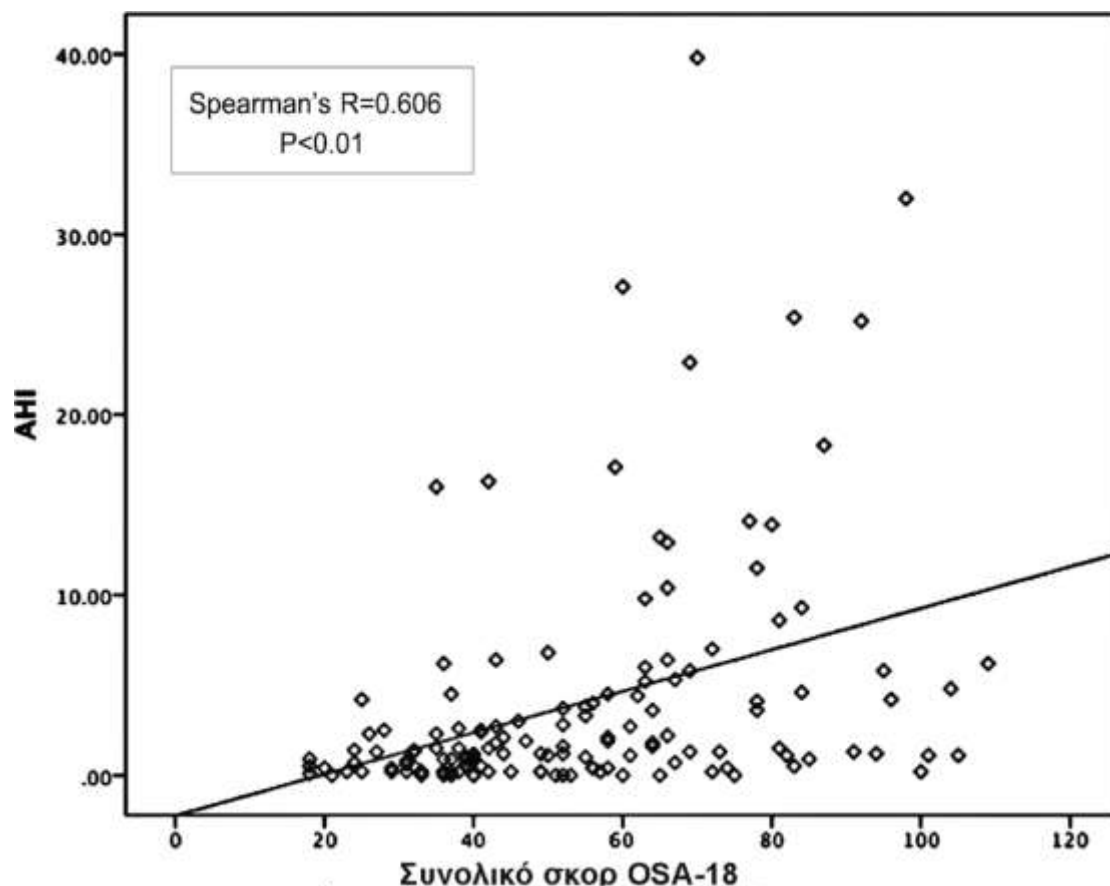
	Αξιοπιστία Δοκιμής/επανεξέτασης	Εγκυρότητα σε σχέση με τον AHI	Ανταποκρισιμότητα των OSA-18 σκορ μετά την αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή ή
	Pearson's correlation coefficients ανάμεσα στα σκορ δοκιμής/επανεξέτασης	Spearman's correlation coefficients ανάμεσα στα σκορ δοκιμής/επανεξέτασης και τον AHI	Paired t-Test P
OSA-18 συνολικό σκορ	0.914*	0.606*	< 0.001
Διαταραχές ύπνου:	0.946*	0.633*	< 0.001
1. Ισχυρό ροχαλητό	0.923*	0.638*	< 0.001

2. Παύση της αναπνοής	0.885*	0.581*	< 0.001
3. Πνιγμονή ή λαχάνιασμα	0.850*	0.520*	< 0.001
4. Διακεκομμένος ύπνος	0.917*	0.589*	< 0.001
Φυσικά συμπτώματα:	0.918*	0.376*	< 0.001
5. Στοματική αναπνοή	0.926*	0.461*	< 0.001
6. Συχνά κρυολογήματα ή λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού	0.923*	0.046	0.407
7. Ρινική καταρροή	0.912*	0.059	0.889
8. Δυσφαγία	0.872*	0.112	0.095
Συναισθηματικά συμπτώματα:	0.916*	0.447*	0.008
9. Εναλλαγές διάθεσης ή ξεσπάσματα οργής	0.876*	0.435*	0.046
10. Επιθετικότητα/υπερκινητικότητα	0.906*	0.442*	0.006
11. Προβλήματα πειθαρχείας	0.892*	0.368*	0.019
Ημερήσια λειτουργία:	0.936*	0.482*	< 0.001
12. Ημερήσια υπνηλία	0.881*	0.543*	< 0.001
13. Διαταραχές της προσοχής	0.903*	0.423*	< 0.001
14. Δυσκολία αφύπνισης	0.950*	0.455*	< 0.001
Ανησυχίες των κηδεμόνων	0.829*	0.504*	< 0.001
15. Ανησυχίες σχετικά με την υγεία	0.780*	0.496*	< 0.001
16. Ανησυχίες ότι το παιδί δεν παίρνει αρκετό αέρα	0.805*	0.522*	< 0.001
17.	0.799*	0.519*	< 0.001
18. Νιώθετε απογοητευμένοι	0.781*	0.532*	< 0.001

* P<0.01

Ο AHI και σκορ OSA-18 (σύνολο και υποκλίμακες εκτός από τις ερωτήσεις 6-8) που συμπληρώθηκαν πριν την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου συχετίστηκαν επίσης στατιστικά σημαντικά (P <0,001) (Εικόνα 1).

Εικ. 1. Διάγραμμα διασποράς που απεικονίζει τη συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας (AHI) και το συνολικό σκορ OSA-18.



Επιπλέον, παιδιά που έπασχαν από ΣΑΑΥ είχαν υψηλότερο συνολικό σκορ OSA-18 από τους συμμετέχοντες χωρίς ΣΑΑΥ [διάμεσος (διάστημα μεταξύ τεταρτημορίων): 61 (35) έναντι 38 (22), αντίστοιχα. $U = 1229$, $P < 0,001$]. Για τις υποομάδες με ήπιο (39 παιδιά), μέτριο (27 παιδιά) και σοβαρό ΣΑΑΥ (22 παιδιά), οι διάμεσες βαθμολογίες OSA-18 ήταν: 52 (26) έναντι 66,5 (22) 70 (21) αντίστοιχα. Παρόλο που και οι τρεις υποομάδες που έπασχαν από ΣΑΑΥ διέφεραν σημαντικά από την υποομάδα που δεν έπασχε από ΣΑΑΥ όσον αφορά το σκορ OSA-18, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων με μέτριο και ήπιο ΣΑΑΥ ή μεταξύ των υποομάδων με μέτριο και σοβαρό ΣΑΑΥ (Πίνακας 2).

Table 2: Σύγκριση του συνολικού σκορ OSA-18 σε παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ και σε αυτά με ήπιο, μέτριο και σοβαρό ΣΑΑΥ (one-way ANOVA ακολουθούμενη από διαδικασία Tukey post hoc).

		Mean	Std.	Sig.	95% CI

		Difference	Error		Lower Bound	Upper Bound
Χωρίς ΣΑΑΥ	Ήπιο ΣΑΑΥ	-12.319*	3.677	.006	-21.88	-2.76
	Μέτριο ΣΑΑΥ	-25.089*	5.787	.000	-40.14	-10.04
	Σοβαρό ΣΑΑΥ	-26.884*	5.490	.000	-41.16	-12.61
Ήπιο ΣΑΑΥ	Χωρίς ΣΑΑΥ	12.319*	3.677	.006	2.76	21.88
	Ήπιο ΣΑΑΥ	-12.770	5.798	.128	-27.85	2.31
	Σοβαρό ΣΑΑΥ	-14.565*	5.501	.044	-28.87	-.26
Μέτριο ΣΑΑΥ	Χωρίς ΣΑΑΥ	25.089*	5.787	.000	10.04	40.14
	Ήπιο ΣΑΑΥ	12.770	5.798	.128	-2.31	27.85
	Σοβαρό ΣΑΑΥ	-1.795	7.088	.994	-20.23	16.64
Σοβαρό ΣΑΑΥ	Χωρίς ΣΑΑΥ	26.884*	5.490	.000	12.61	41.16
	Ήπιο ΣΑΑΥ	14.565*	5.501	.044	.26	28.87
	Μέτριο ΣΑΑΥ	1.795	7.088	.994	-16.64	20.23

* The mean difference is significant at the 0.05 level.

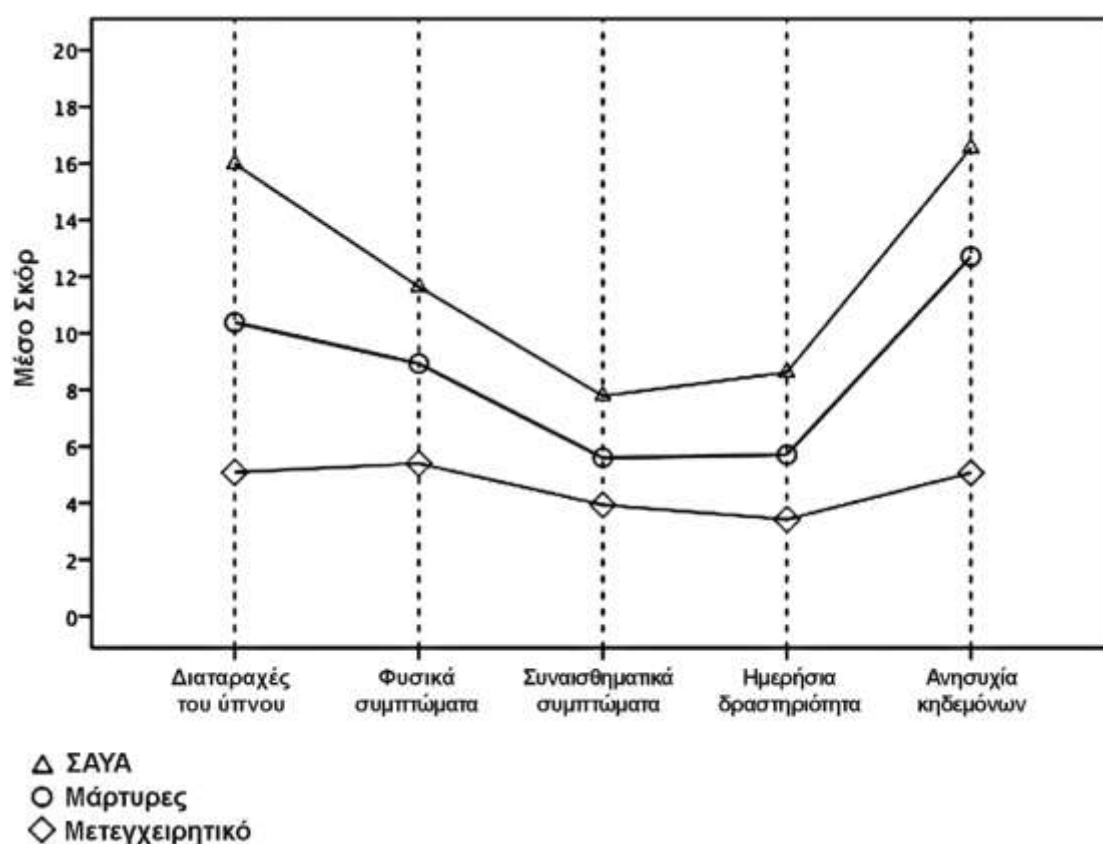
Η ευαισθησία του OSA-18 για την ανίχνευση του ΣΑΑΥ, όπως διαγνώστηκε από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ήταν 53,41% (95% CI: 42,46-64,12%), ενώ η ειδικότητά της ήταν 83,02% (95% CI: 70,19-91,91%) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Αληθώς θετικά/αρνητικά και ψευδώς θετικά/αρνητικά συνολικά OSA-18 σκορ στα παιδιά με ΣΑΑΥ και χωρίς ΣΑΑΥ όπως καθορίστηκε από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

	AHI ≥1 (ΣΑΑΥ)	AHI <1 (χωρίς ΣΑΑΥ)
Συνολικό σκορ OSA-18	n	n
Αρνητικό για ΣΑΑΥ (< 60)	41	44
Θετικό για ΣΑΑΥ (≥ 60)	47	9

Μία σημαντική μείωση στο συνολικό σκορ OSA-18 μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή παρατηρήθηκε: 22,91; 5.49, μετεγχειρητικά έναντι 67.13 15,27, προεγχειρητικά. $P < 0,001$. Επιπλέον αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές στο σκορ σε όλες τις υποκλίμακες του ερωτηματολογίου OSA-18 (Πίνακας 1; Σχ. 2).

Εικ. 2. Mean OSA-18 σκορ για τις υποκλίμακες στα παιδιά με ΣΑΑΥ, στα παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ (control group) και στα παιδιά με ΣΑΑΥ μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή.



4. Συζήτηση

Η ποιότητα ζωής αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως σημαντική μετρήσιμη υγειονομική παράμετρος στην κλινική ιατρική, καθώς αντικατοπτρίζει τον ορισμό της υγείας από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ως " η κατάσταση πλήρους σωματικής, πνευματικής και κοινωνικής ευεξία και όχι απλώς η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας » [76]. Σε μια μετα-ανάλυση, οι Certal et al., κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν

χειρότερη κατάσταση υγείας σε σχέση με τα υγιή παιδιά και ότι ο αντίκτυπος του παιδιατρικού ΣΑΑΥ στην ποιότητα ζωής των παιδιών είχε υποτιμηθεί σε μεγάλο βαθμό [74].

Τόσο γενικά εργαλεία όσο και ειδικά για την ασθένεια εργαλεία έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των παιδιών με ΣΑΑΥ. Πολλά ειδικά για την ασθένεια εργαλεία, συμπεριλαμβανομένου του εργαλείου Obstructive Sleep Disorders-6, το εργαλείο Tonsil and Adenoid Health και το OSA-18 αναπτύχθηκαν και επικυρώθηκαν για το παιδιατρικό ΣΑΑΥ. Ο αντίκτυπος του ΣΑΑΥ στην ποιότητα ζωής καθώς και τα αποτελέσματα της θεραπείας μπορούν να μετρηθούν με όλα αυτά τα εργαλεία. Μεταξύ αυτών, το OSA-18 είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο [69].

Η εσωτερική συνοχή της ελληνικής έκδοσης του OSA-18 αναλύθηκε στη μελέτη μας. Η εσωτερική συνοχή μετρά πόσο καλά τα σκορ για τις επιμέρους ερωτήσεις του οργάνου συσχετίζονται μεταξύ τους [12]. Η ελάχιστη αποδεκτή τιμή του δείκτη Cronbach's alpha που αντιπροσωπεύει και αξιολογεί την εσωτερική συνοχή είναι 0,7 [70]. Στη μελέτη μας, ο δείκτης Cronbach alpha ήταν 0.951 στην αρχική και 0.947 στην εκ νέου επανεξέταση αντίστοιχα, και οι δύο τιμές υποδηλώνουν πολύ καλή εσωτερική συνοχή του ελληνικού OSA-18. Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με εκείνα που έχουν αναφερθεί από άλλους ερευνητές [70].

Η αξιοπιστία δοκιμής-επανεξέτασης αντανακλά τη σταθερότητα των υπολογισμένων σκορ με επαναλαμβανόμενη δοκιμή και μπορεί να αξιολογηθεί με τη συσχέτιση των σκορ της αρχικής δοκιμής και των σκορ στις επακόλουθες επαναληπτικές δοκιμές [77]. Στη μελέτη μας, οι συσχέτιση των σκορ της δοκιμής με την επανεξέταση ήταν σημαντική για το συνολικό σκορ OSA-18 καθώς για τα σκορ που αντιστοιχούν στις μεμονωμένες ερωτήσεις του εργαλείου.

Η εγκυρότητα είναι ο βαθμός στον οποίο ένα όργανο μετράει αυτό που υποτίθεται ότι μετράει [71]. Με άλλα λόγια, είναι η ικανότητα ενός εργαλείου να κάνει διάκριση μεταξύ ομάδων ασθενών που έχουν ή δεν έχουν την υπό μελέτη ασθένεια. Στη μελέτη μας, η εγκυρότητα του OSA-18 αξιολογήθηκε με τη διερεύνηση δυνητικών συσχετισμών μεταξύ των σκορ στο OSA-18 και τον AHI, συγκρίνοντας τα σκορ OSA-18 μεταξύ των υποομάδων παιδιών που

πάσχουν από ΣΑΑΥ και αυτών που δεν πάσχουν από ΣΑΑΥ, και με την αξιολόγηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας του OSA-18 για την ανίχνευση του ΣΑΑΥ. Το συνολικό σκορ OSA-18 καθώς και τα σκορ στις πέντε υποομάδες ερωτήσεων ήταν σημαντικά συσχετισμένα με τον AHI και ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά που έπασχαν από ΣΑΑΥ. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία [70,71]. Ωστόσο, η ευαισθησία του ερωτηματολογίου για την ανίχνευση του ΣΑΑΥ ήταν μόνο 53,4%, γεγονός που υποδηλώνει κακή εγκυρότητα σε σχέση με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Όλες οι υποομάδες παιδιών που έπασχαν από ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερα σκορ OSA-18 από τα παιδιά που δεν έπασχαν από ΣΑΑΥ. Ωστόσο, εκεί δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων με μέτριο και ήπιο ΣΑΑΥ ή των υποομάδων με μέτριο και σοβαρό ΣΑΑΥ που υποδηλώνει ότι το OSA-18 δεν μπορεί να προβλέψει τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ.

Η ανταπόκρισιμότητα αναφέρεται στην ικανότητα ενός εργαλείου να εντοπίζει κλινική αλλαγή. Εάν η θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα μια σημαντική διαφορά στην ποιότητα ζωής, αυτή η διαφορά θα αντικατοπτρίζεται στα OSA-18 σκορ, ακόμα κι αν είναι μικρή [78]. Η ανταπόκρισιμότητα μπορεί να αξιολογηθεί συγκρίνοντας τα σκορ πριν και μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Στην παρούσα μελέτη, το συνολικό σκορ OSA-18 και οι βαθμολογίες για τις υποκλίμακες του μειώθηκαν σημαντικά μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή, επιβεβαιώνοντας την ανταποκρισιμότητα της ελληνικής έκδοσης του ερωτηματολογίου.

Οι Franco et al., [71] πρότειναν ότι ένα συνολικό σκορ του OSA-18 μεγαλύτερο από 60 θα πρέπει να θεωρηθεί μη φυσιολογικό. Οι μεταγενέστερες μελέτες επικύρωσης έδειξαν ότι το OSA-18 είχε κακή ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόβλεψη του παιδιατρικού ΣΑΑΥ [79,80]. Οι Borgstrom et al., [79] βρήκαν ότι ένα συνολικό σκορ OSA-18; 60 είχε ευαισθησία 55,2% και ειδικότητα 40,9% για την ανίχνευση του ΣΑΑΥ (AHI \geq 1). Εξάλλου, οι Kobayashi et al., [80] ανέφεραν πρόσφατα ότι όταν το συνολικό σκορ του OSA-18, τεθεί στο 40 η ευαισθησία ήταν 100% σε σύγκριση με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στη μελέτη μας, συνολικό σκορ OSA-18 \geq 60 θεωρήθηκε παθολογικό. Η ελληνική έκδοση του

ερωτηματολογίου έδειξε ευαισθησία 53% και ειδικότητα 83% στην πρόβλεψη θετικού αποτελέσματος της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ($AHI \geq 1$).

4. Συμπέρασμα

Η μελέτη μας δείχνει ότι η ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου OSA-18 είναι ένα εύκολο στη χρήση εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ. Έχει ικανοποιητική εσωτερική συνοχή, αξιοπιστία και ανταπόκρισιμότητα. Ωστόσο, η ευαισθησία του ερωτηματολογίου για τον εντοπισμό του ΣΑΑΥ ήταν μόνο 53,4%, γεγονός που υποδηλώνει κακή ισχύ σε σχέση με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG). Παρόλο που τα παιδιά που έπασχαν από ΣΑΑΥ και αυτά που δεν έπασχαν από ΣΑΑΥ διαφέρουν σημαντικά από την άποψη του OSA-18 σκορ, το όργανο είναι κακός προγνωστικός δείκτης της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ.

Βιβλιογραφία

Βιβλιογραφία Γενικού μέρους

1. Singer LP, Saenger P. (1990) Complications of pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am*, 23:665-676
2. Donnelly MJ, Quraishi MS, McShane DP. (1994) Indications for paediatric tonsillectomy GP versus Consultant perspective. *J Laryngol Otol*, 108:131-134
3. Richards W, Ferdman RM. (2000) Prolonged morbidity due to delays in the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in children. *Clin Pediatr*, 39:103-108
4. Siegel, JM. (2011) REM sleep, in Kryger, M.H., Roth, T. and Dement, W.C. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th ed., Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri
5. Lavigne GJ, Morin CM, Carra MC. (2009) The nature of sleep, in Lavigne GJ, Cistulli PA, Smith MT. *Sleep Medicine for Dentists*, Quintessence Publishing Co
6. Ross KR, Rosen CL. (2014) Sleep and respiratory physiology in children. *Clinics in Chest Medicine*, 35(3): 457-467
7. Scholle S, Wiater A, Scholle HC. (2011) Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep Medicine*, 12(10): 988-96
8. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D.(2006) Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics*, 117(3): 741-753
9. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, Mitcell RB, Amin R, Katz ES, Arens R, Paruthi S, Muzumdar H, Gozal D, Thomas NH, Ware J, Beebe D, Snyder K, Elden L, Sprecher RC, Willging P, Jones D, Bent JP, Hoban T, Chervin RD, Ellenberg SS, Redline S. (2013) A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 368(25): 2366-2376
10. Kahn A, Dan B, Groswasser J, Franco P, Sottiaux M. (1996) Normal sleep architecture in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 13:184-197

11. Ross JJ, Agnew HW, Williams RL, Webb WB. (1968) Sleep patterns in pre-adolescent children: an EEG-EOG study. *Pediatrics* 42:324-335
12. Hoppenbrouwers T. (1987) Sleep in infants. In: Guilleminault C (ed) *Sleep and its disorders in children*. Raven Press, New York
13. Coble PA, Reynolds CF, Kupfer DJ, Houck P. (1987) Electroencephalographic sleep of healthy children. Part II: Findings using automated delta and REM sleep measurement methods. *Sleep*,10:551-562
14. Gaultier C. (1987) Respiratory adaptation during sleep from the neonatal period to adolescence. In: Guilleminault C (ed) *Sleep and its disorders in children*. Raven Press, New York
15. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC, Guilleminault C, Simmons FB, Anders TF. (1978) Respiration during sleep in children. *West J Med*, 128:477-481
16. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. (1981) Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol*, 51:557-564
17. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. (1981) A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*, 159:275-287
18. Poets CF, Stebbens VA, Samuels MP, Southall DP. (1993) Oxygen saturation and breathing patterns in children. *Pediatrics*, 92:686-690
19. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, Keens TG, Ward SL. (1992) Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis*, 146:1235-1239
20. ASDA report. (1992) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, 15:173-184
21. Mograss MA, Ducharme FM, Brouillette RT. (1994) Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med*,150:1690-1696
22. Carroll JL, Loughlin GM. (1992) Diagnostic criteria for obstructive sleep apnea syndrome in children. *Pediatr Pulmonol*, 14:71-74

23. McGrath-Morrow S, JLCarroll, McColley S, Pyzik P, Loughlin G. (1990) Termination of obstructive apnea in children is not associated with arousal. *Am Rev Respir Dis*, 145:176 A
24. McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. (1996) Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol*, 81:2651-2657
25. Gaultier C. (1995) Cardiorespiratory adaptation during sleep in infants and children. *Pediatr Pulmonol*, 19:105-117
26. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. (1995) Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*, 108:610-618
27. Goh DY, Galster P, Marcus CL. (2000) Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 162:682-686
28. Downey R, 3rd, Perkin RM, MacQuarrie J. (1993) Upper airway resistance syndrome: sick, symptomatic but underrecognized. *Sleep*, 16:620-623
29. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. (1998) Arousal and ventilator responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*, 84:1926-1936
30. Ward SL, Marcus CL. (1996) Obstructive sleep apnea in infants and young children. *J Clin Neurophysiol*, 13:198-207
31. Scholle S, Zwacka G. (2001) Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol*, 112:984-991
32. Bandla HP, Gozal D. (2000) Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children. *Pediatr Pulmonol*, 29:359-365
33. Douglas NJ, Martin SE. (1996) Arousals and the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*, 19:196-197
34. Praud JP, D'Allest AM, Nedelcoux H, Curzi-Dascalova L, Guilleminault C, Gaultier C. (1989) Sleep-related abdominal muscle behavior during partial or complete obstructed breathing in prepubertal children. *Pediatr Res*, 26:347-350

35. Aljadeff G, Gozal D, Schechtman VL, Burrell B, Harper RM, Ward SL. (1997) Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Sleep*, 20:151-157
36. Marcus CL. (2001) Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:16-30
37. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, Pratt J, Akselrod S. (1999) Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 9:345-351
38. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. (1981) Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol HeadNeck Surg*, 89:923-34.
39. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. (1981) Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nose. *The Lancet*, 1:862-5.
40. ATS! ASDA. (1998) Statement Oil Health Outcomes Research in Sleep Apnea (American Thoracic Society! American Sleep Disorders Association). *Am J Crit Care Med*, 157:335-41
41. Zorick F, Roehrs T, Conway WA, Fujita S, Wittig R, Roth T. (1983) Effects of uvulopalatopharyngoplasty on the daytime sleepiness associated with sleep apnea syndrome. *Bull Eur Physiopath Resp*, 19:600-3
42. Davis JA, Fine ED, Maniglia AJ. (1993) Uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea in adults: Clinical correlation with polysomnographic results. *ENT J*, 72(1):63-6
43. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ. (1990) The international classification system of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Rochester
44. American Academy of Sleep Medicine Task Force. (1999) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, 22:667-689
45. Redline S, Strohl KP. (1998) Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med*, 19(1):1-19
46. Moser NJ, Phillips B, Berry DT, Harbison L. (1994) What is hypopnea anyway? *Chest*, 105:426-428

47. Philips BA, Anstead MI, Gottlieb DJ. (1998) Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med*, 1:203-212
48. Manser RL, Rochford P, Pierce RJ, Byrnes GB, Campbell DA. (2001) Impact of different criteria for defining hypopneas in the apnea-hypopnea index. *Chest*, 120:909-914
49. Moser NJ, Phillips B, Berry DT, Harbison L. (1994) What is hypopnea anyway? *Chest*, 105:426-428
50. Lee-Chiong TL. (2003) Monitoring respiration during sleep. *Clin Chest Med*, 24(2):297-306
51. Phillips B, Cook Y, Schmitt FA, Magan LK, Gerhardstein DC, Cook YR. (1992) Sleep-disordered breathing in the healthy elderly. Clinically significant? *Chest*, 101:345-349
52. Young T, Peppard P, Palta M, Hsia KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. (1997) Population based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, 157:1746-52
53. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. (1997) Sleep disordered breathing and motor-vehicle accidents in a population based sample of employed adults. *Sleep*, 20:608-13
54. Engleman HM, Martin SE, Dreary IJ, Douglas NJ. (1997) Effect of CPAP therapy on daytime function on patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 52:114-9
55. Redline S, Adams N, Strauss M, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. (1998) Improved outcomes after CPAP treatment in mild sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*
56. Fouke JM, Teeter JP, Strohl KP. (1986) Pressure-volume behavior of the upper airway. *J Appl Physiol*, 61: 912-918
57. Danny J. Eckert. (2018) Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – New pathways for targeted therapy. *Sleep Medicine Reviews* 37, 45-59.

58. Kristina Kairaitis, Sheryl Foster, Jason Amatory, Manisha Verma, John R. Wheatley, Terence C. Amis. (2015) Pharyngeal mucosal wall folds in subjects with obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology* 118:6, 707-715.
59. Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of Upper airway Obstruction. (2000) In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. WB Saunders
60. Strohl KP, Fouke JM. (1985) Dilating forces in the upper airway in anaesthetized dogs. *J Appl Physiol*, 58:452-458
61. Van Lunteren E, Strohl KP. (1988) Striated muscles of the upper airways. In Mathew OP, Sant'Ambrogio G, eds. Respiratory Function of the Upper Airway. New York
62. Kuna ST, Smickley JS, Vanoye CR. (1997) Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in normal human adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 155:1991-1999
63. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. (1978) Pathogenesis of the upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*, 41:931-938
64. Schwartz AR, O'Donnell CP, Alam D, Samadi SD, Smith PL. (1996) Passive upper airway properties in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 153:532
65. Van der Graaff WB. (1988) Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol*, 65:2124-2131
66. Morikawa S, Safar P, DeCarlo J. (1981) Influence of the head-jaw position upon upper airway patency. *Anesthesiology*, 22:265-270
67. Koenig JS, Thach BT. (1988) Effect of mass loading on the upper airway. *J Appl Physiol*, 64:2294-2299
68. Smith PI, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. (1988) Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*, 64:789-795
69. Krol RC, Knuth SL, Bartlett Ψ. (1984) Selective reduction of the genioglossus muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis*, 129:247-250

70. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. (1997) Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol*, 82:1319-1326
71. Mathew OP. (1984) Upper airway negative pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. *J Appl Physiol*, 56:500-505
72. Thach BT, Schefft GL, Pickens DL, Menon AP. (1989) Influence of upper airway negative pressure reflex on response to airway occlusion in sleeping infants. *J Appl Physiol*, 67:749-755
73. Weiner D, Mitra J, Salamone J, Cherniack NS. (1982) Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol*, 52:530-536
74. Onal E, Lapata M, O'Connor T. (1981) Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to CO₂ rebreathing in humans. *J Appl Physiol*, 50:1052-1055
75. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. (1991) The influence of sleep on tensorpalatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J Appl Physiol*, 70:2574-2581
76. Tangel DJ, Mezzanotte WS, Sandberg EJ, White DP. (1992) The influence of sleep on the activity of tonic postural versus inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol*, 73:1053-1066
77. Anch AM, Remmers JE, Bunce H. (1982) Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*, 53:1158-1163
78. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, Bleecker ER. (1983) Computerized tomography in obstructive sleep apnea : correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis*, 127:221-226
79. Suratt PM, McTier RF, Wilhoit SC. (1988) Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with normal subjects. *Am Rev Respir Dis*, 137:889-894
80. Leiter JC, Knuth SL, Krol RC, Barlett D. (1985) The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle in men. *Am Rev Respir Dis*, 132:1242-1245

81. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. (1997) Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol*, 82:1319-1326
82. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Krishnareddy SG, Stephen JW, Joyce AW, Pierre MH, Merrill MM. (1984) Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest*, 85:435-436
83. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. (1982) The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest*, 82:291-294
84. Leiter JC. (1996) Upper airway shape: is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med*, 153:894-898
85. Guilleminault C, Riley R Powell N. (1984) Obstructive sleep apnea and abnormal cephalometric measurements: implications for treatment. *Chest*, 86:793-794
86. Leiter JC, Daubenspeck JA. (1990) Selective reflex activation of the genioglossus in men. *J Appl Physiol*, 68:2581-2587
87. Issa FG, Sullivan CE. (1983) Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J Appl Physiol*, 55:1113-1119
88. Weitzman FD, Pollak CP, et al. (1978) The hypersomnia – sleep apnea syndrome: site and mechanism of upper airway obstruction. In: Guilleminault C, Dement WD, eds. *Sleep Apnea Syndromes*. New York
89. Dickens C. (1837) *Posthumous Papers of the Pickwick Club*. Chapman & Hall, London
90. Hill W. (1889) On some cases of backwardness and stupidity in children. *Br Med J*, 2:711-712
91. Menashe V, Farrehi C, Miller M. (1965) Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic airway obstruction. *J Pediatr*, 67:198-203
92. Noonan J. (1965) Reversible cor pulmonale due to hypertrophied tonsils and adenoids: studies in two cases. *Circulation* 32 (2):164
93. Cox M, Schiebler G, Taylor W, Wheat MJ, Krovetz L. (1965) Reversal of pulmonary hypertension in a child with respiratory obstruction and cor pulmonale. *J Pediatr*, 67:192-197

94. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. (1967) Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure. *N Engl J Med*, 277:506-511
95. Jung R, Kuhlo W. (1965) Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res*, 18:140-159
96. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. (1966) Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res*, 1:167-186
97. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. (1973) Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*, 181:856-858
98. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. (1976) Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*, 58:23-30
99. Δανιηλίδης Ι (2002) Κλινική ωτορινολαρυγγολογία και στοιχεία χειρουργικής κεφαλής και τραχήλου. 1^η έκδοση
100. Swift AC. (1988) Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol*, 102:419-22
101. Nelson Παιδιατρική, 15th ed, 1996, τόμος 1, κεφ 116, σελ 887-98
102. Σκεύας Α, editor. Επίτομη ωτορινολαρυγγολογία. 3^η ed 2002
103. Gross, C.W. and Harrison, S.E. (2000) Tonsils and adenoids. *Pediatrics in Review /American Academy of Pediatrics*, 21(3): 75-78
104. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Rubin NK, Carrol ME, Pack AI, Liu J, Udupa JK. (2003) Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(1): 65-70
105. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. (2007) Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Medicine Clinics*, 2(3): 433-444
106. Papaioannou G, Kambas I, Tsaoussoglou M, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Chrousos G, Kaditis AG. (2013) Age-dependent changes in the size of adenotonsillar tissue in childhood: implications for sleep-disordered breathing. *The Journal of Pediatrics*, 162(2): 269-274

107. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R, Dell'Orco V, Perucci CA, Valente S. (2001) Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics*, 108(5): 1149-1154
108. Crouse U, Laine-Alava MT, Warren DW. (2000) Nasal impairment in prepubertal children. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 118(1): 69-74
109. Zhu Y, Au CT, Leung TF, Wing YK, Lam CW, Li AM. (2013) Effects of passive smoking on snoring in preschool children. *The Journal of Pediatrics*, 163(4): 1158-1162
110. Walter LM, Nisbet LC, Nixon GM, Davey MJ, Anderson V, Trinder J, Walker AM, Horne RS. (2013) Seasonal variability in paediatric obstructive sleep apnoea. *Archives of Disease in Childhood*, 98(3):208-210
111. Ishman SL, Smith DF, Benke JR, Nguynen MT, Lin SY. (2012) The prevalence of sleepiness and the risk of sleep-disordered breathing in children with positive allergy test. *International Forum of Allergy and Rhinology*
112. Malakasioti G, Gourgoulialis K, Chrousos G, Kaditis A. (2011) Interactions of obstructive sleep-disordered breathing with recurrent wheezing or asthma and their effects on sleep quality. *Pediatric Pulm*, 46(11): 1047-1054
113. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. (1999) Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159: 527-1532
114. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, Goldman JL, Kheirandishgozal L, Serpero LD, Piedimonte G, Gozal D. (2007) Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatric Research*, 62(4): 489-494
115. Tsaousoglou M, Hatzinikolaou S, Baltatzis GE, Lianou L, Maragozidis P, Balatsos NA, Chrousos G, Kaditis AG. (2014) Expression of leukotriene biosynthetic enzymes in tonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea: a prospective nonrandomized study. *JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 140(10): 944-950
116. Kuo CY, Pariki SR. (2014) Can lingual tonsillectomy improve persistent pediatric obstructive sleep apnea? *The Laryngoscope*, 124(10): 2211-2212

117. Lofstrand-Tidestrom B, Thilander B, Ahlqvist-Rastad J, Jakobson O, Hultcrantz E. (1999) Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children. *European Journal of Orthodontics*, 21(4): 323-332
118. Lofstrand-Tidestrom B, Hultcrantz E. (2007) The development of snoring and sleep related breathing distress from 4 to 6 years in a cohort of Swedish children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 71(7): 1025-1033
119. Hultcrantz E, Lofstrand-Tidestrom B. (2009) The development of sleep disordered breathing from 4 to 12 years and dental arch morphology. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73(9):1234-1241
120. Lofstrand-Tidestrom B, Hultcrantz E. (2010) Development of craniofacial and dental arch morphology in relation to sleep disordered breathing from 4 to 12 years. Effects of adenotonsillar surgery. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74(2): 137-143
121. Pirila-Parkkinen K, Pirttini P, Nieminen P, Tolonen U, Pelttari U, Lopponen H. (2009) Dental arch morphology in children with sleep-disordered breathing. *European Journal of Orthodontics*, 31(2):160-167
122. Moradela-Cibrian M, Berger M, Edwards SP, Kasten SJ, Buchman SR, O'Brien LM. (2014) Association between symptoms of sleep disordered breathing and speech in children with craniofacial malformations. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(6): 671-676
123. Smith CB, Walker K, Badawi N, Waters KA, MacLean JE. (2014) Impact of sleep and breathing in infancy on outcomes at three years of age for children with cleft lip and/or palate. *Sleep*, 37(5): 919-925
124. MacLean JE, Hayward P, Fitzgerald DA, Waters K. (2009) Cleft lip and/or palate and breathing during sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 13(5):345-354
125. Fung E, Witmans M, Ghosh M, Cave D, El-Hakim H. (2012) Upper airway findings in children with Down syndrome on sleep nasopharyngoscopy: case control study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 41(2):138-144
126. Follmar A, Dentino K, Abramowicz S, Padwa BL. (2014) Prevalence of sleep-disordered breathing in patients with Beckwith Wiedemann syndrome. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 25(5):1814-1817

127. Reid CS, Pyeritz RE, Kopits SE, Maria BL, Wang H, McPherson RW, Hurko O, Phillips JA, Rosenbaum AE. (1987) Cervicomedullary compression in young patients with achondroplasia: value of comprehensive neurologic and respiratory evaluation. *The Journal of Pediatrics*, 110(4):522-530
128. Spier S, Rivlin J, Rowe RD, Egan T. (1986) Sleep in Pierre Robin syndrome. *Chest*, 90(5):711-715
129. Hoeve LJ, Pijpers M, Joosten KF. (2003) OSAS in craniofacial syndromes: an unsolved problem. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 67(1):111-113
130. Sinha D, Guilleminault C. (2010) Sleep disordered breathing in children. *The Indian Journal of Medical Research*, 131:311-320
131. Kipping RR, Jago R, Lawlor DA. (2008) Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *British Medical Journal*, 337:1824
132. Vuorela N, Saha MT, Salo MK. (2011) Change in prevalence of overweight and obesity in Finnish children – comparison between 1974 and 2001. *Acta Paediatrica*, 100(1):109-115
133. Leinum CJ, Dopp JM, Morgan BJ. (2009) Sleep-disordered breathing and obesity: pathophysiology, complications, and treatment. *Nutrition in Clinical Practice*, 24(6):675-687
134. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. (1996) Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatric Pulmonology*, 21(3):176
135. Ng DK, Lam YY, Kwok KL, Chow PY. (2004) Obstructive sleep apnoea syndrome and obesity in children. *Hong Kong Medical Journal*
136. Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. (2008) The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Medicine Reviews*, 12(5):339-346
137. Kohler MJ, Van Den Heuvel CJ. (2008) Is there a clear link between overweight/obesity and sleep disordered breathing in children? *Sleep Medicine Reviews*, 12(5), pp. 347-361; 363-364

138. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. (1999) Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, pp. 1527-153
139. Brockmann PE, Bertrand P, Castro-Rodriguez JA. (2014) Influence of asthma on sleep disordered breathing in children: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 18(5):393-397
140. Li HY, Lee LA. (2009) Sleep-disordered breathing in children. *Chang Gung Medical Journal*, 32(3):247-257
141. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Wikstrom A, Rintala RJ. (2011) Assessment and treatment of gastroesophageal reflux in healthy infants with apnoeic episodes: a retrospective analysis of 87 consecutive patients. *Clinical Pediatrics*, 50(12):1096-1102
142. Anderson VB, McKenzie JA, Seton C, Fitzgerald DA, Webster RI, North KN, Joffe DA, Young HK. (2012) Sniff nasal inspiratory pressure and sleep disordered breathing in childhood neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*, 22(6):528-533
143. Sandella DE, O'Brien LM, Shank LK, Warschausky SA. (2011) Sleep and quality of life in children with cerebral palsy. *Sleep Medicine*, 12(3):252-256
144. Manuel A, Witmans M, El-Hakim H. (2013) Children with a history of prematurity presenting with snoring and sleep-disordered breathing: a cross-sectional study. *The Laryngoscope*, 123(8):2030-2034
145. Jara SM, Benke JR, Lin SY, Ishman SL. (2015) The association between secondhand smoke and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. *The Laryngoscope*, 125(1):241-247
146. Friberg D, Sundquist J, Li X, Hemminki K, Sundquist K. (2009) Sibling risk of pediatric obstructive sleep apnea syndrome and adenotonsillar hypertrophy. *Sleep*, 32(8):1077-1083
147. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. (1981) A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol*, 54(638):117-21
148. Lumeng JC, Chervin RD. (2008) Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 15,5(2):242-52.

149. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, Agorogiannis E, Christodoulou S, Pantazidou A, Gourgoulianis K, Molyvdas PA. (2004) Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*,37(6):499-509
150. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, Dagli E.(2004) Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary schoolchildren in Istanbul. *Chest*,126(1):19-24
151. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. (1989) Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *Bmj*, 299(6714):1491-4
152. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R, Dell'Orco V, Perucci CA, Valente S. (2001) Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics*, 108(5):1149-54
153. Swift AC. (1988) Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol*, 102(5):419-22
154. American Thoracic Society.(1996) Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(2):866-78
155. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. (1993) Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*, 68(3):360-6
156. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. (1999) Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(5 Pt 1):1527-32
157. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. (1994) Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*, 149(3):722-6
158. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. (1999) Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(5):1527-32
159. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, Martin RJ, Redline S. (2003) Prevalence and risk factors for sleep-

disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*, 142(4):383-9

160. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, Quan SF. (2003) Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Chest*, 124(1):196-203

161. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. (1994) Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*, 125(4):556-62

162. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. (1982) Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr*, 100(1):31-40

163. Bonuck K, Parikh S, Bassila M. (2006) Growth failure and sleep disordered breathing: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 70(5):769-78

164. American Academy of Pediatrics. (2002) Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 109(4):704-12

165. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. (1999) The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*, 135(1):76-80

166. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. (1990) Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 3,335(8684):249-53

167. Waters KA, Kirjavainen T, Jimenez M, Cowell CT, Sillence DO, Sullivan CE. (1996) Overnight growth hormone secretion in achondroplasia: deconvolution analysis, correlation with sleep state, and changes after treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*, 39(3):547-53

168. Bland RM, Bulgarelli S, Ventham JC, Jackson D, Reilly JJ, Paton JY. (2001) Total energy expenditure in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 18(1):164-9

169. Beebe DW. (2006) Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep*, 29(9):1115-34
170. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. (2004) Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*, 114(3):768-75
171. McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. (1996) Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol*, 81(6):2651-7
172. Goh DY, Galster P, Marcus CL. (2000) Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(2 Pt 1):682-6
173. Gozal D. (1998) Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*, 102(3 Pt 1):616-20
174. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. (1996) Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr*, 155(1):56-62
175. O'Brien LM, Gozal D. (2002) Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnoea in children: facts and theory. *Paediatr Respir Rev*, 3(1):3-9
176. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. (2008) Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Complications, Management, and Long-term Outcomes. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2):274-82
177. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, Schonwald A, Wilker RE, Stehle S, Kinane TB. (2004) The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics*, 114(3):805-16
178. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL, Prahme MC, Mahone EM. (2006) Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med*, 3(8):e301
179. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. (2000) Association

of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. Jama* 12, 283(14):1829-36

180. Zintzaras E, Kaditis AG. (2007) Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161(2):1728

181. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. (1988) Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol*, 4(3):139-43

182. Libby P, Ridker PM, Maseri A. (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 5, 105(9):1135-43

183. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. (2004) Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*, 113(6):e564-9

184. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germenis A, Zintzaras E, Gourgoulisian K. (2005) Morning Levels of C-Reactive Protein in Children with Obstructive Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(3):282-6

185. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S. (2005) Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 19, 111(15):1978-84

186. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. (2006) Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health*, 42(5):277-82

187. Kelly A, Marcus CL. (2005) Childhood obesity, inflammation, and apnea: what is the future for our children? *Am J Respir Crit Care Med* 1, 171(3):202-3

188. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. (2001) Modulation of C reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 29, 103(21):2531-4

189. Guilleminault C, Winkle R, Korobkin R, Simmons B. (1982) Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning. *Eur J Pediatr*, 139(3):165-71

190. Sakai J, Hebert F. (2000) Secondary enuresis associated with obstructive sleep apnea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(2):140-1
191. Demain JG, Goetz DW. (1995) Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics*, 95(3):355-64
192. Carroll J. (1996) Sleep-related upper-airway obstruction in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 617-47
193. Brooks LJ, Topol HI. (2003) Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr*, 142(5):515-8
194. Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G, Peter JD. (1991) Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci*, 80(5):443-9
195. Baertschi AJ, Adams JM, Sullivan MP. (1988) Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am J Physiol*, 255(2):295-300
196. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. (1991) Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 105(3):427-32
197. Norgaard JP, Djurhuus JC. (1993) The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clin Pediatr Spec*,:5-9
198. Lackgren G, Neveus T, Stenberg A. (1997) Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatr*, 86(4):385-90
199. Yokoyama O, Lee SW, Ohkawa M, Amano T, Ishiura Y, Furuta H. (1995) Enuresis in an adult female with obstructive sleep apnea. *Urology*, 45(1):150-4.
200. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. (2002) Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 165(5):670-6
201. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. (2002) Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr*, 140(6):654-9

202. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, Kibler AM. (2007) Association between Metabolic Syndrome and Sleep disordered Breathing in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 15, 176(4):401-8
203. Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal D. (2008) Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest*, 133(1):92-9
204. Tauman R, Serpero LD, Capdevila OS, O'Brien LM, Goldbart AD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. (2007) Adipokines in children with sleep disordered breathing. *Sleep*, 30(4):443-9
205. Guilleminault C. (1987) Obstructive sleep apnea syndrome and its treatment in children: areas of agreement and controversy. *Pediatr Pulmonol*, 3:429-436
206. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. (1982) Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr*, 100:31-40
207. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP, Weitzman ED. (1983) Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics*, 71:737-742
208. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. (1996) Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr*, 155:56-62
209. Blunden S, Lushington K, Kennedy D, Martin J, Dawson D. (2000) Behavior and neurocognitive performance in children aged 5-10 years who snore compared to controls. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22:554-568
210. Richards W, Ferdman RM. (2000) Prolonged morbidity due to delays in the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in children. *Clin Pediatr*, 39:103-108
211. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. (1993) Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*, 68:360-366
212. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR (1994) Natural history of snoring and related behavior problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child*, 71:74-76

213. Marcus CL, Hamer A, Loughlin GM. (1998) Natural history of primary snoring in children. *Pediatr Pulmonol*, 26:6-11
214. Topol HI, Brooks LJ. (2001) Follow-up of primary snoring in children. *J Pediatr*, 138:291-293
215. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. (1989) Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr*, 114:997-999
216. Sanchez-Armengol A, Fuentes-Pradera MA, Capote-Gil F, Garcia-Diaz E, Cano-Gomez S, Carmona-Bernal C, Castillo-Gomez J. (2001) Sleep related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years : clinical and polygraphic findings. *Chest*, 119:1393-1400
217. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP, Millman RP. (1992) Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis*, 145:440-444
218. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. (1996) Recognition of sleep disordered breathing in children. *Pediatrics*, 98:871-882
219. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. (1990) Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxemia, sleep disturbance and symptoms in snoring children. *Lancet*, 335:249-253
220. Gozal D. (1998) Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*, 102:616-620
221. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, Marcus CL, Guire KE. (2006) Sleep-disordered breathing, behaviour and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*, 117:769-778
222. Falkner NH, Neumark-Sztainer D, Story M, Jeffery RW, Beuhring T, Resnick MD. (2001) Social, educational and psychological correlates of weight status in adolescents. *Obes Res*, 9:32-42
223. Datar A, Sturm R, Magnabosco JL. (2004) Childhood overweight and academic performance: national study of kindergartners and first-graders. *Obes Res*, 12:58-68

224. Lumeng JC, Chervin RD. (2008) Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 15, 5(2):242-52
225. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. (1995) Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*, 108(3):610-8
226. Wang RC, Elkins TP, Keech D, Wauquier A, Hubbard D. (1998) Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 118(1):69-73
227. Konno A, Togawa K, Hoshino T. (1980) The effect of nasal obstruction in infancy and early childhood upon ventilation. *Laryngoscope*, 90(4):699-707
228. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S. (1984) A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr*, 105:10-4
229. Carroll JL. (2003) Obstructive sleep-disordered breathing in children: new controversies, new directions. *Clin Chest Med*, 24(2):261-82
230. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. (2005) Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol*, 40(1):22-30
231. Schechter MS. (2002) Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 109(4):e69
232. Li AM, Hui S, Wong E, Cheung A, Fok TF. (2001) Obstructive sleep apnoea in children with adenotonsillar hypertrophy: prospective study. *Hong Kong Med J*, 7(3):236-40
233. Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. (2000) Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126(4):481-6
234. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. (1981) A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*, 159(5):275-87
235. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP, Weitzman ED. (1983) Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics*, 71(5):737-42

236. Phillips DE, Rogers JH. (1988) Down's syndrome with lingual tonsil hypertrophy producing sleep apnoea. *J Laryngol Otol*, 102(11):1054-5
237. Davies RJO, Ali NJ, Stradling JR. (1992) Neck circumference and other clinical inthe diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*, 47:101-5
238. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Ryan CF, Fleetham JA. (1995) The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* ,108 :375-81
239. Stradling JR. (1993) Examination and investigations. In: Stradling JR. *Handbook of sleep related breathing disorders*. Oxford university press. Oxford
240. Guilleminault C. (1994) Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders WB Company, Philadelphia
241. Whyte KR, Douglas NJ. (1991) Peripheral edema in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*, 14:354-6
242. Viner S, Szalai JP. Hoffstein V. (1991) Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med*, 115:356-9
243. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. (2007) Childhood obstructive sleep apnea: one or two distinct disease entities? *Clin Sleep Med*, 42:374-379
244. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. (2008) Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2):274-82
245. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulianis K. Kaditis AG. (2006) Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology*, 68(2):406-9
246. Muzumdar H, Arens R. (2008) Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2):263-73
247. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. (1995) Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*,152:1673-1689

248. Rechtschaffen A, Kales A. (1968) A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, CA: UCLA Brain Information Service
249. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. (1988) Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am Rev Respir Dis*, 138:874-7
250. Morales FR, Chase MH. (1978) Intracellular recording of lumbar motor neuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp Neurol*, 62:821-7
251. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. (1982) Respiration during sleep in normal men. *Thorax*, 37:840-4
252. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. (1993) Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med*, 328:303-7
253. Stradling JR. (1993) Normal sleep and breathing. In : Stradling JR. Handbook of sleep related breathing disorders. Oxford university press. Oxford
254. Krieger J, Kurtz D. (1983) Effects of pneumotachographic recording of breathing on sleep and respiration during sleep apnea. *Bull Europ Physiopath Respir*, 19:641-644
255. Montserrat JM, Farre R, Ballester E, Felez MA, Pasto M, Navajas D. (1997) Evaluation of nasal prongs for estimating nasal flow. *Am J Respir Crit Care Med*, 155:211-15
256. Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, Rapoport DM. (1998) Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med*, 157:1461- 1467
257. Series E, Marc I. (1999) Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax*, 54:506-510
258. American Academy of Sleep Medicine Task Force. (1999) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, 22:667-689
259. Chervin RD, Aldrich MS. (1997) Effects of oesophageal pressure monitoring on sleep architecture. *Am J Respir Crit Care Med*, 156:881-5

260. Tobin MJ, Cohn MA, Sackner MA. (1983) Breathing abnormalities during sleep. *Arch Int Med*, 143:1221-1228
261. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. (1988) The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 137:895-898
262. Stradling JR. (1993) The sleep study, recording and analysis. In : Stradling JR. *Handbook of sleep related breathing disorders*. Oxford university press. Oxford
263. Stradling JR, Warley AR, Sharpley A, et al. (1989) Oximetry versus polysomnography in the diagnosis of sleep disorders. *J Amb Mon*, 2:197-201
264. Series F, Marc I, Cormier Y, La Forge J. (1993) Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, 119:449-453
265. Goodwin JL, Vasquez MM, Silva GE, Quan SF. (2010) Incidence and remission of sleep-disordered breathing and related symptoms in 6- to 17-year old children--the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *The Journal of Pediatrics*, 157(1): 57-61
266. Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. (2015) Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. *Sleep*, 38(1): 23-29
267. Bixler EO, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Calhoun S, Rodriguezcolon SM, Gaines J, HE F, Vgontzas AN. (2016) Natural history of sleep disordered breathing in prepubertal children transitioning to adolescence. *The European Respiratory Journal*, 47(5): 1402-1409
268. Pahkala R, Puustinen R, Tuomilehto H, Ahberg J, Seppa J. (2011) Risk factors for sleep-disordered breathing: the role of craniofacial structure. *Acta Odontologica Scandinavica*, 69(3):137-143
269. Hatipoglu U, Rubinstein I. (2003) Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome. Pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration*, 70:665-671
270. Berry R, Kouchi KG, Bower. (1995) Effect of upper airway anaesthesia on obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 151:1857-1861

271. Berry R, McNellis M, Kouchi K, Light R. (1997) Upper airway anesthesia reduces phasic genioglossus activity during sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 156:127-132
272. Kimoff R, Sfortza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. (2001) Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:250-255
273. Chaban R, Cole P, Hoffstein V. (1988) Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 98:641-647
274. Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ. (1991) Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*, 101:1318-1322
275. Sekosan M, Zakkar M, Wenig B. (1996) Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 106:1018-1020
276. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M. (2002) Upper airway epithelial structural changes obstructive sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:501-509
277. Rubinstein I. (1995) Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 105:175-177
278. Muns G, Rubinstein I, Singer P. (1995) Phagocytosis and oxidative burst of granulocytes in the upper respiratory tract in chronic and acute inflammation. *J Otolaryngol*, 24:105-110
279. Opp MR, Krueger JM. (1991) Interleukin1-receptor antagonist blocks interleukin1 induced sleep and fever. *Am J Physiol*, 260:453-457
280. Krueger JM, Obal FJ. (1994) Sleep factors. In Saunders NA, Sullivan C. *Sleep and Breathing*, New York, Marcel Dekker
281. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. (2000) Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:1151-1158
282. Reid MB, Lannergen J, Westerblad H. (2002) Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor alpha. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:479-484

283. Li X, Moody MR, Engel D. (2000) Cardiac specific overexpression of tumor necrosis factor alpha causes oxidative stress of contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation*, 102:1690-1696
284. Ridker PM, Buring GE, Cook NR, Rifai N. (2003) C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*, 107:391-397
285. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM. (1999) Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 282:2131-2135
286. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. (2003) Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, 107:1129-1134
287. Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulianis KI. (2007) Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*, 10(1):87-94
288. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. (2000) Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*, 118:580-586
289. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. (2000) Increases in leptin levels, sympathetic drive and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279:234-237
290. Chin K, Shimizu K, Nakamura T. (1999) Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous airway pressure therapy. *Circulation*, 100:706-712
291. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. (2003) Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath Sep*, 7(3):105-110
292. Multu GM, Rubinstein I. (2000) Obstructive sleep apnea syndrome-associated nocturnal myocardial ischemia. *Chest*, 117:1534-1535
293. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M. (1997) Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 111:1500-1504

294. Sahebajani H. (1998) Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*,113:1604-1608
295. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. (2002) Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:934-939
296. Batsis JA, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez F. (2007) Metabolic syndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin.Pharmacol.Ther*, 82:509-524
297. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285:2486-2497
298. Nestel P. (2003) Metabolic syndrome: multiple candidate genes, multiple environmental factors--multiple syndromes? *Int.J.Clin.Pract*,134: 3-9
299. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. (2005) Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care*, 28:2211-221
300. Gude F, Rey-Garcia J, Fernandez-Merino C, Meijide L, Garcia-Ortiz L, Zamarron C, Gonzalez-Quintela A. (2009) Serum levels of gamma-glutamyl transferase are associated with markers of nocturnal hypoxemia in a general adult population. *Clin.Chim.Acta*,. 407: 67-7
301. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. (1998) "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*, 53(3):25-28
302. Ambrosetti M, Lucioni AM, Conti S, Pedretti RF, Neri M. (2006) Metabolic syndrome in obstructive sleep apnea and related cardiovascular risk. *J.Cardiovasc.Med*, 7:826-829
303. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. (2009) Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J.Cardiometab.Syndr*, 4:89-95

304. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. (2011) Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann.Thorac.Med*, 6:120-125
305. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, Marino RL, Rodriguez A, Hubbard WC, O'Donnell CP, Polotsky VY. (2005) Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ.Res*, 97:698-706
306. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, Quan SF. (2001) Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am.J.Epidemiol*, 154:50-59
307. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Lindberg E. (2011) The role of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome: a population-based study in women. *Sleep Med*, 12:329-334
308. Bonsignore MR, Zito A. (2008) Metabolic effects of the obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. *Arch.Physiol. Biochem*, 114:255-260
309. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. (2009) Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog.Cardiovasc.Dis*, 51:400-410
310. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. (2010) Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSA). *Sleep Breath*, 14:261-269
311. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. (2011) Obstructive sleep apnea and inflammation: Relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respir Physiol Neurobiol*, 178: 475-81
312. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, Cortese F, Boninfante B, Falcone VA, Quaranta VN, Ventura VA, Zucano A, Di Serio F, Damiani MF, Resta O. (2014) Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules*, 19(2):1651-62

313. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. (2010) An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*, 28:157–83
314. Yasunaga T, Ikeda S, Koga S, Nakata T, Yoshida T, Masuda N, Kohno S, Maemura K. (2014) Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein. *Int Heart J*, 55(2):160–4
315. Kobukai Y, Koyama T, Watanabe H, Ito H (1985) Morning Pentraxin3 Levels Reflect Obstructive Sleep Apnea-Related Acute Inflammation. *J Appl Physiol*, 117(10): 1141-1148
316. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. (2006) Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 443(7112):709–12
317. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, Kern W, Hillhouse EW, Lehnert H, Tan BK, Randeve HS. (2010) Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*, 151(7):3169–80
318. Leivo-Korpela S, et al. (2014) Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm*
319. Tang CH, Fu XJ, Xu XL, Wei XJ, Pan HS. (2012) The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain. *Peptides*, 36(1):39–45
320. Shen P, Han Y, Cai B, Wang Y. (2014) Decreased levels of serum nesfatin-1 in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 19(2): 515-522
321. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engström G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jørgensen T, Kiechl S, Kitamura

A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tusetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. (2012) C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*, 367(14):1310–20

322. Fibrinogen Studies Collaboration, Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. (2007) Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol*, 166(8):867–79

323. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. (2014) Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*, 18(4):761-6

324. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. (2011) Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*, 6(3):120–5

325. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K. (1996) Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153(6):1972–6

326. Kaditis AG, Alexopoulos E, Kalampouka E, Kostadima N, Angelopoulos N, Germenis A, Zintzaras E, Gourgoulianis K. (2004) Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*, 24(5):790–7

327. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, Tofler GH, Grunstein RR. (2012) Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomized, placebo-controlled crossover study. *Thorax*, 67(7):639–44

328. Guardiola JJ, Matheson PJ, Clavijo LC, Wilson MA, Fletcher EC. (2001) Hypercoagulability in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 2(6):517–23

329. Nizankowska-Jedrzejczyk A, Almeida FR, Lowe AA, Kania A, Nastalek P, Mejza F, Foley JH, Nizankowska-Mogilnicka E, Undas A. (2014) Modulation of inflammatory and hemostatic markers in obstructive sleep apnea patients treated with mandibular advancement splints: a parallel, controlled trial. *J Clin Sleep Med*, 10(3):255–62
330. Nojgaard C, Host NB, Christensen IJ, Poulsen SH, Egstrup K, Price PA, Johansen JS. (2008) Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 19(4):257–63
331. Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, Taudorf S, Lindegaard B, Pedersen BK. (2008) Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(11):3078–82
332. Kazakova M, Batalov A, Deneva T, Mateva N, Kolarov Z, Sarafian V. (2013) Relationship between sonographic parameters and YKL-40 levels in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 33(2):341–6
333. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret MC, Kiener PA, Aubier M, Coyle AJ, Pretolani M. (2008) YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol*, 181(7):5167–73
334. Wang X, Xing GH. (2014) Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*, 74(1):74–8
335. Li W, Yu Z, Jiang C. (2014) Association of Serum YKL-40 With the Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lab Med*, 45(3):220–5
336. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM. (2010) GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 142(5):687–98
337. Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, Bonnefond A, Hara T, Yengo L, Kimura I, Leloire A, Liu N, Iida K, Choquet H, Besnard P, Lecoq C, Vivequin S, Ayukawa K, Takeuchi M, Ozawa K, Tauber M, Maffei C, Morandi A, Buzzetti R, Elliott P, Pouta A, Jarvelin MR, Körner A, Kiess W, Pigeyre M, Caiazzo R, Van Hul W, Van Gaal L, Horber F, Balkau B, Lévy-Marchal C, Rouskas K, Kouvatsi A, Hebebrand J, Hinney A, Scherag A, Pattou F, Meyre D, Koshimizu TA, Wolowczuk I, Tsujimoto G, Froguel P.

(2012) Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*, 483(7389):350–4

338. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Carreras A, Khalyfa A, Peris E. (2014) Obstructive sleep apnea and obesity are associated with reduced GPR 120 plasma levels in children. *Sleep*, 37(5):935–4

339. Dovizio M, Alberti S, Guillem-Llobat P, Patrignani P. (2014) Role of platelets in inflammation and cancer: novel therapeutic strategies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*; 114(1):118–27

340. Jun J, Reinke C, Bedja D, Berkowitz D, Bevans-Fonti S, Li J, Barouch LA, Gabrielson K, Polotsky VY. (2010) Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 209(2):381–386

341. Gautier-Veyret E, Arnaud C, Back M, Pépin JL, Petri MH, Baguet JP, Tamié R, Lévy P, Stanke-Labesque F. (2013) Intermittent hypoxia-activated cyclooxygenase pathway: role in atherosclerosis. *Eur Respir J*, 42(2):404–13.

342. Beaudin AE, Pun M, Yang C, Nicholl DD, Steinback CD, Slater DM, Wynne-Edwards KE, Hanly PJ, Ahmed SB, Poulin MJ. (2014) Cyclooxygenases 1 and 2 differentially regulate blood pressure and cerebrovascular responses to acute and chronic intermittent hypoxia: implications for sleep apnea. *J Am Heart Assoc*, 3(3):e000875

343. Akkaya E, Gul M, Ugur M. (2014) Platelet to lymphocyte ratio: A simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 177(2):597-8

344. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. (1980) Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol*, 17(4):506–14

345. Nelson DH, Sandberg AA, Palmer JG, Tyler FH. (1952) Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids following the administration of adrenal steroids and their relation to levels of circulating leukocytes. *J Clin Invest*, 31(9):843–9

346. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. (2014) Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis*, 39(2):179-85

347. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. (2013) Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*, 128(23):2517–31
348. Kheirandish-Gozal L, Peris E, Gozal D. (2014) Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children. *Sleep Med*,15(4):459–63
349. Zouaoui B K, Guillaume M, Henuzet C, Delree P, Cauchie P, Remacle C. et al. (2006) Fibrinolysis and cardiovascular risk factors: association with fibrinogen, lipids, and monocyte count. *Eur.J.Intern Med*, 17, 102-108
350. Peled N, Kassirer M, Kramer M R, Rogowski O, Shlomi D, Fox B, Berliner AS, Shitrit D. (2008) Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb.Res*, 121, 631-636
351. Reinhart W H, Oswald J, Walter R, Kuhn M. (2002) Blood viscosity and platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure. *Clin.Hemorheol.Microcirc*, 27, 201-207
352. Tkacova R, Dorkova Z, Molcanyiova A, Radikova Z, Klimes I, Tkac I. (2008) Cardiovascular risk and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. *Med.Sci.Monit*, 14:438-444
353. von KR, Lored JS, Powell FL, Adler KA, Dimsdale JE. (2005) Short-term isocapnic hypoxia and coagulation activation in patients with sleep apnea. *Clin.Hemorheol.Microcirc*, 33:369-377
354. von KR, Lored JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. (2006) Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*, 10: 139-146
355. Zamarron C, Ricoy J, Riveiro A, Gude F. (2008b) Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension. *Lung*, 186:151-156
356. Shitrit D, Peled N, Shitrit AB, Meidan S, Bendayan D, Sahar G, Kramer MR. (2005) An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb.Haemost*, 94:544-547
357. von KR, Lored JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. (2007) Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*, 131:733-739

358. Akinnusi ME, Paasch LL, Szarpa KR, Wallace PK, El Solh AA. (2009) Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*, 77:25-31
359. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. (2011) Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr.Pharm.Des*, 17:47-58
360. Oga T, Chin K, Tabuchi A, Kawato M, Morimoto T, Takahashi K, Handa T, Takahashi K, Taniguchi R, Kondo H, Mishima M, Kita T, Horiuchi H. (2009) Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *J.Atheroscler.Thromb*, 16:862-869
361. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, Frelinger AL, Michelson AD, Malhotra A. (2011) The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 15(7): 172-8
362. Varol E, Ozturk O, Yucel H, Gonca T, Has M, Dogan H, Akaya A. (2011) The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea. *Platelets*, 22: 552-6
363. Othman M, Gordon SP, Iscoe S. (2010). Repeated inspiratory occlusions in anesthetized rats acutely increase blood coagulability as assessed by thromboelastography. *Respir.Physiol, Neurobiol*, 171:61-66
364. Giannotti G, Landmesser U. (2007). Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz*, 32:568-572
365. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG, Deanfield JE. (2009). Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*, 119: 1005-1012
366. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. (2004). Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am.J.Respir.Crit. Care. Med*, 169:348-353
367. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet J. L. et al. (2009). Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med*, 10:746-752

368. Haight JS, Djupesland PG. (2003). Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath*, 7:53-62
369. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. (2004). Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am.J.Respir.Crit Care Med*, 169:354-360
370. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. (2000) Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am.J.Respir.Crit. Care. Med*, 162:566-570
371. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. (2004) Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 27:123-128
372. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Hernanz A, de la PM Pierola, Barcelo A, Lo´pez-Collazo E, Agusti A (2009). Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomized trial. *Thorax*, 64:581-586
373. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. (2003). 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*, 124:1386-1392
374. Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. (2001). Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension*, 37:511-515
375. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. (1999) Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J.Hypertens*, 17:61-66
376. Saarelainen S, Hasan J. (2000) Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea. *Eur.Respir.J*, 16:794-795
377. Grimpen F, Kanne P, Schulz E, Hagenah G, Hasenfuss G, Andreas S. (2000) Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur.Respir.J*, 15: 320-325
378. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. (2007) Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in

obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am.J.Hypertens*, 20:44-52

379. Pohl U, Busse R. (1989). Differential vascular sensitivity to luminally and adventitially applied endothelin-1. *J.Cardiovasc.Pharmacol*, 13(5):188-190

380. Rossi GP, Pitter G. (2006) Genetic variation in the endothelin system: do polymorphisms affect the therapeutic strategies? *Ann.N.Y.Acad.Sci*, 1069: 34-50

381. Berger S, Lavie L. (2011) Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and hypoxia-potential implications to obstructive sleep apnea. *Transl.Res*, 158:1-13

382. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, Sen CK, Roy S, Flavahan NA, Khayat RN. (2010) Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am.J.Respir.Crit. Care. Med*, 182: 1540-1545

383. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K, Matsuzawa Y. (1997) Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J.Intern.Med*, 241:11-18

384. Isono S. (2009) Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology*, 110:908-921

385. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. (2008) Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc.Am.Thorac.Soc*, 5:185-192

386. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. (2006) Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am.J.Epidemiol*, 164:947-954

387. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. (2006) The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin.Endocrinol*, 64:355-365

388. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. (2000) Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am.J.Physiol. Heart. Circ.Physiol*, 279: 234-237

389. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. (2008) Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*, 47:1843-1849
390. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. (2000) Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*, 118:580-586
391. Patel SR, Palmer LJ, Larkin EK, Jenny NS, White DP, Redline S. (2004) Relationship between obstructive sleep apnea and diurnal leptin rhythms. *Sleep*, 27:235-239
392. Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. (2004) Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur.Respir.J*, 23:601-604
393. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. (2005) Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*, 127: 543-549
394. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, Niimi A, Hattori N, Nohara R, Sasayama S, Nakao S, Mishima M, Nakamura T, Ohi M. (2002) Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax*, 57:429-434
395. Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Ozturk L, Salman S, Ece T. (2009) Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung*, 187:75-81
396. Snitker S, Pratley RE, Nicolson M, Tataranni PA, Ravussin E. (1997) Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes.Res*, 5:338-340
397. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, Sullivan CE, Yue DK. (1994) Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J.Clin Endocrinol Metab*, 79:1681-1685
398. Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. (2003) The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *ArchOtolaryngol Head Neck Surg*, 129:538-540
399. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, Gourgouliannis K. (2008) Association of sleep apnea severity and obesity

with insulin resistance, C reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung*, 186:209-217

400. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. (2008) Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 47:1843-1849

401. Al LN, Mulgrew A, Cheema R, Vaneeden S, Butt A, Fleetham J, Ryan F, Ayas N. (2009) Proatherogenic cytokine profile of patients with suspected obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 13:391-5

402. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL. (2000) Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir.Physiol*, 119:163-170

403. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. (2002) Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*, 57: 75-76

404. Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Hamada K, Kimura H. (2008) Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration*, 75:257-264

405. Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Bossi R, Beck-Peccoz P, Orsi E. (2006) Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest*,29:700-705

406. Zhang XL, Yin KS, Wang H, Su S. (2006) Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration*, 73:73-77

407. Carneiro G, Togeiro SM, Ribeiro-Filho FF, Truksinas E, Ribeiro AB, Zanella MT, Tufic S. (2009) Continuous Positive Airway Pressure Therapy Improves Hypoadiponectinemia in Severe Obese Men with Obstructive Sleep Apnea without Changes in Insulin Resistance. *Metab Syndr.Relat. Disord*, 7:537-42

408. Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. (2010) Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath*,15: 275-82

409. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. (2002) Preandpost-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J*, 367:677-685

410. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J. et al. (2003) Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem.Biophys.Res.Commun*, 301:1045-1050
411. De Lima AM, Franco CM, de Castro CM, Bezerra AA, Ataide L, Halpern A. (2010) Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*, 79: 370-376
412. Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S, Takasago I, Tanaka Y, Hashimoto K, Sugimoto T. (2006) Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol*, 64:12-19
413. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Yoshida R, Funahashi T, Shimomura I. (2011) Nocturnal falls of adiponectin levels in sleep apnea with abdominal obesity and impact of hypoxia-induced dysregulated adiponectin production in obese murine mesenteric adipose tissue. *J.Atheroscler.Thromb*, 18:240-247
414. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T, Konturek PC. (2004) Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med.Sci.Monit*, 10: 510-515
415. Yamamoto Y, Fujiuchi S, Hiramatsu M, Nishigaki Y, Takeda A, Fujita Y, Yamazaki Y. (2008) Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Respiration*, 76:377-385
416. Wysocka E, Cofta S, Dziegielewska S, Gozdzik J, Torlinski L, Batura-Gabryel H. (2009) Adipocytokines in sleep apnea syndrome. *Eur.J.Med.Res*, 14(4):255-258
417. Ulukavak CT, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. (2005) Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*, 72:395-401
418. Li AM, Ng C, Ng SK, Chan MM, So HK, Chan I, Lam CW, Ng PC, Wing YK. (2010) Adipokines in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Chest*, 137:529-535
419. Spruyt K, Sans CO, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. (2010) Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. *J.Pediatr*, 156:724-30

420. Tsaoussoglou M, Bixler EO, Calhoun S, Chrousos GP, Sauder K, Vgontzas AN. (2010) Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *J.Clin Endocrinol Metab*, 95:143-150
421. Marcus CL. (2001) Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:16-30
422. American Academy of Pediatrics. (2002) Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 109:704-712
423. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. (1990) Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxemia, sleep disturbance and symptoms in snoring children. *Lancet*, 335:249-253
424. Andreou G, Galanopoulou C, Gourgoulisianis KI, Karapetsas A, Molyvdas P. (2002) Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep-disordered breathing deficits. *Brain Cogn*, 50:145-149
425. Tal A, Bar A, Leiberman A, Tarasiuk A. (2003) Sleep characteristics following adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 124:948-953
426. Mitchell RB, Kelly J. (2004) Outcome of adenotonsillectomy for severe with obstructive sleep apnea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 68:1375-1379
427. Guilleminault C, Li K, Quo S, Inouye RN. (2004) A prospective study on the surgical outcomes of children with sleep-disordered breathing. *Sleep*, 27:95–100
428. Guilleminault C, Li KK, Khramtsov A, Pelayo R, Martinez S. (2004) Sleep disordered breathing: surgical outcomes in prepubertal children. *Laryngoscope*, 114:132–137
429. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos NV, Mikraki V, Skenteris N, Gourgoulisianis K. (2004) Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol*, 38:161–167
430. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Ronchetti R. (2002) Randomized controlled study of an oral jaw-positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:123-127

431. Li KK, Riley RW, Guilleminault C. (2000) An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia. *Chest*, 117:916-918
432. Brietzke SE, Gallagher D. (2006) The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a metaanalysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*,134:979-984
433. Shapiro NL, Bhattacharyya N. (2007) Cold dissection versus coblation-assisted adenotonsillectomy in children. *Laryngoscope*, 117:406–410
434. Kay DJ, Bryson PC, Casselbrant M. (2005) Rates and risk factors for subsequent tonsillectomy after prior adenoidectomy: a regression analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131:252–255
435. Mixson CM, Weinberger PM, Austin MB. (2007) Comparison of microdebrider subcapsular tonsillectomy to harmonic scapel and electrocautery total tonsillectomy. *Am J Otolaryngol*, 28:13-17
436. Kosko JR, Derkay CS. (1995) Uvulopalatopharyngoplasty: treatment of obstructive sleep apnea in neurologically impaired pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 32:241-246
437. Kerschner JE, Lynch JB, Kleiner H, Flanary VA, Rice TB. (2002) Uvulopalatopharyngoplasty with tonsillectomy and adenoidectomy as a treatment for obstructive sleep apnea in neurologically impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,62:229-235
438. Halbower AC, Ishman SL, McGinley BM. (2007) Childhood obstructive sleep disordered breathing: a clinical update and discussion of technological innovations and challenges. *Chest*, 132(6):2030-41
439. Chaidas KS, Kaditis AG, Papadakis CE, Papandreou N, Koltsidopoulos P, Skoulakis CE (2013) Tonsilloplasty versus tonsillectomy in children with sleep-disordered breathing: short- and long-term outcomes. *Laryngoscope*, 123(5):1294-9
440. Hadjisymeou S, Modayil PC, Dean H, Jonas NE, Tweedie DJ. (2014) Our experience. Coblation intracapsular tonsillectomy children:(tonsillotomy) in a prospective study of 100 consecutive cases. *ClinOtolaryngol*, 39(5):301-307

441. Skoulakis CE, Papadakis CE, Manios AG, Moshotzopoulos PD, Theos EA, Valagiannis DE. (2007) Tonsilloplasty in children with obstructive symptoms. *J Otolaryngol*, 36(4):240-6.
442. Kim JS, Kwon SH, Lee EJ, Yoon YJ. (2017) Can Intracapsular Tonsillectomy Be an Alternative to Classical Tonsillectomy? A Meta-analysis. *Otolaryngology head and neck surgery*, 1577(2)
443. Schmidt R, et al (2007) "Complications of Tonsillectomy: A Comparison of Techniques" *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133: 925-928.
444. Lee HS, Yoon HY, Jin HJ, Hwang SH. (2018) The safety and efficacy of powered intracapsular tonsillectomy in children: A meta-analysis. *Laryngoscope*, 128:732-744
445. Babademez MA, Gul F, Muz E, Muderris T. (2017) Impact of partial and total tonsillectomy on adenoid regrowth. *Laryngoscope*, 127(3): 753-756
446. Chang DT, Zemek A, Kollar PJ. (2016) Comparison of treatment outcomes between intracapsular and total tonsillectomy for pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 24(91):15-18
447. Odhagen E, Sunnergren O, Hemlin C, Hessén Söderman AC, Ericsson E, Stafors J. (2016) Risk of reoperation after tonsillotomy versus tonsillectomy: a population-based cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273(10):3263-8
448. Sorin A, Bent JP, April MM, Ward RF. (2004) Complication of microdebrider-assisted powered intracapsular tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope*, 114:297-300.
449. Hultcrantz E, Ericsson E, Graf J. (2004) Intracapsular tonsillectomy with RF surgery versus regular tonsillectomy: One-year results. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 131(2): 108
450. Mangiardi J, Graw-Panzer KD, Weedon J, Regis T, Lee H, Goldstein NA. (2010) Polysomnography outcomes for partial intracapsular versus total tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 74(12):1361-6.

451. Zhang Q, Li D, Wang H (2014) Long term outcome of tonsillar regrowth after partial tonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *AurisNasus Larynx*, 41(3): 299-302
452. Wang H, Fu Y, Feng Y, Guan J, Yin S. (2015) Tonsillectomy versus tonsillotomy for sleep-disordered breathing in children: a meta analysis. *Plos One*, 10(3)
453. Guilleminault C, Nino-Murcia G, Heldt G, Baldwin R, Hutchinson D (1986) Alternative treatment to tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome: nasal continuous positive airway pressure in young children. *Pediatrics*, 78:797-802
454. Marcus CL, Ward SL, Mallory GB, Rosen CL, Beckerman RC, Weese Mayer DE, Brouillette RT, Trang HT, Brooks LJ. (1995) Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr*, 127:88-94
455. Waters KA, Everett FM, Bruderer JW, Sullivan CE (1995) Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med*, 152:780-785
456. Crysedale WS, Russel D. (1986) Complications of tonsillectomy and adenoidectomy in 9409 children observed overnight. *CMAJ*, 135:1139-1142
457. Richmond KH, Wetmore RF, Baranak CC. (1987) Postoperative complications following tonsillectomy and adenoidectomy-who is at risk? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 13:117-124
458. Berkowitz RG, Zalzal GH. (1990) Tonsillectomy in children under 3 years of age. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116:685-686
459. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. (1994) Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics*, 93:784-788
460. McColley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. (1992) Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 118:940-943
461. Helfaer MA, Wilson MD. (1994) Obstructive sleep apnea, control of ventilation, and anesthesia in children. *Pediatr Clin North Am*, 41:131-151

462. Galvis AG, Stool SE, Bluestone CD. (1980) Pulmonary edema following relief of acute upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 89:124-128
463. Feinberg AN, Shabino CL. (1985) Acute pulmonary edema complicating tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatrics*, 75:112-114
464. Williams EF, 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. (1991) The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 104:509-516
465. Karadağ, M., Ursavaş, A. (2007). Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları. *Akciğer Arşivi*, 8:62-66
466. Léger D, Bayon V. (2010). Societal costs of insomnia. *Sleep Medicine Reviews*,14:379–389
467. Laar MV, Verbeek I, Pevernagie D, Aldenkamp A, Overeem S. (2010) The role of personality traits in insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 14:61–68
468. Roth T. (2007) Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*,3(5): 7-10
469. Smolensky MH, Di Milia L, Ohayon MM, Philip P. (2011) Sleep disorders, medical conditions, and road accident risk. *Accident Analysis and Prevention*, 43: 533–548
470. Scott GW, Scott HM, O’Keeffe KM, Gande PH. (2011) Insomnia - treatment pathways, costs and quality of life. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 9(10)
471. Botteman M. (2009) Health economics of insomnia therapy: Implications for policy. *Sleep Medicine*, 10: 22–25
472. Laar MV, Verbeek I, Pevernagie D, Aldenkamp A, Overeem S. (2010) The role of personality traits in insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1): 61–68
473. Müezzinoğlu T. (2005) Quality of life. *Üroonkoloji Bülteni*, 1:25-29
474. Kyle SD, Morgan K, Espie CA. (2010) Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Medicine Reviews*,14:69-82

475. World Health Organization (1990). International classification of impairments, disabilities and handicaps: A manual of classifications relating to the consequences of disease. Geneva: WHO
476. Flemons WW, Reimer MA. (2002) Measurement Properties of the Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:159–164
477. Reimer MA, Flemons WW. (2003) Quality of life in sleep disorders, *Sleep Medicine Reviews*, 7 (4): 335–349
478. Weaver TE. (2001) Outcome measurement in sleep medicine practice and research. Part 1: assessment of symptoms, subjective and objective daytime sleepiness, health-related quality of life and functional status. *Sleep Medicine Reviews*, 5 (2): 103–128
479. Certal V, Catumbela E, Winck JC, Azevedo I, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. (2012) Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis, *Laryngoscope* 122: 2105–2114.
480. Baldassari CM, Mitchell RB, Schubert C, Rudnick EF. (2008) Pediatric obstructive sleep apnea and quality of life: a meta-analysis, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138: 265–273.
481. De Serres LM, Derkay C, Astley S, Deyo RA, Rosenfeld RM, Gates GA (2000) Measuring quality of life in children with obstructive sleep disorders, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126: 1423–1429.
482. Díez-Montiel A, de Diego JI, Prim MP, Martín-Martínez MA, Pérez-Fernández E, Rabanal I. (2006) Quality of life after surgical treatment of children with obstructive sleep apnea: long-term results, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 70:1575–1579.
483. Franco Jr RA, Rosenfeld RM, Rao M. (2000) First placed resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 123:9e16.
484. Engleman HM, Douglas NJ. (2004) Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59(7):618-22
485. Isidoro SI, Salvaggio A, Lo Bue A, Romano S, Marrone O, Insalaco G. (2015) Effect of obstructive sleep apnea diagnosis on health related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*, 13(1):68

486. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. (1993) Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 147(5):1162-8
487. Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. (1991) Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13(6):950-64
488. Poceta JS, Timms RM, Jeong DU, Ho SL, Erman MK, Mitler MM. (1992) Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 101(4):893-7
489. Pizza F, Contardi S, Mondini S, Trentin L, Cirignotta F. (2009) Daytime sleepiness and driving performance in patients with obstructive sleep apnea: comparison of the MSLT, the MWT, and a simulated driving task. *Sleep*, 32(3):382-91
490. Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, Guilleminault C. (2004) Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest*, 125(6):2091-6
491. Parish JM. (2010) The pursuit of happiness: sleep apnea, sex, and sleepiness. *J Clin Sleep Med*, 6(3):227-8

Βιβλιογραφία Ειδικού μέρους

1. Loick H, Theissen J. (1994) *Eicosanoids as mediators in ARDS. AINS*, 29 (1): 3–9
2. Salmon JA; Higgs GA. (1987) Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. *British Medical Bulletin*, 43 (2): 285–96
3. Byrne PM, Drazen IE, Jeffrey M. (1997) *Antileukotrienes in the treatment of asthma. Annals of Internal Medicine*, 127 (6): 472–80
4. Nelson DL, Cox MM. (2008). *Leukotrienes.. Lehninger Principles of Biochemistry (5th ed.)*. Macmillan
5. Scott JP, Peters-Golden M. (2018) *Antileukotriene agents for the treatment of lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 188 (5): 538–544

6. Feldberg W, Kellaway CH. (1938) Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *The Journal of Physiology*, 94 (2):187-226
7. Feldberg W, Holden HF, Kellaway CH. (1938) The formation of lysocithin and of a muscle-stimulating substance by snake venoms. *The Journal of Physiology*, 94 (2): 232–48
8. Kellaway CH, Trethewie ER. (1940) *The Liberation of a Slow- Reacting Smooth Muscle- Stimulating Substance in Anaphylaxis*. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 30 (2): 121–45
9. Okunishi K, Peters-Golden M. (2011) Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim Biophys Acta*, 1810(11):1096–1102
10. Crooks SW, Stockley RA (1998) *Leukotriene B4*. *Int J Bioch Cell Biol*, 30 (2): 173–8
11. Terano T, Salmon JA, Moncada S. (1984) *Biosynthesis and biological activity of leukotriene B5*. *Prostaglandins*, 27 (2): 217–32
12. O'Flaherty JT, Taylor JS, Thomas MJ. (1998) Receptors for the 5-oxo class of eicosanoids in neutrophils. *The Journal of Biological Chemistry*, 273 (49): 32535–41
13. Powell WS, Rokach J. (2013) The eosinophil chemoattractant 5-oxo-ETE and the OXE receptor. *Progress in Lipid Research*, 52 (4): 651–65
14. Manev R, Manev H. (2004). *5-Lipoxygenase as a Putative Link Between Cardiovascular and Psychiatric Disorders*. *Critical Reviews in Neurobiology*, 16 (1–2): 181–6
15. Dahlén SE, Björk J, Hedqvist P, Arfors KE, Hammarström S, Lindgren JA, Samuelsson B. (1981) Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in post capillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78 (6): 3887–91
16. Berger A. (1999) Science commentary: What are leukotrienes and how do they work in asthma? . *BMJ*, 319 (7202): 90
17. A.D. Goldbart, A. Tal, (2008) Inflammation and sleep disordered breathing in children: a state-of-the-art review, *Pediatr. Pulmonol.* 43 (12): 1151-1160

18. D. Gozal, (2012) Serum, urine, and breath related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real?, *Curr Opin Pulm Med.* 18: 561-567
19. Gozal D. (2009) Sleep, sleep disorders and inflammation in children, *Sleep. Med.* 10 (Suppl 1) S12-S16
20. Rubinstein I. (1995) Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea, *Laryngoscope* 105 175-177
21. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CP, Rubinstein I. (1996) Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea, *Laryngoscope* 106 1018-1020
22. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. (2004) Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing, *Pediatrics* 113 (2004) 564-569
23. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. (2007) C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children, *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 176: 188-193
24. Marmarinos A, Saxoni-Papageorgiou P, Cassimos D, Manoussakis E, Tsentidis C, Doxara A, Paraskakis I, Gourgiotis D. (2015) Urinary leukotriene E4 levels in atopic and non atopic preschool children with recurrent episodic (viral) wheezing: a potential marker?, *J Asthma.* 52: 554-559
25. Divekar R, Butterfield J. (2016) Diagnostic utility of urinary LTE4 in asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin sensitivity, *J Allergy Clin Immunol Pract.* 4: 665-670
26. Satdhabudha A, Sritipsukho P, Manochantr S, Chanvimalueng W, Chaumrattanakul U, Chaumphol P. (2017) Urine cysteinyl leukotriene levels in children with sleep disordered breathing before and after adenotonsillectomy, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 94: 112-116
27. Biyani S, Benson MJ, DeShields SC, Cunningham TD, Baldassari CM. (2018) Urinary Leukotriene E4 Levels in Children with Sleep-Disordered Breathing, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 158: 947-951
28. Kaditis AG, Alexopoulos E, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Tsilioni I, et al. (2009) Urine concentrations of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing, *Chest* 135: 1496-1501

29. Shen Y, Xu Z, Shen K. (2011) Urinary leukotriene E4, obesity, and adenotonsillar hypertrophy in Chinese children with sleep disordered breathing, *Sleep* 34: 1135-1141
30. Shen Y, Xu Z, Huang Z, Xu J, Qin Q, Shen K. (2012) Increased cysteinyl leukotriene concentration and receptor expression in tonsillar tissues of Chinese children with sleep-disordered breathing, *Int. Immunopharmacol.* 13: 371-376
31. Sunkonkit K, Sritippayawan S, Veeravikrom M, Deerojanawong J, Prapphal N. (2017) Urinary cysteinyl leukotriene E4 level and therapeutic response to montelukast in children with mild obstructive sleep apnea *Asian Pac J Allergy Immunol.* 35: 233-238
32. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, Alexopoulos EI, Apostolidou M, Apostolidis T, et al. (2008) Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea, *Chest* 134: 324-331
33. Tsaoussoglou M, Lianou L, Maragozidis P, Hatzinidolaou S, Mavromati M, Orologas N, et al., (2012) Cysteinyl leukotriene receptors in tonsillar B- and T-lymphocytes from children with obstructive sleep apnea, *Sleep. Med.* 13: 879-885
34. Kim J, Bhattacharjee R, Dayyat E, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, Li RC, Serpero LD, Clair HB, Gozal D. (2009) Increased cellular proliferation and inflammatory cytokines in tonsils derived from children with obstructive sleep Apnea, *Pediatr Res.* 66: 423-428
35. Dayyat E, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, Snow A, Bhattacharjee R, et al. (2009) Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea, *Chest* 135: 1142-1149
36. Tsaoussoglou M, Hatzinikolaou S, Baltatzis GE, Lianou L, Maragozidis P, Balatsos NA, et al. (2014) Expression of leukotriene biosynthetic enzymes in tonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea A prospective nonrandomized study, *JAMA. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 140: 944-950
37. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Tauman R, Gozal D. (2004) Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection, *Chest* 126: 13-18

38. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. (2006) Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome, *Chest* 130: 143-148
39. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. (2005) Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 172:364–370
40. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. (2007) The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study. *Pediatrics*, 119:1392–1397
41. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. (2006) Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics*, 117:61–66
42. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero L.D. Gozal D. (2006) Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 130:143–148
43. Rabinovitch N, Zhang L, Gelfand EW. (2006) Urine leukotriene E4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol*, 118:635–640
44. Oommen A, Grigg J. (2003) Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze. *Eur Respir J*, 21:149–154
45. Zhu J, Qiu YS, Figueroa DJ, Bandi V, Galczynski H, Hamada K, Guntupalli KK, Evans JF, Jeffery PK. (2005) Localization and upregulation of cysteinyl leukotriene-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 33:531–540
46. Li AM, Hung E, Tsang T, Yin J, So HK, Wong E, Fok TF, Ng PC. (2007) Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 62:75–79
47. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, Alexopoulos EI, Apostolidou M, Apostolidis T, Koukoulis G, Gourgoulialis K. (2008) Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea. *Chest*, 134:324–331
48. Faith A, Fernandez MH, Caulfield J, Loke TK, Corrigan C, O'Connor B, Lee TH, Hawrylowicz CM. (2008) Role of cysteinyl leukotrienes in human

allergen-specific Th2 responses induced by granulocyte macrophage-colony stimulating factor. *Allergy*, 63:168–175

49. Spinozzi F, Russano AM, Piattoni S, Agea E, Bistoni O, de Benedictis D, de Benedictis FM. (2004) Biological effects of montelukast, a cysteinyl-leukotriene receptor-antagonist, on T lymphocytes. *Clin Exp Allergy*, 34:1876–1882

50. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. (2004) Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 170:541–546

51. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Müller A, Verse T, Pirsig W. (2002) Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:501–509

52. Lavie L. (2003) Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*, 7:35–51

53. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S. (2005) Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation*, 111:1978–1984

54. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. (2007) C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med*, 176:188–193

55. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. (1997) High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest*, 111:170–173

56. Kalra M, Lemasters G, Bernstein D, Wilson K, Levin L, Cohen A, Amin R. (2006) Atopy as a risk factor for habitual snoring at age 1 year. *Chest*, 129:942–946

57. Early SB, Barekzi E, Negri J, Hise K, Borish L, Steinke J. (2007) Concordant modulation of cysteinyl leukotriene receptor expression by IL-4 and IFN- γ on peripheral immune cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 36:715–720

58. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, Goldman JL, Kheirandish-Gozal L, Serpero L, Piedimonte G, Gozal D. (2007) Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*, 62:489–494

59. Piedimonte G, Renzetti G, Auais A, Tripodi S, Colistro F, Villani A, Di Ciommo V, Cutrera R. (2005) Leukotriene synthesis during respiratory syncytial virus bronchiolitis: influence of age and atopy. *Pediatr Pulmonol*, 40:285–291
60. Snow A, Dayyat E, Montgomery-Downs HE, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. (2008) Pediatric obstructive sleep apnea: a potential late consequence of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Sleep*, 44(12):1186-91
61. Certal V, Catumbela E, Winck JC, Azevedo I, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. (2012) Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis, *Laryngoscope*. 122: 2105-2114
62. Ehsan Z, Ishman SL. (2016) Pediatric Obstructive Sleep Apnea, *Otolaryngol Clin North Am*. 49: 1449-1464
63. Mousailidis GK, Lachanas VA, Skoulakis CE, Sakellariou A, Exarchos ST, Kaditis AG, Bizakis JG. (2014) Cross-cultural adaptation and validation of the Greek OSA-18 questionnaire in children undergoing polysomnography, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 78: 2097-2102
64. Lachanas VA, Mousailidis GK, Skoulakis CE, Papandreou N, Exarchos S, Alexopoulos EI, Bizakis JG (2014) Validation of the Greek OSD-6 quality of life questionnaire in children undergoing polysomnography, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 78: 1342-1347
65. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Schechter MS, Sheldon SH, Spruyt K, Ward SD, Lehmann C, Shiffman RN. (2012) American Academy of Pediatrics, Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome, *Pediatrics*. 130: 576-584
66. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. (2012) American Academy of Sleep Medicine, Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine, *J Clin Sleep Med*. 8: 597-619
67. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. (2007) for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1st edition. City: American Academy of Sleep Medicine

68. Wagner MH, Torrez DM. (2007) Interpretation of the polysomnogram in children. *OtolaryngolClin North Am.* 40: 745-759
69. Baldassari CM, Mitchell RB, Schubert C, Rudnick EF. (2008) Pediatric obstructive sleep apnea and quality of life: a meta-analysis, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138: 265–273
70. Fernandes FM, Teles RD. (2013) Application of the Portuguese version of the Obstruc- tive Sleep Apnea-18 survey to children, *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 79: 720–726
71. Franco Jr. RA, Rosenfeld RM, Rao M. (2000) Quality of life for children with obstructive sleep apnea, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123: 9–16
72. Iber C, Ancoli-Israel A, Chesson A, Quan SF. (2007) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL
73. American Academy of Sleep Medicine, *International Classification of Sleep Disorders.Diagnostic and Coding Manual*, 2nd ed., American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2005
74. Certal V, Catumbela E, Winck JC, Azevedo I, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. (2012) Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis, *Laryngoscope* 122: 2105–2114
75. Wilson A, Hewitt G, Matthews R, Richards SH, Shepperd S. (2006) Development and testing of a questionnaire to measure patient satisfaction with intermediate care, *Qual. Saf. Health Care* 15: 314–319
76. World Health Organization, *Constitution of the World Health Organization*, WHO, Geneva, 1947
77. Cook DA, Beckman TJ. (2006) Current concepts in validity and reliability for psy- chometric instruments: theory and application, *Am. J. Med.* 119: 166.e7–166.e16
78. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. (1993) Measuring health-related quality of life, *Ann. Intern. Med.* 118: 622–629

79. Borgstrom A, Nerfeldt P, Friberg D. (2013) Questionnaire OSA-18 has poor validity compared to polysomnography in pediatric obstructive sleep apnea, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77: 1864–1868

80. Kobayashi R, Miyazaki S, Karaki M, Hoshikawa H, Nakata S, Hara H, et al. (2014) Evaluation of adenotonsillectomy and tonsillectomy for pediatric obstructive sleep apnea by rhinomanometry and the OSA-18 questionnaire, *Acta Otolaryngol.* 134: 818–823

Παράρτημα: Ελληνική μετάφραση του ερωτηματολογίου OSA-18

For each question below, please circle the number that best describes how often each symptom or problem has occurred during the past 4 weeks. Please circle only one number per question. Thank you.

Σας παρακαλούμε, για κάθε ένα από τα παρακάτω ερωτήματα, βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που περιγράφει καλύτερα το πόσο συχνά το κάθε ένα συμπτώματα ή προβλήματα εμφανίστηκε κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Σας παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο μόνο ένα νούμερο ανά ερώτηση. Σας ευχαριστούμε.

	None of the time Ποτέ	Rarely any of the time Σπάνια	A little of the time Λίγες φορές	Some of the time Μερικές φορές	A good bit of the time Αρκετές φορές	Most of the time Τις περισσότερες φορές	All of the time Πάντα
Sleep Disturbance. During the past 4 weeks, how often has your child had...	Διαταραχές του ύπνου. Κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες πόσο συχνά είχε το παιδί σας ...						
... loud snoring? ... ισχυρό ροχαλιτό;	1	2	3	4	5	6	7
... breath holding spells or pauses in breathing at night? ... περιόδους κρατήματος της αναπνοής ή διακοπές της αναπνοής κατά τη νύχτα;	1	2	3	4	5	6	7
... choking or made gasping sound while asleep? ... πνιγμονή ή λαχάνιασμα κατά τον ύπνο;	1	2	3	4	5	6	7
... restless sleep or frequent awakenings from sleep? ... ανήσυχο ύπνο ή συχνές αφυπνίσεις;	1	2	3	4	5	6	7
Physical Symptoms During the past 4 weeks, how often has your child had...	Φυσικά συμπτώματα Κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες πόσο συχνά είχε το παιδί σας ...						
... mouth breathing because of nasal obstruction? ... στοματική αναπνοή λόγω ρινικής απόφραξης;	1	2	3	4	5	6	7
... frequent colds or upper respiratory infections? ... συχνά κρυολογήματα ή λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού;	1	2	3	4	5	6	7
... nasal discharge or a runny nose? ... ρινική καταρροή ή υγρή μύτη;	1	2	3	4	5	6	7
... difficulty in swallowing foods? ... δυσκολία στην κατάποση;	1	2	3	4	5	6	7
Emotional Symptoms During the past 4 weeks, how often has your child had...	Συναισθηματικά συμπτώματα Κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες πόσο συχνά είχε το παιδί σας ...						
... mood swings or temper tantrums? ... εναλλαγές της διάθεσης ή ξεσπάσματα οργής;	1	2	3	4	5	6	7
... aggressive or hyperactive behavior? ... επιθετική ή υπερκινητική συμπεριφορά;	1	2	3	4	5	6	7
... discipline problems? ... προβλήματα πειθαρχίας;	1	2	3	4	5	6	7
Daytime Function During the past 4 weeks, how often has your child had...	Ημερήσια δραστηριότητα Κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες πόσο συχνά είχε το παιδί σας ...						
... excessive daytime sleepiness? ... υπερβολική ημερήσια υπνηλία;	1	2	3	4	5	6	7
... periods of reduced attention or concentration? ... περιόδους μειωμένης προσοχής ή συγκέντρωσης;	1	2	3	4	5	6	7
... awakening difficulties? ... δυσκολία να ξυπνήσει το πρωί;	1	2	3	4	5	6	7
Caregiver Concerns During the past 4 weeks, how often have the problems described above...	Ανησυχίες των κηδεμόνων Κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες πόσο συχνά τα παραπάνω προβλήματα ...						
... caused you to worry about your child's general health? ... σας προκάλεσαν ανησυχία για την γενική υγεία του παιδιού σας;	1	2	3	4	5	6	7
... created concern that your child is not getting enough air? ... σας δημιουργήθηκε ανησυχία ότι το παιδί σας δεν παίρνει αρκετό αέρα;	1	2	3	4	5	6	7
... interfered with your ability to perform daily activities? ... επηρέασαν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις καθημερινές δραστηριότητες;	1	2	3	4	5	6	7
... made you frustrated? ... σας έκαναν να νιώθετε απογοητευμένοι;	1	2	3	4	5	6	7

