



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

***“ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ ΤΟΥ
ΦΑΡΥΓΓΙΚΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ”***

υπό

ΓΕΩΡΓΙΑΣ Σ. ΜΑΛΑΚΑΣΙΩΤΗ

Ειδικευόμενης Παιδιατρικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Μαλακασιώτη Γεωργία

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

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (9^η/30-10-2013 ΓΣΕΣ)

1^{ος} εξεταστής Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

*(επιβλέπων) Καθηγητής Πνευμονολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

2^{ος} εξεταστής Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός

*Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας*

3^{ος} εξεταστής Δρ. Ζωή Δανιήλ

*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

4^{ος} εξεταστής Δρ. Αναστάσιος Γερμενής

*Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

5^{ος} εξεταστής Δρ. Χαράλαμπος Σκουλάκης

*Επίκουρος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

6^{ος} εξεταστής Δρ. Νικόλαος Σκεντέρης

*Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας*

7^{ος} εξεταστής Δρ. Αθανάσιος Καδίτης

*Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Πνευμονολογίας
Τμήματος Ιατρικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών*

**«ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ ΤΟΥ
ΦΑΡΥΓΓΙΚΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΙΝΟ»**

ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΑΛΑΚΑΣΙΩΤΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, *Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)*
2. **Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**, *Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|-----|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ | 7 |
| ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ | 10 |
| A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 19 |
| A.1 Ορισμοί: Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο | 20 |
| A.2 Επιδημιολογία | 24 |
| A.3 Ανατομία του Ανώτερου Αεραγωγού | 26 |
| A.4 Φυσιολογία του Ανώτερου Αεραγωγού | 32 |
| A.5 Συμπτώματα και Σημεία ΑΔΑΥ | 36 |
| A.6 Διαγνωστικά Εργαλεία | 52 |
| A.7 Θεραπεία | 76 |
| A.8 Το Οξειδωτικό Στρες στο ΣΑΑΥ | 79 |
| B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 95 |
| B.1 Υπόθεση της διατριβής | 96 |
| B.2 Υλικό και Μέθοδοι | 100 |
| B.2.1 Υπόθεση 1 ^η | 100 |
| B.2.1.1 Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη | 100 |
| B.2.1.2 Ιστορικό και κλινική εξέταση | 100 |
| B.2.1.3 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου | 101 |
| B.2.1.4 Μέτρηση επιπέδων H ₂ O ₂ και NO _x στο ΣΕΑ | 102 |
| B.2.1.5 Ανάλυση δεδομένων | 105 |
| B.2.2 Υπόθεση 2 ^η | 106 |
| B.2.2.1 Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη | 106 |
| B.2.2.2 Ιστορικό και κλινική εξέταση | 106 |
| B.2.2.3 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου | 107 |
| B.2.2.4 Μέτρηση κορτιζόλης στον ορό | 107 |
| B.2.2.5 Ανάλυση δεδομένων | 108 |

| | |
|--|-----|
| B.3 Αποτελέσματα | 110 |
| B.3.1 Υπόθεση 1 ^η | 110 |
| <i>B.3.1.1</i> Χαρακτηριστικά παιδιών και ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου | 110 |
| <i>B.3.1.2</i> Επίπεδα H ₂ O ₂ στο ΣΕΑ και βαρύτητα ΑΔΑΥ | 110 |
| <i>B.3.1.3</i> Επίπεδα NO _x στο ΣΕΑ | 111 |
| B.3.2 Υπόθεση 2 ^η | 115 |
| <i>B.3.2.1</i> Χαρακτηριστικά παιδιών και ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου | 115 |
| <i>B.3.2.2</i> Επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού σε παιδιά με και χωρίς υπερτροφία αμυγδαλών | 115 |
| B.4 Συζήτηση | 126 |
| B.5 Συμπεράσματα | 135 |
| Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 136 |
| Γ.1 Ελληνική | 137 |
| Γ.2 Αγγλική | 140 |
| Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 143 |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο όρος αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ) περιγράφει ένα φάσμα διαταραχών της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο που μπορεί να ποικίλλει από το πρωτοπαθές ροχαλητό ως και την αποφρακτική υπνική άπνοια – υπόπνοια. Η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο είναι συχνή διαταραχή στην παιδική ηλικία που μπορεί να επηρεάζει πάνω από το 10% του παιδικού πληθυσμού, ενώ είναι συχνότερη στις ηλικίες μεταξύ 2-6 ετών, όταν οι φαρυγγική και οι παρίσθμιες αμυγδαλές έχουν μεγάλο μέγεθος σε σχέση με τον αυλό του φάρυγγα. Το ροχαλητό είναι το χαρακτηριστικότερο σύμπτωμα της διαταραχής.

Η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά την διάρκεια του ύπνου, τα οποία συνήθως καταλήγουν σε αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης και ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση.

Η παθογένεια της ΑΔΑΥ στα παιδιά είναι πολυπαραγοντική. Ωστόσο η βασική διαταραχή είναι η αύξηση των αντιστάσεων του ανώτερου αεραγωγού που συνοδεύεται από εντονότερη σύσπαση του διαφράγματος και περισσότερο αρνητική πίεση από τη συνηθισμένη κατά την εισπνοή. Το αποτέλεσμα είναι διαλείπουσα σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων στη διάρκεια του ύπνου όταν ο τόνος των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών ελαττώνεται. Η υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών αλλά και η χρόνια ρινίτιδα είναι τα κυριότερα αίτια αύξησης της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού κατά την παιδική ηλικία. Η κλασική γνώση είναι ότι η ΑΔΑΥ στα παιδιά έχει τον υψηλότερο επιπολασμό στις ηλικίες 2-8 ετών επειδή τότε ο φαρυγγικός λεμφαδενικός ιστός αυξάνεται περιορίζοντας τον αυλό του ανώτερου αεραγωγού.

Τα αίτια της υπερτροφίας του λεμφαδενικού ιστού του φάρυγγα είναι άγνωστα. Είναι ενδιαφέρον ότι παιδιά με ήπια διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο βελτιώνονται με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδορρινικά ή μοντελουκάστης από του στόματος, ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής ανοσολογικών μηχανισμών και μηχανισμών φλεγμονής στην υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών. Στόχος της παρούσας διατριβής είναι να διαλευκάνει το ρόλο του οξειδωτικού στρες και της σχετιζόμενης με αυτό χρόνιας φλεγμονής στην παθογένεια της υπερτροφίας του φαρυγγικού λεμφικού ιστού.

Οφείλω να τονίσω ότι η περάτωση αυτής της διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς την καίρια συμβολή των καθηγητών και συναδέλφων μου στους οποίους αισθάνομαι την ανάγκη να απευθύνω βαθιές ευχαριστίες.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, ο οποίος καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής μου προσπάθειας μου παρέιχε αδιάλειπτη καθοδήγηση, υποστήριξη και ενθάρρυνση. Επίσης, ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Επαμεινώνδα Ζακυνθινό καθώς και στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ζωή Δανιήλ ως μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για το θερμό τους ενδιαφέρον.

Ιδιαίτερη μνεία θεωρώ ότι χρήζει να γίνει στην προσφορά του Επίκουρου Καθηγητή Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Αθανασίου Καδίτη ως εμπνευστή του θέματος της διατριβής, καθοδηγητή του πειραματικού της μέρους καθώς και για την πολύτιμη βοήθειά του στη συγγραφή αυτού του κειμένου με τις εύστοχες παρατηρήσεις και υποδείξεις του.

Τέλος, δε θα ήθελα να παραλείψω να τονίσω την επίσης ανεκτίμητη βοήθεια που μου παρείχε ο Διευθυντής Παιδιατρικής ΕΣΥ κ. Εμμανουήλ Αλεξόπουλος ώστε να ξεπεραστούν όλες οι δυσκολίες του πειραματικού μέρους αυτής της μελέτης, όπως και του Επίκουρου Καθηγητή Ιατρικής Βιοχημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Παναγιώτη Λιάκου για τη σημαντική συμβολή του στις αναλύσεις των δειγμάτων συμπυκνώματος εκπνεομένου αέρα.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Μαλακασιώτη Γεωργία

Διεύθυνση κατοικίας: Λεβαδείας 7-9, ΤΚ 11527, Αθήνα

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6944537706

E- mail: gwgwm1979@yahoo.gr

Ημερομηνία γέννησης: 3 Δεκεμβρίου 1979

Τόπος γέννησης: Μαρούσι Αττικής

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ιούλιος 2009- σήμερα: Υποψήφια διδάκτωρ του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Οκτώβριος 1997- Δεκέμβριος 2003: Πτυχίο Ιατρική Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με επίδοση 9.1/10 (άριστα)

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2011: Έπαινος καλύτερης ερευνητικής εργασίας στο 2^ο Πανελλήνιο

Παιδοαλλεργιολογικό Συνέδριο με τίτλο: «Δείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμονής στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα παιδιών με αποφρακτική άπνοια ύπνου».

2006: Έπαινος καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης στο 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής για την ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο: «Παρουσίαση ενδιαφέρουσας περίπτωσης λατροδεκτισμού σε αγροτική περιοχή και βιβλιογραφική ανασκόπηση»

Δεκέμβριος 2003: Πρώτη αριστεύσα μεταξύ των αποφοίτων του ακαδημαϊκού έτους 2002-2003 της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

1999: Υποτροφία του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών για άριστη επίδοση στο δεύτερο έτος σπουδών

1999: Τιμητικό δίπλωμα του Εργαστηρίου Περιγραφικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την άριστη επίδοση σε όλα τα μαθήματα της Περιγραφικής Ανατομικής (Σπλαγγνολογία- Άσκηση-Κεντρικό Νευρικό Σύστημα)

1998: Υποτροφία του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών για άριστη επίδοση στο πρώτο έτος σπουδών

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Ιούνιος 2012- σήμερα: Ειδικευόμενη Παιδιατρικής στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών-Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Ιανουάριος 2009- Δεκέμβριος 2009: Συνεργάτης της Παιδιατρικής Κλινικής του Αχιλλοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Βόλου

Νοέμβριος 2006- Νοέμβριος 2008: Ειδικευόμενη Παιδιατρικής στην Παιδιατρική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Κατερίνης

Αύγουστος 2004- Νοέμβριος 2005: Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Αγίου Λαυρεντίου Μαγνησίας και πραγματοποίηση εφημεριών στο Κέντρο Υγείας Αργαλαστής Μαγνησίας

Απρίλιος 2004- Ιούλιος 2004: Ιατρός Τρίμηνης Υποχρεωτικής Εκπαίδευσης στο Αχιλλοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Βόλου.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E, Malakasioti G, Giannios C, Kaditis AG. Viral Croup: Diagnosis and a Treatment Algorithm. *Pediatr Pulmonol.* 2014 [In Press]
2. Alexopoulos EI, Charitos G, Malakasioti G, Varlami V, Gourgoulianis K, Zintzaras E, Kaditis AG. Parental History of Adenotonsillectomy Is Associated with OSA Severity in Children with Snoring. *J Pediatr.* 2014 [In Press]
3. Alexopoulos EI, Theologi V, Malakasioti G, Maragozidis P, Tsilioni I, Chrousos G, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Obstructive Sleep Apnea, Excessive Daytime Sleepiness and Morning Plasma TNF- α Levels in Greek Children. *Sleep.* 2013 Nov 1;36(11):1633-8
4. Malakasioti G, Alexopoulos EI, Varlami V, Chaidas K, Liakos N, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Low Morning Serum Cortisol Levels in Children with Tonsillar Hypertrophy and Moderate-to-Severe OSA. *Sleep.* 2013 Sep 1;36(9):1349-54

5. Kalampouka E, Moudaki A, Malakasioti G, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Chrousos G, Kaditis AG. Family history of adenotonsillectomy as a risk factor for tonsillar hypertrophy and snoring in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Jun 17. [Epub ahead of print]
6. Varlami V, Malakasioti G, Alexopoulos EI, Theologi V, Theophanous E, Liakos N, Daskalopoulou E, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. Low-grade albuminuria in children with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2013 Jun;22(3):289-94
7. Malakasioti G, Alexopoulos E, Befani C, Tanou K, Varlami V, Ziogas D, Liakos P, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA. *Sleep Breath*. 2012 Sep;16(3):703-8
8. Malakasioti G, Gourgoulisanis K, Chrousos G, Kaditis A. Interactions of obstructive sleep-disordered breathing with recurrent wheezing or asthma and their effects on sleep quality. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Nov;46(11):1047-54
9. Kaditis AG, Chaidas K, Alexopoulos EI, Varlami V, Malakasioti G, Gourgoulisanis K. Effects of adenotonsillectomy on R-R interval and brain natriuretic peptide levels in children with sleep apnea: a preliminary report. *Sleep Med*. 2011 Aug;12(7):646-51

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Διεθνή:

1. Katsiardani KP, Katsiardanis K, Mitsiou G, Malakasioti G, Tassiou J, Karnavas E, Stagianni G, Lykas G, Anastassiou A. Fast food and anthropometric data of children

and teenager pupils in Thessaly. 12th European Meeting of the International Association for Adolescent Health: “Obesity and eating disorders in young people: bio-psycho-social approaches”. International Association for Adolescent Health and the Center for Health and Prevention in Adolescence of the First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, September 2006, Athens, Greece.

2. Katsiardanis K, Anastasiou A, Katsiardani KP, Mitsiou G, Malakasioti G, Margaritopoulou V, Kalavrou A, Kalampouka E, Mpalamoti E. Children, teenagers, television and advertisement. 12th European Meeting of the International Association for Adolescent Health: “Obesity and eating disorders in young people: bio-psycho-social approaches”. International Association for Adolescent Health and the Center for Health and Prevention in Adolescence of the First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, September 2006, Athens, Greece.

3. Anastasiou A, Katsiardanis K, Katsiardani KP, Ioannidou P, Malakasioti G, Papazoglou A, Kritikos K, Petsiava E. Benign intracranial hypertension in a 13-year old boy presenting with severe headache and diplopia. 12th European Meeting of the International Association for Adolescent Health: “Obesity and eating disorders in young people: bio-psycho-social approaches”. International Association for Adolescent Health and the Center for Health and Prevention in Adolescence of the First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, September 2006, Athens, Greece.

4. Anastasiou A, Katsiardanis K, Dessypris N, Katsiardani KP, Malakasioti G, Zavitsianos X, Petridou E. Epidemiology of accidents among children and adolescents in a suburban area of Central Greece, according to ICD-CM and EHLASS. 12th European Meeting of the International Association for Adolescent Health: “Obesity and eating disorders in young people: bio-psycho-social approaches”. International Association for Adolescent Health and the Center for Health and Prevention in Adolescence of the First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, September 2006, Athens, Greece.
5. Varlami V, Alexopoulos E, Malakasioti G, Theologi V, Theophanous E, Kaditis A, Daskalopoulou E, Gourgoulisanis K. Albuminuria in Children with Obstructive Sleep Apnea. European Respiratory Society Annual Congress, September 2011, Amsterdam, Netherlands
6. Kaditis A, Malakasioti G, Varlami V, Chaidas K, Liakos N, Gourgoulisanis K. Low morning serum cortisol levels in children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea. European Respiratory Society Annual Congress, September 2012, Vienna, Austria
7. Theologi V, Varlami V, Malakasioti G, Tsilioni I, Chaidas K, Alexopoulos E, Kaditis A, Gourgoulisanis K. Adiposity but not Severity of Obstructive Sleep-Disordered Breathing correlates with Morning Plasma TNF- α Levels in Greek Children. European Respiratory Society Annual Congress, September 2012, Vienna, Austria

8. Kalampouka E, Malakasioti G, Moudaki A, Platnaris A, Tsaoussoglou M, Alexopoulos E, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Chrousos G, Kaditis A. Parental History of Adenotonsillectomy is a Risk Factor for Tonsillar Hypertrophy and Snoring in Children. European Respiratory Society Annual Congress, September 2012, Vienna, Austria

9. Alexopoulos EI, Charitos G, Malakasioti G, Varlami V, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Parental History of Adenotonsillectomy Predicts Severity of OSA in Children with Snoring. European Respiratory Society Annual Congress, September 2013, Barcelona, Spain

Ελληνικά:

1. Κεράνη Η, Μαλακασιώτη Γ, Ιωαννίδη Π, Βαρλάμη Β, Δαμαλά Α. Επιδημιολογική μελέτη παιδικών ατυχημάτων στα Τακτικά και Έκτακτα Ιατρεία του Κέντρου Υγείας Αργαλαστής. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Απρίλιος 2006, Κέρκυρα

2. Κεράνη Η, Μαλακασιώτη Γ, Ιωαννίδη Π. Παρουσίαση ενδιαφέρουσας περίπτωσης λατροδεκτισμού σε αγροτική περιοχή και βιβλιογραφική ανασκόπηση. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Απρίλιος 2006, Κέρκυρα

3. Μαλακασιώτη Γ, Ιωαννίδη Π, Βαρλάμη Β, Κεράνη Η. Επιδημιολογική μελέτη παιδικών ατυχημάτων στα Τακτικά και Έκτακτα Ιατρεία του Κέντρου Υγείας Αργαλαστής. 32^ο Ετήσιο πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Μάιος 2006, Αθήνα

4. Τζιοβανέτο ΚΠ, Ιωαννίδη Π, Κατσιαρδάνης Κ , Μαλακασιώτη Γ , Βαρλάμη Β, Μήτσιου- Δακτυλά Γ, Καρναβάς Η, Τάσσιου Ι, Καρναβά Π, Αναστασίου Α. Σωματομετρικές παράμετροι νεογνών σε σχέση με δημογραφικούς και περιγεννητικούς παράγοντες: πληθυσμιακή μελέτη στη Θεσσαλία. 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2006, Ρόδος.
5. Κατσιαρδάνης Κ, Βαρλάμη Β, Τάσσιου Ι, Ιωαννίδη Π, Μαλακασιώτη Γ, Καλαμπούκα Ε, Τζιοβανέτο ΚΠ, Μήτσιου- Δακτυλά Γ, Καλαβρού Α, Αναστασίου Α. Αποτύπωση της κατάστασης εμβολιασμού σε πληθυσμιακό δείγμα Ελλήνων και αλλοδαπών μαθητών στη Θεσσαλία. 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2006, Ρόδος.
6. Αναστασίου Α, Μαλακασιώτη Γ, Κατσιαρδάνης Κ, Βαρλάμη Β, Ιωαννίδη Π, Τζιοβανέτο ΚΠ, Μήτσιου- Δακτυλά Γ, Ζωιτοπούλου Β, Καρναβάς Τ, Νταρταγάνη Π. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ βάρους γέννησης, περιμέτρου κεφαλής με τη σειρά γέννησης του παιδιού και την εθνικότητα στην οποία ανήκει; 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2006, Ρόδος.
7. Μαλακασιώτη Γ, Αλεξόπουλος Ε, Μπεφάνη Χ, Τανού Κ, Βαρλάμη Β, Ζιώγας Δ, Λιάκος Π, Γουργουλιάνης Κ, Καδίτης Α. Δείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμονής στο εκπνεόμενο συμπύκνωμα παιδιών με αποφρακτική άπνοια ύπνου. 2^ο Πανελλήνιο Παιδοαλλεργιολογικό Συνέδριο, Σεπτέμβριος 2011, Βόλος

Στους γονείς μου, Στέλιο και Ζώζη...

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 ΟΡΙΣΜΟΙ: ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΎΠΝΟ

Ο όρος «Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο» (ΑΔΑΥ) αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών οντοτήτων που διαφέρουν ως προς τη βαρύτητά τους αλλά που ωστόσο έχουν ως κοινά χαρακτηριστικά την παρουσία «ροχαλητού» και αυξημένου έργου αναπνοής σαν συνέπεια της διαταραχής της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο.¹ Η ΑΔΑΥ περιγράφηκε ως ξεχωριστή κλινική οντότητα το 1880 από τον McKenzie² ενώ περίπου έναν αιώνα αργότερα οι Guilleminault και συνεργάτες³ μελέτησαν για πρώτη φορά την παρουσία της ΑΔΑΥ σε σειρά παιδιατρικών ασθενών.

Στον προαναφερθέντα όρο περιλαμβάνονται με σειρά αυξανόμενης βαρύτητας τα παρακάτω κλινικά σύνδρομα:

- Πρωτοπαθές ροχαλητό (Primary snoring): Ορίζεται η παρουσία ροχαλητού χωρίς συνοδά φαινόμενα άπνοιας, υπόπνοιας, υποξαιμίας, υπερκαπνίας ή ηλεκτροεγκεφαλογραφικών αφυπνίσεων όπως ελέγχονται κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στην ελληνική γλώσσα ως «ροχαλητό» ορίζεται «η θορυβώδης αναπνοή κοιμωμένου ατόμου» είναι δηλαδή ο εισπνευστικός ήχος που παράγεται από τις δονήσεις της σταφυλής, της μαλακής υπερώας, της γλώσσας και εν γένει των μαλακών μορίων που απαρτίζουν την είσοδο του στοματοφάρυγγα. Ο παραπάνω ορισμός δεν αναφέρεται στη συχνότητά του συμπτώματος με αποτέλεσμα να θεωρείται ως κλινικά σημαντικό όταν αναγνωρίζεται τουλάχιστο 1 νύχτα εβδομαδιαίως κατά κάποιους συγγραφείς, ενώ κατά άλλους συγγραφείς 3 νύχτες τουλάχιστο, ή και κάθε βράδυ (το ονομαζόμενο «καθ'έξιν ροχαλητό»)⁴. Το πρωτοπαθές ροχαλητό τυπικά θεωρείται η καλοηθέστερη μορφή της ΑΔΑΥ χωρίς καρδιαγγειακές ή

νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις, όμως νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αμφισβητούν την παραπάνω άποψη.^{1,5}

- Σύνδρομο αντίστασης ανώτερου αεραγωγού (Upper airway resistance syndrome/ UARS): Στα παιδιά πρωτοπεριγράφηκε από τους Guilleminault και συνεργάτες.⁶ Χαρακτηρίζεται από προοδευτικά αρνητικότερες ενδοθωρακικές πιέσεις κατά την εισπνοή που οδηγούν σε συχνές και επανειλημμένες ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις με κατακερματισμό του ύπνου χωρίς την ανάδειξη απνοιών, υποπνοιών ή αποκορεσμών της οξυαιμοσφαιρίνης κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Οι αφυπνίσεις αυτές ονομάζονται «Αφυπνίσεις οφειλόμενες σε αναπνευστική προσπάθεια» (Respiratory Effort- Related Arousals/ RERAs) και θεωρούνται υπεύθυνες για την αυξημένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ενήλικες ασθενείς.⁷ Για τη διάγνωση του συνδρόμου εξίσου αξιόπιστες μέθοδοι είναι είτε η μέτρηση της ενδοθωρακικής πίεσης με οισοφαγικό καθετήρα είτε η λιγότερο επεμβατική μέθοδος της μέτρησης ρινικής πίεσης με ρινική κάνουλα.⁸
- Αποφρακτικός κυψελιδικός υποαερισμός (Obstructive alveolar hypoventilation): Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ροχαλητού, σταθερά αυξημένου έργου αναπνοής, υπερκαπνίας με ή χωρίς αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης χωρίς συνοδό άπνοια, υπόπνοια ή αναπνευστικής αιτιολογίας αφύπνιση κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Η μερική πίεση του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα κατά το τελευταίο 1/5 της εκπνοής (τελοεκπνευστικό CO₂/ PET_{CO2}) όπως αυτή μετράται με αισθητήρες στη μύτη και το στόμα θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει το εκάστοτε επίπεδο διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες και κατά συνέπεια τον πνευμονικό αερισμό.^{9,10}

- Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (ΣΑΑΥ/Obstructive sleep apnea/OSA): Πρόκειται για διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο η οποία χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική (αποφρακτική υπόπνοια) ή/και διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια) του ανώτερου αεραγωγού και η οποία διαταράσσει το φυσιολογικό αερισμό κατά τη διάρκεια του ύπνου καθώς και τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου.⁹

Παρά την προσπάθεια ταξινόμησης του φάσματος των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο δεν υπάρχει σαφής ομοφωνία μεταξύ των μελετητών ως προς τους παραπάνω ορισμούς. Επίσης δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτά κριτήρια για την κατάταξη των ασθενών στις λιγότερο σαφώς καθορισμένες εκφάνσεις της ΑΔΑΥ όπως το σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού ή ο αποφρακτικός κυψελιδικός υποαερισμός. Είναι ενδεικτικό ότι στην πρόσφατη *Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του Ύπνου (International Classification of Sleep Disorders)* όπως και στον ορισμό της *Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας (American Thoracic Society)* για την αποφρακτική άπνοια του ύπνου ενσωματώνεται η κλινική οντότητα του αποφρακτικού κυψελιδικού υποαερισμού. Ενδεικτικά παρατίθενται τα προτεινόμενα από τους *Dayyat et al* κριτήρια για τις παραπάνω διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (Πίνακας 1).

| | ΟΑΗΙ (ανά ώρα ύπνου) | Ελάχιστο SpO ₂ (%) | PET _{CO2} >50mmHg (% ύπνου) | RAI (ανά ώρα ύπνου) | |
|--|----------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|-----|
| Φυσιολογικό | =1 | >94 | <10 | <1 | |
| Πρωτοπαθές ροχαλητό | =1 | >94 | <10 | <2 | |
| Σύνδρομο αντίστασης ανώτερου αεραγωγού | =2 | >92 | 10-15 | =2 | |
| Αποφρακτικός κυψελιδικός υποαερισμός | =2 | >92 | >20 | =2 | |
| Αποφρακτική άπνοια ύπνου | Ήπια | 2-5 | 88-92 | 10-15 | 2-5 |
| | Μέτρια | 5-10 | 80-88 | 15-20 | 5-8 |
| | Σοβαρή | >10 | <80 | >20 | >8 |

Πίνακας 1. Προτεινόμενη ταξινόμηση και κριτήρια της παιδικής ΑΔΑΥ.

Dayyat E., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea:

One or Two Distinct Disease Entities? Sleep Med Clin. 2007;2(3):443

ΟΑΗΙ (obstructive apnea/hypopnea index)- δείκτης αποφρακτικής άπνοιας/

υπόπνοιας, SpO₂- κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης, PET_{CO2} (end tidal carbon dioxide)-

μερική πίεση τελοεκπνευστικού διοξειδίου άνθρακα, RAI (respiratory arousal

index)- δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων

A.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα για τη συχνότητα της ΑΔΑΥ στην παιδική ηλικία παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ τους. Η συχνότητα του «καθ' ἑξίν» ροχαλητού ποικίλλει από 2,5 έως 6% στις διάφορες μελέτες ενώ η συχνότητα του πρωτοπαθούς ροχαλητού υπολογίζεται από 3,2 έως 34,5%. Αντίστοιχα, η αναφερόμενη συχνότητα του ΣΑΑΥ κυμαίνεται από 0,1 έως 13%, αλλά από τους περισσότερους ερευνητές τοποθετείται μεταξύ 1-4%.¹¹⁻²¹ Οι μεθοδολογικοί περιορισμοί που υπάρχουν αφορούν: 1) την έννοια του ροχαλητού σε διαφορετικές γλώσσες, 2) το ότι η συχνότητα του ροχαλητού περιγράφεται ακριβέστερα σε μελέτες παιδιών που κοιμούνται μαζί με τους γονείς,^{17, 22} 3) την ποικιλία έκφρασης της συχνότητας του ροχαλητού καθώς άλλες μελέτες χρησιμοποιούν απόλυτο αριθμό νυχτών με ροχαλητό (που διαφέρει μεταξύ των μελετών) και άλλες χρονικό επιρρηματικό προσδιορισμό της συχνότητας του ροχαλητού (ποτέ/ σπάνια/ συχνά/ σχεδόν πάντα/ πάντα). Στη Θεσσαλία, σε μελέτη που έγινε σε 3680 παιδιά ηλικίας 1-18 ετών η συχνότητα του «καθ' ἑξίν» ροχαλητού υπολογίστηκε σε 4,2%.²³

Ανάλογες δυσκολίες απαντώνται και κατά τον προσδιορισμό της συχνότητας του ΣΑΑΥ: 1) Σε πολλές μελέτες τα παιδιά δεν υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αλλά η διάγνωση του ΣΑΑΥ τέθηκε με βάση ερωτηματολόγια που διέφεραν μεταξύ τους²⁴. 2) Υπάρχουν μεθοδολογικές διαφορές κατά τη διενέργεια και κατά την ερμηνεία των δεδομένων της πολυκαταγραφικής μελέτης. 3) Επειδή το κριτήριο για να υποβληθεί ένα παιδί σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η παρουσία ροχαλητού, η διαταραχή υποδιαγιγνώσκεται σε εκείνα τα παιδιά με ΣΑΑΥ στον οποίων οι γονείς δεν περιγράφουν την παρουσία του συμπτώματος και άρα η συχνότητα του ΣΑΑΥ υποεκτιμάται²⁵. 4) Τέλος, σε πολλές μελέτες δε μετρήθηκαν

παράμετροι όπως η ρινική πίεση και το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα με αποτέλεσμα να υποδιαγιγνώσκονται παιδιά με σύνδρομο αντίστασης αεραγωγού ή αποφρακτικό υποαερισμό. Στην προαναφερθείσα επιδημιολογική μελέτη από τη Θεσσαλία η συχνότητα του ΣΑΑΥ υπολογίζεται σε 4,3%.²³

Αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της παιδικής ΑΔΑΥ, τα αγόρια φαίνεται ότι προσβάλλονται με συχνότητα 50%- 100% μεγαλύτερη σε σχέση με τα κορίτσια.²⁶⁻²⁸ Η διαφορά συχνότητας αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία και για το λόγο αυτό οι ορμονικές μεταβολές κατά την εφηβεία να θεωρούνται εν μέρει υπεύθυνες για τη διαφορετική επίπτωση της ΑΔΑΥ στα δύο φύλα. Από τη μελέτη αναφοράς στην Κεντρική Ελλάδα προκύπτει ότι το άρρεν φύλο σχετίζεται με 150% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΔΑΥ σε σχέση με τα θήλεα.²³

Νεότερα δεδομένα καταρρίπτουν την κρατούσα αντίληψη ότι η ΑΔΑΥ είναι συχνότερη στην προσχολική ηλικία οπότε οι παρίσθμιες και η φαρυγγική αμυγδαλή είναι μεγαλύτερες.²⁹⁻³² Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα^{15, 19, 33} μεταξύ των οποίων και η μελέτη αναφοράς από τη Θεσσαλία²³ επιβεβαιώνουν την απουσία επιδημιολογικής συσχέτισης μεταξύ ηλικίας και ΑΔΑΥ. Σημαντική θεωρείται επίσης η σχέση μεταξύ ΑΔΑΥ και σωματικού βάρους η οποία μάλιστα φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη^{16, 34, 35} καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης της διαταραχής μεγαλώνει με την αύξηση του σωματικού βάρους ειδικά σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας.³⁶

Πρόσφατα, ποικίλοι περιβαλλοντικοί αλλά και κληρονομικοί παράγοντες όπως το παθητικό κάπνισμα²³, το θετικό οικογενειακό ιστορικό ροχαλητού¹⁶ και η ύπαρξη ατοπικής προδιάθεσης³⁷ ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της ΑΔΑΥ στα παιδιά. Μεταξύ των παραπάνω παραμέτρων ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση μεταξύ άσθματος ή/και υποτροπιάζόντων επεισοδίων συριγμού κατά την

προσχολική ηλικία. Η σχέση αυτή τεκμηριώνεται από πολλές μελέτες, φαίνεται να είναι αμφίδρομη και πιθανώς ερμηνεύει μέρος της παθογένεσης του συνδρόμου.³⁸

A.3 ANATOMIA TOY ANΩΤΕΡΟΥ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ

i. Φυσιολογικά παιδιά

Ο ανώτερος αεραγωγός αποτελείται από 3 τμήματα: α) το ρινοφάρυγγα ο οποίος βρίσκεται πάνω από επίπεδο της μαλθακής υπερώας και επεκτείνεται προς τα επάνω μέχρι τη φαρυγγική αμυγδαλή, β) το στοματοφάρυγγα ο οποίος βρίσκεται μεταξύ μαλθακής υπερώας και λάρυγγα, επικοινωνεί προς τα πρόσω με τη στοματική κοιλότητα και υποδιαιρείται στην οπισθοϋπερώια (αφοριζόμενη από τη σκληρή υπερώα και το πρόσθιο τμήμα της μαλθακής) και την οπισθογλωσσική περιοχή (αφοριζόμενη από το κεφαλικό όριο της μαλθακής υπερώας έως την κορυφή της επιγλωττίδας) και γ) τον υποφάρυγγα ο οποίος βρίσκεται οπισθοπλάγια σε σχέση με το λάρυγγα και επικοινωνεί με αυτόν μέσω της ευσταχιανής σάλπιγγας. Στα βρέφη και μικρά παιδιά ο στοματοφάρυγγας αποτελείται κυρίως από την οπισθοϋπερώια περιοχή. Το πρόσθιο τοίχωμα του στοματοφάρυγγα αποτελείται από τη γλώσσα και τη μαλθακή υπερώα και το οπίσθιο από τον άνω, μέσο και κάτω συστέλλοντα μυ. Τα πλάγια τοιχώματά του αποτελούνται από διάφορα μαλακά μόρια όπως μύες (υογλωσσικός, στυλογλωσσικός, στυλοϋοειδής, στυλοφαρυγγικός, υπερωιογλωσσικός, υπερωιοφαρυγγικός και τα πλάγια τμήματα των συστελλόντων μυών), λεμφικό ιστό (παρίσθμια αμυγδαλή) και λιπώδη ιστό (πλάγια παραφαρυγγικά λιπώδη στρώματα).³⁹ Όλες οι ανωτέρω ανατομικές δομές υποστηρίζονται από τα οστά του σπλαχνικού κρανίου δηλαδή την άνω και κάτω γνάθο και το υοειδές οστό.

Κατά τη γέννηση το πρόσωπο έχει το 40% του ενήλικου μεγέθους, φθάνει το 65% στα 3 έτη και ολοκληρώνεται η διάπλασή του στην εφηβεία. Η αύξησή του

επιηρεάζεται από γενετικούς⁴⁰ όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η οδός της αναπνοής (ρινική ή στοματική). Σε ότι αφορά τη σχετική αύξηση των μαλακών μορίων ως προς τις οστέινες δομές, τα δεδομένα από την κλασική προοπτική μελέτη των Jeans και συνεργατών με βάση κεφαλομετρικά δεδομένα από πλάγιες ακτινογραφίες ρινοφάρυγγα σε φυσιολογικά παιδιά έδειξαν ότι κατά την περίοδο μεταξύ του τρίτου και πέμπτου έτους ζωής τα μαλακά μόρια αυξάνονται γρηγορότερα από τις κρανιακές δομές με αποτέλεσμα τη στένωση του αεραγωγού.³⁹ Μετά την ηλικία αυτή, φαίνεται πως ο σκελετός του προσώπου συνεχίζει να αυξάνεται και σε συνδυασμό με τη στασιμότητα του όγκου των μαλακών μορίων συμβάλλει στη μετέπειτα αύξηση του μεγέθους του αεραγωγού. Τελικά με την προεφηβική ώση της σωματικής αύξησης που ξεκινά στα 9 έτη στα κορίτσια και τα 10 στα αγόρια, το μέγεθος του ρινοφάρυγγα διαφέρει σημαντικά στα δύο φύλα μετά το 13 έτος.³⁹

Σημαντικός αριθμός μελετών αποδεικνύουν πως ο φαρυγγικός λεμφικός ιστός αυξάνεται δυσανάλογα σε σχέση με τις περίξ σταθερές δομές καθώς από την τρισδιάστατη αναπαράσταση του αεραγωγού από εικόνες MRI προέκυψε ότι η περιοχή του ανώτερου αεραγωγού με τη μικρότερη διατομή βρίσκεται εκεί όπου η φαρυγγική και παρίσθμια αμυγδαλή επικαλύπτονται.⁴¹ Ο αδενοειδο/ρινοφαρυγγικός δείκτης υπολογιζόμενος από πλάγιες ακτινογραφίες τραχήλου, ως μέτρο του τμήματος του ρινοφάρυγγα που καταλαμβάνει η φαρυγγική αμυγδαλή, έχει τη μέγιστη τιμή του στα 4,5 έτη, ελαττώνεται σταδιακά ως τα 12,5 και στη συνέχεια μέχρι τα 15 έτη παρουσιάζει απότομη πτώση.⁴² Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από ελληνική μελέτη στην οποία διαπιστώθηκε ότι οι παρίσθμιες αμυγδαλές είναι μεγαλύτερες στα φυσιολογικά παιδιά ηλικίας 2-7 ετών.⁴³

Σε άμεση αντίθεση με τα παραπάνω έρχονται τα συμπεράσματα της περιγραφικής μελέτης των Arens και συνεργατών οι οποίοι με MRI μέτρησαν τις

διαστάσεις του σπλαγγικού κρανίου σε φυσιολογικά παιδιά διαφόρων ηλικιών από 1 έως 11 ετών και συμπέραναν ότι το σπλαγγικό κρανίο μεγαλώνει συμμετρικά σε σχέση με τα μαλακά μόρια του ανώτερου αεραγωγού.⁴⁴

ii. Παιδιά με ΣΑΑΥ

Υπάρχει σωρεία μελετών μεθοδολογικά ετερογενών που συγκλίνουν υπέρ της παρουσίας ενός στενότερου αεραγωγού στα παιδιά με ΣΑΑΥ σε σχέση με τα υγιή. Είναι ωστόσο αξιοσημείωτο πως δεν έχουν δημοσιευθεί συγκριτικά δεδομένα για την ομάδα των παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό. Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες προκειμένου να διευκρινιστεί ποιά από τα δομικά συστατικά του ανώτερου αεραγωγού διαμορφώνουν ένα μικρής διαμέτρου αεραγωγό.

Με την εξαίρεση γνωστών κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών και συνδρόμων δεν έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαφορές στις διαστάσεις των οστών της άνω και κάτω γνάθου μεταξύ παιδιών με ΣΑΑΥ και υγιών.⁴⁵ Ωστόσο, από πλήθος μελετών προκύπτει πως τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά στο κρανίο τους (π.χ. οπίσθια θέση κάτω γνάθου, στενότερη κάτω γνάθο, μακρύτερο πρόσωπο), είτε ως συνέπεια της αναδιαμόρφωσης που προκαλούν η υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού και η μακρόχρονη στοματική αναπνοή είτε πρωτογενώς.^{6, 46-51} Οι ανωμαλίες αυτές μάλιστα αναστρέφονται σημαντικά μετά αδενοτομή/ αμυγδαλεκτομή.⁵²

Από τα μαλακά μόρια του ανώτερου αεραγωγού, δεν έχουν διαπιστωθεί διαφορές ως προς το μέγεθος της γλώσσας των παιδιών με ΣΑΑΥ σε σχέση με τα φυσιολογικά, αλλά η μαλθακή υπερώα είναι κατά 30% μεγαλύτερη.⁴⁵ Μηχανισμοί σχετιζόμενοι με τοπική εξοίδηση είτε λόγω μηχανικής κάκωσης από τις δονήσεις του ροχαλητού⁵³ είτε λόγω της επίδρασης νευροτροφινών που εκκρίνονται εξαιτίας αναπνευστικών ιών κατά τη νεαρή ηλικία⁵⁴ πιθανόν εξηγούν αυτή τη διαφορά. Η

επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ αλλεργικής ρινίτιδας και ΑΔΑΥ στα παιδιά αποτελεί ένα επιπρόσθετο παθοφυσιολογικό μηχανισμό αύξησης της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού μέσω του οιδήματος του ρινικού βλεννογόνου και της ρινικής απόφραξης που προκαλεί.^{37, 55-58}

Πολύ σημαντικό ρόλο στον περιορισμό του εύρους του ανώτερου αεραγωγού διαδραματίζει η περίσσεια λίπους σε μυς και ιστούς που τον περιβάλλουν.⁵⁹ Η παχυσαρκία αυξάνει κατά 4,5 φορές τον κίνδυνο για ΣΑΑΥ¹⁶, είναι προγνωστικός δείκτης της βαρύτητάς του⁶⁰ ενώ η συχνότητα του ροχαλητού αυξάνει παράλληλα με το δείκτη μάζας σώματος (BMI).^{19, 37, 61, 62} Ακόμα και επί απουσίας συμπτωμάτων ΣΑΑΥ, σε πληθυσμό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων το ποσοστό των παθολογικών πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου ανέρχεται σε 46%, με το 27% να εμφανίζει μέτρια έως σοβαρή διαταραχή.⁶³ Επιπλέον, η διαταραχή της μηχανικής του θωρακικού κλωβού και η ελάττωση των πνευμονικών όγκων επιδεινώνουν περαιτέρω την αναπνευστική λειτουργία.⁶⁴ Η βαρύτητα του ρόλου της παχυσαρκίας στην αύξηση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού αναδεικνύεται ακόμη από το ότι παχύσαρκα παιδιά με άπνοια έχουν μικρότερο βαθμό υπερτροφίας των αμυγδαλών συγκριτικά με παιδιά φυσιολογικού βάρους και ΣΑΑΥ της ίδιας βαρύτητας.⁶⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση υπολειμματικής νόσου μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή.⁶⁶⁻⁶⁸ Από μελέτη στο Ν. Παίδων «Αγία Σοφία» προκύπτει ότι παιδιά που κατά το δεύτερο έτος ζωής έχουν υπερτροφικές αμυγδαλές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο επιμονής της υπερτροφίας και κατά τη σχολική ηλικία.⁴³

Μολονότι η υπερτροφία των αμυγδαλών και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της ΑΔΑΥ και η αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή αποτελεί τη συνιστώμενη θεραπευτική παρέμβαση⁶⁹, εντούτοις η

υπερτροφία αποτελεί μία μόνο από τις πολλές συνιστώσες του ΣΑΑΥ. Έτσι, ένα 10-25% των ασθενών παρουσιάζει υπολειμματική νόσο μετά το χειρουργείο^{68, 70-72} ενώ ο βαθμός υπερτροφίας του φαρυγγικού λεμφικού ιστού δε σχετίζεται με τη βαρύτητα του συνδρόμου.^{25, 60}

Η παραμονή υπολειμματικής νόσου μετεγχειρητικά είναι ιδιαίτερα συχνή στα μεγαλύτερα παιδιά⁶⁷ και στα παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ^{67, 72} ανεξάρτητα του σωματικού βάρους. Το μετεγχειρητικό αυτό εύρημα ανέδειξε την πιθανή επίδραση του χρόνιου ΣΑΑΥ και της στοματικής αναπνοής στην αναδιαμόρφωση του σπλαχνικού κρανίου.⁷³⁻⁷⁶ Οι Hultcrantz και συνεργάτες υποστηρίζουν ότι όσο νωρίτερα επεμβεί κανείς θεραπευτικά - και κατά προτίμηση πριν το 6^ο έτος ζωής τόσο περισσότερο αυξάνονται οι πιθανότητες αποκατάστασης μιας ομαλής οδοντοφατνιακής ανάπτυξης.⁷⁷

Πρόκληση ωστόσο παραμένει η διαλεύκανση των μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν στην υπέρμετρη αύξηση του φαρυγγικού λεμφικού ιστού στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Όλα τα δεδομένα συγκλίνουν υπέρ της ενεργοποίησης μηχανισμών φλεγμονής.⁷⁸ Η επιστράτευση φλεγμονωδών μηχανισμών αποδεικνύεται από την αυξημένη συγκέντρωση λευκοτριενίων στο συμπύκνωμα εκπνεομένου αέρα⁷⁹, το φαρυγγικό λεμφικό ιστό⁸⁰ και τα ούρα⁸¹ παιδιών με ΣΑΑΥ. Η αποτελεσματικότητα των ενδορρινικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών⁸²⁻⁸⁴ και ανταγωνιστών των υποδοχέων λευκοτριενίων^{80, 85, 86} στην υποστροφή του φαρυγγικού λεμφικού ιστού υπογραμμίζουν τη σημασία του ρόλου της φλεγμονής σε αυτή τη διεργασία.^{80, 87-89} Οι συνθήκες διαλείπουσας υποξίας μέσω της απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών και ενεργοποίησης γονιδίων υπεύθυνων για τη σύνθεση κυτταροκινών πιθανώς προάγουν τη σύνθεση κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στον ανώτερο αεραγωγό.

Βασιζόμενοι στις παραπάνω διαπιστώσεις, διάφοροι ερευνητές έχουν ασχοληθεί με το ρόλο της έκθεσης των παιδιών αυτών από τη βρεφική ακόμα ηλικία σε ιούς που προσβάλλουν το κατώτερο αναπνευστικό. Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (Respiratory Syncytial Virus / RSV) είναι ένα από τα αίτια ιογενούς βρογχόσπασμου στη νεαρή ηλικία.⁹⁰ Ο ιός ασκεί νευροανοσοτροποποιητική δράση στο κατώτερο αναπνευστικό μέσω της οδού της ουσίας Ρ/υποδοχέα νευροκινίνης 1 και του NGF (Nerve Growth Factor)/ υποδοχέα τυροσινικής κινάσης Α.^{91,92} Προκαλούνται δηλαδή μέσω των παραπάνω νευροτροφινών αλλαγές στην κατανομή και λειτουργία των αισθητικών νευρών οι οποίες προάγουν μια υπέρμετρη φλεγμονώδη αντίδραση στο λεμφικό ιστό του βρογχικού δένδρου που ενδεχομένως επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την κάθαρση του ιού από το αναπνευστικό σύστημα.^{91,93,94} Επιπλέον, ο RSV αυξάνει τη σύνθεση των λευκοτριενίων συντηρώντας τη φλεγμονή στον αεραγωγό.⁹⁵ Αφού λοιπόν οι αναπνευστικοί ιοί πολλαπλασιάζονται κατά κύριο λόγο στο λεμφικό ιστό του φάρυγγα⁹⁶, η αυξημένη έκφραση νευροτροφινών⁵⁴ και λευκοτριενίων σε δείγματα αδενοειδών και αμυγδαλών από παιδιά με ΣΑΑΥ θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της δικής τους επίδρασης, προάγοντας έτσι την υπερτροφία τους. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από την επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ ιστορικού λοίμωξης από RSV, ΑΔΑΥ και υπερτροφικών αμυγδαλών.^{97,98} Εκτός από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, υπάρχουν ενδείξεις πως και οι ρινοϊοί συμμετέχουν στην υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού μέσω μηχανισμών που σχετίζονται με τον ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) και αυξάνουν την ατοπική προδιάθεση.⁹⁹ Έτσι παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα των οποίων ο φαρυγγικός λεμφικός ιστός εκτίθεται αδιαλείπτως σε ηωσινοφιλικές κατιονικές πρωτεΐνες και άλλους διαμεσολαβητές της

φλεγμονής παρουσιάζουν συχνότερα αδενοειδείς εκβλαστήσεις σε σχέση με μη αλλεργικά παιδιά.¹⁰⁰

A.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ

i. Φυσιολογικά παιδιά

Η δομή και ο νευρωνικός έλεγχος του ανώτερου αεραγωγού έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να εξυπηρετούνται η αναπνοή, η κατάποση και η ομιλία. Για την επίτευξη αυτών των λειτουργιών ο ανώτερος αεραγωγός έχει την τάση να συμπίπτει. Κατά την εγρήγορση, η σύμπτωση των τοιχωμάτων του αποτρέπεται μέσω της αύξησης του νευρομυϊκού τόνου του.¹⁰¹ Κατά τον ύπνο ο μηχανισμός αυτός δεν είναι αρκετά ενεργός, προδιαθέτωντας έτσι τον αεραγωγό σε απόφραξη¹⁰², φαινόμενο ιδιαίτερα έντονο κατά τον ύπνο REM σε σχέση με τον ύπνο NREM.¹⁰³ Έτσι μολονότι τα βρέφη και τα παιδιά διαθέτουν αεραγωγό μικρότερο σε εύρος σε σχέση με τους ενήλικες, τελικά παρουσιάζουν μικρότερη τάση για σύμπτωση των τοιχωμάτων του εξαιτίας αφενός του ελέγχου του κέντρου της αναπνοής και αφετέρου της ρύθμισης του νευρομυϊκού τόνου του φάρυγγα.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου σε υποξικά και υπερκαπνικά ερεθίσματα παραμένει σταθερή κατά τον ύπνο και την εγρήγορση και είναι μεγαλύτερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Συνεπώς οι όποιες μεταβολές του κυψελιδικού αερισμού στον ύπνο σχετίζονται αποκλειστικά με αύξηση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού.^{39, 107}

Ο μυϊκός τόνος του ανώτερου αεραγωγού καθορίζεται με βάση τις πληροφορίες που συλλέγονται από χημειοϋποδοχείς και αφορούν τυχόν υποξαιμία ή υπερκαπνία και από μηχανοϋποδοχείς που ανιχνεύουν αρνητικές ενδοαυλικές πιέσεις. Με την έναρξη του ύπνου η αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού αυξάνεται ενώ ο

κατά λεπτό αερισμός μειώνεται με αποτέλεσμα αύξηση του αναπνευστικού έργου και πολύ αρνητικές ενδοαυλικές πιέσεις. Οι πιέσεις αυτές αντανακλαστικά ενεργοποιούν τους διατείνοντες το φάρυγγα μύες με στόχο τη διατήρηση της εισπνευστικής ροής αέρα σε συνδυασμό με την αύξηση του χρόνου της εισπνοής.^{108, 109}

Η ανάγκη κινητοποίησης νευρομυϊκών αντανακλαστικών δεν είναι η ίδια για όλα τα στάδια του ύπνου. Έτσι κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στο στάδιο N2 και στη συνέχεια N3 του ύπνου η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μύος φυσιολογικά ελαττώνεται χωρίς να υπάρχει ανάγκη για αντιρροπιστική δραστηριοποίησή του.¹¹⁰ Εάν ωστόσο συμβεί αιφνίδια πτώση της πίεσης στον ανώτερο αεραγωγό, εντός διαστήματος 3-5 αναπνοών η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μύος αυξάνεται ώστε να διατηρηθεί η ροή του αέρα.^{111, 112} Στο στάδιο REM του ύπνου επέρχεται περαιτέρω μείωση του τόνου των μυών του ανώτερου αεραγωγού,¹⁰³ που όμως δεν είναι ικανή να προκαλέσει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του ενώ επιπλέον λειτουργούν στο ακέραιο οι αντανακλαστικοί μηχανισμοί.¹⁰⁹

Τέλος σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο διαδραματίζουν οι αφυπνίσεις που συνοδεύουν επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού ως επακόλουθο της διέγερσης μηχανοϋποδοχέων από αρνητικές ενδοαυλικές πιέσεις και αυξημένου αναπνευστικού έργου.^{113, 114} Ο μηχανισμός αυτός είναι σχετικά ανώριμος στα παιδιά αφού ο ουδός αφύπνισής τους για οποιοδήποτε ερέθισμα είναι υψηλότερος σε σχέση με εκείνο των ενηλίκων ενώ η συχνότητα αφυπνίσεων αυξάνεται με την ηλικία.^{115, 116} Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα παιδιά να παρουσιάζουν φυσιολογικά μία καθυστέρηση έως και 3 λεπτών, προτού εγείρουν μία απάντηση στα αυξημένα αναπνευστικά φορτία κατά τη διάρκεια του ύπνου.¹¹⁷ Οι αφυπνίσεις στα παιδιά είναι πιο εκσεσημασμένες στη

διάρκεια του ύπνου REM συγκριτικά με τον ύπνο βραδέων κυμάτων κατά τον οποίο ο ουδός αφύπνισης από αναπνευστικά ερεθίσματα είναι υψηλότερος.¹¹¹

ii. Παιδιά με ΣΑΑΥ

Όπως ήδη αναφέρθηκε η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού σε άτομα με ανατομικούς «παράγοντες κινδύνου» συμβαίνει μόνο στον ύπνο, επιπλέον δεν έχει διαπιστωθεί σταθερή συσχέτιση μεταξύ μεγέθους αδενοειδών εκβλαστήσεων-παρίσθμιων αμυγδαλών και βαρύτητας ΑΔΑΥ ενώ μετά αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή αρκετά παιδιά παρουσιάζουν υπολειμματική νόσο. Όλα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι για την εμφάνιση της ΑΔΑΥ απαιτείται εκτός από έναν ανατομικά προδιατεθειμένο αεραγωγό και μία κάποιου βαθμού δυσλειτουργία των νευρομυϊκών μηχανισμών που εμπλέκονται στη διατήρηση της βατότητάς του.

Παρά το γεγονός ότι πρώιμες ενδείξεις συνηγορούσαν υπέρ φυσιολογικών απαντήσεων του αναπνευστικού κέντρου παιδιών με ΣΑΑΥ σε υποξικά και υπερκαπνικά ερεθίσματα¹¹⁸, φαίνεται πως τελικά υπάρχουν κάποιες αποκλίσεις από τα φυσιολογικά παιδιά.¹¹⁹⁻¹²¹ Ωστόσο, δεν έχει διαλευκανθεί ακόμα το κατά πόσο αυτές οι διαφορές στην απάντηση του αναπνευστικού κέντρου αποτελούν το αίτιο του ΣΑΑΥ ή είναι δευτεροπαθείς εκδηλώσεις της παρατεταμένης έκθεσης σε υπερκαπνικές συνθήκες.

Η βασική διαφορά στη λειτουργία του ανώτερου αεραγωγού των παιδιών με ΑΔΑΥ σε σχέση με τα φυσιολογικά εντοπίζεται στους μηχανισμούς ρύθμισης του νευρομυϊκού τόνου οι οποίοι δεν αποτρέπουν την απόφραξη του αυλού. Η προδιάθεση αυτή είναι μάλιστα μεγαλύτερη στα παιδιά με ΣΑΑΥ σε σχέση με εκείνα με πρωτοπαθές ροχαλητό.^{104, 122} Αυτό σημαίνει ότι τα παιδιά με ΑΔΑΥ χρειάζονται λιγότερο αρνητικές ενδοαυλικές πιέσεις για να προκληθεί απόφραξη του αεραγωγού

τους σε σχέση με τα φυσιολογικά. Η πίεση σύγκλεισης του αεραγωγού είναι ανάλογη του δείκτη απνοιών-υποπνοιών και ελαττώνεται μετά την αδενοτομή/ αμυγδαλεκτομή όχι όμως στο επίπεδο των παιδιών χωρίς ΣΑΑΥ.^{112, 122} Έτσι, κατά τη μετάβαση στα στάδια N2 και N3 του ύπνου, τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν μεγαλύτερη μείωση της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός η οποία καθιστά απαραίτητη την αντιρροπιστική αύξηση του τόνου του ώστε ο αυλός του αεραγωγού να παραμείνει βατός.¹¹⁰

Οι προστατευτικοί αυτοί μηχανισμοί φαίνεται ότι ανεπαρκούν ιδιαίτερα κατά το στάδιο REM οπότε ο αεραγωγός γίνεται ακόμα πιο επιρρεπής στην απόφραξη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ροή αέρα και ο αναπνεόμενος όγκος παρά την αύξηση του χρόνου της εισπνοής. Ωστόσο διατηρείται ο κατά λεπτό αερισμός μέσω της αύξησης της αναπνευστικής συχνότητας.¹⁰⁹ Έτσι, οι Katz και συνεργάτες κατέγραψαν συχνότερα επεισόδια ελάττωσης της δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός στα παιδιά με ΣΑΑΥ τα οποία συνοδεύονταν από άπνοιες ή υπόπνοιες.¹¹⁰ Ο αυξημένος αριθμός και η αυξημένη βαρύτητα των αποφρακτικών επεισοδίων στον ύπνο REM πιθανώς σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά του δηλαδή τη γενικευμένη μυϊκή υποτονία, την ελάττωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) και τον αυξημένο ουδό αφύπνισης από αναπνευστικά ερεθίσματα.¹¹⁶

Επιπλέον έχει βρεθεί πως τα παιδιά με ΣΑΑΥ σε αντίθεση με τους ενήλικες στερούνται των τυπικών φλοιωδών αφυπνίσεων και έτσι διατηρούν τη φυσιολογική αρχιτεκτονική δομή του ύπνου,¹¹⁶ αν και υποφλοιώδεις αφυπνίσεις και διέγερση του αυτονόμου νευρικού συστήματος μπορούν να θεωρηθούν ισοδύναμα της αφύπνισης φαινόμενα.^{123, 124} Συνεπώς φαίνεται πως η αφύπνιση ως απάντηση σε υπερκαπνικά ερεθίσματα ή σε αυξημένο αναπνευστικό έργο είναι ένας μηχανισμός που

υπολειπόμενη κατά την παιδική ηλικία.^{109, 118} Κατ' άλλους βέβαια αυτό είναι συνέπεια της χρόνιας νυχτερινής υπερκαπνίας ή της τοπικής φλεγμονής των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού. Αναφορικά με την τελευταία εκδοχή, οι ενήλικες με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν διαταραχή της αισθητικότητας σε διάφορα ερεθίσματα στον ανώτερο αεραγωγό ως συνέπεια τραυματισμού από μηχανικές δονήσεις και αυτό συνοδεύεται από αυξημένη τάση για σύμπτωση των τοιχωμάτων του.⁵³ Ωστόσο στα παιδιά η υπόθεση αυτή δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί.¹²⁵

A.5 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ ΑΔΑΥ

Τα συμπτώματα της ΑΔΑΥ μπορούν να διαχωριστούν σε: 1) νυχτερινά συμπτώματα αναφερόμενα από τους γονείς, 2) συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, 3) απώτερες επιπλοκές που αφορούν στη σωματική αύξηση, νευροαναπτυξιακή εξέλιξη, καρδιαγγειακό σύστημα και μεταβολισμό. Παρά το γεγονός ότι αρχικά θεωρούνταν ότι οι βαρύτερες μορφές της διαταραχής (π.χ. το ΣΑΑΥ) σχετίζονται με σοβαρότερα συμπτώματα, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν συμπτώματα ειδικά για κάθε επίπεδο βαρύτητας της διαταραχής.²⁴ Πρόσφατα οι Dayyat και συνεργάτες¹ πρότειναν 2 «φαινότυπους» της ΑΔΑΥ στα παιδιά. Ο τύπος I αφορά παιδιά με προεξάρχουσα την υπερτροφία της φαρυγγικής και παρίσθμιας αμυγδαλής και απουσία παχυσαρκίας, ενώ ο τύπος II περιλαμβάνει εκείνα τα παιδιά στα οποία η παχυσαρκία αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για ΣΑΑΥ και ενδεχομένως αποτελεί τον προθάλαμο για την υπνική άπνοια των ενηλίκων. Οι δύο φαινότυποι δε διαφέρουν ως προς τα νυχτερινά συμπτώματα, διαφοροποιούνται όμως ως προς τα ημερήσια καθώς και τις απώτερες επιπλοκές τους.

1. Νυχτερινά συμπτώματα

Πρόκειται για συμπτώματα κατεξοχήν αναφερόμενα από τους γονείς με συχνότερο το ροχαλητό το οποίο παρουσιάζεται στο 97% των παιδιών με ΑΔΑΥ²⁴,¹²⁶ και επομένως ένα παιδί που ροχαλίζει είναι απίθανο να μην έχει κάποιας μορφής ΑΔΑΥ. Ωστόσο ούτε η συχνότητα αλλά ούτε και η ένταση του ροχαλητού μπορούν να διακρίνουν μεταξύ πρωτοπαθούς ροχαλητού και ΣΑΑΥ.²⁴ Επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας, αυξημένο έργο αναπνοής, μετακίνηση ή παρατήρηση του παιδιού από τους γονείς κατά τον ύπνο από φόβο μήπως το παρατεταμένο επεισόδιο άπνοιας οδηγήσει σε θάνατο απαντώνται συχνότερα σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Μάλιστα οι Brouillette και συνεργάτες¹²⁶ πρότειναν ότι η συνύπαρξη ροχαλητού, απνοιών και εργώδους αναπνοής στον ύπνο αποτελούν προγνωστικό παράγοντα για ύπαρξη ΣΑΑΥ.^{24, 56}

Τα παιδιά με ΑΔΑΥ παρουσιάζουν επίσης αυξημένη συχνότητα τριγμού των δοντιών, επεισοδίων περιστοματικής κυάνωσης και υπερβολικής εφίδρωσης πιθανώς λόγω του αυξημένου αναπνευστικού έργου υπό συνθήκες αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού.⁵⁶ Υπάρχει επίσης πληθώρα δεδομένων που αναφέρονται στην αυξημένη επίπτωση του ανήσυχου ύπνου^{12, 14, 18, 56} στα παιδιά με ΑΔΑΥ, όπως και εφιαλτών και παραϋπνιών.^{15, 116, 127} Τελευταία, οι Rembold και Surratt¹²⁸ περιέγραψαν υψίσυχνους εισπνευστικούς ήχους παραγόμενους από τα παιδιά αυτά στον ύπνο των οποίων η συχνότητα είναι ανάλογη της βαρύτητας της ΑΔΑΥ.

2. Ημερήσια συμπτώματα:

Η χρόνια ή εμμένουσα ρινική συμφόρηση ή ρινίτιδα είναι πλέον γνωστό ότι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ροχαλητού^{23, 35, 55, 129, 130} και πιθανώς η ρινική απόφραξη είναι η αιτία που τα παιδιά με ΑΔΑΥ αναπνέουν με το στόμα ανοικτό

κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι Carroll και συνεργάτες²⁴ αναφέρουν ότι η στοματική αναπνοή αφορά στο 85% και το 61% των παιδιών με ΣΑΑΥ και πρωτοπαθές ροχαλητό αντίστοιχα και ότι μάλιστα αυτή η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η χρόνια φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου ενίοτε στο πλαίσιο αλλεργικής ρινίτιδας παίζει ρόλο στην υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού¹³¹, ειδικά στα παιδιά του φαινοτύπου I κατά Dayyat¹, μηχανισμός που επίσης εξηγεί τη στοματική αναπνοή στα παιδιά με ΣΑΑΥ.

Αρκετά δεδομένα από παλαιότερες μελέτες υποστηρίζουν την παρουσία αυξημένου επιπολασμού υπνηλίας ή κόπωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας ως συνέπειες του κατακερματισμού του ύπνου από συχνές αναπνευστικές αφυπνίσεις,^{23, 56, 132-134}. Οι διαταραχές αυτές σύμφωνα με τους Chervin και συνεργάτες βελτιώνονται μετά την αδενοτομή/ αμυγδαλεκτομή.¹³⁵ Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ημερήσια υπνηλία δεν αφορά το σύνολο των παιδιών με ΑΔΑΥ. Έτσι, ειδικά τα παχύσαρκα παιδιά παρουσιάζουν συχνές αναπνευστικές αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου κατ'αναλογία με τους ενήλικες, σε αντίθεση με τον πληθυσμό με ΑΔΑΥ τύπου I όπου η αρχιτεκτονική του ύπνου φαίνεται να διατηρείται εξαιτίας χαμηλότερου ουδού αφύπνισης, επικράτησης του αποφρακτικού υπεραερισμού και απουσίας απνοιών.^{24, 29, 136} Είναι επίσης πιθανό ότι τα παιδιά με ΑΔΑΥ I όντας μικρότερα σε ηλικία αναπληρώνουν το χαμένο νυχτερινό ύπνο με διαστήματα ύπνου κατά την ημέρα ώστε τελικά να μην εμφανίζουν υπνηλία¹³⁴ ενώ επιπλέον παρουσιάζουν λιγότερα επεισόδια άπνοιας/ υπόπνοιας ή σοβαρού αποκορεσμού.¹³⁶

Η επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ άσθματος και ΑΔΑΥ αποτελεί επιπρόσθετη εξήγηση του φαινομένου της ημερήσιας υπνηλίας στα παιδιά αυτά. Το συνυπάρχον άσθμα, με τη νυχτερινή παρόξυνση των συμπτωμάτων του ευθύνεται για

τον κατακερματισμό του ύπνου προκαλώντας υπνηλία και κόπωση κατά την ημέρα.^{137, 138}

3. Απώτερες επιπλοκές:

i. Καθυστέρηση σωματικής αύξησης:

Η ΑΔΑΥ έχει στο παρελθόν ενοχοποιηθεί για την καθυστέρηση της σωματικής αύξησης στα παιδιά αυτά^{30, 139, 140} ενδεχομένως λόγω ελαττωμένης όρεξης, δυσφαγίας εξαιτίας της διόγκωσης του φαρυγγικού λεμφικού ιστού και αυξημένης ενεργειακής κατανάλωσης λόγω του αυξημένου αναπνευστικού έργου. Επίσης έχει διαπιστωθεί και διαταραχή έκκρισης της αυξητικής ορμόνης καθώς και των διαμεσολαβητών της δράσης της, διαταραχές που αποκαθίστανται μετά την αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή με παράλληλη ανάκτηση του υπολειπόμενου βάρους.^{141, 142} Σύμφωνα όμως με τα πρόσφατα δεδομένα, η τάση που κυριαρχεί σήμερα είναι τα παιδιά με ΑΔΑΥ να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Οι Dayyat και συνεργάτες αναφέρουν ότι ενώ στις αρχές της δεκαετίας '90 < 15% των παιδιών με ΑΔΑΥ ήταν παχύσαρκα, κατά τα μέσα της δεκαετίας 2000 το ποσοστό αυτό ήταν > 50%.¹ Η εξήγηση του φαινομένου αυτού μπορεί να έγκειται στο ότι τα τελευταία χρόνια τα παιδιά καταναλώνουν τροφές με υψηλό θερμιδικό περιεχόμενο αλλά διατροφικά πτωχές σε ποιότητα. Η ίδια η ΑΔΑΥ μέσω μηχανισμών αντίστασης στην ινσουλίνη,¹⁴³ ελαττωμένης έκκρισης αυξητικής ορμόνης με λιπολυτική δράση και περιορισμού της φυσικής δραστηριότητας λόγω υπνηλίας προάγει την αύξηση βάρους.¹⁴⁴

ii. Νευροαναπτυξιακές επιπλοκές:

Οι επανειλημμένες ηλεκτροεγκεφαλογραφικά διαπιστωμένες αφυπνίσεις και η διαλείπουσα υποξία φαίνεται ότι συντελούν στην αυξημένη νευροαναπτυξιακή

νοσηρότητα στην ΑΔΑΥ.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η εξάλειψη του ύπνου βραδέων κυμάτων θεωρείται ότι επηρεάζει εκλεκτικά τον προμετωπιαίο φλοιό εξηγώντας έτσι την έλλειψη προσοχής, τη συναισθηματική αστάθεια, τις διαταραχές συμπεριφοράς (υπερκινητικότητα, επιθετικότητα, παρορμητισμός) και τη γνωσιακή δυσλειτουργία στα παιδιά με ΑΔΑΥ.¹⁴⁷ Φαίνεται ότι οι παραπάνω διαταραχές αφορούν κυρίως τα παιδιά με ΑΔΑΥ τύπου I και ότι αποτελούν το αντίστοιχο της ημερήσιας υπνηλίας των παχύσαρκων με ΑΔΑΥ παιδιών αφού τα μικρότερα σε ηλικία παιδιά είναι πιθανότερο να εκφράζουν την υπνηλία περισσότερο με τη συμπεριφορά τους παρά λεκτικά.¹⁴⁹ Έχει προταθεί ότι η διαταραχή της λειτουργίας του υποκάμπου και του προμετωπιαίου φλοιού συμβαίνει λόγω των συνθηκών συστηματικής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στην ΑΔΑΥ.¹⁵⁰

Αντιστρόφως, συμπτώματα ΑΔΑΥ αναφέρονται πολύ συχνά σε παιδιά με έλλειψη προσοχής, προβλήματα συμπεριφοράς, πτωχή σχολική επίδοση καθώς και με σύνδρομο υπερκινητικότητας και ελλειμματικής προσοχής.^{149, 151} Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ΑΔΑΥ και νευροαναπτυξιακών προβλημάτων υπογραμμίζεται περαιτέρω από τη βελτίωση των διαταραχών συμπεριφοράς και της γνωσιακής δυσλειτουργίας μετά την αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή. Πλήθος μελετών αναφέρουν σημαντική βελτίωση της διάθεσης, της συμπεριφοράς και της προσοχής μετά τη θεραπεία ώστε σε κάποιες από αυτές τελικώς η νευροαναπτυξιακή λειτουργία των παιδιών με ΑΔΑΥ μετά τη χειρουργική διόρθωσή της να μη διαφέρει από εκείνη των υγιών μάρτυρων.^{135, 152-157}

Είναι σημαντικό όμως να σημειωθεί ότι τόσο η συχνότητα γνωσιακής δυσλειτουργίας και προβλημάτων συμπεριφοράς δε σχετίζεται ποσοτικά με το βαθμό υποξίας ή τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ. Από ανασκόπηση των Bass και συνεργατών προκύπτει ότι δυσμενής ανάπτυξη παρατηρείται ακόμα και με κορεσμούς

οξυαιμοσφαιρίνης οριακά χαμηλότερους από τους αναμενόμενους για την κάθε ηλικία.¹⁵⁸ Επιπλέον οι Melendres και συνεργάτες έδειξαν ότι η παρουσία συμπτωμάτων υπερκινητικότητας σε παιδιά με ΑΔΑΥ ήταν ανεξάρτητη του δείκτη άπνοιας/ υπόπνοιας στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.¹³⁴ Επίσης οι Friedman και συνεργάτες¹⁵⁷ διαπίστωσαν ότι η βαρύτητα του ΣΑΑΥ δε σχετιζόταν με το βαθμό γνωσιακής δυσλειτουργίας. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ακόμα και τα παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό που είναι η ηπιότερη μορφή ΑΔΑΥ έχουν αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Ομοίως, η συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης των αναπνευστικών παραμέτρων από την πολυκαταγραφική μελέτη και της γνωσιακής λειτουργίας και συμπεριφοράς είναι μάλλον πτωχή.^{135, 157, 159} Ενδεχομένως απαιτούνται πιο ευαίσθητοι δείκτες για την ανίχνευση λεπτών διαταραχών αρχιτεκτονικής του ύπνου που μπορεί να ευθύνονται για τη νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία των παιδιών με ΑΔΑΥ. Είναι πιθανό επίσης ότι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες ή ακόμα και συννοσηρές καταστάσεις καθορίζουν υποομάδες παιδιών με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη επιπλοκών.¹⁴⁹

iii. Καρδιαγγειακές επιπλοκές:

Το ΣΑΑΥ έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ενήλικες εξαιτίας αύξησης της συχνότητας της υπέρτασης, της μυοκαρδιακής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και του μεταβολικού συνδρόμου.^{160, 161} Ενδεχομένως οι ίδιοι παθογενετικοί μηχανισμοί διαμορφώνουν δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ ήδη από την παιδική/ εφηβική ηλικία.¹⁶²

Η επίδραση της παιδιατρικής ΑΔΑΥ στην αρτηριακή πίεση έχει απασχολήσει αρκετούς ερευνητές ωστόσο συχνά με αντικρουόμενα αποτελέσματα.¹⁶²⁻¹⁷¹ Από τη μελέτη TuCASA που αφορά σε 239 καυκάσιας και ισπανικής καταγωγής παιδιά

προέκυψε ότι η συστολική και διαστολική υπέρταση σχετίζονταν με τη συχνότητα απνοιών και υποπνοιών με συνοδό αποκορεσμό.¹⁶² Οι Li και συνεργάτες σε μελέτη 306 παιδιών βρήκαν ότι ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΑΑΥ είχαν περίπου 4 και 3 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερο κίνδυνο για νυχτερινή υπέρταση και οριακά αυξημένο κίνδυνο για ημερήσια υπέρταση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.¹⁶⁹ Οι Leung και συνεργάτες διαπίστωσαν επίσης αυξημένο επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης σε παιδιά με ΣΑΑΥ και δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας >5 επεισόδια/ώρα σε σχέση με εκείνα με δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας ≤5 επεισόδια/ώρα και παρατήρησαν ότι υπερείχε η διαστολική υπέρταση η οποία είναι συνήθως δευτεροπαθής στα παιδιά και επομένως οφείλεται στο ΣΑΑΥ.¹⁶⁶

Ωστόσο, τα παιδιά με ΑΔΑΥ ακόμα και πριν την ανάπτυξη υπέρτασης εμφανίζουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης σε σχέση με ομάδες ελέγχου υγιών παιδιών^{163, 164, 166, 167, 170} ή ακόμα και διαταραχές τη ρύθμισής της υπό τη μορφή υψηλότερης πρωινής αιχμής.¹⁶⁸ Σημαντική είναι η συσχέτιση μεταξύ διαστολικής πίεσης και ΑΔΑΥ η οποία αναφέρεται από αρκετούς ερευνητές^{163, 168} και η οποία επιβεβαιώνεται από μελέτες που καταδεικνύουν την ελάττωση των τιμών της μετά τη χειρουργική διόρθωση της ΑΔΑΥ.^{168, 172} Έχει βρεθεί επίσης ότι στα παιδιά με ΣΑΑΥ οι υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης σχετίζονται γραμμικά με τη συχνότητα των αποκορεσμών της οξυαιμοσφαιρίνης και το δείκτη απνοιών/ υποπνοιών.^{162, 163, 166, 168-170}

Έχει προταθεί ότι η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία (όπως αποτυπώνεται στο δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας ή το δείκτη αποκορεσμού οξυαιμοσφαιρίνης) καθώς και οι συχνές μικροαφυπνίσεις πυροδοτούν αυξημένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής αγγειακής

αντίστασης.^{173, 174} Η δυσλειτουργία του αυτονόμου νευρικού συστήματος στα παιδιά με ΑΔΑΥ τεκμηριώνεται από τη χαμηλότερη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας,^{175, 176} την υψηλότερη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης,¹⁶⁴ την ελαττωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης,¹⁷⁷ την ελαττωμένη διατασιμότητα των αγγείων¹⁶⁷ καθώς και τα υψηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών στα ούρα τους.¹⁷⁸ Η διαταραχή της καρδιαγγειακής μεταβλητότητας στους ενήλικες θεωρείται παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁷⁹ Έτσι, οι Amin και συνεργάτες απέδειξαν ότι η ομάδα παιδιών με ΣΑΑΥ είχαν μεγαλύτερη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με εκείνη με πρωτοπαθές ροχαλητό. Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης ήταν ανάλογη της βαρύτητας και συχνότητας των υποξικών/ απνοϊκών επεισοδίων και της συχνότητας των αφυπνίσεων και πρότειναν ότι το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με την απουσία της φυσιολογικής νυχτερινής ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά με ΣΑΑΥ σχετίζεται με δυσμενή καρδιαγγειακή έκβαση.¹⁶⁴ Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε από τους McConnell και συνεργάτες που απέδειξαν ότι η υψηλότερη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης των παιδιών με ΣΑΑΥ ήταν προγνωστικός παράγοντας υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.¹⁷⁷

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η σχέση μεταξύ ΑΔΑΥ και αρτηριακής πίεσης είναι μάλλον δοσοεξαρτώμενη έτσι ώστε παιδιά με ελαφρύτερη διαταραχή να εμφανίζουν μικρότερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Όμως η μελέτη των Kwok και συνεργατών υποστηρίζει ότι και η ηπιότερη μορφή ΑΔΑΥ δηλαδή το πρωτοπαθές ροχαλητό τελικά δεν είναι τόσο αθώα σε ότι αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο προδιαθέτοντας τα παιδιά αυτά στην ανάπτυξη υπέρτασης.¹⁶⁷

Οι προαναφερθείσες επιδράσεις της ΑΔΑΥ στην αρτηριακή πίεση και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις είναι βασικοί μηχανισμοί που εξηγούν τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής, μάζας και λειτουργίας του μυοκαρδίου στα παιδιά αυτά. Σε δύο τουλάχιστον μελέτες οι τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου ή κατά την 24ωρη καταγραφή της σχετίζονται θετικά με το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας στα παιδιά με ΑΔΑΥ.^{168, 177} Θεωρείται δηλαδή ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι απότοκο του αυξημένου μεταφορτίου και η ανίχνευσή της θέτει το άτομο σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η παρουσία αυξημένου μεταφορτίου στο κοιλιακό μυοκάρδιο τεκμηριώνεται και από τα υψηλότερα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και της αμινοξυτελικής προορμόνης του (NT- proBNP) στο αίμα παιδιών με ΣΑΑΥ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, ως δεικτών κοιλιακού strain. Οι δείκτες αυτοί αποκαθίστανται σε επίπεδα ανάλογα των υγιών μαρτύρων μετά την αδενοειδεκτομή/ αμυγδαλεκτομή.^{180,}
¹⁸¹ Όμως, η αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν αρκεί για να ερμηνεύσει τις υποκλινικές επιδράσεις της ΑΔΑΥ στη μορφολογία και λειτουργία του μυοκαρδίου αυτών των παιδιών καθώς σε μερικές μελέτες η επηρεασμένη διαστολική λειτουργία και ανώμαλη γεωμετρία της αριστεράς κοιλίας ήταν ανεξάρτητη της αρτηριακής πίεσης.^{182, 183}

Η συσχέτιση μεταξύ ΑΔΑΥ και κυρίως των δεικτών της διαλείπουσας υποξαιμίας και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας παραμένει ακόμα και μετά τη στατιστική διόρθωση για την παρουσία παχυσαρκίας ή και υψηλότερων τιμών αρτηριακής πίεσης.¹⁸³ Είναι λοιπόν πιθανό ότι η διαλείπουσα υποξαιμία μέσω ενεργοποίησης αλυσίδας φλεγμονωδών μηχανισμών και της απελευθέρωσης κυττοκινών και κατεχολαμινών προάγει την μυοκαρδιακή υπερτροφία εξηγώντας εν

μέρει τη διαστολική δυσλειτουργία.¹⁸² Έχει προταθεί ότι η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού με τις συνοδές υψηλές αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, αυξάνει το προφορτίο της δεξιάς κοιλίας παρεκτοπίζοντας το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς το ελεύθερο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας ώστε να παρεμποδίζεται η διαστολική της πλήρωση. Ταυτόχρονα με το αυξημένο μεταφορτίο που δημιουργούν οι αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις και η περιφερική αγγειοσύσπαση ελαττώνεται ο όγκος παλμού. Από μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας διαφαίνεται ότι η διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας δεν αρκεί για να εξηγήσει τη διαπιστωμένη ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας σε παιδιά με ΑΔΑΥ αλλά ότι μηχανισμοί όπως η απευαισθητοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων εξαιτίας συνεχούς συμπαθητικοτονίας ευθύνονται πρωτίστως για τη συστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.¹⁸⁴

Συνοψίζοντας, παρά το γεγονός ότι οι σημερινές μας γνώσεις σχετικά με την επίδραση της ΑΔΑΥ στη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι έμμεσες και βασίζονται σε βραχυπρόθεσμες υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες, δεδομένα από μεγάλες κοορτές ενηλίκων όπως η μελέτη Framingham οδηγούν στο να συμπεράσασα ότι τα ευρήματα υπερτροφίας ή δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας στα παιδιά με ΑΔΑΥ είναι προάγγελοι καρδιαγγειακής νοσηρότητας.¹⁸⁵

Η συσχέτιση της ΑΔΑΥ με την πνευμονική υπέρταση και την πνευμονική καρδιά είναι γνωστή από παλαιότερες μελέτες οι οποίες είναι είτε αναφορές μεμονωμένων περιστατικών είτε αφορούν μικρό αριθμό παιδιών με κλινικές, ακτινολογικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις πνευμονικής καρδιάς χωρίς σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και συχνά χωρίς διενέργεια πολυκαταγραφικής μελέτης για την επιβεβαίωση της ΑΔΑΥ. Οι Brouillette και συνεργάτες διαπίστωσαν σε

ομάδα 22 παιδιών με ΣΑΑΥ παρουσία πνευμονικής καρδιάς στο 55%, αλλά στο δείγμα τους περιλαμβάνονταν και παιδιά με γενετικά σύνδρομα και συγγενείς καρδιοπάθειες.³⁰ Ομοίως, σε μελέτη 16 παιδιών με κάποιου βαθμού ΑΔΑΥ βρέθηκε ότι το 68% έπασχε από πνευμονική καρδιά αλλά η σημασία του ευρήματος αυτού υποβαθμίζεται από τη συνύπαρξη γενετικών συνδρόμων.¹⁸⁶ Τα δεδομένα από μελέτες σε παιδιά χωρίς συμπαρομαρτούντα νοσήματα είναι αντικρουόμενα ώστε να μην υπάρχει σαφής εικόνα της επίπτωσης της πνευμονικής υπέρτασης στην ΑΔΑΥ. Πρόσφατα, οι Attia και συνεργάτες με τη μελέτη 42 παιδιών με πολυκαταγραφικά επιβεβαιωμένο ΣΑΑΥ σχετιζόμενο με υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών και 45 υγιών μαρτύρων διαπίστωσαν υψηλότερες συστολικές και μέσες πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις και πνευμονικές αρτηριακές αντιστάσεις καθώς και μεγαλύτερη τελοδιαστολική διάμετρο της δεξιάς κοιλίας στην ομάδα των ασθενών και μάλιστα οι διαφορές αυτές εξαλείφθηκαν μετά την αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή.¹⁸⁷ Η αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή έχουν ευεργετικές συνέπειες στην πνευμονική αρτηριακή πίεση και τη συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας καθώς με τη διόρθωση του ΣΑΑΥ καταργούνται τα υποξικά και υπερκαπνικά ερεθίσματα που προκαλούν αγγειοσύσπαση στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο.^{186, 188, 189} Παρ' όλα αυτά δεν είναι γνωστό κατά πόσο το ΣΑΑΥ που παραμένει αθεράπευτο για μακρό διάστημα καταλείπει κάποιου βαθμού μόνιμη αναδιαμόρφωση του πνευμονικού αγγειακού δικτύου.

iv. Μεταβολικές επιπλοκές:

Στους ενήλικες το ΣΑΑΥ αποτελεί τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου.^{190, 191} Τα αντίστοιχα δεδομένα στα παιδιά όμως είναι λιγότερα και συχνά αντικρουόμενα. Η έλλειψη ομοφωνίας για τον ορισμό

του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά δυσχεραίνει την τεκμηρίωση της μεταξύ τους επιδημιολογικής συσχέτισης.

Έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την παιδική ηλικία αποτελούν τους βασικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για τη μετέπειτα εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου.¹⁹² Επιπλέον η συσχέτιση μεταξύ ΑΔΑΥ και αυξημένου σωματικού βάρους αποτελεί σημαντικό συγχυτικό παράγοντα κατά τη διενέργεια πολυπαραγοντικών αναλύσεων για τη διερεύνηση της σχέσης ΑΔΑΥ και μεταβολικού συνδρόμου. Από τη μελέτη των de la Eva και συνεργατών σε παχύσαρκα παιδιά προέκυψε ότι η βαρύτητα του ΣΑΑΥ τους εκφραζόμενη από το λογάριθμο του αριθμού των απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα σχετιζόταν θετικά με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ανεξάρτητα του δείκτη μάζας σώματος.¹⁴³ Φαίνεται ότι η υποξία και η αποστέρηση ύπνου συμβάλλουν στη δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη.^{193, 194}

Παρά τα ευρήματα των de la Eva και συνεργατών από μετέπειτα μελέτες φάνηκε ότι ο βαθμός αντίστασης στην ινσουλίνη και το λιπιδικό προφίλ καθορίζονται κυρίως από την παχυσαρκία ενώ η ΑΔΑΥ ουσιαστικά αυξάνει την υπάρχουσα προδιάθεση του παχύσαρκου παιδιού για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου. Οι Gozal και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη των παχύσαρκων παιδιών διέφερε ανάλογα με την παρουσία ή μη ΣΑΑΥ ενώ στα μη παχύσαρκα η παρουσία ΣΑΑΥ δεν την επηρέαζε.¹⁹⁵ Μάλιστα, μετά την αδενοτομή και αμυγδαλεκτομή, η βελτίωση στα επίπεδα ινσουλίνης ήταν ανάλογη της βελτίωσης του δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας μόνο στα παχύσαρκα παιδιά.

Στην ίδια μελέτη των Gozal και συνεργατών τόσο τα παχύσαρκα όσο και τα μη παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα LDL και

απολιποπρωτεΐνης Β και ελαττωμένα επίπεδα HDL συγκρινόμενα με τα παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ και αυτές οι διαφορές αποκαταστάθηκαν μετά την αμυγδαλεκτομή και αδενотоμή. Το εύρημα αυτό ήταν διαφορετικό σε μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στην οποία διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της HDL ήταν αντιστρόφως ανάλογα της βαρύτητας της ΑΔΑΥ μόνο στα μη παχύσαρκα παιδιά, ενώ αντίθετα στα παχύσαρκα παιδιά τα επίπεδα HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων δεν εξαρτώνταν από τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ.¹⁹⁶

Πρόσφατα προτάθηκε ως επιπλέον συγχυτικός παράγοντας της σχέσης ΑΔΑΥ και αντίστασης στην ινσουλίνη η εφηβεία. Οι Kelly και συνεργάτες βρήκαν ότι σε παχύσαρκους εφήβους η παρουσία ΣΑΑΥ σχετιζόταν με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη τονίζοντας έτσι το αθροιστικό αποτέλεσμα της εφηβείας και της παχυσαρκίας στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου.¹⁹⁷

Οι μηχανισμοί οι οποίοι μεσολαβούν για την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου σε έδαφος ΑΔΑΥ στα παιδιά φαίνεται να σχετίζονται με την αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η συμπαθητικοτονία ενοχοποιείται για τα χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης και την αντοχή στη λεπτίνη χωρίς όμως να μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή της παχυσαρκίας στην τροποποίηση του επιπέδου των αδιποκινών.^{197, 198}

Η διαταραχή του επιπέδου των αδιποκινών μέσω της προαγωγής της αντίστασης στην ινσουλίνη και της συστηματικής φλεγμονής αποτελεί πρόδρομο στάδιο αθηροσκληρωτικών αλλαγών.¹⁹⁹ Επιπλέον το ΣΑΑΥ μέσω της διαλείπουσας υποξαιμίας και του κατακερματισμού του ύπνου που προκαλεί, ευνοεί την έκκριση προφλεγμονωδών κυττοκινών,²⁰⁰ πρωτεϊνών οξειάς φάσης²⁰¹⁻²⁰³ και μορίων

προσκόλλησης του ενδοθηλίου.²⁰⁴ Η σημασία αυτών των μεταβολικών διαταραχών αντανακλάται στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου παιδιών με ΣΑΑΥ.²⁰⁵

v. Νυχτερινή ενούρηση:

Η μονοσυμπτωματική νυχτερινή ενούρηση πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής έχει συσχετιστεί με την ΑΔΑΥ σε σημαντικό αριθμό μελετών. Η επίπτωση της νυχτερινής ενούρησης στα παιδιά με ΑΔΑΥ ποικίλλει από 7- 47% σύμφωνα με διάφορους ερευνητές.²⁰⁶⁻²¹⁰ Στην πλειοψηφία τους αυτές οι μελέτες αφορούσαν δείγματα παιδιών που είχαν παραπεμφθεί σε κέντρα μελέτης ύπνου και με ιστορικό ύποπτο για παρουσία ΑΔΑΥ ενώ δεν περιελάμβαναν σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Σε άλλες περιπτώσεις η διάγνωση της ΑΔΑΥ είχε τεθεί μόνο μέσω του ιστορικού με βάση σταθμισμένα ερωτηματολόγια.^{209, 211} Πρόσφατα, από μελέτες παιδιών του γενικού πληθυσμού διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση νυχτερινής ενούρησης στα παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό συγκριτικά με παιδιά χωρίς ροχαλητό.^{56, 206, 210} Παιδιά με νυχτερινή ενούρηση έχουν υψηλότερη βαθμολογία σε ερωτηματολόγια ανίχνευσης διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε σχέση με εκείνα χωρίς ενούρηση.²¹² Αντίθετα τα δεδομένα από έρευνες που βασίστηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι αντιφατικά. Ενώ οι Barone και συνεργάτες προτείνουν ότι κάθε παιδί υπέρβαρο και με νυχτερινή ενούρηση πρέπει να ελέγχεται για ΣΑΑΥ, οι Su και συνεργάτες δεν κατάφεραν να αποδείξουν την ύπαρξη σταθερής συσχέτισης μεταξύ νυχτερινής ενούρησης και ΑΔΑΥ.²¹³ Η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ ΑΔΑΥ και νυχτερινής ενούρησης φαίνεται ότι εδραιώνεται από την καθολική σχεδόν ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών ως προς την ίαση ή έστω βελτίωση της ενούρησης μετά τη θεραπεία της ΑΔΑΥ είτε χειρουργική^{207, 208, 214, 215} είτε συντηρητική με ρινικά κορτικοστεροειδή.²¹⁶

Η απουσία επίδρασης της βαρύτητας της ΑΔΑΥ στη συχνότητα της νυκτερινής ενούρησης μπορεί να βοηθήσει στη διαλεύκανση των παθογενετικών μηχανισμών που μεσολαβούν σε αυτή τη σχέση.^{209, 210} Στη μελέτη των Sans Cardeñila και συνεργατών φάνηκε ότι ενώ παιδιά με ενούρηση και ΣΑΑΥ είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου σε σχέση με τα μη ενουρητικά και η βαρύτητα της ΑΔΑΥ δεν επηρέαζε τη συχνότητα της νυκτερινής ενούρησης.²¹⁰ Τα αυξημένα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου πιθανόν οφείλονται στη διάταση των καρδιακών τοιχωμάτων λόγω της αυξημένης φλεβικής επιστροφής κατά τις απότομες μεταβολές της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης και προάγουν τη διούρηση και νατριούρηση κατά τη διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα νυκτερινή πολυουρία. Εκτός από τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων, έχει προταθεί ότι τα παιδιά με νυκτερινή ενούρηση έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης ώστε να μη μπορούν να αναστείλουν τις νυκτερινές συσπάσεις της ουροδόχου κύστης. Η ελαττωμένη τους ικανότητα για αφύπνιση πιθανώς επιδεινώνεται από τον κατακερματισμό του ύπνου στην ΑΔΑΥ και αυτό προάγει την ενούρηση.²¹⁰

ΚΟΙΝΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ

Ροχαλητό, δυσκολία στην αναπνοή στον ύπνο, ανήσυχος ύπνος και συχνές αφυπνίσεις, εφίδρωση, νυχτερινοί τρόμοι, ενούρηση, παύσεις της αναπνοής αναφερόμενες από τους γονείς, στοματική αναπνοή και μειωμένη ροή αέρα από τη μύτη, χρόνια ρινόρροια, συχνές ιατρικές επισκέψεις για αναπνευστικά συμπτώματα, οπίσθια θέση κάτω γνάθου, πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά

| | Τύπος I | Τύπος II |
|--|---------|----------|
| Ημερήσια υπνηλία | + | ++++ |
| Πρόσληψη βάρους | - | ++ |
| Υπερκινητικότητα | ++++ | -/+ |
| Κεντρική παχυσαρκία | -/+ | +++ |
| Αυξημένη περίμετρος τραχήλου | -/+ | +++ |
| Διόγκωση αμυγδαλών/ Αδενοειδείς εκβλαστήσεις | ++++ | ++ |
| Κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση | + | +++ |
| Κοινωνική απόσυρση | + | +++ |
| Υπερτροφία αριστερής κοιλίας | ++ | ++++ |
| Συστηματική υπέρταση | + | ++++ |
| Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες | +++ | -/+ |
| Αντίσταση στην ινσουλίνη | - | ++++ |
| Δυσλιπιδαιμία | + | ++++ |
| Αυξημένη CRP | ++ | ++++ |
| Αυξημένα ηπατικά ένζυμα | - | ++ |

-: χωρίς

+ σπάνια έως ++++ πολύ συχνά

Πίνακας 2. Κλινική εικόνα παιδικής ΑΔΑΥ τύπου I και II

Dayyat E., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two

Distinct Disease Entities? Sleep Med Clin. 2007;2(3):433-444

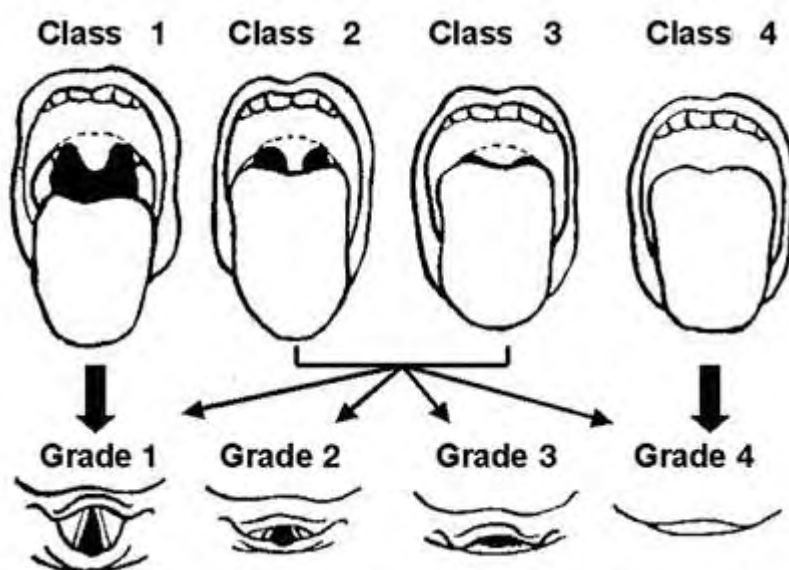
A.6 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Τα διαγνωστικά μέσα που έχουν αναπτυχθεί για τη διάγνωση της ΑΔΑΥ στοχεύουν αφενός στην πρόωμη ανίχνευση εκείνων των παιδιών με πιθανή διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο και κατόπιν στην επιβεβαίωση των ύποπτων περιπτώσεων μετά από περαιτέρω εξειδικευμένη διερεύνηση ώστε να υποβληθούν στην κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση. Στα διαγνωστικά εργαλεία περιλαμβάνονται το ιστορικό και η φυσική εξέταση, ο ακτινολογικός έλεγχος, η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου, η ηχογράφηση και βιντεοσκόπηση του ύπνου, η παλμική οξυμετρία, η πολυκαταγραφική μελέτη σύντομου μεσημβρινού ύπνου και η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι.

i. Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η αρχική προσέγγιση ενός παιδιού για πιθανή ΑΔΑΥ περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού από τους γονείς σχετικά με την ύπαρξη νυχτερινών ή ημερήσιων συμπτωμάτων συσχετιζόμενων με την ΑΔΑΥ (βλ. προηγούμενη ενότητα) καθώς και την αναζήτηση προδιαθεσικών παραγόντων από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό όπως ατοπία και υποτροπιάζουσες ωτίτιδες, ιστορικό έκθεσης σε καπνό τσιγάρου και οικογενειακό ιστορικό ροχαλητού. Κατά την αντικειμενική εξέταση εκτιμώνται οι σωματομετρικές παράμετροι του παιδιού, γίνεται ωτορινολαρυγγολογική εκτίμηση που θα περιλαμβάνει την αξιολόγηση του μεγέθους των αμυγδαλών, την εκτίμηση της βατότητας της ρινός (στοματική αναπνοή, έρρινη ομιλία), τη διαπίστωση θολωτής σκληρής ή επιμηκυμένης μαλθακής υπερώας και μεγάλης γλώσσας. Επίσης βαθμολογείται η βατότητα του στοματοφάρυγγα με την κλίμακα Mallampati (Εικόνα 1) και αναζητούνται τυχόν ορθοδοντικές ανωμαλίες και κακή σύγκλιση των δοντιών εξαιτίας υποπλασίας ή οπισθογναθίας της άνω ή της κάτω γνάθου. Επιπλέον, θα πρέπει να αναζητηθούν τυχόν επιπλοκές του ΣΑΑΥ που

συνήθως υποδηλώνουν μεγάλη διάρκεια ή βαρύτητα της ΑΔΑΥ όπως θώρακας των υποδηματοποιών, αρτηριακή υπέρταση και πνευμονική υπέρταση (έντονος δεύτερος καρδιακός τόνος). Με την αδρή νευρολογική εξέταση ελέγχονται οι εγκεφαλικές συζυγίες, ο μυϊκός τόνος και η μυϊκή ισχύς καθώς και η κινητική ανάπτυξη του παιδιού. Παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα ή εγκεφαλική παράλυση έχουν προδιάθεση για ΑΔΑΥ, ενώ παιδιά με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως όγκους του εγκεφαλικού στελέχους προβάλλουν με παρέσεις κρανιακών νευρών ή νυχτερινό σιγμό που συγγέεται με ροχαλητό. Η αξιολόγηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης του παιδιού και η αναζήτηση προβλημάτων έλλειψης προσοχής, υπερκινητικότητας και κακής σχολικής επίδοσης μπορεί να γίνει με σταθμισμένες κλίμακες όπως η κλίμακα Connor.



Εικόνα 1. Κλίμακα Mallampati. Βαθμός 1: πλήρως ορατές αμυγδαλές, σταφυλή και μαλθακή υπερώα. Βαθμός 2: ορατές σκληρή και μαλθακή υπερώα, άνω πόλος αμυγδαλών και σταφυλή. Βαθμός 3: ορατές σκληρή και μαλθακή υπερώα και βάση σταφυλής. Βαθμός 4: ορατή μόνο η σκληρή υπερώα.

Από την εποχή της μελέτης των Brouillette και συνεργατών¹²⁶ το ερώτημα που απασχολεί τη βιβλιογραφία είναι κατά πόσο οι πληροφορίες που προκύπτουν από

το ιστορικό και τη φυσική εξέταση μπορούν να διακρίνουν τα παιδιά που δεν έχουν ΑΔΑΥ και δεν χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης από εκείνα με ΑΔΑΥ τα οποία τελικά θα παραπεμφθούν για μελέτη ύπνου και ενδεχομένως αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή. Οι Brouillette και συνεργάτες προσπάθησαν με βάση 3 στοιχεία από το ιστορικό (δυσχέρεια στην αναπνοή στον ύπνο, παρουσία άπνοιας και ροχαλητού) να αναπτύξουν μια βαθμολογική κλίμακα που θα ξεχώριζε τα παιδιά με ΣΑΑΥ (βαθμολογία >3,5), εκείνα χωρίς ΣΑΑΥ (βαθμολογία <-1) και την ενδιάμεση ομάδα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με πολυκαταγραφική μελέτη (βαθμολογία -1 έως 3,5). Ωστόσο, στη μελέτη αυτή η ομάδα ελέγχου αφορούσε εξ'ολοκλήρου υγιή παιδιά χωρίς ροχαλητό γεγονός που είναι σε αντίθεση με την καθ'ημέρα πράξη όπου τα περισσότερα παιδιά που παραπέμπονται στα Κέντρα διαταραχών ύπνου έχουν κάποιο σύμπτωμα ύποπτο για ΑΔΑΥ. Σε μετέπειτα μελέτη που εξέτασε κατά πόσο ο δείκτης του Brouillette είναι αξιόπιστος στη διαφορική διάγνωση παιδιών με ροχαλητό βρέθηκε ότι με τη χρήση του τίθεται λανθασμένη διάγνωση τουλάχιστο στο ¼ των περιπτώσεων ακόμα και αν τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει περισσότερες παραμέτρους.²⁴ Η εξήγηση για το εύρημα αυτό έγκειται στο ότι τα συμπτώματα πρωτοπαθούς ροχαλητού, συνδρόμου απόφραξης ανώτερου αεραγωγού και κλασσικού ΣΑΑΥ αλληλοεπικαλύπτονται.^{6, 24}

Στην προσπάθεια να βρεθεί ο συνδυασμός εκείνος των κλινικών χαρακτηριστικών που θα ήταν ευαίσθητος και ειδικός για τη διάγνωση ΣΑΑΥ, οι Xu και συνεργάτες²¹¹ διαπίστωσαν ότι η παρουσία ακτινολογικά επιβεβαιωμένης στένωσης του ανώτερου αεραγωγού και στοματικής αναπνοής ή νυχτερινής ενούρησης είχε ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία για κλινικά σημαντικό ΣΑΑΥ (AHI>5) 90,3% και 78,6% αντίστοιχα ενώ με το συνδυασμό 6 κλινικών παραμέτρων (ακτινολογικά επιβεβαιωμένη στένωση του ανώτερου αεραγωγού,

στοματική αναπνοή, νυχτερινή ενούρηση, αναφερόμενη από τους γονείς άπνοια, βραχύς ύπνος κατά την ημέρα και διογκωμένες αμυγδαλές) τα ίδια μεγέθη ήταν 93,5% και 80% (Πίνακας 3). Κανένα από τα μελετώμενα σημεία ή συμπτώματα δεν ήταν ούτε αρκετά ευαίσθητο, ούτε η απουσία του απέκλειε με ασφάλεια τη διάγνωση του ΣΑΑΥ.

Ομοίως, από μελέτη 82 παιδιών που υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου λόγω συμπτωμάτων συμβατών με ΣΑΑΥ η θετική προγνωστική αξία του συνδυασμού ροχαλητού, άπνοιας, ημερήσιας υπνηλίας και στοματικής αναπνοής δεν ξεπερνούσε το 30%.²¹⁷

Το Παιδιατρικό Ερωτηματολόγιο Ύπνου των Chervin και συνεργατών περιείχε 3 ενότητες ερωτήσεων: η πρώτη αφορούσε το ροχαλητό, η δεύτερη την ημερήσια υπνηλία και η τρίτη τη συμπεριφορά. Οι ερωτήσεις της κάθε ενότητας αλλά και το ερωτηματολόγιο στο σύνολό του σχετίζονταν ισχυρά με την παρουσία ΣΑΑΥ, ωστόσο η εφαρμογή του συνιστάται μόνο για κλινικές μελέτες ως υποκατάστατο της πολυκαταγραφικής μελέτης όπου αυτή δεν είναι εφικτή και όχι για την καθ' ημέρα πράξη.

Η χρησιμότητα των ίδιων κλινικών παραμέτρων δηλαδή του ροχαλητού, της ημερήσιας υπνηλίας και των μαθησιακών δυσκολιών στην πρόβλεψη της ΑΔΑΥ αξιολογήθηκε και από τα δεδομένα της μελέτης TuCASA μετά από τη διεξαγωγή πολυκαταγραφικών μελετών στο σπίτι σε δείγμα 480 παιδιών και επαληθεύτηκε ότι αυξάνουν μεν 2-3 φορές την πιθανότητα διάγνωσης ΑΔΑΥ αλλά υστερούν σημαντικά σε ευαισθησία.²⁵

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Παιδιατρικής¹¹ αλλά και σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση 12 μελετών που αξιολόγησαν τη σημασία του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης στη διάγνωση

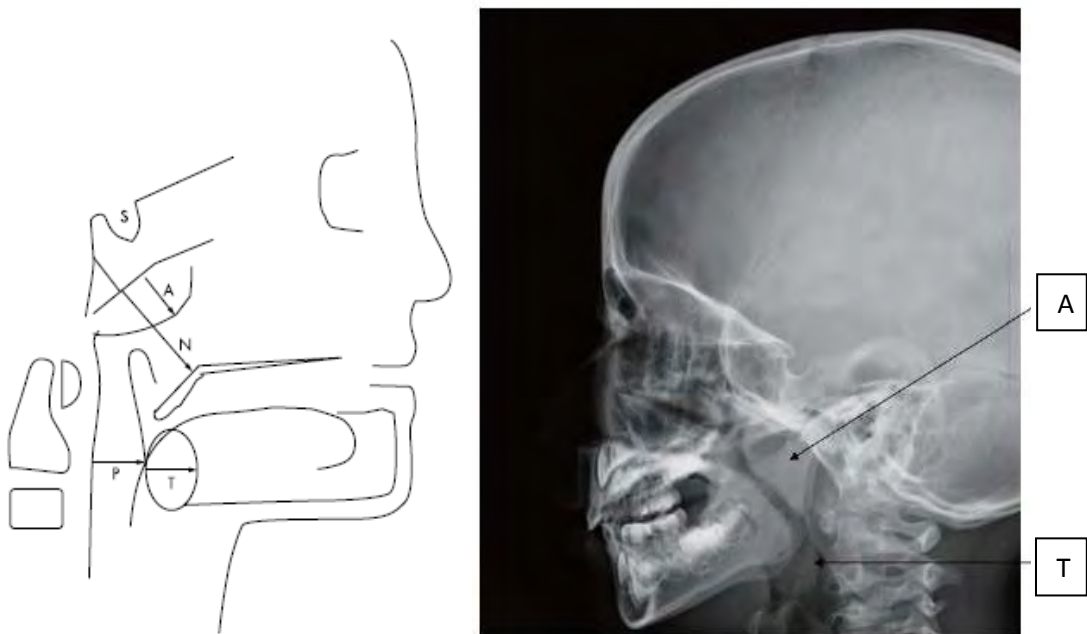
του ΣΑΑΥ²¹⁸, δεν υπάρχουν καθαρά κλινικά κριτήρια στα οποία μπορεί να βασίσει κανείς με ασφάλεια τη διάγνωση.

| ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | ΣΑΑΥ (n=31) % | ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΡΟΧΑΛΗΤΟ (n=19) % | P | ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ % | ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ % | PPV % | NPV % | OR (95% CI) ΔΙΑΦΟΡΑΣ |
|--|---------------|------------------------------|------|--------------|--------------|-------|-------|----------------------|
| ΙΣΤΟΡΙΚΟ | | | | | | | | |
| Ροχαλητό > 1 έτος | 77,4 | 73,7 | 0,76 | 77,4 | 26,3 | 63,2 | 41,7 | 1.22 (0.33–4.60) |
| Ροχαλητό > 3 νύχτες/εβδομάδα | 96,8 | 78,9 | 0,12 | 96,8 | 21,1 | 66,7 | 80 | 8 (0,82-78) |
| Ροχαλητό που ενοχλεί τρίτους | 67,7 | 42,1 | 0,14 | 67,7 | 57,9 | 72,4 | 52,4 | 2.88 (0.89–9.42) |
| Αναπνευστική δυσχέρεια | 22,6 | 5,3 | 0,22 | 22,6 | 94,7 | 87,5 | 42,9 | 5.25 (0.59–6.59) |
| Δυσκολία στην αναπνοή | 16,1 | 15,8 | 0,97 | 16,1 | 84,2 | 62,5 | 38,1 | 1.03 (0.22–4.89) |
| Εισολκές θώρακα | 22,6 | 5,3 | 0,22 | 22,6 | 94,7 | 87,5 | 42,9 | 5.25 (0.59–6.59) |
| Παράδοξη αναπνοή | 6,5 | 0 | 0,7 | 6,5 | 100 | 100 | 39,6 | 3.31 (0.15–2.68) |
| Κυάνωση | 0 | 0 | 1 | 0 | 100 | 0 | 38 | |
| Άπνοια | 35,5 | 5,3 | 0,02 | 35,5 | 94,7 | 91,7 | 47,4 | 9.90 (1.16–4.52) |
| Έντονη εφίδρωση | 25,8 | 36,8 | 0,61 | 25,8 | 63,2 | 53,3 | 34,3 | 0.60 (0.17–2.04) |
| Ανησυχία | 48,4 | 31,6 | 0,38 | 48,4 | 68,4 | 71,4 | 44,8 | 2.0 (0.61–6.72) |
| Νυχτερινή ενούρηση | 51,6 | 15,8 | 0,02 | 51,6 | 84,2 | 84,2 | 51,6 | 5.69 (1.37–3.55) |
| Ασυνήθιστες θέσεις ύπνου | 38,7 | 57,9 | 0,24 | 38,7 | 42,1 | 52,2 | 29,6 | 0.45 (0.14–1.47) |
| Πτωχή ποιότητα ύπνου | 12,9 | 26,3 | 0,27 | 12,9 | 73,7 | 44,4 | 34,1 | 0.41 (0.28–9.41) |
| Δυσκολία πρωινής αφύπνισης | 16,1 | 10,5 | 0,69 | 16,1 | 89,5 | 71,4 | 39,5 | 1.64 (0.28–9.41) |
| Πρωινή κεφαλαλγία | 6,5 | 15,8 | 0,36 | 6,5 | 84,2 | 40 | 35,6 | 3.16 (0.06–2.44) |
| Ημερήσια υπνηλία | 45,2 | 42,1 | 1 | 45,2 | 57,9 | 63,6 | 39,3 | 1.13 (0.36–3.58) |
| Διαταραχή συμπεριφοράς | 3,2 | 5,3 | 0,72 | 3,2 | 94,7 | 50 | 37,5 | 0.6 (0.04–10.2) |
| Πτωχή σχολική επίδοση | 35,5 | 26,3 | 0,55 | 35,5 | 73,7 | 68,8 | 41,2 | 1.54 (0.44–5.42) |
| Πρωινός ύπνος > 1ώρα ημερησίως | 38,7 | 21,1 | 0,28 | 38,7 | 78,9 | 75 | 44,1 | 2.37 (0.63–8.86) |
| Διαλείμματα ύπνου | 45,2 | 10,5 | 0,01 | 45,2 | 89,5 | 87,5 | 50 | 7.00 (1.38–5.63) |
| Ρινική απόφραξη/συμφόρηση | 67,7 | 68,4 | 0,96 | 67,7 | 31,6 | 61,8 | 37,5 | 0.97 (0.28–3.30) |
| Στοματική αναπνοή στον ύπνο | 67,7 | 57,9 | 0,69 | 67,7 | 42,1 | 65,6 | 44,4 | 1.53 (0.47–4.98) |
| Στοματική αναπνοή την ημέρα | 25,8 | 21,1 | 0,97 | 25,8 | 78,9 | 66,7 | 39,5 | 1.30 (0.33–5.11) |
| Συχνή κυναγή/ξηροστομία | 29 | 10,5 | 0,24 | 29 | 89,5 | 81,8 | 43,6 | 3.48 (0.66–8.25) |
| ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ | | | | | | | | |
| Παχυσαρκία (BMI>90η ΕΘ) | 38,4 | 31,6 | 0,77 | 38,4 | 68,4 | 66,7 | 39,4 | 1.37 (0.41–4.58) |
| Δύσμορφο προσωπείο | 19,4 | 10,5 | 0,48 | 19,4 | 89,5 | 75 | 39,5 | 2.04 (0.37–1.34) |
| Αδανοειδές προσωπείο | 9,7 | 0 | 0,43 | 9,7 | 100 | 100 | 39,6 | 4.79 (0.23–8.08) |
| Οίδημα ρινικής κόγχης | 51,6 | 52,6 | 0,77 | 51,6 | 47,4 | 61,5 | 36 | 0.96 (0.31–3.01) |
| Υποπλασία μέσου προσώπου | 16,1 | 0 | 0,43 | 16,1 | 100 | 100 | 41,3 | 8.09 (0.42–155) |
| Μικρογναθία/οπισθογναθία | 12,9 | 5,3 | 0,7 | 12,9 | 94,7 | 80 | 39,1 | 2.67 (0.28–5.85) |
| Ρινικοί πολύποδες | 0 | 5,3 | 0,8 | 0 | 94,7 | 0 | 36 | 0.20 (0.01–5.06) |
| Θολωτή υπερώα | 3,2 | 0 | 0,43 | 3,2 | 100 | 100 | 38 | 1.92 (0.07–9.55) |
| Παρατηρούμενη στοματική αναπνοή | 38,7 | 0 | 0 | 38,7 | 100 | 100 | 50 | 25.0 (1.38–452.66) |
| Μέγεθος αμυγδαλών= 3 | 48,4 | 15,8 | 0,03 | 48,4 | 84,2 | 83,3 | 48,5 | 5.00 (1.21–0.70) |
| ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ | | | | | | | | |
| | 80,6 | 42,1 | 0,01 | 80,6 | 57,9 | 75,8 | 64,7 | 5.73 (1.60–0.50) |

Πίνακας 3. Διαγνωστική ικανότητα στοιχείων ιστορικού, αντικειμενικής και ακτινολογικής εξέτασης
Xu Z., Cheuk D. K., Lee S. L. Clinical evaluation in predicting childhood obstructive sleep apnea. Chest. 2006;130(6):1765-1771

ii. Ακτινολογικός έλεγχος

Η συμμετοχή της υπερτροφίας των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων στην παθογένεια της ΑΔΑΥ επιβάλλει την ποσοτικοποίηση του μεγέθους τους σε κάθε παιδί ύποπτο για ΣΑΑΥ. Όμως η αξιολόγηση του μεγέθους των αμυγδαλών κατά την επισκόπηση του στοματοφάρυγγα με βάση την κλίμακα των Brodsky και συνεργατών²¹⁹ (από 0 έως 4 με βάση το ποσοστό της εγκάρσιας διαμέτρου του στοματοφάρυγγα) δεν μπορεί να προβλέψει με ασφάλεια τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ^{24, 25} πιθανώς λόγω του ότι κατά την επισκόπηση εκτιμάται μόνο ο άνω πόλος της αμυγδαλής.²²⁰ Επιπλέον, οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις δεν ελέγχονται από την απλή παιδιατρική εξέταση. Έτσι η πλάγια ακτινογραφία τραχήλου με την κεφαλή σε έκταση κατά τη λήψη αποτυπώνει τη σχέση του μεγέθους των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων με το εύρος του ανώτερου αεραγωγού (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Αριστερά: Σχηματική αναπαράσταση μετρήσεων πλάγιας ακτινογραφίας τραχήλου. Δεξιά: Πλάγια ακτινογραφία ρινοφάρυγγα όπου απεικονίζονται οι ευμεγέθεις αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις *A*: αδενοειδείς εκβλαστήσεις, *T*: αμυγδαλή, *N*: διάμετρος ρινοφάρυγγα, *P*: διάμετρος στοματοφάρυγγα, *S*: τουρκικό εφίππιο.

Οι δείκτες που υπολογίζονται από την πλάγια ακτινογραφία είναι ο δείκτης αδενοειδών-ρινοφάρυγγα (A/N) όπως περιγράφηκε από τους Fujioka και συνεργάτες⁴² και ο δείκτης αμυγδαλών-στοματοφάρυγγα(T/P) σύμφωνα με τους Shintani και συνεργάτες.⁴⁹ Η αξία του δείκτη αδενοειδών-ρινοφάρυγγα στη διάγνωση της ΑΔΑΥ αναδεικνύεται από τη μελέτη των Brooks και συνεργατών²²¹ στην οποία φαίνεται ότι σχετίζεται θετικά με τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων και τον αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης. Ο δείκτης αμυγδαλών-στοματοφάρυγγα- και όχι το μέγεθος των αμυγδαλών από την επισκόπηση του στοματοφάρυγγα- παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση μέτριου/ σοβαρού ΣΑΑΥ σε παιδιά υπό διερεύνηση για ΣΑΑΥ.²²¹

iii. Μέθοδοι εκτίμησης της ημερήσιας υπνηλίας

Η κακή ποιότητα και ανεπαρκής ποσότητα του ύπνου της προηγούμενης νύχτας αντανακλώνεται στα συμπτώματα ημερήσιας υπνηλίας.

Η κινησιογραφία είναι η καταγραφή της φυσικής δραστηριότητας του ατόμου καθ' όλο το 24ωρο με τη βοήθεια μικρής φορητής συσκευής στον καρπό. Η φυσική δραστηριότητα εκφράζεται ως ο αριθμός των κινήσεων ανά λεπτό και αποτελεί μέθοδο εκτίμησης του κύκλου ύπνου/ εγρήγορσης.²²² Σε σχέση με την πολυκαταγραφική μελέτη είναι εύχρηστη, λιγότερο δαπανηρή και μη παρεμβατική ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί στο σπίτι για περισσότερες από μία νύχτες, ενώ τα ευρήματά της είναι πιο αντικειμενικά σε σχέση με τα ημερολόγια ύπνου. Παρόλα αυτά, μελέτες παιδιών με ΣΑΑΥ έδειξαν ότι η κινησιογραφία υποτιμά τη διάρκεια του ύπνου σε έδαφος ΣΑΑΥ²²³ και δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη κατακερματισμού του ύπνου σε σχέση με το δείκτη αφυπνίσεων της πολυκαταγραφικής μελέτης.²²⁴ Συνεπώς χρειάζεται να καθοριστούν νέοι αλγόριθμοι για την ερμηνεία των κινησιογραφικών δεδομένων στα παιδιά αυτά.²²⁵

Κλίμακες εκτίμησης των υπνηλικών συμπτωμάτων που χρησιμοποιούνται στους ενήλικες όπως η δοκιμασία χρόνου επέλευσης ύπνου (Multiple Sleep Latency Test/ MSLT), η δοκιμασία διατήρησης της εγρήγορσης και η Κλίμακα Υπνηλίας Epworth δεν έχουν σταθμιστεί ακόμα στα παιδιά.

iv. Σύντομα διαγνωστικά μέσα

Άλλες δοκιμασίες είναι δυνατόν να φανούν χρήσιμες όταν δεν είναι διαθέσιμη η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Η αξία τους όμως είναι περιορισμένη καθώς δεν μπορούν να καταδείξουν την αιτία της υποξαιμίας, ούτε να διακρίνουν μεταξύ κεντρικής ή αποφρακτικής άπνοιας και επιπλέον δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον κατακερματισμό του ύπνου.

Η ηχογράφηση κατά τη διάρκεια του ύπνου στο σπίτι μπορεί μεν να τεκμηριώσει την παρουσία ροχαλητού αλλά δεν μπορεί να διακρίνει με ασφάλεια μεταξύ πρωτοπαθούς ροχαλητού και ΣΑΑΥ. Η μέση ευαισθησία και η ειδικότητά της στην πρόβλεψη του ΣΑΑΥ αναφέρονται 71% και 80% αντίστοιχα.²²⁶ Παιδιά με θετικά ευρήματα από την ηχογράφηση πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, ενώ μια αρνητική μελέτη ενδεχομένως κάνει μη αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση.²²⁷

Η βιντεοσκόπηση του παιδιού κατά τον ύπνο στο σπίτι παρέχει τη δυνατότητα άμεσης εκτίμησης των αναφερόμενων συμπτωμάτων σε παιδί με ύποπτη ΑΔΑΥ. Οι Sivan και συνεργάτες μελετώντας σε βιντεοταινίες 30 λεπτών τον εισπνευστικό ήχο, τις κινήσεις, τις αφυπνίσεις, τις άπνοιες, τη στοματική αναπνοή και τη δυσκολία στην αναπνοή παιδιών με ύποπτη ΑΔΑΥ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος αυτή αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την επιλογή παιδιών για πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.²²⁸ Έτσι, εκτός από οπτικές και ηχητικές πληροφορίες που αφορούν το έργο

της αναπνοής, η βιντεοσκόπηση μπορεί να εντοπίσει και τυχόν παραυπνίες ως συμπτώματα της ΑΔΑΥ.

Η παλμική οξυμετρία ως διαγνωστικό μέσο στην παιδική ΑΔΑΥ σε μία μελέτη βρέθηκε να έχει θετική προγνωστική αξία για παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη 97% αλλά η αρνητική προγνωστική αξία ήταν μόνο 47%.²²⁹ Αυτό σημαίνει ότι παιδιά με παθολογική οξυμετρία πρέπει να ελέγχονται περαιτέρω για ΑΔΑΥ αφού διάφορα χρόνια αναπνευστικά, καρδιολογικά ή νευρομυϊκά νοσήματα συνδυάζονται με υποξαιμία, ενώ επί φυσιολογικής οξυμετρίας δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ΑΔΑΥ καθώς πολλά παιδιά με σημαντικό αριθμό απνοιών ή υποπνοιών διατηρούν σχετικά φυσιολογικούς κορεσμούς οξυγόνου.

Η πολυκαταγραφική μελέτη σύντομου μεσημβρινού ύπνου παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με την πλήρη νυκτερινή, όπως ότι δεν απαιτείται η διανυκτέρευση του παιδιού και του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στο νοσοκομείο και συνεπώς είναι πιο προσιτή και οικονομική. Θεωρείται όμως ότι η ποσότητα του ύπνου και ειδικά του REM είναι μη επαρκής και δε λαμβάνεται υπόψη η μεταβλητότητα των κιρκάδιων ρυθμών. Επιπλέον ο μεσημβρινός ύπνος είναι ασυνήθης σε παιδιά κάτω των 4 ετών με αποτέλεσμα να χρειάζεται προηγουμένως στέρηση ύπνου ή καταστολή οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον αριθμό των αποφρακτικών απνοιών και συνεπώς αντενδείκνυνται.⁹ Όπως αποδείχθηκε από δύο μελέτες που αξιολόγησαν την πολυκαταγραφική μελέτη του σύντομου μεσημβρινού ύπνου, τα τυχόν παθολογικά ευρήματα από μία τέτοια μελέτη αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα για ΣΑΑΥ. Ωστόσο καμία από τις ελεγχόμενες παραμέτρους δεν έχει αρκετή ευαισθησία ώστε να μπορεί να αποκλειστεί μία τέτοια διάγνωση επί φυσιολογικής μελέτης, με αποτέλεσμα το παιδί να πρέπει να υποβληθεί εκ νέου σε πλήρη νυκτερινή μελέτη ύπνου.^{230, 231}

Η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι περιλαμβάνει συνήθως παλμική οξυμετρία, ηλεκτροκαρδιογράφημα, καταγραφή των αναπνευστικών κινήσεων και ροή αέρα από τη μύτη και το στόμα χωρίς όμως ΗΕΓ και σταδιοποίηση του ύπνου. Στη μοναδική παιδιατρική δημοσίευση που συγκρίνει τα αποτελέσματα της μελέτης στο σπίτι και στο εργαστήριο βρέθηκε ότι η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι είναι αρκετά ακριβής ως μέθοδος διάγνωσης του ΣΑΑΥ.²³² Ωστόσο, η Αμερικάνικη Εταιρεία Παιδιατρικής επεσήμανε ότι ο τεχνικός εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε στην προαναφερθείσα μελέτη ήταν αρκετά εξελιγμένος ώστε να μπορεί να καθιερωθεί η χρήση της μεθόδου στην καθ' ημέρα πράξη.¹¹

ν. Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου

Το 2002 η Αμερικανική Εταιρεία Παιδιατρικής δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ στα παιδιά. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές η πολυκαταγραφική μελέτη καθόλη τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη μέθοδο διάγνωσης και σταδιοποίησης της βαρύτητας του ΣΑΑΥ και διαφορικής διάγνωσης των διαφόρων μορφών ΑΔΑΥ.²³³ Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να προβλέψει την αποτελεσματικότητα της αδενοτομής και αμυγδαλεκτομής στην εξάλειψη του συνδρόμου.⁶⁸

Η άρτια πολυκαταγραφική νυχτερινή μελέτη προϋποθέτει τη διεξαγωγή της σε εξειδικευμένο εργαστήριο διαταραχών ύπνου που διαθέτει τον απαιτούμενο εξοπλισμό και το εκπαιδευμένο προσωπικό. Η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου στο Εγχειρίδιό της για τη σταδιοποίηση του ύπνου καθόρισε τις παραμέτρους και τις τεχνικές προδιαγραφές που απαιτούνται για μια ολοκληρωμένη πολυκαταγραφική μελέτη, οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 4.²³⁴

| |
|--|
| <p>Ηλεκτροεγκεφαλογραφική (ΗΕΓ) δραστηριότητα: Ηλεκτρόδια F4-M1, C4-M1 και O2-M1 με εφεδρικά (F3-M2, C3-M2, O1-M2)</p> <p>Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ): Ηλεκτρόδια τοποθετημένα 1 εκατοστό πάνω από το δεξιό έξω κανθό και 1 εκατοστό κάτω από τον αριστερό</p> <p>Υπογενεϊδίο ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ): Ηλεκτρόδια τοποθετημένα στη μέση γραμμή 1 εκατοστό πάνω από το κάτω χείλος της κάτω γνάθου και 2 εκατοστά κάτω από το κάτω χείλος της κάτω γνάθου και 2 εκατοστά αριστερά και δεξιά της μέσης γραμμής</p> <p>Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ): Απαγωγή II με ηλεκτρόδια στο θώρακα</p> <p>Αναπνευστική προσπάθεια: Ανίχνευση κινήσεων θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος μέσω αναπνευστικής επαγωγικής πληθυσμογραφίας ή μανομετρία οισοφάγου</p> <p>Ρινική και στοματική ροή αέρα: στοματορινικός θερμικός αισθητήρας, μορφοτροπέας ρινικής πίεσης</p> <p>Κορεσμός οξυγόνου (SpO₂): παλμική οξυμετρία με μέγιστο αποδεκτό χρόνο σήματος 3 δευτερόλεπτα.</p> <p>Τελοεκπνευστικό CO₂ (PET_{CO2}) ή διαδερμικό CO₂ (P_{tcCO2})</p> <p>Θέση σώματος: με αισθητήρα και άμεση επισκόπηση</p> <p>Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) κάτω άκρων: Ηλεκτρόδια δεξιού και αριστερού πρόσθιου κνημιαίου</p> <p>Καταγραφή ροχαλητού ή δονήσεων (συχνότητα ή/και ένταση)</p> <p>Οπτικο/ακουστική καταγραφή με υπέρυθη ακτινοβολία ή χαμηλό φωτισμό</p> |
|--|

Πίνακας 4. Προτεινόμενες από την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου και συχνά χρησιμοποιούμενες παράμετροι πολυκαταγραφικής μελέτης

Αναπνευστικές παράμετροι:

- Αναπνευστικές κινήσεις:* Η πολυκαταγραφική μελέτη οφείλει να διακρίνει μεταξύ φυσιολογικής, ελαττωμένης (ως επί κεντρικού υποαερισμού) ή αυξημένης (ως επί ΣΑΑΥ) αναπνευστικής προσπάθειας και να ανιχνεύει την παράδοξη αναπνοή, δηλαδή την προς τα έξω κίνηση του θώρακα κατά την εισπνοή, ως δείκτη αυξημένης αντίστασης του αεραγωγού.⁹ Η αναπνευστική προσπάθεια μπορεί να καταγραφεί με ποιοτικές μεθόδους όπως η τοποθέτηση: i) ελαστικών ζωνών γύρω από το θώρακα και την κοιλιά που φέρουν πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους και η διάταση των οποίων ανάλογα με την αναπνευστική προσπάθεια παράγει ανάλογες

μεταβολές ηλεκτρικού σήματος, ii) μαγνητομέτρων, iii) ηλεκτρομυογραφήματος του διαφράγματος και των μεσοπλευρίων μυών.^{9, 235}

Η Αμερικανική Εταιρεία Ιατρικής Ύπνου συνιστά τη χρήση ποσοτικών μεθόδων για την εκτίμηση της αναπνευστικής προσπάθειας καθώς και για τη διάκριση μεταξύ αποφρακτικής, κεντρικής ή μικτής υπόπνοιας. Τέτοιες μέθοδοι είναι η αναπνευστική επαγωγική πληθυσμογραφία η οποία μετρά τη μεταβολή της διατομής ενός καλωδίου τυλιγμένου γύρω από το θώρακα και την κοιλιά βάσει των αλλαγών στο μαγνητικό αντίρρευμα του καλωδίου και η μανομετρία οισοφάγου με μπαλονάκι μέσα στον οισοφάγο για τη μέτρηση της ενδοοισοφαγίας πίεσης.²³⁴

Σε περιπτώσεις αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας σε βρέφη και μικρά παιδιά κάτω των 3 ετών χρειάζεται προσοχή κατά τη χρήση της επαγωγικής πληθυσμογραφίας, καθώς στις ηλικίες αυτές η υποτονία που χαρακτηρίζει τον ύπνο REM ευνοεί την προς τα έσω κίνηση του θωρακικού κλωβού στην εισπνοή, καθιστώντας την παράδοξη αναπνοή σχεδόν φυσιολογικό φαινόμενο στις ηλικίες αυτές.²³⁶ Επιπλέον η μετακίνηση της ζώνης ειδικά σε ανήσυχα ή παχύσαρκα παιδιά επηρεάζει την ποιότητα του σήματος. Η τοποθέτηση ενδοοισοφαγικών καθετήρων για τον προσδιορισμό της ενδοαυλικής πίεσης δε συνιστάται για την καθημερινή κλινική πράξη γιατί είναι αρκετά παρεμβατική και μπορεί να επηρεάσει τη συνέχεια του ύπνου. Παρ' όλα αυτά θεωρείται η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του Συνδρόμου Αυξημένης Αντίστασης του Ανώτερου Αεραγωγού.²³⁷ Τέλος, στους ενήλικες έχει αναφερθεί η χρήση του χρόνου μετάδοσης σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Transit Time/ PWTT) ως μέτρου αναπνευστικής προσπάθειας βάσει των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης κατά τον αναπνευστικό κύκλο,²³⁸ αλλά η μέθοδος αυτή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στα παιδιά.

- *Μέτρηση της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα:* Η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου συνιστά τη χρήση στοματορινικού θερμικού αισθητήρα (θερμοαντίσταση) και μορφοτροπέα ρινικής πίεσης για την ανίχνευση της στοματικής και ρινικής ροής αέρα.²³⁴ Η αρχή λειτουργίας της θερμοαντίστασης βασίζεται στην ανίχνευση της διαφοράς θερμοκρασίας μεταξύ εισπνεόμενου και εκπνεόμενου αέρα και είναι η μέθοδος εκλογής για το χαρακτηρισμό των απνοιών, παρέχοντας ποιοτική εκτίμηση της ροής αέρα. Όμως δεν είναι τόσο αξιόπιστη στον εντοπισμό επεισοδίων μερικής απόφραξης του αεραγωγού. Για το χαρακτηρισμό των υποπνοιών²³⁹ ή άλλων συμβαμάτων που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη ροή αέρα και αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια όπως στο Σύνδρομο Αντίστασης του Ανώτερου Αεραγωγού συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση μορφοτροπέα ρινικής πίεσης για την καλύτερη ανίχνευσή τους.^{237, 240} Επίσης, εκτός από ημιποσοτικές πληροφορίες για τη ρινική ροή αέρα, η μορφολογία του καταγραφόμενου σήματος και ειδικά η επιπέδωση της κυματομορφής παρέχει πληροφορίες για την αύξηση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού όπως έχει επιβεβαιωθεί από την ταυτόχρονη αύξηση της ενδοοισοφαγικής πίεσης σε μελέτες ασθενών με ΣΑΑΥ που υποβλήθηκαν και σε μανομετρία οισοφάγου κατά την πολυκαταγραφική μελέτη.^{241, 242}

Τα κύρια μειονεκτήματα της χρήσης ρινικής κάνουλας για τον προσδιορισμό της ρινικής πίεσης είναι η συχνή μετακίνησή της, η απόφραξή της από ρινικές εκκρίσεις, η στοματική αναπνοή και πιθανώς η αύξηση της αντίστασης στη ροή αέρα από την παρουσία της ίδιας της κάνουλας στους ρώθωνες μικρών παιδιών.²⁴⁰ Η καταλληλότερη μέθοδος για τη μέτρηση της ροής αέρα είναι η πνευμοταχογραφία, ωστόσο η ανάγκη χρήσης προσωπίδας με στενή εφαρμογή στο πρόσωπο δεν επιτρέπει την εφαρμογή της στην κλινική πράξη.²³⁷ Εναλλακτικές

μέθοδοι για την καταγραφή της ροής αέρα είναι η επαγωγική πληθυσμογραφία η οποία συνδυάζοντας τις μεταβολές του όγκου του θώρακα και της κοιλιάς παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη μεταβολή του αναπνεόμενου όγκου καθώς και η μέτρηση της μερικής πίεσης του τελοεκπνευστικού CO₂, οι μεταβολές της κυματομορφής του οποίου αντανακλούν έμμεσα μεταβολές της ρινικής ροής αέρα.²³⁷

- *Μέτρηση της οξυγόνωσης:* Θεωρητικά, ο ιδανικός τρόπος εκτίμησης της οξυγόνωσης είναι η μέτρηση της μερικής πίεσης οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, το οποίο όμως είναι πρακτικά μη εφικτό. Στην πράξη, η παλμική οξυμετρία είναι η μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση επεισοδίων αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης. Η αξιοπιστία της επηρεάζεται από την κίνηση, την ιστική αιμάτωση, το φως του περιβάλλοντος, τις χρωστικές των νυχιών, την παρουσία παθολογικής αιμοσφαιρίνης (μεθαιμοσφαιρίνη, αιμοσφαιρίνη S, καρβοξυαιμοσφαιρίνη) και την ενδεχόμενη λανθασμένη θέση του αισθητήρα. Σημαντικός τεχνικός παράγοντας για την καταγραφή των σύντομων επεισοδίων αποκορεσμού είναι ο χρόνος μέσης τιμής κορεσμού αιμοσφαιρίνης ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατό μικρότερος χωρίς όμως να αυξάνεται ο «θόρυβος».²³⁵ Η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου ορίζει ότι ο χρόνος αυτός στις παιδιατρικές πολυκαταγραφικές μελέτες πρέπει να είναι <3 δευτερόλεπτα.²³⁴ Η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος συνιστά οι μετρήσεις του οξυμέτρου να απεικονίζονται σε ξεχωριστό κανάλι δίπλα στο ΗΚΓ ώστε να αναγνωρίζονται οι ψευδείς αποκορεσμοί λόγω κίνησης.⁹
- *Εκτίμηση του αερισμού:* Η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση του κυψελιδικού αερισμού είναι η καπνομετρία δηλαδή η μέτρηση της συγκέντρωσης του CO₂ κατά το τελευταίο 1/5 της εκπνοής (τελοεκπνευστικό CO₂/ P_{ET}CO₂) είτε με τη χρήση

σφικτά προσαρμοσμένης προσωπίδας είτε με τη χρήση ρινικού καθετήρα που είναι καλύτερα ανεκτός.⁹ Από μελέτη 72 παιδιών υπό γενική αναισθησία φάνηκε πως οι τιμές του αρτηριακού CO₂ (P_ACO₂) και του P_{ET}CO₂ παρουσίαζαν καλή συσχέτιση.²⁴³ Παράγοντες όπως μετατόπιση του ρινικού καθετήρα, ταχύπνοια, στοματική αναπνοή, ταυτόχρονη χορήγηση οξυγόνου, απόφραξη του ρινικού καθετήρα από εκκρίσεις και νοσήματα του κατώτερου αναπνευστικού μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς χαμηλές τιμές P_{ET}CO₂.²³⁵

Εναλλακτικά, σε περιπτώσεις όπου ο ρινικός καθετήρας δε γίνεται ανεκτός, η διαδερμική μέτρηση του PCO₂ (P_{tc}CO₂) μπορεί να φανεί χρήσιμη στη διάγνωση του υποαερισμού.^{244, 245} Η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου όμως επισημαίνει ότι η διαδερμική μέτρηση του PCO₂ αποτελεί ημιποσοτικό δείκτη των μεταβολών του κυψελιδικού αερισμού και είναι υψηλότερη του P_ACO₂, ειδικά μετά από επεισόδιο υποαερισμού.²³⁴ Το P_{ET}CO₂ προτείνεται ως εναλλακτικό διαγνωστικό μέσο και για τον εντοπισμό απνοιών. Σε μελέτη 422 βρεφών στην οποία συγκρίθηκαν το P_{ET}CO₂, η επαγωγική πληθυσμογραφία και η θερμοαντίσταση ως προς τη σχετική αξία τους στη διάγνωση απνοιών, διαπιστώθηκε ικανοποιητική συμφωνία στην πρόβλεψη των απνοιών μεταξύ P_{ET}CO₂ και επαγωγικής πληθυσμογραφίας ή θερμοαντίστασης.²⁴⁶ Το εύρημα επιβεβαιώθηκε και από άλλη μελέτη 76 παιδιών υπό διερεύνηση για ΣΑΑΥ στην οποία το 82% των απνοιών και υποπνοιών συνοδεύονταν από ταυτόχρονες μεταβολές του P_{tc}CO₂, P_{ET}CO₂ και της οισοφαγικής πίεσης.⁶

Μη αναπνευστικές παράμετροι:

Σταδιοποίηση του ύπνου: Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται το HEG, το HOG το οποίο χρησιμεύει στην καταγραφή των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων και το HMG της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης.⁹ Η σταδιοποίηση του ύπνου και η

καταγραφή αφυπνίσεων για παιδιά άνω των 2 μηνών γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου.²³⁴ Όσον αφορά πολυκαταγραφική μελέτη η οποία διεξάγεται στο πλαίσιο της διερεύνησης ενός παιδιού για ΑΔΑΥ δεν είναι απαραίτητη η λεπτομερής σταδιοποίηση του ύπνου. Είναι απαραίτητος όμως ο διαχωρισμός μεταξύ REM και non- REM ύπνου καθώς η πλειονότητα των αποφρακτικών γεγονότων του αεραγωγού συμβαίνουν κατά το REM ύπνο^{109, 116} όπως και η καταγραφή και ο χαρακτηρισμός των αφυπνίσεων ως αυθόρμητες μη αναπνευστικής αιτιολογίας ή σχετιζόμενες με ιατρικές παρεμβάσεις, αναπνευστικά συμβάματα ή κινήσεις των άκρων.⁹

Έχει διαπιστωθεί ότι με εξαίρεση παιδιά με σοβαρό ΣΑΑΥ,²⁴⁷ η αδρή αρχιτεκτονική του ύπνου και ο δείκτης αφυπνίσεων στις υπόλοιπες περιπτώσεις είναι εν γένει φυσιολογικοί^{116, 248} εκτός ίσως από μια αύξηση του ποσοστού του ύπνου βραδέων κυμάτων σε βάρος του ύπνου REM.²⁴⁹ Στην προσπάθεια ανεύρεσης ενός δείκτη που να ποσοτικοποιεί τη διαταραχή του ύπνου οι Tauman και συνεργάτες ανέπτυξαν με βάση το δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ειδική βαθμολογική κλίμακα η οποία σχετιζόταν με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και τη νευροαναπτυξιακή έκβαση.²⁴⁹

Εκτός των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών μεταβολών ως αποτέλεσμα των αναπνευστικών επεισοδίων, αλλαγές στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αποτυπώνονται στις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης είναι συχνότερες από τις κλασσικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις και αποτελούν πιο ευαίσθητους δείκτες για το νευροαναπτυξιακό και καρδιαγγειακό κίνδυνο των παιδιών με ΣΑΑΥ. Σε μελέτες παιδιών με ΣΑΑΥ ο χρόνος σφυγμικής μετάδοσης και η περιφερική αρτηριακή τονομέτρηση προέβλεπαν

καλύτερα τις αφυπνίσεις σε σχέση με τα καθιερωμένα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κριτήρια.^{124, 250}

- *Ηλεκτροκαρδιογράφημα:* Η χρησιμότητα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος κατά την πολυκαταγραφική μελέτη έγκειται στην ανίχνευση διαταραχών του ρυθμού και της συχνότητας της καρδιάς οι οποίες σχετίζονται με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.⁹
- *Κινήσεις κάτω άκρων και μυϊκός τόνος γενειογλωσσικού μυός:* Το ηλεκτρομυογράφημα κάτω άκρων με ηλεκτρόδια στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης καταγράφει τις μεταβολές του μυϊκού τόνου που συμβαίνουν κατά τις αφυπνίσεις ή επί συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.⁹ Το ηλεκτρομυογράφημα του γενειογλωσσικού μυός συμβάλλει στον εντοπισμό των μεταβολών του τόνου των μυών της υπογενειδίου περιοχής κατά τη μετάβαση από ένα στάδιο του ύπνου σε άλλο όπως και στην ανίχνευση των αφυπνίσεων κατά το REM ύπνο.

Κατά τη νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη αναγνωρίζονται και καταγράφονται τα παρακάτω ευρήματα:

Αποφρακτική άπνοια: όταν υπάρχει >90% ελάττωση του ύψους του σήματος της ροής αέρα για $\geq 90\%$ της διάρκειας του αναπνευστικού συμβάντος σε σχέση με το προ του συμβάντος ύψος, το συμβάν έχει διάρκεια τουλάχιστο 2 αναπνοών και υπάρχει συνεχής ή αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια καθόλη τη διάρκεια της μειωμένης ροής αέρα. Η διάρκεια της άπνοιας μετράται από το τέλος της τελευταίας φυσιολογικής αναπνοής έως την αρχή της πρώτης αναπνοής με εισπνευστικό στοιχείο όμοιο με αυτό των αναπνοών πριν το συμβάν.²³⁴

Μικτή άπνοια: είναι εκείνη κατά την οποία το σήμα της ροής αέρα εκπληρώνει τα κριτήρια της αποφρακτικής άπνοιας σε ότι αφορά τη διάρκεια και το ύψος, αλλά συνοδεύεται από απουσία εισπνευστικής προσπάθειας στο αρχικό τμήμα

του συμβάντος και έπεται από ανάκτηση της εισπνευστικής προσπάθειας πριν το τέλος του.²³⁴

Κεντρική άπνοια: καταγράφεται όταν απουσιάζει οποιαδήποτε εισπνευστική προσπάθεια σε όλο το συμβάν το οποίο έχει διάρκεια είτε τουλάχιστο 20 δευτερόλεπτα, είτε τουλάχιστο 2 αναπνοές και συνοδεύεται από αφύπνιση, έγερση ή αποκορεσμό $\geq 3\%$.²³⁴

Υπόπνοια: καταγράφεται όταν υπάρχει $\geq 50\%$ ελάττωση του ύψους του σήματος της ρινικής πίεσης σε σχέση με το προ του συμβάντος ύψος για $\geq 90\%$ της διάρκειας του αναπνευστικού συμβάντος το οποίο διαρκεί τουλάχιστο 2 αναπνοές από το τέλος της τελευταίας φυσιολογικής αναπνοής και συνοδεύεται από αφύπνιση, έγερση ή $\geq 3\%$ αποκορεσμό. Ο χαρακτηρισμός της υπόπνοιας ως αποφρακτικής, κεντρικής ή μικτής προϋποθέτει την ποσοτικοποίηση της αναπνευστικής προσπάθειας είτε με μανομετρία οισοφάγου είτε με επαγωγική πληθυσμογραφία.²³⁴

Με βάση τους παραπάνω ορισμούς υπολογίζονται ο **δείκτης απνοιών** [Apnea index/ AI= (αριθμός αποφρακτικών, κεντρικών και μικτών απνοιών/ συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά) X 60], ο **δείκτης αποφρακτικών απνοιών** [Obstructive Apnea Index/ OAI= (αριθμός αποφρακτικών και μικτών απνοιών/ συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά) X 60], ο **δείκτης υποπνοιών** [Hyporpea Index/ HI= (αριθμός υποπνοιών/ συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά) X 60], ο **δείκτης απνοιών/ υποπνοιών** (Apnea-Hyporpea Index/ AHI= το άθροισμα των AI και HI) και ο **δείκτης αποφρακτικών απνοιών/ υποπνοιών** [Obstructive AHI= (αριθμός αποφρακτικών και μικτών απνοιών και υποπνοιών/ συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά) X 60].

Αφύπνιση σχετιζόμενη με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια (Respiratory effort- related arousal/ RERA): καταγράφεται όταν το συμβάν συνοδεύεται από ροχαλητό, θορυβώδη αναπνοή, αύξηση του $P_{ET}CO_2$ ή του $P_{tc}CO_2$ ή

παρατηρείται αυξημένο αναπνευστικό έργο και το συμβάν έχει διάρκεια τουλάχιστο 2 αναπνοές από το τέλος της τελευταίας φυσιολογικής αναπνοής και υπάρχει ταυτόχρονα: i) ελάττωση του σήματος της ρινικής πίεσης $\leq 50\%$ σε σχέση με το φυσιολογικό σήμα μαζί με επιπέδωση της κυματομορφής της, είτε ii) προοδευτική αύξηση της εισπνευστικής προσπάθειας κατά το συμβάν που ανιχνεύεται με αισθητήρα οισοφαγικής πίεσης.²³⁴

Υποαρισμός σχετιζόμενος με τον ύπνο διαπιστώνεται όταν σε $>25\%$ του συνολικού χρόνου ύπνου καταγράφεται $\text{CO}_2 > 50\text{mmHg}$ όπως μετράται με το $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ ή το $\text{P}_{\text{tc}}\text{CO}_2$.²³⁴

Παράδοξη αναπνοή: καταγράφεται όταν το θωρακικό και κοιλιακό τοίχωμα κινούνται προς αντίθετες κατευθύνσεις. Θα πρέπει να αναφέρεται η διάρκεια, η συχνότητα καθώς και ο συσχετισμός της με επεισόδια αποκορεσμού, άπνοιας, υπόπνοιας ή αυξημένου $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$.⁹

Αφύπνιση: ορίζεται η απότομη αλλαγή της ΗΕΓ συχνότητας που μπορεί να περιλαμβάνει α, θ ή συχνότητες άνω των 16Hz αλλά όχι υπνικές ατράκτους με διάρκεια ≥ 3 δευτερόλεπτα, ενώ έχουν προηγηθεί τουλάχιστο 10 δευτερόλεπτα σταθερού ύπνου. Η αναγνώριση αφυπνίσεων κατά τον ύπνο REM απαιτεί αύξηση του μυϊκού τόνου στο υπογενείδιο ΗΜΓ για τουλάχιστο 1 δευτερόλεπτο.²³⁴ Πρέπει να αναζητείται η συσχέτιση των αφυπνίσεων με τυχόν αναπνευστικά συμβάντα.⁹ Επίσης, πρέπει να αναφέρονται οι περίοδοι REM ύπνου καθώς και ο χρόνος του REM και non-REM ύπνου.⁹

Μεταβολές του SpO2: καταγράφονται η μέγιστη και ελάχιστη τιμή SpO2, ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού $\geq 3\%$ και ο δείκτης αποκορεσμών [Oxygen Desaturation Index/ ODI= (αριθμός αποκορεσμών/ συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά)

X 60], καθώς και το ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου με SpO₂<95%, <90%, <85%.⁹

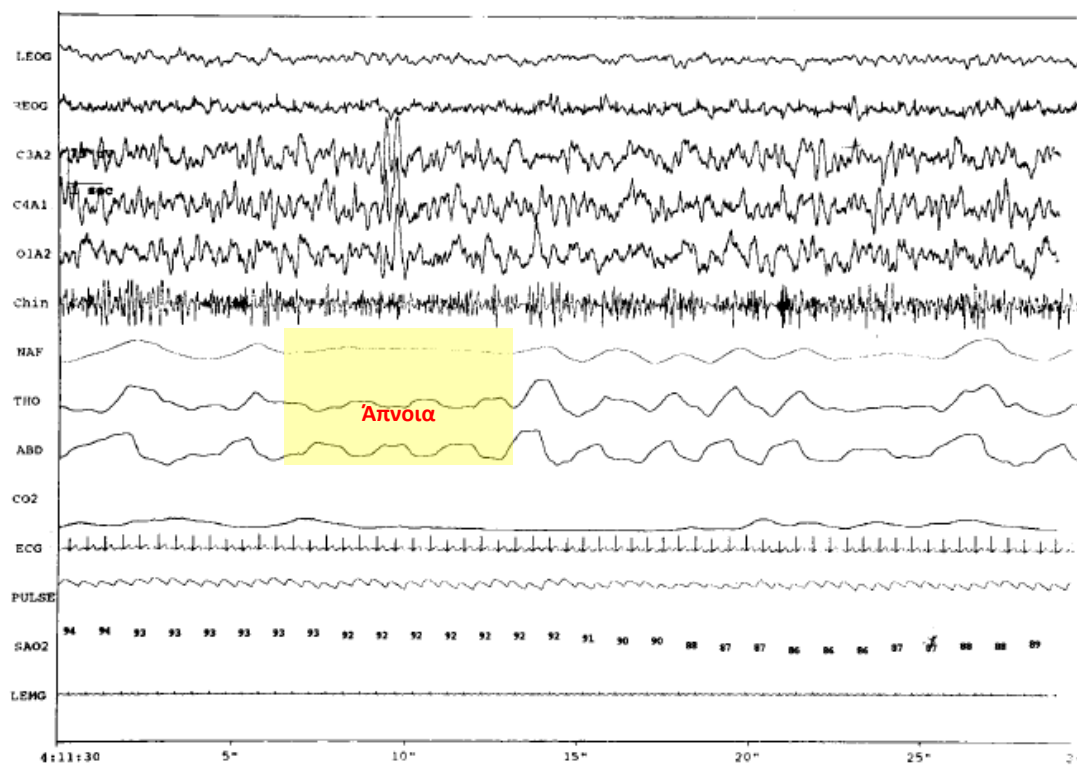
Μεταβολές του P_{ET}CO₂: καταγράφονται η τιμή του P_{ET}CO₂ πριν την έλευση του ύπνου, η μέγιστη τιμή του και το ποσοστό του ύπνου με P_{ET}CO₂> 50mmHg.⁹

Συμπερασματικά, η νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη είναι η μέθοδος εκλογής για την αναγνώριση της ΑΔΑΥ σε όλο το φάσμα της κλινικής της βαρύτητας. Πρόσφατα, η επαναληψιμότητα της μεθόδου στα παιδιά αξιολογήθηκε από τους Katz και συνεργάτες οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η μεταβλητότητα της πολυκαταγραφικής μελέτης από νύχτα σε νύχτα δεν είναι κλινικά σημαντική, ώστε στην πράξη να μην υφίσταται το «φαινόμενο της πρώτης νύχτας» και μία μόνο μελέτη να είναι επαρκές μέτρο της ΑΔΑΥ.²⁵¹

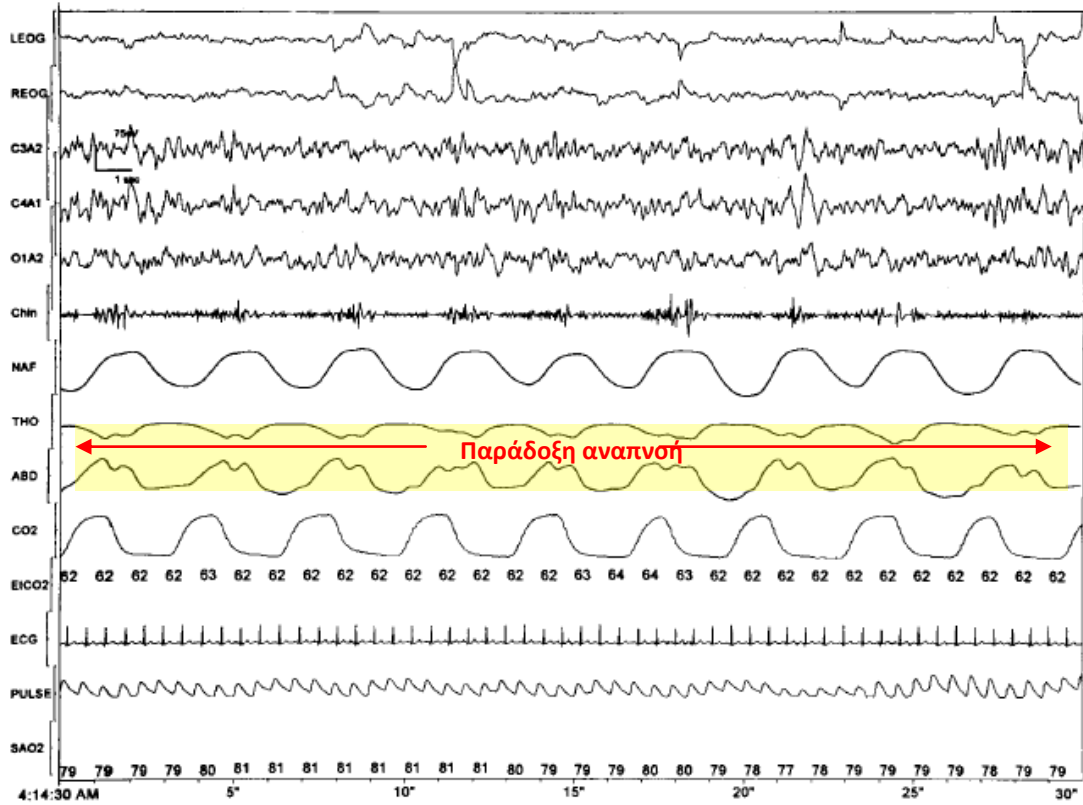
Η ανώτατη φυσιολογική τιμή του δείκτη αποφρακτικών απνοιών θεωρείται το 1 επεισόδιο ανά ώρα αφού αποτελεί την 97,5^η εκατοστιαία θέση για τον φυσιολογικό ασυμπτωματικό πληθυσμό. Στην πράξη όμως σημειώνεται ότι πρόκειται για ένα στατιστικό όριο και όχι για την τιμή που ξεχωρίζει το κλινικά σημαντικό σύνδρομο.²⁵² Έτσι οι αναφερόμενες φυσιολογικές τιμές των διαφόρων παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης διαφέρουν μεταξύ των μελετών, ενώ συχνά έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές μέθοδοι ειδικά στη μέτρηση της ροής αέρα και της αναπνευστικής προσπάθειας.²⁵²⁻²⁵⁷ Η έλλειψη ομοφωνίας στην υιοθέτηση κοινών κριτηρίων για τη διάγνωση των αναπνευστικών συμβάντων και κυρίως των υποπνοιών καθώς και των αφυπνίσεων δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης.²⁵⁸

Η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου στις πρόσφατες οδηγίες της για τη σταδιοποίηση του ύπνου και των σχετιζομένων αναπνευστικών συμβαμάτων επισημαίνει ότι για εφήβους 13-18 ετών μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο τα

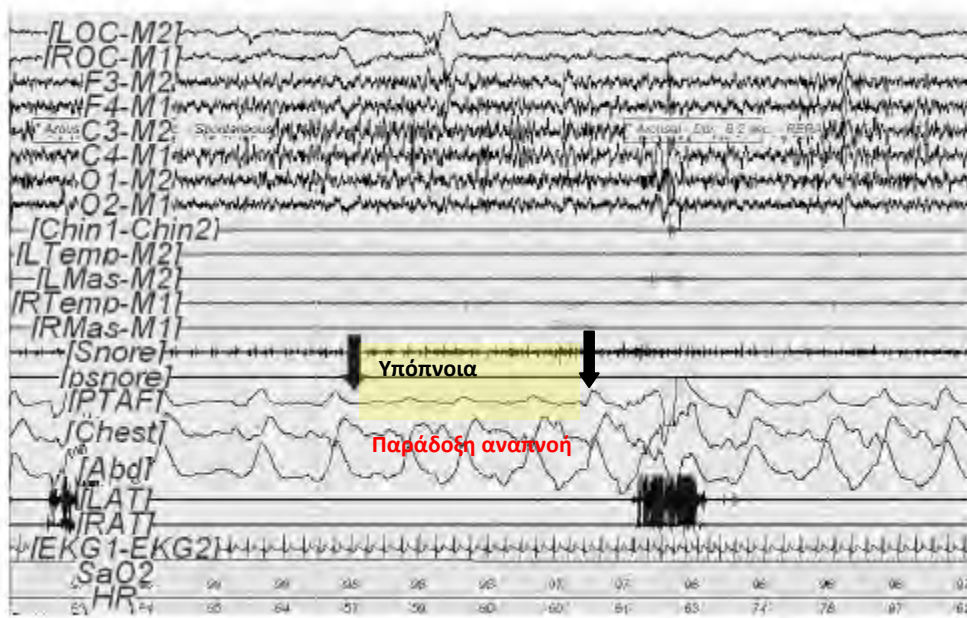
κριτήρια των ενηλίκων όσο και εκείνα των παιδιών.²³⁴ Η μελέτη των Accardo και συνεργατών επιβεβαίωσε μεν τη δυνατότητα εφαρμογής κριτηρίων ενηλίκων σε εφήβους χωρίς συμπτώματα ΑΔΑΥ, έθεσε όμως παράλληλα υπό αμφισβήτηση το κατά πόσο αυτό είναι εφικτό σε πληθυσμούς εφήβων με συμπτώματα ύποπτα για ΑΔΑΥ.²⁵⁹ Τέλος, δεν είναι ακόμα γνωστό πώς οι τιμές των ποσοτικών παραμέτρων που προκύπτουν από την πολυκαταγραφική μελέτη σχετίζονται με την πιθανότητα αυξημένης επίπτωσης επιπλοκών του ΣΑΑΥ.²⁵² Χρειάζεται συνεπώς καλύτερη προτυποποίηση των χρησιμοποιούμενων μεθόδων καθώς και μεγαλύτερος αριθμός μελετών για τη θέσπιση φυσιολογικών τιμών που να διαχωρίζουν μεταξύ ύπαρξης ή μη ΑΔΑΥ αλλά και μεταξύ των διαφορετικής βαρύτητας εκφάνσεών της.



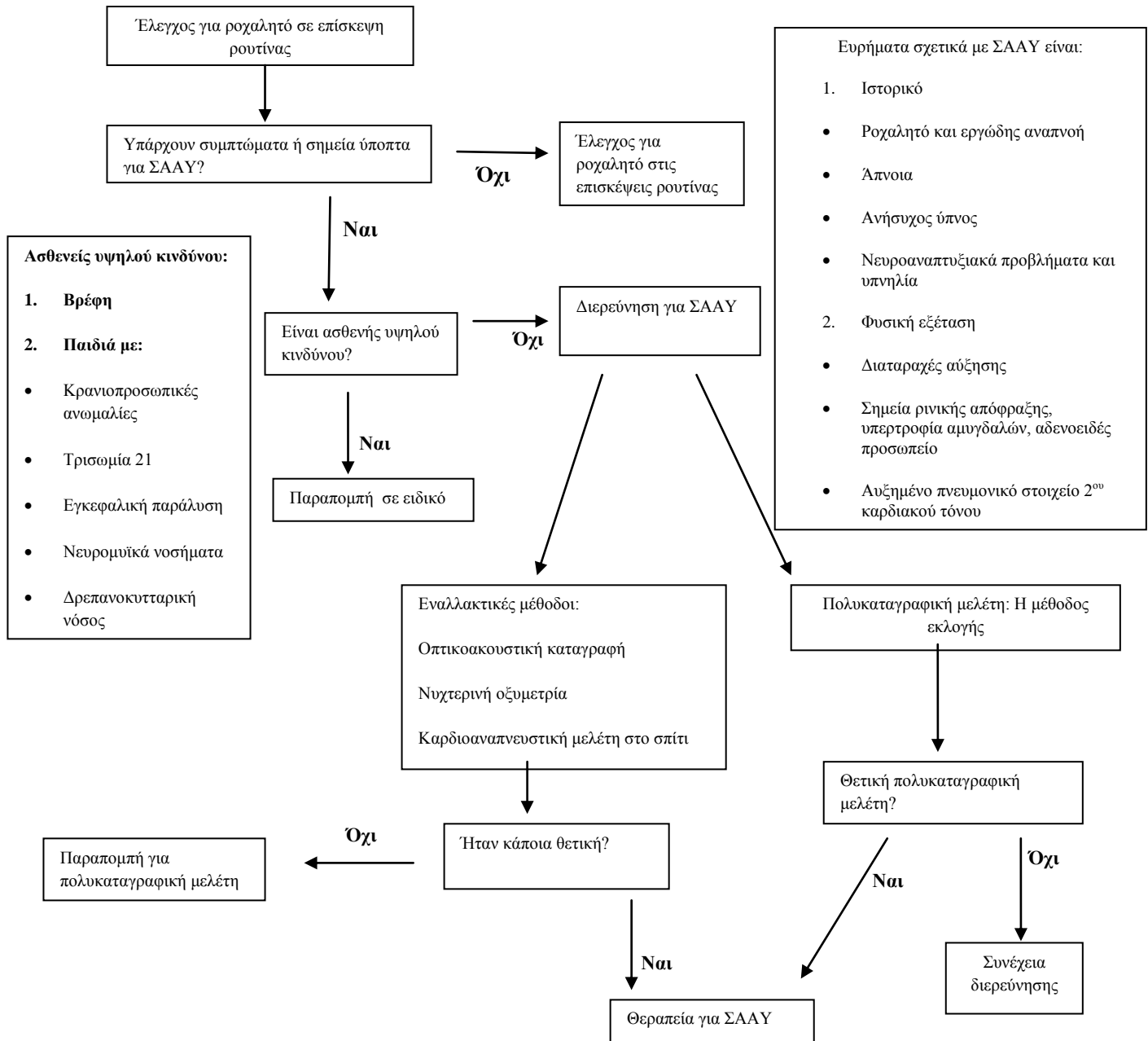
Εικόνα 3. Επεισόδιο αποφρακτική άπνοιας σε κορίτσι 18 μηνών με ΣΑΑΥ



Εικόνα 4. Αποφρακτικός υποαερισμός κατά τον ύπνο REM σε αγόρι 7 ετών.



Εικόνα 5. Αποφρακτική υπόπνοια κατά τον ύπνο REM σε παιδί.



Εικόνα 6. Αλγόριθμος για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά.

Muzumdar H., Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):263-273

A.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το πότε η ΑΔΑΥ στα παιδιά χρήζει θεραπευτικής παρέμβασης και ποια είναι η πιο ενδεδειγμένη αντιμετώπιση ανά περίπτωση. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ύπαρξη πολλών καταστάσεων που προδιαθέτουν στο σύνδρομο το οποίο άλλοτε συνοδεύεται από επιπλοκές και άλλοτε όχι. Επίσης το ήπιο ΣΑΑΥ έχει την τάση να υποχωρεί αυτόματα ή τουλάχιστο να μην εξελίσσεται.^{260, 261}

Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένο αλγόριθμο από δύο Παιδιατρικά Κέντρα Ύπνου, προκειμένου να αποφασιστεί πότε και πώς θα θεραπευθεί ένα παιδί με πιθανό ΣΑΑΥ καταγράφονται οι εξής παράμετροι: i) η ύπαρξη συμπτωμάτων του συνδρόμου, ii) η παρουσία προδιαθεσικών καταστάσεων όπως η υπερτροφία φαρυγγικής και παρίσθμιας αμυγδαλής, η αλλεργική ρινίτιδα, η παχυσαρκία, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, τα νευρομυϊκά νοσήματα, iii) το τυχόν ιστορικό προωρότητας, iv) η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ΣΑΑΥ, v) η εκδήλωση επιπλοκών όπως η αρτηριακή ή πνευμονική υπέρταση, η ημερήσια υπνηλία, η υπερκινητικότητα, η έλλειψη προσοχής, οι μαθησιακές δυσκολίες, η ανεπαρκής σωματική αύξηση και η ενούρηση, vi) η παρουσία παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο παραμονής του ΣΑΑΥ όπως το άρρεν φύλο, το αυξανόμενο BMI και η παχυσαρκία, vi) η ύπαρξη καταστάσεων που συχνά συνυπάρχουν με την υπνική άπνοια όπως η υποτροπιάζουσα μέση ωτίτιδα, τα υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού και το μεταβολικό σύνδρομο και vii) η βαρύτητα της ΑΔΑΥ με βάση αντικειμενικά κριτήρια δηλαδή με πολυκαταγραφική μελέτη νυχτερινού ύπνου ή νυχτερινή οξύμετρία.²⁶²

Σύμφωνα με τους συγγραφείς η απόφαση για το αν ένα παιδί θα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για την υπνική άπνοια καθορίζεται ανάλογα με το αν υπάρχουν παράγοντες που προδιαθέτουν στο σύνδρομο σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ή της νυκτερινής οξυμετρίας. Παιδιά με επιπλοκές του ΣΑΑΥ, παράγοντες κινδύνου για επιμένουσα διαταραχή, νευρομυϊκές ή κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και καταστάσεις που συχνά συνυπάρχουν με την αποφρακτική άπνοια προτείνεται να αντιμετωπίζονται κατά προτεραιότητα.²⁶²

Όλες οι εφαρμοζόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις στοχεύουν στη διόρθωση των παραμέτρων που επηρεάζουν τη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού. Έτσι η **απώλεια βάρους** αποτελεί συντηρητική θεραπευτική μέθοδο πρώτης γραμμής για τα παχύσαρκα παιδιά καθώς μειώνει την αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού και την τάση που έχουν τα τοιχώματά του να συμπίπτουν.

Αντίστοιχα σε παιδιά που η ΑΔΑΥ οφείλεται σε υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών, στόχος είναι η μείωση του όγκου του φαρυγγικού λεμφικού ιστού. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί συντηρητικά με **αντιφλεγμονώδη φάρμακα**. Τα ενδορρινικά στεροειδή μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα για τους ασθενείς με αδενοειδείς εκβλαστήσεις και αλλεργική ρινίτιδα με ήπιο προς μέτριο ΣΑΑΥ.²⁶³ Σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη η χορήγηση μοντελουκάστης για 12 εβδομάδες μείωσε το μέγεθος των αδενοειδών εκβλαστήσεων και βελτίωσε τους δείκτες βαρύτητας του ΣΑΑΥ στην πολυκαταγραφική μελέτη σε παιδιά με ήπια προς μέτρια διαταραχή.²⁶⁴

Η αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή αποτελεί την παρεμβατική μέθοδο εκλογής για παιδιά με υπερτροφία φαρυγγικής ή/και παρίσθμιος αμυγδαλής. Προτείνεται όμως η στενή παρακολούθηση των ασθενών μετεγχειρητικά καθώς ένα σημαντικό

ποσοστό εμφανίζει υπολειμματική νόσο ή ακόμα υποτροπή της κατά την εφηβεία.^{265,}

²⁶⁶ Λόγω του αυξημένου ποσοστού μετεγχειρητικών επιπλοκών της επέμβασης ειδικά στα παιδιά με ΣΑΑΥ²⁶⁷, έχουν προταθεί διάφορες εναλλακτικές χειρουργικές μέθοδοι με λιγότερες επιπλοκές όπως η αμυγδαλοπλαστική, οι οποίες μάλιστα έχουν παρόμοια μακροπρόθεσμα αποτελέσματα με την κλασική τεχνική.²⁶⁸

Η χρήση **ορθοδοντικών συσκευών** προτείνεται για τα παιδιά που οι παραπάνω παρεμβάσεις έχουν αποτύχει καθώς και σε περιπτώσεις με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (μικρή ή στενή γνάθος, οπισθογναθία).^{269, 270} Οι συσκευές αυτές απομακρύνουν τη γνάθο και τη γλώσσα από το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα βελτιώνοντας τη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού.

Η εφαρμογή **ρινικού CPAP** ενισχύει τη λειτουργία των διατεινόντων του φάρυγγα μυών και ενδείκνυται στις περιπτώσεις παιδιών με ΣΑΑΥ και παχυσαρκία που δε βελτιώνονται με την απώλεια βάρους, σε εκείνα με μέτρια προς σοβαρή υπολειμματική νόσο μετά την αδενοτομή/αμυγδαλεκτομή, καθώς και σε αυτά με νευρομυϊκά νοσήματα και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.^{271, 272}

Οι κρανιοπροσωπικές επεμβάσεις στοχεύουν στη διόρθωση σοβαρών ανατομικών ανωμαλιών του σπλαγγχνικού κρανίου όπως η υποπλασία της κάτω γνάθου και του μέσου προσώπου. Στις περιπτώσεις αυτές ειδικές συσκευές χρησιμοποιούνται για την επιμήκυνση των υποπλαστικών δομών.^{273, 274}

Τέλος, σε περίπτωση αποτυχίας των παραπάνω μέτρων, μπορεί να γίνει **τραχειοστομία** για την παράκαμψη του δυσλειτουργικού ανώτερου αεραγωγού.²⁷³

A.8 ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΤΟ ΣΑΑΥ

I. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΣΑΑΥ

- Διαλείπουσα υποξία και οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ μηχανισμών παραγωγής οξειδωτικών παραγόντων, όπως είναι οι ενεργές μορφές οξυγόνου και αντιοξειδωτικών προστατευτικών συστημάτων.²⁷⁵ Οι ενεργές μορφές οξυγόνου είναι παραπροϊόντα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και υπό φυσιολογικές συνθήκες 2-3% του εισπνεόμενου οξυγόνου μετατρέπεται σε ενεργείς μορφές κατά τη διαφυγή του από την αναπνευστική αλυσίδα.

Η διαλείπουσα υποξία θεωρείται ο βασικότερος μηχανισμός που οδηγεί στην παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου στο ΣΑΑΥ. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι υποξίας και νορμοξίας προσομοιάζουν με το φαινόμενο ισχαιμίας/ επαναιμάτωσης καθώς ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ανιχνεύονται μετά λίγα λεπτά ισχαιμίας σε μυοκάρδια που έχουν υποστεί έμφραγμα.^{276, 277} Κατά τη διάρκεια της υποξίας λαμβάνει χώρα μία ενεργειακή κρίση και έτσι προάγεται η γλυκόλυση και μέσω της αναγκαστικής διάσπασης του ATP συσσωρεύονται προϊόντα καταβολισμού των πουρινών.²⁷⁸ Οι Verhulst και συνεργάτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό του αίματος αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα της νυχτερινής υποξαιμίας σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ.²⁷⁹ Από ήταν τα ευρήματα της μελέτης των Kaditis και συνεργατών, στην οποία δε βρέθηκε ανάλογη αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος στα ούρα παιδιών με ΣΑΑΥ διαφορετικών εθνικοτήτων, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες πιθανώς τροποποιούν την επίδραση του ΣΑΑΥ στο οξειδωτικό stress.²⁸⁰

Τα μιτοχόνδρια είναι πιθανές πηγές ενεργών μορφών οξυγόνου σε υποξικές συνθήκες μέσω τροποποίησης της δραστηριότητας διαφόρων ενζύμων της αναπνευστικής αλύσου ή συσσώρευσης ασβεστίου. Η διαρροή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια έχει ως αποτέλεσμα την υπεροξειδωση πρωτεϊνών και μεμβρανικών λιπιδίων και τον κατακερματισμό του DNA.^{281, 282}

Επιπλέον, διάφορα ένζυμα των ενδοθηλιακών κυττάρων με βασικό εκπρόσωπο τη NADPH- οξειδάση, θεωρούνται πηγές ελευθέρων ριζών.²⁸³ Έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση πνευμονικών αρτηριών σε χρόνια υποξία επάγει τη NADPH- οξειδάσης και την αυξημένη παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου.²⁸⁴ Το ίδιο ένζυμο στα λεία μυϊκά κύτταρα πνευμονικών αρτηριών παίζει ρόλο στην παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων κάτω από συνθήκες υποξίας καθώς και στην αγγειοσύσπαση.²⁸⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται από το ενδοθήλιο ή τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων προάγουν την οξείδωση της LDL και τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, τη σύσπαση των πνευμονικών αγγείων επί υποξίας²⁸⁶ και την αδρανοποίηση του NO. Το αποτέλεσμα είναι διαταραχή της αγγειοδιαστολής καθώς και τροποποίηση των μηχανισμών αύξησης, σύσπασης και φλεγμονής των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, μεταβολές που επιταχύνουν την καρδιαγγειακή νόσο.²⁸⁷

Μεγάλος αριθμός μελετών κυρίως σε ενήλικες συγκλίνει στην άποψη ότι η ΑΔΑΥ είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με μηχανισμούς συστηματικής φλεγμονής. Πιθανολογείται ότι ο διαλείπων χαρακτήρας της υποξίας επάγει την έκφραση του πυρηνικού παράγοντα k-B (Nuclear factor k- B/ NF k- B), ενεργοποιώντας έτσι τον καταρράκτη σύνθεσης προφλεγμονωδών κυττοκινών και μορίων προσκόλλησης.²⁸⁸

²⁸⁹ Εκτός της υποξίας, ο κατακερματισμός του ύπνου και η αποστέρηση του ύπνου

REM έχουν συνδεθεί με διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυττοκινών.²⁹⁰⁻²⁹³

Είναι γνωστό ότι τα λευκοκύτταρα διεγείρονται και έχουν την ικανότητα να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου υπό την επίδραση βακτηριακών ενδοτοξινών. Έχει βρεθεί επίσης ότι η υποξία αποτελεί ερέθισμα ικανό να ενεργοποιήσει τα κυκλοφορούντα φαγοκύτταρα ώστε να απελευθερώσουν προϊόντα οξειδωτικού στρες.^{294, 295} Λαμβάνοντας υπόψη τη θεωρία ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί φλεγμονώδη κατάσταση με αφθονία προφλεγμονωδών κυττοκινών, έχει βρεθεί ότι η αλληλεπίδραση των τελευταίων με ειδικούς υποδοχείς της μεμβράνης των φαγοκυττάρων οδηγεί στη συνάθροιση των υπομονάδων της NADPH- οξειδάσης και την έκλυση μεγάλων ποσοτήτων υπεροξειδίου.²⁹⁶ Έτσι οι Schulz και συνεργάτες συγκρίνοντας τα επίπεδα υπεροξειδίου που προέρχονταν από κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα ασθενών με ΣΑΑΥ, ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και υγιών μαρτύρων, βρήκαν υψηλότερα επίπεδα υπεροξειδίου στην πρώτη ομάδα, τα οποία μάλιστα μειώθηκαν μετά την εφαρμογή θεραπείας με ρινικό CPAP.²⁹⁷ Ανάλογα ευρήματα προέκυψαν και από τη μελέτη των Dyugonskaya και συνεργατών.²⁹⁸

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η σχέση μεταξύ φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στο ΣΑΑΥ είναι αμφίδρομη καθώς τα λευκοκύτταρα ενεργοποιούμενα από την υποξία παράγουν ενεργές μορφές οξυγόνου, οι οποίες με τη σειρά τους προάγουν τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυττοκινών. Η απελευθέρωσή τους στη συστηματική κυκλοφορία επιστρατεύει μια γενικευμένη φλεγμονώδη απάντηση και συνοδό οξειδωτικό στρες, έτσι ώστε να τροφοδοτείται ένας φαύλος κύκλος.

- Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και οξειδωτικό stress

Η διαλείπουσα υποξία και οι αφυπνίσεις είναι οι μηχανισμοί που μεσολαβούν στην αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) στο

ΣΑΑΥ.²⁹⁹ Η δραστηριότητα του ΣΝΣ εκτιμάται είτε άμεσα μέσω καταγραφής της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας των μυών,²⁹⁹ είτε έμμεσα με την ανάλυση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης,^{175, 300, 301} τη δοκιμασία μέτρησης περιφερικής αρτηριακής τάσης,³⁰² και τη μέτρηση των επιπέδων των κατεχολαμινών στα ούρα.¹⁷⁸ Πρόσφατα οι Montesano και συνεργάτες εκτελώντας καρδιαγγειακές δοκιμασίες σε παιδιά με ΣΑΑΥ, απέδειξαν ότι η απάντησή τους στις δοκιμασίες αυτές χαρακτηρίζεται όχι μόνο από υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού αλλά και από ελαττωμένη ανταπόκριση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος σε σχέση με τους μάρτυρες.¹⁷⁶

Οι κατεχολαμίνες, ως προϊόντα της δραστηριοποίησης του αυτονόμου νευρικού συστήματος, όταν βρίσκονται σε περίσσεια αποτελούν υπόστρωμα για την παραγωγή διαφόρων οξειδωμένων μεταβολιτών. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο καταβολισμός των κατεχολαμινών επιτυγχάνεται μέσω της οδού της κατεχολ-ορθο-μεθυλ τρανσφεράσης (catechol-ortho-methyl transferase/ COMT) και μονοαμινοξειδάσης (MAO), ενώ σε περιπτώσεις περίσσειάς τους αυτά τα ένζυμα κορέννται και λαμβάνει χώρα αυτο-οξείδωση. Η αυτο-οξείδωση συμβαίνει οπουδήποτε υπάρχει περίσσεια κατεχολαμινών στο κύτταρο. Το πρώτο ενδιάμεσο προϊόν της αυτο-οξείδωσης των κατεχολαμινών είναι ο σχηματισμός των ορθο-ημι-κινονών που μετατρέπονται σε ορθοκινόνες. Οι ορθοκινόνες υφίστανται μη αναστρέψιμη 1,4-ενδοκυττάρια κυκλοποίηση οπότε προκύπτουν τα λευκο-αμινοχρώματα, τα οποία με περαιτέρω οξείδωση μετατρέπονται σε αμινολουτίνες.³⁰³

Εκτός από την οδό της αυτο-οξείδωσης, οξειδωτικά προϊόντα του μεταβολισμού των κατεχολαμινών προκύπτουν και μέσω ενζυματικών αντιδράσεων. Ένας μεγάλος αριθμός ενζύμων που υπάρχουν στα θηλαστικά όπως η οξειδάση της πολυφαινόλης, τυροσινάσες, η οξειδάση της ξανθίνης, η λευκοκυτταρική

μυελοϋπεροξειδάση και η οξειδάση του κυτοχρώματος c εμπλέκονται στη μετατροπή των κατεχολαμινών σε αμινοχρώματα.³⁰⁴

Τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα θεωρείται ότι διαμεσολαβούν στην παραγωγή οξειδωτικών παραγώγων της αδρεναλίνης σε συνθήκες φλεγμονής και ουδετεροφιλικής διήθησης λόγω της ικανότητάς τους να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.^{305, 306} Επιπλέον οι Bindoli και συνεργάτες έχουν προτείνει ότι τα ανιόντα υπεροξειδίου μπορούν να πυροδοτήσουν και/ ή να συντηρούν την οξείδωση των κατεχολαμινών.³⁰⁷ Έχοντας υπόψη τους μηχανισμούς συστηματικής φλεγμονής στο ΣΑΑΥ και την ικανότητα των διεγερμένων λευκοκυττάρων να παράγουν ελεύθερες ρίζες, καθίσταται προφανές ότι αυτά τα κύτταρα μπορούν να συμβάλλουν στην περαιτέρω αύξηση του οξειδωτικού στρες προάγοντας την οξείδωση των κατεχολαμινών.

Έχει επίσης βρεθεί ότι οι οξειδωτικοί μεταβολίτες των κατεχολαμινών ανακυκλώνονται ώστε να αναγεννάται αδρεναλίνη έτοιμη να υποστεί εκ νέου οξείδωση.³⁰⁸ Κατά τη διαδικασία οξείδωσης των κατεχολαμινών, εκτός από την παραγωγή αμινοχρωμάτων και ελευθέρων ριζών, εξαντλείται το ασκορβικό οξύ, ελαττώνεται η αναλογία της ανηγμένης προς οξειδωμένη γλουταθειόνη³⁰⁴ και αυξάνονται τα επίπεδα της μαλονδιαλδεύδης ως δείκτη υπεροξειδωσης λιπιδίων.³⁰⁹

Η κλινική σημασία του οξειδωτικού μεταβολισμού των κατεχολαμινών στο ΣΑΑΥ έγκειται στο ότι οι οξειδωμένοι μεταβολίτες των κατεχολαμινών είναι υπεύθυνοι για τη μυοκαρδιακή βλάβη. Η αλληλεπίδραση των αμινοχρωμάτων με σουλφυδρυλικές ομάδες μεμβρανικών πρωτεϊνών και ενδοκυττάρια ένζυμα, καθώς και η υπεροξειδωση μεμβρανικών λιπιδίων ελαττώνουν την παραγωγή ενέργειας και επηρεάζουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης. Όλα αυτά συντελούν σε συστολική δυσλειτουργία, γένεση αρρυθμιών, ακόμα και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε

ενήλικες.³⁰³ Συμπερασματικά, η αυτο-οξειδωση των κατεχολαμινών φαίνεται πως είναι ο άμεσος μηχανισμός με τον οποίο η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο ΣΑΑΥ προάγει το οξειδωτικό στρες.

II. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ, ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΑΕΡΑΓΩΓΟ ΚΑΙ ΣΑΑΥ

Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή χαρακτηρίζουν το ΣΑΑΥ τόσο σε επίπεδο συστηματικής κυκλοφορίας όπως αναλύθηκε προηγουμένως, όσο και σε τοπικό επίπεδο, δηλαδή στον ίδιο τον αεραγωγό. Για την παρακολούθηση και μέτρηση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής της αναπνευστικής οδού σε χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού όπως το βρογχικό άσθμα και η κυστική ίνωση έχουν αναπτυχθεί διάφορα διαγνωστικά εργαλεία μεταξύ των οποίων ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο κατέχει το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (ΣΕΑ).³¹⁰⁻³¹⁵ Με τη μέθοδο αυτή παρέχεται η δυνατότητα διαλεύκανσης των υποκείμενων διεργασιών οξειδωτικού στρες και φλεγμονής και στον αεραγωγό παιδιών με ΣΑΑΥ.

i. Ορισμός και μέθοδος λήψης ΣΕΑ

Οι πρώτες μελέτες που αφορούσαν το ΣΕΑ προέρχονται από την πρώην Σοβιετική Ένωση τη δεκαετία του 1980.³¹⁶ Έκτοτε έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην αναγνώριση της αξίας του ως μιας απλής, ταχείας, ασφαλούς, καλώς ανεκτής και μη επεμβατικής μεθόδου κατάλληλης για τη λήψη δειγμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, με τρόπο που δεν επηρεάζει τις υπάρχουσες βιοχημικές και φλεγμονώδεις διεργασίες ή την αναπνευστική λειτουργία. Το 2005 η ομάδα εργασίας για το ΣΕΑ της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας (American Thoracic Society) και της Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας (European Respiratory Society) εξέδωσε

συστάσεις για τη μεθοδολογία λήψης και αποθήκευσης των δειγμάτων και μέτρησης και αξιολόγησης βιολογικών δεικτών.³¹⁷

Το ΣΕΑ αποτελείται κατά 99% από υδρατμούς οι οποίοι συμπυκνώνονται κατά τη διέλευσή τους από σύστημα ψύξης και μόνο ένα μικρό μέρος αποτελείται από αναπνευστικά σωματίδια, κατά μέσο όρο 0,1- 4 σωματίδια/cm³ με μέσο μέγεθος 0,3μm και τα οποία περιέχουν μη πτητικά μόρια, είτε υδρόφοβα είτε υδατοδιαλυτά.³¹⁸⁻³²² Τα υδατοδιαλυτά μόρια μεταφέρονται στο συμπυκνωμένο νερό και τελικά ανάλογα με τη θερμοκρασία του συστήματος ψύξης τα συστατικά του ΣΕΑ αποδίδονται σε υγρή ή στερεή φάση.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το υγρό που επενδύει το βρογχοκυψελιδικό επιθήλιο μετατρέπεται σε αερόλυμα δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί. Έχει υποστηριχθεί ότι ο στροβιλισμός του αέρα παρέχει αρκετή ενέργεια στον αεραγωγό για το σκοπό αυτό και μάλιστα όσο η ενέργεια αυτή αυξάνεται (π.χ. φυσική άσκηση), τόσο αυξάνεται και ο αριθμός αλλά και το μέγεθος των σωματιδίων που αποδίδονται στο αερόλυμα.^{318, 319} Στροβιλώδης ροή αέρα παρατηρείται στα σημεία αλλαγής κατεύθυνσης της ροής, κυρίως στο ύψος της τρόπιδας αλλά και κατά μήκος των βρογχικών και τραχειακών τοιχωμάτων, καθώς και στη γλωττίδα και στο φάρυγγα. Σε αντίθεση με τη θεωρία του στροβιλισμού, ο Kharitonov πρότεινε ότι το αερόλυμα που παράγεται κατά τη συλλογή ΣΕΑ είναι προϊόν της απότομης διάνοιξης των βρογχιολίων επί απουσίας μεγάλου όγκου ροής και προς αυτή την κατεύθυνση συνηγορεί η ανίχνευση επιφανειοδραστικού παράγοντα στο ΣΕΑ.³¹⁶

Ωστόσο, η κυτταρική προέλευση των μετρούμενων στο ΣΕΑ βιολογικών δεικτών δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί με τη μέθοδο αυτή παρά μόνο με έμμεσο τρόπο. Έτσι, η εξάρτηση ενός συγκεκριμένου δείκτη από την ταχύτητα εκπνευστικής ροής συνηγορεί υπέρ της προέλευσης από τον κυψελιδικό χώρο, ενώ η απουσία

εξάρτησης υποδηλώνει προέλευση από τον ανώτερο αεραγωγό.³²³ Οι Jackson και συνεργάτες μετρώντας τα επίπεδα ουσιών που αποτελούν συστατικά του επιφανειοδραστικού παράγοντα όπως η κερατίνη και τα φωσφολιπίδια οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι στο σχηματισμό του ΣΕΑ συμβάλλουν τόσο ο κατώτερος όσο και ο ανώτερος αεραγωγός. Όπως φάνηκε από μελέτες που χρησιμοποίησαν την αιθανόλη ως πρότυπο συστατικό, η σχετική συμμετοχή του ανώτερου και κατώτερου αεραγωγού στο σχηματισμό του ΣΕΑ εξαρτάται από τον αερισμό, με αύξηση της συμμετοχής των κυψελίδων υπό συνθήκες αυξημένου αερισμού.³²⁴

Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί εάν κάτω από συνθήκες φλεγμονής των αεραγωγών η γενικευμένη ενεργοποίηση και η αύξηση του αριθμού των κυττάρων του ανοσοποιητικού σε διαφορετικά σημεία του αναπνευστικού συστήματος θα είχε διαφορετική επίδραση στη σύσταση του ΣΕΑ συγκριτικά με υγιή άτομα.³²⁵ Ακόμη είναι άγνωστο αν οι συγκεντρώσεις φλεγμονωδών διαμεσολαβητών αντανακλούν φλεγμονή στον πνεύμονα ή συστηματική παραγωγή τους ειδικά κάτω από συνθήκες αυξημένης διαπερατότητας του τριχοειδικού τοιχώματος.³²⁶ Επιπλέον, δεν έχει ακόμη πλήρως διαλευκανθεί κατά πόσο οι εκάστοτε μετρούμενοι στο ΣΕΑ βιολογικοί δείκτες προέρχονται εξολοκλήρου από τον κατώτερο αεραγωγό ή αν μεταβολές της συγκέντρωσής τους στο στοματοφάρυγγα ή το ρινικό αεραγωγό όπως επί ουλίτιδας, περιοδοντικών λοιμώξεων, ειδικής διατροφικής σύστασης, αλλεργικής ρινίτιδας επηρεάζουν τα επίπεδά τους.³¹⁷

Με στόχο την προτυποποίηση της διαδικασίας λήψης δείγματος ΣΕΑ η κοινή ομάδα εργασίας της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας διατύπωσαν μεθοδολογικές συστάσεις προς την κατεύθυνση αυτή.

- *Συσκευή:* Για τη συλλογή ΣΕΑ μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυτοσχέδιες συσκευές ή συσκευές διαθέσιμες στο εμπόριο χωρίς σημαντική επίδραση στις μετρούμενες παραμέτρους.³²⁷ Οι συσκευές αυτές διαφέρουν ως προς τη βασική κατασκευή τους (σωλήνες εμβυθισμένοι σε μέσα ψύξης ή θάλαμοι με διπλό γυάλινο τοίχωμα), τα χρησιμοποιούμενα υλικά, τις διαστάσεις των σωλήνων και το ψυκτικό υλικό (υγρός ή ξηρός πάγος, αέρας ή μέταλλο). Είναι σημαντικό να διευκρινίζεται ο τύπος της συσκευής ο οποίος καλό είναι να μην αλλάζει στην ίδια μελέτη και σε περίπτωση αυτοσχέδιας συσκευής να περιγράφονται και να αποδίδονται σχηματικά οι κατασκευαστικές λεπτομέρειες.

Υπάρχει ομοφωνία ότι ο εξοπλισμός πρέπει να διαθέτει αδρανή υλικά στη συμπτκνωτική επιφάνεια χωρίς ωστόσο αυτό να διασφαλίζει πλήρως την αλληλεπίδραση κάποιων συστατικών του ΣΕΑ με συγκεκριμένα υλικά. Το σύστημα συλλογής πρέπει να συνδέεται με τον ασθενή με τρόπο που αποτρέπει τη ρύπανση του δείγματος με σίελο. Ανεπίστροφες βαλβίδες προλαμβάνουν την εισπνοή ψυχρού αέρα μέσα από τη συσκευή και τη συμπύκνωση του ατμοσφαιρικού αέρα πριν ή κατά τη συλλογή.³¹⁷ Ο ατμοσφαιρικός αέρας περιέχει συστατικά που είτε μπορούν άμεσα να προστεθούν στα επίπεδά τους στο ΣΕΑ, είτε μέσω χημικής αντίδρασης να καταναλώνουν ή να μεταβάλλουν μόρια του ΣΕΑ, είτε ακόμη και να προκαλούν φλεγμονώδεις και βιοχημικές μεταβολές στον αεραγωγό οι οποίες και αντανακλώνται στη σύσταση του ΣΕΑ. Συνεπώς είναι απαραίτητη η προστασία του δείγματος τόσο κατά τη διαδικασία λήψης όσο και μετά από αυτή αποφεύγοντας την παρατεταμένη έκθεση των δειγμάτων στον αέρα.

- *Θερμοκρασία:* Η συμπύκνωση μπορεί να επιτευχθεί με θερμοκρασία γύρω στους 0°C με τη χρήση υγρού πάγου, οπότε το ΣΕΑ συλλέγεται με υγρή μορφή,

καθώς και με χαμηλότερες θερμοκρασίες με τη χρήση άλλων τεχνικών με τις οποίες το ΣΕΑ αποδίδεται σε παγωμένη μορφή. Η διαλυτότητα των πτητικών μεσολαβητών στα δείγματα είναι δυνατό να επηρεάζεται από τη θερμοκρασία και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασταθέστερους από αυτούς οι οποίοι πιθανώς χρειάζονται χαμηλότερες θερμοκρασίες. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι ακριβώς γνωστό ποια είναι η ιδανική θερμοκρασία για κάθε βιολογικό δείκτη. Ανάλογα με τον τύπο του κατασκευαστή κάθε συσκευής συμπύκνωσης που κυκλοφορεί στο εμπόριο η θερμοκρασία πρέπει να μετράται είτε κατά την έναρξη της συλλογής είτε σε όλη τη διάρκειά της.³¹⁷

- *Διάρκεια λήψης και όγκος δείγματος:* Ο χρόνος συλλογής που αναφέρεται στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 10 έως 30 λεπτά. Η σύσταση της ομάδας εργασίας της ATS/ERS είναι τα 10 λεπτά για το λόγο ότι ο χρόνος αυτός αποδίδει 1-2 ml ΣΕΑ σε ενήλικες και τα περισσότερα παιδιά άνω των 4 ετών, καθώς και ότι είναι καλά ανεκτός χωρίς σημαντική κόπωση, μολονότι στα παιδιά μπορεί να συμβεί κάποια απώλεια του ενδιαφέροντός τους.^{317, 328} Αν και η επίδραση του χρόνου συλλογής του ΣΕΑ έχει μελετηθεί μόνο για το pH, χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές μεταβολές, η συγκέντρωση πολλών άλλων μεσολαβητών έχει βρεθεί ότι δε διαφέρει μεταξύ διάρκειας λήψης 10, 15 ή 20 λεπτών.³²⁹ Οι Gessner και συνεργάτες απέδειξαν ότι ο όγκος του δείγματος παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με τον όγκο του εκπνεομένου αέρα και για αυτό κάποιιοι ερευνητές πρότειναν η συλλογή ΣΕΑ να γίνεται βάσει προκαθορισμένου όγκου εκπνεομένου αέρα αντί προκαθορισμένου χρόνου.³³⁰
- *Τύπος αναπνοής:* Συνιστάται η ήρεμη αναπνοή σε καθιστή θέση κατά τη λήψη του δείγματος και η αναφορά τυχόν εξάρτησης της εκάστοτε μετρούμενης παραμέτρου από τη ροή εφόσον είναι γνωστή.³¹⁷

- *Παγίδα σιέλου:* Το σάλιο περιέχει στοιχεία που απαντώνται και στους κατώτερους αεραγωγούς και πιθανώς υπάρχει κάποιου βαθμού ανταλλαγή συστατικών μεταξύ των δύο,³³¹ ωστόσο κατά τη λήψη εκπνεόμενου αέρα ο αποκλεισμός της πρόσμειξης σιέλου στα δείγματα είναι επιβεβλημένος. Η συνιστώμενη μέθοδος είναι η χρήση παγίδας σιέλου. Η αναζήτηση αμυλάσης στα δείγματα έχει αναφερθεί ως μέθοδος αξιόπιστη για τον έλεγχο ανάμειξης με σίελα.^{332, 333} Όμως, η αμυλάση δεν είναι ειδική για το σάλιο και μάλιστα απαντάται στον κατώτερο αεραγωγό. Ακόμα, η μεγάλη αραίωση του υγρού που επενδύει τον αεραγωγό στο ΣΕΑ δεν αποκλείει την παρουσία σιέλου ακόμα και επί μη ανίχνευσης αμυλάσης, οπότε δε συνιστάται η μέτρησή της ως ρουτίνα.
- *Χρήση ρινικού κλιπ:* Η χρήση του θεωρείται απαραίτητη κατά τη συλλογή ΣΕΑ από το στόμα, ώστε να ελαττώνεται η είσοδος υγρού που επενδύει το ρινικό αεραγωγό στο ρεύμα αέρα κατά την εισπνοή και να αποτρέπεται η έξοδος αέρα κατά την εκπνοή από τη μύτη αντί του στόματος.³¹⁷

ii. Βιολογικοί δείκτες οξειδωτικού στρες στο ΣΕΑ

1. Υπεροξειδίο υδρογόνου (H₂O₂)

Το υπεροξειδίο υδρογόνου (H₂O₂) στο κύτταρο παράγεται με την επίδραση της δισμουτάσης του υπεροξειδίου στο ανιόν του υπεροξειδίου (O₂^{•-}) βάσει της παρακάτω αντίδρασης:



Μετά την παραγωγή του, το H₂O₂ είτε διασπάται από τις καταλάσες σε νερό, είτε αντιδρά με O₂^{•-} παράγοντας ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου (OH[•]) οι οποίες είναι εξαιρετικά δραστικά οξειδωτικά μόρια.

Το H₂O₂ στο αναπνευστικό σύστημα μπορεί να προέρχεται τόσο από φλεγμονώδη όσο και από δομικά κύτταρα όπως ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μακροφάγα και επιθηλιακά. Πρόκειται για πτητικό, σχετικά ασταθές μόριο στο ΣΕΑ και για αυτό συνιστάται άμεση κατάψυξη του δείγματος σε θερμοκρασία ≤ -70°C για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 2 μηνών εφόσον η μέτρηση των επιπέδων του H₂O₂ δε γίνει άμεσα.³¹⁷

Τα επίπεδα H₂O₂ στο ΣΕΑ εξαρτώνται από την ταχύτητα εκπνευστικής ροής, γεγονός που επιβεβαιώνει την προέλευση από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα,³²³ ενώ έχει αναφερθεί ημερήσια διακύμανση τόσο σε υγιείς ενήλικες όσο και σε ενήλικες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.³³⁴ Οι Nowak και συνεργάτες διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας, καπνίσματος και επιπέδων H₂O₂ στο ΣΕΑ.³³⁴ Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε από τους Jöbsis και συνεργάτες οι οποίοι μελέτησαν τα επίπεδα H₂O₂ στο ΣΕΑ υγιών παιδιών προτείνοντας τιμές αναφοράς που ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες υγιών ενηλίκων.³³⁵ Μάλιστα, τα επίπεδα H₂O₂ στο ΣΕΑ υγιών παιδιών φαίνεται να είναι ανεξάρτητα της ηλικίας, του φύλου, του παθητικού καπνίσματος και της αναπνευστικής λειτουργίας, σε αντίθεση με αντίστοιχα ευρήματα από μελέτες ενηλίκων.³³⁴⁻³³⁶

Το H₂O₂ στον εκπνεόμενο αέρα παρουσιάζει αυξημένη σημασία για την εκτίμηση των επιπέδων φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον αεραγωγό σε διάφορες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Αυξημένα επίπεδα σε σχέση με υγιή άτομα έχουν διαπιστωθεί μεταξύ άλλων στο κοινό κρυολόγημα,³³⁷ το άσθμα,^{338,}³³⁹ τη βρογχεκτασία,^{340, 341} την κυστική ίνωση³⁴² και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.³⁴³⁻³⁴⁶ Η συσχέτιση μεταξύ επιπέδων φλεγμονής, οξειδωτικού στρες και συγκέντρωσης H₂O₂ στο ΣΕΑ αποδεικνύεται από μελέτες σε παιδιά με άσθμα τα

οποία παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ τους σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Η διαφορά αυτή ήταν σημαντικότερη επί συνύπαρξης οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού ή επί απουσίας χρήσης εισπνεομένων στεροειδών για τον έλεγχο της φλεγμονής του αναπνευστικού σε παιδιά με σταθερό άσθμα.^{338, 339}

Σε ασθματικούς ενήλικες υψηλότερα επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ σχετίζονταν με επιβάρυνση των παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας (FEV1 και PEF), αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και παρουσία ασταθούς άσθματος.^{347, 348} Μάλιστα τα υψηλότερα επίπεδα H_2O_2 φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη ηωσινοφιλική φλεγμονή στον κατώτερο αεραγωγό για όλες τις βαθμίδες βαρύτητας άσθματος, ενώ η ουδετεροφιλική φλεγμονή διαδραματίζει ισχυρότερο ρόλο στο μέτριο και σοβαρό άσθμα. Στο βαρύτερο άσθμα η χρήση εισπνεομένων στεροειδών δε φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ σε αντίθεση με τις ηπιότερες μορφές όπου η επικράτηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής προβλέπει αποτελεσματικότητα της θεραπείας εισπνεόμενα στεροειδή γεγονός που αντανακλάται στη μείωση των επιπέδων H_2O_2 του ΣΕΑ στην κατηγορία αυτή των ασθενών.³⁴⁷

Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μεταξύ ελευθέρων ριζών και λευκοτριενίων στον κατώτερο αεραγωγό φαίνεται ότι αποτελεί βασικό παθογενετικό μηχανισμό στο άσθμα καθώς έχει βρεθεί ότι οι ελεύθερες ρίζες όχι μόνο προάγουν την 5-λιποξυγενάση για την παραγωγή λευκοτριενίων, αλλά επιπλέον διαμεσολαβούν και στον προκαλούμενο από τα λευκοτριένια βρογχόσπασμο.³⁴⁹⁻³⁵¹ Οι παραπάνω διαπιστώσεις έχουν σαφείς προεκτάσεις και στο ΣΑΑΥ. Δεδομένα από μελέτες κυρίως ενηλίκων με ΣΑΑΥ συνηγορούν υπέρ παρουσίας αυξημένων επιπέδων φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον κατώτερο αεραγωγό όπως αυτές αποτυπώνονται στα αυξημένα επίπεδα H_2O_2 ³⁵² και λευκοτριενίων⁷⁹ στο ΣΕΑ, καθώς

και την παρουσία αυξημένου αριθμού ουδετεροφίλων σε δείγματα επαγομένων πτυέλων³⁵³ γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη χημειοτακτική δράση του τοπικά εκλυόμενου λευκοτριενίου B4.

Είναι πιθανό ότι η διαλείπουσα κυνελιδική υποξία που συνοδεύει τα επεισόδια άπνοιας ή υπόπνοιας στους ενήλικες αλλά και στα παιδιά ενδεχομένως προάγει την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αυτά με τη σειρά τους επάγουν τη δραστηριότητα της 5-λιποξυγενάσης που αποτελεί το πρώτο ένζυμο στην οδό της βιοσύνθεσης των λευκοτριενίων. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο άσθματος και ΣΑΑΥ και ότι σύμφωνα με τη θεωρία του ενιαίου αεραγωγού μία παθολογική διεργασία στο κατώτερο άκρο του έχει αντίκτυπο και στο ανώτερο και αντίστροφα. Η υπόθεση αυτή πιθανόν εξηγεί και τη διαπιστωμένη επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ άσθματος και ΣΑΑΥ στα παιδιά και ενδεχομένως έχει θεραπευτικές προεκτάσεις. Με άλλα λόγια, θεραπεία του ΣΑΑΥ ενδεχομένως βελτιώνει το άσθμα και αντίστροφα.³⁸

2. Νιτρώδη και νιτρικά (NO₂⁻/NO₃⁻)

Τα νιτρώδη και νιτρικά (NO₂⁻/NO₃⁻) το άθροισμα των οποίων αναφέρεται ως οξειδία του αζώτου (NO_x⁻), είναι σταθερά τελικά προϊόντα του μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Βασικό ένζυμο για τη σύνθεση του NO είναι η συνθετάση του NO (NO synthetase/ NOS).³⁵⁴ Υπάρχουν τρεις μορφές NOS: η ενδοθηλιακή (endothelial NOS/ eNOS), η νευρωνική (neuronal NOS/ nNOS) και η επαγόμενη (inducible NOS/ iNOS).³⁵⁵ Το παραγόμενο στον αεραγωγό NO είναι αποκλειστικά προϊόν της δράσης της iNOS. Η iNOS ανευρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα, στα μακροφάγα και πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα του αναπνευστικού συστήματος, ιδίως κάτω από την επίδραση κυτταροκινών και φλεγμονωδών

διαμεσολαβητών όπως προκύπτει από μελέτες σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.³⁵⁶⁻³⁵⁸

Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι τα οξειδία του αζώτου αποτελούν χρήσιμους δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον αεραγωγό. Η άποψη αυτή ενισχύεται από μελέτες οι οποίες ανέδειξαν τον ανασταλτικό ρόλο των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών στην επαγωγή της iNOS των αναπνευστικών επιθηλιακών κυττάρων ασθενών με άσθμα από κυτταροκίνες.^{359, 360}

Η διαπίστωση αυτού του παθοφυσιολογικού μηχανισμού αξιοποιήθηκε σε πολλές μελέτες, αντικείμενο των οποίων ήταν το κατά πόσο τα επίπεδα των οξειδίων του αζώτου στον αεραγωγό μπορούν να προβλέψουν τη βαρύτητα και τον κλινικό έλεγχο χρονίων νοσημάτων του αναπνευστικού. Έτσι, μελέτες παιδιών και ενηλίκων με άσθμα έδειξαν ότι τα επίπεδα NO_x στο ΣΕΑ σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και των συμπτωμάτων της, τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και τους σπειρομετρικούς δείκτες που αντανάκλουν την απόφραξη των αεραγωγών.^{313, 361-365} Στα παιδιά με κυστική ίνωση τα επίπεδα οξειδίων του αζώτου είναι υψηλότερα από εκείνα υγιών μαρτύρων και μάλιστα αυξάνουν ακόμα περισσότερο επί εξάρσεων της νόσου.^{310, 363, 366} Ανάλογα αυξημένα επίπεδα NO_x βρέθηκαν και σε ενήλικες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.³⁶⁷

Τα τελευταία χρόνια, η σχέση μεταξύ NO_x στο ΣΕΑ, φλεγμονής και οξειδωτικού στρες του κατώτερου αναπνευστικού βρίσκει εφαρμογή και στο ΣΑΑΥ. Οι Derhalo και συνεργάτες απέδειξαν την ύπαρξη περισσότερων ουδετερόφιλων στα επαγόμενα πτύελα ασθενών με ΣΑΑΥ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, αλλά και την αυξημένη έκφραση της iNOS στα κύτταρα σε επίπεδα ανάλογα της βαρύτητας του ΣΑΑΥ. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της φλεγμονώδους προέλευσης των προϊόντων του μεταβολισμού του NO.³⁶⁸ Ωστόσο τα αποτελέσματα μελετών που

αφορούσαν στα επίπεδα NO_x του ΣΕΑ σε ασθενείς με ΣΑΑΥ είναι μάλλον αμφιλεγόμενα. Η μελέτη των Petrosyan και συνεργατών σε ενήλικες και των Verhulst και συνεργατών σε παιδιά διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα NO_x στο ΣΕΑ ασθενών με ΣΑΑΥ σε σχέση με τους μάρτυρες.³⁵² Αντίθετα, σε τρεις άλλες μελέτες σε ενήλικες ασθενείς δεν ανιχνεύθηκε διαφορά σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.³⁶⁹⁻³⁷¹

Είναι πιθανό ότι μεθοδολογικά προβλήματα που ανακύπτουν κατά τον προσδιορισμό NO_x σε βιολογικά δείγματα γενικότερα και στο ΣΕΑ ειδικότερα ευθύνονται εν μέρει για την προαναφερθείσα ασυμφωνία μεταξύ των μελετών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Τα επίπεδα NO_x στον εκπνεόμενο αέρα δεν εξαρτώνται από τη ροή αέρα, κάτι που συνάδει περισσότερο με την παραγωγή τους στους μεγάλους αεραγωγούς.³⁷² Άλλοι παράγοντες ενδεχομένως επηρεάζουν τα επίπεδα NO_x στο ΣΕΑ όπως: η αυξημένη πιθανότητα πρόσμιξης περιβαλλοντικών NO_x σε βιολογικά δείγματα,³⁷³ ο βακτηριακός αποικισμός του στοματοφάρυγγα και του εξοπλισμού συλλογής ΣΕΑ που καταλήγει στη μετατροπή των νιτρικών σε νιτρώδη,³⁷⁴ η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε νιτρικά,³⁷⁵ αλλά και η μεταβλητότητα των αναλυτικών μεθόδων για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων NO_x.³⁷²

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1 ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού διατηρείται χάρη σε μια ισορροπία αντιτιθέμενων δυνάμεων που απαρτίζονται από την αυξημένη αντίσταση και τάση για σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού, καθώς και την υπέρμετρη εισπνευστική προσπάθεια από τη μία, ενώ από την άλλη υπάρχουν οι προστατευτικοί μηχανισμοί της αύξησης του μυϊκού τόνου των διατεινόντων το φάρυγγα μυών και των αφυπνίσεων.³⁹

Ο κυριότερος μηχανισμός αύξησης της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά είναι η υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού.⁴¹ Φαίνεται ότι η αύξηση της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών είναι ταχεία κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων ετών ζωής και ακολούθως ο όγκος τους μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας.^{42, 43} Το πρότυπο αυτό διαφοροποιείται όταν υπάρχει ΑΔΑΥ, ώστε ενώ τα φυσιολογικά παιδιά παρουσιάζουν μικρότερο μέγιστο μέγεθος του φαρυγγικού λεμφαδενικού ιστού, τα παιδιά με ΑΔΑΥ ξεκινούν από νωρίς με μεγαλύτερες αμυγδαλές και αδenoειδείς εκβλαστήσεις, το αυξημένο μέγεθος των οποίων διατηρείται στην όψιμη παιδική ηλικία και στην εφηβεία.⁴³

Τα ερεθίσματα που σε πρώτη φάση προάγουν και εν συνεχεία συντηρούν την υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού στα παιδιά με ΑΔΑΥ πιθανώς σχετίζονται με τοπικούς μηχανισμούς φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον ανώτερο αεραγωγό. Η διήθηση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού από φλεγμονώδη κύτταρα κάτω από συνθήκες διαλείπουσας υποξίας^{294, 376} και μηχανικού τραύματος από τις συνεχείς δονήσεις^{377, 378} αντανακλάται στις αυξημένες συγκεντρώσεις κυττοκινών και δεικτών οξειδωτικού στρες όπως είναι τα

λευκοτριένια, η IL-6, η IL-8, ο TNF και το 8-ισοπροστάνιο στις συλλογές EBC και αμυγδαλικού ιστού σε παιδιά και ενήλικες με ΣΑΑΥ.^{79, 86, 88, 352, 379-381}

Αυτή ακριβώς η εκτροπή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών συστημάτων προς την πλευρά του οξειδωτικού στρες θα μπορούσε να προάγει αφενός μεν τη βιοσυνθετική οδό των λευκοτριενίων επάγοντας το πρώτο της ένζυμο δηλαδή την 5- λιποξυγενάση,³⁵¹ αφετέρου δε την έκφραση κυττοκινών μέσω ενεργοποίησης του γονιδίου NF κB.²⁸⁸ Η σημασία του ρόλου που διαδραματίζουν τα λευκοτριένια, οι κυττοκίνες και γενικά η διαίωνιση της φλεγμονής στον αεραγωγό στην παθογένεια της υπερτροφίας του φαρυγγικού λεμφαδενικού ιστού αντανακλάται στην υποστροφή των αδενοειδών εκβλαστήσεων, τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ και των δεικτών της νυχτερινής πολυκαταγραφικής μελέτης μετά τη συστηματική χορήγηση ανταγωνιστών λευκοτριενίων^{80, 85, 86} και την ενδορρινική χορήγηση κορτικοστεροειδών.^{82, 83, 85}

Έχοντας υπόψη τις μελέτες που αποδεικνύουν ότι από τα κυκλοφορούντα λευκά αιμοσφαίρια ασθενών με ΣΑΑΥ παράγονται αυξημένα ποσά ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ο στόχος του πρώτου σκέλους της διατριβής είναι να διερευνήσει κατά πόσο τα φλεγμονώδη κύτταρα στο λεμφικό ιστό και το τοίχωμα του φάρυγγα είναι υπεύθυνα για την πυροδότηση μηχανισμών οξειδωτικού στρες μέσα στον αεραγωγό και ειδικότερα στο συμπύκνωμα εκπνεομένου αέρα (ΣΕΑ).

Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂) και νιτροδών/ νιτρικών (NO_x) στο ΣΕΑ, η οποία αύξηση συσχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα του συνδρόμου.

Ανοσοϊστοχημικές μελέτες εξαιρεθέντος αδενοειδικού και αμυγδαλικού ιστού από παιδιά με αποφρακτική άπνοια ή υποτροπιάζοντα επεισόδια αμυγδαλίτιδας έδειξαν ότι στην πρώτη ομάδα υπάρχει αυξημένη έκφραση υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών (GCR-a, GCR-b).⁸⁹ Οι λεμφολυτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις των γλυκοκορτικοειδών στους διάφορους ιστούς ασκούνται ακριβώς μέσω αυτών των υποδοχέων. Πιο συγκεκριμένα, η ισομορφή a (GCR-a) βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και είναι αυτή που συνδέεται με την κορτιζόλη ώστε κατόπιν, αφού μετατοπιστεί στον πυρήνα, να ρυθμίσει την έκφραση γονιδίων- στόχων. Αντίθετα, η ισομορφή b (GCR- b) βρίσκεται στον πυρήνα και δεν ασκεί τη δράση του άμεσα κατόπιν δέσμησης κορτικοστεροειδών αλλά έμμεσα αναστέλλει την έκφραση γονιδίων που επάγονται από την αλληλεπίδραση των ορμονών με τον GCR-a. Έτσι, ο GCR-b είναι ο υποδοχέας που ευθύνεται για την αντίσταση στα στεροειδή.^{382, 383}

Όπως έχει καταδειχθεί από πρόσφατη μελέτη των Goldbart και συνεργατών ο λεμφικός ιστός του φάρυγγα παιδιών με ΣΑΑΥ παρουσιάζει σημαντικά περισσότερους GCR-a υποδοχείς σε σχέση με εκείνο των παιδιών με υποτροπιάζουσες αμυγδαλίτιδες αλλά δε διαφέρει ως προς την έκφραση των GRC-b.⁸⁹ Είναι πιθανό ότι αυτή η παρουσία GCR-a υποδοχέων είναι υπεύθυνη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ενδορρινικά στεροειδή σε παιδιά με ήπια αποφρακτική άπνοια όπως φάνηκε από τη βελτίωση των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης, την υποχώρηση των συμπτωμάτων ή ακόμα και την ελάττωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων.^{82, 83}

Συνεπώς, στην προσπάθεια διαλεύκανσης των μηχανισμών που διαμεσολαβούν στην υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού των παιδιών με ΣΑΑΥ, ο στόχος του δεύτερου σκέλους της διατριβής είναι να διερευνήσει το ρόλο

που διαδραματίζουν τα ενδογενώς παραγόμενα γλυκοκορτικοειδή στην παραπάνω διεργασία. Είναι πιθανό ότι η υπερέκφραση υποδοχέων στεροειδών στα λεμφικά όργανα του ανώτερου αεραγωγού αντανακλά ανεπαρκή παραγωγή κορτιζόλης στα παιδιά αυτά.^{384, 385}

Επιπρόσθετα, η δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων επηρεάζεται από τη διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο με τρόπο που δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί. Έχει αποδειχθεί ότι οι νυχτερινές αφυπνίσεις σχετίζονται με αύξηση της κατά ώσεις έκκρισης κορτιζόλης.³⁸⁶ Ωστόσο η πλειοψηφία των μελετών που συγκρίνουν τα επίπεδα κορτιζόλης σε υγιείς ενήλικες και ενήλικες με ΣΑΑΥ πριν και μετά τη θεραπεία με CPAP παρέχει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση της αποφρακτικής άπνοιας στην ενδογενή παραγωγή κορτιζόλης, ενώ δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά.³⁸⁷

Σε παλαιότερη μελέτη, τα επίπεδα κορτιζόλης ορού παιδιών με υπερτροφία αμυγδαλών και ΑΔΑΥ πριν και μετά διέγερση ήταν χαμηλά και μάλιστα παρέμεναν χαμηλά και μετά την αδενοτομή/ αμυγδαλεκτομή.³⁸⁵ Για το λόγο αυτό, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι παιδιά με ΣΑΑΥ και υπερτροφικές αμυγδαλές έχουν χαμηλότερα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης στον ορό σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, σε αντίθεση με τα παιδιά με ΣΑΑΥ χωρίς αμυγδαλική υπερτροφία.

B.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

B.2.1 ΥΠΟΘΕΣΗ 1^η

B.2.1.1 Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Στη μελέτη συμμετείχαν παιδιά 4- 14 ετών τα οποία παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας λόγω συμπτωμάτων ΑΔΑΥ στα οποία ο δείκτης άπνοιας/ υπόπνοιας (AHI) βρέθηκε >1 επεισόδιο/ ώρα. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν παιδιά αντιστοίχου ηλικιακού εύρους χωρίς ιστορικό καθ' ἑξιν ροχαλητού στα οποία έγινε πολυκαταγραφική μελέτη λόγω διαταραχών ύπνου (εφιάλτες, ανήσυχος ύπνος, ενούρηση) και στα οποία ο δείκτης AHI ήταν ≤ 1 επεισόδιο/ ώρα.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους μάρτυρες ήταν: i) σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης του αναπνευστικού, ii) διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας, άσθματος ή κυστικής ίνωσης, iii) νευρομυϊκά νοσήματα και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και iv) τρέχουσα ή πρόσφατη χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων λευκοτριενίων, αντισταμινικών, και κορτικοστεροειδών ενδορρινικών, εισπνεομένων ή συστηματικών.

B.2.1.2 Ιστορικό και κλινική εξέταση

Έγινε λήψη λεπτομερούς ιστορικού και πραγματοποιήθηκε ενδεδειγμένη φυσική εξέταση σε όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη. Επίσης μετρήθηκε το ύψος και το βάρος και υπολογίστηκε το BMI z score.³⁸⁸ Ως παχύσαρκα χαρακτηρίστηκαν τα παιδιά με BMI z score > 1.645.³⁸⁹ Το μέγεθος των αμυγδαλών βαθμονομήθηκε

από 1+ έως 4+ με άμεση επισκόπηση του στοματοφάρυγγα.²¹⁹ Ως υπερτροφικές χαρακτηρίστηκαν οι αμυγδαλές με μέγεθος > 2+.

B.2.1.3 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη υπεβλήθησαν σε νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Οι ακόλουθες παράμετροι κατεγράφησαν: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) (C3/M2, F4/M1, O1/M2, O2/M1), δεξιά και αριστερά ηλεκτροφθαλμογράφημα (HOΓ), ηλεκτρομυογράφημα (HMG) της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης, θέση σώματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα (HKΓ), κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (με πιεζοηλεκτρικούς μετατροπείς), ρινοστοματική ροή αέρα (με ανιχνευτή θερμότητας τριών σημείων και μορφομετατροπέα ρινικής πίεσης) και κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO₂). Οι αφύπνισεις, τα στάδια του ύπνου, τα αναπνευστικά επεισόδια και οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης προσδιορίστηκαν με βάση το πρόσφατο Εγχειρίδιο της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine Manual).²³⁴

Ως αποφρακτική άπνοια ορίστηκε η ελάττωση του σήματος της ροής αέρα >90% σε σχέση με το προηγούμενο σήμα για $\geq 90\%$ της διάρκειας του αναπνευστικού επεισοδίου το οποίο έχει διάρκεια τουλάχιστο 2 αναπνοών και υπάρχει συνεχής ή αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια σε όλη τη διάρκεια του επεισοδίου. Ως υπόπνοια χαρακτηρίστηκε κάθε ελάττωση του σήματος της ρινικής πίεσης $\geq 50\%$ σε σχέση με το προηγούμενο σήμα για $\geq 90\%$ της διάρκειας του αναπνευστικού επεισοδίου με διάρκεια τουλάχιστο 2 αναπνοών από το τέλος της τελευταίας φυσιολογικής αναπνοής που συνοδεύεται από αφύπνιση, έγερση ή $\geq 3\%$

αποκορεσμό. Ο δείκτης απνοιών/ υποπνοιών (AHI) είναι ο μέσος αριθμός υποπνοιών, κεντρικών, αποφρακτικών και μικτών απνοιών ανά ώρα ύπνου.

B.2.1.4 Μέτρηση επιπέδων H₂O₂ και NO_x στο ΣΕΑ

Από όλα τα παιδιά ελήφθη δείγμα ΣΕΑ μεταξύ 07.00 και 08.00 το πρωί μετά το πέρας της πολυκαταγραφικής μελέτης. Το ΣΕΑ ελήφθη δια της από του στόματος οδού με χρήση του συστήματος συμπύκνωσης Ecoscreen (Viasys; Wurzburg, Γερμανία) βάσει των συστάσεων της Ομάδας Εργασίας της Αμερικανικής Θωρακικής και Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας (American Thoracic Society/ European Respiratory Society Task Force 2005).³¹⁷ Ο χρόνος συλλογής του δείγματος ορίστηκε στα 10 λεπτά με στόχο να συλλεχθούν 1,5 mL συμπυκνώματος. Κατά την όλη διαδικασία τα παιδιά δεν έκλαιγαν ή γελούσαν ή έβηχαν. Τα δείγματα τοποθετούνταν σε πλαστικά αποστειρωμένα σωληνάρια και αμέσως ψύχονταν στους -80°C μέχρις ότου πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις και όχι για διάστημα άνω του ενός μηνός.

Τα επίπεδα H₂O₂ μετρήθηκαν σε μη αραιωμένα και μη συμπυκνωμένα δείγματα ΣΕΑ εις τριπλούν για κάθε δείγμα. Χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφική μέθοδος βασισμένη στην καταλύομενη από την υπεροξειδάση αγριοραπανιού αντίδραση οξείδωσης της τετραμεθυλβενζιδίνης.³⁹⁰ Εν συντομία, 100 μL 3,3',5,5'-τετραμεθυλβενζιδίνης και 10 μL υπεροξειδάσης αγριοραπανιού (Sigma Chemicals; St Louis, MO) αντέδρασαν για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου με 100 μL δείγματος ΣΕΑ και εν συνεχεία το μείγμα οξινοποιήθηκε σε pH 1 με 10 μL θεικού οξέος. Το προϊόν της αντίδρασης μετρήθηκε φασματοφωτομετρικά στα 450 nm με τη χρήση συστήματος ανάγνωσης μικροπλακών (Bio Tek Instruments; Winooski, VT). Το ελάχιστο όριο ανίχνευσης της μεθόδου είναι 0.1 μM.

Το ΣΕΑ περιέχει τόσο νιτρικά (NO_3^-) όσο και νιτρώδη (NO_2^-). Προκειμένου να μετρηθεί το σύνολό τους (NO_x) κάθε δείγμα ΣΕΑ μετρούνταν εις τριπλούν. Αρχικά, μέρος του κάθε δείγματος επώασθη με νιτρική αναγωγάση (10 mU) και νικοτιναμινο-αδενινο-δινουκλεοτιδική φωσφοϋδρογενάση (NADPH; 100 μM) για 30 λεπτά στους 37°C , ώστε όλα τα νιτρικά που περιέχονται στο ΣΕΑ να μετατραπούν σε νιτρώδη. Ακολούθως, η συνολική συγκέντρωση των νιτρωδών προσδιορίστηκε με την αντίδραση Griess η οποία μετατρέπει τα νιτρώδη σε μία πορφυρόχρου αζω-ένωση. Η απορρόφηση του προϊόντος της αντίδρασης Griess μετρήθηκε στα 540 nm με φασματοφωτομετρικό σύστημα ανάγνωσης πλακών. Το ελάχιστο όριο ανίχνευσης της μεθόδου είναι 2 μM .



Εικόνα 7 . Το σύστημα συμπύκνωσης Ecoscreen (JAEGER GmbH; Hoechberg, Germany) που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη συμπυκνώματος εκπνεομένου αέρα.

B.2.1.5 Ανάλυση δεδομένων

Για να ελεγχθεί η υπόθεση σχηματίστηκαν τρεις ομάδες συμμετεχόντων:

- i. Μάρτυρες χωρίς ροχαλητό ($AHI \leq 1$ επεισόδια/ ώρα),
- ii. Παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ ($AHI > 1$ και ≤ 5 επεισόδια/ ώρα),
- iii. Παιδιά με μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ ($AHI > 5$ επεισόδια/ ώρα).

Οι τρεις ομάδες της μελέτης συγκρίθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και τα επίπεδα H_2O_2 και NO_x . Οι συγκεντρώσεις H_2O_2 και NO_x μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά (φυσικός λογάριθμος) ώστε να πλησιάζουν την κανονική κατανομή.

Για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε one way analysis of variance ακολουθούμενη από post hoc tests για συγκρίσεις ομάδων κατά ζεύγη (Bonferroni's test), ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος χ^2 (Yate's correction). Για να εκτιμηθεί εάν οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης (AHI και % του ολικού χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$), η ηλικία ή το BMI z score είναι προγνωστικοί παράγοντες των δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στο ΣΕΑ χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Τόσο ο AHI όσο και το ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$ παρουσίαζαν κανονική κατανομή (Δοκιμασία Kolmogorov- Smirnov, $p > 0.05$).

B.2.2 ΥΠΟΘΕΣΗ 2^η

B.2.2.1 Κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν παιδιά ηλικίας 2- 13 ετών τα οποία είχαν παραπεμφθεί στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου λόγω ιστορικού ροχαλητού με $AHI > 1$ επεισόδιο/ ώρα. Ως μάρτυρες συμπεριλήφθηκαν παιδιά τα οποία υπεβλήθησαν σε πολυκαταγραφική μελέτη λόγω διαφόρων διαταραχών ύπνου εκτός της ΑΔΑΥ και τα οποία είχαν $AHI \leq 1$ επεισόδιο/ ώρα. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους μάρτυρες ήταν τα εξής: α) συμπτώματα ή σημεία οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου, β) θεραπεία με συστηματικά, ενδορρινικά ή εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή τους τελευταίους 6 μήνες, και γ) γενετικά σύνδρομα, νευρομυϊκές διαταραχές ή κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.

B.2.2.2 Ιστορικό και κλινική εξέταση

Σε όλα τα παιδιά έγινε εκτεταμένη λήψη ιστορικού από τους γονείς και ενδελεχής αντικειμενική εξέταση το βράδυ πριν την πολυκαταγραφική μελέτη. Καταγράφηκε το ύψος και το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων και υπολογίστηκε το BMI z score.³⁹¹ Η παχυσαρκία καθορίστηκε ως $BMI\ z\ score > 1.645$.³⁸⁹ Το μέγεθος των αμυγδαλών βαθμολογήθηκε από 1+ έως 4+ μετά από άμεση επισκόπηση του στοματοφάρυγγα και ως υπερτροφικές χαρακτηρίστηκαν οι αμυγδαλές μεγέθους άνω των 2+.²¹⁹ Σε δέκα συμμετέχοντες η εξέταση του στοματοφάρυγγα επαναλήφθηκε μία εβδομάδα αργότερα και η κατάταξη του μεγέθους των αμυγδαλών δε μεταβλήθηκε.

B.2.2.3 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου και η οποία περιελάμβανε τις ακόλουθες παραμέτρους: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (C3/M2, F4/M1, O1/M2, O2/M1), δεξιά και αριστερά ηλεκτροφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης, θέση σώματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (με πιεζοηλεκτρικούς μετατροπείς), ρινοστοματική ροή αέρα (με ανιχνευτή θερμότητας τριών σημείων και μορφομετατροπέα ρινικής πίεσης) και κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO_2). Οι αφυπνίσεις, τα στάδια του ύπνου, τα αναπνευστικά επεισόδια και οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης προσδιορίστηκαν με βάση το πρόσφατο Εγχειρίδιο της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine Manual).²³⁴ Ο αποφρακτικός δείκτης απνοιών/ υποπνοιών (AHI) είναι ο μέσος αριθμός υποπνοιών, κεντρικών, αποφρακτικών και μικτών απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα συνολικής διάρκειας ύπνου. Ως αναπνευστικές αφυπνίσεις ορίζονται εκείνες που συμβαίνουν εντός 3 δευτερολέπτων μετά από επεισόδιο άπνοιας, υπόπνοιας ή ροχαλητού.³⁹²

B.2.2.4 Μέτρηση κορτιζόλης στον ορό

Όλα τα παιδιά αφυπνίστηκαν και η πολυκαταγραφική μελέτη τερματίστηκε περί τις 08.30 πμ. Τριάντα λεπτά αργότερα ελήφθη δείγμα φλεβικού αίματος το οποίο τοποθετήθηκε σε σωληνάριο χωρίς αντιπηκτικό.³⁹³ Ο ορός απομονώθηκε από το δείγμα αίματος μετά από φυγοκέντρηση και αποθηκεύτηκε σε πλαστικά φιαλίδια στους $-70^{\circ}C$ μέχρι τον προσδιορισμό των επιπέδων κορτιζόλης. Για την ποσοτικοποίηση της κορτιζόλης στον ορό χρησιμοποιήθηκε ανοσολογική μέθοδος

ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) με τη βοήθεια του αναλυτή Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics, Germany). Το εύρος μέτρησης οριζόμενο από το κατώτερο και το ανώτερο σημείο της πρότυπης καμπύλης ήταν 0.018-63.4 mcg/ dL αντίστοιχα.

B.2.2.5 Ανάλυση δεδομένων

Για την ανάλυση των δεδομένων οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: i) παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ (AHI >5 επεισόδια/ώρα), ii) παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ (AHI >1 and ≤ 5 επεισόδια/ώρα) και iii) υγιείς μάρτυρες χωρίς ροχαλητό (AHI ≤1 επεισόδια/ώρα). Οι τρεις ομάδες παιδιών συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI z-score, τον επιπολασμό της παχυσαρκίας και της αμυγδαλικής υπερτροφίας, τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και τα πρωινά επίπεδα κορτιζόλης στον ορό. Οι συγκρίσεις έγιναν με one-way analysis of variance και post-hoc tests για τις ποσοτικές ή χ^2 για τις ποιοτικές μεταβλητές. Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test για τη σύγκριση των επιπέδων κορτιζόλης ασθενών με ΣΑΑΥ με υγιείς μάρτυρες καθώς και παιδιών με ΣΑΑΥ και υπερτροφικές αμυγδαλές με παιδιά με ΣΑΑΥ χωρίς υπερτροφία αμυγδαλών. Η σχέση μεταξύ επιπέδων κορτιζόλης και των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης καθώς και BMI z-score εκφράστηκε με το συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson.

Χρησιμοποιήθηκε ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο (general linear model) για να εκτιμηθεί η πιθανή επίδραση i) της αμυγδαλικής υπερτροφίας, ii) της βαρύτητας ΣΑΑΥ, και iii) της αλληλεπίδρασης αμυγδαλικής υπερτροφίας και βαρύτητας ΣΑΑΥ στη συγκέντρωση κορτιζόλης. Η παχυσαρκία, το φύλο και η ηλικία συμπεριλήφθηκαν ως συμμεταβλητές στο μοντέλο. Επιπλέον, έγινε one-way analysis of variance και post-hoc tests ώστε να συγκριθούν οι υποομάδες παιδιών με

υπερτροφικές αμυγδαλές και μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ, ήπιο ΣΑΑΥ ή μάρτυρες ως προς τα επίπεδα κορτιζόλης. Η ίδια ανάλυση σε υποομάδες επαναλήφθηκε για συμμετέχοντες χωρίς υπερτροφία αμυγδαλών.

Εφαρμόστηκε γραμμική παλινδρόμηση για να διερευνηθεί αν ο δείκτης AHI ή η τιμή του ελάχιστου κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (ανεξάρτητες μεταβλητές) σε παιδιά με ή χωρίς υπερτροφία αμυγδαλών προέβλεπε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού (εξαρτημένη μεταβλητή). Η ηλικία, το φύλο και το BMI z-score συμπεριλήφθηκαν στο ίδιο μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Στη συνέχεια, έγινε διατάξιμη λογαριθμική παλινδρόμηση για να εκτιμηθούν τα χαμηλά πρωινά επίπεδα κορτιζόλης ορού (<25^η εκατοστιαία θέση των συγκεντρώσεων κορτιζόλης σε όλους τους συμμετέχοντες) ως προγνωστικός δείκτης του μεγέθους των αμυγδαλών (μέγεθος αμυγδαλών 1,2,3, ή 4) μετά από διόρθωση για την ηλικία (≤ 8 ετών και >8 ετών).^{43, 394}

B.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

B.3.1 ΥΠΟΘΕΣΗ 1^η

B.3.1.1 Χαρακτηριστικά παιδιών και ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Στη μελέτη αρχικά συμμετείχαν 50 παιδιά (27 θήλεα, 54%) των οποίων οι γονείς παρείχαν γραπτή συγκατάθεση. Στον Πίνακα 5 απεικονίζονται τα χαρακτηριστικά τους. Επί του συνόλου των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, τα 16 ήταν μάρτυρες χωρίς ροχαλητό (μέση ηλικία 7.7 ± 2.4 έτη), 22 είχαν ήπιο ΣΑΑΥ (μέση ηλικία 6.7 ± 2.1 έτη) και 12 είχαν μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ (μέση ηλικία 6.3 ± 1.7 έτη). Οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης απεικονίζονται στον Πίνακα 5. Οι τρεις ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς την ηλικία, το BMI z score και τις αναλογίες θηλέων προς άρρενα και παχύσαρκων προς μη παχύσαρκων παιδιών ($p > 0.05$). Παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα υπερτροφίας των αμυγδαλών σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0.05$). Όπως ήταν αναμενόμενο, παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά χειρότερους δείκτες πολυκαταγραφικής μελέτης σε σύγκριση τόσο με εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ όσο και με τους μάρτυρες ($p < 0.01$).

B.3.1.2 Επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ και βαρύτητα ΑΔΑΥ

Οι τρεις ομάδες της μελέτης είχαν σημαντικές διαφορές ως προς τα επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ ($p = 0,003$) (Πίνακας 5 και Σχήμα 1). Τα παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα $\ln H_2O_2$ από εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ ($p = 0.015$) ή τους μάρτυρες ($p = 0.003$). Οι τιμές του H_2O_2 χωρίς λογαριθμική μετατροπή για τα παιδιά με μέτριο-βαρύ ΣΑΑΥ, ήπιο ΣΑΑΥ και τους μάρτυρες ήταν: 2.4 ± 2 , 0.8 ± 0.9 και 0.6 ± 0.6 μM αντίστοιχα. Ο φυσικός λογάριθμος του H_2O_2 ($\ln H_2O_2$)

παρουσίαζε σημαντική θετική συσχέτιση με τον ΑΗΙ ($r = 0.42$, $p = 0.001$), το ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$ ($r = 0.66$, $p < 0.001$), το δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ($r = 0.26$, $p = 0.03$) ενώ σχετιζόνταν αρνητικά με τον ελάχιστο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ($r = -0.39$, $p = 0.003$). Αντίθετα, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ $\ln H_2O_2$ και ηλικίας ή BMI z score ($p > 0.05$). Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση έδειξε ότι τόσο ο ΑΗΙ όσο και το ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$ ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες των λογαριθμικά τροποποιημένων επιπέδων H_2O_2 στο ΣΕΑ μετά από διόρθωση για την ηλικία και το BMI z score ($p < 0.05$) (Πίνακας 6).

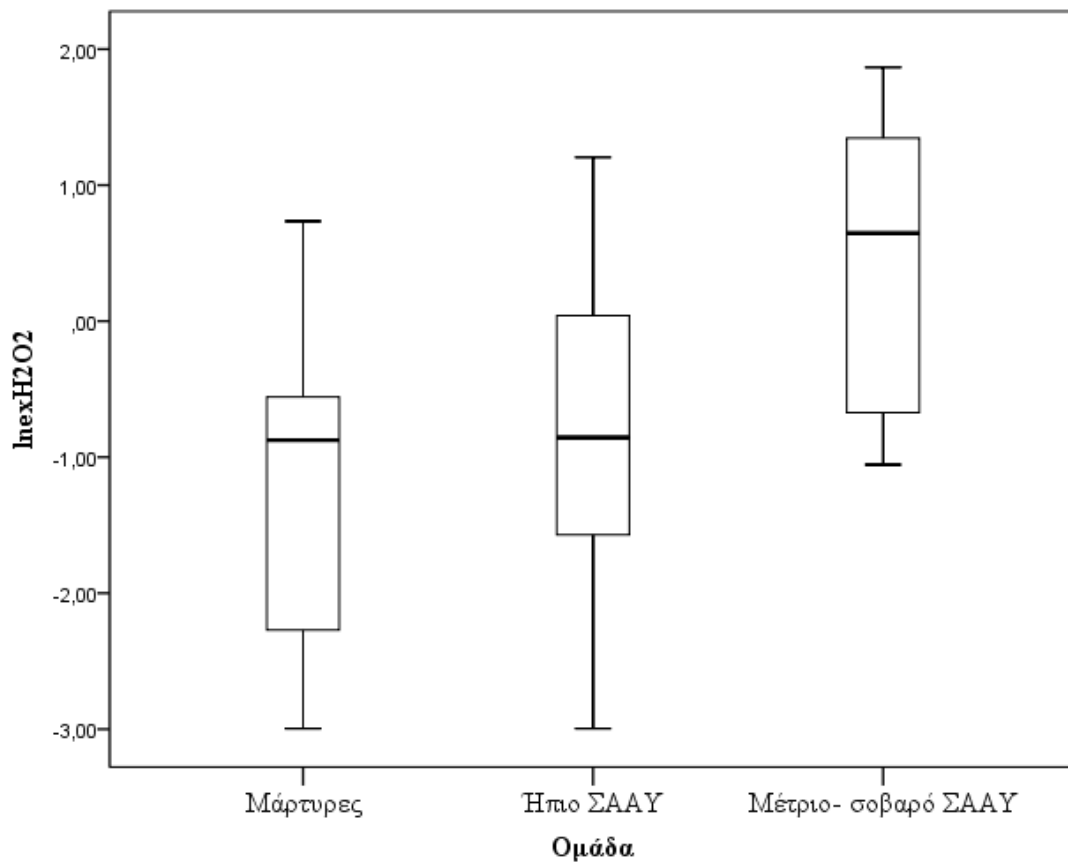
B.3.1.3 Επίπεδα NO_x στο ΣΕΑ

Τα παιδιά με μέτριο- βαρύ ΣΑΑΥ δε διέφεραν σημαντικά ως προς τις συγκεντρώσεις NO_x στο ΣΕΑ μετά λογαριθμική μετατροπή αυτών σε σχέση με εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ ($p = 0.06$), ή τους μάρτυρες ($p = 1.00$) (Πίνακας 5). Οι τιμές NO_x χωρίς λογαριθμική μετατροπή των παιδιών με μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ, ήπιο ΣΑΑΥ και των μαρτύρων ήταν: 17.5 ± 20.2 , 8.8 ± 11.8 , 12.6 ± 10 μM αντίστοιχα. Μετά την εφαρμογή πολυπαραγοντικής ανάλυσης, ούτε ο ΑΗΙ, ούτε το % του χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$ είχαν σημαντική επίδραση στα επίπεδα $\ln NO_x$ του ΣΕΑ μετά από διόρθωση για την ηλικία και το BMI z score ($p > 0.05$).

Πίνακας 5. Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία και τιμές *p* για τις συγκρίσεις των χαρακτηριστικών των ατόμων και επίπεδα H₂O₂ ή NO_x στο ΣΕΑ.

| Μεταβλητές | Μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ (1) n= 12 | Ήπιο ΣΑΑΥ (2) n= 22 | Μάρτυρες (3) n= 16 | <i>p</i> (1) vs (2) | <i>p</i> (1) vs (3) | <i>p</i> (2) vs (3) |
|---|--|---------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Ηλικία, έτη | 6.3 ± 1.7 | 6.7 ± 2.1 | 7.7 ± 2.4 | NS | NS | NS |
| Φύλο, θήλυ (%) | 6 (50) | 13 (59.1) | 8 (50) | NS | NS | NS |
| Υπερτροφία αμυγδαλών (%) | 10 (83.3) | 19 (86.4) | 7 (43.8) | NS | NS | < 0.05 |
| BMI z score | 1.5 ± 1.2 | 0.5 ± 1.8 | 0.4 ± 1.2 | NS | NS | NS |
| Παχυσαρκία (BMI z score > 1.645) (%) | 5 (41.7) | 8 (36.4) | 3 (18.8) | NS | NS | NS |
| AHI, επεισόδια/ ώρα | 13.6 ± 10.1 | 2.8 ± 1 | 0.6 ± 0.3 | < 0.01 | < 0.01 | NS |
| Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων, επεισόδια/ ώρα | 3.7 ± 3.4 | 1.3 ± 0.8 | 0.3 ± 0.2 | < 0.01 | < 0.01 | NS |
| SpO ₂ ναδίρ, % | 85.9 ± 6.2 | 90.5 ± 2.3 | 92.9 ± 1.1 | < 0.01 | < 0.01 | NS |
| Δείκτης αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης (≥ 3%), επεισόδια/ ώρα | 16.7 ± 13.8 | 4.8 ± 3.7 | 1.2 ± 0.8 | < 0.01 | < 0.01 | NS |
| % χρόνου ύπνου με SpO ₂ < 95% | 22.3 ± 15.9 | 3.7 ± 4.6 | 0.3 ± 0.4 | < 0.01 | < 0.01 | NS |
| lnH ₂ O ₂ | 0.4 ± 1.1 | -0.9 ± 1.3 | 1.2 ± 1.2 | < 0.05 | < 0.01 | NS |
| lnNO _x | 2.5 ± 0.9 | 1.6 ± 1 | 2.2 ± 0.9 | NS | NS | NS |

Οι τιμές δίδονται ως αριθμός (%) ή μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση



Σχήμα 1. Λογαριθμικά μετασηματισμένα (φυσικός λογάριθμος) επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ 50 παιδιών με και χωρίς ΣΑΑΥ. Τα άτομα με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ ($AHI > 5$ επεισόδια/ώρα) είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις H_2O_2 στο ΣΕΑ σε σχέση με τα παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ ($AHI > 1$ και ≤ 5 επεισόδια/ώρα) ή τα παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ ($AHI \leq 1$ επεισόδιο/ώρα, $p = 0.003$)

Πίνακας 6. Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που ελέγχουν την ανεξάρτητη επίδραση διαφορετικών πολυκαταγραφικών δεικτών, της ηλικίας και του BMI στα λογαριθμικά μετασχηματισμένα επίπεδα του H₂O₂ στο ΣΕΑ.

| Ανεξάρτητες μεταβλητές | Λογαριθμικά μετασχηματισμένο H ₂ O ₂ | |
|--|---|-------------------------|
| | Μοντέλο 1 p=0.026 | |
| | B Σταθμισμένος συντελεστής επίδρασης | p τιμή |
| ΑΗΙ | 0.429 | 0.003 |
| Ηλικία | 0.052 | 0.698 |
| BMI z-score | -0.006 | 0.962 |
| | Μοντέλο 2 p<0.001 | |
| % χρόνου ύπνου με SpO ₂ < 95% | 0.668 | <0.001 |
| Ηλικία | 0.078 | 0.488 |

B.3.2 ΥΠΟΘΕΣΗ 2^η

B.3.2.1 Χαρακτηριστικά παιδιών και ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Κατά τη χρονική διάρκεια της μελέτης υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου συνολικά 70 παιδιά εκ των οποίων τα 56 είχαν ΣΑΑΥ με δείκτη ΑΗΙ >1 επεισόδιο/ ώρα και τα 14 ήταν μάρτυρες χωρίς ροχαλητό με δείκτη ΑΗΙ ≤ 1 επεισόδιο/ ώρα. Οι διαταραχές ύπνου των μαρτύρων συμπεριλάμβαναν νυχτερινή ενούρηση (n= 11), τριγμός των δοντιών στον ύπνο (n= 2), υπνοβασία (n= 1). Εικοσιέξι από τους συμμετέχοντες με ΣΑΑΥ είχαν ήπια διαταραχή και οι υπόλοιποι μέτριο-σοβαρή. Η ηλικία, η συχνότητα θήλεων ή παχύσαρκων ατόμων και ο επιπολασμός της αμυγδαλικής υπερτροφίας δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων (Πίνακας 7). Τα παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερο BMI z-score σε σχέση με εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ (P< 0.05). Οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης στα παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ ήταν σημαντικά επιδεινωμένοι συγκρινόμενοι με εκείνους των παιδιών με ήπιο ΣΑΑΥ ή των μαρτύρων (Πίνακας 7). Οι τρεις ομάδες συμμετεχόντων δε διέφεραν ως προς τα ποσοστά των σταδίων ύπνου (Πίνακας 7).

B.3.2.2 Επίπεδα κορτιζόλης πρωινού ορού σε παιδιά με και χωρίς υπερτροφία αμυγδαλών

Οι τρεις ομάδες παιδιών της μελέτης δε διέφεραν ως προς τα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού (Πίνακας 7). Τα παιδιά με αποφρακτική άπνοια παρουσίαζαν παρόμοιες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό με τα υγιή (21.6 ± 8.4 mcg/dL έναντι

22.3 ± 5.3 mcg/dL αντίστοιχα, P> 0.05). Άτομα με ΣΑΑΥ και υπερτροφικές αμυγδαλές (n= 31) έτειναν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς υπερτροφία αμυγδαλών (n= 25): 19.8 ± 7.6 mcg/dL έναντι 23.8 ± 8.9 mcg/dL αντίστοιχα (p= 0.07). Δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων πρωινής κορτιζόλης ορού στο σύνολο των ατόμων και BMI z-score, AHI, αποφρακτικού AHI, δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων, δείκτη αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης ($\geq 3\%$) ή ελάχιστου SpO₂ (p> 0.05).

Κατά την εφαρμογή του γενικευμένου γραμμικού μοντέλου δεν προέκυψε σημαντική επίδραση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ (p= 0.56) και της ύπαρξης υπερτροφικών αμυγδαλών (p=0.43) μετά από διόρθωση για την παχυσαρκία (p=0.87), το φύλο (p=0.86) και την ηλικία (p=0.09), στα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης στον ορό. Ωστόσο, τα επίπεδα κορτιζόλης καθορίζονταν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και την αμυγδαλική υπερτροφία (p=0.04) (Σχήμα 2).

Ειδικότερα, εξετάζοντας μόνο τα άτομα με υπερτροφικές αμυγδαλές, τα παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ (n=17, 6.1 ± 2.2 έτη, AHI 14.7 ± 10.6 επεισόδια/ώρα), εκείνα με ήπιο ΣΑΑΥ (n=14, 6.8 ± 2.3 έτη, AHI 2.3 ± 1.2 επεισόδια/ώρα) και οι μάρτυρες (n=6, 6 ± 2.1 έτη, AHI 0.7 ± 0.2 επεισόδια/ώρα) διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ως προς τα επίπεδα κορτιζόλης (p= 0.02). Οι συμμετέχοντες με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης (16.9 ± 8.7 mcg/dL) από αυτούς με ήπιο ΣΑΑΥ (23.3 ± 4.2; p=0.01) ή τους μάρτυρες (23.6 ± 5.3 mcg/dL, p=0.04) (Σχήμα 3). Η ανάλυση με γραμμική παλινδρόμηση απέδειξε ότι στα παιδιά με υπερτροφικές αμυγδαλές ο δείκτης AHI (ή ο αποφρακτικός AHI)

σχετίζονταν αρνητικά και το ναδίρ SpO₂ συσχετίζονταν θετικά με τα πρωινά επίπεδα κορτιζόλης ($r^2=0.33$, $p=0.01$ και $r^2=0.41$, $p<0.01$ αντίστοιχα) (Πίνακας 8).

Αντίθετα, τα άτομα με φυσιολογικό μέγεθος αμυγδαλών και μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ ($n=13$, 5.1 ± 1.1 έτη, ΑΗΙ 11.1 ± 5.6 επεισόδια/ώρα) είχαν παρόμοιες συγκεντρώσεις κορτιζόλης με αυτές των παιδιών με αμυγδαλές φυσιολογικού μεγέθους και ήπιο ΣΑΑΥ ($n=12$, 6.7 ± 2.5 έτη, ΑΗΙ 2.4 ± 1.2 επεισόδια/ώρα) ή τους μάρτυρες χωρίς ροχαλητό με φυσιολογικού μεγέθους αμυγδαλές ($n=8$, 6.8 ± 2.8 έτη, ΑΗΙ 0.7 ± 0.2 επεισόδια/ώρα): 25.6 ± 8.1 έναντι 21.8 ± 9.6 ή 21.3 ± 5.4 mcg/dL αντίστοιχα ($p>0.05$) (Σχήμα 4). Οι δείκτες ΑΗΙ (ή αποφρακτικός ΑΗΙ) και ελάχιστου (ναδίρ) SpO₂ δεν προέβλεπαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τις τιμές κορτιζόλης ορού ($p>0.05$).

Η 25^η εκατοστιαία θέση των επιπέδων κορτιζόλης στο σύνολο των παιδιών που συμμετείχαν ήταν 16.6 mcg/dL. Το 81,4% των ατόμων ήταν έως και 8 ετών. Κατά την εφαρμογή διατάξιμης λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, προέκυψε ότι επίπεδα κορτιζόλης κάτω από την 25^η εκατοστιαία θέση σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερο μέγεθος αμυγδαλών (Σχήμα 5) μετά από διόρθωση για την ηλικία (Πίνακας 9).

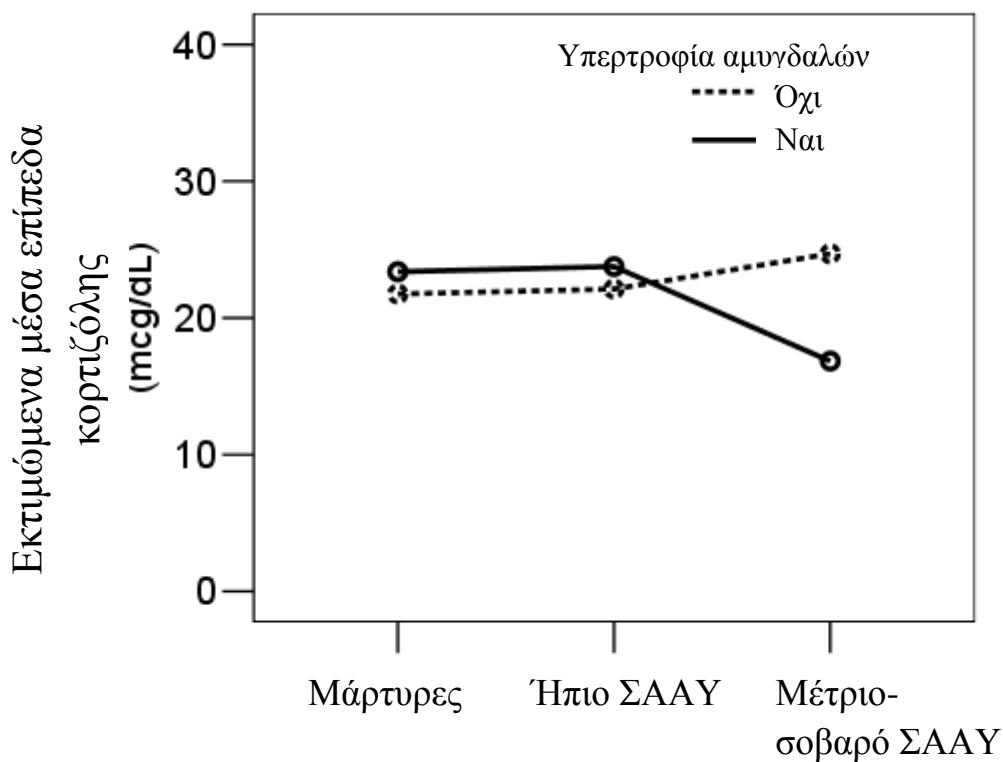
Πίνακας 7. Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία και στατιστική σημαντικότητα των συγκρίσεων ως προς τα χαρακτηριστικά των ατόμων, τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και τα πρωινά επίπεδα κορτιζόλης ορού στις τρεις ομάδες της μελέτης. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή± τυπική απόκλιση.

| | Μάρτυρες χωρίς ΣΑΑΥ | Παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ | Παιδιά με μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--|
| | (n=14) | (n=26) | (n=30) |
| Ηλικία, έτη | 6.5 ± 2.5 | 6.8 ± 2.3 | 5.6 ± 1.8 |
| Φύλο, θήλυ (%) | 5 (35.7) | 9 (34.6) | 12 (40) |
| BMI z-score* | 0.8 ± 1 | 0.5 ± 1.7 | 1.5 ± 1.4 |
| Παχυσαρκία (%) | 4 (28.6) | 8 (30.8) | 13 (43.3) |
| Υπερτροφία αμυγδαλών (%) | 6 (42.9) | 14 (53.8) | 17 (56.7) |
| Συνολικός χρόνος ύπνου, λεπτά | 360.6 ± 102.8 | 391.1 ± 74.6 | 403.2 ± 85.4 |
| Sleep efficiency, % | 79.3 ± 13.1 | 81.4 ± 9.5 | 82.2 ± 10.6 |
| Στάδιο N1, % συνολικού χρόνου ύπνου | 17.6 ± 24.7 | 13.5 ± 11.8 | 14.6 ± 10.1 |
| Στάδιο N2, % συνολικού χρόνου ύπνου | 52 ± 14.4 | 47.4 ± 13.6 | 47.5 ± 12.1 |
| Στάδιο N3, % συνολικού χρόνου ύπνου | 21.7 ± 6.2 | 22.3 ± 8.5 | 20.3 ± 8.2 |
| ΑΗΙ [†] , επεισόδια/ ώρα | 0.7 ± 0.2 | 2.5 ± 1.2 | 13.2 ± 8.9 |
| Αποφρακτικός ΑΗΙ [†] , επεισόδια/ ώρα | 0.7 ± 0.2 | 2.4 ± 1.2 | 13 ± 8.9 |
| Δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων [†] , επεισόδια/ ώρα | 0.4 ± 0.2 | 1.1 ± 1.1 | 4.8 ± 2.8 |

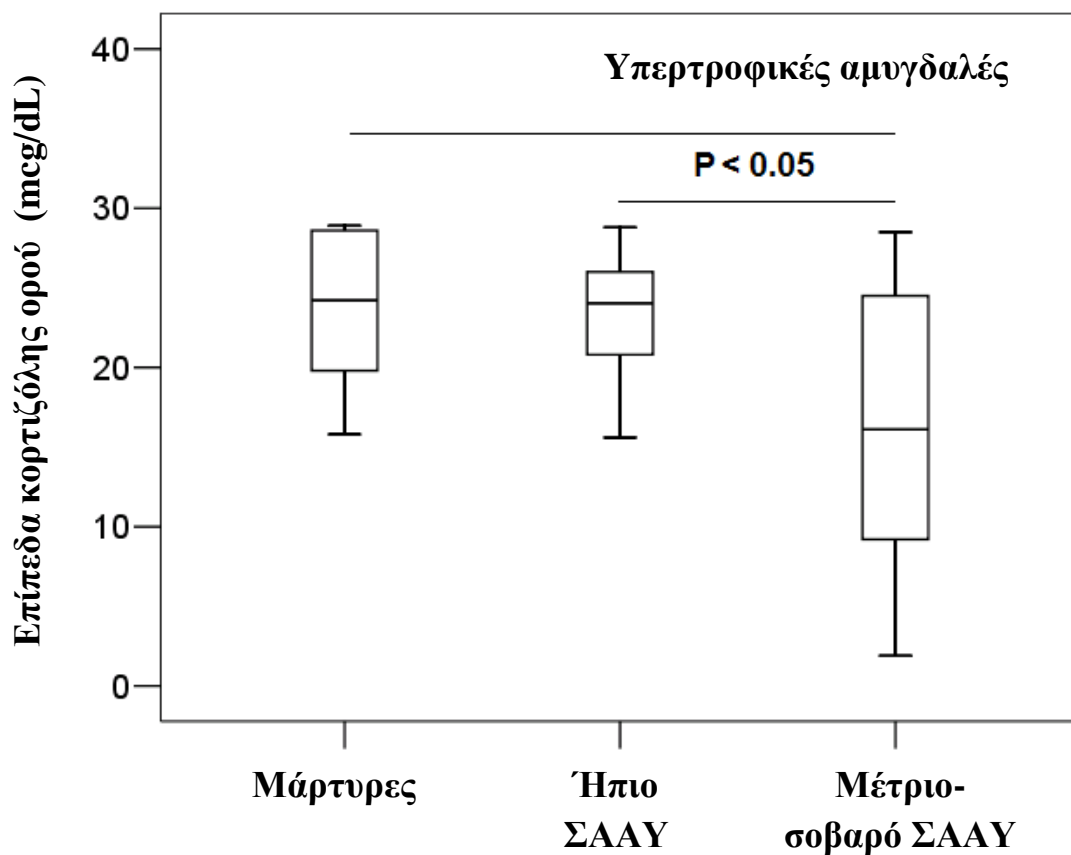
| | | | |
|--|------------|------------|-------------|
| Δείκτης αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης ($\geq 3\%$) [†] , επεισόδια/ ώρα | 1.1 ± 0.5 | 4.4 ± 4.4 | 17.8 ± 15.5 |
| SpO ₂ ναδίρ [†] , % | 91.7 ± 1.5 | 89.9 ± 2.1 | 82.0 ± 7.1 |
| Επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού (mcg/dL) | 22.3 ± 5.3 | 22.6 ± 7.1 | 20.6 ± 9.3 |

* p<0.05 για σύγκριση της ομάδας παιδιών με μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ και της ομάδας με ήπιο ΣΑΑΥ

†p<0.001 για σύγκριση της ομάδας παιδιών με μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ και της ομάδας με ήπιο ΣΑΑΥ ή των μαρτύρων



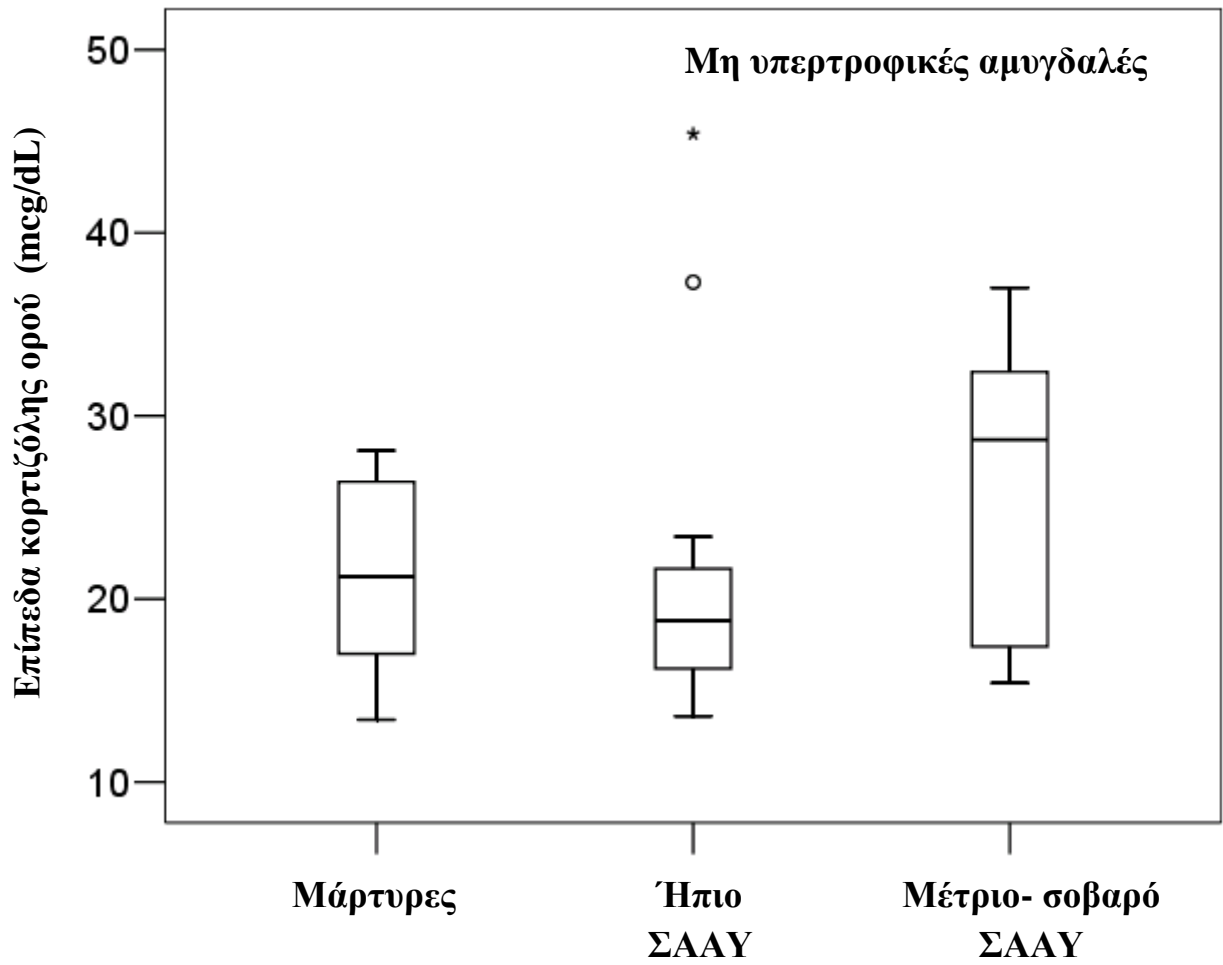
Σχήμα 2 . Σημαντική επίδραση της αλληλεπίδρασης αμυγδαλικής υπερτροφίας (μέγεθος αμυγδαλών >2+) με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ στη συγκέντρωση πρωινής κορτιζόλης ορού ($p= 0.04$). Μεταξύ των παιδιών με υπερτροφία αμυγδαλών, εκείνα με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν χαμηλότερη κορτιζόλη ορού σε σχέση με αυτά με ήπιο ΣΑΑΥ ($p= 0.01$) ή τους μάρτυρες ($p= 0.04$). Δεν ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές στα άτομα χωρίς υπερτροφία αμυγδαλών



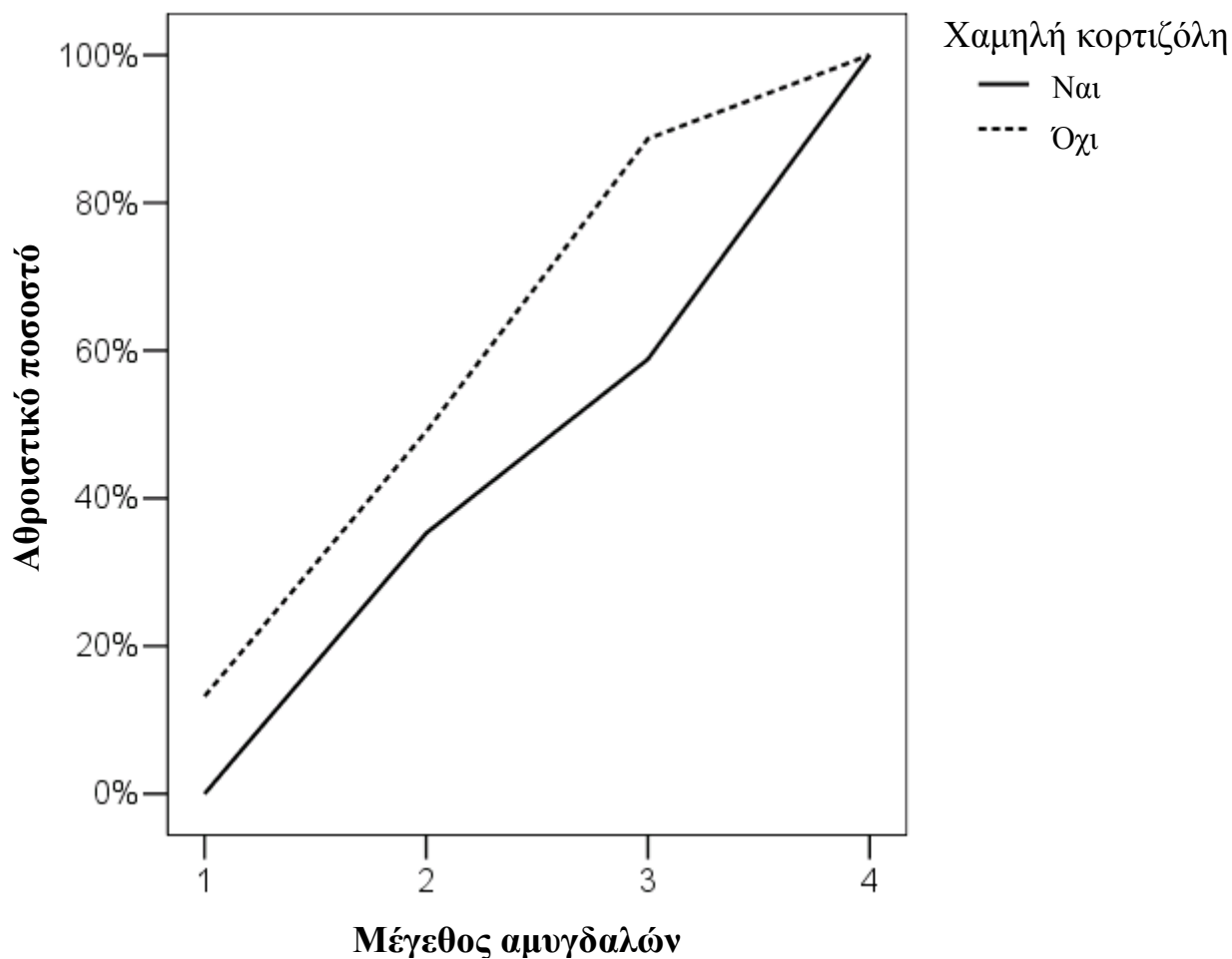
Σχήμα 3. Μεταξύ των παιδιών με υπερτροφικές αμυγδαλές (μέγεθος αμυγδαλών > 2+), τα άτομα με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού σε σχέση με τους συμμετέχοντες με ήπιο ΣΑΑΥ ($p=0.01$) ή τους μάρτυρες ($p=0.04$).

Πίνακας 8. Μοντέλα ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης που εκτιμούν την ανεξάρτητη επίδραση διαφορετικών μεταβλητών στα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού παιδιών με υπερτροφικές αμυγδαλές.

| Ανεξάρτητες μεταβλητές | β (Standardized coefficient) | p value |
|---|--|--------------------|
| <i>Adjusted $r^2 = 0.33$</i> | | <i>p = 0.01</i> |
| AHI | -0.46 | <0.01 |
| Ηλικία, έτη | -0.19 | Μη σημαντικό |
| Φύλο | 0.04 | Μη σημαντικό |
| BMI z-score | -0.17 | Μη σημαντικό |
| <i>Adjusted $r^2 = 0.41$</i> | | <i>p < 0.01</i> |
| Ναδίο SpO ₂ | 0.55 | <0.01 |
| Ηλικία, έτη | -0.23 | Μη σημαντικό |
| Φύλο | 0.06 | Μη σημαντικό |
| BMI z-score | -0.15 | Μη σημαντικό |



Σχήμα 4. Μεταξύ των παιδιών χωρίς υπερτροφικές αμυγδαλές (μέγεθος αμυγδαλών $\leq 2+$), τα άτομα με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ, ήπιο ΣΑΑΥ και οι μάρτυρες δε διέφεραν ως προς τα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού ($p > 0.05$).



Σχήμα 5. Μεγαλύτερο μέρος των παιδιών με χαμηλή πρωινή κορτιζόλη ορού (κάτω από την 25^η εκατοστιαία θέση των τιμών όλων των συμμετεχόντων) είχαν αμυγδαλές μεγέθους 3+ και 4+ συγκριτικά με τα άτομα με υψηλά επίπεδα κορτιζόλης ορού (πάνω από την 25^η εκατοστιαία θέση).

Πίνακας 9. Μοντέλο διατάξιμης λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση της επίδρασης των χαμηλών επιπέδων κορτιζόλης (<25^η εκατοστιαία θέση) στο μέγεθος των αμυγδαλών διορθωμένο για τη μικρή ηλικία.

Μοντέλο διατάξιμης λογαριθμιστικής παλινδρόμησης

p=0.03

| | Estimate | SE | p-value |
|-------------------------|-----------------|-----------|----------------|
| Threshold values | | | |
| Μέγεθος αμυγδαλών 1 | -2.72 | 0.65 | <0.01 |
| Μέγεθος αμυγδαλών 2 | -0.63 | 0.55 | 0.25 |
| Μέγεθος αμυγδαλών 3 | 1.14 | 0.57 | 0.04 |
| Location | | | |
| Μικρή ηλικία | -0.84 | 0.57 | 0.14 |
| Χαμηλή κορτιζόλη | 1.12 | 0.53 | 0.03 |

B.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα διατριβή στο πρώτο σκέλος της κατέδειξε ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ από ότι οι υγιείς μάρτυρες. Η διαπίστωση αυτή αποτελεί έμμεση απόδειξη παρουσίας διεργασιών οξειδωτικού στρες στον αεραγωγό των παιδιών με υπνική άπνοια. Η διαπίστωση συσχέτισης ανάμεσα στον ΑΗΙ, το δείκτη αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης ($\geq 3\%$), το % του χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$, το ελάχιστο SpO_2 και τις συγκεντρώσεις H_2O_2 υποδηλώνει την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στη συχνότητα, τη διάρκεια αλλά και τη βαρύτητα της έκθεσης σε υποξικές συνθήκες και στη γένεση συνθηκών οξειδωτικού στρες στον αεραγωγό. Αντίθετα, δεν τεκμηριώθηκε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης ως προς τις συγκεντρώσεις NO_x στο ΣΕΑ. Επειδή ακριβώς αύξηση των συγκεντρώσεων H_2O_2 στο ΣΕΑ αναφέρεται σε παιδιά με κοινό κρυολόγημα, άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και κυστική ίνωση,³⁹⁵ για το σκοπό αυτό παιδιά με τέτοιες καταστάσεις αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Σε μία τουλάχιστο μελέτη ενηλίκων βρέθηκε ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν υψηλότερα επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ σε σύγκριση με υγιή άτομα.³⁵² Επιπλέον, τα ευρήματα της παρούσας έρευνας έρχονται να επιβεβαιώσουν τη μελέτη των Biltagi και συνεργατών στην οποία παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα 8-ισοπροστανίου στο ΣΕΑ τους σε σχέση με τους μάρτυρες.³⁷⁹ Τα ισοπροστάνια είναι ουσίες ανάλογες των προσταγλαδινών που παράγονται με την υπεροξειδωση των λιπιδίων του αραχιδονικού οξέος από δραστικές οξυγονούχες ενώσεις,³⁹⁶ ώστε όταν ανιχνεύονται στο ΣΕΑ να αποτελούν δείκτη οξειδωτικού στρες στον αεραγωγό.

Η ελεύθερη ρίζα του υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) και το H_2O_2 είναι μερικά από τα πιο ισχυρά δραστικά οξυγονούχα συγκροτήματα ατόμων που υπάρχουν και τα οποία

μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό της ισχυρά δραστικής ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου που συνεπάγεται την οξειδωση διαφόρων βιολογικών υποστρωμάτων.²⁹⁶ Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων αποτελεί βασική δεξαμενή παραγωγής $O_2^{\cdot-}$ και οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, η παραγωγή ελευθέρων ριζών αντισταθμίζεται από τη δράση των αντιοξειδωτικών συστημάτων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η δισμουτάση του υπεροξειδίου που μετατρέπει την $O_2^{\cdot-}$ σε H_2O_2 καθώς και η καταλάση η οποία μετατρέπει το H_2O_2 σε νερό. Εκτός από την αναπνευστική αλυσίδα, $O_2^{\cdot-}$ παράγεται και από τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα κατά την αναπνευστική «έκρηξη» τους (burst) ενάντια στους παθογόνους μικροοργανισμούς και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων μέσω της δράσης της NADPH οξειδάσης.²⁷⁸

Δεδομένα από μελέτες ενηλίκων καταδεικνύουν ότι τα ουδετερόφιλα από τη συστηματική κυκλοφορία διεγείρονται για έντονη αναπνευστική έκρηξη και απελευθέρωση $O_2^{\cdot-}$.²⁹⁷ Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι στα επαγόμενα πτύελα παιδιών και ενηλίκων με ΣΑΑΥ έχει βρεθεί αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι κατά τη διάρκεια των απότομων μεταβολών της κυψελιδικής μερικής πίεσης οξυγόνου που χαρακτηρίζει τα επεισόδια της αποφρακτικής άπνοιας ή υπόπνοιας επάγεται το οξειδωτικό στρες.^{294,}
^{297, 353, 397} Η επιστράτευση των ουδετεροφίλων πιθανώς θα μπορούσε να διαμεσολαβείται από τα λευκοτριένια τα οποία παράγονται υπό την επίδραση οξειδωτικού στρες.^{351, 398}

Πιο συγκεκριμένα, η έκθεση των κυψελιδικών λευκοκυττάρων σε συνθήκες διαλείπουσας υποξίας και των αμυγδαλικών λεμφοκυττάρων στο εκπνεόμενο H_2O_2 θα μπορούσε να επάγει τη δραστηριότητα της 5- λιποξυγενάσης.³⁵¹ Το παραγόμενο

λευκοτριένιο B4 πιθανώς κινητοποιεί περισσότερα λευκοκύτταρα τα οποία απελευθερώνουν ακόμα περισσότερες δραστικές οξυγονούχες ενώσεις, ενώ επιπλέον η σύνθεση λευκοτριενίου D4 θα μπορούσε να προάγει την υπερπλασία του αμυγδαλικού ιστού.^{86, 398} Έτσι, παιδιά με υπνική άπνοια παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις όλων των λευκοτριενίων στο ΣΕΑ και αυξημένη περιεκτικότητα κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων στις αμυγδαλές τους.^{79, 80} Διαφαίνεται συνεπώς η ύπαρξη ενός φαύλου κύκλου διαλείπουσας υποξίας και επαναοξυγόνωσης σχετιζόμενων με τις άπνοιες, παραγωγής δραστικών οξυγονούχων μεταβολιτών, επαγωγής της βιοσυνθετικής οδού των λευκοτριενίων, επιστράτευσης ουδετεροφίλων και υπερπλασίας του φαρυγγικού λεμφικού ιστού με περαιτέρω επιδείνωση της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και του οξειδωτικού στρες.

Η συγκέντρωση των NOx στο ΣΕΑ παιδιών με ΣΑΑΥ δε διέφερε σημαντικά από τους υγιείς μάρτυρες. Τα νιτρώδη και τα νιτρικά είναι σταθερά τελικά προϊόντα του μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και τα επίπεδά τους αποτυπώνουν τη δραστηριότητα της επαγόμενης συνθέτασης του μονοξειδίου του αζώτου η οποία εκφράζεται από ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα της αναπνευστικής οδού υπό την επίδραση οξειδωτικών παραγόντων και φλεγμονωδών κυττοκινών.³⁵⁴ Υπάρχει μία μόνο παιδιατρική μελέτη και μία μελέτη ενηλίκων που κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα εκπνεομένου NO σε υπέρβαρα άτομα με ΣΑΑΥ συγκριτικά με υπέρβαρους και φυσιολογικού βάρους μάρτυρες.^{352, 399} Σε τρεις άλλες μελέτες σε ενήλικες δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές σε ό,τι αφορούσε τα επίπεδα εκπνεομένου NO μεταξύ παχύσαρκων ασθενών με ΣΑΑΥ και παχύσαρκων μαρτύρων.^{38, 369, 400} Παράγοντες όπως η εγγενής ημερήσια και μεταξύ ημερών μεταβλητότητα των επιπέδων NOx στο ΣΕΑ ή συγκεντρώσεις

πλησίον του κατώτατου ορίου ανίχνευσης της αναλυτικής μεθόδου, ευθύνονται πιθανώς για τη μη ύπαρξη διαφοράς στις συγκεντρώσεις NO_x στο ΣΕΑ παιδιών με ΣΑΑΥ και υγιών της παρούσας μελέτης.^{372, 373}

Η παθογενετική συσχέτιση μεταξύ οξειδωτικού στρες και αυξημένης βιοσύνθεσης λευκοτριενίων δεν εξηγεί μόνο την υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού -έστω και μερικώς- στα παιδιά με ΣΑΑΥ αλλά αποτελεί επιπλέον μηχανισμό- κλειδί στην παθοφυσιολογία του άσθματος ή/ και του υποτροπιάζοντος συριγμού στην παιδική ηλικία.

Η σωρεία των επιδημιολογικών δεδομένων που συνδέουν την ΑΔΑΥ και το άσθμα εξηγείται ακριβώς από το γεγονός ότι οι δύο παθήσεις μοιράζονται τους ίδιους παθογενετικούς μηχανισμούς.¹⁶ Έτσι φαίνεται ότι η επίδραση του άσθματος στη διαμόρφωση του κινδύνου για ΑΔΑΥ είναι δόσοεξαρτώμενη ώστε παιδιά με επίμονο ή υποτροπιάζοντα συριγμό έχουν υψηλότερο κίνδυνο για αυξημένο ΑΗΙ ή ροχαλητό.^{16, 401} Επιπλέον, η σχέση υποτροπιάζοντος συριγμού/ άσθματος φαίνεται ότι είναι αμφίδρομη, κατά τρόπο ώστε άτομα με αυξημένο ΑΗΙ ή ροχαλητό παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συρίττουσας αναπνοής.

Αυξημένες συγκεντρώσεις λευκοτριενίου Β4, κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων και 8-ισοπροστανίου έχουν ανιχνευθεί σε συλλογές ΣΕΑ τόσο ασθματικών παιδιών^{311, 312, 314, 388} όσο και παιδιών με αποφρακτική υπνική άπνοια.^{79, 379} Πιθανολογείται ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τα ισοπροστάνια και τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια που παράγονται στον αεραγωγό έχουν συνεργική δράση στην αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και την ελάττωση της διαμέτρου των βρόγχων σε ασθενείς με άσθμα.^{350, 402, 403} Συνεπώς, η διαλείπουσα απόφραξη

του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο μαζί με τη διαλείπουσα κυψελιδική υποξία που τη συνοδεύει, είναι σε θέση να επιδεινώσουν τον υποτροπιάζοντα συριγμό και το άσθμα.

Από την άλλη πλευρά, το άσθμα θα μπορούσε με τη σειρά του να προάγει την ΑΔΑΥ. Ο φαρυγγικός λεμφικός ιστός όταν εκτεθεί στους εκπνεόμενους δραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου που εκλύονται στους ασθματικούς αεραγωγούς υφίσταται επαγωγή της δραστηριότητας της 5- λιποξυγενάσης.³¹² Ειδικά το υπεροξειδίο του υδρογόνου έχει την ιδιότητα να διαπερνά τις βιολογικές μεμβράνες. Η υπόθεση αυτή συνάδει με την αυξημένη δραστηριότητα και συγκέντρωση κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων που απαντώνται στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις και τις αμυγδαλές.^{80, 87} Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια πυροδοτούν σήματα πολλαπλασιασμού σε κυτταροκαλλιέργειες αμυγδαλικού ιστού, προάγοντας την υπερτροφία του.⁸⁶

Επιπρόσθετα, ιδιαίτερη βαρύτητα αποκτά η αλληλουχία των κύκλων αποκορεσμού/ επαναοξυγόνωσης, παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και διέγερσης της βιοσυνθετικής οδού των λευκοτριενίων με την ανάδειξη της συμμετοχής τους στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της επιτάχυνσης της αθηροσκλήρωσης. Η αυξημένη συστηματική παραγωγή λευκοτριενίου E4 στα ούρα παιδιών και ενηλίκων με ΣΑΑΥ^{390, 399} καθώς και λευκοτριενίου B4 από λευκοκύτταρα ασθενών με ΣΑΑΥ έχει συνδεθεί με τη βαρύτητα της νυχτερινής διαλείπουσας υποξαιμίας.³⁹⁷ Οι Li και συνεργάτες μελέτησαν τους πιθανούς μηχανισμούς που διαμεσολαβούν στην καρδιαγγειακή νόσο που συνδέεται με τα λευκοτριένια. THP-1 κύτταρα που εκτέθηκαν σε συνθήκες διαλείπουσας υποξίας παρουσίαζαν αυξημένη παραγωγή LTB4 και έκφραση των ενζύμων που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην παραγωγή του (5- λιποξυγενάση και LTA4-

υδρολάση), ταυτόχρονα με ενεργοποίηση μακροφάγων κυττάρων και αθηροσκληρωτικές βλάβες σε αγγεία.⁴⁰⁰ Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες ήταν σημαντικά αμβλυμένες με τη χρήση ανταγωνιστή του υποδοχέα 1 του LTB₄ (BLT1) καθώς και σε πειραματόζωα που στερούνταν το γονίδιο του υποδοχέα, γεγονός που καθιστά προφανή τη σημασία του στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης μέσω μηχανισμών όπως η αύξηση της χημειοταξίας των λευκοκυττάρων, η προσέλκυση μορίων προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο και η αποκοκκίωση.

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη απέδειξε την ύπαρξη αρνητικής σχέσης ανάμεσα στη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και τα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού σε παιδιά με υπνική άπνοια και υπερτροφικές αμυγδαλές αλλά όχι σε εκείνα με φυσιολογικού μεγέθους αμυγδαλές. Το εύρημα αυτό καταδεικνύει πως τα παιδιά με ΣΑΑΥ και υπερτροφία φαρυγγικού λεμφικού ιστού αποτελούν μια ξεχωριστή κατηγορία σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς υπερτροφία φαρυγγικής αμυγδαλής.¹

Οι Soboczynsky και συνεργάτες σε μια παλαιότερη μελέτη σύγκριναν τα επίπεδα κορτιζόλης ορού σε παιδιά με υπερτροφία αμυγδαλών και ΑΔΑΥ ή υποτροπιάζουσες αμυγδαλίτιδες και σε υγιείς μάρτυρες.³⁸⁵ Τα παιδιά με ΣΑΑΥ και υπερτροφία του λεμφικού ιστού στον ανώτερο αεραγωγό είχαν χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης ορού σε σχέση με τους μάρτυρες πριν και μετά τη διέγερση με ACTH. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα χαμηλότερα αυτά επίπεδα παρέμεναν και μετά την αδενοτομή/ αμυγδαλεκτομή, εύρημα που πιθανώς αντανακλά ένα ενδογενές πρόβλημα του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα των παιδιών με υπνική άπνοια και υπερτροφικές αμυγδαλές. Αντίθετα κάτι τέτοιο δε διαπιστώθηκε στα άτομα με υποτροπιάζουσες αμυγδαλίτιδες.

Η ανάλυση με διατάξιμη λογαριθμιστική παλινδρόμηση απέδειξε ότι οι συμμετέχοντες με επίπεδα κορτιζόλης ορού κάτω από την 25^η εκατοστιαία θέση για το σύνολο των ατόμων είχαν υψηλότερο κίνδυνο για μεγαλύτερου μεγέθους αμυγδαλές σε σχέση με εκείνους με συγκεντρώσεις κορτιζόλης ορού πάνω από την 25^η εκατοστιαία θέση. Με βάση το εύρημα αυτό πιθανολογείται ότι τα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης ορού στα παιδιά με άπνοια στον ύπνο και υπερτροφικές αμυγδαλές συμβάλουν στην ανεξέλεγκτη αύξηση του φαρυγγικού λεμφικού ιστού και την παραμονή του ΣΑΑΥ.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης και αυτής των Soboczynski και συνεργατών³⁸⁵ είναι συμβατά με την αυξημένη έκφραση α και β γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων σε αμυγδαλικό ιστό παιδιών με ΣΑΑΥ συγκριτικά με αυτή που απαντάται σε άτομα με υποτροπιάζουσες αμυγδαλίτιδες.⁸⁹ Το φαινόμενο αυτό πιθανώς αντιπροσωπεύει αυξημένη έκφραση των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων ως αντιρρόπηση στα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης.⁴⁰⁴ Ο ενεργός ρόλος των γλυκοκορτικοειδών στην υπερπλασία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού περιγράφηκε από τους Kheirandish-Gozal και συνεργάτες στην εργασία τους που αφορούσε κυτταροκαλλιέργειες.⁴⁰⁵ Η επώση με κορτικοστεροειδή ανέστειλε τον υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού των αμυγδαλικών κυττάρων, προήγαγε την κυτταρική απόπτωση και ανέστειλε τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυττοκινών.

Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας συμβάλουν στην περαιτέρω κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών που συνδέουν την αποφρακτική άπνοια, την αμυγδαλική υπερτροφία και τα γλυκοκορτικοειδή. Παιδιά με μέτρια-σοβαρή ΑΔΑΥ που εκδηλώνουν τον κλινικό φαινότυπο υπερτροφίας αμυγδαλών φαίνεται ότι έχουν χαμηλά επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού και πιθανώς μειωμένη ανασταλτική

επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στον πολλαπλασιασμό των αμυγδαλικών κυττάρων, όπως αυτά έχουν περιγραφεί από τους Kheirandish-Gozal και συνεργάτες.⁴⁰⁵

Η ενδογενής κορτιζόλη συμβάλλει στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω καταστολής της φλεγμονώδους αντίδρασης και των ανοσολογικών μηχανισμών και μέσω προαγωγής της λεμφοκυτταρικής απόπτωσης.³⁸⁴ Χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης και αυξημένη έκφραση γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων παρατηρείται σε καταστάσεις χρόνιου στρες, όπως στο σύνδρομο μετατραυματικού στρες ή το Σύνδρομο του Κόλπου.⁴⁰⁴ Κατά τρόπο ανάλογο, ο κατακερματισμός του ύπνου των ατόμων με ΣΑΑΥ κινητοποιεί μηχανισμούς στρες μεταξύ των οποίων είναι ο άξονας υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια. Αυτό αντανακλάται ως επιπέδωση της κλίσης των τιμών κορτιζόλης (ο λόγος των συγκεντρώσεων κορτιζόλης μετά και πριν τον ύπνο) παιδιών σε συνθήκες στρες.^{406, 407} Τους παραπάνω παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στην παιδιατρική αποφρακτική άπνοια επιβεβαίωσε η μελέτη των Park και συνεργατών στην οποία οι συγκεντρώσεις πρωινής κορτιζόλης στο σάλιο παιδιών με ήπιο και μέτριο- σοβαρό ΣΑΑΥ ήταν σημαντικά χαμηλότερες από αυτές των υγιών παιδιών, χωρίς να ανιχνεύεται ανάλογη διαφορά όσον αφορά τη βραδινή κορτιζόλη σάλιου.⁴⁰⁸ Έχει προταθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων στα κύτταρα της υπόφυσης μετά από περίοδο χρόνιου στρες πυροδοτεί μηχανισμούς αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της κορτιζόλης στη σύνθεση της ACTH, διατηρώντας έτσι μια κατάσταση μόνιμης υποκορτιζολαιμίας.⁴⁰⁴ Σημαντική κλινική επίπτωση της παραπάνω νευροενδοκρινικής διαταραχής αποτελεί πιθανώς η γνωσιακή δυσλειτουργία των παιδιών με αποφρακτική άπνοια δεδομένου ότι η φυσιολογική αύξηση των

συγκεντρώσεων κορτιζόλης κατά το δεύτερο μισό του νυχτερινού ύπνου είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη της μνήμης και του συναισθήματος.^{409, 410}

Η ενδορρινική εφαρμογή στεροειδών όπως η φλουτικαζόνη για 6 εβδομάδες σε παιδιά με αδενοειδείς εκβλαστήσεις και ΣΑΑΥ μέτριας βαρύτητας συνοδεύεται από σημαντική βελτίωση των δεικτών στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.⁸⁴

Ανάλογα ευεργετικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με ήπιο ΣΑΑΥ μετά από θεραπεία με βουδεσονίδη ενδορρινικά.⁴¹¹ Η κλινική βελτίωση διατηρείται για τουλάχιστο εννέα μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.⁸³ Οι δράσεις αυτές των ενδορρινικών στεροειδών οφείλονται σε ελάττωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστίσεων και της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού.⁴¹²

Η έκκριση ενδογενούς κορτιζόλης ακολουθεί κερκάρδιο ρυθμό με χαμηλότερες συγκεντρώσεις τα μεσάνυχτα και υψηλότερες 30 λεπτά μετά την αφύπνιση.³⁹³ Για το λόγο αυτό χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση της υποκορτιζολαιμίας των παιδιών με υπερτροφικές αμυγδαλές και ΣΑΑΥ χρησιμοποιώντας πρωινές και νυχτερινές μετρήσεις κορτιζόλης ορού.³⁸⁷ Επιπλέον, το μέγεθος της υπερώιας αμυγδαλής στους υγιείς μάρτυρες δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί επειδή πλάγιες ακτινογραφίες τραχήλου δεν ήταν εφικτό να γίνουν για δεοντολογικούς λόγους ενώ δεν υπήρχε γονική συναίνεση για τη διενέργεια ρινοφαρυγγοσκόπησης με εύκαμπτο ενδοσκόπιο. Συνεπώς, οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις πιθανώς να αποτελούν συγχυτικό παράγοντα στη μελέτη μας.

B.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα δεδομένα της μελέτης όπως παρατέθηκαν και αναλύθηκαν προηγουμένως είναι τα παρακάτω:

1. Τα επίπεδα H_2O_2 στο ΣΕΑ είναι ανάλογα με τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ.
2. Ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI) και το ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου με $SpO_2 < 95\%$ είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες των συγκεντρώσεων H_2O_2 στο ΣΕΑ μετά από διόρθωση για την ηλικία και το BMI.
3. Ο αεραγωγός των παιδιών με ΣΑΑΥ είναι εκτεθειμένος σε προϊόντα οξειδωτικού στρες, τα οποία συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου.
4. Τα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού είναι αντιστρόφως ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ μόνο στα παιδιά με υπερτροφικές αμυγδαλές.
5. Η υποκορτιζολαιμία ενέχεται στους μηχανισμούς υπερπλασίας του φαρυγγικού λεμφικού ιστού παιδιών με υπνική άπνοια.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γ.1 ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Σκοπός:

- 1) Να διερευνηθεί εάν τα παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (ΣΕΑ) συγκριτικά με τα φυσιολογικά παιδιά καθώς και η σχέση μεταξύ των επιπέδων των δεικτών αυτών με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.
- 2) Να ερευνηθεί η σχέση μεταξύ επιπέδων κορτιζόλης στον ορό και υπερτροφίας φαρυγγικού λεμφικού ιστού στα παιδιά με ΣΑΑΥ.

Υλικό:

- 1) Φάση Α: 12 παιδιά με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ (μέση ηλικία \pm τυπική απόκλιση: 6.3 ± 1.7 έτη, ΑΗΙ: 13.6 ± 10.1 επεισόδια/ώρα), 22 παιδιά με ήπιο ΣΑΑΥ (6.7 ± 2.1 έτη, ΑΗΙ 2.8 ± 1 επεισόδια/ώρα) και 16 παιδιά μάρτυρες (7.7 ± 2.4 έτη, ΑΗΙ: 0.6 ± 0.3 επεισόδια/ώρα).
- 2) Φάση Β: Εβδομήντα παιδιά (2-13 ετών): 30 με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ (ΑΗΙ >5 επεισόδια/ώρα), 26 με ήπιο ΣΑΑΥ (ΑΗΙ > 1 και ≤ 5 επεισόδια/ώρα) και 14 μάρτυρες (χωρίς ροχαλητό: ΑΗΙ ≤ 1 επεισόδιο/ώρα).

Μέθοδος:

- 1) Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) και αθροίσματος νιτρωδών και νιτρικών (NO_x) σε πρωινό δείγμα ΣΕΑ που ελήφθη από παιδιά με συμπτώματα ΑΔΑΥ και μάρτυρες με διαταραχές ύπνου χωρίς

ροχαλητό που υποβλήθηκαν σε νυχτερινή πολυκαταγραφική μελέτη, εκφραζόμενες σε μM .

- 2) Παιδιά χωρίς και με ροχαλητό υπεβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη, αξιολόγηση του μεγέθους των αμυγδαλών και μέτρηση επιπέδων κορτιζόλης σε δείγμα πρωινού ορού.

Αποτελέσματα:

- 1) Τα παιδιά με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές H_2O_2 στο ΣΕΑ μετά λογαριθμική μετατροπή σε σχέση με τα παιδιά με ήπια ΑΑΥ ή τους μάρτυρες: 0.4 ± 1.1 έναντι $-0.9 \pm 1,3$ ($p=0.015$), ή έναντι -1.2 ± 1.2 ($p=0.003$), αντίστοιχα. Ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI) και ο ελάχιστος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των τιμών H_2O_2 μετά τη στατιστική διόρθωση για την ηλικία και το BMI z- score ($p < 0.05$). Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης ως προς τα επίπεδα NO_x στο ΣΕΑ.
- 2) Υπερτροφία αμυγδαλών διαπιστώθηκε στο 56.7%, 53.8% και 42.9% των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα αντίστοιχα. Η εφαρμογή γραμμικού μοντέλου ανέδειξε ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ βαρύτητας του ΣΑΑΥ και αμυγδαλικής υπερτροφίας επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα κορτιζόλης ορού ($p=0.04$), μετά από διόρθωση για την παχυσαρκία, το φύλο και την ηλικία. Μεταξύ των παιδιών με υπερτροφία αμυγδαλών, τα άτομα με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ ($n=17$, AHI 14.7 ± 10.6), ήπιο ΣΑΑΥ ($n=14$; AHI 2.3 ± 1.2) και οι υγιείς μάρτυρες ($n=6$; AHI 0.7 ± 0.2) διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τα επίπεδα κορτιζόλης ($p=0.02$). Τα παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ είχαν

χαμηλότερη κορτιζόλη (16.9 ± 8.7 mcg/dL) από ότι αυτά με ήπιο ΣΑΑΥ (23.3 ± 4.2 mcg/dL, $p=0.01$) ή τους μάρτυρες χωρίς ΣΑΑΥ (23.6 ± 5.3 mcg/dL, $p=0.04$). Αντίθετα, παιδιά με αμυγδαλές φυσιολογικού μεγέθους και μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ, ήπιο ΣΑΑΥ ή μάρτυρες δε διέφεραν ως προς τα επίπεδα κορτιζόλης.

Συμπεράσματα:

- 1) Παιδιά με μέτρια προς σοβαρή ΑΑΥ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα H_2O_2 σε πρωινό δείγμα ΣΕΑ και αυτό αποτελεί έμμεσο δείκτη επικράτησης των οξειδωτικών έναντι των αντιοξειδωτικών συστημάτων στον αεραγωγό.
- 2) Παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ και φαινότυπο υπερτροφικών αμυγδαλών έχουν χαμηλά επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού και πιθανώς μειωμένη ανασταλτική επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στον αύξηση των αμυγδαλών.

Γ.2 ΑΓΓΛΙΚΗ

Objectives:

- 1) To assess the hypothesis that levels of inflammatory and oxidative stress markers in the exhaled breath condensate of children with OSA are higher than those of control subjects, as well as their relationship with OSA severity.
- 2) To evaluate the role of endogenous glucocorticoid levels in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy in children with OSA.

Material:

- 1) Phase A: Twelve children with moderate- to- severe OSA (mean age \pm SD: 6.3 ± 1.7 years, AHI: 13.6 ± 10.1 episodes/ hour), 22 children with mild OSA (6.7 ± 2.1 years, AHI 2.8 ± 1 episodes/ hour) and 16 control children (7.7 ± 2.4 years, AHI: 0.6 ± 0.3 episodes/ hour).
- 2) Phase B: Seventy children (2-13 y.o.) were recruited: 30 with moderate-to-severe OSA (apnea-hypopnea index-AHI >5 episodes/h), 26 with mild OSA (AHI > 1 and ≤ 5) and 14 controls (no snoring, with various sleep problems; AHI ≤ 1).

Methods:

- 1) Morning levels of hydrogen peroxide (H₂O₂) and sum of nitrite and nitrate (NO_x) were measured in the exhaled breath condensate (EBC) of children with symptoms of SDB and of controls with sleep problems without history of

habitual snoring who underwent overnight polysomnography and were expressed in μM .

- 2) Children with and without snoring underwent polysomnography, tonsillar size grading and measurement of morning serum cortisol.

Results:

- 1) Children with moderate-to severe OSA had higher log-transformed H_2O_2 concentrations in EBC compared to subjects with mild OSA, or to control participants: 0.4 ± 1.1 versus -0.9 ± 1.3 ($p=0.015$), or versus -1.2 ± 1.2 ($p=0.003$), respectively. AHI and % sleep time with oxygen saturation of hemoglobin $< 95\%$ were significant predictors of log-transformed H_2O_2 after adjustment by age and body mass index z-score ($p<0.05$). No significant differences were demonstrated between the three study groups in terms of EBC NO_x levels.
- 2) Tonsillar hypertrophy was present in 56.7%, 53.8% and 42.9% of participants in each group, respectively. Application of a general linear model demonstrated a significant effect of the interaction between severity of OSA and tonsillar hypertrophy on cortisol levels ($p=0.04$), after adjustment by obesity, gender and age. Among children with tonsillar hypertrophy, subjects with moderate-to-severe OSA ($n=17$; AHI 14.7 ± 10.6), mild OSA ($n=14$; AHI 2.3 ± 1.2) and control participants ($n=6$; AHI 0.7 ± 0.2) were significantly different regarding cortisol levels ($p=0.02$); subjects with moderate-to-severe OSA had lower cortisol (16.9 ± 8.7 mcg/dL) than those with mild OSA (23.3 ± 4.2 mcg/dL; $p=0.01$) or without OSA (controls) (23.6 ± 5.3 mcg/dL; $p=0.04$).

In contrast, children with normal-size tonsils and moderate-to-severe OSA, mild OSA or controls did not differ in cortisol levels.

Conclusions:

- 1) Children with moderate-to-severe OSA have increased H₂O₂ levels in morning EBC, an indirect index of predominance of oxidative over antioxidant systems in the respiratory tract.
- 2) Children with moderate-to-severe OSA and the phenotype of hypertrophic tonsils have reduced morning serum cortisol levels and potentially decreased glucocorticoid inhibitory effects on tonsillar growth.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin*. 2007;2(3):433-444.
2. M. M. *A Manual of Diseases of the Throat and Nose, Including the Pharynx, Larynx, Trachea, Oesophagus, Nasal Cavities, and Neck*. London: Churchill; 1880.
3. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons FB et al. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976;58:28-31.
4. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242-252.
5. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):253-262.
6. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics*. 1996;98(5):871-882.
7. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*. 1993;104(3):781-787.
8. Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Rosen A, O'Malley R L, Rapoport DM. Non-Invasive detection of respiratory effort-related arousals (REras) by a nasal cannula/pressure transducer system. *Sleep*. 2000;23(6):763-771.
9. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):866-878.
10. Medicine AAOs. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester, IL; 2007.
11. Schechter MS. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):e69.
12. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*. 1995;107(4):963-966.
13. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Natural history of snoring and related behaviour problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child*. 1994;71(1):74-76.
14. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*. 1993;68(3):360-366.
15. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D, Gomes A, Pissarra C, Cesar H, et al. Snoring in Portuguese primary school children. *Pediatrics*. 2000;106(5):E64.
16. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1527-1532.
17. Teculescu DB, Caillier I, Perrin P, Rebstock E, Rauch A. Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(4):239-244.
18. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest*. 2001;120(6):1930-1935.
19. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. *J Pediatr*. 2002;140(1):97-102.
20. Goodwin JL, Kaemingk KL, Fregosi RF, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Clinical outcomes associated with sleep-disordered breathing in Caucasian and Hispanic children--the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep*. 2003;26(5):587-591.

21. Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, Marazzini C, Hensley M, Veglia F, et al. Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community. *J Pediatr*. 2003;142(4):377-382.
22. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(3):222-227.
23. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(6):499-509.
24. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*. 1995;108(3):610-618.
25. Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, Morgan WJ, Quan SF. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing--the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med*. 2005;1(3):247-254.
26. Delasnerie-Laupretre N, Patois E, Valatx JL, Kauffmann F, Alperovitch A. Sleep, snoring and smoking in high school students. *J Sleep Res*. 1993;2(3):138-142.
27. Ng DK, Kwok KL, Cheung JM, Leung SY, Chow PY, Wong WH, et al. Prevalence of sleep problems in Hong Kong primary school children: a community-based telephone survey. *Chest*. 2005;128(3):1315-1323.
28. Liu X, Ma Y, Wang Y, Jiang Q, Rao X, Lu X, et al. Brief report: An epidemiologic survey of the prevalence of sleep disorders among children 2 to 12 years old in Beijing, China. *Pediatrics*. 2005;115(1 Suppl):266-268.
29. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol*. 2000;119(2-3):143-154.
30. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr*. 1982;100(1):31-40.
31. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):16-30.
32. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol*. 1981;54(638):117-121.
33. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Chest*. 2003;124(1):196-203.
34. Wing YK, Hui SH, Pak WM, Ho CK, Cheung A, Li AM, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1043-1047.
35. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R, Dell'Orco V, Perucci CA, et al. Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics*. 2001;108(5):1149-1154.
36. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Karadonta I, Chaidas K, Gourgoulisanis K, et al. Adiposity in relation to age as predictor of severity of sleep apnea in children with snoring. *Sleep Breath*. 2008;12(1):25-31.
37. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):210-216.
38. Malakasioti G, Gourgoulisanis K, Chrousos G, Kaditis A. Interactions of obstructive sleep-disordered breathing with recurrent wheezing or asthma and their effects on sleep quality. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(11):1047-1054.

39. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*. 2004;27(5):997-1019.
40. Gaultier C, Guilleminault C. Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review. *Sleep medicine*. 2001;2(4):281-295.
41. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Rubin NK, Carroll ME, Pack AI, et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):65-70.
42. Fujioka M, Young LW, Girdany BR. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR Am J Roentgenol*. 1979;133(3):401-404.
43. Kaditis AG, Lianou L, Hatzinikolaou S, Kalampouka E, Gartagani-Panayiotopoulou P, Zintzaras E, et al. Tonsillar size in 2- to 14-year-old children with and without snoring. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1216-1222.
44. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Hernandez ME, Maislin G, Schwab RJ, et al. Linear dimensions of the upper airway structure during development: assessment by magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):117-122.
45. Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):698-703.
46. Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung L, Takahasi Y, Kohno M, Nakajima I, et al. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young children with obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(7):499-502, 505-496.
47. Gaultier C, Guilleminault C. Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review. *Sleep Med*. 2001;2(4):281-295.
48. Kulnis R, Nelson S, Strohl K, Hans M. Cephalometric assessment of snoring and nonsnoring children. *Chest*. 2000;118(3):596-603.
49. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Adenotonsillar hypertrophy and skeletal morphology of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;523:222-224.
50. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Evaluation of the role of adenotonsillar hypertrophy and facial morphology in children with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1997;59(5):286-291.
51. Agren K, Nordlander B, Linder-Aronsson S, Zettergren-Wijk L, Svanborg E. Children with nocturnal upper airway obstruction: postoperative orthodontic and respiratory improvement. *Acta Otolaryngol*. 1998;118(4):581-587.
52. Zettergren-Wijk L, Forsberg CM, Linder-Aronson S. Changes in dentofacial morphology after adeno-/tonsillectomy in young children with obstructive sleep apnoea--a 5-year follow-up study. *Eur J Orthod*. 2006;28(4):319-326.
53. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):250-255.
54. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, Goldman JL, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, et al. Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*. 2007;62(4):489-494.
55. Marshall NS, Almqvist C, Grunstein RR, Marks GB. Predictors for snoring in children with rhinitis at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(7):584-591.

56. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in istanbul. *Chest*. 2004;126(1):19-24.
57. Kalra M, Lemasters G, Bernstein D, Wilson K, Levin L, Cohen A, et al. Atopy as a risk factor for habitual snoring at age 1 year. *Chest*. 2006;129(4):942-946.
58. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1997;111(1):170-173.
59. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J*. 1989;2(7):613-622.
60. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*. 2009;32(6):731-736.
61. Shin C, Joo S, Kim J, Kim T. Prevalence and correlates of habitual snoring in high school students. *Chest*. 2003;124(5):1709-1715.
62. Johnson EO, Roth T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep*. 2006;29(9):1135-1142.
63. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(3):176-183.
64. Orenstein DM, Boat TF, Stern RC, Doershuk CF, Light MS. Progesterone treatment of the obesity hypoventilation syndrome in a child. *J Pediatr*. 1977;90(3):477-479.
65. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MM, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy. *Chest*. 2009;136(1):137-144.
66. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(1):43-48.
67. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Adenotonsillectomy Outcomes in Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Children: a Multicenter Retrospective Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 183(6):826-a-827.
68. Tauman R, Gulliver TE, Krishna J, Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Ivanenko A, et al. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. *J Pediatr*. 2006;149(6):803-808.
69. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):704-712.
70. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):61-80.
71. Lofstrand-Tidestrom B, Hultcrantz E. The development of snoring and sleep related breathing distress from 4 to 6 years in a cohort of Swedish children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(7):1025-1033.
72. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope*. 2007;117(10):1844-1854.
73. Morton S, Rosen C, Larkin E, Tishler P, Aylor J, Redline S. Predictors of sleep-disordered breathing in children with a history of tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Sleep*. 2001;24(7):823-829.
74. Tasker C, Crosby JH, Stradling JR. Evidence for persistence of upper airway narrowing during sleep, 12 years after adenotonsillectomy. *Arch Dis Child*. 2002;86(1):34-37.

75. Guilleminault C, Li KK, Khramtsov A, Pelayo R, Martinez S. Sleep disordered breathing: surgical outcomes in prepubertal children. *Laryngoscope*. 2004;114(1):132-137.
76. Guilleminault C, Li K, Quo S, Inouye RN. A prospective study on the surgical outcomes of children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(1):95-100.
77. Hultcrantz E, Larson M, Hellquist R, Ahlquist-Rastad J, Svanholm H, Jakobsson OP. The influence of tonsillar obstruction and tonsillectomy on facial growth and dental arch morphology. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991;22(2):125-134.
78. Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Goldman JL, Kim J, Gozal D. A mixed cell culture model for assessment of proliferation in tonsillar tissues from children with obstructive sleep apnea or recurrent tonsillitis. *Laryngoscope*. 2009;119(5):1005-1010.
79. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130(1):143-148.
80. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):364-370.
81. Kaditis AG, Alexopoulos E, Chaidas K, Ntamagka G, Karathanasi A, Tsilioni I, et al. Urine concentrations of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Chest*. 2009;135(6):1496-1501.
82. Demain JG, Goetz DW. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics*. 1995;95(3):355-364.
83. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos NV, Mikraki V, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(2):161-167.
84. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2001;138(6):838-844.
85. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics*. 2006;117(1):e61-66.
86. Dayyat E, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, Snow A, Bhattacharjee R, et al. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2009;135(5):1142-1149.
87. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, Alexopoulos EI, Apostolidou M, Apostolidis T, et al. Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2008;134(2):324-331.
88. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest*. 2004;126(1):13-18.
89. Goldbart AD, Veling MC, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Gozal D. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*. 2005;57(2):232-236.
90. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541-545.

91. Tortorolo L, Langer A, Polidori G, Vento G, Stampachiacchere B, Aloe L, et al. Neurotrophin overexpression in lower airways of infants with respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):233-237.
92. Piedimonte G, Rodriguez MM, King KA, McLean S, Jiang X. Respiratory syncytial virus upregulates expression of the substance P receptor in rat lungs. *Am J Physiol*. 1999;277(4 Pt 1):L831-840.
93. PIEDIMONTE G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(2):S66-S75.
94. Piedimonte G, Hegele RG, Auais A. Persistent airway inflammation after resolution of respiratory syncytial virus infection in rats. *Pediatr Res*. 2004;55(4):657-665.
95. Piedimonte G, Renzetti G, Auais A, Di Marco A, Tripodi S, Colistro F, et al. Leukotriene synthesis during respiratory syncytial virus bronchiolitis: influence of age and atopy. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4):285-291.
96. Winther B, Gwaltney JM, Jr., Mygind N, Turner RB, Hendley JO. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA*. 1986;256(13):1763-1767.
97. Snow A, Dayyat E, Montgomery-Downs HE, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: a potential late consequence of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1186-1191.
98. Kaditis AG, Kalampouka E, Hatzinikolaou S, Lianou L, Papaefthimiou M, Gartagani-Panagiotopoulou P, et al. Associations of tonsillar hypertrophy and snoring with history of wheezing in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 45(3):275-280.
99. Javadyan A, Papadopoulos NG, Kafetzis DA. Rhinovirus infections and adenoidal hypertrophy: do they interact with atopy in children? *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2003;1(2):223-229.
100. Modrzynski M, Zawisza E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(5):713-719.
101. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest*. 1992;89(5):1571-1579.
102. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1880-1887.
103. Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(5):553-560.
104. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1204-1212.
105. Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Nishino T. Developmental changes in collapsibility of the passive pharynx during infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):832-836.
106. Marcus CL, Fernandes Do Prado LB, Lutz J, Katz ES, Black CA, Galster P, et al. Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol*. 2004;97(1):98-108.
107. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol*. 1983;54(3):773-777.

108. Marcus CL, Lutz J, Hamer A, Smith PL, Schwartz A. Developmental changes in response to subatmospheric pressure loading of the upper airway. *J Appl Physiol*. 1999;87(2):626-633.
109. Huang J, Karamessinis LR, Pepe ME, Glinka SM, Samuel JM, Gallagher PR, et al. Upper airway collapsibility during REM sleep in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(9):1173-1181.
110. Katz ES, White DP. Genioglossus activity in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep onset. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):664-670.
111. Katz ES, Marcus CL, White DP. Influence of airway pressure on genioglossus activity during sleep in normal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):902-909.
112. Marcus CL, Katz ES, Lutz J, Black CA, Galster P, Carson KA. Upper airway dynamic responses in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res*. 2005;57(1):99-107.
113. Kimoff RJ, Cheong TH, Olha AE, Charbonneau M, Levy RD, Cosio MG, et al. Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea. Role of chemoreceptor and mechanoreceptor stimuli. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):707-714.
114. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(2):295-300.
115. Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep*. 1998;21(4):351-357.
116. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):682-686.
117. Marcus CL, Moreira GA, Bamford O, Lutz J. Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea. *J Appl Physiol*. 1999;87(4):1448-1454.
118. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1998;84(6):1926-1936.
119. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Ben-Ari JH, Aljadeff G, Harper RM, et al. Ventilatory response to consecutive short hypercapnic challenges in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1995;79(5):1608-1614.
120. Waters KA, McBrien F, Stewart P, Hinder M, Wharton S. Effects of OSA, inhalational anesthesia, and fentanyl on the airway and ventilation of children. *J Appl Physiol*. 2002;92(5):1987-1994.
121. Fregosi RF, Quan SF, Jackson AC, Kaemingk KL, Morgan WJ, Goodwin JL, et al. Ventilatory drive and the apnea-hypopnea index in six-to-twelve year old children. *BMC Pulm Med*. 2004;4:4.
122. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, Loughlin GM, Smith PL, Schwartz AR. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1994;77(2):918-924.
123. Bandla HP, Gozal D. Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(5):359-365.
124. Katz ES, Lutz J, Black C, Marcus CL. Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res*. 2003;53(4):580-588.
125. Vuono IM, Zanolati E, de Oliveira AS, Fujita RR, Pignatari SS, Pizarro GU, et al. Histological analysis of palatopharyngeal muscle from children with snoring and

- obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(2):283-290.
126. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr.* 1984;105(1):10-14.
 127. Owen GO, Canter RJ, Robinson A. Overnight pulse oximetry in snoring and non-snoring children. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995;20(5):402-406.
 128. Rembold CM, Suratt PM. Children with obstructive sleep-disordered breathing generate high-frequency inspiratory sounds during sleep. *Sleep.* 2004;27(6):1154-1161.
 129. Desager KN, Nelen V, Weyler JJ, De Backer WA. Sleep disturbance and daytime symptoms in wheezing school-aged children. *J Sleep Res.* 2005;14(1):77-82.
 130. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ.* 1989;299(6714):1491-1494.
 131. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S9-15.
 132. Montgomery-Downs HE, Jones VF, Molfese VJ, Gozal D. Snoring in preschoolers: associations with sleepiness, ethnicity, and learning. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42(8):719-726.
 133. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, Lesko SM, Heeren TC, Weese-Mayer DE, et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics.* 2003;112(4):870-877.
 134. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2004;114(3):768-775.
 135. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics.* 2006;117(4):e769-778.
 136. Gozal D, Wang M, Pope DW, Jr. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* 2001;108(3):693-697.
 137. Wasilewska J, Kaczmarek M, Protas PT, Kowalczyk-Kryston M, Mazan B, Topczewska M. [Sleep disorders in childhood and adolescence, with special reference to allergic diseases]. *Pol Merkur Lekarski.* 2009;26(153):188-193.
 138. Chugh IM, Khanna P, Shah A. Nocturnal symptoms and sleep disturbances in clinically stable asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2006;24(2-3):135-142.
 139. Bate TW, Price DA, Holme CA, McGucken RB. Short stature caused by obstructive apnoea during sleep. *Arch Dis Child.* 1984;59(1):78-80.
 140. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr.* 1994;125(4):556-562.
 141. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr.* 1999;135(1):76-80.
 142. Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Lopponen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* 2002;109(4):e55.
 143. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr.* 2002;140(6):654-659.

144. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med*. 2009;5(1):71-78.
145. Blunden SL, Beebe DW. The contribution of intermittent hypoxia, sleep debt and sleep disruption to daytime performance deficits in children: consideration of respiratory and non-respiratory sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2006;10(2):109-118.
146. Beebe DW. Neurobehavioral effects of obstructive sleep apnea: an overview and heuristic model. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(6):494-500.
147. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*. 2002;11(1):1-16.
148. Halbower AC, Mahone EM. Neuropsychological morbidity linked to childhood sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev*. 2006;10(2):97-107.
149. Owens JA. Neurocognitive and behavioral impact of sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(5):417-422.
150. Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, Martin J, Kennedy D. Neuropsychological and psychosocial function in children with a history of snoring or behavioral sleep problems. *J Pediatr*. 2005;146(6):780-786.
151. Owens JA. The ADHD and sleep conundrum: a review. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26(4):312-322.
152. Dillon JE, Blunden S, Ruzicka DL, Guire KE, Champine D, Weatherly RA, et al. DSM-IV diagnoses and obstructive sleep apnea in children before and 1 year after adenotonsillectomy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1425-1436.
153. Mitchell RB, Kelly J. Child behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2005;115(11):2051-2055.
154. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005;25(2):336-342.
155. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr*. 1996;155(1):56-62.
156. Avior G, Fishman G, Leor A, Sivan Y, Kaysar N, Derowe A. The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on inattention and impulsivity as measured by the Test of Variables of Attention (TOVA) in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(4):367-371.
157. Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, Leiberman A, Friger M, Tarasiuk A, et al. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26(8):999-1005.
158. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2004;114(3):805-816.
159. Mitchell RB, Kelly J. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2007;117(9):1685-1688.
160. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
161. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association

- Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
162. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(9):901-904.
 163. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1098-1103.
 164. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8):950-956.
 165. Guillemainault C, Khramsov A, Stoohs RA, Kushida C, Pelayo R, Kreutzer ML, et al. Abnormal blood pressure in prepubertal children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res*. 2004;55(1):76-84.
 166. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130(4):1009-1017.
 167. Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest*. 2003;123(5):1561-1566.
 168. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension*. 2008;51(1):84-91.
 169. Li AM, Au CT, Sung RY, Ho C, Ng PC, Fok TF, et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax*. 2008;63(9):803-809.
 170. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child*. 2003;88(2):139-142.
 171. Kim J, Lee S, Bhattacharjee R, Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Leukocyte telomere length and plasma catestatin and myeloid-related protein 8/14 concentrations in children with obstructive sleep apnea. *Chest*. 138(1):91-99.
 172. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, Liakos N, Chaidas K, Bouladakis E, et al. Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(6):550-560.
 173. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*. 1998;11(11 Pt 1):1284-1289.
 174. Loreda JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Dimsdale JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1999;116(3):655-659.
 175. Aljadeff G, Gozal D, Schechtman VL, Burrell B, Harper RM, Ward SL. Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1997;20(2):151-157.
 176. Montesano M, Miano S, Paolino MC, Massolo AC, Ianniello F, Forlani M, et al. Autonomic cardiovascular tests in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 33(10):1349-1355.
 177. McConnell K, Somers VK, Kimball T, Daniels S, VanDyke R, Fenchel M, et al. Baroreflex gain in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):42-48.

178. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Hatzi F, Chaidas K, Kostopoulou T, et al. Urine levels of catecholamines in Greek children with obstructive sleep-disordered breathing. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(1):38-45.
179. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98(11):1071-1077.
180. Goldbart AD, Levitas A, Greenberg-Dotan S, Ben Shimol S, Broides A, Puterman M, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest.*138(3):528-535.
181. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakynthinos E, et al. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2006;130(5):1377-1384.
182. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(10):1395-1399.
183. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):801-804.
184. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Dalapascha M, Papageorgiou K, Kostadima E, Kaditis DG, et al. Cardiac systolic function in Greek children with obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep Med.*11(4):406-412.
185. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-1566.
186. Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatr Cardiol.* 1982;3(3):249-256.
187. Attia G, Ahmad MA, Saleh AB, Elsharkawy A. Impact of obstructive sleep apnea on global myocardial performance in children assessed by tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol.*31(7):1025-1036.
188. Sofer S, Weinhouse E, Tal A, Wanderman KL, Margulis G, Leiberman A, et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up. *Chest.* 1988;93(1):119-122.
189. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol.* 1988;4(3):139-143.
190. Strohl KP, Novak RD, Singer W, Cahan C, Boehm KD, Denko CW, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep.* 1994;17(7):614-618.
191. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner J, Sjostrom L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19(6):410-418.
192. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes.* 2002;51(1):204-209.
193. Braun B, Rock PB, Zamudio S, Wolfel GE, Mazzeo RS, Muza SR, et al. Women at altitude: short-term exposure to hypoxia and/or alpha(1)-adrenergic blockade reduces insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2001;91(2):623-631.
194. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354(9188):1435-1439.

195. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1142-1149.
196. Alexopoulos EI, Gletsou E, Kostadima E, Kaditis D, Zakyntinos E, Gourgoulisanis K, et al. Effects of obstructive sleep apnea severity on serum lipid levels in Greek children with snoring. *Sleep Breath*.
197. Kelly A, Dougherty S, Cucchiara A, Marcus CL, Brooks LJ. Catecholamines, adiponectin, and insulin resistance as measured by HOMA in children with obstructive sleep apnea. *Sleep*.33(9):1185-1191.
198. Nakra N, Bhargava S, Dzuira J, Caprio S, Bazy-Asaad A. Sleep-disordered breathing in children with metabolic syndrome: the role of leptin and sympathetic nervous system activity and the effect of continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2008;122(3):e634-642.
199. Li AM, Ng C, Ng SK, Chan MM, So HK, Chan I, et al. Adipokines in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Chest*.137(3):529-535.
200. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2008;9(3):254-259.
201. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11(2):77-84.
202. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;113(6):e564-569.
203. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Germeis A, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2004;24(5):790-797.
204. O'Brien LM, Serpero LD, Tauman R, Gozal D. Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing. *Chest*. 2006;129(4):947-953.
205. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation*. 2007;116(20):2307-2314.
206. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology*. 2006;68(2):406-409.
207. Firoozi F, Batniji R, Aslan AR, Longhurst PA, Kogan BA. Resolution of diurnal incontinence and nocturnal enuresis after adenotonsillectomy in children. *J Urol*. 2006;175(5):1885-1888; discussion 1888.
208. Weissbach A, Leiberman A, Tarasiuk A, Goldbart A, Tal A. Adenotonsillectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(8):1351-1356.
209. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr*. 2003;142(5):515-518.
210. Sans Capdevila O, Crabtree VM, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing: a community-based study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1208-1214.
211. Xu Z, Cheuk DK, Lee SL. Clinical evaluation in predicting childhood obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006;130(6):1765-1771.
212. Stone J, Malone PS, Atwill D, McGrigor V, Hill CM. Symptoms of sleep-disordered breathing in children with nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2008;4(3):197-202.

213. Su MS, Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Wing YK. Nocturnal Enuresis in Children: Prevalence, Correlates, and Relationship with Obstructive Sleep Apnea. *J Pediatr*.
214. Basha S, Bialowas C, Ende K, Szeremeta W. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1101-1103.
215. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;105(3):427-432.
216. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kostadima E, Gourgoulisian K. Resolution of nocturnal enuresis in snoring children after treatment with nasal budesonide. *Urology*. 2005;66(1):194.
217. Wang RC, Elkins TP, Keech D, Wauquier A, Hubbard D. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(1):69-73.
218. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):827-832.
219. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-1569.
220. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child*. 2002;87(2):156-159.
221. Brooks LJ, Stephens BM, Bacevice AM. Adenoid size is related to severity but not the number of episodes of obstructive apnea in children. *J Pediatr*. 1998;132(4):682-686.
222. Hyde M, O'Driscoll DM, Binette S, Galang C, Tan SK, Verginis N, et al. Validation of actigraphy for determining sleep and wake in children with sleep disordered breathing. *J Sleep Res*. 2007;16(2):213-216.
223. Johnson NL, Kirchner HL, Rosen CL, Storfer-Isser A, Cartar LN, Ancoli-Israel S, et al. Sleep estimation using wrist actigraphy in adolescents with and without sleep disordered breathing: a comparison of three data modes. *Sleep*. 2007;30(7):899-905.
224. O'Driscoll DM, Foster AM, Davey MJ, Nixon GM, Horne RS. Can actigraphy measure sleep fragmentation in children? *Arch Dis Child*. 95(12):1031-1033.
225. Hedner J, Pillar G, Pittman SD, Zou D, Grote L, White DP. A novel adaptive wrist actigraphy algorithm for sleep-wake assessment in sleep apnea patients. *Sleep*. 2004;27(8):1560-1566.
226. Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(4):267-272.
227. Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(5):611-617.
228. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2127-2131.
229. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2000;105(2):405-412.
230. Marcus CL, Keens TG, Ward SL. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(1):16-21.
231. Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest*. 2000;118(2):360-365.

232. Jacob SV, Morielli A, Mograss MA, Ducharme FM, Schloss MD, Brouillette RT. Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(4):241-252.
233. Farber JM. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;110(6):1255-1257; author reply 1255-1257.
234. Iber C, American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
235. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):263-273.
236. Gaultier C, Praud JP, Canet E, Delaperche MF, D'Allest AM. Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children. *J Dev Physiol*. 1987;9(5):391-397.
237. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, et al. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(2):169-200.
238. Argod J, Pepin JL, Levy P. Differentiating obstructive and central sleep respiratory events through pulse transit time. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1778-1783.
239. Trang H, Leske V, Gaultier C. Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):464-468.
240. Budhiraja R, Goodwin JL, Parthasarathy S, Quan SF. Comparison of nasal pressure transducer and thermistor for detection of respiratory events during polysomnography in children. *Sleep*. 2005;28(9):1117-1121.
241. Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, Rapoport DM. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1461-1467.
242. Serebrisky D, Cordero R, Mandeli J, Kattan M, Lamm C. Assessment of inspiratory flow limitation in children with sleep-disordered breathing by a nasal cannula pressure transducer system. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(5):380-387.
243. Friesen RH, Alswang M. End-tidal PCO₂ monitoring via nasal cannulae in pediatric patients: accuracy and sources of error. *J Clin Monit*. 1996;12(2):155-159.
244. Morielli A, Desjardins D, Brouillette RT. Transcutaneous and end-tidal carbon dioxide pressures should be measured during pediatric polysomnography. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(6 Pt 1):1599-1604.
245. Kirk VG, Batuyong ED, Bohn SG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring and capnography during pediatric polysomnography. *Sleep*. 2006;29(12):1601-1608.
246. Weese-Mayer DE, Corwin MJ, Peucker MR, Di Fiore JM, Hufford DR, Tinsley LR, et al. Comparison of apnea identified by respiratory inductance plethysmography with that detected by end-tidal CO₂ or thermistor. The CHIME Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):471-480.
247. Guillemainault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976;58(1):23-30.
248. Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(6):984-991.
249. Tauman R, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Sleep pressure score: a new index of sleep disruption in snoring children. *Sleep*. 2004;27(2):274-278.

250. Tauman R, O'Brien LM, Mast BT, Holbrook CR, Gozal D. Peripheral arterial tonometry events and electroencephalographic arousals in children. *Sleep*. 2004;27(3):502-506.
251. Katz ES, Greene MG, Carson KA, Galster P, Loughlin GM, Carroll J, et al. Night-to-night variability of polysomnography in children with suspected obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2002;140(5):589-594.
252. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1381-1387.
253. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(1):22-30.
254. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics*. 2006;117(3):741-753.
255. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest*. 2004;125(3):872-878.
256. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(2):159-167.
257. Urschitz MS, Wolff J, Sokollik C, Eggebrecht E, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, et al. Nocturnal arterial oxygen saturation and academic performance in a community sample of children. *Pediatrics*. 2005;115(2):e204-209.
258. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*. 2009;32(2):150-157.
259. Accardo JA, Shults J, Leonard MB, Traylor J, Marcus CL. Differences in overnight polysomnography scores using the adult and pediatric criteria for respiratory events in adolescents. *Sleep*. 33(10):1333-1339.
260. Goodwin JL, Vasquez MM, Silva GE, Quan SF. 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. *J Pediatr*. 157(1):57-61.
261. Li AM, Au CT, Ng SK, Abdullah VJ, Ho C, Fok TF, et al. Natural history and predictors for progression of mild childhood obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2010;65(1):27-31.
262. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Med*. 2012;13(3):217-227.
263. Tapia IE, Marcus CL. Newer treatment modalities for pediatric obstructive sleep apnea. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(3):199-203.
264. Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):e575-580.
265. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Mitchell RB, Promchiarak J, Simakajornboon N, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 182(5):676-683.
266. Amin R, Anthony L, Somers V, Fenchel M, McConnell K, Jefferies J, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep-disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(6):654-659.

267. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-755.
268. Chaidas KS, Kaditis AG, Papadakis CE, Papandreou N, Koltsidopoulos P, Skoulakis CE. Tonsilloplasty versus tonsillectomy in children with sleep-disordered breathing: short- and long-term outcomes. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1294-1299.
269. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Ronchetti R. 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*. 2002;165(1):123-127.
270. Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, Pirelli P, Quo S, Li K. Adeno-tonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep Breath*. 2011;15(2):173-177.
271. Waters KA, Everett FM, Bruderer JW, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):780-785.
272. Marcus CL, Rosen G, Ward SL, Halbower AC, Sterni L, Lutz J, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2006;117(3):e442-451.
273. Steinbacher DM, Kaban LB, Troulis MJ. Mandibular advancement by distraction osteogenesis for tracheostomy-dependent children with severe micrognathia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(8):1072-1079.
274. Mathijssen I, Arnaud E, Marchac D, Mireau E, Morisseau-Durand MP, Guerin P, et al. Respiratory outcome of mid-face advancement with distraction: a comparison between Le Fort III and frontofacial monobloc. *J Craniofac Surg*. 2006;17(5):880-882.
275. Lavie L. Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):303-312.
276. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;312(3):159-163.
277. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, DuBose CM, Lai EK, Roberts R, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(12):4695-4699.
278. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):35-51.
279. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest*. 2007;132(1):76-80.
280. Kaditis A, Gozal D, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Alexopoulos E, Varlami V, et al. Uric acid excretion in North American and Southeast European children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 11(5):489-493.
281. Petrou A CS. Pathophysiology of hypoxia during apnea; a brief approach. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine*. 2006;4:15- 36.
282. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-1679.
283. Holland JA, Meyer JW, Schmitt ME, Sauro MD, Johnson DK, Abdul-Karim RW, et al. Low-density lipoprotein stimulated peroxide production and endocytosis in cultured human endothelial cells: mechanisms of action. *Endothelium*. 1997;5(3):191-207.
284. Fike CD, Slaughter JC, Kaplowitz MR, Zhang Y, Aschner JL. Reactive oxygen species from NADPH oxidase contribute to altered pulmonary vascular responses in piglets

- with chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(5):L881-888.
285. Marshall C, Mamary AJ, Verhoeven AJ, Marshall BE. Pulmonary artery NADPH-oxidase is activated in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;15(5):633-644.
286. Ward JP. A twist in the tail: synergism between mitochondria and NADPH oxidase in the hypoxia-induced elevation of reactive oxygen species in pulmonary artery. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(9):1220-1222.
287. Lyle AN, Griendling KK. Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:269-280.
288. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath*. 2006;10(1):43-50.
289. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-2667.
290. Yehuda S, Sredni B, Carasso RL, Kenigsbuch-Sredni D. REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(7):393-398.
291. Yue HJ, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Loredi JS, Ziegler MG, Dimsdale JE. The roles of TNF-alpha and the soluble TNF receptor I on sleep architecture in OSA. *Sleep Breath*. 2009;13(3):263-269.
292. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, et al. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):165-170.
293. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration*. 2003;70(6):665-671.
294. Sanidas D, Garnham A, Mian R. Activation of human leukocytes by acute hypoxia. *Exp Physiol*. 2000;85(3):263-266.
295. Sanidas D, Garnham A, Mian R. Hypoxia-induced chemiluminescence in human leukocytes: the role of Ca²⁺. *Eur J Pharmacol*. 2002;453(2-3):183-187.
296. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*. 1996;12(4):274-277.
297. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):566-570.
298. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):934-939.
299. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-1904.
300. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, Pratt J, Akselrod S. Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res*. 1999;9(6):345-351.
301. Liao D, LX, Rodriguez-Colon SM, et al. Sleep-disordered breathing and cardiac autonomic modulation in children. *Sleep Med*. 2010;11:484-488.
302. O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005;28(6):747-752.

303. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87(7):493-514.
304. Behonick GS, Novak MJ, Nealley EW, Baskin SI. Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J Appl Toxicol.* 2001;21 Suppl 1:S15-22.
305. Matthews SB, Henderson AH, Campbell AK. The adrenochrome pathway: the major route for adrenalin catabolism by polymorphonuclear leucocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1985;17(4):339-348.
306. Matthews SB, Hallett MB, Henderson AH, Campbell AK. The adrenochrome pathway. A potential catabolic route for adrenaline metabolism in inflammatory disease. *Adv Myocardiol.* 1985;6:367-381.
307. Bindoli A, Scutari G, Rigobello MP. The role of adrenochrome in stimulating the oxidation of catecholamines. *Neurotox Res.* 1999;1(2):71-80.
308. Mefford IN, Ota M, Stipetic M, Singleton W. Application of a novel cation-exchange reagent, Igepon T-77 (N-methyl oleoyl taurate), to microbore separations of alumina extracts of catecholamines from cerebrospinal fluid, plasma, urine and brain tissue with amperometric detection. *J Chromatogr.* 1987;420(2):241-251.
309. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol.* 1983;161:391-401.
310. Robroeks CM, Rosias PP, van Vliet D, Jobsis Q, Yntema JB, Brackel HJ, et al. Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(7):652-659.
311. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, Alinovi R, Pasquale MF, Piacentini G, et al. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):257-263.
312. Dut R, Dizdar EA, Birben E, Sackesen C, Soyer OU, Besler T, et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy.* 2008;63(12):1605-1609.
313. Robroeks CM, van de Kant KD, Jobsis Q, Hendriks HJ, van Gent R, Wouters EF, et al. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(9):1303-1311.
314. Caballero Balanza S, Martorell Aragones A, Cerda Mir JC, Belda Ramirez J, Navarro Ivanez R, Navarro Soriano A, et al. Leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with episodic and persistent asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 20(3):237-243.
315. Baraldi E, Ghiro L, Piovan V, Carraro S, Zacchello F, Zanconato S. Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma. *Arch Dis Child.* 2003;88(4):358-360.
316. Sidorenko GI, Zborovskii EI, Levina DI. [Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studying lung function)]. *Ter Arkh.* 1980;52(3):65-68.
317. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005;26(3):523-548.
318. Fairchild CI, Stampfer JF. Particle concentration in exhaled breath. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1987;48(11):948-949.

319. Papineni RS, Rosenthal FS. The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *J Aerosol Med.* 1997;10(2):105-116.
320. Fritter D, Knobler CM, Beysens DA. Experiments and simulation of the growth of droplets on a surface (breath figures). *Phys Rev A.* 1991;43(6):2858-2869.
321. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, Castillo D, Foss B, Dunning M, et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):663-669.
322. Scheideler L, Manke HG, Schwulera U, Inacker O, Hammerle H. Detection of nonvolatile macromolecules in breath. A possible diagnostic tool? *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(3):778-784.
323. Schleiss MB, Holz O, Behnke M, Richter K, Magnussen H, Jorres RA. The concentration of hydrogen peroxide in exhaled air depends on expiratory flow rate. *Eur Respir J.* 2000;16(6):1115-1118.
324. Jackson AS, Sandrini A, Campbell C, Chow S, Thomas PS, Yates DH. Comparison of Biomarkers in Exhaled Breath Condensate and Bronchoalveolar Lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(3):222-227.
325. Hunt J. Exhaled breath condensate: An evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2002;110(1):28-34.
326. Carpenter CT, Price PV, Christman BW. Exhaled Breath Condensate Isoprostanes Are Elevated in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest.* 1998;114(6):1653-1659.
327. Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R, Manini P, Caglieri A, Poli D, et al. Aldehydes in Exhaled Breath Condensate of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1380-1386.
328. Rosias PP, Dompeling E, Hendriks HJ, Heijnsens JW, Donckerwolcke RA, Jobsis Q. Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):4-19.
329. Vaughan J, Ngamtrakulpanit L, Pajewski TN, Turner R, Nguyen T-A, Smith A, et al. Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway acidity. *European Respiratory Journal.* 2003;22(6):889-894.
330. Gessner C, Kuhn H, Seyfarth HJ, Pankau H, Winkler J, Schauer J, et al. Factors influencing breath condensate volume. *Pneumologie.* 2001;55(09):414,419.
331. Griese M, Noss J, von Bredow C. Protein pattern of exhaled breath condensate and saliva. *Proteomics.* 2002;2(6):690-696.
332. EFFROS RM, HOAGLAND KW, BOSBOUS M, CASTILLO D, FOSS B, DUNNING M, et al. Dilution of Respiratory Solutes in Exhaled Condensates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):663-669.
333. Huszár G, Vass G, Vizi G, Csoma Z, Baráth E, Molnár Világos G, et al. Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. *European Respiratory Journal.* 2002;20(6):1393-1398.
334. Nowak D, Kalucka S, Bialasiewicz P, Krol M. Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) by healthy subjects. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(2):178-186.
335. Jobsis Q, Raatgeep HC, Schellekens SL, Hop WC, Hermans PW, de Jongste JC. Hydrogen peroxide in exhaled air of healthy children: reference values. *Eur Respir J.* 1998;12(2):483-485.
336. Doniec Z, Nowak D, Tomalak W, Pisiewicz K, Kurzawa R. Passive smoking does not increase hydrogen peroxide (H₂O₂) levels in exhaled breath condensate in 9-year-old healthy children. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(1):41-45.

337. Jobsis RQ, Schellekens SL, Fakkell-Kroesbergen A, Raatgeep RH, de Jongste JC. Hydrogen peroxide in breath condensate during a common cold. *Mediators Inflamm.* 2001;10(6):351-354.
338. Dohlman AW, Black HR, Royall JA. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(4 Pt 1):955-960.
339. Jobsis Q, Raatgeep HC, Hermans PW, de Jongste JC. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *Eur Respir J.* 1997;10(3):519-521.
340. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(3):991-994.
341. Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, Lachanis S, Panagou P, Siafakas NM. Exhaled H₂O₂ in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. *Chest.* 2002;121(1):81-87.
342. Jobsis Q, Raatgeep HC, Schellekens SL, Kroesbergen A, Hop WC, de Jongste JC. Hydrogen peroxide and nitric oxide in exhaled air of children with cystic fibrosis during antibiotic treatment. *Eur Respir J.* 2000;16(1):95-100.
343. Nowak D, Kasielski M, Antczak A, Pietras T, Bialasiewicz P. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med.* 1999;93(6):389-396.
344. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 Pt 1):813-816.
345. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest.* 2003;124(4):1373-1380.
346. Ferreira IM, Hazari MS, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1012-1015.
347. Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, Panagou P, Siafakas NM. The relationships among hydrogen peroxide in expired breath condensate, airway inflammation, and asthma severity. *Chest.* 2002;121(2):338-346.
348. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Kharitonov SA, Lim S, Chung KF, et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1042-1046.
349. Hulsmann AR, Raatgeep HR, den Hollander JC, Stijnen T, Saxena PR, Kerrebijn KF, et al. Oxidative epithelial damage produces hyperresponsiveness of human peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):519-525.
350. Weiss EB, Bellino JR. Leukotriene-associated toxic oxygen metabolites induce airway hyperreactivity. *Chest.* 1986;89(5):709-716.
351. Jakobsson PJ, Steinhilber D, Odlander B, Radmark O, Claesson HE, Samuelsson B. On the expression and regulation of 5-lipoxygenase in human lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(8):3521-3525.
352. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, et al. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath.* 2008;12(3):207-215.

353. Li AM, Hung E, Tsang T, Yin J, So HK, Wong E, et al. Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2007;62(1):75-79.
354. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):538-551.
355. Nathan C, Xie Q-w. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994;78(6):915-918.
356. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet*. 1993;342(8886-8887):1510-1513.
357. Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):247-250.
358. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):701-706.
359. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? *Current Opinion in Anesthesiology*. 1996;9(6):542‐548.
360. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(10):889-896.
361. Straub DA, Ehmann R, Hall GL, Moeller A, Hamacher J, Frey U, et al. Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(1):20-25.
362. Ratnawati, Morton J, Henry RL, Thomas PS. Exhaled breath condensate nitrite/nitrate and pH in relation to pediatric asthma control and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(10):929-936.
363. Formanek W, Inci D, Lauener RP, Wildhaber JH, Frey U, Hall GL. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur Respir J*. 2002;19(3):487-491.
364. Ueno T, Kataoka M, Hirano A, Iio K, Tanimoto Y, Kanehiro A, et al. Inflammatory markers in exhaled breath condensate from patients with asthma. *Respirology*. 2008;13(5):654-663.
365. Ganas K, Loukides S, Papatheodorou G, Panagou P, Kalogeropoulos N. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir Med*. 2001;95(8):649-654.
366. Cunningham S, McColm JR, Ho LP, Greening AP, Marshall TG. Measurement of inflammatory markers in the breath condensate of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2000;15(5):955-957.
367. Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, Pesci A, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):854-858.
368. Depalo A, Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Cagnazzo MG, Gramiccioni C, et al. Exhaled NO and iNOS expression in sputum cells of healthy, obese and OSA subjects. *J Intern Med*. 2008;263(1):70-78.
369. Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Depalo A, Turchiarelli V, Foschino Barbaro MP. Exhaled pH, exhaled nitric oxide, and induced sputum cellularity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Transl Res*. 2008;151(1):45-50.

370. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, et al. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1997;111(6):1500-1504.
371. Agusti AG, Barbe F, Togores B. Exhaled nitric oxide in patients with sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(2):231-235.
372. Franklin P, Moeller A, Hall GL, Horak F, Jr., Patterson H, Stick SM. Variability of nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate. *Respir Med*. 2006;100(1):123-129.
373. Vogelberg C, Kahlert A, Wurfel C, Marx K, Bohm A, Range U, et al. Exhaled breath condensate nitrite--methodological problems of sample collection. *Med Sci Monit*. 2008;14(8):CR416-422.
374. Zetterquist W, Pedroletti C, Lundberg JO, Alving K. Salivary contribution to exhaled nitric oxide. *Eur Respir J*. 1999;13(2):327-333.
375. Marteus H, Tornberg DC, Weitzberg E, Schedin U, Alving K. Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate and relation to nitric oxide formation. *Thorax*. 2005;60(3):219-225.
376. Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(4):261-266.
377. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(5):541-546.
378. Cohn M HP, Kiel M et al. Vibration frequency of snoring in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1986;89:529S.
379. Biltagi MA, Maguid MA, Ghafar MA, Farid E. Correlation of 8-isoprostane, interleukin-6 and cardiac functions with clinical score in childhood obstructive sleep apnoea. *Acta Paediatr*. 2008;97(10):1397-1405.
380. Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A. Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2009;10(1):95-103.
381. Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Depalo A, Palladino GP, Bergantino L, et al. Systemic and airway inflammation in sleep apnea and obesity: the role of ICAM-1 and IL-8. *Transl Res*. 155(1):35-43.
382. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The Human Glucocorticoid Receptor Isoform. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(16):9550-9559.
383. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):59-68.
384. Tuckermann JP, Kleiman A, McPherson KG, Reichardt HM. Molecular mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005;42(1):71-104.
385. Soboczynski A, Grzegorowski M, Ryglewicz M, Wesolowski Z. [Blood serum cortisol level in children with palatine and pharyngeal tonsil hypertrophy]. *Endokrynol Pol*. 1979;30(6):557-563.
386. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991;29(6):575-584.
387. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med Rev*. 2012;16(3):243-249.

388. Shibata A, Katsunuma T, Tomikawa M, Tan A, Yuki K, Akashi K, et al. Increased leukotriene E4 in the exhaled breath condensate of children with mild asthma. *Chest*. 2006;130(6):1718-1722.
389. Howard L, Gopalan D, Griffiths M, Mahadeva R. Sirolimus-induced pulmonary hypersensitivity associated with a CD4 T-cell infiltrate. *Chest*. 2006;129(6):1718-1721.
390. Shen Y, Xu Z, Shen K. Urinary leukotriene e(4), obesity, and adenotonsillar hypertrophy in chinese children with sleep disordered breathing. *Sleep*. 2011;34(8):1135-1041.
391. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*. 2002;109(1):45-60.
392. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992;15(2):173-184.
393. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*. 1997;61(26):2539-2549.
394. Papaioannou G, Kambas I, Tsaousoglou M, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Chrousos G, Kadiris AG. Age-dependent changes in the size of adenotonsillar tissue in childhood: implications for sleep-disordered breathing. *J Pediatr*. 2013;162(2):269-274 e264.
395. Liu J, Thomas PS. Exhaled breath condensate as a method of sampling airway nitric oxide and other markers of inflammation. *Med Sci Monit*. 2005;11(8):MT53-62.
396. Lefebvre N, Falzon D. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1256-1260.
397. Lefebvre B, Pepin JL, Baguet JP, Tamisier R, Roustit M, Riedweg K, et al. Leukotriene B4: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? *Eur Respir J*. 2008;32(1):113-120.
398. Steiner DR, Gonzalez NC, Wood JG. Leukotriene B(4) promotes reactive oxidant generation and leukocyte adherence during acute hypoxia. *J Appl Physiol*. 2001;91(3):1160-1167.
399. Stanke-Labesque F, Bäck M, Lefebvre B, Tamisier R, Baguet J-P, Arnol N, et al. Increased urinary leukotriene E4 excretion in obstructive sleep apnea: Effects of obesity and hypoxia. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(2):364-370.e362.
400. Li RC, Haribabu B, Mathis SP, Kim J, Gozal D. Leukotriene B4 Receptor-1 Mediates Intermittent Hypoxia-induced Atherogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):124-131.
401. Kuehni CE, Strippoli MP, Chauliac ES, Silverman M. Snoring in preschool children: prevalence, severity and risk factors. *Eur Respir J*. 2008;31(2):326-333.
402. Doelman CJ, Bast A. Oxygen radicals in lung pathology. *Free Radic Biol Med*. 1990;9(5):381-400.
403. Zhu J, Qiu YS, Figueroa DJ, Bandi V, Galczenski H, Hamada K, et al. Localization and upregulation of cysteinyl leukotriene-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(6):531-540.
404. Gupta S, Aslakson E, Gurbaxani BM, Vernon SD. Inclusion of the glucocorticoid receptor in a hypothalamic pituitary adrenal axis model reveals bistability. *Theor Biol Med Model*. 2007;4:8.

405. Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Dayyat E, Kim J, Goldman JL, Snow A, et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1077-1084.
406. White BP, Gunnar MR, Larson MC, Donzella B, Barr RG. Behavioral and physiological responsiveness, sleep, and patterns of daily cortisol production in infants with and without colic. *Child Dev*. 2000;71(4):862-877.
407. Wolf JM, Nicholls E, Chen E. Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. *Biol Psychol*. 2008;78(1):20-28.
408. Park CS, Guilleminault C, Hwang SH, Jeong JH, Park DS, Maeng JH. Correlation of salivary cortisol level with obstructive sleep apnea syndrome in pediatric subjects. *Sleep Med*. 2013.
409. El-Sheikh M, Erath SA, Buckhalt JA, Granger DA, Mize J. Cortisol and children's adjustment: the moderating role of sympathetic nervous system activity. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36(4):601-611.
410. Blagrove M, Fouquet NC, Baird AL, Pace-Schott EF, Davies AC, Neuschaffer JL, et al. Association of salivary-assessed oxytocin and cortisol levels with time of night and sleep stage. *J Neural Transm*. 2012;119(10):1223-1232.
411. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2008;122(1):e149-155.
412. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Chadha NK. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD006286.