

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ

Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΑΡΙΑ ΤΣΟΛΙΑ

ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ 2013 – 2014

**ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ
ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Ν. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ – ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ

Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΑΡΙΑ ΤΣΟΛΙΑ

ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ 2013 – 2014

**ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ
ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Ν. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ – ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 12/1/2007

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανδρέας Κωνσταντόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α. (επιβλέπων)

Δημήτριος Καφετζής, Ομότιμος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Νικόλαος Γ. Παπαδόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 24/4/2007

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 15/1/2014

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 10/3/2014

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανδρέας Κωνσταντόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Δημήτριος Καφετζής, Ομότιμος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Νικόλαος Γ. Παπαδόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Μαρία Τσολιά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

Αναστασία Γαρούφη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

Αλεξάνδρα Σολδάτου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

Αθανάσιος Καδίτης, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, δεν υποδηλοί αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως»
(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 § 2 και Ν. 1268/82, άρθρο 50 § 8)

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΛΕΤΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

Αρχαίο κείμενο

«Ὁμνυμι Ἀπόλλωνα ἱητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρήζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρήζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἱητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιός τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποίοντι, καὶ μὴ ξυγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.»

Απόδοση στα νέα ελληνικά

«Ορκίζομαι στο θεό *Απόλλωνα* τον ιατρό και στο θεό *Ασκληπιό* και στην *Υγεία* και στην *Πανάκεια* και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραξένω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.»

Στην γυναίκα μου Ευαγγελία
και τη μικρή μου κόρη Αλεξάνδρα
που υπομονετικά με στερήθηκαν
όσο χρονικό διάστημα απαιτήθηκε
για να τελεσφορήσει το παρόν πόνημα

Σε όλους τους γονείς
που μου εμπιστεύτηκαν
τα μικρά τους παιδιά

και

Στα παιδιά που κατάφεραν
και “πέτυχαν” σε όλες
τις “δοκιμασίες”
της μελέτης αυτής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	17
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	21
ΒΑΣΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ ΑΠΟΡΡΟΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	41
1. Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά	41
2. Προφορικές Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια	41
3. Αναρτημένες Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια	42
4. Βραβεία / Διακρίσεις.....	42
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	45
Α. ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΥΡΙΓΜΟΥ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ	47
1. Τι είναι ο συριγμός (wheezing)	48
1.1 Πως περιγράφεται ο συριγμός από τους ασθενείς.....	48
1.2 Ο ρόλος του συριγμού στον ορισμό και στην κατηγοριοποίηση του άσθματος	51
1.3 Φαινότυποι συριγμού	54
1.3.1 Επιδημιολογικοί φαινότυποι.....	55
1.3.2 Φαινότυποι βασισμένοι στα συμπτώματα και στους παράγοντες που τα πυροδοτούν	57
1.3.2.1 Σχέση μεταξύ ιογενών αναπνευστικών λοιμώξεων και επεισοδίων συριγμού .	58
1.3.2.1 Σχέση μεταξύ ατοπίας και επεισοδίων συριγμού.....	59
Β. Μη επεμβατική αξιολόγηση φλεγμονής των αεραγωγών.....	61
1. Η μέτρηση της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου (Fractional concentration of Exhaled Nitric Oxide, FE _{NO}).....	62
1.1 Βιοχημεία της σύνθεσης και προέλευση του εκπνεομένου NO	62
1.2 Εκπνεόμενο NO και φλεγμονή αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα.....	66
1.3 Εκπνεόμενο NO και ατοπία	67
1.4 Εκπνεόμενο NO και λοιμώξεις αναπνευστικού	69
1.5 Μεθοδολογία μέτρησης.....	70
2. Η ανίχνευση βιολογικών δεικτών στο συμπύκνωμα του εκπνεομένου αέρα (Exhaled Breath Condensate, EBC).....	76
2.1 Η τεχνική συλλογής του συμπυκνώματος του εκπνεομένου αέρα	76
2.2 Τι ανιχνεύεται και τι μετράται στο EBC	80
2.2.1 Υπεροξείδιο του υδρογόνου (H ₂ O ₂).....	81
2.2.2 8-ισοπροστάδιο (8-isoprostane).....	81
2.2.3 Προϊόντα μεταβολισμού του NO (νιτρικά [NO ₃ ⁻]-νιτρώδη [NO ₂ ⁻])	82
2.2.4 pH.....	82
2.3 Βρογχικό άσθμα και pH του EBC.....	83

Γ. Λειτουργικές Πνευμονικές Δοκιμασίες στη Διάγνωση του Παιδιατρικού Άσθματος....	85
1. Η Σπιρομετρία στην Παιδιατρική Πράξη.....	85
1.1 Οι στατικοί όγκοι και χωρητικότητες.....	86
1.2 Οι δυναμικοί όγκοι.....	88
1.3 Ιδιαιτερότητες της τεχνικής.....	91
2. Η Παλμική ταλαντωσιμετρία (Impulse Oscillometry)	93
2.1 Φυσιολογία της μηχανικής της τεχνικής IOS.....	93
2.2 Η συσκευή παλμικής ταλαντωσιμετρίας	100
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	107
Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	109
Β. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	113
1. Ασθενείς υπό μελέτη δείγματος	113
2. Καταγραφή συμπτωμάτων, λαμβανομένων φαρμάκων και μέγιστης εκπνευστικής ροής	115
3. Έλεγχος ευαισθητοποιήσεων - ατοπίας.....	116
4. Μέτρηση φλεγμονής.....	117
4.1 Μέτρηση της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου (Fractional concentration of Exhaled Nitric Oxide, FENO).....	117
4.2 Μέτρηση pH του EBC	120
5. Μέτρηση Αναπνευστικών Λειτουργιών	124
5.1 Σπιρομέτρηση.....	124
5.2 Παλμική Ταλαντωσιμετρία (Impulse Oscillometry)	129
6. Ανίχνευση Ιών Ανωτέρου Αναπνευστικού	131
6.1 Ανίχνευση Ρινοϊού	132
6.2 Ανίχνευση Αδενοϊού	132
6.3 Ανίχνευση ιών παραγρίπης τύπου 1-3 (parainfluenzae viruses type 1-3)	132
6.4 Ανίχνευση ανθρωπίνου μεταπνευμονοϊού (human metapneumovirus, MPV)	133
6.5 Ανίχνευση ιών γρίπης Α και Β (influenza virus Α και Β)	133
7. Σχεδιασμός μελέτης.....	134
8. Στατιστική Ανάλυση	136
8.1 Ανάλυση της στατιστικής ισχύος και υπολογισμός του κατάλληλου μεγέθους δείγματος	137
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	139
1. Συμπτώματα	141
2. Μετρήσεις δεικτών φλεγμονής.....	143
2.1 Μετρήσεις FE _{NO}	143
2.2 Μετρήσεις EBC-pH	143

3. Ευρήματα από τη σπυρομέτρηση	145
3.1 Μετρήσεις FET	145
3.2 Μετρήσεις FEV _{0.5}	147
4. Ευρήματα από την παλμική ταλαντωσιμετρία	149
5. Απομόνωση ιών από τα ρινικά εκπλύματα	153
6. Συσχετίσεις χρονοεξαρτωμένων μεταβλητών	153
III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	159
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	161
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	171
IV. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	175
Περίληψη στα Ελληνικά	177
Abstract	179
V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	181
VI. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	195
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	196
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β	198

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη νόσος των αεραγωγών που προσβάλλει όλες τις ηλικίες, προκαλώντας υποτροπιάζοντα επεισόδια που χαρακτηρίζονται από δύσπνοια, συριγμό και βήχα. Τα συμπτώματα αυτά συνυπάρχουν με άλλοτε άλλο βαθμό στένωσης των αεραγωγών, που όμως είναι τουλάχιστον μερικά αναστρέψιμη, είτε αυτόματα, είτε μετά από τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας.

Ο ορισμός του παιδικού άσθματος δεν διαφοροποιείται από αυτόν των ενηλίκων. Είναι γεγονός ότι το παιδιατρικό βρογχικό άσθμα, ή γενικότερα τα επεισόδια συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας παρουσιάζουν κάποιες ιδιαιτερότητες αλλά και δυσκολίες στην προσέγγιση, διάγνωση και θεραπεία.

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί την πιο συχνή ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος στον παιδιατρικό πληθυσμό. Είναι δυνατόν να ξεκινήσει από τα πρώτα παιδικά χρόνια και να ταλαιπωρήσει, λιγότερο ή περισσότερο, τους μικρούς ασθενείς. Ο συριγμός, που αποτελεί ένα από τα βασικότερα ακροαστικά ευρήματα στους ασθματικούς παροξυσμούς σε αυτή την ηλικία, προκαλείται από την στένωση των αεραγωγών συνεπεία είτε του βρογχόσπασμου, είτε της εξοίδησης του αναπνευστικού βλεννογόνου, είτε λόγω της στένωσης που προκαλείται από την υπερέκκριση και συσσώρευση βλέννης, είτε λόγω συνδυασμού των παραπάνω παραμέτρων.

Συγκεκριμένα στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, ο συριγμός μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια. Το τελικό αποτέλεσμα της εγκατάστασης μιας χρόνιας ασθματικής κατάστασης φαίνεται να έχει τη βάση του σε λιγότερο ή περισσότερο γνωστές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του γενετικού υποστρώματος, της έκθεσης σε αλλεργιογόνα αλλά και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση, το παθητικό κάπνισμα και κυρίως οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού. Τις τελευταίες δεκαετίες όλο και περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν τη σημασία των λοιμώξεων αυτών στις εξάρσεις του άσθματος. Με τις νεότερες μοριακές τεχνικές ανίχνευσης τα ποσοστά των ασθματικών εξάρσεων που συσχετίζονται με τους ιούς

του αναπνευστικού έχουν αυξηθεί σημαντικά, με ορισμένες μελέτες σε παιδιά να προτείνουν ποσοστά μέχρι και 90% ή και ακόμα περισσότερο.

Οι ιογενείς λοιμώξεις φαίνεται να δρουν συνεργικά αυξάνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος τόσο παρουσία ατοπίας όσο και παρουσία μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν υπεύθυνοι για τα επεισόδια συριγμού αυτά κάθε αυτά είναι οι ιοί ή εάν υπάρχει μια σχετική προδιάθεση στα άτομα που εμφανίζουν επεισόδια συριγμού να νοσούν με τους ιούς αυτούς. Σε κάθε περίπτωση η άμεση ή έμμεση συνεισφορά των ιογενών λοιμώξεων στην εξέλιξη ενός επεισοδίου συριγμού, το οποίο μπορεί να εκληφθεί είτε ως ένα απλός φαινότυπος διαλείποντος άσθματος είτε ως μια προ-ασθματική κατάσταση, φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη όλων εκείνων των χαρακτηριστικών του άσθματος κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού σε παιδιά προσχολική ηλικίας. Η μελέτη δεν αφορά μια στατική συγχρονική συλλογή δεδομένων αλλά μια δυναμική καταγραφή επαναλαμβανόμενων μετρήσεων από τα πρώτα κιόλας εικοσιτετράωρα ενός επεισοδίου συριγμού μέχρι και την υποχώρηση των συμπτωμάτων, σε Ελληνόπουλα που κατοικούν σε αστικό περιβάλλον.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν αποτελεί μόνο προϊόν εργασίας αλλά και ουσιαστικής συνεργασίας. Η πραγματοποίησή της ήταν μια πρόκληση και παράλληλα ένα πολύ δύσκολο εγχείρημα. Το ερευνητικό πρωτόκολλο ήταν αρκετά απαιτητικό και συνάμα κοπιαστικό, αφού ουσιαστικά ένα επεισόδιο συριγμού δεν μπορούσε να “περιμένει”, με ότι συνεπάγεται αυτό. Οι μικροί ήρωες αυτού του συναρπαστικού ερευνητικού ταξιδιού είναι οι μικροί ασθενείς που υπομονετικά πραγματοποίησαν όλες τις δοκιμασίες της μελέτης χωρίς την παραμικρή διαμαρτυρία, είτε ήταν υγιείς είτε ασθενείς, έστω και αν απαιτούνταν κατά μέσο όρο περί τη μιάμιση ώρα ακατάπαυστη “εργασία” από μέρους τους για την τέλεση όλων των απαιτούμενων δοκιμασιών. Το πρώτο ευχαριστώ αυτοδικαίως τους ανήκει αφού χωρίς αυτούς δεν θα γραφόταν ο παρών πρόλογος.

Αν και μη συμμετέχουσα στους επίσημους συντελεστές της συγκεκριμένης διατριβής, αισθάνομαι την ανάγκη να συνεχίσω τις όχι τυπικές αλλά ουσιαστικές ευχαριστίες μου απευθυνόμενος στην αξιοσέβαστη πρώτη δασκάλα μου ως ειδικευόμενο Αλλεργιολογίας, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Ε.Κ.Π.Α. κα

Φωτεινή Σαξώνη – Παπαγεωργίου. Την ευχαριστώ για την εμπιστοσύνης της να με αποδεχτεί ως ειδικευόμενο στο Τμήμα της, και την ανιδιοτελή προσφορά της γνώσης της Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας που προσπάθησε να μου εμφυσήσει όσο καιρό μαθήτευσα δίπλα της. Κυρίως όμως την ευχαριστώ για το γεγονός ότι μου ενέπνευσε την ιδέα της παρούσας μελέτης, και την αναγκαιότητα ενασχόλησης με την έρευνα στα πλαίσια της αέναης προσπάθειας διαμόρφωσης μιας ολοκληρωμένης και πολύπλευρης επιστημονικής ιατρικής προσωπικότητας που πρέπει να διακρίνει όλους τους ιατρούς.

Ξεχωριστά θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους Ομότιμους Καθηγητές κο Ανδρέα Κωνσταντόπουλο και κο Δημήτριο Καφετζή, οι οποίοι συνετέλεσαν αποφασιστικά στη τελική διαμόρφωση του θέματος και, ουσιαστικά, “προσέφεραν” απλόχερα του μικρούς ασθενείς της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Ε.Κ.Π.Α. Το μεγαλύτερο ευχαριστώ όμως το οφείλω στον Αναπληρωτή Καθηγητή κο Νικόλαο Παπαδόπουλο, ο οποίος στάθηκε δίπλα μου από το πρώτο λεπτό της σύλληψης της ιδέας αυτής, μου εμπιστεύτηκε εν λευκώ το αναπνευστικό εργαστήριο του Αλλεργιολογικού Ερευνητικού Κέντρου του Ε.Κ.Π.Α. και μου προσέφερε απλόχερα τον πολύτιμο χρόνο του, τις συμβουλές του, την εμπειρία του και τη συνεχή καθοδήγηση ώστε να ευοδωθεί μέχρις εσχάτων το εν λόγω πόνημα. Μέσα από αυτή την τριβή θεωρώ ότι δεν είναι τυχαίο ότι αυτή η επιστημονική σχέση εξελίχτηκε σε σχέση φιλίας και εμπιστοσύνης. Τον θεωρώ λοιπόν δικαίως εμπνευστή και διδάσκαλο και γι’ αυτό του αποδίδω το λαμπρό χαρακτηρισμό του μέντορα, έχοντας επίγνωση της βαρύτητας του χαρακτηρισμού αυτού.

Η λίστα των ευχαριστιών προφανώς δεν σταματάει εδώ. Ιδιαίτερο ευχαριστώ οφείλω στον Διευθυντή του ΕΣΥ κο Εμμανουήλ Μανουσάκη, ο οποίος ταυτόχρονα και παράλληλα με την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Ε.Κ.Π.Α. κα Φωτεινή Σαξώνη – Παπαγεωργίου αποτέλεσε ίσως ένα από τους καλύτερους διδασκάλους μου στην κλινική Αλλεργιολογία αλλά επίσης συνέβαλε ενεργά και ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της μελέτης αυτής. Ομοίως, ευχαριστώ την Λέκτορα του Ε.Κ.Π.Α. κα Παρασκευή Ξεπαπαδάκη που αποτέλεσε τη σημαντικότερη, ίσως, συνεργάτη μου στην διαμόρφωση του τελικού δείγματος ασθενών. Θα ήταν παράλειψη να μην αναφέρω και τους αγαπητούς συναδέλφους και φίλους Αλλεργιολόγους Δρ Νικόλαο Δουλαδίκη, κα Αλεξάνδρα Καλομπάτσου, κα Μαρία Κουτλή, κο Γεώργιο Λούρμπα και κο Αναστάσιο Χατζηγιωάννου τους οποίους παραθέτω με αλφαβητική σειρά και

τους ευχαριστώ από καρδιάς για την πολύτιμη συμβολή στην ολοκλήρωση της μελέτης αυτής.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω και γραπτώς την αγάπη μου και την ευγνωμοσύνη μου στην γυναίκα μου Ευαγγελία, η οποία στάθηκε δίπλα μου όλες αυτές τις ατελείωτες ώρες μελέτης και συγγραφής, που με ξεκούρασε σε στιγμές κόπωσης και που μου συμπαραστάθηκε σε όλες τις δύσκολες στιγμές. Δικαίως κατέχει την πρώτη θέση στη λίστα των αφιερώσεων μαζί βεβαίως με την μικρή μας κόρη Αλεξάνδρα η οποία με τον δικό της ξεχωριστό τρόπο μας γέμισε αισιοδοξία και μας ξεκούρασε ευχάριστα. Και στις δύο οφείλω ένα μεγάλο, το πιο μεγάλο ευχαριστώ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ημερομηνία και τόπος γεννήσεως: Θεσσαλονίκη, 8 Μαΐου 1975

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος με μία θυγατέρα

2. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

2.1 Βασικές Σπουδές

2.1.1 Πανεπιστημιακές Προπτυχιακές Σπουδές

1993 – 1999 Πτυχίο της Στρατιωτικής Ιατρικής Σχολής της
Στρατιωτικής Σχολής Αξιωματικών Σωμάτων,
με έδρα την Θεσσαλονίκη
Βαθμός Πτυχίου: δεκαεννιά κόμμα τριακόσια εφτά εικοσαβάθμιας
κλίμακας (19.307 /20) και
σειρά αποφοίτησης πρώτος (1^{ος})

Πτυχίο του Τμήματος Ιατρικής του
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.
Βαθμός Πτυχίου εφτά κόμμα τριάντα δύο δεκαβάθμιας κλίμακας
(7.32 /10)

3/1998-5/1998 Τρίμηνη προπτυχιακή εκπαίδευση στο
Justus Liebig University Giessen της Γερμανίας στα πλαίσια του
προγράμματος ανταλλαγής φοιτητών Erasmus - Socrates.

2.1.2 Ειδικότητα στην Αλλεργιολογία και Κλινική ανοσολογία

7/6/2008 Επιτυχών στις Ευρωπαϊκές Εξετάσεις Αλλεργιολογίας και Κλινική
Ανοσολογίας οι οποίες διοργανώθηκαν από την *Ευρωπαϊκή*
Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (European
Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI).

- 17/4/2008 Τίτλος Ειδικότητας στην Αλλεργιολογία
- 21/2/2005 – 20/2/2008 Ειδικευόμενος – εκπαιδευόμενος στο αντικείμενο της Αλλεργιολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας στο Αλλεργιολογικό Τμήμα της Β' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του «Νοσοκομείου Παιδών Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού».
- 4/7/2007 – 6/10/2007 Ειδικότητα – Εκπαίδευση
Dermatology Department and Department of Cutaneous Allergy,
στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Norfolk and Norwich University Hospital,
University of East Anglia, United Kingdom
Υπό τον Dr Grattan Clive, MD, MA, FRCP.
- 29/1/2007 – 29/4/2007 Ειδικότητα – Εκπαίδευση
Στην Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική και στο Εργαστήριο Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής του Νοσοκομείου «Σωτηρία».
- 15/1/2007 – 26/1/2007 Ειδικότητα – Εκπαίδευση
Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery,
Academic Medical Center,
University of Amsterdam
Υπό την Prof. dr. W.J Fokkens, MD, PhD
σε θέματα ριнологίας (ρινικές βιοψίες, ρινοσκόπηση, μη ειδικές και ειδικές ρινικές προκλήσεις στην αλλεργική ρινίτιδα, ακουστική ρινομετρία, ρινομανομετρία).
- 23/6/2006 - 27/6/2006 “Exacerbations of respiratory allergy”
Allergy School in Chalkidiki organized by
Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) and
European Academy of Allergy and Clinical Immunology.
Σειρά μεταξύ των συμμετεχόντων: πρώτος (1^{ος}).
- 27/8/2005 – 31/8/2005 “Asthma & Allergy: bridging the gap between Basic & Clinical Science”.
Allergy School in Rotterdam organized by

*Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) and
European Academy of Allergology and Clinical Immunology.*

2.1.3 Προαπαιτούμενη για την ολοκλήρωση της Ειδικότητας της Αλλεργιολογίας Ειδικότητα στην Παθολογία

9/1/2003 – 9/1/2005 Εκπαίδευση στη
*B' Παθολογική Κλινική του
401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών.*

2.2 Λοιπές Μεταπτυχιακές Σπουδές

2.1.1 Ειδίκευση στην βιοστατιστική (M.Sc., Biostatistician)

10/2003 – 10/4/2006 Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Βιοστατιστική
(Master of Science, M.Sc.)
Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών:
*Ιατρική Σχολή και Τμήμα Μαθηματικών Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών
Τμήμα Μαθηματικών Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*
Βαθμός οχτώ κόμμα δεκαέξι δεκαβάθμιας κλίμακας (8.16/10).

4/12/2006 – 15/12/2007 Analysis of Longitudinal Data, Post Master Course
Post Master, εξειδίκευση υπό την αιγίδα των:
*α. Ιατρικής Σχολής και Τμήματος Μαθηματικών, Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών
β. Τμήματος Μαθηματικών Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.*

12/6/2005 – 19/6/2005 Clinical trials and Genetic Epidemiology courses in the
“Summer School on Modern Methods in Biostatistics and
Epidemiology”, organized by
“Harvard School of Public Health” and
“Karolinska Institutet”.

2.3 Μετεκπαίδευση

6/9/2010–5/9/2012 Μεταδιδακτορικός εξειδικευόμενος (Postdoctoral Fellow)
στο αντικείμενο της τροφικής αλλεργίας
Division of Allergy and Immunology, Jaffe Food Allergy Institute
Mount Sinai School of Medicine, New York City, NY, USA.

2.4 Λοιπή Εκπαίδευση

12/1/ 2009–15/4/2009 Τμήμα Προκεχωρημένης Εκπαίδευσης της
Σχολής Εφαρμογής Υγειονομικού (ΣΕΥ)
Βαθμός αποφοιτηρίου: δεκαεννέα κόμμα τριάντα οχτώ
εικοσαβάθμιας κλίμακας (19,38/20).
Σειρά αποφοίτησης μεταξύ ιατρών σπουδαστών: πρώτος (1^{ος}).

9/3/2009–20/3/2009 «Διοίκηση Επιχειρήσεων Υγείας»
Πρόγραμμα επιμόρφωσης διάρκειας 70 ωρών υπό την αιγίδα του
Εθνικού Κέντρου Δημόσιας Διοίκησης και Αυτοδιοίκησης και του
Ελληνικού Υπουργείου Εσωτερικών

2/9/2004–8/9/2004 Εξειδικευμένη εκπαίδευση στον Τομέα Σχέσεων και Υπηρεσιών στα
πλαίσια της 12^{ης} Παραολυμπιάδας (η οποία διοργανώθηκε στην
Αθήνα). Εθελοντική συμμετοχή ως Βοηθός Εθνικής
Παραολυμπιακής Επιτροπής.

5/2003 Εκπαίδευση στο 15^ο Ολυμπιακό Σχολείο «ΠΒΧ Άμυνας» (Άμυνα
έναντι χρήσης Πυρηνικών, Βιολογικών, Χημικών Ουσιών) και

10/2003 Εκπαίδευση στο Ολυμπιακό Σχολείο «Επείγουσας Ιατρικής».
Οργάνωση: «Ολυμπιακή Υγειονομική Μονάδα».

11/10/1999-13/10/2000 Τμήμα Βασικής Εκπαίδευσης της
Σχολής Εφαρμογής Υγειονομικού (ΣΕΥ)
Βαθμός αποφοιτηρίου δεκαεννιά κόμμα ογδόντα δύο εικοσαβάθμιας
κλίμακας (19,82/20)
Σειρά αποφοίτησης: πρώτος (1^{ος}).

6/2000 Εκπαίδευση στη Σχολή Ειδικών Όπλων Ενόπλων Δυνάμεων
(ΣΕΟΕΔ) στο τμήμα Ραδιολογικού- Βιολογικού- Χημικού Πολέμου.

Βαθμός αποφοιτηρίου είκοσι εικοσαβάθμιας κλίμακας (20/20)
Σειρά αποφοίτησης: πρώτος (1^{ος}).

- 5/2000 Εκπαίδευση στην Επείγουσα Ιατρική-Τραυματολογία και απόκτηση του Advanced Trauma Life Support (ATLS) του *American College of Surgeons* (A.C.S.)
- 4/2000 Εκπαίδευση στο Σχολείο Εκπαιδευτών
Διοργάνωση: Σχολή Εφαρμογής Υγειονομικού (ΣΕΥ)
- 29/9/1998 - 10/11/1998 Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με τίτλο “Αθλητιατρικά Προβλήματα Αθλητών” και “Επείγοντα Αθλητιατρικά Προβλήματα”
Διοργάνωση: Αθλητιατρική Εταιρεία Βορείου Ελλάδας.

3. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 15/9/2012 – σήμερα Ειδικός Αλλεργιολόγος, Διευθυντής,
Αλλεργιολογικό Τμήμα
424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαιδευσεως, Θεσσαλονίκη
- 1/7/2012 – σήμερα Adjunct Assistant Professor of Pediatrics, Allergy and Immunology
Division of Allergy and Immunology, Jaffe Food Allergy Institute
Mount Sinai School of Medicine, New York City, NY, USA.
- 1/2013 – σήμερα Υπεύθυνος Ιδιωτικού Αλλεργιολογικού Ιατρείου.
- 6/9/2012 – 5/9/2012 Μεταδιδακτορικός εξειδικευόμενος (Postdoctoral Fellow)
στο αντικείμενο της τροφικής αλλεργίας
Division of Allergy and Immunology, Jaffe Food Allergy Institute
Mount Sinai School of Medicine, New York City, NY, USA.
- 1/9/2009 – 31/8/2010 Ειδικός Αλλεργιολόγος, Διευθυντής

Αλλεργιολογικό Τμήμα
424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαιδευσεως, Θεσσαλονίκη.
- 1/3/2008 – 31/8/2009 Ειδικός Αλλεργιολόγος, Διευθυντής
Αλλεργιολογικό Τμήμα
417 Νοσηλευτικό Ίδρυμα Μετοχικού Ταμείου Στρατού (NIMΤΣ),
Αθήνα.

- 1/3/2008 – σήμερα Επιστημονικός Συνεργάτης
Αλλεργιολογικό Τμήμα και Ερευνητικό Αλλεργιολογικό Κέντρο
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- 21/2/2005 – 20/2/2008 Ειδικευόμενος ιατρός στην
Αλλεργιολογία – Κλινική Ανοσολογία στο
Αλλεργιολογικό Τμήμα της
Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του
Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού» στην Αθήνα.
- 10/2004 – 2/2005 Ιατρός με υπηρεσίες γενική ιατρικής στην
Ιδιωτική Πολυκλινική «Ευρωδιάγνωση – Αθήναιον» στην Αθήνα.
- 9/1/2003 – 9/1/2005 Ειδικευόμενος Ιατρός στην ειδικότητα της
Εσωτερικής Παθολογίας στα πλαίσια της ειδικότητας της
«Αλλεργιολογίας – Κλινικής Ανοσολογίας», στη
Β΄ Παθολογική Κλινική του 401 ΓΣΝΑ.
- 2/9/2004 – 30/9/2004 Βοηθός Εθνικής Παραολυμπιακής Επιτροπής (NPC Assistant)
Εθελοντική εργασία στον Τομέα Σχέσεων και Υπηρεσιών στα
πλαίσια της 12^{ης} Παραολυμπιάδας, Αθήνα 2004.
- 1/5/2002 – 7/1/2003 Διευθυντής ΣΤ.ΕΠ. (Σταθμού Επανεκτεσίμων) της
Ελληνικής Δύναμης Κύπρου (ΕΛ.ΔΥ.Κ.)
Επικεφαλής επί Υγειονομικών Θεμάτων στην ΕΛ.ΔΥ.Κ.
- 26/9/2000 – 30/4/2002 Ιατρός Μονάδος στο 2^ο Μ/Κ ΤΠ της ΕΛ.ΔΥ.Κ.
- 11/10/1999 - 13/10/2000 Εκπαιδευόμενος ιατρός στις κλινικές των;
α. 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών (401 ΓΣΝΑ),
β. 414 Στρατιωτικού Νοσοκομείου Ειδικών Νοσημάτων (414 ΣΝΕΝ)
Πεντέλης και του
γ. Νοσηλευτικού Ιδρύματος Μετοχικού Ταμείου Στρατού (ΝΙΜΤΣ)
στην Αθήνα.
- 9/1997 - 9/2005 Γιατρός Α΄ Βοηθειών στις ποδοσφαιρικές συναντήσεις των
ομάδων Α΄, Β΄ και Γ΄ Ερασιτεχνικής καθώς και Δ΄ Εθνικής
Κατηγορίας στα αντίστοιχα πρωταθλήματα των Νομών
Θεσσαλονίκης και Αττικής.

- 1/8/1999 - 15/8/1999 Αγροτικός Ιατρός στο Ιατρείο της κοινότητας Αγιάσματα – Χίου στα πλαίσια του προγράμματος «Επάνδρωση Αγροτικών Ιατρείων Άγονης γραμμής» (εθελοντική προσφορά ιατρικής εργασίας) υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και της Γραμματείας Νέας Γενιάς.
- 1/1995 - 12/1996 Βοηθός και παρασκευαστής στο Εργαστήριο Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης υπό τον Λέκτορα Ανατομικής κο Νάτση Κωνσταντίνο.

4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΘΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Περισσότερες από 100 ελεύθερες και αναρτημένες ανακοινώσεις

Παρακολούθηση περισσότερων από 100 εθνικών και διεθνών συνεδρίων

5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

5.1 Διεθνή Περιοδικά

5.1.1 Medline

1. Konstantinou GN, Nowak-Węgrzyn A, Bencharitiwong R, Bardina L, Sicherer SH, Sampson HA. Egg-white-specific IgA and IgA2 antibodies in egg-allergic children: Is there a role in tolerance induction? *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Oct 7. doi: 10.1111/pai.12143. [Epub ahead of print]
2. Järvinen KM, **Konstantinou GN**, Pilapil M, Arrieta MC, Noone S, Sampson HA, Meddings J, Nowak-Węgrzyn A. Intestinal permeability in children with food allergy on specific elimination diets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Aug 2. doi: 10.1111/pai.12106. [Epub ahead of print].
3. **Konstantinou GN**, Xepapadaki P, Manousakis E, Makrinioti H, Kouloufakou-Gratsia K, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. Assessment of airflow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jan;131(1):87-93.e1-5

4. **Konstantinou GN**, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, Schmid-Grendelmeier P, Skol PS, Grattan CE. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013 Jan;68(1):27-36.
5. Pascal M,* **Konstantinou GN**,* Masilamani M, Lieberman J, Sampson HA In silico prediction of Ara h 2 T cell epitopes in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2013 Jan;43(1):116-27. (*equally contributed authors)
6. Papadopoulos NG, ... , **Konstantinou G**, ... , Akdis CA. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy*. 2012 Nov 2;2(1):21
7. Lieberman J, Morotti R, **Konstantinou GN**, Yershov O, Chehade M. Dietary Therapy Can Reverse Esophageal Subepithelial Fibrosis in Patients with Eosinophilic Esophagitis: A Historical Cohort. *Allergy*. 2012 Oct;67(10):1299-307.
8. Koutsoubari I, Papaevangelou V, **Konstantinou GN**, Makrinioti H, Xepapadaki P, Kafetzis D, Papadopoulos NG. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Jun;23(4):385-90
9. **Konstantinou GN**, Kim JS. Paradigm shift in the management of milk and egg allergy: baked milk and egg diet. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 Feb;32(1):151-64.
10. **Konstantinou GN**. Pragmatic trials: how to adjust for the 'Hawthorne effect'? *Thorax*. 2012 Jun;67(6):562
11. Kattan JD, **Konstantinou GN**, Cox AL, Nowak-Węgrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, Sicherer SH. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):215-8.
12. Damialis A, **Konstantinou GN**. Cereal pollen sensitisation in pollen allergic patients: to treat or not to treat? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;43(2):36-44
13. **Konstantinou GN**, Manoussakis E, Douladiris N, Hatzioannou A, Giavi S, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50 µg maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Jun;22(4):393-7
14. **Konstantinou GN**, Papadopoulos NG, Tavladaki T, Tsekoura T, Tsilimigaki A, Grattan CEH. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:36-42.
15. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, Bonini S, Bont L, Bossios A, Bousquet J, Braido F, Brusselle G, Canonica GW, Carlsen KH, Chanez P, Fokkens WJ, Garcia-Garcia M, Gjomarkaj M, Haahtela T, Holgate ST, Johnston SL, **Konstantinou G**, Kowalski M, Lewandowska-Polak A, Lødrup-Carlsen K,

- Mäkelä M, Malkusova I, Mullol J, Nieto A, Eller E, Ozdemir C, Panzner P, Popov T, Psarras S, Roumpedaki E, Rukhadze M, Stipic-Markovic A, Todo Bom A, Toskala E, Van Cauwenberge P, Van Drunen C, Watelet JB, Xatzipsalti M, Xepapadaki P, Zuberbier T. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - A GA²LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):458-68.
16. **GN Konstantinou**, M Ligerou, MP Ligeros. Levocetirizine-Induced Iridocyclitis in a Patient With Allergic Rhinitis *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(1):90-1.
 17. Kotoulas C, Melachrinou M, **Konstantinou GN**, Alexopoulos D, Dougenis D. Bronchial Arteries: An Arteriosclerosis-Resistant Circulation. *Respiration* 2010;79(4):333-9.
 18. **G.N. Konstantinou**, P-J Bousquet, T Zuberbier, N.G. Papadopoulos. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2009 Oct;151(4):343-345.
 19. **G.N. Konstantinou**, R. Asero, M. Maurer, R.A. Sabroe, P. Schmid-Grendelmeier, C.E.H. Grattan. EAACI/GA2LEN Task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009 Sep;64(9):1256–1268.
 20. **Konstantinou GN**, Grattan CEH. The autologous serum skin test may be used as a marker for histamine releasing autoantibodies in urticaria and is not relevant to other subject groups. *Clin Exp Dermatol* 2009 Oct;34(7):e473-4.
 21. **Konstantinou GN**, Liatsos CN, Patelaros EG, Karagiannis SS, Karnesis LI, Mavrogiannis CC. Acute pancreatitis associated with herpes simplex virus infection: report of a case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;21(1):114-6
 22. Bisdas S, **Konstantinou G**, Surlan-Popovic K, Khoshneviszadeh A, Baghi M, Vogl TJ, Koh TS, Mack MG. Dynamic contrast-enhanced CT of head and neck tumors: comparison of first-pass and permeability perfusion measurements using two different commercially available tracer kinetics models. *Acad Radiol*. 2008 Dec;15(12):1580-9.
 23. Borzova E, Rutherford A, **Konstantinou GN**, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5):752-7.
 24. **Konstantinou GN**, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):414-415.
 25. **Konstantinou GN**, Grattan CEH Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Jul;33(4):383-9.

26. Xatzipsalti M, Psarros F, **Konstantinou G**, Gaga M, Gourgiotis D, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Clin Exp Allergy*. 2008 Mar;38(3):466-72.
27. Vassilopoulou E, **Konstantinou G**, Kassimos D, Douladiris N, Xepapadaki P, Manoussakis E, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. Reintroduction of Cow's Milk in Milk-Allergic Children: Safety and Risk Factors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008 Jan;146(2):156-161.
28. Bisdas S, Medov L, Baghi M, **Konstantinou GN**, Wagenblast J, Thng CH, Vogl TJ, Koh TS. A comparison of tumour perfusion assessed by deconvolution-based analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Eur Radiol* 2008 Apr;18(4):843-50.
29. Kotoulas C, Skagias L, **Konstantinou G**, Tsilalis K, Tsintiris K, Laoutidis G, Sambaziotis D. Primary Pulmonary melanoma diagnosis: the role of immunohistochemistry and immunocytochemistry. *J BUON*. 2007 Oct-Dec;12(4):543-545.
30. Bisdas S, **Konstantinou GN**, Lee PS, Thng CH, Wagenblast J, Baghi M, Koh TS. Dynamic contrast-enhanced CT of head and neck tumors: perfusion measurements using a distributed-parameter tracer kinetic model. Initial results and comparison with deconvolution-based analysis. *Phys Med Biol*. 2007 Oct;52(20):6181-6196.
31. **G.N. Konstantinou**, A. Papa and A. Antoniadis. Sandfly-fever outbreak in Cyprus: Are Phleboviruses still a health problem? *Travel Med Infect Dis*. 2007 Jul;5(4):239-42.
32. Kotoulas C, **Konstantinou G**, Kostikas K, Doris M, Konstantinou M, Prendergast B, Bouros D, Lioulis A. Are preoperative changes of serum magnesium in lung surgery arrhythmicogenic? *J BUON*. 2006 Jan-Mar;11:69-73.
33. Bisdas S, **Konstantinou GN**, Gurung J, Lehnert T, Donnerstag F, Becker H, Voql TJ, Koh TS. Effect of the Arterial Input Function on the Measured Perfusion Values and Infarct Volumetric in Acute Cerebral Ischemia Evaluated by Perfusion Computed Tomography. *Invest Radiol*. 2007 Mar;42(3):147-156.
34. Papadopoulos NG, **Konstantinou GN**, Antimicrobial strategies: An option to treat allergy? *Biomed Pharmacother*. 2007 Jan;61(1):21-8.
35. Papa A, **Konstantinou G**, Pavlidou V, Antoniadis A. Sandfly fever outbreak in Cyprus. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Feb;12(2):192-194.
36. Paraskevopoulos I, **Konstantinou G**, Liatsos C. Desensitization treatment of an aspirin- and mesalamine-sensitive patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Apr;11(4):417-8.

5.1.2 NCBI GenBank

1. Papa,A., **Konstantinou,G.**, Pavlidou,V. and Antoniadis,A. Sandfly fever sicilian virus strain Cyprus RNA-dependent RNA polymerase gene, partial cds. NCBI GenBank 14-MAR-2005. 16-JUN-2010
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AY962268>
2. Papa,A., **Konstantinou,G.**, Pavlidou,V. and Antoniadis,A. Molecular detection and isolation of a phlebovirus in Cyprus. NCBI GenBank 14-MAR-2005.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/63098699>

5.1.3 EMBASE

1. **G.N. Konstantinou**, J Konstantinou, L Karnesis. Young patient with atypical clinical manifestations of Noonan's syndrome. Archives of Greek Medicine. 2004;25(2):213-216.
2. E Stefanaki, **G.N. Konstantinou**, T Tsekoura. Pain management during medical procedures in children: The role of socio-educational factors. Ital J Pediatr 2007;33:138-139.
3. **GN Konstantinou**, G. Bokolas, S Alexiou-Daniil, A Antoniadis. Frequency of virulent agents responsible for viral pneumonias in North Greece between 1992-1996. Archives of Greek Medicine 1999;16(6): 595-601.
4. Lappas A, Bogdanos D, **Konstantinou G**, Bokolas G, Ioannidis K, Boura P, Kountouras I. The Value of the saliva–dental plaque CLO urease test in the diagnosis and treatment of patient with peptic ulcer and Helicobacter Pylori infection. Archives of Greek Medicine 1997;14(3):330-334.

5.1.4 Ηλεκτρονικές δημοσιεύσεις

1. Koutli Maria, **Konstantinou G.**, Xepapadaki P., Kalobatsou Al., Tsoukatou Th., Papadopoulos N., Saxoni – Papageorgiou F. Recurrent episodes of flushing, swelling and itching. Word Allergy Organization interactive case reports.
http://www.worldallergy.org/interactive_case_reviews/
2. **George N Konstantinou**, Nikolaos Douladiris, Paraskevi Xepapadaki, Emmanuel Manoussakis, Nikolaos G Papadopoulos, Photini Saxoni-Papageorgiou. Severe

respiratory distress in a 7 year old girl. EAACI Case-Report 2. October 2006;1(2):p9-15.
(doi:10.1594/eaacinet2006/CR/1-100306)

5.1 Ελληνικά Περιοδικά

1. Ν.Γ. Παπαδόπουλος, Σ. Βακάλη, Α. Βασιλοπούλου, Σ. Γιαβή, Χ. Γκράτζιου, Μ. Γκάγκα, Ν. Δουλαδέρης, Ε. Μανουσάκης, Β. Ζησάκης, Κ. Ζαννίκος, **Γ.Ν. Κωνσταντίνου**, Γ. Λούρμπας, Ε. Μανουσάκης, Π. Ξεπαπαδάκη, Δ. Παπαθανασίου, Ε. Ρουμπεδάκη, Φ. Σαζώνη-Παπαγεωργίου, Α. Σακελλαρίου, Χ.Α. Σκευάκη, Ε.Σ. Σπυριδάκη, Γ. Σταυρουλάκης, Ε. Στεργίου, Μ. Χατζηψάλτη, Ι. Χριστοδούλου, Σ. Ψαρράς, Ν. Σιαφάκας, P. Burney, T. Zuberbier, P. Van Cauwenberge, J. Bousquet. Το GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) απαντά στην επιδημία αλλεργίας και άσθματος: Η Ελληνική Εμπειρία. Ελληνική Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία 2009;2(1):27-37.
2. Μ. Κουτλή, Β. Αγγελάκου, **Γ. Κωνσταντίνου**, Αλ. Καλομπάτσου, Π. Ξεπαπαδάκη, Ν. Παπαδόπουλος, Ε. Μανουσάκης, Φ. Σαζώνη-Παπαγεωργίου. Διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση με απαναλαμβανόμενα αναφυλακτικά επεισόδια. Περιγραφή σπάνιας περίπτωσης σε παιδιά. Ελληνική Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία 2009;1(3):170-174.
3. **Γ.Ν.Κωνσταντίνου**, Γερ. Κωνσταντίνου, Α. Καρνέσης. Νεαρός ασθενής με άτυπη κλινική εικόνα συνδρόμου Noonan. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2004;25(2):213-216.
4. **Γ.Ν.Κωνσταντίνου**, Α. Παπά, Β. Παυλίδου, Α. Αντωνιάδης. Ταυτοποίηση και απομόνωση ενός νέου φλεβοϊού υπεύθυνου για επιδημία τριήμερου πυρετού στην Κύπρο. Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυν. 2004;38(3-4):103-108

6. ΚΕΙΜΕΝΑ – ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ ΚΑΙ ΤΟΜΟΥΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

1. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Κνίδωση εκ ψύχους: μια παραγνωρισμένη οντότητα. Τόμος πρακτικών 14^{ης} Μετεκπαιδευτική Ημερίδα «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη» Αλλεργιολογικού Τμήματος της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2013, σελ 105-116.
2. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου, Μανώλης Μανουσάκης. Τροφική Αλλεργία. Παιδιατρική και Εφηβική Πρωτοβάθμια φροντίδα. Εκδόσεις Ροτόντα. Επιμέλεια Έκδοσης Χ Χρυσανθόπουλος. Θεσσαλονίκη 2012, σελ 331-339.

3. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Αλλεργία σε νυγμούς και δήγματα εντόμων. Παιδιατρική και Εφηβική Πρωτοβάθμια φροντίδα. Εκδόσεις Ροτόντα. Επιμέλεια Έκδοσης Χ Χρυσανθόπουλος. Θεσσαλονίκη 2012, σελ 356-362.
4. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Αλλεργική Ρινίτιδα και Άσθμα – δύο τεμνόμενοι κύκλοι. Τόμος πρακτικών 8^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Αθήνα 2010, σελ 165-168.
5. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Διαγνωστικός Έλεγχος: σε ποιους ασθενείς; Πότε θα γίνει; Τι θα περιλαμβάνει; Τόμος πρακτικών 8^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Αθήνα 2010, σελ 157-161.
6. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Ερμηνεία υψηλών τιμών IgE και ηωσινοφιλίας. Τόμος πρακτικών 11^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδας «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη» Αλλεργιολογικού Τμήματος της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2010, σελ 93-116.
7. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Οξεία κνίδωση: Υπάρχει λόγος ανησυχίας και πότε; Τόμος πρακτικών 10^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδας «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη» Αλλεργιολογικού Τμήματος της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2009, σελ 63-79.
8. Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Γαστρεντερική Αλλεργία: Διάγνωση – προσέγγιση. Τόμος πρακτικών 9^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδας «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη» Αλλεργιολογικού Τμήματος της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2008, σελ 35-44.
9. Ευαγγελία Ν. Γεωργίου, Γεώργιος Ν. Κωνσταντίνου. Η προσχολική Εκπαίδευση στον 21^ο Αιώνα: Στο: Δόμνα-Μίκα Κακανά, Γιώτα Σιμούλη (επιμ). Εφαρμογή προγράμματος συνεκπαίδευσης σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση και μαθησιακές δυσκολίες. 1^η έκδοση. Θεσσαλονίκη: ΕΠΙΚΕΝΤΡΟ, 2008: Σελ 283-289.

7. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ – ΒΡΑΒΕΙΑ

7.1 Σε επιστημονικά Συνέδρια

7.1.1 Πανελλήνια

1. Πρώτο (1^ο) Βραβείο **καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης** στο 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (11 – 14/4/2012),

Αθήνα, της Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, με θέμα «Ανοσολογικές αποκρίσεις σε παιδιά με σύνδρομο εντεροκολίτιδας στις πρωτεΐνες του γάλακτος αγελάδος: Ο ρόλος της ειδικής στη καζεΐνη IgA και του TGF-β»

Γ.Ν. Κωνσταντίνου, Bencharitiwong R, Caubet J, Bardina L, Sicherer S, Sampson H, Nowak-Wegrzyn

2. Πρώτο (1^ο) Βραβείο **καλύτερης εργασίας** στο
23^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη (4 – 7/11/2010) με θέμα:
«Η οξεία κνίδωση στα παιδιά παρουσιάζει παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά σε Νότια και Βόρεια Ευρώπη και σημαντική συσχέτιση με μετεωρολογικές παραμέτρους»
Γ.Ν. Κωνσταντίνου, C.E.H. Grattan, Θ. Ταβλαδάκη, Θ. Τσεκουρά, Α. Τσιλιμγκάκη, Ν.Γ Παπαδόπουλος,
3. Πρώτο (1^ο) Βραβείο **καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης** στο
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (15 – 17/4/2010), Αθήνα της Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, με θέμα
«Η οξεία κνίδωση στα παιδιά παρουσιάζει παρόμοια επιδημιολογικά περιστατικά σε Νότια και Βόρεια Ευρώπη και σημαντική συσχέτιση με μετεωρολογικές παραμέτρους»
Γ.Ν. Κωνσταντίνου, C.E.H. Grattan, Θ. Ταβλαδάκη, Θ. Τσεκουρά, Α. Τσιλιμγκάκη, Ν.Γ Παπαδόπουλος
4. Δεύτερο (2^ο) Βραβείο **καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης** στο
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (8 – 11/3/2007), Αθήνα της Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, με θέμα
«Αλληλεπιδράσεις κλίματος αλλεργιογόνων και ιών στη ρινίτιδα και το άσθμα»
5. Τρίτο (3^ο) Βραβείο **καλύτερης επιστημονικής εργασίας** στο
20^ο Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (18 – 21/11/2004), στη Θεσσαλονίκη
από τη Διοικητική και Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού «Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων» για την εργασία με θέμα
«Ταυτοποίηση και απομόνωση ενός νέου φλεβοϊού υπευθύνου για επιδημία τριημέρου πυρετού στην Κύπρο»
6. Πρώτο (1^ο) Βραβείο **καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης** στο 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 3^ο Πανευρωπαϊκό Συμπόσιο Φοιτητών Ιατρικής. (11/4-13/4/1997)

7.1.2 Διεθνή

1. 2nd Award for scientific research
in 14th Annual Pediatric Research Day, Mount Sinai School of Medicine, Department of

Pediatrics (5/4/2012), New York City, USA.

Role of Egg-White-Specific IgA and IgA2 Levels in Egg Allergy: A Longitudinal Cohort Study

Konstantinou G.N., Nowak-Węgrzyn A., Bardina L., Sicherer S.H., Sampson H.A.

2. 1st Prize for best abstract in XXVIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (6 – 10/6/2009), Warszawa, Poland.

Title: “Fluctuation analysis of the monthly acute childhood urticaria incidence in two northern and southern European cities shows geographic and ethnic similarities”

G Konstantinou, N Papadopoulos, T Tavladaiki, G Lourmbas, N Douladiris, T Tsekoura, C Grattan.

3. 1st Prize for best abstract in XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (7 – 11/6/2008), Barcelona, Spain

Title: “Dermographism associated with a false positive drug hypersensitivity history in children”

Konstantinou G, Lourbas G, Zannikos K, Chatziioannou A, Giavi S, Douladiris N, Manoussakis E, Papadopoulos N

4. 1st prize for best abstract, στο XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (7 – 11/6/2008), Barcelona, Spain

Τίτλος: “Lung function and inflammation during wheezing episodes in preschool children: a longitudinal cohort study”

Konstantinou G, Xepapadaki P, Manoussakis E, Chatziioannou A, Koutli M, Lourbas G, Giavi S, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, Kafetzis D, Papadopoulos N.

5. Υποτροφία από τον «Word Allergy Organization» για την εργασία με τίτλο: “Serum total IgE levels and type of sensitization may predict asthma onset in patients with allergic rhinitis”

G Konstantinou, D Vourdas, K Petalas, C Grigoreas.

παρουσιάστηκε στο XX Word Allergy Congress (2 - 6/12/2007) στην Bangkok της Thailand

6. Prize for outstanding scientific research, στο EAACI-ERS Pediatrics Joint Meeting 2007, Estoril, Portugal (20-23/10/2007)

για την αναρτημένη ανακοίνωση με τίτλο:

“Lung Function and inflammation during wheezing episodes in preschool children”

7. 1st prize of scientific research, στο XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology

(9/6/2007 – 13/6/2007), για την ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο
“Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations”

8. Excellence Award for an overall participation to Summer School in Chalkidiki
“Exacerbations of respiratory allergy” organized by GA²LEN and European Academy of
Allergology and Clinical Immunology (23/6/2006 – 27/6/2006)

8. Υποτροφίες

1. Υποτροφία από την «European Academy of Allergology and Clinical Immunology»
προκειμένου να συμμετάσχω στο
“Asthma & Allergy: bridging the gap between Basic & Clinical Science”, Summer
School in Rotterdam (27/8/2005 με 31/8/2005
2. Υποτροφία από την «European Academy of Allergology and Clinical Immunology»
προκειμένου να συμμετάσχω στο
XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology ,
Vienna, Austria (10/6/2006 – 14/6/2006)
3. Υποτροφία από την «Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας»
προκειμένου να συμμετάσχω στο
Summer School in Chalkidiki “Exacerbations of respiratory allergy”
organized by GA²LEN and European Academy of Allergology and Clinical Immunology
(23/6/2006 – 27/6/2006)
4. Υποτροφία από την «European Academy of Allergology and Clinical Immunology»
προκειμένου να συμμετάσχω στο
XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology,
(9/6/2007 – 13/6/2007)

Λοιπές

1. Υποτροφία από το Ίδρυμα Βραβείων και Υποτροφιών Νικολάου Θεοδώρου για την
πρώτευση μεταξύ των μαθητών 2ας Λυκείου με βαθμό 19,8/20. (6/12/1992)
2. Τιμητικό Δίπλωμα-Έπαινος στον Πανελλήνιο Διαγωνισμό της Ελληνικής Μαθηματικής
Εταιρείας στα Μαθηματικά. (14/5/1993)
3. Έπαινος από την Ένωση Ελλήνων Φυσικών στον Πανελλήνιο Διαγωνισμό Φυσικής με
σειρά κατάταξης έκτος (6) πανελληνίως. (17/4/1993)

4. Έπαινος μετά επάθλου από την Ένωση Κορινθίων για την επιτυχία και με την πρώτη φορά εισαγωγή στο πανεπιστήμιο. (26/9/1993)
5. Τιμητικό Δίπλωμα-Έπαινος από την Ένωση Ελλήνων Χημικών στον Πανελλήνιο Διαγωνισμό Χημείας. (16/2/1994)
6. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα μαθήματα της Στρατιωτικής Ιατρικής και για την όγδοη θέση μεταξύ των μαθητών της. (1996-1997)
7. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα Στρατιωτικά Προσόντα της Στρατιωτικής Ιατρικής Σχολής. (1996-1997)
8. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα μαθήματα της Στρατιωτικής Ιατρικής και για την δεύτερη θέση μεταξύ των μαθητών της. (1997-1998)
9. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα μαθήματα του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. (1997-1998)
10. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα Στρατιωτικά Προσόντα της Στρατιωτικής Ιατρικής Σχολής. (1997-1998)
11. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα μαθήματα του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. (1998-1999)
12. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα Στρατιωτικά Προσόντα της Στρατιωτικής Ιατρικής Σχολής. (1998-1999)
13. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση στα μαθήματα της Στρατιωτικής Ιατρικής και για την πρώτη θέση μεταξύ των μαθητών της. (1998-1999)
14. Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση και την πρώτη θέση μεταξύ των μαθητών της Σχολής Ειδικών Όπλων Ενόπλων Δυνάμεων. (16/6/2000)
15. Έπαινος και Τιμητικό Δίπλωμα για την αρίστευση και την πρώτη θέση μεταξύ των μαθητών της Σχολής Εφαρμογής Υγειονομικού. (12/9/2000)

9. ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

33 ομιλίες ως προσκεκλημένος ομιλητής σε διεθνή και εθνικά συνέδρια.

10. ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Σε 12 εθνικά και διεθνή συνέδρια.

11. ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Μέλος Οργανωτικής επιτροπής σε τρία διεθνή συνέδρια.

12. ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

67 υποβληθείσες εργασίες σε 17 διεθνή περιοδικά.

Κριτής υποβληθέντων περιλήψεων σε δύο εθνικά και δύο διεθνή συνέδρια.

13. ΜΕΛΟΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑ

Στο διεθνές περιοδικό the journal “*Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*”.

14. ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Από το 2009 παράδοση μαθημάτων και διαλέξεων στους φοιτητές και ειδικευομένους Αλλεργιολογίας στην Ιατρική Σχολή “*Icahn School of Medicine at Mount Sinai*” της Νέας Υόρκης, στους φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του *Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης* και στους μαθητές της Στρατιωτικής Ιατρικής της *Στρατιωτικής Σχολής Αξιωματικών Σωμάτων* στη Θεσσαλονίκη.

15. ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ, ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥΣ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ

1. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Member ID: **06161**
2. American Academy of Allergy Asthma and Immunology, Member ID: **111162**
3. General Medical Council (GMC), London, UK, Full registration, no: **6161548**
5. Ιατρικός Σύλλογος Θεσσαλονίκης, Αριθμός Μητρώου: **19105**
6. Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας.

7. Board Member (and Junior Affiliate) in EAACI's **Infectious & Allergy** Interest Group (2007-2011).
8. Board Member (secretary and chair) in EAACI's **Infectious & Allergy** Interest Group (2007 μέχρι σήμερα).
9. Hellenic Medical Society of New York.
10. Hellenic Bioscientific Association in the USA.

15. ΛΟΙΠΟ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Ιστορία των Στρατιωτικών Νοσοκομείων στη Νεότερη Ελλάδα, Εκδόσεις Κυριακίδη, 2010. Σελίδες 480.

Η Προσφορά του Υγειονομικού Σώματος στο «Παλιό» 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαιδεύσεως. Ιστορικό Φωτογραφικό Λεύκωμα. Έκδοση 23^{ου} Ιατρικού Συνεδρίου Ενόπλων Δυνάμεων, 2010. Σελίδες 70.

ΒΑΣΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ ΑΠΟΡΡΟΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά

1. **Konstantinou GN**, Xepapadaki P, Manousakis E, Makrinioti H, Kouloufakou-Gratsia K, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. Assessment of airflow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):87-93.e1-5.
2. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, Bonini S, Bont L, Bossios A, Bousquet J, Braidó F, Brusselle G, Canonica GW, Carlsen KH, Chanez P, Fokkens WJ, Garcia-Garcia M, Gjomarkaj M, Haahtela T, Holgate ST, Johnston SL, **Konstantinou G**, Kowalski M, Lewandowska-Polak A, Lødrup-Carlsen K, Mäkelä M, Malkusova I, Mullol J, Nieto A, Eller E, Ozdemir C, Panzner P, Popov T, Psarras S, Roumpedaki E, Rukhadze M, Stipic-Markovic A, Todo Bom A, Toskala E, Van Cauwenberge P, Van Drunen C, Watelet JB, Xatzipsalti M, Xepapadaki P, Zuberbier T. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - A GA²LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):458-68.
3. Papadopoulos NG, **Konstantinou GN**, Antimicrobial strategies: An option to treat allergy? *Biomed Pharmacother*. 2007 Jan;61(1):21-8.

2. Προφορικές Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

1. Επεισόδια συριγμού σε ατοπικά και μη ατοπικά παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού: αποτίμηση του περιορισμού της αναπνευστικής λειτουργίας
Γ. Κωνσταντίνου, Π. Ξεπαπαδάκη, Ε. Μανουσάκης, Κ. Κουλουφάκου-Γκατσία, Χάιδω-Νίκη Μακρινιώτη, Α. Χατζηιωάννου, Δ. Καφεντζής, Ν. Παπαδόπουλος
35^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο, 5-9 Μαΐου 2009, Αθήνα.
2. Episodic viral wheeze in preschool children: is it asthma?
G Konstantinou, P Xepapadaki, E Manousakis, C Makrinioti, K Kouloufakou-Gratsia, D Kafetzis, N Papadopoulos
5 – 9/6/2009 XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London, UK.

3. Αναρτημένες Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

1. “Lung Function and inflammation during wheezing episodes in preschool children”
George Konstantinou, P Xepapadaki, E Manousakis, A Chatziioannou, A Kalobatsou, M Koulti, G Lourbas, P Saxoni-Papageorgiou, Konstantopoulos A, D Kafetzis, N Papadopoulos
 20-23/10/2007, *EAACI-ERS Pediatrics Joint Meeting 2007*, Estoril, Portugal

2. “Lung function and inflammation during wheezing episodes in preschool children: a longitudinal cohort study”
Konstantinou G, Xepapadaki P, Manoussakis E, Chatziioannou A, Koutli M, Lourbas G, Giavi S, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, Konstantopoulos A, D Kafetzis, N Papadopoulos
 7 – 11/6/2008, XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Barcelona, Spain.

3. Airflow limitation during virus-induced asthma exacerbations in atopic and non-atopic preschool children.
G Konstantinou, P Xepapadaki, E Manousakis, K Kouloufakou-Gratsia, C Makrinioti A Chatziioannou, Konstantopoulos A, D Kafetzis, N Papadopoulos
 6 – 10/6/2009, XXVIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Warszawa, Poland.

4. Βραβεία / Διακρίσεις

1. Η δημοσίευση του Ιανουαρίου 2013 στο περιοδικό *the Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2012 Impact Factor: 12.047):

Konstantinou GN, Xepapadaki P, Manousakis E, Makrinioti H, Kouloufakou-Gratsia K, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. Assessment of airflow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):87-93.e1-5.

επιλέχθηκε από τον Εκδότη (Editor's Choice) του περιοδικού ως η καλύτερη μεταξύ των δημοσιευμένων πρωτότυπων εργασιών του συγκεκριμένου τεύχους.

2. 1st prize for best abstract, στο

XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (7 – 11/6/2008), Barcelona, Spain

Τίτλος: “Lung function and inflammation during wheezing episodes in preschool children: a longitudinal cohort study”

Konstantinou G, Xepapadaki P, Manoussakis E, Chatziioannou A, Koutli M, Lourbas G, Giavi S, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, Kafetzis D, Konstantopoulos A, Papadopoulos N.

3. Prize for outstanding scientific research, στο

EAACI-ERS Pediatrics Joint Meeting 2007, Estoril, Portugal (20-23/10/2007)

για την αναρτημένη ανακοίνωση με τίτλο:

“Lung Function and inflammation during wheezing episodes in preschool children”.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

«Μηδείς ἀγεωμέτρητος εἰσίτω»

Πυθαγόρας

A. ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΥΡΙΓΜΟΥ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Η συρίττουσα αναπνοή ή συριγμός ή συρίττοντες (wheezing) αποτελεί ένα από τα συχνότερα συμπτώματα των αναπνευστικών παθήσεων της παιδικής ηλικίας. Μια μελέτη στις ΗΠΑ κατέγραψε σε εθνικό επίπεδο τα ποσοστά συριγμού σε παιδιά ηλικίας 2-3 ετών τα έτη 1988-1994 και στις ηλικίες των 9-11 ετών, βρίσκοντας επιπολασμούς 23% και 13% αντίστοιχα (1). Σε γενικές γραμμές, μέχρι και ένα στα τρία παιδιά παρουσιάζει τουλάχιστον ένα οξύ επεισόδιο συριγμού πριν την ηλικία των 3 ετών (2, 3).

Ο συριγμός μπορεί να είναι μια καλοήθης, αυτοπεριοριζόμενη συμπτωματολογία (όπως για παράδειγμα στα πλαίσια μιας λοίμωξης του αναπνευστικού) ή το βασικό σύμπτωμα μιας πιο σοβαρής πάθησης στην οποία συμμετέχει και το αναπνευστικό (όπως για παράδειγμα το πνευμονικό οίδημα). Ο ρόλος του εκάστοτε θεράποντα ιατρού είναι να γνωρίζει τα αίτια που μπορεί να προκαλούν συριγμό και να είναι σε θέση να τα αναγνωρίσει και διαγνώσει έγκαιρα.

Η διαφορική διάγνωση των επεισοδίων συριγμού περιλαμβάνει μια σειρά συγγενών ή επίκτητων παθήσεων οι οποίες διακρίνονται σύμφωνα με το αίτιο σε οξέα επεισόδια ή υποτροπιάζοντα, και σε προκαλούμενα από δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες (**Πίνακας 1**). Η πιο συχνή αιτία υποτροπιάζόντων επεισοδίων συριγμού στα παιδιά είναι το βρογχικό άσθμα, ανεξάρτητα από την ηλικία της πρώτης εμφάνισης, την ατοπική προδιάθεση ή την εγκατεστημένη κλινική αλλεργία.

Η κλινική εικόνα και το ατομικό ιστορικό πολλές φορές επιτρέπουν τη σωστή διάγνωση. Όμως πολλές φορές κρίνεται απαραίτητη και επιβοηθητική της διαφορικής και τελικής διάγνωσης η πραγματοποίηση ακτινογραφιών πνευμόνων, λειτουργικών πνευμονικών δοκιμασιών, βρογχοσκοπήσεων, επεμβατική ή μη αποτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών, δοκιμασίας ιδρώτα ή και, κατά περίπτωση, πραγματοποίηση γενικών και ειδικών αιματολογικών εργαστηριακών εξετάσεων (4, 5).

1. Τι είναι ο συριγμός (wheezing)

Ο συριγμός είναι ένας συνεχής μουσικός ήχος ο οποίος στα πλαίσια της κλινικής εξέτασης είναι δυνατόν να γίνει ακροαστικά αντιληπτός. Παράγεται κατά την ταλάντωση των τοιχωμάτων ενός αεραγωγού που παρουσιάζει σημαντικού βαθμού στένωση, ουσιαστικά σε βαθμό λίγο πριν την πλήρη απόφραξη (6) και διαρκεί για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 250 msec (7). Ο συριγμός μπορεί να παρουσιάζεται με υψηλές ή χαμηλές συχνότητες, να αποτελείται από μόνο μία μουσική νότα ή και από περισσότερες και να εμφανίζεται κατά την εισπνοή ή την εκπνοή. Όλων των διαμετρημάτων οι αεροφόροι οδοί της ζώνης των αεραγωγών υπό συνθήκες στένωσης μπορούν να παράξουν συριγμό, αρκεί να υπάρχει επαρκής ροή αέρα, ώστε να προκληθεί η απαιτούμενη ταλάντωση των τοιχωμάτων των αεραγωγών.

Ο συριγμός που προκαλείται από έναν αεραγωγό μεγάλου διαμετρήματος (κεντρική απόφραξη των αεραγωγών) έχει ένα σταθερό ακουστικό χαρακτήρα που είναι δυνατόν να γίνει αντιληπτός κατά την ακρόαση σε όλο τον πνεύμονα, αλλά ποικίλλει σε ένταση, ανάλογα με την απόσταση από τη θέση της απόφραξης. Ο συριγμός αυτός αναφέρεται ως μονοφωνικός. Αντιθέτως, κατά την απόφραξη των μικρών αεραγωγών ο συριγμός που παράγεται είναι δυνατόν να έχει διαφορετική ποιότητα και ακουστική χροιά και να μην είναι αντιληπτός από οποιαδήποτε θέση ακρόασης και γι' αυτό και περιγράφεται ως πολυφωνικός. Σε γενικές γραμμές η επικρατούσα συχνότητα των συριγμών μουσικών ήχων είναι τα 400 Hz (8, 9).

1.1 Πως περιγράφεται ο συριγμός από τους ασθενείς

Ο συριγμός στην κλινική διαγνωστική αποτελεί ακροαστικό εύρημα αν και είναι δυνατόν να γίνει αντιληπτός και χωρίς τη χρήση στηθοσκοπίου. Κατά συνέπεια ο μόνος τρόπος για να τεκμηριωθεί η παρουσία του είναι η ακρόαση του ασθενούς από έμπειρο ιατρό. Είναι δυνατόν να περιγράφεται και από τον ίδιο τον ασθενή ή τους γονείς των παιδιατρικών ασθενών. Σε αυτήν την περίπτωση είναι σημαντικό να διευκρινιστεί με σαφήνεια τι πραγματικά εννοείται με τη χρήση της λέξης συριγμός.

Πίνακας 1. Αίτια συριγμού στον παιδιατρικό πληθυσμό.

ΟΞΕΑ ΑΙΤΙΑ	ΧΡΟΝΙΑ Ή ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΑ ΑΙΤΙΑ
Άσθμα	Ανατομικές ανωμαλίες
Βρογχιολίτιδα	Τραχειομαλακία
Βρογχίτιδα	Αγγειακοί δακτύλιοι
Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα	Στενώσεις τραχείας
Βακτηριακή τραχειίτιδα	Καρδιομεγαλία
Εισρόφηση ή εισπνοή ξένου σώματος	Κυστικά / συμπαγή κολλήματα των αεραγωγών
	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
	Όγκοι
	Λεμφαδενοπάθεια
	Λειτουργικές ανωμαλίες
	Άσθμα
	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
	Εισρόφηση
	Κυστική ίνωση
	Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών
	Αποφρακτική βρογχιολίτιδα (bronchiolitis obliterans)
	Πνευμονικό οίδημα
	Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών
	Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η λέξη wheezing στα Ελληνικά μπορεί να μεταφράζεται ως “συριγμός” ή “σφύριγμα” και μπορεί να χρησιμοποιείται ορθά από τους μη γνώστες. Όμως είναι δυνατόν οι γονείς να περιγράφουν “βράσιμο”, “νιαούρισμα” ή “γατάκια” και να εννοούν “wheezing”. Σε άλλες, πάλι, περιπτώσεις, η λέξη “συριγμός” μπορεί να χρησιμοποιείται ως γενικός όρος για να περιγράψει τη θορυβώδη αναπνοή, ακόμα και όταν αυτή δεν έχει καμία σχέση με τον πραγματικό ορισμό του συριγμού / wheezing

(10, 11). Υπάρχουν μελέτες στις οποίες οι ερευνητές εξέτασαν παιδιά που οι γονείς ανέφεραν ότι έπασχαν από άσθμα όταν αυτά εμφάνιζαν επεισόδια συριγμού (12). Όμως, όταν τα παιδιά αυτά εξετάστηκαν από ειδικούς ιατρούς διαπιστώθηκε, ότι λιγότερα από τα μισά έπασχαν πραγματικά από άσθμα, ενώ στο 14% των περιστατικών η περιγραφή “συριγμός” ήταν λανθασμένη. Κατά συνέπεια είναι σημαντικό να αποσαφηνιστεί αν αυτό που περιγράφεται από τους γονείς ή ακόμα και τα μεγαλύτερα παιδιά είναι πραγματικά συριγμός ή κάτι άλλο.

Πολλές φορές ο συριγμός συνοδεύεται από βήχα (13). Ο διαχωρισμός του βήχα σε υγρό ή ξηρό μπορεί να βοηθήσει πολύ στον προσδιορισμό της υποκείμενης αιτιολογίας. Υγρός βήχας τυπικά προκύπτει από την υπερβολική παραγωγή βλέννης, που ως επί το πλείστον οφείλεται σε λοίμωξη ή φλεγμονή, αλλά και σε πιο σπάνια αίτια όπως οι βρογχιεκτασίες, η κυστική ίνωση, η πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών ή και μετά από εισρόφηση ξένου σώματος. Αντιθέτως, ο βρογχόσπασμος ή ανατομικά αίτια στένωσης των αεραγωγών, όπως η τραχειομαλακία, η ενσφήνωση ξένου σώματος σε κάποιον αεραγωγό ή ένας αγγειακός δακτύλιος συνήθως συνοδεύονται από ξηρό βήχα. Ωστόσο, ένα αίτιο ξηρού βήχα μπορεί δευτεροπαθώς να επιπλακεί και να αλλάξει χαρακτήρα, καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση αυτή, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στις περιπτώσεις όπου μια μηχανική απόφραξη επιπλέκεται με μια λοίμωξη. Έτσι είναι δυνατόν αληθής συριγμός να συνυπάρχει τόσο με υγρό όσο και με ξηρό βήχα.

Περίπου ένα στα τρία παιδιά ηλικίας μέχρι δύο ετών εμφανίζουν επεισόδια συριγμού κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Ο συριγμός είναι ακόμα συχνός στις ηλικίες μεταξύ 2 και 6 μηνών (14, 15). Τυπικά, αυτά τα βρέφη εμφανίζονται με συμπτώματα λοίμωξης ανωτέρου αναπνευστικού τα οποία μέσα σε τρεις έως πέντε ημέρες εξελίσσονται με συμμετοχή και του κατωτέρου αναπνευστικού με βήχα, συριγμό, δύσπνοια, μέχρι και έντονη αναπνευστική δυσχέρεια. Η αποδρομή επέρχεται σταδιακά, συνήθως μέσα σε διάστημα μιας με δύο εβδομάδων, ενώ δεν αποκλείεται η επιμονή των συμπτωμάτων, και κυρίως του βήχα, και πέραν του χρονικού αυτού διαστήματος.

1.2 Ο ρόλος του συριγμού στον ορισμό και στην κατηγοριοποίηση του άσθματος

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από πολυπλοκότητα και ποικιλομορφία σε βαθμό που πολλές φορές η επιστημονική κοινότητα να διχάζεται ακόμα και στο επίπεδο του ορισμού, δηλαδή τι πραγματικά θα πρέπει να ορίζεται ως άσθμα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα τα παιδιά, και πιο συγκεκριμένα τα παιδιά προσχολικής ηλικίας, που εμφανίζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού. Η έλλειψη κατάλληλων μελετών που να αποδεικνύουν την παρουσία, σε αυτές τις ηλικίες, του συνόλου των χαρακτηριστικών που απαντώνται στο άσθμα των ενηλίκων, εξηγεί γιατί ο όρος “άσθμα” πολύ συχνά αποφεύγεται (16). Όμως ακόμα και μερικοί από τους βασικούς υποστηρικτές της συγκεκριμένης φιλοσοφίας εμφανίζονται διστακτικοί να αποκλείσουν πλήρως το ενδεχόμενο τα επεισόδια συριγμού της προσχολικής ηλικίας να είναι πραγματικά άσθμα (17, 18). Αυτός είναι και ο λόγος που μέχρι στιγμής καμία κατευθυντήρια οδηγία δεν έχει προτείνει το σαφή διαχωρισμό σε επίπεδο ορισμού μεταξύ παιδιατρικού άσθματος και άσθματος ενηλίκων.

Οι μέχρι στιγμής ορισμοί του άσθματος είναι περιγραφικοί και περιλαμβάνουν:

1. κλινικά χαρακτηριστικά όπως τα συμπτώματα και την κατανομή τους στο χρόνο,
2. υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως:
 - i. η φλεγμονή και η συμμετοχή συγκεκριμένων φλεγμονωδών κυττάρων (σιτευτικά κύτταρα, ουδετερόφιλα κτλ) και
 - ii. η παρουσία αναδόμηση (remodeling) των αεραγωγών,
3. ευρήματα από τη χρήση αναπνευστικών λειτουργικών δοκιμασιών (για παράδειγμα η ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή), και
4. αίτια ή αφορμές πυροδότησης των συμπτωμάτων (για παράδειγμα αλλεργιογόνα, άσκηση, λοιμώξεις κτλ).

Σε γενικές γραμμές ως άσθμα ορίζεται μια χρόνια διαταραχή, με υποτροπιάζοντα συμπτώματα συριγμού, βήχα, και με δυσκολία στην αναπνοή που συνήθως συνοδεύεται από απόφραξη των αεραγωγών και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Δυστυχώς όμως η έννοια της χρονιότητας δεν αποσαφηνίζεται πλήρως από τον ορισμό. Δυο απλά παραδείγματα μπορούν να βοηθήσουν τον αναγνώστη να

κατανοήσει τη δυσχέρεια που προκαλεί το κενό αυτό του ορισμού. Για παράδειγμα, ποιος έχει πραγματικά μια χρόνια διαταραχή; Ένας ενήλικας ασθενής που εμφανίζει υποτροπιάζουσα ασθματική συμπτωματολογία με τρία επεισόδια το χρόνο διάρκειας 4 εβδομάδων έκαστο (σύνολο 12 εβδομάδες το χρόνο) ή ένα παιδί προσχολικής ηλικίας που εμφανίζει 6 επεισόδια συριγμού το χρόνο διάρκειας 2 εβδομάδων έκαστο (επίσης σύνολο 12 εβδομάδες το χρόνο);

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τους υπάρχοντες ορισμούς, μια πρόσφατη διεθνής συνεργασία κατέληξε σε ομοφωνία ορίζοντας ως άσθμα στην παιδική ηλικία τη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών η οποία συσχετίζεται με άλλοτε άλλου βαθμού απόφραξη και βρογχική υπεραντιδραστικότητα και συνοδεύεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, βήχα ή και δύσπνοιας / αναπνευστικής δυσχέρειας (19).

Το άσθμα διακρίνεται σύμφωνα με την βαρύτητα σε ήπιο διαλείπων, ήπιο επίμονο, μέτριο επίμονο και σοβαρό επίμονο. Η διάκριση παλαιότερα βασιζόταν στη συχνότητα και στη βαρύτητα των συμπτωμάτων, στον αριθμό των βραδινών αφυπνίσεων και στην αναπνευστική λειτουργία. Ο διαχωρισμός αυτός φαίνεται στον **Πίνακα 2** (20). Με τα πιο νέα δεδομένα όμως το άσθμα διακρίθηκε περαιτέρω σύμφωνα με τον βαθμό ελέγχου σε καλά ελεγχόμενο, μερικώς ελεγχόμενο και μη ελεγχόμενο (**Πίνακα 3**). Ακριβώς επειδή ο έλεγχος βασίζεται στην θεραπεία του άσθματος, υιοθετήθηκε ένας ανάλογος τρόπος κατηγοριοποίησης της βαρύτητας του άσθματος σύμφωνα με την ελάχιστη αγωγή που είναι απαραίτητη, ώστε ένα άσθμα να χαρακτηρίζεται ελεγχόμενο σύμφωνα με τα κριτήρια του **Πίνακα 3**. Η νεότερη και μέχρι σήμερα αποδεκτή κατηγοριοποίηση της βαρύτητας διακρίνεται στον **Πίνακα 4** (21).

Ο ρόλος της θεραπείας και της ανταπόκρισης σε αυτή είναι άμεσα συνυφασμένος και με τις δύο τελευταίες κατηγοριοποιήσεις του άσθματος, τόσο σύμφωνα με την βαρύτητα όσο και σύμφωνα με τον έλεγχο. Ακριβώς λόγω αυτής της μεγάλης συνάφειας πρέπει να αποσαφηνιστούν τα διαφορετικά εκείνα χαρακτηριστικά που ξεχωρίζουν και διαχωρίζουν τους δύο αυτούς όρους. Οι διαφοροποιήσεις αυτές παραθέτονται στον **Πίνακα 5** (21). Από τον Πίνακα αυτό είναι εμφανής ο ρόλος του χρόνου και της συχνότητας στον διαχωρισμό αυτό.

Πίνακας 2. Παλαιότερη κατηγοριοποίηση της βαρύτητας του άσθματος σύμφωνα με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά (20).

Κλινικά χαρακτηριστικά άσθματος πριν από τη χορήγηση αγωγής				
Βαρύτητα	Συμπτώματα	Νυχτερινές αφυπνίσεις	Αναπνευστική Λειτουργία	
διαλείπον	Ήπιο	≤ 2 φορές /εβδομάδα	≤ 2 φορές το μήνα	- $FEV_1 / PEF \geq 80\%$ αναμενομένης - διακύμανση $PEF < 20\%$
	Ήπιο	> 2 φορές / εβδομάδα αλλά ≤ 1 φορά την ημέρα	> 2 φορές το μήνα αλλά ≤ 1 φορά την εβδομάδα	- $FEV_1 / PEF \geq 80\%$ αναμενομένης - διακύμανση $PEF 20-30\%$
επίμονο	Μέτριο	καθημερινά	> 1 φορές την εβδομάδα	- $60\% < FEV_1 / PEF \leq 80\%$ αναμενομένης - διακύμανση $PEF > 30\%$
	Σοβαρό	καθημερινά	καθημερινές	- $FEV_1 / PEF \leq 60\%$ αναμενομένης - διακύμανση $PEF > 30\%$

Πίνακας 3. Κατηγοριοποίηση του ελέγχου του άσθματος (19).

ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΛΕΓΧΟΥ			
	Πλήρης έλεγχος	Καλός έλεγχος	Μερικός έλεγχος	Μη ελεγχόμενο
Πρωινά Συμπτώματα	Κανένα	< 2 /εβδομάδα	< 2 /εβδομάδα	Συνεχώς
Νυχτερινά Συμπτώματα	Κανένα	< 1 /μήνα	≥ 1 /μήνα	Σε εβδομαδιαία βάση
Νυχτερινές Αφυπνίσεις	Καμία			
Ανάγκη ανακουφιστικής αγωγής	Καμία	≤ 2 /εβδομάδα	> 2 /εβδομάδα	Καθημερινή
Περιορισμός δραστηριότητας	Κανένας	Κανένας	Μέτριος	Σημαντικός
Αναπνευστική λειτουργία (FEV_1 / PEF)	$> 80\%$	$\geq 80\%$	60-80%	$< 60\%$
Ασθματικές κρίσεις	0	1	2	> 2
Ανεπιθύμητες δράσεις αντιασθματικών φαρμάκων	Καμία		Άλλοτε άλλου βαθμού	

Πίνακας 4. Κατηγοριοποίηση της βαρύτητας του άσθματος με κριτήριο την επίτευξη ελέγχου με τη χρήση αντιασθματικής αγωγής (21).

ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	Ελάχιστη απαιτούμενη αγωγή για τον μέγιστο δυνατό έλεγχο
Διαλείπον	Κατ' επίκληση χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης
Ήπιο	Χαμηλές δόσεις εισπνεομένων κορτικοστεροειδών ή αγωγή με αντιλευκοτριενικά φάρμακα, νεδοχρωμίλη ή θεοφυλλίνη
Μέτριο	Χαμηλές μέχρι το πολύ μέτριες δόσεις εισπνεομένων κορτικοστεροειδών και χρήση βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης
Σοβαρό	Υψηλές δόσεις εισπνεομένων κορτικοστεροειδών και χρήση βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης με ή χωρίς ανάγκη συστηματικής λήψης κορτικοστεροειδών

Η σοβαρότητα βασίζεται στη θεραπεία που απαιτείται, ώστε να ελεγχθεί το άσθμα, αφού η διάγνωση έχει τεκμηριωθεί, οι λοιπές συνοσηρότητες έχουν θεραπευτεί, η σωστή τεχνική λήψης των εισπνεομένων και η τήρηση των ιατρικών οδηγιών ως προς τη συχνότητα λήψης των φαρμάκων επιβεβαιωθεί.

1.3 Φαινότυποι συριγμού

Η παράμετρος χρόνος εκτός από σημαντικό ρόλο στην κατηγοριοποίηση της βαρύτητας και του ελέγχου του άσθματος φαίνεται να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο και στην επιμέρους κατηγοριοποίηση των επεισοδίων συριγμού στα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Τα επεισόδια αυτά, είτε ως αληθή ασθματικά επεισόδια, είτε ως μια προ-ασθματική κατάσταση, είτε απλά ως ένα επιδημιολογικό χαρακτηριστικό του ατομικού ιστορικού, θα μπορούσαν ενδεχομένως να προβλέψουν, ανάλογα με την βαρύτητα και τη συχνότητά τους, μια μελλοντική κατάσταση δυσπραγίας και δυσλειτουργίας του αναπνευστικού.

Σε αυτά τα πλαίσια, και κυρίως λόγω της ανάγκης να προβλεφθεί έγκαιρα το ενδεχόμενο είτε επιμονής των επεισοδίων πέραν της προσχολικής ηλικίας ή ακόμα και το ενδεχόμενο ύφεσης αλλά εκ νέου υποτροπής σε μεγαλύτερες ηλικίες, πραγματοποιήθηκαν διάφορες μελέτες οι οποίες προσπάθησαν να κατηγοριοποιήσουν σε υπο-φαινότυπους τα μικρότερα των 6 ετών παιδιά που εμφάνιζαν επεισόδια συριγμού.

Πίνακας 5. *Επικάλυψη και διαφοροποιήσεις της ορολογίας “Σοβαρότητα Άσθματος” και “Έλεγχος Άσθματος” (21).*

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	ΕΛΕΓΧΟΣ
Συμπτώματα	Η βαρύτητα της αναπνευστικής δυσχέρειας, όταν εμφανιστούν τα συμπτώματα του άσθματος, ή η βαρύτητα μιας ασθματικής κρίσης.	Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων ή ασθματικών κρίσεων.
Εξάρσεις	Η ταχύτητα εγκατάστασης μιας έξαρσης και η μέγιστη βαρύτητα της αναπνευστικής δυσχέρειας που προκαλεί.	Συχνότητα εξάρσεων ανεξαρτήτως βαρύτητας.
Αγωγή	Ποσότητα απαιτούμενης αγωγής ώστε να ελαττωθούν ή εξαλειφθούν τα συμπτώματα.	Συχνότητα ανάγκης χρήσης ανακουφιστικής αγωγής (ιδιαίτερα βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης) και συστηματικών κορτικοστεροειδών.
Αναπνευστική λειτουργία	Ο βαθμός περιορισμού της αναπνευστικής λειτουργίας	Η μικρο- και μεσοπρόθεσμη διακύμανση του περιορισμού της αναπνευστικής λειτουργίας
Βρογχική υπεραντιδραστικότητα	Ο βαθμός ανταπόκρισης σε σχετικές δοκιμασίες πρόκλησης (π.χ. μεταχολίνη, άσκηση).	Η συχνότητα με την οποία καταστάσεις της καθημερινότητας, όπως η άσκηση, προκαλούν συμπτώματα ή εξάρσεις.
Φλεγμονή αεραγωγών	Το επίπεδο της φλεγμονής όταν δεν χορηγείται θεραπεία.	Το επίπεδο της φλεγμονής όταν χορηγείται θεραπεία.

1.3.1 Επιδημιολογικοί φαινότυποι

Με βασικό κριτήριο το ιστορικό επεισοδίων συριγμού υπήρξαν αρκετές προσπάθειες κατηγοριοποίησης των παιδιών σύμφωνα με την συχνότητα των επεισοδίων και την ηλικία του πρώτου επεισοδίου. Η πιο δημοφιλής είναι η μελέτη Tucson (Tucson Children’s Respiratory Study), που πραγματοποιήθηκε στην Αριζόνα των ΗΠΑ. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, 1246 νεογέννητα παρακολουθήθηκαν τα τρία πρώτα έτη της ζωής τους και ξαναεξετάστηκαν σε ηλικία 6 ετών, προκειμένου

να καταγραφούν τα επεισόδια του κατωτέρου αναπνευστικού και να διαχωριστούν σε επεισόδια με ή χωρίς συριγμό (15). Η μελέτη αυτή κατέληξε σε τέσσερεις επιδημιολογικούς φαινοτύπους άσθματος:

1. τα παιδιά που δεν παρουσίασαν κανένα επεισόδιο συριγμού (51%),
2. τα παιδιά που παρουσίασαν το πρώτο επεισόδιο συριγμού πριν κλείσουν τα πρώτα τρία έτη της ζωής τους, και δεν είχαν κανένα πρόβλημα μόλις έγιναν 6 ετών (νωρίς εμφανιζόμενος, παροδικός συριγμός, early transient wheezing) (20%),
3. τα παιδιά που παρουσίασαν το πρώτο επεισόδιο συριγμού πριν κλείσουν τα πρώτα τρία έτη της ζωής τους και εξακολουθούσαν να έχουν πρόβλημα μέχρι που έγιναν 6 ετών (νωρίς εμφανιζόμενος, επίμονος συριγμός, early persistent wheezing) (14%), και
4. τα παιδιά που παρουσίασαν το πρώτο επεισόδιο συριγμού αφού έκλεισαν το τρίτο έτος της ζωής τους και μετά (όψιμα εμφανιζόμενος συριγμός, late-onset wheezing).

Η προοπτική παρακολούθηση των παιδιών αυτών συνεχίστηκε για αρκετά χρόνια μετά και οι επόμενες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά των δύο τελευταίων κατηγοριών αποτελούν τα παιδιά με το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος στην εφηβεία ή κατά την ενηλικίωσή τους. Η περαιτέρω μελέτη όμως των αποτελεσμάτων αυτών οδήγησε στην αναθεώρηση των φαινοτύπων αφού αναγνώρισε και τον ρόλο της ατοπίας ως προγνωστικού δείκτη. Έτσι η αναθεωρημένη κατηγοριοποίηση κατέληξε σε τρεις φαινοτύπους (22-24):

1. παιδιά με παροδικό συριγμό ο οποίος ξεκινά κατά την βρεφική ηλικία και δεν διαρκεί πέραν της ηλικίας των έξι ετών,
2. μη ατοπικά παιδιά με επίμονο συριγμό ο οποίος ξεκινά κατά την βρεφική ηλικία και διαρκεί μέχρι και τα σχολικά χρόνια, και
3. ατοπικά παιδιά με επίμονο συριγμό ο οποίος μπορεί να ξεκινήσει από την βρεφική ηλικία αλλά και αργότερα. Ο επιπολασμός αυτού του φαινοτύπου αυξάνεται με την ηλικία, συσχετίζεται με το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, και συνυπάρχει με βρογχική υπεραπαντητικότητα και προβληματική ανάπτυξη της αναπνευστικής λειτουργίας σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας.

1.3.2 Φαινότυποι βασισμένοι στα συμπτώματα και στους παράγοντες που τα πυροδοτούν

Η προηγούμενη κατηγοριοποίηση έχει καθαρά επιδημιολογικό χαρακτήρα και βασίζεται σε αναδρομικώς διαπιστωμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Με δύο λόγια, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη αφού απλούστατα ο μόνος τρόπος, για παράδειγμα, να μάθουμε σε ποια κατηγορία ανήκει ένα βρέφος 6 μηνών είναι να περιμένουμε πρώτα να γίνει 6 ετών. Ακριβώς αυτή την αδυναμία ήρθαν να καλύψουν δύο ταξινομήσεις οι οποίες βασίστηκαν στους παράγοντες που πυροδοτούν την εμφάνιση των επεισοδίων συριγμού, η μία από την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (European Respiratory Society, ERS) (16) και η άλλη από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) (25).

Σύμφωνα με την πρώτη (16), τα επεισόδια συριγμού δεν πρέπει να χαρακτηρίζονται με την ορολογία “άσθμα” και διακρίνονται σε:

1. επεισοδιακό συριγμό συνεπεία ιογενών λοιμώξεων αναπνευστικού (episodic viral wheeze). Τα παιδιά έχουν συμπτώματα μόνο στα επεισόδια και μεταξύ των επεισοδίων είναι εντελώς ασυμπτωματικά, και
2. συριγμός που πυροδοτείται από διάφορους παράγοντες (multi-trigger wheeze). Μεταξύ των παραγόντων αυτών εκτός από τους ιούς αναγνωρίζονται τα αλλεργιογόνα, η άσκηση και το παθητικό κάπνισμα.

Το πρόβλημα που έχει η συγκεκριμένη κατηγοριοποίηση, έγκειται στο γεγονός ότι δεν βασίστηκε σε υπάρχουσες κλινικές μελέτες για να ονοματίσει τους κλινικούς αυτούς φαινοτύπους. Όταν στη συνέχεια μελετήθηκε, από τους ίδιους τους συγγραφείς της ομοφωνίας, η κλινική σημασία της κατηγοριοποίησης αυτής διαπιστώθηκε ότι οι φαινότυποι αυτοί δεν είναι σταθεροί στο χρόνο και άρα μπορούν να προκαλέσουν σύγχυση τόσο στους κλινικούς ιατρούς όσο και στους ασθενείς (17, 18).

Η δεύτερη ταξινόμηση (25) βασίστηκε περισσότερο σε κλινικά δεδομένα, καταλήγοντας σε τέσσερεις φαινοτύπους που τους ονομάτισε όλους με την ορολογία “άσθμα”. Οι φαινότυποι αυτοί είναι οι εξής:

1. άσθμα επαγόμενο από ιογενείς λοιμώξεις αναπνευστικού ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ατοπίας,
2. άσθμα επαγόμενο από άσκηση ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ατοπίας,
3. άσθμα επαγόμενο από έκθεση σε αλλεργιογόνα, και
4. λοιπές περιπτώσεις άσθματος (π.χ. έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες).

Και οι δύο παραπάνω ταξινομήσεις αξιολόγησαν ως άκρως σημαντικό το ρόλο των ιογενών λοιμώξεων στην εμφάνιση επεισοδίων συριγμού, ενώ μόνο η δεύτερη αξιολόγησε ως αρκετά σημαντική την έκθεση στα αλλεργιογόνα ώστε να την κατηγοριοποιήσει σε ξεχωριστό φαινότυπο.

1.3.2.1 Σχέση μεταξύ ιογενών αναπνευστικών λοιμώξεων και επεισοδίων συριγμού

Τις τελευταίες δεκαετίες όλο και περισσότερες μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού στις εξάρσεις του άσθματος (26). Με τις νεότερες μοριακές τεχνικές ανίχνευσης τα ποσοστά των ασθματικών εξάρσεων που έχουν συσχετιστεί με τους ιούς έχουν αυξηθεί από μόλις 14% με 40% στις αρχές τις δεκαετίας του 1990 (27), σε ποσοστά μεταξύ 62% και 95%, ιδιαίτερα, δε, μεταξύ των παιδιών με οξεία επεισόδια συριγμού. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ένα μέσο ποσοστό της τάξεως του 80% τόσο για τις αναπνευστικές λοιμώξεις της κοινότητας όσο και για εκείνες που χρήζουν νοσηλείας (28-42).

Οι ρινοϊοί (rhinoviruses, RV) αποτελούν τον πιο συχνά ανιχνεύσιμο τύπο ιών σε όλες τις ηλικίες, με εξαίρεση τα βρέφη που χρειάστηκαν νοσηλεία λόγω βρογχολίτιδας, και στα οποία το πιο συχνό αίτιο είναι ο ιός του αναπνευστικού συγκυτίου (RSV). Οι RV είναι οι ιοί που συνδέονται συχνότερα με το κοινό κρυολόγημα. Οι παροξυσμοί άσθματος, που έχουν συσχετιστεί με ανίχνευση RV από ρινικά εκπλύματα, σε ορισμένες μελέτες αγγίζουν το 80% (43). Ο RV είναι πολύ πιο συχνός από τον RSV στα βρέφη με συριγμό που δεν χρειάζονται νοσηλεία, με ποσοστά ανίχνευσης τουλάχιστον τριπλάσια από αυτά του RSV (31, 36). Ο RV φαίνεται να μπορεί να μολύνει το κατώτερο αναπνευστικό και να προκαλέσει συριγμό είτε με την απευθείας εισπνοή μολυσμένου αέρα, είτε κατόπιν ιαιμίας στα πλαίσια λοίμωξης του ανωτέρου αναπνευστικού. Κατ' επέκταση, η ανίχνευση RV

στο ανώτερο αναπνευστικό είναι ευθέως ανάλογη με την ανίχνευση του ιού στο αίμα ή στο κατώτερο αναπνευστικό (44-47).

Ανάλογες συσχετίσεις μεταξύ ιών του ανωτέρου αναπνευστικού και επεισοδίων συριγμού ή ασθματικών εξάρσεων, αλλά σε μικρότερες συχνότητες ανίχνευσης, έχουν περιγραφεί για τον αδενοϊό (32, 35, 42), τους ιούς της γρίπης (28, 30, 32, 42) και της παραγρίπης (28, 30, 32, 41), τον ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό (32, 35, 41, 48, 49) και για τους ιούς κορόνα (28, 32, 42).

Τα βρέφη με επεισόδια συριγμού, κατά τη διάρκεια των οποίων ανιχνεύθηκε RV, παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο εμμονής των συμπτωμάτων συριγμού σε μεγαλύτερες ηλικίες ή εμφάνισης άσθματος (31, 38, 39). Φαίνεται λοιπόν ότι ένα επεισόδιο συριγμού στη βρεφική ηλικία που συνοδεύεται από ανίχνευση ενός αναπνευστικού ιού, και κυρίως του RV, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα εκδήλωσης άσθματος στη μετέπειτα παιδική ηλικία (50).

Οι ιογενείς λοιμώξεις φαίνεται να δρουν συνεργικά αυξάνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος τόσο παρουσία ατοπίας όσο παρουσία μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας κατά την πρώιμη παιδική ηλικία (51, 52). Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι αυτές κάθε αυτές υπεύθυνες για τα επεισόδια συριγμού ή εάν υπάρχει μια σχετική προδιάθεση στα άτομα που εμφανίζουν επεισόδια συριγμού να νοσούν με τους ιούς αυτούς και άρα οι λοιμώξεις να είναι απλά οι ανιχνεύσιμοι προάγγελοι της ήδη προγραμματισμένης εγκατάστασης του χρόνιου βρογχικού άσθματος (53).

1.3.2.1 Σχέση μεταξύ ατοπίας και επεισοδίων συριγμού

Μια σειρά από μελέτες έχουν προσπαθήσει να αξιολογήσουν τη συσχέτιση, και ενδεχομένως τη σημασία, μεταξύ ατοπίας και επεισοδίων συριγμού (54-57). Στην μελέτη Tucson η ατοπία φάνηκε να αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου εξέλιξης ενός επεισοδίου συριγμού, στη βρεφική ηλικία, σε άσθμα, σε μεγαλύτερες ηλικίες (15). Ένα δεύτερο συμπέρασμα ήταν το γεγονός ότι τα παιδιά με όψιμα εμφανιζόμενο συριγμό έχουν την τάση να εκδηλώνουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ευαισθητοποιήσεων στην ηλικία των έξι ετών σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά χωρίς

επεισόδια συριγμού. Το παράδειγμα ευαισθητοποίησης που περιγράφεται από την συγκεκριμένη μελέτη ως παράγοντας κινδύνου είναι η ευαισθητοποίηση στον αερομεταφερόμενο μύκητα αλτερνάρια, η οποία και συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό άσθματος στην ηλικία των 22 χρόνων (56).

Στα ατοπικά παιδιά φαίνεται τα επεισόδια συριγμού να εμφανίζονται μετά την συμπλήρωση του πρώτου έτους ζωής και να επιμένουν και μέχρι την εφηβεία ή και αργότερα (15). Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με άσθμα/συριγμό επαγόμενο από έκθεση σε αλλεργιογόνα αποτελούν:

1. το οικογενειακό ιστορικό άσθματος,
2. το αρρεν φύλο,
3. το ατομικό ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας,
4. η παρουσία ηωσινοφιλίας σε ηλικία εννιά μηνών,
5. το ιστορικό άσθματος/συριγμού συνεπεία ιογενών λοιμώξεων ανωτέρου ή κατωτέρου αναπνευστικού (15),
6. η εμφάνιση πρώιμης ευαισθητοποίησης σε τροφικά ή αεροαλλεργιογόνα (58), καθώς και
7. η επιπλέον εμφάνιση συμπτωμάτων ακόμα και μεταξύ των επεισοδίων συριγμού (16).

Σε γενικές γραμμές παιδιά που είναι ευαισθητοποιημένα σε περισσότερα αλλεργιογόνα φαίνεται να είναι πιο πιθανόν να αναπτύξουν χρόνια βρογχικό άσθμα ή συριγμό επαγόμενο από αλλεργιογόνα σε μεγαλύτερες ηλικίες (58).

B. Μη επεμβατική αξιολόγηση φλεγμονής των αεραγωγών

Ένα από τα πιο βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του άσθματος είναι η φλεγμονή των αεραγωγών. Η αξιολόγηση της φλεγμονής αυτής και η αναζήτηση των υποκειμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ενοχοποιούνται αμέσως ή εμμέσως στην εγκατάσταση και εξέλιξη του άσθματος αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, τόσο στους ενήλικες όσο και, κυρίως, στα παιδιά.

Οι πιο αξιόπιστες τεχνικές αποτίμησης της φλεγμονής των αεραγωγών είναι όλες επεμβατικές και δύσκολα επαναλήψιμες. Κλασικές μέθοδοι δειγματοληψίας του κατώτερου αναπνευστικού είναι η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και η λήψη ενδοβρογχικών βιοψιών. Οι τεχνικές αυτές μπορεί να δίνουν τη ζητούμενη πληροφορία, είναι όμως ιδιαίτερα χρονοβόρες και παρεμβατικές, πραγματοποιούνται δύσκολα, χρειάζονται ειδικό εργαστήριο ενδοσκοπήσεων, έμπειρο προσωπικό λήψης των δειγμάτων και έμπειρο προσωπικό αναζήτησης των ιστολογικών και κυτταρολογικών ευρημάτων, ενώ για τη πραγματοποίησή τους απαιτείται καταστολή του ασθενούς με ότι αυτό συνεπάγεται. Με τα δεδομένα αυτά είναι εύκολα αντιληπτό ότι είναι δύσκολα επαναλήψιμες, δυστυχώς τεχνικά είναι ακόμα πιο δύσκολα πραγματοποιήσιμες σε μικρά παιδιά, ενώ ως παρεμβατικές/επεμβατικές τεχνικές δεν είναι άμοιρες παρενεργειών. Μια ημι-επεμβατική τεχνική, η οποία μπορεί να δώσει εξίσου αξιόπιστες πληροφορίες, είναι η προκλητή απόχρεμψη. Και αυτή όμως απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο, είναι χρονοβόρα και επίπονη για τον ασθενή, μάλλον είναι ανέφικτη σε παιδιατρικούς ασθενείς και σαφώς δεν μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Αυτοί οι περιορισμοί των προηγούμενων τεχνικών, οδήγησαν στην αναζήτηση μη επεμβατικών μεθόδων αξιολόγησης της φλεγμονής οι οποίες βασίζονται στην αξιολόγηση των παραγόμενων πτητικών ουσιών στον εκπνεόμενο αέρα, συνεπεία της φλεγμονής. Δύο από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες, κυρίως σε ερευνητική βάση, τέτοιες τεχνικές αποτελούν:

1. η μέτρηση της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου (Fractional concentration of Exhaled Nitric Oxide, F_{ENO}) και
2. η μέτρηση πτητικών ουσιών ή του pH του συμπυκνώματος εκπνεομένου αέρα (Exhaled Breath Condensate, EBC).

1. Η μέτρηση της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου (Fractional concentration of Exhaled Nitric Oxide, FE_{NO})

Μερικές δεκαετίες πριν, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) θεωρούνταν απλά ένας από τους πολλούς ατμοσφαιρικούς ρύπους χωρίς καμιά σημασία στη βιολογία. Η πρώτη διαπίστωση της βιολογικής σημασίας του μορίου αυτού αποτέλεσε επανάσταση στη βιολογία, έδωσε ώθηση στη σε βάθος μελέτη του και οδήγησε τελικά στη διαπίστωση ότι έχει πολύπλευρη βιοχημική δράση και σημασία. Το NO αποτελεί ένα σημαντικό ενδογενές ρυθμιστικό μόριο, το οποίο παίζει το ρόλο του ενδιάμεσου αγγελιοφόρου και αμέσου ή εμμέσου ρυθμιστή σε πολλές βιολογικές λειτουργίες του ανθρωπίνου οργανισμού, όπως στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου (αγγειοδιαστολή) και κατ' επέκταση της ροής του περιφερειακού αίματος, στην λειτουργία των αιμοπεταλίων (αναστολή συσσώρευσης), σε διάφορες ανοσολογικού τύπου αντιδράσεις (άμυνα), στη ρύθμιση της νευροδιαβίβασης (μη-αδρενεργικός μη χολινεργικός νευροδιαβιβαστής), στη ρύθμιση του μυϊκού τόνου της μυϊκής στοιβάδας του βρογχικού δέντρου (βρογχοδιαστολή) και στη ρύθμιση της φλεγμονής.^{3,4}

Στις αρχές του 1990 διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι NO παράγεται στους πνεύμονες και ότι είναι δυνατόν να μετρηθεί στον εκπνεόμενο αέρα. Αυτό αποτέλεσε την απαρχή ενός καινούριου πεδίου έρευνας που τελικά οδήγησε σε ένα μη επεμβατικό κλινικό εργαλείο. Στην μέτρηση του NO στον εκπνεόμενο αέρα για ερευνητικούς, διαγνωστικούς και προγνωστικούς λόγους.

1.1 Βιοχημεία της σύνθεσης και προέλευση του εκπνεομένου NO

Το ενδογενώς παραγόμενο μονοξείδιο του αζώτου σχηματίζεται από το N-γουανιδικό τερματικό άκρο του αμινοξέος L-αργινίνη, με τη δράση του ενζύμου συνθετάση του NO (NO synthase, NOS). Μέχρι στιγμής στα θηλαστικά έχουν περιγραφεί τρεις μορφές NOS:

1. η επαγωγίμη μορφή του NOS (iNOS, NOS II) η οποία παράγεται στα μακροφάγα, επιθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα σε όλο τον οργανισμό, ως

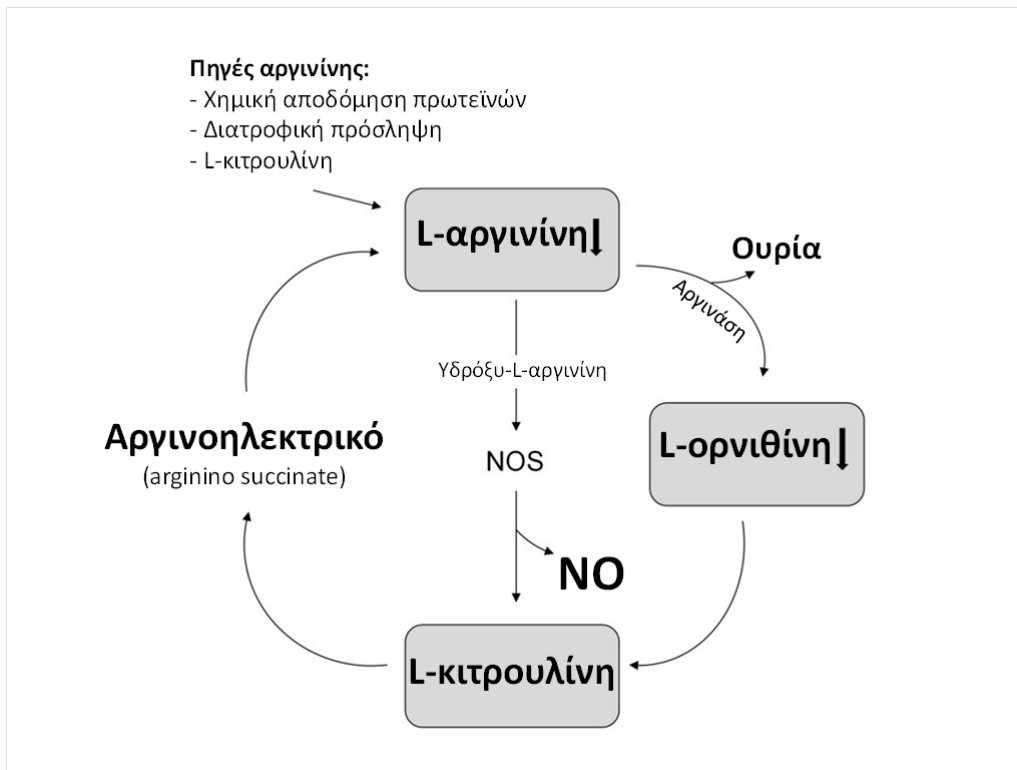
απάντηση στη φλεγμονή ή τη λοίμωξη (ιογενή, βακτηριακή ή στα πλαίσια ανοσιακής απάντησης στη βακτηριακή λιποπολυσακχαρίδη LPS), μετά την επίδραση φλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. TNF- α , IFN- γ , IL-1 β) ή ενδοτοξίνης,

2. το ενδοθηλιακό NOS (NOS III), το οποίο παράγεται στο ενδοθήλιο. Όμως έχει αποδειχθεί ότι παράγεται και στο αναπνευστικό επιθήλιο (59) αλλά σε ποσότητες τουλάχιστον 1000 φορές λιγότερες από το NO που παράγεται από τη δράση του iNOS των επιθηλιακών κυττάρων. Τελικά η συνεισφορά του στη συνολική παραγωγή του εκπνεόμενου NO θεωρείται αμελητέα, και
3. το νευρωνικό NOS (NOS I) το οποίο παράγεται κατά βάση από τους μεταγαγγλιακούς παρασυμπαθητικούς νευρώνες. Νευρωνικό NOS υπάρχει και στους αεραγωγούς και το παραγόμενο με αυτό το μηχανισμό NO φαίνεται να παίζει το ρόλο του μη-αδρενεργικού μη χολινεργικού νευροδιαβιβαστή με τον οποίο μεσολαβείται η βρογχοδιαστολή μετά από κατάλληλη διέγερση του παρασυμπαθητικού.

Η ενδοθηλιακή και νευρωνική NOS αποτελούν βασικές, ενδογενείς ισομορφές NOS οι οποίες απαντώνται φυσιολογικά στα υγιή κύτταρα.

Και τα τρία αυτά ένζυμα ανευρίσκονται στο αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου (60). Η χημική αντίδραση με την οποία επιτελείται η σύνθεση από όλα αυτά τα ένζυμα απεικονίζεται στην **Εικόνα 1**.

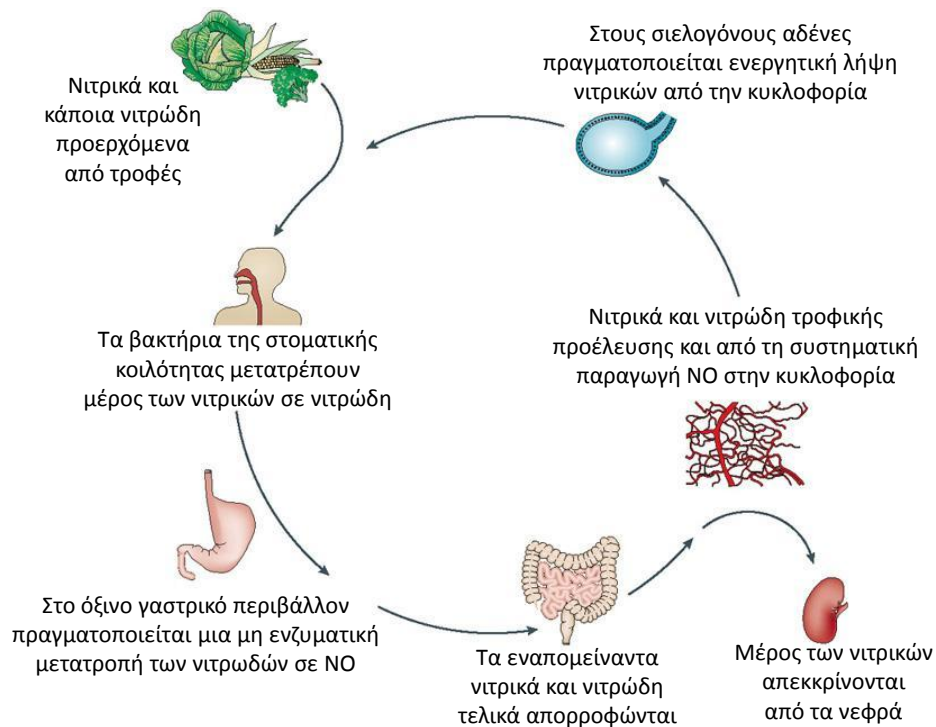
Ανεξάρτητα με την ενζυματική παραγωγή NO, από τη δράση της οικογένειας των ενζύμων NOS, το NO μπορεί να παραχθεί και μη ενζυματικά από νιτρώδη άλατα. Η χημική αυτή μετατροπή μπορεί να επιτελεστεί και στη στοματική κοιλότητα με αποτέλεσμα το παραγόμενο με αυτόν τον τρόπο NO να συνεισφέρει λιγότερο ή περισσότερο στο τελικά μετρούμενο εκπνεόμενο NO (61). Σε γενικές γραμμές το 25% των νιτρικών αλάτων του πλάσματος λαμβάνεται ενεργητικά από τους σιελογόνους αδένες οδηγώντας σε 10 με 20 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση νιτρικών ριζών στο σίελο από ότι στο πλάσμα. Τα νιτρικά άλατα του πλάσματος προέρχονται τόσο από τους ενδογενείς μηχανισμούς παραγωγής NO όσο και από τις διαιτητικά προσλαμβανόμενες τροφές. Πολλές τροφές και ιδιαίτερα τα πράσινα λαχανικά, όπως το μαρούλι και το σπανάκι, περιέχουν μεγάλες ποσότητες νιτρικών αλάτων. Στην



Εικόνα 1. Η χημική αντίδραση μεταβολισμού της αργινίνης σε οξείδιο του αζώτου (NO), NOS: nitric oxide synthase.

Εικόνα 2 απεικονίζεται ο εντερο-σιελικός κύκλος της μη ενζυμικής σύνθεσης του NO.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλες τις πιθανές διαφορετικές πηγές σύνθεσης και παραγωγής του NO, είναι ζωτικής σημασίας η κατανόηση του ποσοστού συμμετοχής κάθε μιας από αυτές στο τελικά μετρούμενο NO στον εκπνεόμενο αέρα. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες και αναλύσεις έκφρασης mRNA υποστηρίζουν την άποψη ότι η iNOS του αναπνευστικού επιθηλίου είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της μεγαλύτερης ποσότητας του εκπνεομένου NO στους φυσιολογικούς οργανισμούς. Αυτό υποστηρίζεται επίσης από το γεγονός ότι η από του στόματος χορήγηση εκλεκτικού αναστολέα της iNOS (iNOS-selective NOS inhibitor) μείωσε το τελικά μετρούμενο NO κατά 75-80% σε υγιείς εθελοντές (62). Από τη στιγμή που ο αναστολέας αυτός χορηγήθηκε συστηματικά, το πιο πιθανόν είναι ότι επηρέασε τη λειτουργία της iNOS όχι μόνο του αναπνευστικού επιθηλίου αλλά και του στοματοφάρυγγα. Το εναπομένον 20-25% φαίνεται ότι μπορεί με ασφάλεια να



Εικόνα 2. Η κατάποση ανόργανων νιτρικών αλάτων από διαιτητικές πηγές απορροφάται ταχέως στο λεπτό έντερο. Παρά το γεγονός ότι μεγάλο μέρος των κυκλοφορούντων νιτρικών τελικά εκκρίνεται στα ούρα, μέχρι και 25% λαμβάνεται ενεργητικά από τους σιελογόνους αδένες και τελικά συμπεκνώνεται και απεκκρίνεται στο σίελο. Στο στόμα, κυρίως αναερόβια βακτήρια μετατρέπουν τα νιτρικά (Nitrate , NO_3^-) σε νιτρώδη (nitrite , NO_2^-) με τη δράση του ενζύμου αναγωγάση των νιτρικών αλάτων. Η αναγωγή των νιτρικών σε νιτρώδη απαιτεί την παρουσία αυτών των βακτηρίων, αφού τα θηλαστικά δεν μπορούν να μεταβολίσουν αποτελεσματικά το ανιόν αυτό. Στο όξινο περιεχόμενο του στομάχου, τα νιτρώδη άλατα αποσυντίθενται για να σχηματίσουν μονοξείδιο του αζώτου και άλλα βιοενεργά οξείδια του αζώτου, τα οποία ρυθμίζουν σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες. Τα εναπομείναντα νιτρικά και νιτρώδη απορροφώνται από το λεπτό έντερο στην κυκλοφορία του αίματος όπου και μέρος τους μετατρέπεται σε βιοενεργό NO, τόσο στο αίμα και στους ιστούς, κυρίως σε καταστάσεις φυσιολογικής υποξίας [τροποποιημένο από την (63)].

αποδοθεί στο NO που προέρχεται από τις νιτρώδεις ρίζες του σιέλου. Αυτό, εξάλλου, φάνηκε και σε μετρήσεις οι οποίες έδειξαν ότι η χρήση του αντιβακτηριδιακού στοματικού διαλύματος χλωρεξιδίνη σε υγιείς εθελοντές μείωσε κατά 10-30% το μετρούμενο εκπνεόμενο NO (61, 64, 65). Η προτεινόμενη σχετική συνεισφορά των διαφορετικών πηγών NO στο τελικώς μετρούμενο εκπνεόμενο NO φαίνεται στον

Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Η ποσοστιαία σχετική συνεισφορά των διαφορετικών πηγών NO στο τελικώς μετρούμενο εκπνεόμενο NO όπως προτείνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία (66).

Ανατομική Προέλευση	Πηγή	Συνεισφορά σε ppb [%]
Στοματοφαρυγγικός σωλήνας	Νιτρώδεις ρίζες σιέλου Επιθηλιακό iNOS	4 [20]
Υποφάρυγγας, Λάρυγγας, Ανώτερο τμήμα της τραχείας	Νιτρώδεις ρίζες σιέλου Επιθηλιακό iNOS	3 [15]
Κατώτερο τμήμα τραχείας, Βρόγχοι	Επιθηλιακό iNOS	7 [35]
Βρογχιόλια	Επιθηλιακό iNOS	1-2 [5-10]
Κυψελίδες	Ενδοθηλιακό iNOS	0.5 [2.5]

1.2 Εκπνεόμενο NO και φλεγμονή αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα

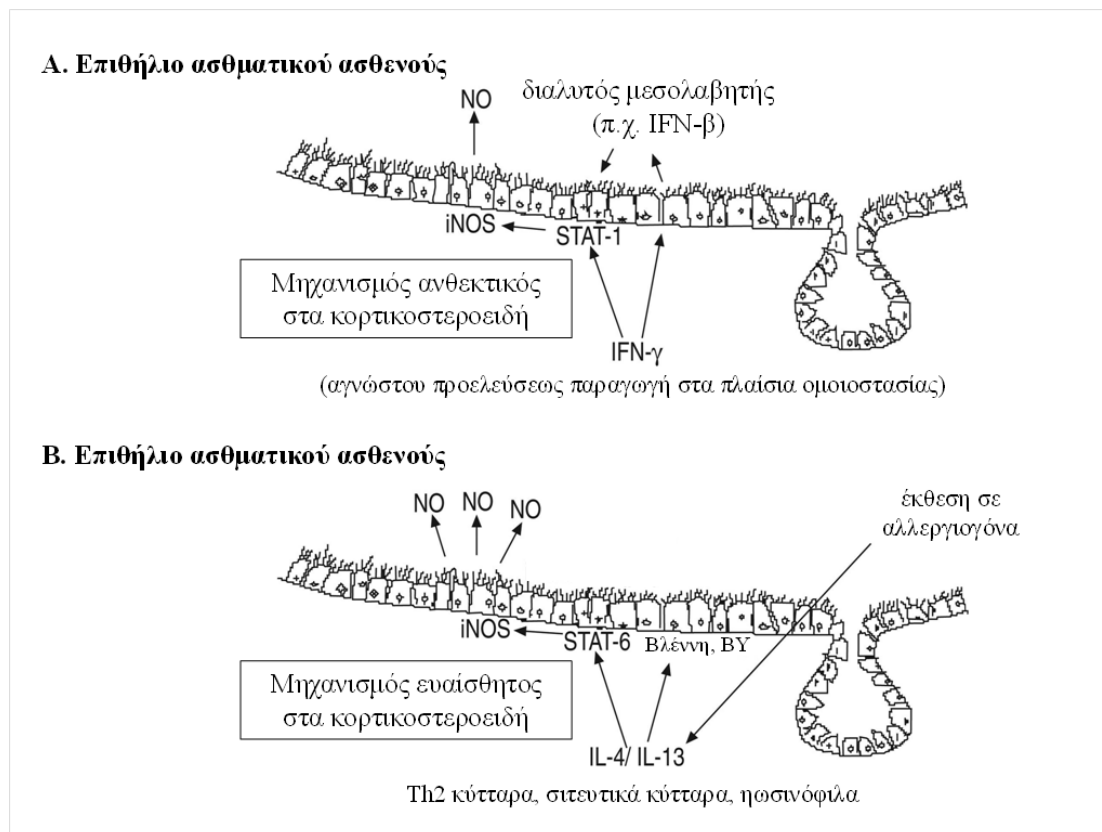
Αμέσως μετά τη διαπίστωση ότι το NO υπάρχει και μπορεί να μετρηθεί στον εκπνεόμενο αέρα φυσιολογικών ατόμων, αποδείχτηκε ότι σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα με ή χωρίς συνυπάρχουσα αλλεργία, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αγωγή με κορτικοστεροειδή, η ποσότητα του εκπνεομένου NO αυξάνεται σημαντικά (67). Η αύξηση αυτή οφείλεται ως επί το πλείστον στην iNOS, η οποία έχει δειχθεί να αυξάνεται στο βρογχικό επιθήλιο των ασθματικών (68-70). Σε μία σχετική μελέτη σε παιδιά με άσθμα, με ή χωρίς ατοπία, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης mRNA επιθηλιακού iNOS και της FE_{NO} (59). Στην ίδια μελέτη δεν βρέθηκε νευρωνικό NOS στα επιθηλιακά κύτταρα και το ενδοθηλιακό NOS ήταν σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα από το iNOS και δεν συσχετιζόταν σημαντικά με το εκπνεόμενο NO. Επιπροσθέτως, το iNOS υπάρχει μόνο στα επιθηλιακά κύτταρα των ασθματικών αεραγωγών και όχι στα φλεγμονώδη κύτταρα που παρατηρούνται στο βρογχοπνευμονικό έκπλυμα (Bronchoalveolar lavage, BAL) και τις κυψελίδες, όπως για παράδειγμα δειχθηκε για τα μακροφάγα των κυψελίδων (69). Αυτό αφορά γενικά τα λευκά αιμοσφαίρια του ανθρώπου στα οποία, τουλάχιστον μέχρι στιγμής, δεν έχει βρεθεί να εκφράζεται iNOS mRNA.

Η ρύθμιση της αύξησης της έκφρασης του iNOS φαίνεται να επιτελείται με τη μεσολάβηση διαφόρων κυτταροκινών. Τέτοιες κυτταροκίνες είναι η IL-4 η οποία φαίνεται να επάγει τη δράση της μόνο με την παρουσία IFN- γ (71) και διαμέσου του ρυθμιστικού μονοπατιού της STAT-6 (69, 71). Επιπλέον η IL-13 δείχθηκε να έχει ανάλογη δράση (72, 73) και μάλλον διαμέσου του ίδιου μονοπατιού ρύθμισης, αφού η IL-13 επάγει την έκφραση της STAT-6 στο αναπνευστικό επιθήλιο (74). Ο ρόλος των IL-4 και IL-13 στην τελική παραγωγή του εκπνεόμενου NO υποστηρίζεται επίσης από μελέτες σε ασθματικούς στους οποίους χορηγήθηκε εισπνεόμενος ανασυνδυασμένος υποδοχέας IL-4 (altakincept) με συνέπεια τη σημαντική μείωση της FE_{NO} (75) (**Εικόνα 3**).

1.3 Εκπνεόμενο NO και ατοπία

Σε ασθενείς με αλλεργικό βρογχικό άσθμα το εκπνεόμενο NO είναι αυξημένο σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη ατοπικό άσθμα (76, 77). Ο διαχωρισμός μεταξύ ατοπικού/αλλεργικού και μη ατοπικού/αλλεργικού άσθματος μπορεί να μην είναι σαφής αφού είναι δυνατόν ειδικές IgE να παράγονται τοπικά στο αναπνευστικό επιθήλιο και να μην είναι ανιχνεύσιμες ούτε στον ορό, ούτε με τη χρήση των δερματικών δοκιμασιών διά νυγμού (78). Πάντως, στους αλλεργικούς ασθενείς το εκπνεόμενο NO αυξάνει με την έκθεση στα ανάλογα αλλεργιογόνα, τόσο μετά από βρογχική πρόκληση (79-81) όσο και μετά από την κλασική έκθεση στα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (82-84). Αντιθέτως, ο περιορισμός της έκθεσης μειώνει τα επίπεδα αυτά (85, 86). Παρόμοια δράση έχει και η χρήση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών (87). Κατά συνέπεια, τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO δεν αποτελούν άμεσο δείκτη ατοπίας, αλλά έμμεσο τρόπο μέτρησης της φλεγμονής των αεραγωγών που, μεταξύ των άλλων, μπορεί να προκύψει και από την έκθεση ενός αλλεργικού οργανισμού στο ανάλογο αλλεργιογόνο.

Σε πολλούς ατοπικούς ασθενείς αυτή η φλεγμονή μπορεί να μην οδηγήσει αναγκαστικά σε άσθμα. Χαρακτηριστικό παραδείγματα είναι η βρογχική υπεραπαντητικότητα και η συνυπάρχουσα φλεγμονή των αεραγωγών σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα (88, 89). Σε αυτούς τους ασθενείς η έκθεση στα κατάλληλα



Εικόνα 3. Ρυθμιστικοί μηχανισμοί έκφρασης επαγωγίμου NOS (inducible nitric oxide synthase, iNOS) στο βρογχικό επιθήλιο A. υγιών ατόμων και B. ασθματικών ασθενών. Στο διάγραμμα απεικονίζεται η κατάσταση που δεν συνοδεύεται από λοίμωξη. BΥ: βρογχική υπεραντιδραστικότητα, AP: activator protein, IL-interleukin, STAT: signal transducer and activator of transcription, Th2: T-helper cell type 2 [τροποποιημένο από την παραπομπή (66)].

αλλεργιογόνα αυξάνει τα επίπεδα NO ακόμα και σε επίπεδα ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται σε ασθματικούς αλλεργικούς ασθενείς (90-92). Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι το εκπνεόμενο NO είναι δυνατόν να αντικατοπτρίζει μια υποκλινική φλεγμονή των αεραγωγών τουλάχιστον σε ατοπικούς ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα ή ακόμα και σε ασθενείς με ατοπική προδιάθεση χωρίς οργανωμένη κλινική αλλεργία. Κατ' επέκταση, αυξημένα επίπεδα FE_{NO} θα μπορούσαν, υπό προϋποθέσεις, να αποτελούν τον προπομπό μιας μελλοντικής ανάπτυξης άσθματος σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Και πράγματι, υπάρχουν

μελέτες που έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα εκπνεόμενου NO μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση επεισοδίων συριγμού στο γενικό πληθυσμό (93).

Το κύριο χαρακτηριστικό της αλλεργικής φλεγμονής είναι η κινητοποίηση και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων πολυμορφοκυττάρων. Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ ηωσινοφιλικής φλεγμονής και της FE_{NO} (94). Η FE_{NO} συσχετίζεται σημαντικά με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο αίμα (95, 96), τον αριθμό των ηωσινοφίλων σε βρογχοσκοπικό βιοψιακό υλικό (97-100), τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο βρογχοπνευμονικό έκπλυμα (101, 102) και τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα (103, 104). Αυτός είναι και ο λόγος που η FE_{NO} αναφέρεται και ως ενδιάμεσος δείκτης (surrogate marker) της ηωσινοφιλικής φλεγμονής.

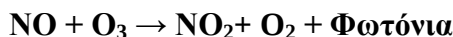
1.4 Εκπνεόμενο NO και λοιμώξεις αναπνευστικού

Το εκπνεόμενο NO δεν αυξάνεται μόνο κατόπιν έκθεσης του αλλεργικού πνεύμονα στα αλλεργιογόνα, αλλά και στα πλαίσια μιας λοίμωξης αναπνευστικού, κυρίως συνεπεία ιών (67, 105). Ο ρινοϊός αποτελεί τον πιο συχνό ιό αλλά και το πιο καλά μελετημένο σχετικό μοντέλο είτε στα πλαίσια αυθόρμητων λοιμώξεων είτε συνεπεία πειραματικών λοιμώξεων (106-108). Η αύξηση του NO φαίνεται να οφείλεται στην αύξηση της έκφρασης του iNOS όπως έχει δειχθεί σε *in vivo* μελέτες στο ρινικό βλεννογόνο (108) και σε *in vitro* μελέτες σε επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού βλεννογόνου (109). Είναι γνωστό όμως ότι είναι δυνατόν ο ρινοϊός να προσβάλει απευθείας το βρογχικό επιθήλιο (110, 111) οπότε αντίστοιχα αποτελέσματα αναμένονται σε πειραματικές *in vivo* και σε αυθόρμητες λοιμώξεις. Τελικά ο τρόπος με τον οποίο επιτελείται η αύξηση του iNOS δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί αλλά η ρύθμιση της έκφρασης της φαίνεται να επιτελείται σε μικροκυτταρικό επίπεδο διαμέσου της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ). Η έκφραση της IFN-γ αυξάνεται στα πλαίσια της φυσικής ανοσιακής απάντησης, όπως για παράδειγμα συμβαίνει μετά από έκθεση σε παθογόνους αναπνευστικούς ιούς. Με τη σειρά της η IFN-γ ενεργοποιεί της τυροσινο-κινάσες Janus 1 και 2 (JAK1 και JAK2) και τον μεταγραφικό παράγοντα STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1). Ακολουθεί η αύξηση της έκφρασης του ρυθμιστικού παράγοντα των IFN

(interferon regulatory factor 1, IRF1) και τελικά της iNOS (112, 113). Ο προτεινόμενος σχετικός μηχανισμός της ρυθμιστικής δράσης που έχουν οι IFN στην iNOS απεικονίζεται στην **Εικόνα 4**.

1.5 Μεθοδολογία μέτρησης

Η μέτρηση του εκπνεομένου NO επιτυγχάνεται με τη χρήση διαφόρων αναλυτών και βασίζεται στη μέθοδο της χημειοφωταύγειας κατά την οποία το NO αντιδρά με το όζον σύμφωνα με την αντίδραση (114):



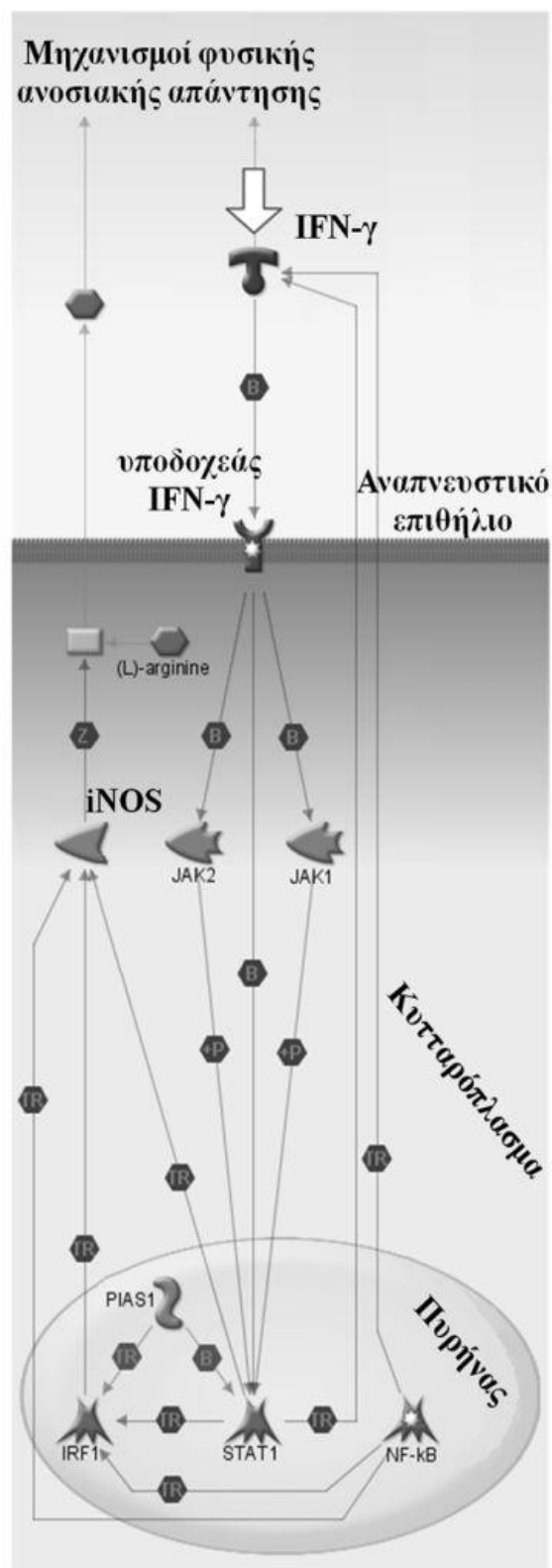
Τα παραγόμενα φωτόνια είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία διαφοράς δυναμικού η οποία εξαρτάται από την ποσότητα του εκπνεομένου NO και η οποία είναι μετρήσιμη με κατάλληλα υπολογιστικά συστήματα και σχετικό λογισμικό.

Η μέτρηση του NO μπορεί να βασιστεί και σε άλλες μεθόδους, όπως η χημειοφωταύγεια με αντίδραση της λουμινόλης με H_2O_2 , η φασματομετρία διόδου με λέιζερ (tunable diode laser absorption spectrometry) και η φασματοσκόπηση με λέιζερ (laser magnetic resonance spectroscopy). Βεβαίως υπάρχουν και πατενταρισμένες τεχνικές μέτρησης στις οποίες οι αρχές λειτουργίας και μέτρησης είναι άγνωστες. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η συσκευή NioxMino® (Aerocrine, Solna, Sweden).

Το μετρούμενο εκπνεόμενο NO εκφράζεται ως αριθμός μορίων NO ανά δισεκατομμύριο (parts per billion, ppb), υπό συγκεκριμένες συνθήκες πίεσης και ροής του εκπνεομένου αέρα. Η τελική ποσότητα NO μετράται κατόπιν αναγωγής και αντιστοίχισης σύμφωνα με το ρυθμό της εκπνοής.

Υπάρχουν δυο κλασικές μέθοδοι μέτρησης NO (114):

1. *Ελεγχόμενη μέθοδος άμεσης μέτρησης μονήρους εκπνοής* (single breath on-line). Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής μέτρησης του εκπνεομένου NO κατά την οποία ο εξεταζόμενος μετά από μερικές ήρεμες αναπνοές εισπνέει μέχρι την ολική ζωτική του χωρητικότητα και αμέσως εκπνέει με σταθερή ροή 50 mL/sec, μέχρι να επιτευχθούν σταθερές μετρήσιμες τιμές του NO για χρονικό

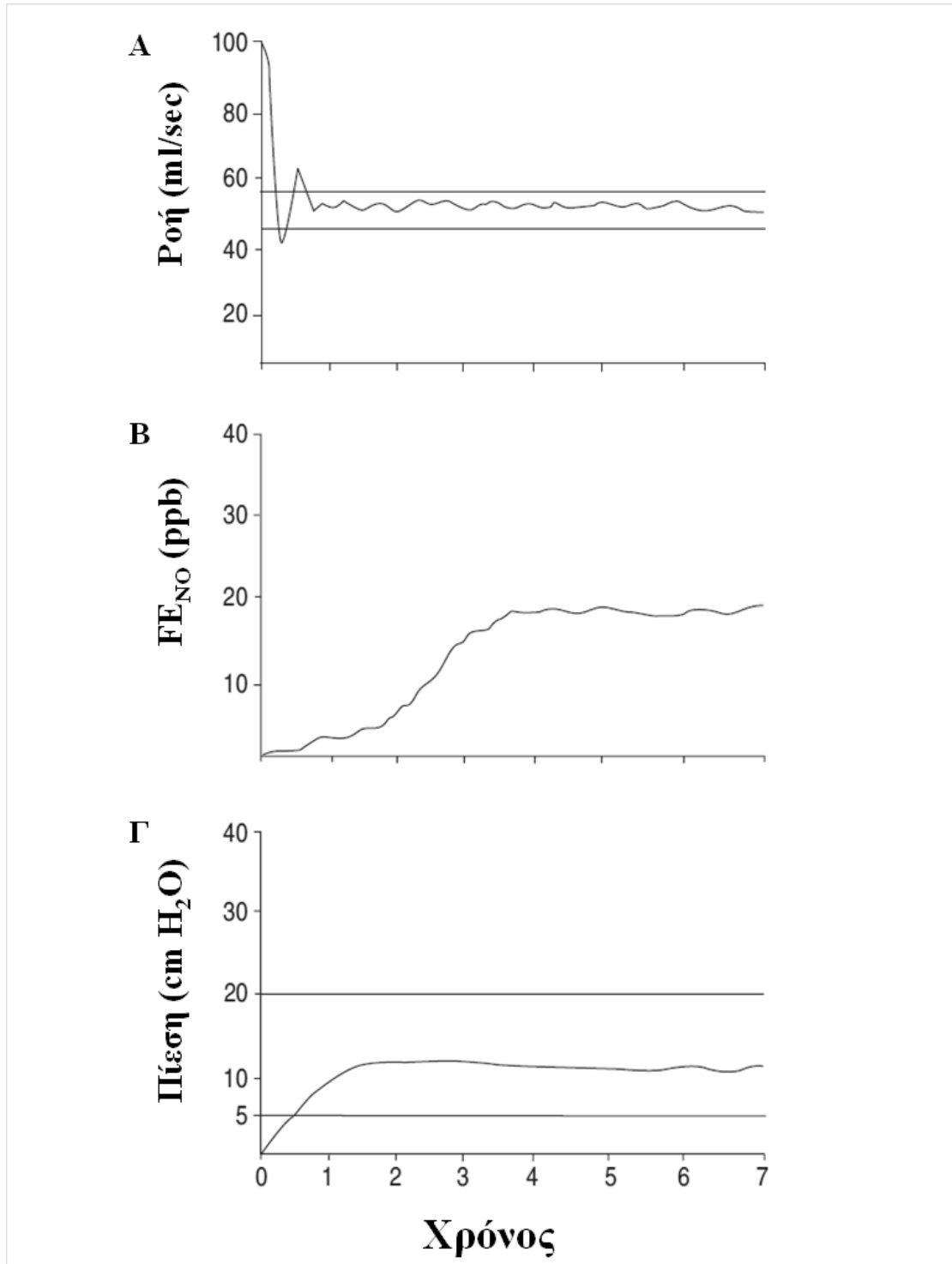


Εικόνα 4. Η ρύθμιση της έκφρασης της επαγωγίσιμης συνθετάσης του NO (iNOS) σε μικροκυτταρικό επίπεδο. IFN-γ: interferon-γ, JAK: Janus kinase, STAT1: Signal transducer and activator of transcription 1, IRF1: interferon regulatory factor 1.

διάστημα τουλάχιστον 2 δευτερολέπτων (**Εικόνα 5**). Η εκπνευστική αυτή προσπάθεια πρέπει να διαρκέσει μέχρι και 10 δευτερόλεπτα. Ο ασθενής, καθώς εκπνέει, συναντά μια μικρή αντίσταση από τη συσκευή, με αποτέλεσμα, και σύμφωνα με την ροή, να αυξάνεται η πίεση του εκπνεομένου αέρα και τελικά να διακυμαίνεται από 5 έως 20cm H₂O. Με τον τρόπο αυτό η μαλθακή υπερώα κλείνει τον ρινοφάρυγγα αποτρέποντας έτσι την ανάμιξη του πλούσιου σε NO ρινικού αέρα με τον εκπνεόμενο αέρα. Η μέθοδος αυτή έχει αναφερθεί ότι είναι ιδιαίτερα δύσκολη να πραγματοποιηθεί από τα παιδιά προσχολικής ηλικίας (115, 116).

2. *Ελεγχόμενη μέθοδος έμμεσης μέτρησης μονήρους εκπνοής.* Με την μέθοδο αυτή ο εξεταζόμενος, πάλι, στην προσπάθεια εκπνοής συναντά μια μικρή αντίσταση από τη συσκευή ώστε να επιτευχθεί πίεση τουλάχιστον 5 cm H₂O και να εξασφαλίζεται εκπνοή με κλειστή τη μαλθακή υπερώα. Όμως με αυτή τη μέθοδο ο εκπνεόμενος αέρας συλλέγεται σε ασκό κατασκευασμένο από ειδικό αδρανές υλικό που δεν αντιδρά χημικά με το NO. Η μέτρηση του περιεχομένου NO γίνεται σε δεύτερο χρόνο. Η συγκέντρωση του NO μέσα στον ασκό αυτό μπορεί και διατηρείται σταθερή για αρκετές ώρες και έτσι μπορεί να πραγματοποιηθεί μέτρηση και σε απομακρυσμένα μέρη όταν αυτό απαιτείται για ερευνητικούς σκοπούς. Η μέθοδος αυτή έχειδειχθεί να είναι λιγότερο ακριβής και αξιόπιστη από την άμεση μέθοδο (117). Και σε αυτή την μεθοδολογία απαιτείται η συνεργασία του παιδιού αλλά είναι δυνατόν με τη χρήση ενός ειδικού εξαρτήματος να ρυθμιστεί η ροή του εκπνεομένου αέρα, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα εφαρμογής ακόμα και σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (118).

Συγκεκριμένα στα παιδιά, η μέτρηση του εκπνεομένου NO μπορεί να πραγματοποιηθεί με παραλλαγές των παραπάνω τεχνικών. Η επιλογή της καθεμιάς εξαρτάται από την ηλικία και τη δυνατότητα συνεργασίας του παιδιού. Η άμεση μέθοδος (online) αφορά στον άμεσο υπολογισμό της συγκέντρωσης του εκπνεομένου NO, ενώ η έμμεση μέθοδος (offline) περιλαμβάνει τη συλλογή του δείγματος του εκπνεομένου αέρα και μέτρηση του σε δεύτερο χρόνο. Στα παιδιά που δεν είναι σε θέση να πραγματοποιήσουν τις τυποποιημένες μεθόδους άμεσης ή έμμεσης μονήρους εκπνοής, χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι που δεν απαιτούν την ενεργό συνεργασία του εξεταζόμενου όπως (119):



Εικόνα 5. Ταυτόχρονη απεικόνιση της σχέσης ροής του εκπνεομένου αέρα (Α), FE_{NO} (Β) και της εκπνευστικής πίεσης (Γ) σε συνάρτηση με τον χρόνο. Παράδειγμα σε εξεταζόμενο κορίτσι 6 ετών με τη χρήση της ελεγχόμενης μεθόδου άμεσης μέτρησης μονήρους εκπνοής με τελική ροή στα 50 ml/sec και εκπνευστική πίεση στα 11 cm H_2O . Η εκπνευστική προσπάθεια διήρκεσε 7 δευτερόλεπτα, ενώ οι τιμές του μετρούμενου εκπνεομένου NO σταθεροποιήθηκαν μετά το τέταρτο δευτερόλεπτο.

1. Άμεση μέτρηση με την χρήση ελεγχόμενης ροής κατά τη διάρκεια ήρεμης αναπνοής,
2. Άμεση ή έμμεση μέτρηση μετά από συλλογή μιας μη ελεγχόμενης (χωρίς σταθερή ροή) μονήρους εκπνοής σε κατάλληλο ρεζερβουάρ, και
3. Άμεση μέτρηση μιας βιαίας μονήρους εκπνοής με την τεχνική της ταχείας θωρακο-κοιλιακής συμπίεσης (ο εξεταζόμενος είναι σε καταστολή).

Οι λόγοι για τους οποίους η ελεγχόμενη μέθοδος άμεσης μέτρησης μονήρους εκπνοής αποτελεί την πιο αξιόπιστη μεθοδολογία μέτρησης του εκπνεομένου NO είναι οι εξής (119):

1. Το μετρούμενο NO εξαρτάται από τη ροή του εκπνεομένου αέρα. Χαμηλή ροή έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες τιμές NO και αντίστροφα. Με τη μέθοδο αυτή η ροή διατηρείται σταθερή και με συγκεκριμένο, ελεγχόμενο εύρος διακύμανσης (120).
2. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται από εισπνοή στην ολική πνευμονική χωρητικότητα. Εάν πραγματοποιηθεί εισπνοή στην λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα τότε, ακόμα και με εκπνευστική προσπάθεια με την ίδια ροή, το μετρούμενο NO βρίσκεται μειωμένο μέχρι και 20% (120).
3. Η εφαρμογή της μικρής αντίστασης στη διάρκεια της εκπνοής είναι απαιτούμενη ώστε να μην υπάρξει ανάμιξη του ρινικού αέρα ο οποίος είναι πλούσιος σε NO, με τον εκπνεόμενο (120, 121).
4. Η επίτευξη μιας χαμηλής αλλά σταθερής εκπνευστικής ροής επηρεάζει τις τελικές τιμές NO. Πρακτικοί και θεωρητικοί λόγοι οδήγησαν στην επιλογή της ροής 50 ml/sec, ως ιδανική ροή για τη συγκεκριμένη μέθοδο. Ροή μικρότερη των 30 ml/sec απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο εκπνοής και δυσκολεύει την τελική σταθεροποίηση των τιμών του NO. Από την άλλη, γρήγορη εκπνοή θα δυσκόλευε ιδιαίτερα τις μετρήσεις στα παιδιά, που έχουν μικρούς πνευμονικούς όγκους και άρα η εκπνευστική προσπάθεια θα διαρκούσε πολύ λίγο, ώστε να δοθεί επαρκής χρόνος στη συσκευή να πραγματοποιήσει ορθές και επαναλήψιμες μετρήσεις. Ουσιαστικής σημασίας είναι επίσης η παρατήρηση ότι το μετρούμενο NO από εκπνεόμενο αέρα ροής 50 ml/sec προέρχεται κυρίως από τη διάχυση του NO στους βρόγχους (122).

5. Τέλος η άμεση λήψη και καταγραφή του αποτελέσματος δίνει τη δυνατότητα επιλογής της καλύτερης προσπάθειας με κριτήριο την άμεση αξιολόγηση των παραμέτρων πίεσης και ροής, που ουσιαστικά εξασφαλίζουν τη τελική επιλογή της τεχνικά ορθής προσπάθειας ή τις πολλαπλές μετρήσεις και λήψη του μέσου όρου των μετρούμενων τιμών.

2. Η ανίχνευση βιολογικών δεικτών στο συμπύκνωμα του εκπνεομένου αέρα (Exhaled Breath Condensate, EBC).

Ο αέρας στους βρόγχους και στις κυψελίδες των πνευμόνων έχει σταθερή θερμοκρασία (περί τους 37°C) και είναι κορεσμένος με υδρατμούς σε ποσοστό 100%, ανεξαρτήτως της υγρασίας και της θερμοκρασίας που έχει ο εισπνεόμενος αέρας του περιβάλλοντος. Η διαδικασία της ύγρανσης και θέρμανσης του εισπνεομένου αέρα αποτελεί ομοιοστατικό μηχανισμό και επιτελείται σταδιακά με την είσοδο του εισπνεομένου αέρα διαμέσου των ρινικών θαλαμών, των παραρρινίων κόλπων και του ρινο-, επι- και υποφάρυγγα. Κατά την εκπνοή η στροβιλώδης ροή του αέρα επιτρέπει στους υδρατμούς αυτούς να συμπαρασύρουν διάφορα πτητικά ή μη μόρια που προέρχονται από όλη την αναπνευστική οδό και έχουν μέγεθος όχι μεγαλύτερο από 65 kD. Με δεδομένη την ικανότητα υγροποίησης των υδρατμών κατά την ψύξη τους, οι υδρατμοί του εκπνεομένου αέρα είναι δυνατόν να ψυχθούν/υγροποιηθούν τεχνητά και οι περιεχόμενες σε αυτούς χημικές ουσίες να μετρηθούν. Ουσιαστικά, η σύσταση του συμπυκνώματος αυτού (exhaled breath condensates, EBS) αντανakλά τη σύσταση του υγρού που επαλείφει τους αεραγωγούς (airway lining fluid) και, τουλάχιστον σε ερευνητική βάση, η μη παρεμβατική του συλλογή δίνει τη δυνατότητα συσχέτισης των χημικών συστατικών και των χημικών ιδιοτήτων τους με παθολογικές καταστάσεις του αναπνευστικού συστήματος (123, 124).

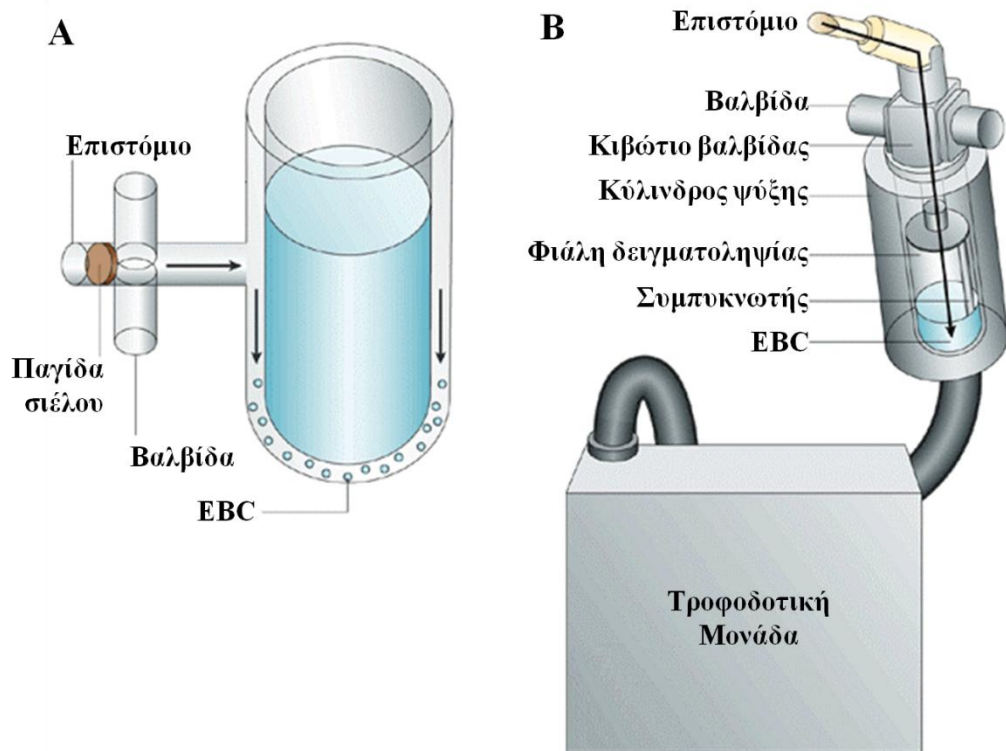
2.1 Η τεχνική συλλογής του συμπυκνώματος του εκπνεομένου αέρα.

Η διαδικασία της λήψης του συμπυκνώματος του εκπνεομένου αέρα είναι απολύτως μη επεμβατική και για αυτό είναι ιδιαίτερα ελκυστική στη μελέτη αναπνευστικών παθήσεων του παιδιατρικού πληθυσμού. Μελέτες της σύστασης και των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του EBC έχουν πραγματοποιηθεί στο βρογχικό άσθμα, στην κυστική ίνωση, στην πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών αλλά και σε άλλες καταστάσεις. Ιδιαίτερο όμως ερευνητικό ενδιαφέρον αποτελεί η μελέτη της φλεγμονής των αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα (125).

Το EBC λαμβάνεται με την ψύξη του εκπνεομένου αέρα που λαμβάνεται με τη συνεχή και ήρεμη αναπνοή (tidal breathing) διαμέσου ενός επιστομίου για 10-15min. Για την αποφυγή απωλειών συνήθως χρησιμοποιείται ρινικό πίεστρο. Στο επιστόμιο υπάρχει μια βαλβίδα διπλής κατεύθυνσης, για το διαχωρισμό της εισπνοής από την εκπνοή, ενώ συνήθως μεταξύ επιστομίου και συστήματος συλλογής υπάρχει και μια κατάλληλα προσαρμοσμένη παγίδα σιέλου. Ο εκπνεόμενος αέρας οδηγείται μέσω βαλβίδων μονής κατεύθυνσης στο εσωτερικό της διάταξης, όπου επιτυγχάνεται η ψύξη του και συλλέγεται σε υγρή ή στερεή μορφή, ανάλογα με το είδος της συσκευής και την ελάχιστη θερμοκρασία που αυτή επιτυγχάνει. Ακολουθεί η περαιτέρω ανάλυση και επεξεργασία για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων βιολογικών δεικτών είτε αμέσως μετά τη λήψη είτε κατόπιν κατάψυξης στους -80°C (125).

Υπάρχουν πολλά είδη συσκευών, είτε αυτοσχέδιες είτε εμπορικά διαθέσιμες. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες διατάξεις, είναι η εξής:

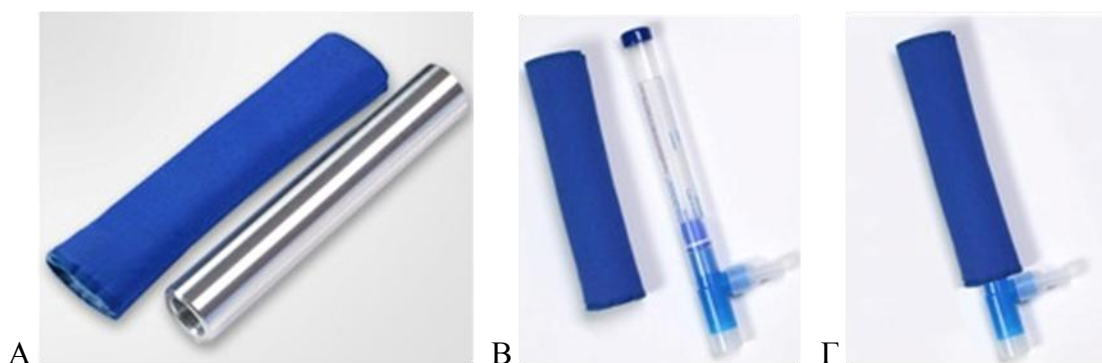
1. *Συστήματα συλλογής EBC στα οποία η ψύξη επιτυγχάνεται με τη χρήση πάγου:* ο εκπνεόμενος αέρας οδηγείται, με τη βοήθεια βαλβίδων μονής κατεύθυνσης, στο εσωτερικό ενός σωλήνα που είναι βυθισμένος σε πάγο ή σε ένα σύστημα δοχείων που ψύχονται με πάγο (**Εικόνα 6A**) (126).
2. *Συστήματα συλλογής EBC στα οποία η ψύξη επιτυγχάνεται με τη χρήση ψυχρού αέρα:* ο εξεταζόμενος αναπνέει σε σωλήνα διπλού αυλού. Από τον εξωτερικό σωλήνα διέρχεται ψυχρός αέρας, ενώ στον εσωτερικό διοχετεύεται ο εκπνεόμενος αέρας ο οποίος ψύχεται από τον ψυχρό αέρα και τελικά το δείγμα συλλέγεται στο περιφερικό άκρο αυτού του σωλήνα (**Εικόνα 6B**) (126).
3. *Συστήματα συλλογής EBC με χρήση σταθερής ηλεκτρικής ψύξης.* Βασίζονται στη λογική της προηγούμενης διάταξης και επιτρέπουν τη συλλογή με συνεχή ψύξη σε σταθερή θερμοκρασία -20°C .
4. *Σύστημα ρινικής συλλογής EBC.* Ουσιαστικά όλες οι παραπάνω διατάξεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη ρινική συλλογή του συμπυκνώματος με την επιπλέον χρήση ρινικού καθετήρα. Με τη διαδικασία αυτή τελικά συλλέγεται ένα μικρό ποσοστό των εκπνεομένων υδρατμών, ενώ τα αποτελέσματα δεν είναι εύκολα συγκρίσιμα με αυτά που προκύπτουν από



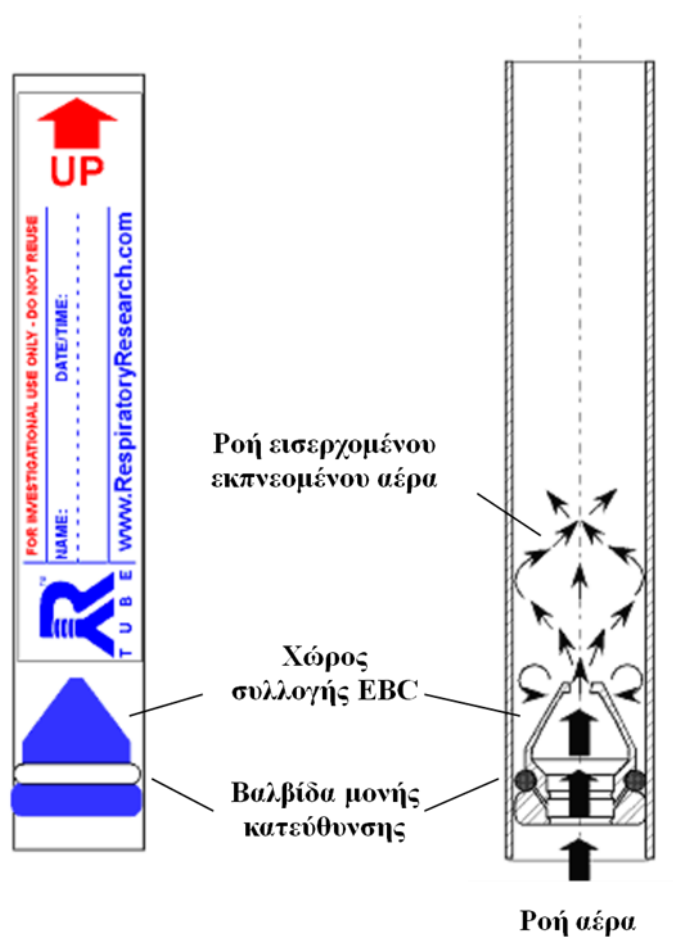
Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση: (Α) του συστήματος συλλογής EBC στο οποίο η ψύξη επιτυγχάνεται με τη χρήση πάγου (το EBC συλλέγεται μεταξύ της εσωτερικής ψυχομένης επιφανείας και της εξωτερικής επιφανείας του αγωγού διοχέτευσης του εκπνεομένου αέρα) και (Β) του συστήματος συλλογής EBC στο οποίο η ψύξη επιτυγχάνεται με τη χρήση ψυχρού αέρα (το EBC συλλέγεται στην φιάλη δειγματοληψίας ενώ ο εκπνεόμενος αέρας ακολουθεί την πορεία του απεικονιζόμενου βέλους)[εικόνα τροποποιημένη από την παραπομπή (126)].

τις κλασικές τεχνικές συλλογής. Η συγκεκριμένη διάταξη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις δυσχερούς συνεργασίας όπως για παράδειγμα σε παιδιά μικρής ηλικίας.

5. Φορητά συστήματα συλλογής EBC (RTubeTM, AerifluxTM, Respiratory Research, Inc., Charlottesville, VA, USA). Για τη συμπύκνωση και συλλογή των υδρατμών του εκπνεομένου αέρα με την εν λόγω συσκευή χρησιμοποιείται ένας επαναχρησιμοποιούμενος αλουμινένιος κυλινδρικός σωλήνας, (Εικόνα 7Α). Ο σωλήνας αυτός ψύχεται κατάλληλα (π.χ. στους -20°C) και στο εσωτερικό του τοποθετείται πλαστικός σωλήνας από πολυπροπυλένιο. Ο πλαστικός σωλήνας φέρει ένα επιστόμιο και μια βαλβίδα



Εικόνα 7. Απεικόνιση του συστήματος συμπύκνωσης εκπνεομένου αέρα RTube™. Α: αλουμινένιος σωλήνας ψύξης και κάλυμμα διατήρησης θερμοκρασίας, Β: επιστόμιο, βαλβίδα και πλαστικός σωλήνας εισπνοής - εκπνοής, Γ: προσαρμοσμένος σωλήνας ψήξης επί του σωλήνα εισπνοής- εκπνοής έτοιμος προς χρήση.



Εικόνα 8. Ο πλαστικός σωλήνας του συστήματος RTube™ σε διδιάστατη απεικόνιση (αριστερά) και σε διατομή (δεξιά) όπου και διακρίνεται η στροβιλώδης ροή του εισερχομένου αέρα που βοηθά την ευκολότερη και γρηγορότερη ψύξη και συλλογή των εκπνεομένων υδρατμών.

εισπνοής - εκπνοής (**Εικόνα 7B**). Η βαλβίδα επιτρέπει την είσοδο μόνο του εκπνεομένου αέρα εντός του πλαστικού σωλήνα και είναι έτσι κατασκευασμένη ώστε ο εισερχόμενος αέρας να στροβιλίζεται αυξάνοντας την ποσότητα του αέρα καθώς και το χρόνο επαφής του με τα τοιχώματα του σωλήνα (και κατ' επέκταση με τα τοιχώματα της παγωμένης εσωτερικής επιφανείας του μεταλλικού κυλίνδρου) (**Εικόνα 8**). Στο σύστημα αυτό (**Εικόνα 7Γ**) ο εκπνεόμενος αέρας ψύχεται με την επαφή του με την εσωτερική παγωμένη επιφάνεια του μεταλλικού κυλίνδρου και οι υδρατμοί συγκεντρώνονται στο εσωτερικό του πλαστικού σωλήνα.

Βασικό πρόβλημα στις μελέτες των EBC αποτελεί η επιμόλυνση του δείγματος με σίελο, η οποία, τουλάχιστον στις αρχικές μελέτες, καθιστούσε αναγκαίο τον προσδιορισμό αμυλάσης στο δείγμα ως εμμέσου δείκτη επιμόλυνσης. Η υιοθέτηση της παγίδας σιέλου από τις περισσότερες συσκευές συλλογής EBC εξασφάλισε τον περιορισμό της επιμόλυνσης αυτής. Πάραυτα, το θέμα αυτό εξακολουθεί να διχάζει την επιστημονική κοινότητα αφού φαίνεται ότι ακόμα και απουσία υλικού επιμόλυνσης, όπως αυτό δεικνύεται με την απουσία ιχνών αμυλάσης από το δείγμα, πτητικά όξινα και βασικά στοιχεία προερχόμενα από το σίελο επηρεάζουν την οξύτητα και, κατ' επέκταση, τις φυσικοχημικές ιδιότητες των ουσιών που περιέχονται στο EBC (127).

2.2 Τι ανιχνεύεται και τι μετράται στο EBC

Ακόμα και μέχρι σήμερα δεν έχει σταματήσει το ερευνητικό ενδιαφέρον αναζήτησης της διαγνωστικής αξίας των διαφόρων βιοδεικτών που ανιχνεύονται στο EBC. Τα πτητικά μόρια είναι εκείνα που ανιχνεύονται ευκολότερα, αλλά υπάρχουν και αναφορές προσδιορισμού και μη πτητικών μορίων. Επιπλέον, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μετρούμενη οξύτητα του EBC όπως αυτή προσδιορίζεται από τη μέτρηση του pH του συμπυκνώματος του εκπνεομένου αέρα. Μέχρι στιγμής τα πιο καλά μελετημένα μόρια του EBC είναι τα εξής:

2.2.1 Υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2)

Ο προσδιορισμός του H_2O_2 συνδέεται με τις κλασικές βιβλιογραφικές αναφορές που σχετίζονται με την εκτίμηση της οξειδωτικής φλεγμονής. Έτσι υπάρχει πληθώρα μελετών σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (128) αλλά και σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, ΧΑΠ, βρογχιεκτασίες και κυστική ίνωση. Για το H_2O_2 έχουν καταγραφεί και φυσιολογικές τιμές σε υγιή παιδιά. Οι μέθοδοι μέτρησης του υπεροξειδίου του υδρογόνου βασίζονται στην ικανότητά του να αντιδρά με κατάλληλα υποστρώματα. Υπάρχουν, ωστόσο, προβλήματα στη μέτρησή του αφού οι ποσότητες H_2O_2 στους φυσιολογικούς ανθρώπους είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμες, ενώ και σε πολλές παθήσεις τα επίπεδά του είναι στα κατώτερα όρια της ευαισθησίας ανίχνευσης που διαθέτουν οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι (129-131).

2.2.2 8-ισοπροστανίο (8-isoprostane)

Τα ισοπροστανία ή εικοσανοειδή είναι ενώσεις ανάλογες με τις προσταγλανδίνες που παράγονται *in vivo* από την υπεροξείδωση του αραχιδονικού οξέος που καταλύεται από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, κυρίως μη ενζυμικά και χωρίς τη συμμετοχή της κυκλοοξυγενάσης. Λόγω της σταθερότητάς τους, της ειδικότητάς τους για την υπεροξείδωση των λιπών, της παραγωγής τους *in vivo* και της σχετικής αφθονίας τους στα βιολογικά υγρά, οι ουσίες αυτές αποτελούν άριστους δείκτες του οξειδωτικού στρες (132). Η πιο γνωστή ένωση της κατηγορίας των ισοπροστανίων είναι το 8-ισοπροστανίο, που αποτελεί το κύριο μέλος της οικογένειας των εικοσανοειδών που υπάρχει, είναι δυνατόν να μετρηθεί στο συμπύκνωμα του εκπνεομένου αέρα και έχει ισχυρή βιολογική δράση *in vivo*. Η μέθοδος αναφοράς για τον προσδιορισμό του 8-ισοπροστανίου σε βιολογικά υγρά είναι η αέριος χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (gas chromatography-mass spectrometry), λόγω της μεγάλης ειδικότητας και ευαισθησίας που την χαρακτηρίζει. Δυστυχώς όμως, η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και είναι διαθέσιμη σε λίγα μόνο κέντρα (133).

2.2.3 Προϊόντα μεταβολισμού του NO (νιτρικά $[\text{NO}_3^-]$ -νιτρώδη $[\text{NO}_2^-]$)

Το NO είναι ένα ασταθές πτητικό μόριο, το οποίο μέσα σε λίγα λεπτά μετατρέπεται στα μη πτητικά νιτρικά (NO_3^-) και νιτρώδη (NO_2^-). Η αντίδραση αυτή επηρεάζεται από το επίπεδο φλεγμονής των αεραγωγών. Δεδομένου του χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την συγκέντρωση του EBC διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ίσως η μέτρηση των σταθερών τελικών προϊόντων του μεταβολισμού του NO, όπως είναι τα νιτρικά και τα νιτρώδη, θα μπορούσαν να αποτελέσουν αξιόπιστους δείκτες έκφρασης της φλεγμονής των αεραγωγών. Ο προσδιορισμός των νιτρωδών στο συμπύκνωμα του εκπνεομένου αέρα γίνεται με μια χρωματογραφική μέθοδο. Όμως η ανίχνευσή τους είναι αρκετά περίπλοκη και απαιτεί κατάλληλο και ακριβό εξοπλισμό (134, 135).

2.2.4 pH

Το pH των αεραγωγών έχει προσδιοριστεί τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθματικούς ασθενείς, με βάση την υπόθεση ότι η ενδογενής οξίνιση των αεραγωγών μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος. Η μέση και διάμεση τιμή του pH στο EBC φυσιολογικών ενηλίκων ήταν 7.83 και 8.0, αντίστοιχα, ενώ αντίστοιχες τιμές έχουν μετρηθεί και σε παιδιά. (136, 137).

Μετρήσεις σε υγιείς εξεταζομένους έδειξαν ότι το pH σε EBC είναι ιδιαίτερα ασταθές, όταν αυτό μετράται αμέσως μετά τη συλλογή του. Η απομάκρυνση του CO_2 (εξαέρωση, de-aeration) που περιέχεται στο δείγμα, έχειδειχθεί ότι σταθεροποιεί το pH. Η εξαέρωση αυτή είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με τη διοχέτευση εντός του δείγματος αδρανών αερίων, ελεύθερων CO_2 , αμέσως μετά το πέρας της συλλογής EBC. Το πιο συνηθισμένο αέριο που χρησιμοποιείται για τη διαδικασία αυτή είναι το ευγενές αέριο αργόν (συμβολισμός στον Περιοδικό Πίνακα, Ar) (125). Διοχέτευση αργού για τουλάχιστον 4 λεπτά φαίνεται να επαρκεί προκειμένου να σταθεροποιηθεί το pH (138).

Υπό αυτές τις συνθήκες το pH δε φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη χρονική στιγμή μέτρησης μέσα στο 24ωρο, τον όγκο του τελικού δείγματος

EBC, τις μεταβολές στο ρυθμό της αναπνοής, τον υπεραερισμό ή τον υποαερισμό, τη χρήση βρογχοδιασταλτικών, τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος ακόμα και το χρονικό διάστημα αποθήκευσής του (136, 139). Επιπλέον η μέτρηση του pH είναι ιδιαίτερα απλή, γρήγορη και το κόστος του αναγκαίου εξοπλισμού μικρό. Τέλος από μελέτες σε ασθματικούς με σταθερό άσθμα έχειδειχτεί ότι ως μέτρηση παρουσιάζει μεγάλη επαναληψιμότητα χωρίς ιδιαίτερη εποχική διακύμανση (140). Αυτοί είναι οι κύριοι λόγοι που εξηγούν γιατί στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες του EBC, έχει μετρηθεί και το pH και γιατί ως μέτρηση είναι ιδιαίτερα δημοφιλής κυρίως σε μελέτες που αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό.

2.3 Βρογχικό άσθμα και pH του EBC

Το pH του EBC ασθενών με βρογχικό άσθμα στην οξεία φάση παρόξυνσης είναι σημαντικά χαμηλότερο από εκείνο των φυσιολογικών ατόμων (5.23 ± 0.21 έναντι 7.65 ± 0.20). Αντίθετα, στο σταθερό άσθμα, οι τιμές είναι παραπλήσιες με εκείνες των φυσιολογικών ατόμων (7.8 ± 0.1), εύρημα που παρατηρείται και σε ασθενείς με παρόξυνση άσθματος ακόμα και μετά αγωγή με στεροειδή για περισσότερο από 48 ώρες (7.4 ± 0.23). Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε σταθερή αύξηση του pH μέχρι επαναφοράς του στα φυσιολογικά επίπεδα εντός του 48ώρου αυτού. Φαίνεται ότι το pH των αεραγωγών αποτελεί σημαντική παράμετρο για τον καθορισμό της φλεγμονής των αεραγωγών και πιθανώς παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος. Υπάρχουν, όμως και μελέτες στις οποίες δεν φάνηκε καμιά διαφορά μεταξύ pH ασθματικών ή υγιών μαρτύρων (135, 137, 141-145) και αυτές αριθμητικά είναι αντίστοιχες με τις μελέτες που έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (82-90). Η ιδιαιτερότητα αυτή έχει να κάνει μάλλον με την παρατήρηση ότι το pH αντανakλά τον έλεγχο του άσθματος και όχι τη βαρύτητα, και άρα ως δείκτης δεν είναι ικανός να διαχωρίσει τους υγιείς εξεταζομένους από τους ασθματικούς με ελεγχόμενο άσθμα είτε υπό αγωγή είτε σε φάση ύφεσης (146). Αυτό το οποίο λείπει από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι η μελέτη του pH του EBC με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις εκτός και κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού τόσο για να διερευνηθεί η πιθανή διακύμανση όσο για και να συσχετιστεί με τα συμπτώματα και την αναπνευστική λειτουργία.

Γ. Λειτουργικές Πνευμονικές Δοκιμασίες στη Διάγνωση του Παιδιατρικού Άσθματος

1. Η Σπιρομετρία στην Παιδιατρική Πράξη

Η ποσότητα του αέρα που εμπεριέχεται μέσα στους πνεύμονες κάθε χρονική στιγμή εξαρτάται από τις σύμφυτες ιδιότητες του πνευμονικού παρεγχύματος και του θωρακικού κλωβού, από τη δραστηριότητα των εισπνευστικών και εκπνευστικών μυών, από τα χαρακτηριστικά των αεραγωγών και από νευρογενείς μηχανισμούς. Η ποσότητα αυτή του αέρα ή αλλιώς ο όγκος των πνευμόνων μεταβάλλεται συνεπεία παθολογικών ή μη παραγόντων. Συνεπώς, αν τυποποιηθούν οι συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιείται η μέτρηση του όγκου των πνευμόνων, είναι δυνατόν να παραμετροποιηθεί και ποσοτικοποιηθεί η πνευμονική λειτουργία και, κατ' επέκταση, να συγκριθεί τόσο μεταξύ των διαφόρων ατόμων όσο και σε διάφορες χρονικές στιγμές στον ίδιο εξεταζόμενο.

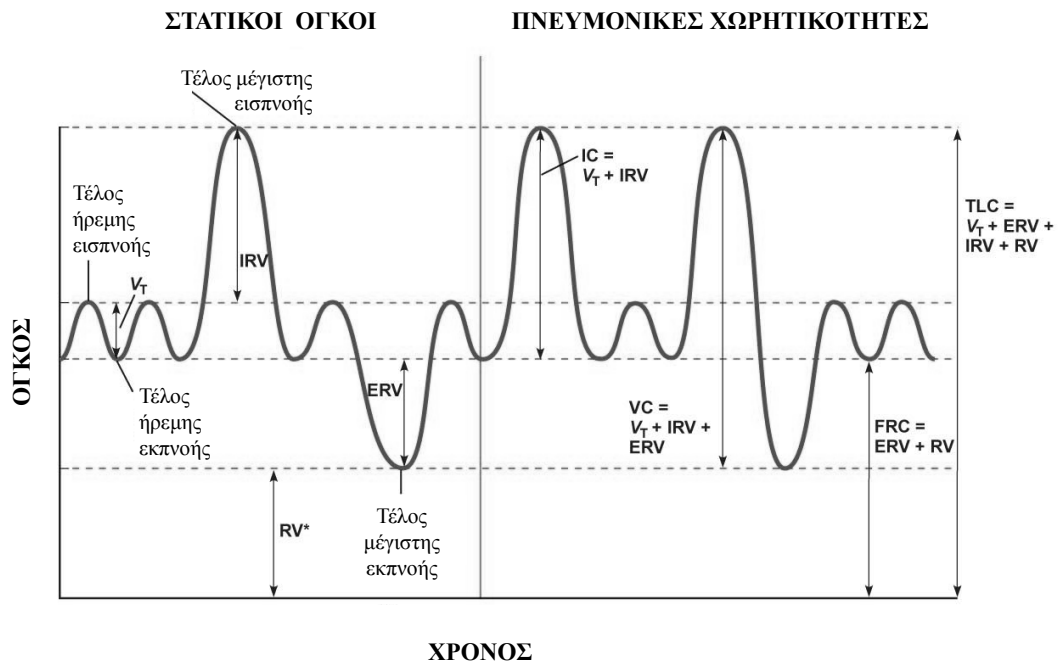
Το μέγεθος των πνευμονικών όγκων εξαρτάται από σωματομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως το ύψος, το βάρος ή την επιφάνεια του σώματος, το φύλο, τη φυλή και την ηλικία του εξεταζόμενου. Με δεδομένη τη συσχέτιση και εξάρτηση της αναπνευστικής λειτουργίας με τις παραμέτρους αυτές, μελέτες σε υγιή άτομα έχουν καταλήξει σε μαθηματικούς τύπους με τους οποίους υπολογίζεται η, κατά περίπτωση, αναμενομένη αναπνευστική λειτουργία σύμφωνα με την ηλικία, το φύλο και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου. Η λειτουργία αυτή αντιστοιχεί στις λεγόμενες φυσιολογικές ή προβλεπόμενες τιμές, ή απλά τιμές αναφοράς (147, 148).

1.1 Οι στατικοί όγκοι και χωρητικότητες

Το αναπνευστικό σύστημα είναι μια δυναμική ελαστική δομή όπως ακριβώς το ελατήριο. Αν ασκηθεί επάνω του δύναμη, ο όγκος του μεταβάλλεται, ενώ όταν η δύναμη αυτή πάψει να υφίσταται το σύστημα επανέρχεται στη διαμόρφωση που διατηρεί σε κατάσταση ηρεμίας. Για παράδειγμα, στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής, όταν πλέον δεν γίνεται καμία σύσπασση αναπνευστικών μυών, ο μεν πνεύμονας τείνει να συμπτυχθεί, ο δε θωρακικός κλωβός τείνει να εκπτυχθεί (147, 148).

Οι διαστάσεις της αναπνευστικής συσκευής καθορίζονται κάθε φορά από την ισορροπία των ελαστικών δυνάμεων, των μυϊκών δυνάμεων που ασκούνται πάνω σε αυτήν καθώς και από την αδράνεια του συστήματος. Συνθήκες ισορροπίας είναι δυνατόν να δημιουργηθούν κάθε χρονική στιγμή, είτε στην εισπνευστική, είτε στην εκπνευστική προσπάθεια με τη διακοπή της κίνησης του αέρα και με τη διατήρηση του αναπνευστικού συστήματος σε κατάσταση “ακινήσιας”. Στις συνθήκες αυτές, δηλαδή όταν δεν υπάρχει ροή του αέρα, μπορούν να μελετηθούν οι ελαστικές ιδιότητες του συστήματος και να μετρηθούν οι όγκοι που αντιστοιχούν στις συγκεκριμένες συνθήκες. Οι όγκοι αυτοί ονομάζονται στατικοί όγκοι και αποτελούν στατικές ανατομικές μετρήσεις. Οι στατικοί όγκοι είναι (147) (**Εικόνα 9**):

1. ο *Αναπνεόμενος Όγκος* (Tidal Volume, V_T): είναι ο όγκος του αέρα που εισπνέεται ή εκπνέεται κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής,
2. ο *Υπολειπόμενος Όγκος* (Residual Volume, RV): είναι ο όγκος του αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά από μια μέγιστη δυνατή εκπνευστική προσπάθεια, δηλαδή ο όγκος του αέρα που δεν είναι δυνατόν να αποβληθεί ποτέ από τους πνεύμονες όσο έντονη προσπάθεια και αν καταβληθεί,
3. ο *Εισπνευστικός Εφεδρικός Όγκος* (Inspiratory Reserve Volume, IRV): είναι ο όγκος του αέρα που εισπνέεται με τη μέγιστη δυνατή εισπνευστική προσπάθεια που καταβάλλεται αρχίζοντας από το τέλος μιας ήρεμης εισπνοής, και



Εικόνα 9. Στατικοί πνευμονικοί όγκοι και πνευμονικές χωρητικότητες.

V_T: Tidal Volume (Αναπνεόμενος Όγκος), **RV**: Residual Volume (Υπολειπόμενος Όγκος): **IRV**: Inspiratory Reserve Volume (Εφεδρικός Όγκος), **ERV**: Expiratory Reserve Volume (Εκπνευστικός Εφεδρικός Όγκος).

TLC: Total Lung Capacity (Ολική Πνευμονική Χωρητικότητα), **VC**: Vital Capacity (Ζωτική Χωρητικότητα), **IC**: Inspiratory Capacity (Εισπνευστική Χωρητικότητα), **FRC**: Functional Residual Capacity (Λειτουργική Υπολειπόμενη Χωρητικότητα).

4. ο Εκπνευστικός Εφεδρικός Όγκος (Expiratory Reserve Volume, ERV): είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται με την μέγιστη δυνατή εκπνευστική προσπάθεια που μπορεί να καταβληθεί αρχίζοντας μετά το τέλος μιας ήρεμης εκπνοής.

Τα επιμέρους αθροίσματα δύο ή και περισσότερων στατικών πνευμονικών όγκων ονομάζονται πνευμονικές χωρητικότητες και αυτές είναι (147) (Εικόνα 9):

1. η Ολική Πνευμονική Χωρητικότητα (Total Lung Capacity, TLC): είναι το άθροισμα όλων των στατικών πνευμονικών όγκων, δηλαδή το άθροισμα του αναπνεόμενου όγκου, του εισπνευστικού εφεδρικού όγκου, του εκπνευστικού

εφεδρικού όγκου και του υπολειπόμενου όγκου. Δηλαδή, η ολική πνευμονική χωρητικότητα είναι ο όγκος του αέρα που περιέχεται μέσα στους πνεύμονες στο τέλος μιας μέγιστης εισπνευστικής προσπάθειας,

2. *η Ζωτική Χωρητικότητα (Vital Capacity, VC):* είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνέεται μετά το τέλος μιας μέγιστης εισπνευστικής προσπάθειας. Δηλαδή, είναι το άθροισμα του αναπνεόμενου όγκου, του εισπνευστικού εφεδρικού όγκου και του εκπνευστικού εφεδρικού όγκου. Η ζωτική χωρητικότητα αποτελεί περί το 80% της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Επομένως, ό,τι απομένει μέσα στους πνεύμονες μετά από την εκπνοή των όγκων που αποτελούν τη ζωτική χωρητικότητα, και δεν είναι δυνατόν να αποβληθεί, είναι ο υπολειπόμενος όγκος, που αποτελεί περίπου το 20% της TLC.
3. *η Εισπνευστική Χωρητικότητα (Inspiratory Capacity, IC):* είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που είναι δυνατόν να εισπνευσθεί μετά το τέλος μιας ήρεμης εκπνοής, και είναι το άθροισμα του αναπνεόμενου όγκου και του εισπνευστικού εφεδρικού όγκου, και
4. *η Λειτουργική Υπολειπόμενη Χωρητικότητα (Functional Residual Capacity FRC):* είναι ο όγκος του αέρα που παραμένει μέσα στους πνεύμονες μετά το τέλος μιας ήρεμης εκπνοής και αποτελεί το άθροισμα του εκπνευστικού εφεδρικού όγκου και του υπολειπόμενου όγκου αέρα.

Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) αποτελεί το σημείο της ισορροπίας των ελαστικών δυνάμεων του θωρακικού τοιχώματος και των ελαστικών δυνάμεων των πνευμόνων. Σε γενικές γραμμές το θωρακικό τοίχωμα τείνει να εκπτυχθεί προς τα άνω και έξω και επομένως τείνει να προκαλέσει αύξηση του όγκου των πνευμόνων. Οι ελαστικές δυνάμεις των πνευμόνων τείνουν να προκαλέσουν την σύμπτυξη των πνευμόνων, και επομένως την ελάττωση του πνευμονικού όγκου.

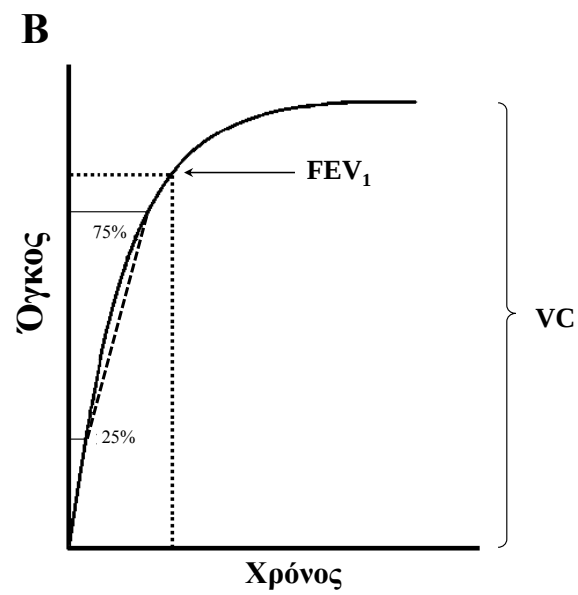
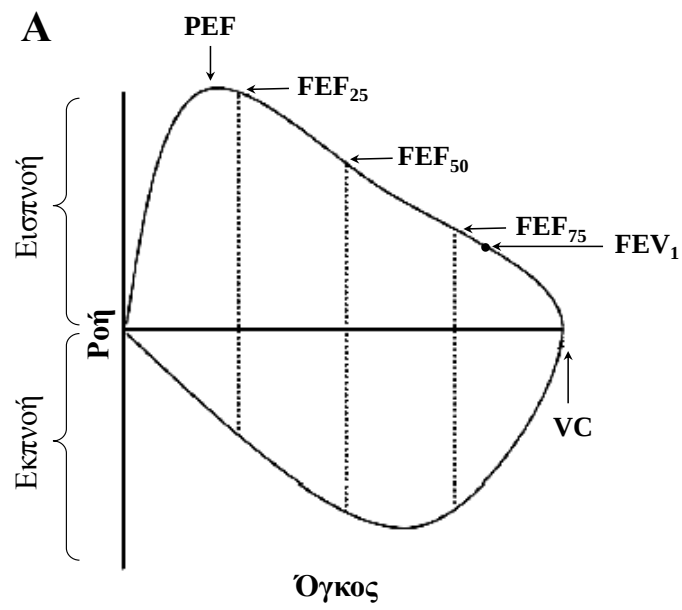
1.2 Οι δυναμικοί όγκοι.

Οι δυναμικοί όγκοι των πνευμόνων, όπως και οι ροές του αέρα, μελετώνται με τη δυναμική σπιρομέτρηση. Η μελέτη γίνεται κατά την διάρκεια μιας βίαιης εισπνοής ή μιας βίαιης εκπνοής ή κατά τη διάρκεια βίαιης δυναμικής αναπνοής, όταν καθ' όλη

τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου εφαρμόζεται μέγιστη προσπάθεια . Η βασική διαφορά στη μέτρησή τους από αυτή των στατικών όγκων, είναι ότι στους τελευταίους μέγιστη προσπάθεια απαιτείται μόνο στην αρχή ή στο τέλος της ανάλογης αναπνευστικής κίνησης. Τα αποτελέσματα της δυναμικής σπιρομέτρησης συνήθως εκφράζονται με τη σχέση ροής προς τον πνευμονικό όγκο όπως φαίνεται στην καμπύλη ροής – όγκου (**Εικόνα 10Α**) και τη σχέση του εισπνεομένου ή εκπνεομένου όγκου αέρα στο χρόνο όπως φαίνεται στην καμπύλη όγκου – χρόνου (**Εικόνα 10Β**).

Η εκπνευστική σπιρομετρία αποτελεί τη βασικότερη λειτουργική δοκιμασία της βίαιης εκπνοής με την οποία ποσοτικοποιούνται πολλαπλές παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι σημαντικότερες από αυτές τις παραμέτρους, είναι οι εξής (147):

1. η *Βίαη Ζωτική Χωρητικότητα* (Forced Vital Capacity, FVC) είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται κατά τη διάρκεια μιας εκπνοής η οποία εκτελείται όσο ταχύτερα και πληρέστερα γίνεται, αρχίζοντας από το επίπεδο της μέγιστης εισπνοής,
2. ο *Βίαη Εκπνεόμενος όγκος Αέρα σε t sec* (Forced Expiratory Volume in t sec, FEV_t) είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται μέσα σε χρόνο t από την έναρξη της μέγιστης, βίαιης εκπνοής μετά από μια μέγιστη εισπνοή, δηλαδή από το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος χρόνος είναι το 1 sec (FEV₁),
3. η *Μέγιστη Εκπνευστική Ροή στο 50% της Εκπνοής ή Βίαη Εκπνευστική Ροή στο Μέσο της Εκπνευστικής Προσπάθειας* (Forced Expiratory Flow 50%, FEF₅₀) ονομάζεται η ροή η οποία μετράται κατά τη μέγιστη βίαη εκπνευστική προσπάθεια στο χρονικό σημείο κατά το οποίο έχει εκπνευσθεί το 50% της FVC, και
4. η *Μέγιστη Εκπνευστική Ροή* (Peak Expiratory Flow Rate, PEFR ή PEF) είναι η μέγιστη ροή του αέρα που επιτυγχάνεται κατά την βίαη εκπνευστική προσπάθεια μετά από τη μέγιστη εισπνοή.

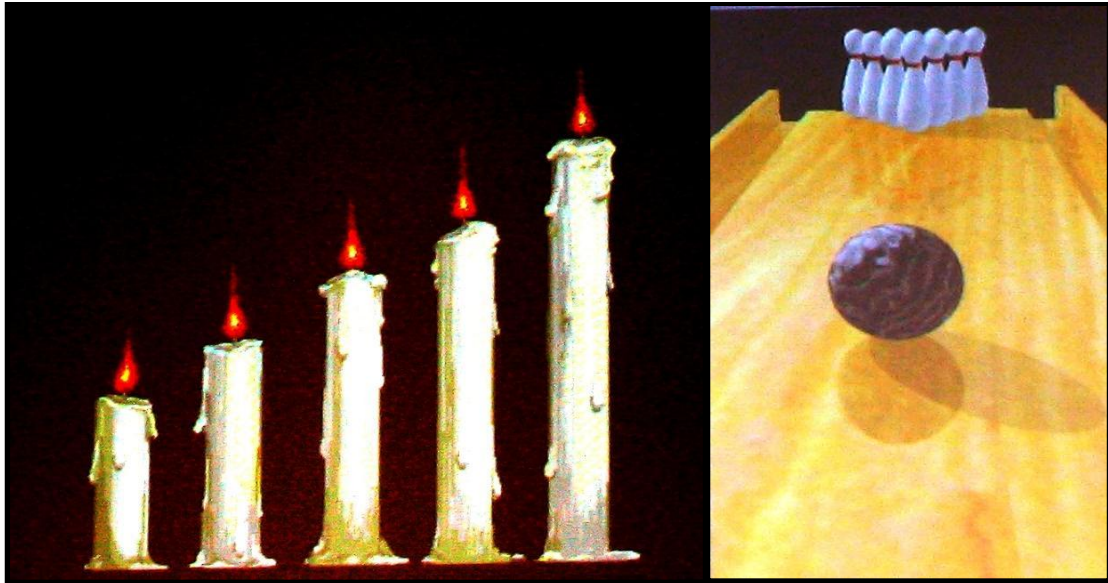


Εικόνα 10. Καμπύλες (A) ροής – όγκου και (B) όγκου – χρόνου κατά την πραγματοποίηση μιας τεχνικά ορθής σπυρομέτρησης.

1.3 *Ιδιαιτερότητες της τεχνικής*

Για να μετρηθούν οι δυναμικοί όγκοι και να εκτελεστεί ορθά μία σπιρομέτρηση είναι απαραίτητη η πλήρωση των πνευμόνων με αέρα ώστε να επιτευχθεί η ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC). Αυτό επιτυγχάνεται με την εισπνοή σε μέγιστο βαθμό αμέσως μετά από μια ήρεμη εκπνοή. Ακολούθως, και προκειμένου να μετρηθούν οι ροές και οι δυναμικοί όγκοι, ακολουθεί απότομη, βίαιη και συνεχής εκπνευστική προσπάθεια, ουσιαστικά με τη σύσπαση όλων των εκπνευστικών μυών, έτσι ώστε να επιτευχθεί αφενός η μέγιστη ταχύτητα εξόδου του αέρα από τους πνεύμονες, δηλαδή η PEF, και αφετέρου να συνεχιστεί η προσπάθεια αμείωτη μέχρι να μηδενιστεί η ροή εξόδου του αέρα, δηλαδή μέχρι το σημείο που δεν αποβάλλεται πλέον άλλη ποσότητα αέρα από τους πνεύμονες. Αυτό το σημείο αντιστοιχεί στον υπολειπόμενο όγκο αέρα (RV) ο οποίος ούτως ή άλλως δεν μπορεί να μετρηθεί με την δυναμική σπιρομέτρηση. Όλος ο όγκος του αέρα που έχει εκπνευστεί με τη δοκιμασία της βίαιης εκπνοής αποτελεί την FVC.

Για μια αξιόπιστη δοκιμασία χρειάζεται η απόλυτη συνεργασία του εξεταζομένου με ότι αυτό συνεπάγεται αν ο εξεταζόμενος είναι ένα μικρό παιδί. Η ηλικία στην οποία ένα παιδί μπορεί να εκτελέσει μια σωστή τεχνικά σπιρομέτρηση ποικίλει, αν και πολλά παιδιά με την κατάλληλη εκπαίδευση και εξάσκηση μπορούν να εκτελέσουν κατάλληλες σπιρομετρήσεις ήδη από την ηλικία των 4-5 ετών. Η εκτίμηση του κατά πόσον ένα παιδί θα πετύχει μια ορθή σπιρομέτρηση μπορεί να γίνει και από την κλινική εξέταση. Παιδιά τα οποία μπορούν να πάρουν βαθιές ανάσες, να φυσήξουν δυνατά και να βήξουν με το παράγγελμα του ιατρού είναι συνήθως τα παιδιά που μπορούν να εκτελέσουν μια σωστή σπιρομέτρηση. Το πρόβλημα όμως ακόμα και με αυτά τα παιδιά είναι ότι δεν μπορούν να κατανοήσουν εύκολα την ανάγκη να εκπνεύσουν με τη μέγιστη δυνατή προσπάθεια και για όσο το δυνατόν περισσότερο χρονικό διάστημα ώστε η προσπάθειά τους να είναι επαρκής και τεχνικά σωστή. Παιδιά που φυσάνε πολύ δυνατά, δίνοντας μια πολύ καλή PEF, συχνά σταματούν να εκπνέουν λίγο πριν από τον RV, ενώ αυτά που φυσάνε για μεγάλο χρονικό διάστημα, επιτυγχάνοντας μια πραγματική VC, προσπαθούν να εξοικονομήσουν αέρα και δεν φυσάνε βίαια στην αρχή της δοκιμασίας. Η χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών έχει προσφέρει λύσεις στα τεχνικά αυτά προβλήματα



Εικόνα 11. Δύο από τα προγράμματα καθοδήγησης (*incentive animation*) που χρησιμοποιούνται για τη βελτιστοποίηση των σπυρομετρικών προσπαθειών στα παιδιά.

κυρίως με την δημιουργία και τη χρήση λογισμικών προγραμμάτων καθοδήγησης ασθενών με βάση το κινούμενο σχέδιο (*incentive animation*). Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιούνται απεικονίσεις, όπως για παράδειγμα αυτή με τα κεριά, προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή εκπνευστική ροή (**Εικόνα 11**). Στο παράδειγμα αυτό στόχος είναι να σβήσουν όσο το δυνατόν περισσότερα κεριά. Όσο πιο μεγάλο το ύψος του κεριού τόσο πιο έντονη προσπάθεια απαιτείται ώστε να σβήσει. Άλλα προγράμματα καθοδήγησης, όπως για παράδειγμα είναι αυτό με τις κορόνες του μπόουλινγκ (**Εικόνα 11**), απαιτούν τόσο αρχική μέγιστη προσπάθεια όσο και διάρκεια της προσπάθειας αυτής. Στο παράδειγμα με το μπόουλινγκ, μια μπάλα του μπόουλινγκ ξεκινά από την αρχή του διαδρόμου και κινείται κατά μήκος αυτού μέχρι να φτάσει και να ρίξει τις κορόνες στην άλλη άκρη του διαδρόμου. Στην απεικόνιση αυτή χρειάζεται αφενός μεν μεγάλη PEF για να αποκτήσει η μπάλα ικανοποιητική ταχύτητα αλλά και διάρκεια για να τα καταφέρει να φτάσει στην άλλη άκρη του διαδρόμου. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η βέλτιστη δυνατή βίαια εκπνεομένη ζωτική χωρητικότητα, (FVC) (149).

2. Η Παλμική ταλαντωσιμετρία (Impulse Oscillometry)

Η τεχνική της παλμικής ταλαντωσιμετρίας (Impulse Oscillometry, IOS) αποτελεί μια μεθοδολογία καταγραφής, μέτρησης και γενικότερα αποτίμησης της μηχανικής των αεραγωγών. Με την τεχνική αυτή πραγματοποιούνται μετρήσεις χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερη προσπάθεια και συνεργασία από τον ασθενή. Αυτός είναι και ο λόγος που η τεχνική αυτή έχει χρησιμοποιηθεί όχι μόνο σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά, ακόμα και προσχολικής ηλικίας, για την αντικειμενική καταγραφή των πνευμονικών λειτουργιών και τον εντοπισμό παθολογικών ευρημάτων συμβατών, για παράδειγμα, με απόφραξη όπως παρατηρείται στο άσθμα ή τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα (150). Η τεχνική είναι μη επεμβατική, εύκολα πραγματοποιήσιμη αν υπάρχει ο κατάλληλος εξοπλισμός και απαιτεί μόνο τη παθητική συνεργασία του ασθενούς, δηλαδή ουσιαστικά μόνο την ήρεμη αναπνοή διαμέσου του επιστομίου της συσκευής.

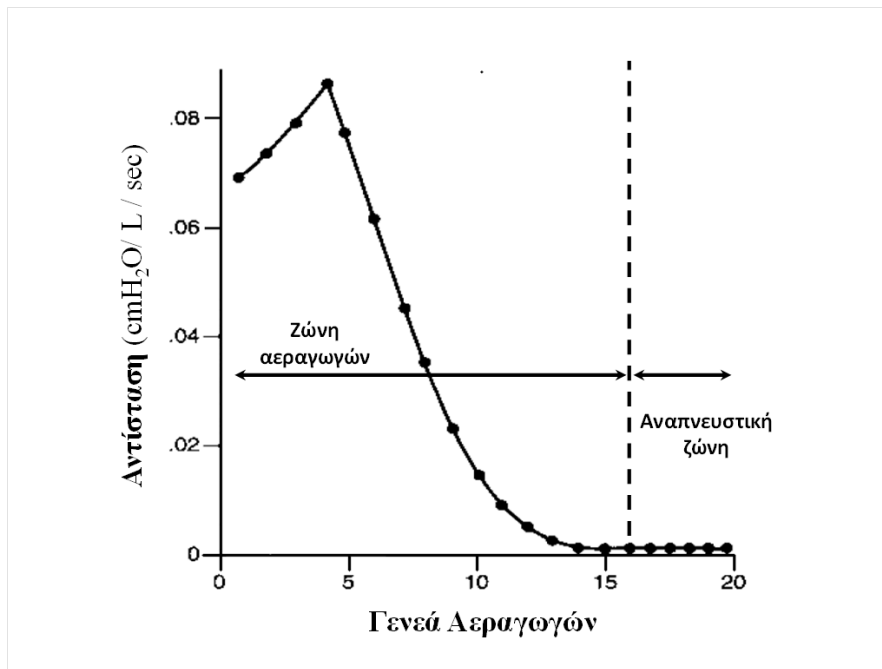
2.1 Φυσιολογία της μηχανικής της τεχνικής IOS

Η μηχανική βάση της ταλαντωσιμετρίας βασίζεται στην παραγωγή εξαναγκασμένων ταλαντώσεων (περιορισμένης έκτασης, διάρκειας 30-40 msec, με συγκεκριμένη ή τυχαία συχνότητα) ή αλλιώς κυμάτων αέρος από μία γεννήτρια παλμών πίεσης. Τα κύματα αυτά διαβιβάζονται διαμέσου του επιστομίου της συσκευής αρχικά στον αέρα που περιέχεται στη στοματική κοιλότητα και ακολούθως συμπιέζουν τη στήλη αέρος που περιέχεται και ορίζεται από τον υποφάρυγγα, το λάρυγγα, την τραχεία, τους μεγάλους και τους μικρούς αεραγωγούς. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται διάταση των ελαστικών συστατικών των ιστών των πνευμόνων. Όταν το μεταδιδόμενο, κατά μήκος των αεραγωγών, κύμα αέρος πάψει να ασκεί πίεση, τότε οι ελαστικοί πνευμονικοί ιστοί επανέρχονται στην αρχική τους ανατομική θέση δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο μια διαφορική πίεση η οποία συμπιέζει εκ νέου τη στήλη αέρος αυτή τη φορά με κατεύθυνση προς τη στοματική κοιλότητα και το επιστόμιο. Οι δημιουργούμενες με αυτόν τον τρόπο τεχνητές μεταβολές ροής και πίεσης συμβάλουν στον υπολογισμό, με τη χρήση περίπλοκων μαθηματικών

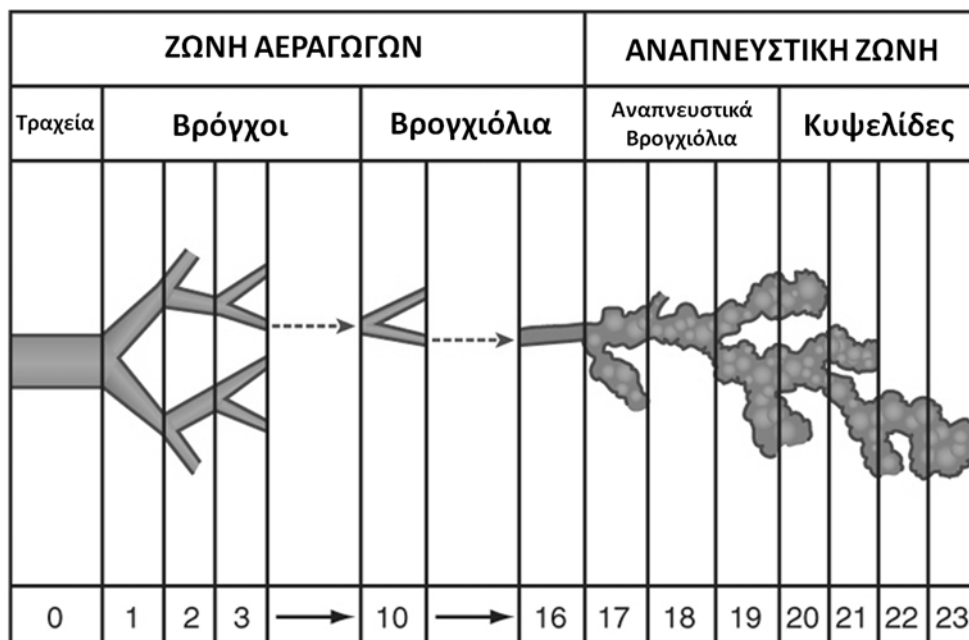
συναρτήσεων, της *εμπέδησης ή σύνθετης αντίστασης* (impedance, **Zrs**) του αναπνευστικού συστήματος (151). Οι δύο συνιστώσες της εμπέδησης είναι:

1. η *αντίσταση ή πραγματική αντίσταση* **Rrs** (resistance) η οποία αποτελεί την ποσοτική έκφραση της ενέργειας που απαιτείται για να διαδοθεί ένα κύμα πίεσης διαμέσου των αεραγωγών. Στο μέγεθος αυτό περιλαμβάνονται οι αντιστάσεις του στοματοφάρυγγα, του λάρυγγα, της τραχείας, των κεντρικών και περιφερικών αεραγωγών, του πνευμονικού παρεγχύματος και του θωρακικού τοιχώματος. Η μέτρηση των αντιστάσεων αυτών είναι εφικτή όταν η παραγωγή και μεταβίβαση του κύματος αέρος πραγματοποιείται στη φάση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), δηλαδή στο σημείο της ισορροπίας των ελαστικών δυνάμεων του θωρακικού τοιχώματος και των ελαστικών δυνάμεων των πνευμόνων¹ (152). Στο μεγαλύτερο μέρος αυτής της μετρούμενης αντίστασης συνεισφέρει κατά κύριο λόγο η ζώνη των αεραγωγών (**Εικόνες 12 και 13**), και
2. η *επαγωγήμη αντίσταση* **Xrs** (reactance) η οποία εννοιολογικά εμπεριέχει:
 - i. τις δυνάμεις που απαιτούνται για να αρχίσει να μετακινείται η στήλη αέρος από την κατάσταση ακινησίας-αδράνειας². Το μέγεθος αυτό εκφράζεται με τον *συντελεστή αδράνειας* (inertance, **I**) που με τη σειρά του εκφράζει την τάση του αναπνευστικού συστήματος να αντιστέκεται στις μεταβολές ροής, και
 - ii. τις δυνάμεις που αντιστοιχούν στις ελαστικές ιδιότητες των περιφερικών πνευμονικών ιστών, μέγεθος το οποίο εκφράζεται με τη *χωρητικότητα* (capacitance, **Ca**), δηλαδή το ποσό της κινητικής ενέργειας που μετατρέπεται και αποθηκεύεται ως δυναμική ενέργεια στα τοιχώματα των αεραγωγών όταν αυτά διατείνονται.

1. Το θωρακικό τοίχωμα τείνει να εκπτυχθεί προς τα άνω και έξω και επομένως τείνει να προκαλέσει αύξηση του όγκου των πνευμόνων. Οι ελαστικές δυνάμεις των πνευμόνων τείνουν να προκαλέσουν
 2. Αδράνεια είναι η χαρακτηριστική ιδιότητα των σωμάτων να αντιστέκονται στην οποιαδήποτε μεταβολή της κινητικής τους κατάστασης.



Εικόνα 12. Εντόπιση της κύριας θέσης της αντίστασης των αεραγωγών (τροποποιημένο από West, John B. *Respiratory Physiology: The Essentials*, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008).



Εικόνα 13. Η ζώνη των αεραγωγών και η αναπνευστική ζώνη. Οι κυψελίδες παρουσιάζονται σε σχετική μεγέθυνση σε σχέση με τους αεραγωγούς της ζώνης αεραγωγών. Οι αριθμοί στο κάτω μέρος της εικόνας αντιστοιχούν στον, κατά προσέγγιση, αριθμό της γενεάς των αεραγωγών από την τραχεία και μέχρι τις κυψελίδες.

Η επαγωγίμη αντίσταση X_{rs} δίδεται από τον τύπο:

$$X_{rs}(f) = \omega \times I - \frac{1}{\omega \times C_a} \text{ όπου } \omega_0 = 2 \times \pi \times f_{res}, \{0 < f < f_{max}\}$$

Τελεολογικά η συγκεκριμένη παράμετρος εκφράζει την ιδιότητα του αναπνευστικού σωλήνα να αποθηκεύει ενέργεια (όπως περιγράφηκε παραπάνω) κυρίως στην περιφέρεια της ζώνης των αεραγωγών (**Εικόνα 13**) και ποσοτικοποιεί τη διαφορική πίεση που παράγεται από την επαναφορά (στη φάση της μη άσκησης πίεσης) των διατεταμένων ελαστικών πνευμονικών συστατικών συνεπεία του τεχνητά παραγομένου κύματος αέρος (153).

Οι παράμετροι αυτοί συσχετίζονται μεταξύ τους με την εξίσωση:

$$Z_{rs} = R_{rs} + j + X_{rs}$$

όπου j ένας φανταστικός αριθμός ο οποίος εκφράζει τη διαφορά φάσης στις σχέσεις όγκου, ροής και επιτάχυνσης (154).

Οι τεχνητοί παλμοί πίεσης ή τα τεχνητά κύματα αέρος που παράγονται με τη χρήση χαμηλών συχνοτήτων (με κύριο εκπρόσωπο τα 5 Hz) έχουν εξαιρετική διεισδυτική ικανότητα και καταλήγουν στην περιφέρεια των πνευμόνων, ενώ αυτά με υψηλή συχνότητα (με κύριο εκπρόσωπο τα 20 Hz) φτάνουν μόνο μέχρι το επίπεδο των κεντρικών αεραγωγών. Αυτό έχει να κάνει με τις φυσικές ιδιότητες, το μέγεθος, το σχήμα και τη σύσταση των ιστών που περιέχονται στη θωρακική κοιλότητα συμπεριλαμβανομένου και του θωρακικού τοιχώματος. Έτσι στην κλινική πράξη, αξιοποιώντας την διαφορετική αυτή διεισδυτική ικανότητα, χρησιμοποιούνται οι υψηλές συχνότητες για την αποτίμηση των αντιστάσεων των κεντρικών αεραγωγών και οι χαμηλές για την αποτίμηση των αντιστάσεων των περιφερικών.

Το παράδειγμα το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επεξηγηματικό ανάλογο της παραπάνω διεισδυτικής ικανότητας είναι η επίπτωση που μπορούν να έχουν οι ήχοι χαμηλής συχνότητας (μπάσα) στο ανθρώπινο σώμα, το οποίο μπορούν να κάνουν κυριολεκτικά να δονείται. Αντιθέτως, οι υψηλές συχνότητες απλά προκαλούν έναν έντονο, διαπεραστικό, λεπτό ήχο ο οποίος είναι ιδιαίτερα ενοχλητικός και μπορεί να προκαλέσει προβλήματα ακοής, αφού λόγω της μικρής

του διεισδυτικής ικανότητας επηρεάζει κυρίως τους τυμπανικούς υμένες στην είσοδο του μέσου αυτιού.

Ο πνεύμονας διαστέλλεται παθητικά στα παραγόμενα από χαμηλές συχνότητες τεχνητά κύματα με αποτέλεσμα η ελαστική διάταση των πνευμονικών ιστών να είναι αμελητέα και κατά συνέπεια η επαγωγίμη αντίσταση να είναι μικρή. Όσο, όμως, αυξάνεται η συχνότητα των παραγομένων κυμάτων, τόσο αυξάνει και το ποσό της ενέργειας που μεταδίδεται διαμέσου του κύματος στο πνευμονικό παρέγχυμα με συνέπεια οι πνευμονικοί ιστοί να περνούν από την κατάσταση της μικρής παθητικής διάτασης, στην ενεργοβόρο διάταση. Αυτό συνεπάγεται μετατροπή της κινητικής ενέργειας σε δυναμική και άρα αύξηση της επαγωγίμης αντίστασης.

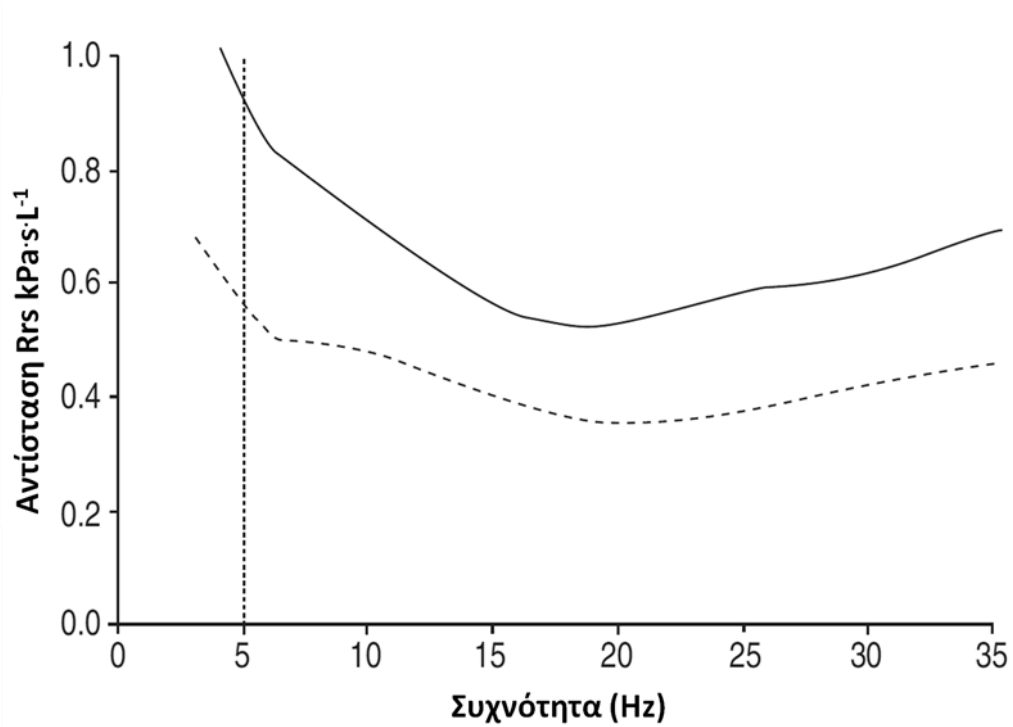
Το παράδειγμα που μπορεί απλοϊκά να εξηγήσει το δυναμικό αυτό φαινόμενο της φυσικής κυματικής, είναι αυτό της προσπάθειας φουσκώματος ενός ξεφούσκωτου μπαλονιού. Αρχικά η είσοδος στο εσωτερικό του μπαλονιού ενός μικρού όγκου αέρος είναι ικανή να φουσκώσει το μπαλόνι δίνοντάς του το σχήμα που αντιστοιχεί στο καλούπι παραγωγής του. Για να επιτευχθεί αυτό δεν χρειάζεται και ιδιαίτερη προσπάθεια. Η μικρή αυτή διαστολή οδηγεί σε αμελητέα διάταση των τοιχωμάτων του μπαλονιού. Υπάρχει όμως μια συγκεκριμένη πίεση αέρος που αν και εφόσον ασκηθεί είναι ικανή να διατείνει τα τοιχώματα του μπαλονιού περαιτέρω, και έτσι αυτό να ξεκινήσει να φουσκώνει. Όσο διατείνονται τα τοιχώματα του μπαλονιού τόσο αυξάνεται και η απαιτούμενη πίεση αέρος, και κατά επέκταση η απαιτούμενη ενέργεια) η οποία απαιτείται για να τα διαταθεί ακόμα περισσότερο. Η συχνότητα άσκησης κυμάτων αέρα η οποία είναι ικανή να οδηγήσει από την μικρή διαστολή, με την μικρή παθητική διάταση, στην έναρξη του φουσκώματος του μπαλονιού ονομάζεται *συχνότητα συντονισμού* (resonant frequency). Συγκεκριμένα για τους πνευμονικούς ιστούς η συχνότητα συντονισμού εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες του θωρακικού κλωβού και του πνευμονιού παρεγχύματος (155).

Για τη μέτρηση της εμπέδησης με τη χρήση της παλμικής ταλαντωσιμετρίας χρησιμοποιούνται κύματα αέρος με μια σειρά συχνοτήτων συνήθως από 5 έως και 20 Hz. Σημειολογικά, η μετρούμενη αντίσταση και η επαγωγίμη αντίσταση, για παράδειγμα, στη συχνότητα των 5 Hz, συμβολίζονται με R5 ή R5Hz και X5 ή X5Hz αντίστοιχα.

Όπως ειπώθηκε οι εξαναγκασμένες ταλαντώσεις με μικρότερες συχνότητες, όπως αυτές των 5 Hz, γενικά καταλήγουν στην περιφέρεια των πνευμόνων παρέχοντας πληροφορίες για το μέγεθος της αντίστασης σχεδόν του συνόλου της ζώνης των αεραγωγών. Κατά συνέπεια τόσο η κεντρική όσο και η περιφερική απόφραξη συνεπάγονται αύξηση της R5 και της X5. Αντιθέτως, οι εξαναγκασμένες ταλαντώσεις με υψηλή συχνότητα, με κύριο εκπρόσωπο τα 20 Hz, φτάνουν μόνο μέχρι το επίπεδο των κεντρικών αεραγωγών όπου και οι μετρούμενες αντιστάσεις είναι αναλογικά μικρότερες (παράδειγμα **Εικόνας 14**). Κατά συνέπεια μόνο μια κεντρική απόφραξη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της R20. Αν υπάρχει μόνο περιφερική απόφραξη, τότε είναι αναμενόμενη μια μεγαλύτερη αύξηση της R5 από ότι της R20. Αυτό αναφέρεται ως *μεταβολή εξαρτώμενη από τη συχνότητα* (frequency-dependent change) και στην περίπτωση αυτή η αντίσταση συνήθως μετριέται ως η διαφορά R5 – R20. Αντιθέτως, μια κεντρική απόφραξη αντικατοπτρίζεται με ανάλογη αύξηση των R5 και R20 και αναφέρεται ως *μεταβολή ανεξάρτητη από τη συχνότητα* (frequency-independent change).

Τα μικρότερα παιδιά γενικά παρουσιάζουν μεγαλύτερες πνευμονικές αντιστάσεις από ό,τι τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες, με συνέπεια η αντίσταση των αεραγωγών να είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία, ιδιαίτερα στις χαμηλότερες συχνότητες (156). Αντιθέτως, στα μεγαλύτερα παιδιά και στους ενήλικες η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η επιφάνεια του σώματος δεν φαίνεται να συσχετίζονται σημαντικά με τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς των μετρούμενων ταλαντωσιμετρικών πνευμονικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων και των μετρούμενων πνευμονικών αντιστάσεων (157, 158). Στα παιδιά ηλικίας 2-11 ετών η κύρια συσχετιζόμενη, ανεξάρτητη μεταβλητή είναι το ύψος ενώ μικρό ρόλο παίζει και το βάρος (159).

Μια άλλη παράμετρος η οποία εκτιμάται κατά τη χρήση των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων είναι η *συνάφεια* (coherence, γ^2). Αποτελεί το μέτρο ποσοτικοποίησης της σχέσης μεταξύ της ροής και της πίεσης του αναπνεομένου αέρα και ουσιαστικά θεωρείται ότι αντανakλά την αξιοπιστία της εκάστοτε ταλαντωσιμετρικής προσπάθειας. Λαμβάνει τιμές από 0 έως 1. Εάν υπάρχει αναντιστοιχία μεταξύ της ροής του αέρα στους πνεύμονες και της πίεσης που αντιστοιχεί στα παραγόμενα



Εικόνα 14. Κλασσικό γράφημα απεικόνισης της αντίστασης $Rrs(f)$ ως συνάρτησης της ταλαντωσιμετρικής συχνότητας σε ένα 6χρονο παιδί με βρογχικό άσθμα. Η κατακόρυφη γραμμή αντιστοιχεί στα 5 Hz, τη χαμηλότερη συχνότητα που συνήθως χρησιμοποιείται στην παλμική ταλαντωσιμετρία.

—: προ και - -:μετά βρογχοδιαστολή

κύματα αέρα στα πλαίσια μιας, συγκεκριμένου πλάτους, εξαναγκασμένης ταλάντωσης, η συνάφεια είναι χαμηλή. Στο παράδειγμα της κλασσικής δοκιμασίας που διαρκεί για 30 δευτερόλεπτα (τα οποία δίνουν περί τις 120 καταγραφές), μια αποδεκτή συνάφεια είναι αυτή με τιμή >0.6 για τη συχνότητα των 5 Hz ή >0.8 για τη συχνότητα των 10 Hz (150, 157). Ωστόσο, δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή τιμή συνάφειας για μετρήσεις που αφορούν παιδιά προσχολικής ηλικίας (153). Μικρές τιμές συνάφειας συνήθως προκύπτουν:

1. όταν ο ασθενής δεν αναπνέει ήρεμα ή γενικά δεν είναι χαλαρός/η κατά τη διαδικασία οπότε και είναι δυνατόν να παρατηρηθεί εργώδης αναπνοή, επιπόλαιες ρηχές ή ακανόνιστες αναπνοές ή και υπεραερισμός,
2. όταν υπάρχει διαρροή από κακή χρήση του επιστομίου ή του ρινικού πιέστρου,

3. όταν πραγματοποιείται λανθασμένη υποστήριξη των παρειών,
4. όταν προκύψει γλωττιδική σύγκλιση (π.χ. προσπάθεια φώνησης ή άρθρωσης, ή το προσωρινό κλείσιμο των αεραγωγών με το κλείσιμο της γλωττίδας),
5. στην κατάποση,
6. στον βήχα, και
7. όταν η γλώσσα εμποδίζει την ομαλή ροή του αέρα διαμέσου του επιστομίου.

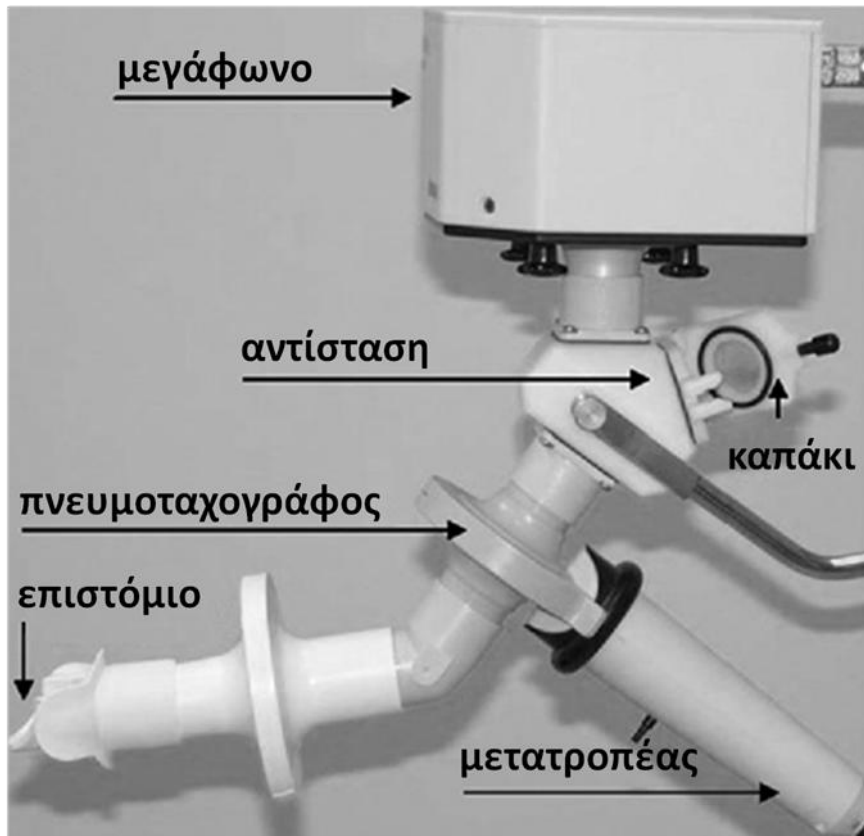
Η συσκευή IOS υπολογίζει μεταξύ άλλων και τον *συντελεστή μεταβλητότητας* (Coefficient of Variation, **CV**), ο οποίος αποτιμά τις διακυμάνσεις που παρατηρούνται μεταξύ των διαδοχικών ταλαντωσιμετρικών προσπαθειών και χρησιμεύει ως δείκτης επαναληψιμότητας. Σε γενικές γραμμές τιμές συνάφειας $\gamma^2 \geq 0.95$ εμφανίζουν $CV\% < 10\%$ (160). Σύμφωνα με μελέτες σε παιδιά, οι αναμενόμενες τιμές ημερήσιας διακύμανσης CV υπολογίζονται στο 16% ενώ η εβδομαδιαία διακύμανση ελάχιστα πιο πάνω, στο 17% (161). Ουσιαστικά τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αποδεικνύουν ότι οι μετρήσεις στις ηλικίες αυτές είναι αξιόπιστες αφού είναι επαναλήψιμες. Στην περίπτωση που αποτιμάται η αναπνευστική λειτουργία προ και μετά τη χρήση βρογχοδιασταλτικού θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι οι μετά βρογχοδιαστολή τιμές CV αναμένονται τουλάχιστον διπλάσιες από τις αντίστοιχες προ βρογχοδιαστολής (161).

Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαίνεται να παίζει διαγνωστικό ρόλο στη αποτίμηση της απόφραξης και στη ταλαντωσιμετρία. Μετρήσεις σε παιδιά προ και μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού έδειξαν ότι μειώσεις των R5 κατά 20% με 40%, ή μειώσεις των R10 κατά 15% με 30% υποδηλώνουν αναστρέψιμη απόφραξη (150, 153), ενώ στους ενήλικες σε ανάλογα συμπεράσματα οδηγεί η μεταβολή της επαγωγίμης αντίστασης κατά 40% με 50% (152).

2.2 Η συσκευή παλμικής ταλαντωσιμετρίας

Η συσκευή της παλμικής ταλαντωσιμετρίας με τη χρήση της οποίας πραγματοποιούνται όλες οι σχετικές μετρήσεις και καταγραφές αποτελείται από:

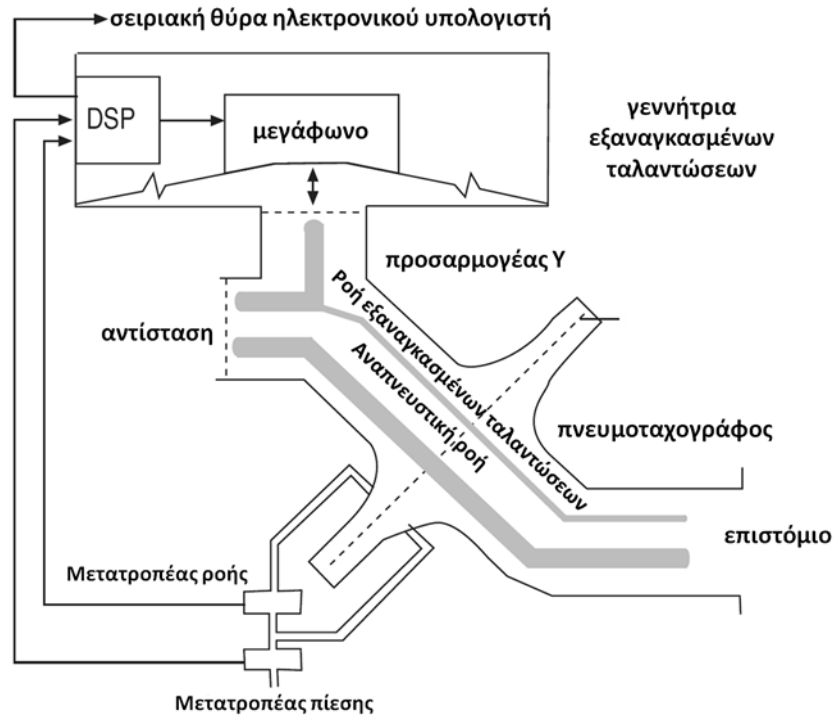
1. μια κεφαλή μέτρησης,



Εικόνα 15. Επιμέρους χαρακτηριστικά της συσκευής IOS.

2. ένα σύστημα γνωστής αντίστασης (resistor),
3. έναν πνευμοταχογράφο,
4. έναν ηλεκτρονικό μετατροπέα (transducer) ροής και έναν πίεσης, και
5. έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή (Εικόνα 4).

Η κεφαλή μέτρησης, συνδέεται με το βραχίονα ενός προσαρμογέα τύπου Υ (Εικόνες 15 και 16) και περιλαμβάνει ένα μεγάφωνο το οποίο παράγει τις εξαναγκασμένες ταλαντώσεις και κατ' επέκταση κύματα αέρος με συγκεκριμένη, γνωστή πίεση. Στο χαμηλότερο βραχίονα του προσαρμογέα Υ είναι συνδεδεμένος ένας πνευμοταχογράφος ο οποίος έχει αισθητήρες και καταγράφει τις πιέσεις και τις αντίστοιχες ροές αέρα. Η ήρεμη αναπνοή επιτελείται από οπές παράλληλες με το μεγάφωνο, στον κύριο σωλήνα, που παρουσιάζει μικρή αλλά γνωστή εμπέδηση



Εικόνα 16. Διαγραμματική απεικόνιση της συσκευής IOS. Το μεγάφωνο στο πάνω μέρος συνδέεται με έναν μετατροπέα τύπου Υ στον ένα από τους δύο άνω βραχίονες αυτού, με μία αντίσταση στο δεύτερο άνω βραχίονα και έναν πνευμοταχογράφο στον κάτω βραχίονά του. Το επιστόμιο συνδέεται με το ανοιχτό άκρο του πνευμοταχογράφου. Η οδός διέλευσης των παραγομένων εξαναγκασμένων ταλαντώσεων – κυμάτων αέρος απεικονίζεται με τη λεπτή γκρι γραμμή ενώ η οδός διέλευσης της ροής αέρος της ήρεμης αναπνοής, διαμέσου του επιστομίου με την παχύτερη γκρι γραμμή (DSP: Digital Signal Processing, ψηφιακή επεξεργασία σήματος).

(Εικόνα 17). Οι μετατροπείς ροής και πίεσεως που συνδέονται απευθείας με τον πνευμοταχογράφο μετρούν τη συνολική πίεση και ροή, την πίεση και τη ροή συνεπεία της ήρεμης αναπνοής, καθώς και την προκαλούμενη από τις εξαναγκασμένες ταλαντώσεις πίεση και ροή. Οι μετατροπείς αυτοί μετατρέπουν τα μηχανικά σήματα σε ηλεκτρικά τα οποία τελικά λαμβάνονται και επεξεργάζονται από κατάλληλο λογισμικό ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή. Ο πνευμοταχογράφος έχει χαμηλή εμπέδηση και κανονικά δεν πρέπει να επηρεάζεται από δονήσεις.

Ο αισθητήρας πίεσης είναι γενικά πολύ ευαίσθητος και πρέπει να ρυθμίζεται και να βαθμονομείται (calibrated) ανά τακτά χρονικά διαστήματα με την εκροή

συγκεκριμένου όγκου αέρος (συνήθως 3 λίτρα) σε διαφορετικούς ρυθμούς εκροής, με συγκεκριμένη αντίστασης αναφοράς ($2 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}$) ώστε οι μετρήσεις να είναι αξιόπιστες.

Κατά την πραγματοποίηση της ταλαντωσιμετρικής προσπάθειας, ο/η εξεταζόμενος/η πρέπει πρώτα να εξοικειωθεί με την τεχνική (στάση κορμού, σωστή σύγκλιση χειλέων-επιστομίου για αποφυγή διαρροών αέρα, χρήση ρινικού πιέστρου, υποστήριξη παρειών, ήρεμη αναπνοή) (162). Ακολούθως, καλείται να αναπνεύσει ήρεμα διαμέσου του επιστομίου με το κεφάλι να συγκρατείται σε μια ουδέτερη θέση ή σε ελαφριά έκταση προς τα επάνω, αποφεύγοντας την προς τα εμπρός κάμψη (**Εικόνα 17**) (161, 163). Η δοκιμασία μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε όρθια στάση είτε σε καθιστή με τα κάτω άκρα να σχηματίζουν τουλάχιστον ορθή γωνία με τον υπόλοιπο κορμό προς αποφυγή συμπίεσης των κοιλιακών μυών, που τελικά μπορεί να επηρεάσει τους στατικούς και τους πνευμονικούς όγκους και κατ' επέκταση τις μετρήσεις.

Αν η καταγραφή γίνει απλά, μόνο με την πραγματοποίηση ήρεμων αναπνοών διαμέσου του στόματος-επιστομίου συσκευής, ένα μέρος της μηχανικής ενέργειας της εξαναγκαζόμενης ταλάντωσης, που μεταφράζεται σε κύμα αέρος, χάνεται με τις ταλαντώσεις των παρειών και τελικά δε φτάνει στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Οι απώλειες αυτές γίνονται εντονότερες όσο αυξάνεται η συχνότητα των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων. Το σφάλμα αυτό ονομάζεται *βραχυκύκλωμα του ανωτέρου αεραγωγού* (upper airway shunt). Αποτέλεσμα του σφάλματος αυτού είναι η ψευδής εξάρτηση της αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος από τη συχνότητα των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων [μεταβολή της επαγωγίμης αντίστασης X_{rs} και αύξηση της συχνότητα συντονισμού (resonant frequency) με τη χρήση υψηλότερων συχνοτήτων]. Για να μειωθούν οι απώλειες αυτές απαιτείται απλά κατά τη διάρκεια των μετρήσεων οι παρειές να υποστηρίζονται στεγανά με την τοποθέτηση σε αυτές είτε των χειρών του εξεταζόμενου, είτε κάποιου παρευρισκομένου (**Εικόνα 17**). Η απλή αυτή τεχνική μειώνει κατά πολύ τις απώλειες και δίνει αξιόπιστα, επαναλήψιμα αποτελέσματα (164).

Κατά την διάρκεια της τεχνικής και της καταγραφής πρέπει να αποφεύγονται όλες εκείνες οι συνθήκες που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν μικρή συνάφεια γ^2



Εικόνα 17. Ασθενής 4 ετών πραγματοποιεί μια ταλαντωσμετρική προσπάθεια με τη χρήση ρινικού πιέστρου και την υποστήριξη των παρειών της από τη μητέρα της.

όπως οι επιπόλαιες ρηχές ή ακανόνιστες αναπνοές, ο υπεραερισμός, η διαρροή από κακή χρήση του επιστομίου ή του ρινικού πιέστρου και η λανθασμένη υποστήριξη των παρειών. Ο/Η εξεταζόμενος πρέπει να αναπνέει ήρεμα, να είναι χαλαρός/η, να μη βήχει, να μην προσπαθήσει να μιλήσει κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, να μην καταπίνει και να μη φράζει μερικώς ή ολικώς το επιστόμιο με τα χείλη ή τη γλώσσα καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειας. Τα χείλη πρέπει να κλείνουν αεροστεγώς γύρω από το επιστόμιο και η γλώσσα πρέπει να τοποθετείται στο κάτω μέρος του επιστομίου. Για λόγους υγιεινής και για την αποφυγή λοιμώξεων, μεταξύ του επιστομίου και του πνευμοταχογράφου τοποθετείται ειδικό φίλτρο, γνωστής αντίστασης. Τόσο αυτή η αντίσταση όσο και οι αντιστάσεις των λοιπών τμημάτων της συσκευής IOS λαμβάνονται υπ' όψιν στο τελικό υπολογισμό των μετρούμενων παραμέτρων.

Οι μετρήσεις ξεκινούν με μια σύντομη περίοδο καταγραφής, διάρκειας λίγων δευτερολέπτων για να επιβεβαιωθεί η συμμόρφωση του εξεταζομένου σύμφωνα με τις επιταγές της τεχνικής. Ακολούθως, διενεργούνται συνήθως τρεις έως πέντε μετρήσεις διάρκειας 30 δευτερολέπτων η κάθε μία. Κατά τη διάρκεια έκαστης μέτρησης παράγονται περί τις 120 εξαναγκασμένες ταλαντώσεις, από τις οποίες οι μέσες τιμές της επαγωγίμης αντίστασης **Xrs** και της αντίστασης **Rrs** υπολογίζονται σε συχνότητες από 5 έως 20 Hz.

Ο συντελεστής διακύμανσης σε κάθε συχνότητα αποτελεί μέτρο της επαναληψιμότητας, ενώ η ακρίβεια των αποτελεσμάτων δύναται να αξιολογηθεί με αυτοματοποιημένη στατιστική ανάλυση (coherence function). Μια προσπάθεια θεωρείται τεχνικά σωστή όταν έχουν εκπληρωθεί τα προαναφερθέντα κριτήρια και η συνάφεια έχει μια αποδεκτή τιμή. Αν η τιμές συναφείας είναι χαμηλές ή παρατηρηθεί βήχας, κατάποση, φώνηση ή διαταραχές του ρυθμού της αναπνοής σε οποιαδήποτε φάση από τα 30 δευτερόλεπτα της προσπάθειας, τότε η προσπάθεια απορρίπτεται. Ο μέσος όρος των τριών έως πέντε μετρήσεων λαμβάνεται, αναλύεται και εμφανίζεται γραφικά. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφρακτικής νόσου, ο ίδιος αριθμός μετρήσεων μπορεί να πραγματοποιηθεί πριν και μετά τη χορήγηση ενός βρογχοδιασταλτικού.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλά παιδιά προσχολικής ηλικίας εμφανίζουν επεισόδια με εκπνευστικό συριγμό (wheezing) βήχα ή και δύσπνοια τις περισσότερες φορές ως συνέπεια ιογενών λοιμώξεων του ανωτέρου ή και του κατωτέρου αναπνευστικού (28, 39, 110, 165). Η επιστημονική κοινότητα ακόμα δεν έχει καταλήξει αν και κατά πόσον η συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα φαινοτυπικά έχει όλα τα χαρακτηριστικά, εκείνα, γνωρίσματα που απαιτούνται ώστε να ονομαστεί βρογχικό άσθμα και, κατά συνέπεια, να μπορεί να ταξινομηθεί μεταξύ της ευρύτερης νοσολογικής οντότητας του παιδιατρικού βρογχικού άσθματος (16, 25). Η δυσκολία στην αποτίμηση και καταγραφή αντικειμενικών μετρήσεων/παραμέτρων, όπως για παράδειγμα αυτές των αναπνευστικών λειτουργιών, έγκειται κυρίως στην αίσθηση ότι οι μικρές αυτές ηλικίες αδυνατούν στο σύνολό τους να πραγματοποιήσουν τεχνικά αποδεκτές λειτουργικές αναπνευστικές δοκιμασίες ή άλλες μετρήσεις, λόγω της πλημμελούς συνεργασίας τους (153). Αυτός είναι και ο λόγος που οι εξάρσεις τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζεται εμπειρικά με αξιοποίηση κυρίως του ιστορικού και των περιγραφομένων συμπτωμάτων (25).

Ως άσθμα ορίζεται μια σύνθετη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα συμπτώματα όπως ο βήχας και η δύσπνοια, οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας με κύριο χαρακτηριστικό την σε άλλοτε άλλο βαθμό αντιστρέψιμη στένωση και απόφραξη των αεραγωγών, η βρογχική υπεραντιδραστικότητα και η φλεγμονή των αεραγωγών (20, 166, 167). Η έλλειψη κατάλληλων μελετών και σχετικών ενδείξεων που να αποδεικνύουν το σύνολο των παραπάνω χαρακτηριστικών στα παιδιά προσχολικής ηλικίας εξηγούν γιατί ο όρος “άσθμα” πολύ συχνά αποφεύγεται και αντί αυτού χρησιμοποιούνται ποικίλες άλλες ορολογίες και εναλλακτικοί ορισμοί όπως “ασθματική βρογχίτιδα” και “επεισόδια συριγμού” ή στην αγγλοσαξωνική βιβλιογραφία “wheezing illness”, “wheezing disorder” ή “episodic wheeze” (16). Όμως ακόμα και μερικοί από τους βασικούς υπέρμαχους της εν λόγω λογικής εμφανίζονται διστακτικοί να αποκλείσουν πλήρως το ενδεχόμενο τα επεισόδια συριγμού της προσχολικής ηλικίας να είναι πραγματικά ασθματικά επεισόδια (17, 18).

Η δυσκολία συνεργασίας αλλά και λόγοι ηθικής δεοντολογίας εξηγούν γιατί είναι πολύ δύσκολο να μελετηθούν ενδελεχώς τόσο η αναπνευστική λειτουργία όσο και κυρίως η φλεγμονή των αεραγωγών στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των επεισοδίων οπότε και η όποια προσπάθεια συνεργασίας γίνεται ακόμα πιο δύσκολη (168-170).

Η μέτρηση της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου (Fractional concentration of Exhaled Nitric Oxide, FE_{NO}) αποτελεί ίσως τον μόνο αποδεκτό μη παρεμβατικό δείκτη αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών. Αυτός είναι και ο κύριος λόγος που έγιναν πολλές προσπάθειες χρήσης της FE_{NO} ως εμμέσου δείκτη φλεγμονής στην συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (171) καθώς επίσης και προσπάθειες να διακριθούν ενδεχόμενες υποκατηγορίες/υποομάδες ή και φαινότυποι μεταξύ των επεισοδίων συριγμού και γενικότερα των επεισοδίων με αναπνευστικά συμπτώματα που ομοιάζουν με αυτά του βρογχικού άσθματος (172). Στα πλαίσια αυτά έγινε και προσπάθεια αποτίμησης της FE_{NO} ως πιθανού προγνωστικού δείκτη και ως κριτηρίου βαρύτητας ή παροδικότητας του άσθματος προκειμένου να υπάρξει περαιτέρω υποδιαίρεσή του σε περισσότερους φαινοτύπους. Όλες αυτές οι μελέτες ήταν συγχρονικές, (cross-sectional) αν και είναι γνωστό ότι η FE_{NO} μπορεί να επηρεαστεί από διάφορες δυναμικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα μια εν εξελίξει ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού ή απλά μια πρόσφατη λοίμωξη σε αποδρομή, ενώ ταυτόχρονα παραμένει άγνωστο το χρονικό διάστημα για το οποίο μπορεί να παραμείνει επηρεασμένη η τιμή αυτή (105, 109). Επιπροσθέτως, η χρήση κορτικοστεροειδών, είτε σε εισπνεόμενη μορφή είτε σε συστηματική χορήγηση, μειώνει, σε άλλοτε άλλο, δοσοεξαρτώμενο βαθμό τις τιμές της FE_{NO} , καθιστώντας ακόμα πιο δύσκολη την τελική αποτίμηση της ορθότητας των μετρήσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια αγωγή. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί η δυσκολία εύρεσης ασθενών που απέχουν για ικανό χρονικό διάστημα από τη χρήση στεροειδών (steroid naïve patients), ώστε οι μετρήσεις της FE_{NO} να θεωρούνται απολύτως αξιόπιστες.

Το pH του EBC ασθενών με βρογχικό άσθμα μειώνεται στην οξεία φάση μιας ασθματικής κρίσης σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Φαίνεται ότι το pH των αεραγωγών αποτελεί σημαντική παράμετρο για τον καθορισμό της φλεγμονής των αεραγωγών και παίζει πιθανώς σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος. Επιπροσθέτως το pH φαίνεται να αντανακλά τον έλεγχο του άσθματος και όχι τη

βαρύτητα, και άρα ως δείκτης δεν είναι ικανός να διαχωρίσει τους υγιείς εξεταζομένους από τους ασθματικούς με ελεγχόμενο άσθμα (146). Οι παρατηρήσεις αυτές δεν έχουν ακόμα αναζητηθεί κατά τη διάρκεια της εξέλιξης ενός επεισοδίου συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας ώστε να αποτιμηθεί η σημασία αλλά και η ενδεχόμενη διαγνωστική αξία του pH του EBC.

Η σπιρομέτρηση αποτελεί τον πιο διαδεδομένο τρόπο διαγνωστικής προσέγγισης του άσθματος. Αν και σχετικά δύσκολη, η σπιρομέτρηση φαίνεται τελικά να είναι εφικτή στην προσχολική ηλικία (173). Συγκεκριμένα για τις ηλικίες αυτές έχουν θεσπιστεί συγκεκριμένα κριτήρια με τα οποία μια σπιρομετρική προσπάθεια χαρακτηρίζεται ως τεχνικά αποδεκτή, ώστε να μπορεί να είναι επαναλήψιμη και άρα συγκρίσιμη είτε μεταξύ διαφορετικών παιδιών είτε στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (153). Τα κριτήρια αυτά βασίζονται στη φυσιολογία του πνεύμονα αυτής της ηλικιακή ομάδας, στη δυναμική μιας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας και στο γεγονός ότι οι χειρισμοί μέτρησης και καταγραφής του μέγιστου εκπνευστικού όγκου και της μέγιστη εκπνευστικής ροής (maximal expiratory flow/volume maneuvers, MEFV) εξαρτώνται από την προσπάθεια αυτή καθεαυτή (153). Όμως ακόμα και με τα συγκεκριμένα κριτήρια δεν είναι βέβαιο αν ένα παιδί προσχολικής ηλικίας μπορεί να εκτελέσει σωστά ένα χειρισμό MEFV κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού. Επιπροσθέτως, δεν είναι γνωστό κατά πόσον και σε ποιο βαθμό οι παράμετροι, που μετρώνται με τη σπιρομέτρηση, διακυμαίνονται κατά τη διάρκεια ενός τέτοιου επεισοδίου και ποια θα μπορούσε να είναι η ενδεχόμενη χρησιμότητά τους, για παράδειγμα η διαγνωστική τους αξία. Παρόμοια ερωτήματα υπάρχουν και για τη χρήση και τη διαγνωστική αξία της παλμικής ταλαντωσιμετρίας.

Κατά καιρούς έχουν υπάρξει προσπάθειες συσχέτισης των σπιρομετρικών παραμέτρων τόσο με τους δείκτες της μετρούμενης αμέσως ή εμμέσως πνευμονικής φλεγμονής όσο και με τα συμπτώματα. Αντίστοιχες μελέτες λείπουν στα παιδιά προσχολικής ηλικίας ή υπάρχουν λίγες μελέτες που έχουν προσεγγίσει το θέμα αποσπασματικά, δίνοντας ασαφή αποτελέσματα, ή με μεθοδολογία που επιδέχεται κριτικής (174-176). Σε κάθε περίπτωση όμως κανένας δεν έχει προσπαθήσει να μελετήσει όλες αυτές τις παραμέτρους προοπτικά, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις τόσο εκτός ενός επεισοδίου συριγμού όσο, κατά κύριο λόγο, κατά τη διάρκεια του

επεισοδίου συριγμού, ώστε να ληφθούν μετρήσεις και να καταγραφεί η όποια διακύμανση όλων αυτών των παραμέτρων.

Στόχοι της παρούσας μελέτης είναι οι:

1. αποτίμηση της δυνατότητας μέτρησης της FE_{NO} με τη χρήση της ελεγχόμενης μεθόδου άμεσης μέτρησης μονήρους εκπνοής (single breath on-line),
2. αποτίμηση του ελαχίστου χρόνου που δύναται να διαρκέσει μια σπυρομετρική μέγιστη εκπνευστική προσπάθεια εκτός επεισοδίων και κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού, προ και μετά βρογχοδιαστολής,
3. αποτίμηση της δυνατότητας πραγματοποίησης των παραπάνω εξετάσεων κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού ακόμα και στη φάση των έντονων συμπτωμάτων,
4. η αναζήτηση της διαγνωστικής αξίας της FE_{NO} εκτός επεισοδίων και κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού,
5. η αναζήτηση της διαγνωστικής αξίας του pH της EBC εκτός επεισοδίων και κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού,
6. συσχέτιση των τιμών των διαφόρων παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας (σπυρομέτρηση, παλμική ταλαντωσιμετρία) και των δεικτών φλεγμονής (FE_{NO} , pH του EBC) πριν και κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού, καθώς και η συσχέτιση, μεταξύ τους και με τη συνυπάρχουσα κλινική συμπτωματολογία
7. ο ρόλος τη ατοπίας στην κατά περίπτωση διαμόρφωση των τιμών των δεικτών φλεγμονής και αναπνευστικής λειτουργίας και η συσχέτιση μεταξύ όλων αυτών των παραμέτρων.

B. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Ασθενείς υπό μελέτη δείγματος

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν παιδιά (*κριτήρια ένταξης*):

1. προσχολικής ηλικίας από 4 μέχρι 6 ετών προερχόμενα από ασθενείς που:
 - i. είτε προσήλθαν για τακτική εξέταση στο εξωτερικό ιατρείο της Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της 2^{ης} Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Παίδων «Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού»,
 - ii. είτε προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του παραπάνω Νοσοκομείου,
 - iii. είτε παραπέμφθηκαν προς αξιολόγηση και θεραπεία από άλλες κλινικές του ιδίου ή/και άλλων νοσηλευτικών ιδρυμάτων,
2. με ιατρική διάγνωση:
 - i. είτε διαλείπον (177), επαγόμενο από αναπνευστικούς ιούς άσθμα σύμφωνα με την ομοφωνία της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (25),
 - ii. είτε με επεισόδια συριγμού συνεπεία ιογενών λοιμώξεων αναπνευστικού (“episodic viral wheeze”) σύμφωνα με τον ορισμό της Ομάδας Εργασίας της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (16),
3. με τουλάχιστον ένα ήπιο επεισόδιο συριγμού κατά τους τελευταίους 12 μήνες χωρίς προηγούμενη ανάγκη για εισαγωγή σε νοσοκομείο,
4. με βήχα και τουλάχιστον ένα από τα επόμενα:
 - i. θορυβώδη αναπνοή (πχ συριγμό, “βράσιμο” στο στήθος),
 - ii. δύσπνοια ή αναπνευστική δυσχέρεια με ταχύπνοια ή/και επιπόλαιη αναπνοή,
 - iii. ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη είτε από εισπνεόμενους β-αγωνιστές ή/και αντιχολινεργικά ή/και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή/και μοντελουκάστη (Singulair®). Στην περίπτωση

που οι ασθενείς λάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή μοντελουκάστη σε τακτική ή περιστασιακή βάση, υπήρχε δυνατότητα εισαγωγής τους στη μελέτη μετά από αποχή για τουλάχιστον 14 εβδομάδες από την εν λόγω αγωγή (wash-out period),

5. με δυνατότητα πραγματοποίησης βίαιης εκπνευστικής προσπάθειας τουλάχιστον για μισό δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Time, FET $\geq$ 0.5sec),
6. με δυνατότητα πραγματοποίησης τεχνικά αποδεχτής προσπάθειας μέτρησης FE_{NO} με τη χρήση της ελεγχόμενης μεθόδου άμεσης μέτρησης μονήρους εκπνοής (online τεχνική),
7. με δυνατότητα συνεργασίας για την πραγματοποίηση τεχνικά αποδεχτής προσπάθειας ταλαντωσιμετρίας, και
8. με δυνατότητα συνεργασίας για την συλλογή EBC.

Τα παιδιά δεν έπρεπε (κριτήρια αποκλεισμού):

1. να είναι πρόωρα (χρονική διάρκεια κύηση <36 εβδομάδες),
2. να έχουν ιστορικό πνευμονίας, φυματίωσης ή διάμεσης πνευμονοπάθειας,
3. να έχουν χρειαστεί νοσηλεία λόγω μικροβιακής λοίμωξης αναπνευστικού ή μέτριου/σοβαρού επεισοδίου συριγμού,
4. να έχουν χρειαστεί στο παρελθόν τεχνητή υποστήριξη της αναπνοής τους,
5. να έχουν σοβαρές γνωστές ανατομικές διαταραχές του προσωπικού κρανίου και του θωρακικού κλωβού, και
6. να νοσούν από πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών ή κυστική ίνωση ή να φέρουν ανοσολογικά ελλείμματα.

Η διενέργεια της παρούσας μελέτης έγινε έπειτα από την έγκριση που ελήφθη από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών «Παναγιώτη & Αглаΐας Κυριακού».

2. Καταγραφή συμπτωμάτων, λαμβανομένων φαρμάκων και μέγιστης εκπνευστικής ροής

Οι γονείς ή οι κηδεμόνες των ασθενών της μελέτης κατέγραφαν και βαθμολογούσαν σε καθημερινή βάση σε έντυπες καρτέλες, τα εξής συμπτώματα και σημεία που ενδεχομένως παρουσίαζαν τα παιδιά τους:

1. Συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό:
 - i. ρινική συμφόρηση,
 - ii. ρινική καταρροή,
 - iii. κνησμός στη μύτη,
 - iv. πταρμοί,
 - v. κνησμός στα μάτια ή δακρύρροια, και
 - vi. βράγχος φωνής.
2. Συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό:
 - i. βήχας κατά την ημέρα,
 - ii. βήχας κατά τη νύχτα,
 - iii. θορυβώδης (συριγμός) αναπνοή την ημέρα,
 - iv. θορυβώδης (συριγμός) αναπνοή τη νύχτα και
 - v. δυσκολία στην αναπνοή – δύσπνοια.
3. Γενικά συμπτώματα και παρατηρήσεις:
 - i. νυχτερινές αφυπνίσεις,
 - ii. πυρετός,
 - iii. φαρυγγοδυνία,
 - iv. βήχας στο παιχνίδι,
 - v. διάθεση για παιχνίδι,
 - vi. ανάγκη επικοινωνίας με το ιατρό της μελέτης και
 - vii. αν το παιδί πήγε σχολείο ή όχι λόγω του σχετικού, με τη μελέτη, προβλήματος.

Επιπλέον, υπήρχε καταγραφή των φαρμάκων που λάμβανε το κάθε παιδί καθώς και της PEF το πρωί και το βράδυ. Οι έντυπες καρτέλες συμπτωμάτων (Παράρτημα Α) χορηγούνταν στους γονείς και κηδεμόνες με την ένταξή τους στη

μελέτη και με την οδηγία να συμπληρώνονται μια φορά το πρωί και μια φορά το βράδυ, παράλληλα με την πρωινή και βραδινή μέτρηση και καταγραφή της PEF.

Η βαθμολόγηση των συμπτωμάτων πραγματοποιήθηκε κατόπιν μερικής τροποποίησης της προτεινόμενης από τους Johnston et al (28), με κλίμακα από 0 έως 4 (0: καθόλου, 1: λίγο, 2: μέτρια, 3: αρκετά, 4: συνεχώς, ή 0: ποτέ, 1: σπάνια, 2: συχνά, 3: πολύ συχνά, 4: συνεχώς). Η βαθμολογία από το ανώτερο αναπνευστικό κυμαινόταν από 0 έως 20.

Οι γονείς ή οι κηδεμόνες επικοινωνούσαν με τον ιατρό της μελέτης εντός 48 ωρών από τη στιγμή που το παιδί τους ξεκινούσε να έχει συριγμό και:

1. τουλάχιστον ακόμα ένα σύμπτωμα από το κατώτερο αναπνευστικό συμπεριλαμβανομένης και της δυσκολίας στην αναπνοή ανεξαρτήτου βαρύτητας (βαθμολογία ≥ 1) ή
2. έστω και μία βραδινή αφύπνιση.

Η καταμέτρηση της PEF γινόταν το πρωί και το βράδυ με τη χρήση του ηλεκτρονικού ροομέτρου PiKo-1[®] (nSpire Health, Inc, Longmont, CO, USA) το οποίο επιπλέον της τιμής της PEF καταγράφει την ώρα και την ημερομηνία που πραγματοποιήθηκε η εν λόγω μέτρηση. Ο κάθε ασθενής πραγματοποιούσε τρεις διαδοχικές προσπάθειες το πρωί και τρεις το βράδυ. Στην καρτέλα συμπτωμάτων καταγράφονταν η μεγαλύτερη πρωινή και αντίστοιχα η μεγαλύτερη βραδινή τιμή, ενώ οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν πάντα πριν την χορήγηση οποιασδήποτε εισπνεόμενης αγωγής. Η παράλληλη, με την ηλεκτρονική καταγραφή, καταχώρηση των συμπτωμάτων και της τιμής της καλύτερης PEF στην έντυπη καρτέλα αποτέλεσε το κριτήριο αξιολόγησης της συμμόρφωσης των γονέων/κηδεμόνων ως προς την ορθή καταγραφή των βαθμολογιών των λοιπών στοιχείων της καρτέλας (υπόδειγμα καρτέλας στο Παράρτημα Α).

3. Έλεγχος ευαισθητοποιήσεων - ατοπίας

Σε όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς πραγματοποιήθηκε μέτρηση στον ορό του αίματος των ειδικών IgE (ImmunoCAP, Phadia, με παρούσα ονομασία Thermo Fisher Scientific Inc) στα εξής αλλεργιογόνα:

Στα ακάρεα οικιακής σκόνης (*dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farina*), στο επιθήλιο της γάτας (*cat dander*), στο επιθήλιο σκύλου (*dog epithelium*), σε μίγμα γύρης αγρωστωδών [mixed grass pollens: Cocksfoot (*Dactylis glomerata*), Meadow fescue (*Festuca elatior*), Rye-grass (*Lolium perenne*), Timothy grass (*Phleum pratense*), Meadow grass (*Poa pratensis*)], στους αερομεταφερόμενους μύκητες *cladosporium*, *aspergillus* και *alternaria*, στη γύρη της ελιάς, στη γύρη του κυπαρισσιού, στη γύρη της παριετάριας (*wall pellitory pollen*) και από τα τροφικά αλλεργιογόνα στο αυγό της κότας, στο γάλα αγελάδος, στο αμύγδαλο, στο φουντούκι, στο Brazil nut, στο peacan, στο κάσιους, στο φιστίκι Αιγίνης, στο καρύδι, στο αράπικο φιστίκι και στη καρύδα.³

Η μέτρηση πραγματοποιούνταν είτε αμέσως μετά το επεισόδιο συριγμού είτε στην ηλικία των 6 ετών για όσα παιδιά δεν παρουσίασαν επεισόδιο συριγμού κατά την περίοδο της παρακολούθησης. Ένας ασθενής χαρακτηριζόταν ως ατοπικός αν είχε σε τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω αλλεργιογόνα τιμή ειδικής IgE μεγαλύτερη ή ίση του 0.7 IU/ml (Κλάση II).⁴

4. Μέτρηση φλεγμονής

4.1 Μέτρηση της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου (*Fractional concentration of Exhaled Nitric Oxide, FENO*)

Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκε η συγκέντρωση της FE_{NO} (σε μέρη στο εκατομμύριο, parts per billion, ppb) με τη χρήση του αναλυτή χημειοφωταύγειας NioxMino® (Aerocrine, Solna, Sweden) (**Εικόνα 19**). Για την καταμέτρηση όσο το

3. Όλοι οι ξηροί καρποί, το αράπικο φιστίκι και η καρύδα ελέγχθηκαν με τους κωδικούς fx1 και fx22 ως μίγματα αλλεργιογόνων.

4. Οι κλάσεις κατά τον έλεγχο των ειδικών IgE και με τη μεθοδολογία μέτρησης IgE ImmunoCAP διακρίνονται στις: Κλάση 0: <0.35 IU/ml, Κλάση I: 0.35-0,70 IU/ml, Κλάση II: 0.70-3.5 IU/ml, Κλάση III: 3.5-17.5 IU/ml, Κλάση IV: 17.5-52.5 IU/ml και Κλάση V: 52.5-100 IU/ml και Κλάση VI: >100 IU/ml.



Εικόνα 18. Η φορητή συσκευή μέτρησης της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου NioxMino®.

δυνατόν πιο αξιόπιστων μετρήσεων (178) χρησιμοποιήθηκε το κλασικό πρωτόκολλο καταγραφής και μέτρησης, το οποίο πραγματοποιείται με σταθερή εκπνοή για 10 συνεχόμενα δευτερόλεπτα. Ακολουθήθηκαν τόσο οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (114) όσο και οι παρεχόμενες οδηγίες στο εγχειρίδιο χρήσης της συσκευής, σύμφωνα με τις οποίες για μια σωστή προσπάθεια επαρκεί η μέτρηση της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου σε μία μόνο εκπνοή που πραγματοποιείται μετά από μια βαθιά εισπνοή μέχρι την ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC). Η βαθιά εισπνοή πραγματοποιείται διαμέσου ενός αναλώσιμου αντιβακτηριακού φίλτρου τόσο για την αποτροπή επιμολύνσεων από βακτηρίδια ή ιούς όσο και για την απομάκρυνση από τον εισπνεόμενο αέρα του ατμοσφαιρικού NO (Εικόνα 19).

Όλες οι εκπνευστικές προσπάθειες πραγματοποιήθηκαν με σταθερό εκπνευστικό ρυθμό, με ροή του εκπνεομένου αέρα στα 50 ± 5 ml / sec. Προκειμένου



Εικόνα 19. Σωστή χρήση της συσκευής NioxMino®.

αυτό να γίνει εφικτό κατά την εκπνοή, η συσκευή ασκεί σταθερή πίεση της τάξης μεγέθους των 10-20 cm H₂O. Η πίεση αυτή είναι απαραίτητη προκειμένου να εξασφαλιστεί το κλείσιμο της αεροφόρου οδού στο ύψος της μαλθακής υπερώας ώστε να αποφευχθεί η επιμόλυνση του εκπνεομένου, και προερχομένου από τους πνεύμονες, NO με τον αέρα του ρινοφάρυγγα (120), ο οποίος περιέχει NO σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις (179). Επιπροσθέτως, η επίτευξη σταθερού ρυθμού ροής αποβλέπει και στη σταθεροποίηση της συγκέντρωσης του μετρούμενου NO η οποία στην πρώτη φάση (7-8 δευτερόλεπτα) της εκπνοής αυξομειώνεται (washout phase), για να φτάσει τελικά σε ένα πλατό το οποίο είναι αυτό τελικά που μετράται. Αυτή ακριβώς η τελευταία φάση αντιστοιχεί στην FE_{NO} που προέρχεται από τους βρόγχους (180). Στην επίτευξη της προσπάθειας αυτής η συσκευή βοηθά με τις ακόλουθες οπτικοακουστικές ενδείξεις:

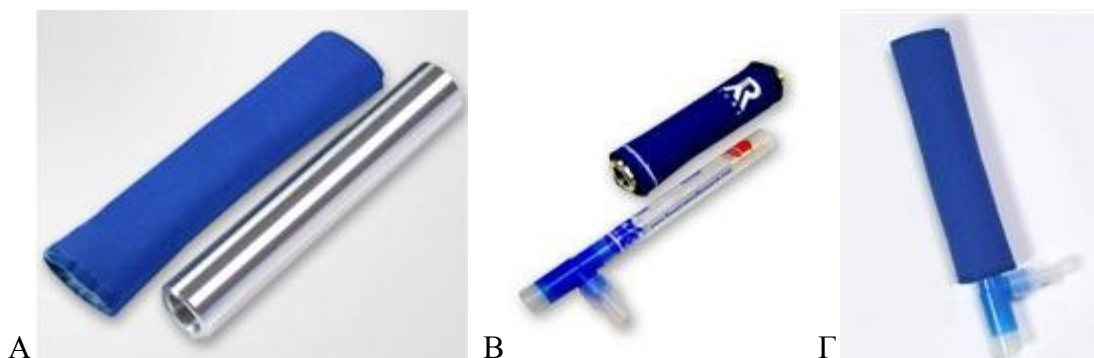
1. Μία φωτεινή ένδειξη στο πάνω μέρος της συσκευής. Όταν αναβοσβήνει, η ροή δεν είναι η επιθυμητή, όταν όμως ανάβει σταθερά τότε η τεχνική είναι σωστή.
2. Ηχητικό σήμα καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειας. Σταθερός ήχος αντιστοιχεί σε σωστή προσπάθεια, διακοπτόμενος σε λάθος τεχνική.
3. Κινούμενο σχέδιο με την απεικόνιση σύννεφου το οποίο πρέπει να κινείται μεταξύ δύο παράλληλων γραμμών, κάθε μια από τις οποίες αντιστοιχεί στο κατώτερο και ανώτερο επιτρεπτό ρυθμό εκπνοής, (δηλαδή τα 45 και 55 ml / sec αντίστοιχα).

Όλες αυτές οι ενδείξεις βοηθούν σημαντικά τα μικρότερα παιδιά ώστε να πραγματοποιήσουν την προσπάθεια με τη σωστή εκπνευστική ροή και διάρκεια. Πραγματοποιήθηκαν όσες προσπάθειες χρειαζόνταν προκειμένου να επιτευχθεί μια τεχνικώς ορθή προσπάθεια. Σημειωτέον ότι καταμέτρηση από τη συσκευή πραγματοποιείται μόνο σε αυτή την περίπτωση. Μία έγκυρη μέτρηση ήταν αρκετή και δεν χρειαζόταν επανάληψη. Κατά συνέπεια, ως τιμή μέτρησης καταγραφόταν το αποτέλεσμα της μέτρησης της πρώτης τεχνικά επιτυχούς προσπάθειας (181).

Επιπλέον, για να είναι οι μετρήσεις πιο αξιόπιστες, οι ασθενείς θα έπρεπε πριν τη μέτρηση να μην έχουν φάει ή πει για τουλάχιστον δύο ώρες καθώς επίσης και να έχουν αποφύγει για τουλάχιστον 20 ώρες γεύματα πλούσια σε νιτρώδη και νιτρικά άλατα όπως τα παντζάρια, τα καρότα, τα πράσινα φασόλια, το σπανάκι, το χοιρομέρι, το μπέικον, τα λουκάνικα και το σαλάμι (182). Οι οδηγίες αυτές αφορούσαν τόσο τις τακτικές μετρήσεις όσο και τις μετρήσεις κατά τους παροξυσμούς, οι οποίες και προγραμματίζονταν σύμφωνα με το τελευταίο ανάλογο γεύμα, και πάντα μέσα στις πρώτες 48 ώρες από την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

4.2 Μέτρηση pH του EBC

Για τη συμπύκνωση και συλλογή των υδρατμών του εκπνεομένου αέρα χρησιμοποιήθηκε η συσκευή RTubeTM (AerifluxTM) (Respiratory Research, Inc., Charlottesville, VA, USA). Η συλλογή πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (125).



Εικόνα 20. Απεικόνιση του συστήματος συμπύκνωσης εκπνεομένου αέρα RTube™. *A:* αλουμινένιος σωλήνας ψύξης και κάλυμα διατήρησης θερμοκρασίας, *B:* επιστόμιο, βαλβίδα και πλαστικός σωλήνας εισπνοής - εκπνοής, *Γ:* προσαρμοσμένος σωλήνας ψύξης επί του σωλήνα εισπνοής- εκπνοής έτοιμος προς χρήση.

Για την πραγματοποίηση της συλλογής ακολουθήθηκαν τα παρακάτω βήματα:

1. Το περίβλημα ψύξης, το οποίο στη συσκευή RTube™ αποτελείται από έναν αλουμινένιο κύλινδρο, (**Εικόνα 20Α**), παραμένει στους -20°C για ικανό χρονικό διάστημα προκειμένου να ψυχθεί επαρκώς, τοποθετημένο μέσα σε πλαστική σακούλα, ώστε να αποφευχθεί η ψύξη και συγκέντρωση υδρατμών στο εσωτερικό του που ενδεχομένως επιμολύνουν το δείγμα.
2. Λίγο πριν τη χρήση τοποθετήθηκε το μπλε μονωτικό κάλυμμα (**Εικόνα 20Α και 20Β**) πάνω από το αλουμινένιο περίβλημα ψύξης τόσο για την προστασία του χεριού, κατά τη στήριξη του συστήματος συμπύκνωσης, όσο και για τη διατήρηση της χαμηλής θερμοκρασίας του περιβλήματος ψύξης.
3. Ο πλαστικός σωλήνας, ο οποίος φέρει το επιστόμιο και τη βαλβίδα εισπνοής – εκπνοής (**Εικόνα 20Β**), προσαρμόστηκε εντός του παγωμένου κυλίνδρου (περίβλημα ψύξης) και το σύστημα ψύξης ήταν έτοιμο προς χρήση (**Εικόνα 20Γ**).

Αρχικά ο εξεταζόμενος ξέπλενε καλά το στόμα και το στοματοφάρυγγά του με νερό και κατόπιν ανέπνεε ήρεμα και σταθερά (tidal breathing) μέσα από το επιστόμιο για 6 με 10 λεπτά, (**Εικόνα 21**). Στο επιστόμιο υπάρχει μια βαλβίδα διπλής κατεύθυνσης (τύπου Heins-Rudolph), με την οποία επιτυγχάνεται διαχωρισμός της



Εικόνα 21. Σωστή χρήση της συσκευής RTubeTM (AerifluxTM).

εισπνοής από την εκπνοή. Στόχος αποτελούσε η συλλογή τουλάχιστον 1 ml συμπυκνώματος εκπνεομένου αέρα. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η διαδικασία συλλογής πρέπει να διακόπτεται στη φάση που ο εξεταζόμενος χρειάζεται ή να βήξει ή να καταπιεί, και να συνεχίζεται αμέσως μετά. Οι ίδιοι διατητηκοί περιορισμοί που προαναφέρθηκαν για την μέτρηση της FE_{NO} αφορούσαν και τη συλλογή EBC.

Αν και συνίσταται η χρήση ρινικού πιέστρου κατά τη διαδικασία συλλογής EBC, αποφασίστηκε να μη χρησιμοποιηθεί σε καμία μέτρηση (αναφοράς ή επεισοδίου) λόγω της δυσφορίας που αυτό προκάλεσε, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των επεισοδίων.

Για να σταθεροποιηθεί το εξαιρετικά ασταθές pH, με το πέρας της συλλογής



Εικόνα 22. Η συσκευή Jenway 3510 pH-Meter που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των συμπυκνώματος εκπνεομένου αέρα EBC.

διοχετεύτηκε εντός των συμπυκνωμένων υδρατμών αδρανές αέριο Αργό για 4 λεπτά (138). Αυτός ήταν και ο λόγος που απαιτήθηκε συλλογή ικανής ποσότητας EBC ώστε να είναι εφικτό το βήμα αυτό. Με τη διαδικασία αυτή, που στην διεθνή βιβλιογραφία είναι γνωστή ως de-aeration (εξαέρωση), απομακρύνεται το διοξείδιο του άνθρακα που περιέχεται στο συμπύκνωμα, το pH σταδιακά αυξάνεται και τελικά σταθεροποιείται. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε άμεση μέτρηση του pH με τη χρήση της συσκευής Jenway 3510 pH-Meter (Bibby Scientific Ltd, Staffordshire, UK) (Εικόνα 22).

5. Μέτρηση Αναπνευστικών Λειτουργιών

5.1 Σπироμέτρηση

Σπироμέτρηση πραγματοποιήθηκε με το σπιρόμετρο Jaeger MasterScope-PC spirometer (VIASYS Healthcare, Höchberg, Germany) (**Εικόνα 23**). Όλες οι σπιομετρικές προσπάθειες πραγματοποιήθηκαν με τα παιδιά σε όρθια στάση, με τη χρήση ρινικού πιέστρου και με τη χρήση προγράμματος καθοδήγησης ασθενών με βάση το κινούμενο σχέδιο (incentive animation). Πιο συγκεκριμένα, η απεικόνιση με τα κεριά χρησιμοποιήθηκε στις πρώτες δύο με τρεις προσπάθειες προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή εκπνευστική ροή (Peak Expiratory Flow, PEF) (**Εικόνες 24 και 25**). Κατά την προσπάθεια αυτή στόχος ήταν να σβήσουν το δυνατόν περισσότερα κεριά. Όσο πιο μεγάλο το ύψος του κεριού τόσο πιο έντονη προσπάθεια απαιτείται ώστε να σβήσει. Ακολούθως χρησιμοποιήθηκε η απεικόνιση με τις κορύνες του μπόουλινγκ (**Εικόνα 25**). Κατά την απεικόνιση αυτή μια μπάλα του μπόουλινγκ ξεκινά από την αρχή του διαδρόμου και κινείται κατά μήκος αυτού μέχρι να φτάσει και να ρίξει τις κορύνες στην άλλη άκρη του διαδρόμου. Στην απεικόνιση αυτή χρειάζεται αφενός μεν ικανοποιητική PEF, ώστε να αποκτήσει η μπάλα ικανοποιητική ταχύτητα, και εκπνευστική διάρκεια, ώστε να καταφέρει να φτάσει στην άλλη άκρη του διαδρόμου. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η βέλτιστη δυνατή βίαια εκπνεομένη ζωτική χωρητικότητα (FVC) (149).

Μια σπιομετρική προσπάθεια θεωρούνταν πετυχημένη ως διαδικασία μόνο αν υπήρχαν τουλάχιστον δύο εκπνευστικές προσπάθειες με ελάχιστο βίαιο εκπνευστικό χρόνο (forced expiratory time, FET) $FET > 0.5 \text{ sec}$ και ήταν τεχνικά αποδεκτές σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (153) κατά τις οποίες:

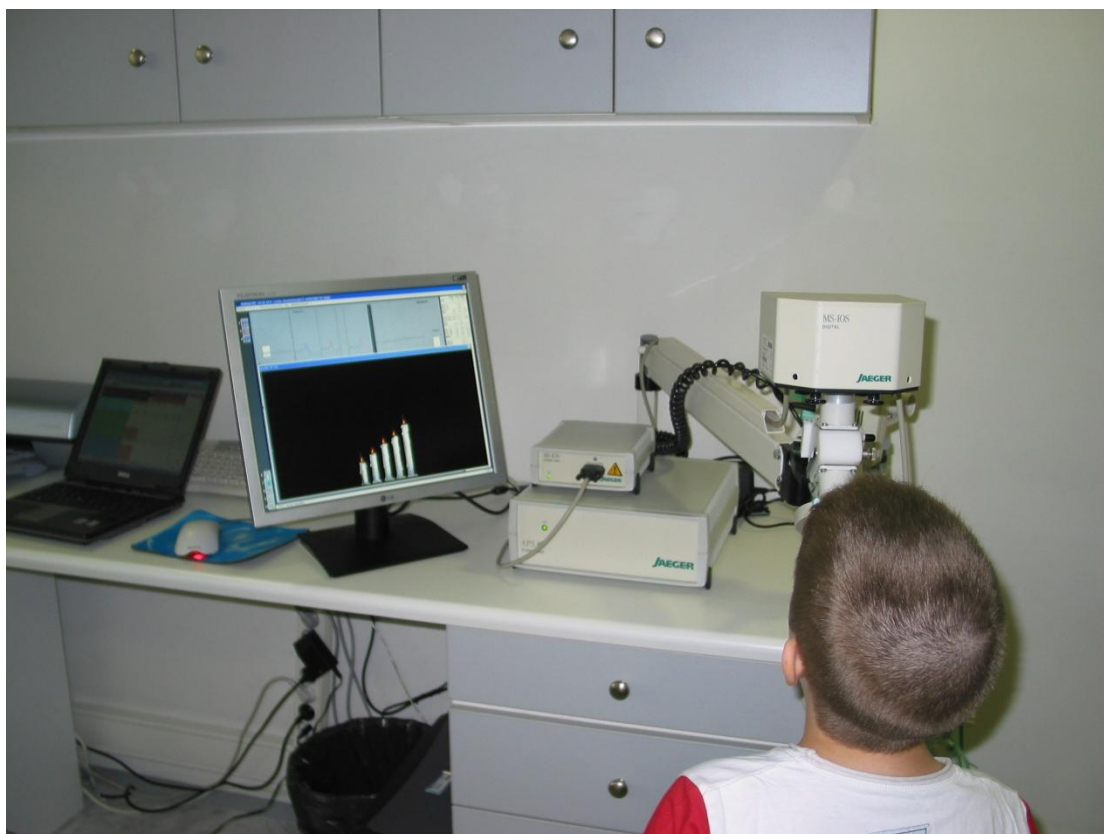
1. Τουλάχιστον 3 προσπάθειες πραγματοποιούνταν σε κάθε επίσκεψη αλλά ποτέ περισσότερες από 8.
2. Οι γραφικές απεικονίσεις των καμπύλων Όγκου - Χρόνου και Ροής - Όγκου έπρεπε να είναι ορατές σε πραγματικό χρόνο (real time) κατά την προσπάθεια, ώστε να απεικονίζονται ενδεχόμενα τεχνικά σφάλματα (**Εικόνες 26 και 27**).



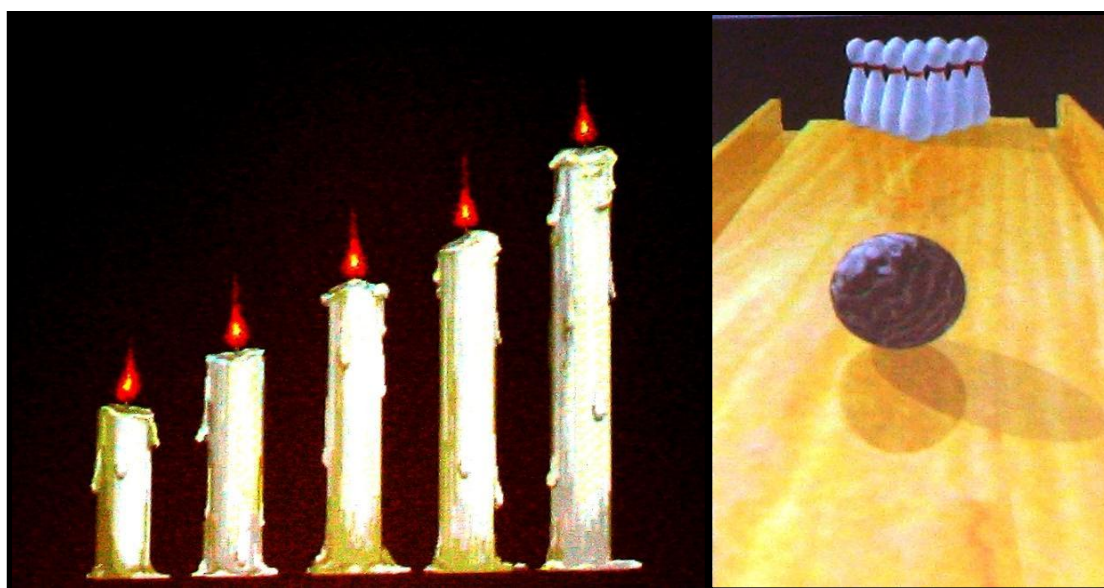
Εικόνα 23. Το σπιρόμετρο Jaeger MasterScope-PC spirometer (VIASYS Healthcare, Höchberg, Germany) που χρησιμοποιήθηκε για τη σπιρομέτρηση των παιδιών της παρούσας μελέτης.

3. Η έναρξη της προσπάθειας έπρεπε να χαρακτηριζόταν από αστραπιαία αύξηση της PEF ακολουθούμενη από βαθμιαίες, γνησίως φθίνουσες τιμές όπως απεικονίζεται στην εκπνευστική καμπύλη της **Εικόνας 26B**.
4. Στην προσπάθεια δεν έπρεπε να διακρίνεται ένδειξη κλεισίματος της γλωττίδας ή βήχας (**Εικόνα 27B**).
5. Η αρχή μέτρησης της FEV_t καθορίζεται μετά από υπολογισμό του back extrapolated volume (VBE) με την τεχνική που καθορίζεται στην **Εικόνα 28**.
6. Ο VBE δεν πρέπει να ξεπερνά τα 80ml. Με αυτό τον τρόπο ελαχιστοποιείται ακόμα περισσότερο το ενδεχόμενο ανακριβούς μέτρησης της FEV_t κυρίως λόγω δισταγμού κατά την έναρξη της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας.
7. Η διακύμανση της $FEV_{0.5}$ δεν έπρεπε να ξεπερνά το 10% της μέγιστης $FEV_{0.5}$ για τουλάχιστον δύο προσπάθειες.

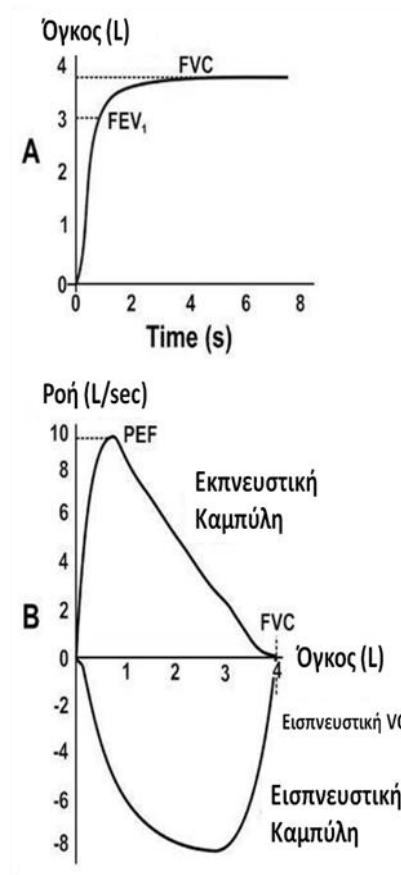
Για την αποφυγή υπερεκτίμησης του μέγιστου εκπνευστικού χρόνου στο τέλος της κάθε σπιρομετρικής προσπάθειας ζητούνταν από τα παιδιά να παραμείνουν με το στόμα κλειστό στο επιστόμιο του σπιρομέτρου (183).



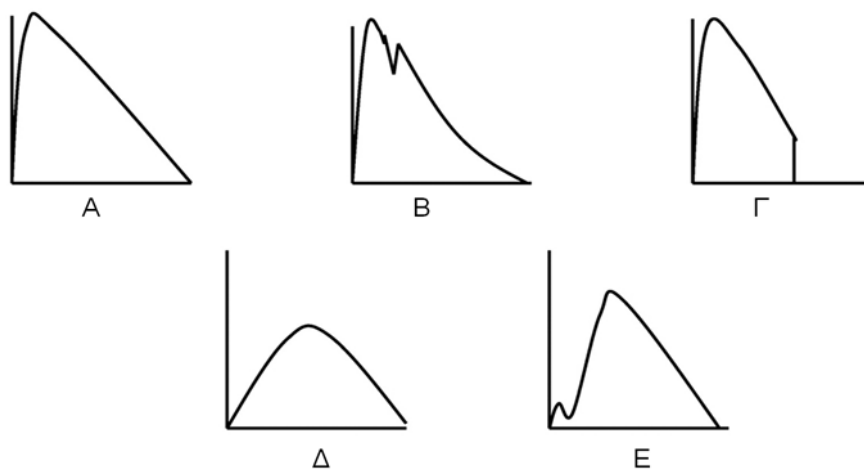
Εικόνα 24. Σπυρομετρική προσπάθεια με τη χρήση προγράμματος καθοδήγησης ασθενών. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα χρησιμοποιήθηκε η επιλογή με πέντε αναμμένα κεριά.



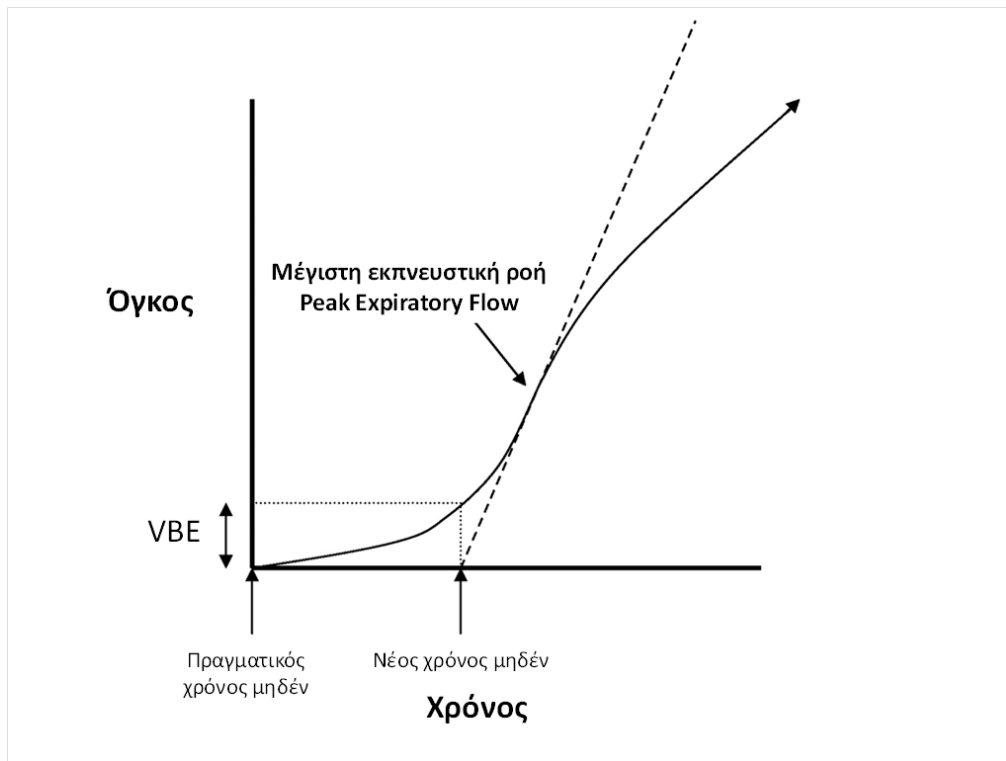
Εικόνα 25. Τα δύο προγράμματα καθοδήγησης (incentive animation) που χρησιμοποιήθηκαν για βελτιστοποίηση των σπυρομετρικών προσπαθειών.



Εικόνα 26. Καμπύλες (Α) Όγκου - Χρόνου και (Β) Ροής - Όγκου με τις βασικές μετρούμενες παραμέτρους



Εικόνα 27. Αποδεκτές και μη αποδεκτές καμπύλες Ροής - Όγκου: φυσιολογική (Α), βήχας μέσα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Β), πρόωρος τερματισμός προσπάθειας (Γ), υπομέγιστη προσπάθεια (Δ), και προσπάθεια χαρακτηριζόμενη από δισταγμό έναρξης βίαιης εκπνευστικής προσπάθειας (Ε).



Εικόνα 28. Back extrapolated volume (VBE). Ο προσδιορισμός του νέου χρόνου-μηδέν, γίνεται με τη χρήση της εφαπτομένης γραμμής στο τμήμα της καμπύλης Όγκου – Χρόνου που αντιστοιχεί στη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF). Με την τεχνική αυτή ελαχιστοποιείται το ενδεχόμενο ανακριβούς μέτρησης της FEV1 κυρίως λόγω δισταγμού κατά την έναρξη της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας.

Όλες αυτές οι παράμετροι, εκτός της επισκόπησης των καμπυλών Όγκου - Χρόνου και Ροής - Όγκου, ελέγχονταν αυτόματα από το λογισμικό του σπιρομέτρου Jaeger MasterScope-PC, ώστε γρήγορα και εύκολα να λαμβάνεται η απόφαση της ορθότητας και της επαναληψιμότητας της τεχνικής. Ως βέλτιστη προσπάθεια ορίστηκε αυτή με το μέγιστο άθροισμα FEV_{0.5} και FVC.

Από τη συγκεκριμένη προσπάθεια καταγράφηκαν οι εξής σπιρομετρικές παράμετροι:

1. ο βίαιος εκπνευστικός όγκος στα πρώτα 50/100 του πρώτου δευτερολέπτου (forced expiratory volume at first 0.5sec, FEV_{0.5}),
2. η μέγιστη εκπνευστική ροή (peak expiratory flow, PEF),

3. η μέγιστη ζωτική χωρητικότητα (forced vital capacity, FVC) και
4. ο μέγιστος εκπνευστικός χρόνος (forced expiratory time, FET).

Για τις δύο πρώτες παραμέτρους αξιοποιήθηκαν οι μετρήσεις προ αλλά και μετά από χορήγηση 400μg σαλβουταμόλης (Aerolin 100μg metered-dose inhaler) με τη χρήση του αεροθαλάμου AerochamberTM Plus Flow Vu (Trudell Medical International, London, Ontario, Canada).

5.2 Παλμική Ταλαντωσιμετρία (Impulse Oscillometry)

Καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν οι πνευμονικές αντιστάσεις όπως αυτές εκτιμώνται από την παράμετρο R5(Hz) (150) προ και μετά από χορήγηση 400μg σαλβουταμόλης (Aerolin 100μg inh) κατά αντιστοιχία με την σπιρομέτρηση. Η R5 επιλέχθηκε ως η πλέον αντιπροσωπευτική για την αποτίμηση των πνευμονικών αντιστάσεων στο σύνολο της ζώνης των αεραγωγών.

Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ταλαντωσιόμετρο Jaeger® MasterScreen Impulse Oscillometry System. Σε κάθε επίσκεψη οι μετρήσεις ξεκινούσαν με μια σύντομη περίοδο καταγραφής, διάρκειας λίγων δευτερολέπτων, για να επιβεβαιωθεί η συμμόρφωση του εξεταζομένου σύμφωνα με τις επιταγές της τεχνικής και να υπάρξει εξοικείωση με την τεχνική (στάση κορμού, σωστή σύγκλιση χειλέων-επιστομίου για αποφυγή διαρροών αέρα, χρήση ρινικού πιάστρου, υποστήριξη παρειών, ήρεμη αναπνοή). Το κεφάλι συγκρατιόταν σε ουδέτερη θέση ή σε ελαφριά έκταση προς τα επάνω, αποφεύγοντας την προς τα εμπρός κάμψη (**Εικόνα 29**). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τους ασθενείς σε όρθια στάση.

Η κάθε ταλαντωσιμετρική προσπάθεια είχε διάρκεια 30 δευτερολέπτων. Συνολικά πραγματοποιούνταν μέχρι και πέντε προσπάθειες. Η όλη διαδικασία θεωρούνταν πετυχημένη μόνο αν υπήρχαν τουλάχιστον δύο καταγραφές με συνάφεια $\gamma^2 > 0.6$, οι οποίες να ήταν και τεχνικά αποδεκτές, σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (153) δηλαδή:



Εικόνα 29. Παράδειγμα ταλαντωσιμετρικής προσπάθειας.

1. Κατά τη διάρκεια και των 30 δευτερολέπτων της προσπάθειας ο εξεταζόμενος όφειλε να αναπνέει ήρεμα και ρυθμικά (tidal breathing), να είναι χαλαρός/η, να μη βήχει, να μην προσπαθεί να μιλήσει, να μην καταπίνει και να μη φράσει μερικώς ή ολικώς το επιστόμιο με τα χείλη ή τη γλώσσα του. Ακόμα και μικρές αλλαγές του ρυθμού της αναπνοής (π.χ. επιπόλαιες, ρηχές ή ακανόνιστες αναπνοές, υπεραερισμός) λαμβάνονταν υπ' όψιν.
2. Δεν θα έπρεπε να παρατηρηθεί η παραμικρή διαρροή από κακή χρήση του επιστομίου ή του ρινικού πιέστρου. Τα χείλη του εξεταζομένου έπρεπε να κλείνουν αεροστεγώς γύρω από το επιστόμιο και η γλώσσα να βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια του κάτω μέρους του επιστομίου.
3. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων οι παρειές υποστηρίζονταν στεγανά με τα χέρια ενός γονιού/κηδεμόνα. Γινόταν προσπάθεια σε κάθε επίσκεψη ο ίδιος γονιός/κηδεμόνας να αναλαμβάνει το ρόλο αυτό (**Εικόνα 29**).

4. Σε κάθε επίσκεψη πραγματοποιούνταν τουλάχιστον τρεις προσπάθειες αλλά ποτέ περισσότερες από πέντε.

6. Ανίχνευση Ιών Ανωτέρου Αναπνευστικού

Η λήψη του ρινικού εκπλύματος για την ανίχνευση ιών του αναπνευστικού (ρινοϊοί, αδενοϊός, ιοί γρίπης και παραγρίπης, και ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός) πραγματοποιήθηκε με τα παιδιά σε καθιστή θέση και υπερέκταση της κεφαλής. Ρινικά εκπλύματα ελήφθησαν κατά το πρώτο 48ωρο από τη στιγμή που παρατηρούνταν συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό. Η ρινική έκπλυση πραγματοποιούνταν με 2.5 ml φυσιολογικό ορό σε κάθε ρινική κοιλότητα και αμέσως μετά ακολουθούσε αναρρόφηση με χρήση παγίδων βλέννης (184). Το αναρρόφημα διαλυόταν σε 7 ml υλικού μεταφοράς ιών (VTM) που αποτελούνταν από Hanks BSS, 0.5% BSA, 40μg/ml ciprofloxacin και 2.5 μg/ml αμφοτερικίνη B και τοποθετούνταν σε πάγο μέχρι τη μεταφορά στο εργαστήριο, όπου μοιραζόταν σε σωληνάρια των 1 ml, τα οποία καταψύχονταν στους -80°C μέχρι να χρησιμοποιηθούν.

Η παρουσία του ιικού RNA στα ρινικά εκπλύματα εξετάστηκε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με ανάστροφη μεταγραφή (RT-PCR) (185, 186). Για την εξαγωγή RNA από τα ρινοφαρυγγικά εκπλύματα, αραιώθηκαν 50μl δείγματος σε νερό υπερυψηλής ποιότητας (UHQ) σε αναλογία 1:4. Με τον τρόπο αυτό πραγματοποιούνταν εξαγωγή περί των 20μl ολικού RNA το οποίο στη συνέχεια φυλασσόταν στους -80°C.

Η RT-PCR περιελάμβανε δύο αντιδράσεις με χρήση 8μl ολικού RNA, Superscript III και RNase OUT. Η πρώτη ήταν ακριβώς η ίδια όπως της απλής αντίδρασης RT-PCR με τη διαφορά ότι ο θερμικός κύκλος περιελάμβανε 25 κύκλους μόνο, ενώ η δεύτερη είχε ως εξής: 2 μl cDNA από το προϊόν της πρώτης αντίδρασης αραιώθηκε με 18 μl UHQ, 0.1% Triton X-100 buffer, 0.5 mM dNTPs, 0.5 U Taq πολυμεράση από την Invitrogen και 1.0 mM primers OL26 και 1.0 mM OL27n. Ο θερμικός κύκλος περιελάμβανε αποδιάταξη στους 94°C για 30 δευτερόλεπτα, επαναδιάταξη στους 55 °C για 40 δευτερόλεπτα, επέκταση στους 72 °C για 1 λεπτό,

25 κύκλους, και ένα μετά την PCR βήμα στους 72°C για 5 λεπτά. Με τη μεθοδολογία αυτή παρήχθησαν περί τα 20μl cDNA από το αρχικό δείγμα των 50 μl.

6.1 *Ανίχνευση Ρινοϊού*

Η RT-PCR αντίδραση για το ρινοϊό έγινε ως εξής: ο συνολικός όγκος της αντίδρασης ήταν 50 μl με 6 μl cDNA και 44μl Master mix (MMX), το οποίο περιείχε 10X PCR Buffer, 50 mM MCl₂, 10 mM dNTPs, 10 μM εκκινητών και 5U/μl Platinum Taq. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι εκκινητές: OL26- 5' GCA CTT CTG TTT CCC C 3', OL27- 5' CGG ACA CCC AAA GTA G 3'. Τα προϊόντα της αντίδρασης ηλεκτροφορήθηκαν σε πήκτωμα αγαρόζης 1.5% και τα θετικά προϊόντα εμφανίστηκαν στις 380 bp.

6.2 *Ανίχνευση Αδενοϊού*

Η RT-PCR αντίδραση για τον αδενοϊό έγινε ως εξής: ο συνολικός όγκος της αντίδρασης ήταν 50 μl με 4 μl cDNA και 46μl Master mix, το οποίο περιείχε 10X PCR Buffer, 50 mM MgCl₂, 10 mM d NTPs, 10 μM εκκινητών και 5U/μl Platinum Taq. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι εκκινητές: Ad1/5-5' GCC GAG AAG GGC GTG CGC AGG TA 3', Ad 2- 5' TAC GCC AAC TCC GCC CAC GCG CT 3'. Τα προϊόντα της αντίδρασης ηλεκτροφορήθηκαν σε πήκτωμα αγαρόζης 1.5% και τα θετικά προϊόντα εμφανίστηκαν στις 140 bp.

6.3 *Ανίχνευση ιών παραγρίπης τύπου 1-3 (parainfluenzae viruses type 1-3)*

Η RT-PCR αντίδραση για τους ιούς της παραγρίπης τύπου 1, 2 και 3 (parainfluenzae viruses type 1-3), έγινε ως εξής: ο συνολικός όγκος της αντίδρασης ήταν 50 μl με 2 μl cDNA και 42μl Master mix, το οποίο περιείχε 10X PCR Buffer, 50 mM MgCl₂, 10 mM d NTPs, 10 μM εκκινητών και 5U/μl Platinum Taq. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι εκκινητές: PF1/01- 5' CAG AAT TAA TCA GAC AAG AAG T 3', PF1/02- 5' AGG ATA CAT ATC TGA ATT TAA G 3', PF2/01- 5' GGA TAA TAC AAC AAT CTG CTG 3', PF2/02- 5' CAC AGG TTA TGT TGG GAT G 3', PF3/01- 5' CTC GAG GTT GTC AGG ATA TAG 3', PF3/02- 5' CTT TGG GAG TTG AAC ACA GTT 3'. Τα προϊόντα της αντίδρασης

ηλεκτροφορήθηκαν σε πήκτωμα αγαρόζης 1.5% και τα θετικά προϊόντα εμφανίστηκαν στις 430, 370 και 180 bp.

6.4 Ανίχνευση ανθρωπίνου μεταπνευμονοϊού (*human metapneumovirus, MPV*)

Παρόμοια με τους ιούς της παραγρίπης η RT-PCR αντίδραση για τον μεταπνευμονοϊό (*human metapneumovirus, MPV*), έγινε ως εξής: ο συνολικός όγκος της αντίδρασης ήταν 50 µl με 2 µl cDNA και 42µl Master mix, το οποίο περιείχε 10X PCR Buffer, 50 mM MgCl₂, 10 mM d NTPs, 10 µM εκκινητών και 5U/µl Platinum Taq. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι εκκινητές: MPV-NF- 5' AGG CCC TCA GCA CCA GAC A 3', MPV- NR- 5' TTG ACC GGC CCC ATA AGC 3'. Τα προϊόντα της αντίδρασης ηλεκτροφορήθηκαν σε πήκτωμα αγαρόζης 1.5% και τα θετικά προϊόντα εμφανίστηκαν στις 318 bp.

6.5 Ανίχνευση ιών γρίπης A και B (*influenza virus A και B*)

Ομοίως, η RT-PCR αντίδραση για τους ιούς της γρίπης A και B (*influenza virus A και B*), έγινε ως εξής: ο συνολικός όγκος της αντίδρασης ήταν 50 µl με 2 µl cDNA και 42µl Master mix, το οποίο περιείχε 10X PCR Buffer, 50 mM MgCl₂, 10 mM d NTPs, 10 µM εκκινητών και 5U/µl Platinum Taq. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι εκκινητές: AH1A- 5' CAG ATG CAG ACA CAA TAT GT 3', AH1FII- 5' AAA CCG GCA ATG GCT CCA AA 3', AH3A- 5' CAG ATT GAA GTG ACT AAT GC 3', A3DII- 5' GTT TCT CTG GTA CAT TCC GC 3', BHAA- 5' GTG ACT GGT GTG ATA CCA CT 3', BHADII- 5' TGT TTT CAC CCA TAT TGG GC 3', AH1B- 5' ATA GGC TAC CAT GCG AAC AA 3', AH1EII- 5' CTT AGT CCT GTA ACC ATC CT 3', AH3B- 5' AGC AAA GCT TTC AGC AAC TG 3', AH3CII- 5' GCT TCC ATT TGG AGT GAT GC 3', BHAB- 5' CAT TTT GCA AAT CTC AAA GG 3', BHACII- 5' CAT TTT GCA AAT CTC AAA GG 3'. Τα προϊόντα της αντίδρασης ηλεκτροφορήθηκαν σε πήκτωμα αγαρόζης 1.5% και τα θετικά προϊόντα εμφανίστηκαν στις 600, 1000 και 800 bp.

7. Σχεδιασμός μελέτης

Κατά την πρώτη εξέταση, το παιδί το οποίο υπό τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στη μελέτη αρχικά εξοικειωνόταν με το χώρο και με τον υπεύθυνο ιατρό. Στα πλαίσια της αποτίμησης εκπλήρωσης των απαραίτητων προϋποθέσεων εισόδου του κάθε παιδιού στη μελέτη πραγματοποιούνταν εκπαίδευση στην τεχνική της μέτρησης της FE_{NO} , της λήψης EBC, της παλμικής ταλαντωσιμετρίας και τέλος της σπιρομέτρησης. Οι δοκιμασίες πραγματοποιούνταν με αυτή τη σειρά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (114). Αυτό διότι έχει δειχθεί ότι οι αλληπάλληλες σπιρομετρικές προσπάθειες οδηγούν σε σταδιακή μείωση της μετρούμενης FE_{NO} (187-190). Αντιθέτως, οι πολλαπλές προσπάθειες μέτρησης της FE_{NO} δεν επηρεάζουν τις μετρήσεις αυτές κάθε αυτές (188, 190). Επιπλέον, επειδή η ταλαντωσιμετρία δε χρειάζεται ιδιαίτερη προσπάθεια αλλά και επειδή υπάρχει ο κίνδυνος ήπιου βρογχόσπασμου μετά από πολλαπλές σπιρομετρικές προσπάθειες, ο οποίος εύκολα θα αποτυπωθεί αν και εφόσον μετά τη σπιρομέτρηση γίνει χρήση της ταλαντωσιμετρίας (191), η σπιρομέτρηση πάντα πραγματοποιούνταν στο τέλος.

Όλες οι εν λόγω μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο αναπνευστικό εργαστήριο του Αλλεργιολογικού Ερευνητικού Κέντρου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, χώρος κατάλληλα διαμορφωμένος ώστε να μην αποσπάται η προσοχή του παιδιού κατά την εξέταση.

Αν τα απαιτούμενα κριτήρια εκπληρώνονταν, ακολουθούσε πλήρης καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών, λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού (Παράρτημα Β) και καταγραφή των *τιμών αναφοράς (baseline)*:

1. της FE_{NO} ,
2. του pH της EBC,
3. των σπιρομετρικών παραμέτρων ενδιαφέροντος προ και μετά τη βρογχοδιαστολή, και
4. των ταλαντωσιμετρικών παραμέτρων ενδιαφέροντος προ και μετά τη βρογχοδιαστολή.

Τα παιδιά εξετάζονταν ανά 6 εβδομάδες σε τακτική βάση οπότε και συγκεντρώνονταν και αναλύονταν οι έντυπες καρτέλες/ημερολόγια καταγραφής συμπτωμάτων, λαμβάνονταν τα ηλεκτρονικά δεδομένα από το ηλεκτρονικό ροόμετρο PiKo-1[®] και πραγματοποιούνταν εκ νέου δοκιμασίες παλμικής ταλαντωσιμετρίας, σπιρομέτρησης προ και μετά τη βρογχοδιαστολή καθώς και μέτρηση FE_{NO}. Οι ανά τακτά χρονικά διαστήματα επισκέψεις πραγματοποιούνταν είτε μέχρι να υπάρξει επεισόδιο συριγμού, ή έως ότου τα παιδιά γίνουν έξι ετών. Το χρονικό διάστημα των 6 εβδομάδων ορίστηκε βάση της δυνατότητας του ηλεκτρονικού ροομέτρου PiKo[®] να αποθηκεύει και να κρατάει στη μνήμη του τις τελευταίες 96 μετρήσεις, συμπεριλαμβανομένων και των ημερομηνιών και της ώρας που πραγματοποιήθηκε έκαστη. Στην περίπτωση που πραγματοποιούταν έστω και μια μέτρηση επιπλέον των 96 τότε η πρώτη χρονικά διαγραφόταν από τη μνήμη της συσκευής. Από τις τρεις στη σειρά πρωινές καταγραφές PEF που πραγματοποιούσαν οι προς μελέτη ασθενείς, αποθηκεύονταν πάντα μόνο η καλύτερη. Ομοίως και για τις βραδινές καταγραφές. Κατά συνέπεια καθημερινά καταγράφονταν στη μνήμη της συσκευής 2 μετρήσεις και άρα το μέγιστο σύνολο των 96 μετρήσεων καταγραφόταν σε 48 ημέρες. Τελικά ως χρονικό διάστημα μεταξύ των τακτικών επανεξετάσεων επιλέχθηκαν οι 6 εβδομάδες (42 ημερών), ώστε να εξασφαλιστεί η καταγραφή όλων των μετρήσεων ακόμα και σε περίπτωση καθυστέρησης μέχρι και 6 ημερών (48 μείον 42 = 6 ημέρες).

Σε περίπτωση επεισοδίου συριγμού επαναλαμβάνονταν όλες οι προαναφερθείσες μετρήσεις:

1. κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών από την έναρξη ενός επεισοδίου (Ημέρα 0),
2. 10 ημέρες (Ημέρα 10) μετά και
3. 30 ημέρες (Ημέρα 30) από την Ημέρα 0.

Ρινικά εκπλύματα ελήφθησαν κατά την Ημέρα 0. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, όλα τα παιδιά ελάμβαναν μόνο σαλβουταμόλη (Aerolin 100μg metered-dose inhaler) 200 μg qid.

Σε περίπτωση πολλαπλών ασυμπτωματικών επισκέψεων πριν την εμφάνιση επεισοδίου συριγμού, ως μετρήσεις αναφοράς θεωρήθηκαν αυτές οι οποίες καταγράφηκαν τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν. Το επεισόδιο δε λαμβάνονταν υπόψη στην περίπτωση που η σοβαρότητά του επέβαλε, επιπλέον της μονοθεραπείας με

σαλβουταμόλη, την επιπλέον χορήγηση και κορτικοστεροειδών (εισπνεομένων ή και *per os*). Σε αυτή την περίπτωση η επόμενη τακτική επανεξέταση προγραμματιζόταν για τουλάχιστον 14 εβδομάδες μετά την τελευταία ημέρα λήψης κορτικοστεροειδούς (wash-out period).

8. Στατιστική Ανάλυση

Όλα τα μεγέθη παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλισης (mean $\pm$ standard deviation, SD), για τις μεταβλητές εκείνες που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και ως διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) [median (interquartile range, IQR)], για αυτές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κατανομής για την κάθε μεταβλητή ξεχωριστά έγινε με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας Shapiro Wilk και ο γραφικός έλεγχος με τη χρήση της γραφικής παράστασης Normal Q-Q plot.

Για τις συγκρίσεις των επαναλαμβανομένων μετρήσεων στο ίδιο άτομο σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές χρησιμοποιήθηκε, ανάλογα με το είδος της κατανομής της κάθε μεταβλητής, είτε η μεθοδολογία Student's paired t-test είτε η μεθοδολογία Wilcoxon matched-pairs rank-sum, αντίστοιχα. Για τη σύγκριση μεταξύ των δύο τιμών των δυαδικών ονομαστικών μεταβλητών (binary outcomes) την ίδια χρονική στιγμή (αφορά τις μεταβλητές ατοπία, ανεύρεση ιού και το φύλο) χρησιμοποιήθηκαν, ανάλογα με την κατανομή, είτε το κλασικό Student's t-test είτε το Wilcoxon rank-sum test, αντίστοιχα.

Η σημαντικότητα των συσχετίσεων μεταξύ των κατηγορικών δεδομένων προσεγγίστηκε με τη δοκιμασία Pearson's χ^2 .

Για τον αποτίμηση του ρόλου του χρόνου στη μεταβλητότητα των υπό εξέταση μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν τα μοντέλα εξισώσεων γενικευμένης εκτίμησης (Generalized estimating equations, GEE). Με τα μοντέλα αυτά υπάρχει η δυνατότητα ανάλυσης πολλαπλών, ανά ασθενή, μετρήσεων λαμβάνοντας υπ' όψιν την επίδραση που ενδεχομένως έχουν γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες (όπως το ύψος,

η ηλικία και η ατοπία) και πραγματοποιώντας έλεγχο (adjustment) για αυτούς (192). Με τα μοντέλα αυτά εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ FE_{NO} , $FEV_{0.5}$ και των συμπτωμάτων. Στην GEE ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ως μοντέλο κατανομών αυτό της οικογένειας των κανονικών κατανομών (Gaussian family of distribution) και ως μοντέλο συσχετίσεων αυτό της μη δομημένης μορφής (unstructured correlation structure) (193). Για το λόγο αυτό η μεταβλητή FE_{NO} χρειάστηκε να μετασχηματιστεί λογαριθμικά (log-transformation), ώστε να ακολουθεί την κανονική κατανομή.

Για την περίοδο του επεισοδίου από την Ημέρα 0 μέχρι και την Ημέρα 30 όλες οι μεταβλητές θεωρήθηκαν χρονοεξαρτώμενες εκτός της ηλικίας, του φύλου, της ατοπίας και του ύψους.

Οι τάσεις μεταβολής των διαφόρων μεγεθών από την Ημέρα 0 μέχρι την Ημέρα 30 υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την ανάλυση Wilcoxon-type test for trend.

Όλες οι αναφερόμενες p-τιμές (p-values) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους (two-sided tests) και συγκρίνονται σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τουλάχιστον 95% (πιθανότητα σφάλματος τύπου II το πολύ 5%). Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Stata/SE version 9.0 for Windows (Stata Corp LP, College Station, TX) και για τα γραφήματα το GraphPad Prism Version 5.01 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

8.1 Ανάλυσης της στατιστικής ισχύος και υπολογισμός του κατάλληλου μεγέθους δείγματος

Στα πλαίσια της ανάλυσης της στατιστικής ισχύος και της εκτίμησης του κατάλληλου μεγέθους δείγματος υπολογίστηκε ότι ένα δείγμα τουλάχιστον 17 ατόμων θα ήταν αρκετό για να εντοπίσει στατιστικά σημαντικές διαφορές σε δύο μετρήσεις FE_{NO} στον ίδιο ασθενή σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές. Αυτό αφορά μεταβολές τουλάχιστον της τάξης μεγέθους της ακρίβειας του NioxMino® (η ακρίβεια μετρήσεων που δίδεται από τον κατασκευαστή είναι ± 5 ppb, σε τιμές $FE_{NO} < 50$ ppb, και ± 3 ppb, σε τιμές $FE_{NO} < 30$ ppb). Το δείγμα αυτό προσφέρει ισχύ (power) τουλάχιστον 90 % σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Επειδή είναι γνωστό ότι η συνυπάρχουσα ατοπία (είτε ως κλινική είτε ως υποκλινική οντότητα) μπορεί να επηρεάσει της τιμές FE_{NO} , κρίθηκε απαραίτητος ο

έλεγχος των επιπέδων FE_{NO} τόσο σε ατοπικούς όσο και σε μη ατοπικούς ασθενείς με συριγμό. Ο επιπολασμός της ατοπίας (όπως ορίζεται από την ανεύρεση ευαισθητοποίησης – παθολογικών ειδικών IgE) σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, με κριτήρια ένταξης όπως αυτά που ορίστηκαν παραπάνω, αναμένεται να είναι περίπου 50% (15). Έτσι, τουλάχιστον 34 τέτοια παιδιά είναι αρκετά για να υπάρχουν τουλάχιστον 17 ατοπικά και 17 μη ατοπικά άτομα.

Περίπου το 60% των παιδιών που εμφανίζουν επεισόδια συριγμού κατά τα 3 πρώτα χρόνια της ζωής τους αναμένεται να μην εμφανίζουν επόμενο επεισόδιο συριγμού μέχρι την ηλικία των έξι ετών (15).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω καθώς επίσης και μια πιθανότητα της τάξης του 10% τα παιδιά της μελέτης είτε να μην μπορούν να εκτελέσουν τις προαπαιτούμενες δοκιμασίες (173) ή και να μην προσέλθουν για επανέλεγχο (loss to follow up), ο αριθμός των παιδιών που απαιτείται να συμπεριληφθούν στην μελέτη υπολογίστηκε σε 99.

Για την ανάλυση της στατιστικής ισχύος και τον υπολογισμό του κατάλληλου μεγέθους δείγματος χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο NCSS/PASS 2004 (Kaysville, Utah, USA).

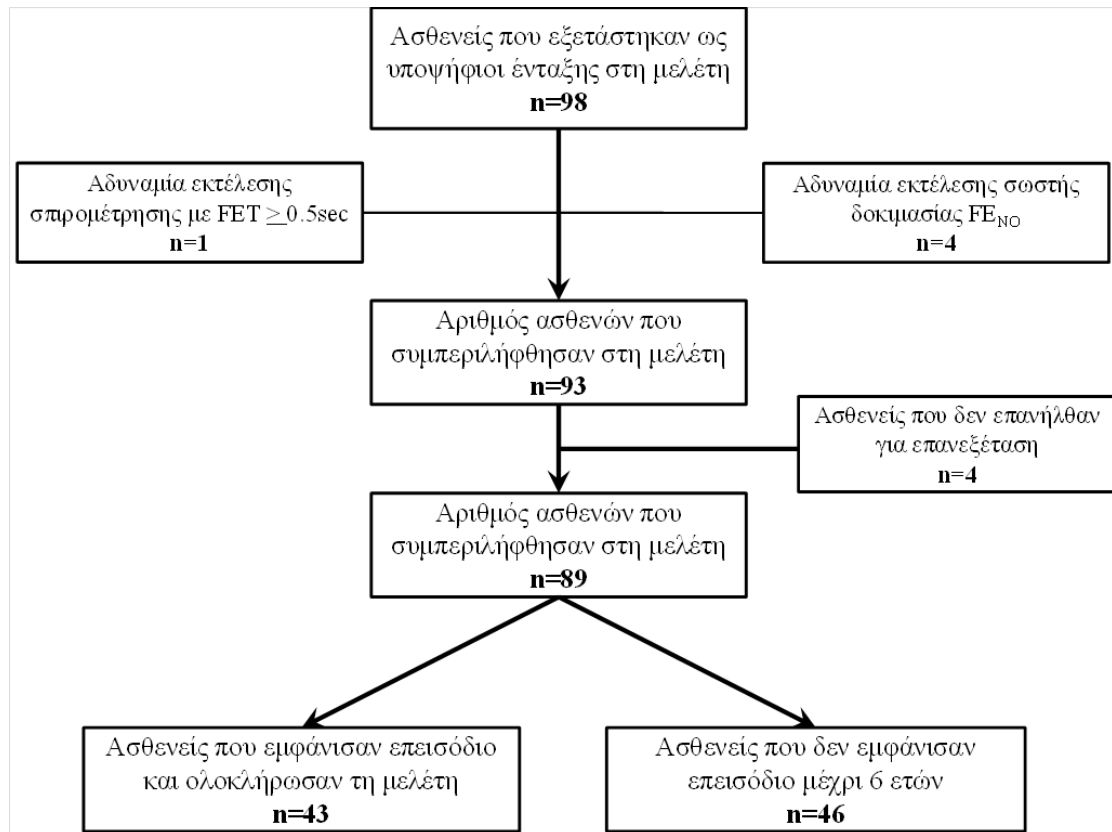
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά παραπέμφθηκαν ως υποψήφια εισαγωγής στη μελέτη 98 παιδιά. Με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού τελικά συμπεριλήφθησαν 93. Από τα αποκλεισθέντα παιδιά τέσσερα δεν κατάφεραν να εκτελέσουν μια σωστή δοκιμασία μέτρησης FE_{NO} ενώ μόνο ένα δεν κατάφερε να πραγματοποιήσει μια σωστή σπιρομετρική προσπάθεια με διάρκεια $FET > 0.5$ sec. Τελικά από τα 93 παιδιά της μελέτης, επεισόδια συριγμού με πλήρη καταμέτρηση των υπό διερεύνηση παραμέτρων εμφάνισαν τα 43, ενώ τα υπόλοιπα 46 δεν εμφάνισαν κάποιο επεισόδιο μέχρι την ηλικία των 6 ετών (**Εικόνα 30**). Τέσσερα παιδιά δεν επανήλθαν για επανεξέταση, τρία επειδή μετακόμισαν σε απομακρυσμένες περιοχές και ένα για άγνωστο λόγο.

Η μέση ηλικία των παιδιών που τελικά συμπεριλήφθησαν στη μελέτη ήταν 4.5 ± 0.4 έτη. Στην ηλικία εισόδου δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο, το ύψος και όλες τις μετρήσεις αναφοράς μεταξύ ατοπικών, μη ατοπικών και των παιδιών που ολοκλήρωσαν μεν τη μελέτη χωρίς όμως την εμφάνιση κανενός επεισοδίου συριγμού (**Πίνακας 7**).

Τα παιδιά της μελέτης επανεξετάζονταν σε τακτική βάση κατά μέσο όρο κάθε 40 ± 4 ημέρες. Σαράντα τρία από τα 93 παιδιά εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο συριγμού 0.6 ± 0.3 έτη από την είσοδό τους στη μελέτη. Τα επεισόδια ήταν εξίσου κατανομημένα μέσα στις εποχές του χρόνου με εξαίρεση το καλοκαίρι. Επίσης οι τιμές των μετρήσεων αναφοράς δεν παρουσίασαν κάποια εξάρτηση από την εποχή καταγραφής. Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ατοπικών και μη ατοπικών παιδιών (**Πίνακας 7**).

Μετά την αρχική καταγραφή των υπό μελέτη παραμέτρων κατά την έναρξη του επεισοδίου (Ημέρα 0), τα παιδιά επανεκτιμήθηκαν 10 ± 1 ημέρες μετά (Ημέρα 10) και 30 ± 3 ημέρες μετά την Ημέρα 0 (Ημέρα 30). Η συμμόρφωση, όπως αυτή αποτιμήθηκε από τις ηλεκτρονικές καταγραφές της PEF με τη χρήση του ηλεκτρονικού ροομέτρου PiKo-1[®], ήταν υψηλή. Αυτό αφορούσε τόσο τις τακτικές



Εικόνα 30. Διαγραμματική παρουσίαση κατανομής των εξετασθέντων ασθενών που είτε εμφάνισαν επεισόδια συριγμού είτε ολοκλήρωσαν τη μελέτη χωρίς αντίστοιχο επεισόδιο.

καθημερινές μετρήσεις όσο και τις μετρήσεις κατά τη διάρκεια του επεισοδίου συριγμού ($85 \pm 9\%$ και $95 \pm 3\%$, αντίστοιχα). Σε όλα τα παιδιά τα επεισόδια συριγμού αποδόθηκαν σε λοιμώξεις του ανώτερου ή/και του κατώτερου αναπνευστικού, ενώ μέχρι και την εμφάνιση των εν λόγω συμπτωμάτων δεν παρουσίασαν κανένα επεισόδιο συριγμού (βραχύ ή μεγαλύτερης διάρκειας) που να αποδοθεί σε διαφορετικό αίτιο (π.χ. έκθεση σε αλλεργιογόνο ή συνεπεία μη ειδικής βρογχικής υπεραπαντητικότητας). Τέσσερα παιδιά (τρία ατοπικά) παρουσίασαν ήπια συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού μικρής διάρκειας, τα οποία παρήλθαν χωρίς λήψη αγωγής (μόνο με ρινοπλύσεις), χωρίς να εμφανίσουν στα επεισόδια αυτά συμπτώματα, όπως για παράδειγμα συριγμό, από το κατώτερο αναπνευστικό.

Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών μελέτης και μετρήσεις αναφοράς κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη. Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφοροποίηση.

	Ατοπικοί με επεισόδιο συριγμού* (n=25)	Μη ατοπικοί με επεισόδιο συριγμού * (n=18)	Παιδιά χωρίς επεισόδιο συριγμού*† (n=18)
Ηλικία (έτη)	5±0.5	5±0.6	4.5±0.3
Αγόρια, n(%)	14 (56%)	9 (50%)	20 (44%)
Ύψος (m)	1.11±0.07	1.15±0.05	1.07±0.05
Ατοπία	25	0	21 (46%)
ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ			
FE_{NO} (ppb)	10(3)	8.5(4)	9.1(3)
FEV_{0.5} (lt)	0.989±0.207	1.011±0.143	0.953±0.226
FVC (lt)	1.274±0.266	1.336±0.191	1.141±0.17
PEF (lt/min)	158.1(61.8)	157.8(24)	151.4(38.7)
Προηγούμενη θεραπεία αποκλειστικά με βρογχοδιασταλτικά[§]	18(72%)	14(77.8%)	32(69.6%)

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλισης ή ως διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) εκτός και αν αναφέρεται κάτι διαφορετικό.

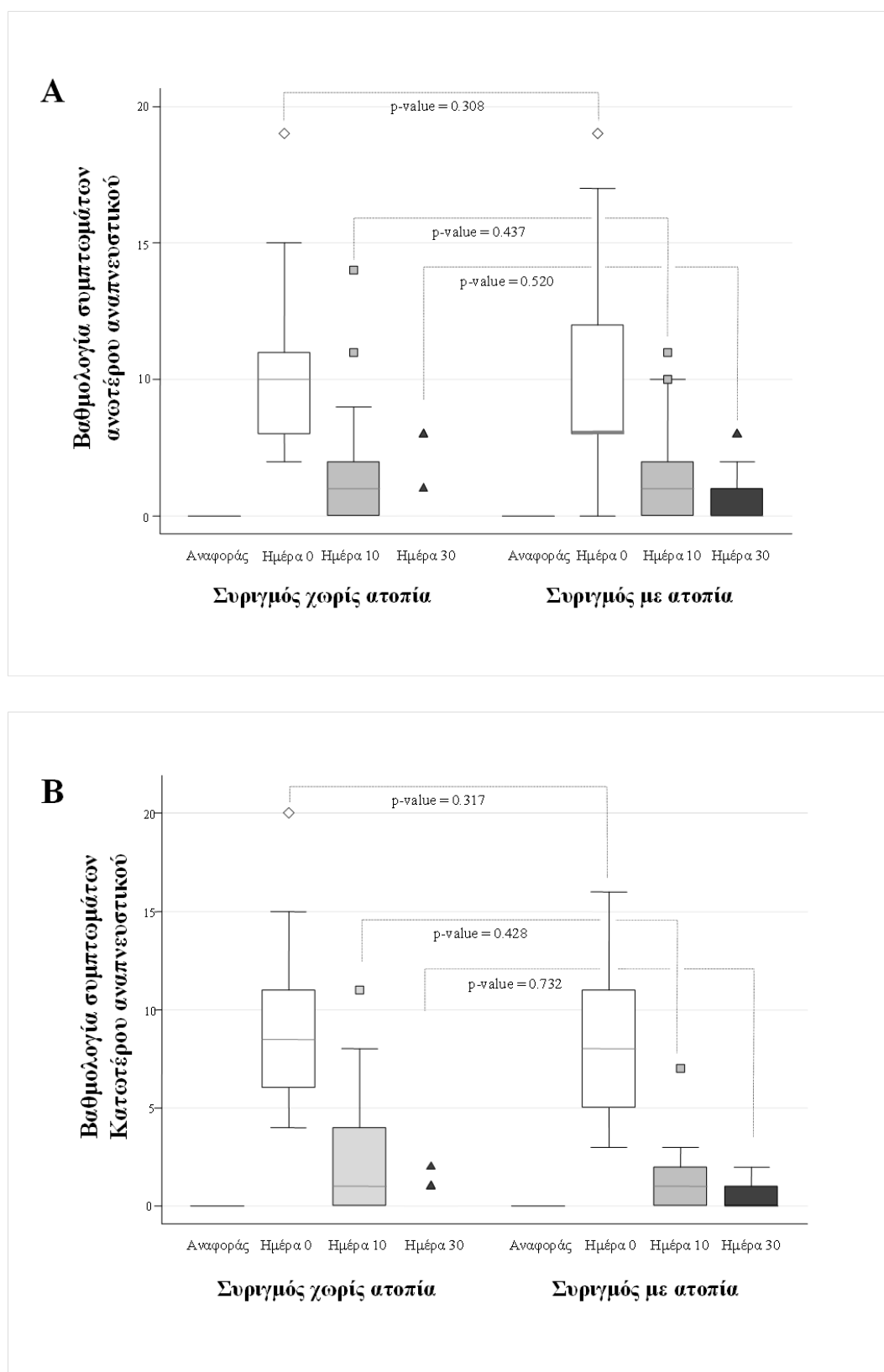
* οι τιμές αναφοράς αφορούν χρονικό διάστημα ≤ 8 εβδομάδων πριν την εμφάνιση και καταγραφή επεισοδίου συριγμού.

† οι τιμές αναφοράς καταγράφηκαν κατά την είσοδο στην μελέτη ενώ ο έλεγχος ατοπίας πραγματοποιήθηκε στην ηλικία των 6 ετών.

[§] τα υπόλοιπα παιδιά είχαν λάβει στο παρελθόν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή και μοντελουκάστη.

1. Συμπτώματα

Τόσο τα συμπτώματα του ανωτέρου [διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος), Ημέρα 0: 8(5-11), Ημέρα 10: 1(0-2) και Ημέρα 30: 0(0-1)] όσο και τα συμπτώματα του κατωτέρου αναπνευστικού [Ημέρα 0: 4(3-7), Ημέρα 10: 1(0-2) και Ημέρα 30: 0(0-1)] δε διέφεραν ως προς τη βαρύτητα μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών ασθενών σε όλες τις χρονικές στιγμές της μελέτης του επεισοδίου (**Εικόνα 31**). Τα συμπτώματα του ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού συσχετίζονταν σημαντικότερα μεταξύ τους (Spearman's rho=0.855, p-value<0.001). Όλα τα παιδιά



Εικόνα 31. Συμπτώματα από το ανώτερο (A) και κατώτερο (B) αναπνευστικό κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού: σύγκριση μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών ασθενών όλες τις χρονικές στιγμές ενδιαφέροντος.

ανέφεραν βήχα στην άσκηση τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων δέκα ημερών από την έναρξη του επεισοδίου.

2. Μετρήσεις δεικτών φλεγμονής

2.1 Μετρήσεις FE_{NO}

Η πλειοψηφία των παιδιών (96%) (Εικόνα 31) κατάφερε να εκτελέσει σωστά τη δοκιμασία μέτρησης της FE_{NO} μετά από κατάλληλη εκπαίδευση. Οι τιμές αναφοράς ήταν ανάλογες με αυτές δημοσιευμένων φυσιολογικών τιμών τόσο για τα ατοπικά παιδιά [διάμεσος τιμή αναφοράς (ενδοτεταρτημοριακό εύρος): 10(7-11) ppb σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές: 10.7 (95% CI: 8.4-13.5) ppb] όσο και για τα μη ατοπικά παιδιά [8.5 (6-10) ppb σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές: 7.8 (95% CI: 7.1-8.5)] (194).

Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των τιμών FE_{NO} κατά τις πρώτες 48 ώρες της εμφάνισης του επεισοδίου συριγμού σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς του κάθε εξεταζομένου [συνολικά για όλους τους ασθενείς, 16 (13-20) ppb σε σύγκριση με 9 ασθενείς (7-11) ppb αντίστοιχα, $P<0.001$]. Οι τιμές FE_{NO} επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 10 ημερών από την έναρξη του επεισοδίου [10 (7-12) ppb].

Οι τιμές FE_{NO} δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών παιδιών σε όλες τις χρονικές στιγμές καταγραφής εντός του επεισοδίου συριγμού (**Πίνακας 8**). Οι μεταβολές της FE_{NO} από τις τιμές αναφοράς στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξή του επεισοδίου συριγμού καθώς και οι μεταξύ τους συγκρίσεις φαίνονται στην **Εικόνα 32**.

2.2 Μετρήσεις $EBC-pH$

Κατά τη πορεία της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η συλλογή EBC ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του επεισοδίου ήταν ιδιαίτερα δύσκολη για δύο κυρίως λόγους. Πρώτον,

Πίνακας 8. FE_{NO} μετρήσεις: τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

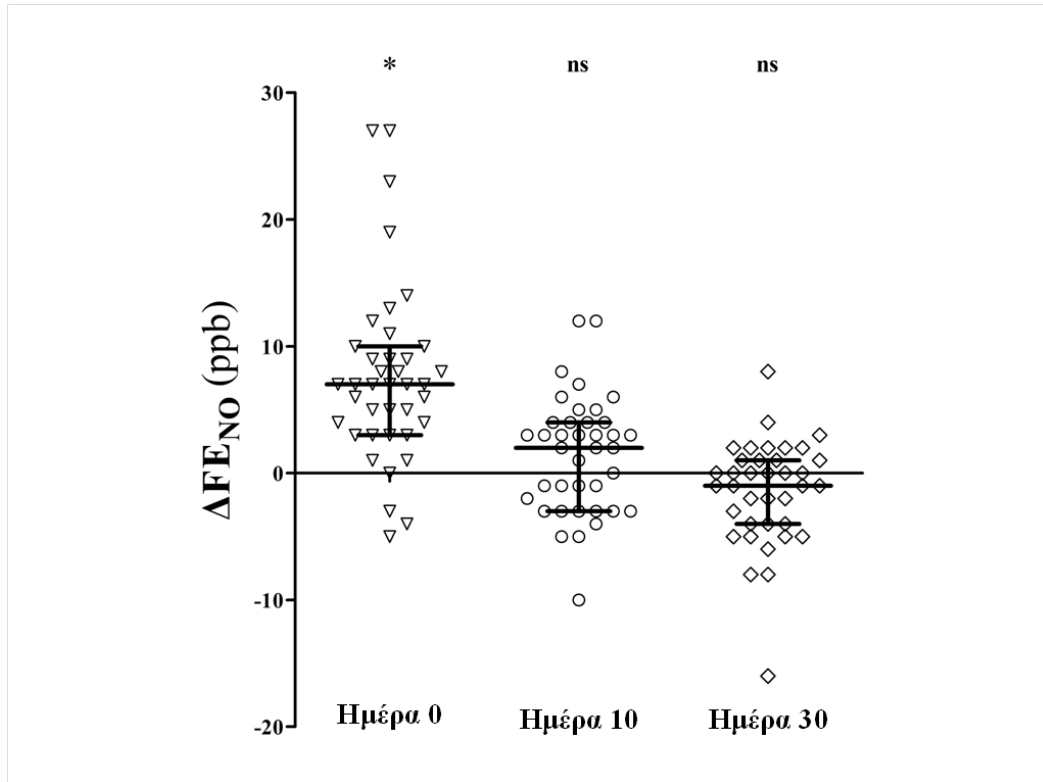
	Ατοπικοί	Μη ατοπικοί	p-value†
Αναφοράς (ppb)	10(4)	8.5(4)	0.342
Ημέρα 0 (ppb)	16(8)	15.5(6.5)	0.977
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 0)	<0.001	0.001	
Ημέρα 10 (ppb)	11(6)	9.5(4.5)	0.381
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 10)	0.069	0.363	
p-value* (Ημέρα 0 vs Ημέρα 10)	<0.001	0.002	
Ημέρα 30 (ppb)	7(6)	7(4)	0.376
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 30)	0.192	0.218	
p-value* (Ημέρα 0 vs Ημέρα 30)	<0.001	<0.001	
p-value* (Ημέρα 10 vs Ημέρα 30)	0.061	0.064	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακό εύρος).

* Οι p-values βασίζονται στη δοκιμασία Wilcoxon matched-pairs rank-sum.

† Οι p-values στη σύγκριση μεταξύ των τιμών των ατοπικών και μη ατοπικών βασίζονται στη δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test.

τα έντονα συμπτώματα τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό, με προεξάρχων το βήχα, δυσχέραιναν τη συνεχή αναπνοή διαμέσου του επιστομίου της διάταξης EBC για το ελάχιστο απαιτούμενο χρονικό διάστημα, δηλαδή αυτό των 6 λεπτών. Οι μικροί ασθενείς εκδήλωναν ήδη από τα πρώτα 2 με 3 λεπτά τη δυσφορία τους. Δεύτερον και σημαντικότερον, ήταν πολύ δύσκολο οι μικροί ασθενείς να συνεργαστούν και να απομακρύνουν έγκαιρα το επιστόμιο της συσκευής συλλογής EBC στην φάση του βήχα, με αποτέλεσμα να θεωρείται δεδομένη η επιμόλυνση του συμπυκνώματος. Υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο pH του EBC μεταξύ των τιμών αναφοράς και των μετρήσεων στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού. Επίσης οι τιμές pH δε διέφεραν μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών (Πίνακας 9).



Εικόνα 32. Μεταβολές ΔF_{ENO} από τις τιμές αναφοράς στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

ns: μη σημαντική, *: $P < 0.001$ (Οι P -values βασίζονται στη δοκιμασία Wilcoxon matched-pairs rank-sum), τα διαγράμματα σφάλματος (error bars) και οι εντός αυτών γραμμές αντιστοιχούν στο ενδοτεταρτημοριακό εύρος και τις διάμεσες τιμές αντίστοιχα.

3. Ευρήματα από τη σπιρομέτρηση

3.1 Μετρήσεις FET

Το επεισόδιο συριγμού αυτό κάθε αυτό δεν επηρέασε την ικανότητα των παιδιών να εκτελούν μια τεχνικά ορθή, αξιόπιστη και επαναλήψιμη σπιρομετρική προσπάθεια, εκπληρώνοντας το απαιτούμενο κριτήριο $FET > 0.5$ sec. Αυτό αφορούσε ακόμα και το πρώτο 48ωρο του επεισοδίου. Ενδιαφέρον εύρημα αποτέλεσε η στατιστικώς σημαντικά μικρότερη FET στις μετά τη βρογχοδιαστολή σπιρομετρήσεις σε σύγκριση με τις αντίστοιχες προ βρογχοδιαστολής τιμές FET στη φάση του επεισοδίου (Πίνακας 10).

Πίνακας 9. Συγκρίσεις των τιμών pH του EBC- μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών ασθενών: τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

	Ατοπικοί	Μη ατοπικοί	p-value†
Αναφοράς (ppb)	7.05(0.52)	6.74(0.59)	0.401
Ημέρα 0 (ppb)	7.03(0.57)	7.34(0.18)	0.126
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 0)	0.237	0.109	
Ημέρα 10 (ppb)	6.97(0.88)	6.8(0.34)	0.807
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 10)	0.176	0.068	
Ημέρα 30 (ppb)	6.81(0.58)	7.13(0.82)	0.105
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 30)	0.686	0.066	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακό εύρος).

* Οι p-values βασίζονται στη δοκιμασία Wilcoxon matched-pairs rank-sum.

† Οι p-values στη σύγκριση μεταξύ των τιμών των ατοπικών και μη ατοπικών βασίζονται στη δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test.

Πίνακας 10. Τιμές βιαίου εκπνευστικού χρόνου προ ($FET_{\text{προ}}$) και μετά βρογχοδιαστολής ($FET_{\text{μετά}}$) στις μετρήσεις αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

ΧΡΟΝΟΣ	$FET_{\text{προ}}$ (sec)		$FET_{\text{μετά}}$ (sec)		p-value *
	διάμεσος τιμή (IQR)	# ασθενείς με $FET < 1\text{sec}$ (%)	διάμεσος τιμή (IQR)	# ασθενείς με $FET < 1\text{sec}$ (%)	
Αναφοράς	1.23(1.19)	17/43 (39.5%)	1.02(0.76)	20/43 (46.5%)	0.007
Ημέρα 0	1.39(1.3)	12/43 (27.9%)	1.29(0.97)	15/43 (34.9%)	0.147
Ημέρα 10	1.68(1.66)	13/43 (30.2%)	1.39(1.38)	16/43 (37.2%)	0.093
Ημέρα 30	1.35(1.81)	11/43 (25.6%)	1.2(1.35)	14/43 (32.6%)	0.003

Σε όλες τις προσπάθειες τιμές $FET > 0.5\text{sec}$, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

* οι p-values αφορούν τις συγκρίσεις των τιμών FET προ ($FET_{\text{προ}}$) και μετά ($FET_{\text{μετά}}$) βρογχοδιαστολής και βασίζονται στην αμφίπλευρη δοκιμασία sign test equality for matched pairs.

Πίνακας 11. $FEV_{0.5}$ μετρήσεις: τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξή του επεισοδίου συριγμού.

	Ατοπικοί	Μη ατοπικοί	p-value†
Αναφοράς (ppb)	0.989±0.207	1.011±0.143	0.708
Ημέρα 0 (ppb)	0.881±0.206	0.843±0.208	0.561
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 0)	0.002	<0.001	
Ημέρα 10 (ppb)	0.949±0.212	0.985±0.157	0.542
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 10)	0.214	0.015	
p-value* (Ημέρα 0 vs Ημέρα 10)	0.003	0.010	
Ημέρα 30 (ppb)	0.993±0.207	1.044±0.136	0.365
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 30)	0.904	0.133	
p-value* (Ημέρα 0 vs Ημέρα 30)	<0.001	<0.001	
p-value* (Ημέρα 10 vs Ημέρα 30)	0.012	<0.001	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερά απόκλισης .

* Οι p-values βασίζονται στη δοκιμασία paired Student's t-test.

† Οι p-values στη σύγκριση μεταξύ των τιμών των ατοπικών και μη ατοπικών ασθενών βασίζονται στη δοκιμασία Student's t-test.

3.2 Μετρήσεις $FEV_{0.5}$

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών από την έναρξη ενός επεισοδίου συριγμού (Ημέρα 0) οι προ βρογχοδιαστολής τιμές $FEV_{0.5}$ ήταν σημαντικά μικρότερες από τις αντίστοιχες των μετρήσεων αναφοράς [συνολικά για όλους τους ασθενείς, 0.84(0.75-0.99) lt σε σύγκριση με 0.99(0.9-1.07) lt, $P<0.001$]. Οι τιμές αυτές επέστρεψαν στα επίπεδα των τιμών αναφοράς μέσα στις επόμενες 10 ημέρες. Οι τιμές $FEV_{0.5}$ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών παιδιών σε όλες τις χρονικές στιγμές καταγραφής εντός του επεισοδίου συριγμού (Πίνακας 11).

Η ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ανταπόκριση στις μετρήσεις των τιμών αναφοράς μόνο κατά το πρώτο 48ωρο από την έναρξη του επεισοδίου [συνολικά για όλους τους ασθενείς, Ημέρα 0: 13.3% (6.5%-20.6%) σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς: 5.4% (3%-10.1%), $P<0.001$]. Επίσης, η ανταπόκριση αυτή ήταν ανεξάρτητη της παρουσίας ή όχι ατοπίας (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Μέσες τιμές $FEV_{0.5}$ προ και μετά βρογχοδιαστολής σε ατοπικά και μη ατοπικά παιδιά και ποσοστό ανταπόκρισης στη βρογχοδιαστολή: τιμές αναφοράς $FEV_{0.5}$ και τιμές στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

Ατοπικοί				Μη ατοπικοί			
$FEV_{0.5}$ βρογχοδιαστολή (lt)		Μέση $\Delta FEV_{0.5} \%^*$		$FEV_{0.5}$ βρογχοδιαστολή (lt)		Μέση $\Delta FEV_{0.5} \%^*$	
ΧΡΟΝΟΣ	προ	μετά		προ	μετά		
Αναφοράς	0.989±0.207	1.04±0.196	5.4%	1.011±0.143	1.077±0.141	5.8%	
Ημέρα 0	0.881±0.206	1.013±0.214†	14.9%‡	0.843±0.208	0.928±0.217†	13.3%‡	
Ημέρα 10	0.949±0.212	1.021±0.23†	7.3%	0.985±0.157	1.017±0.139†	3.4%	
Ημέρα 30	0.993±0.207	1.043±0.217†	4.5%	1.044±0.136	1.116±0.148†	4.2%	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερά απόκλισης.

Όλες οι ανταποκρίσεις στη βρογχοδιαστολή είναι στατιστικά σημαντικές (paired Student's t-test)

* $\Delta FEV_{0.5} = (FEV_{0.5} \text{ μετά βρογχοδιαστολή} - FEV_{0.5} \text{ πριν βρογχοδιαστολή}) / FEV_{0.5} \text{ πριν βρογχοδιαστολή}$

† μη στατιστικώς σημαντικές συγκρίσεις με τις προ βρογχοδιαστολής τιμές αναφοράς

‡ Στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή στη σύγκριση μεταξύ τιμών αναφοράς και Ημέρας 0 (p-values<0.035). Όλες οι λοιπές συγκρίσεις με τις τιμές αναφοράς μη σημαντικές τόσο στους ατοπικούς όσο και στους μη ατοπικούς ασθενείς.

Οι μετά βρογχοδιαστολής τιμές $FEV_{0.5}$ την Ημέρα 0 ήταν αντίστοιχες με τις προ βρογχοδιαστολής τιμές αναφοράς, υποδεικνύοντας αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών [συνολικά για όλους τους ασθενείς, 0.99(0.86-1.14) lt σε σύγκριση με 0.99(0.9-1.07) lt αντίστοιχα, $P=0.621$]. Για ακόμα μια φορά η παρατήρηση αυτή αφορούσε τόσο τους ατοπικούς όσο και τους μη ατοπικούς ασθενείς (**Πίνακας 12**).

Επιπροσθέτως οι προ βρογχοδιαστολής τιμές $FEV_{0.5}$ ήταν συγκρίσιμες με τις αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές όπως αυτές υπολογίστηκαν από την αναφορά (173) [0.99(0.9-1.07) lt σε σύγκριση με 1.04(0.93-1.13) lt αντίστοιχα, $P=0.100$], (**Πίνακας 13**). Οι μεταβολές των τιμών $FEV_{0.5}$ από τις τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού και οι μεταξύ τους συγκρίσεις κατά τη διάρκεια του επεισοδίου φαίνονται στην **Εικόνα 33**.

Πίνακας 13. Συγκρίσεις μεταξύ αναμενομένων φυσιολογικών τιμών $FEV_{0.5}$ και των τιμών $FEV_{0.5}$ προ βρογχοδιαστολής στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

Ατοπικοί [$FEV_{0.5}$ αναμενομένη=1.009±0.147 lt]			Μη ατοπικοί [$FEV_{0.5}$ αναμενομένη=1.070±0.135]	
ΧΡΟΝΟΣ	$FEV_{0.5}$ (lt)	$\Delta FEV_{0.5}\%$ *	$FEV_{0.5}$ (lt)	$\Delta FEV_{0.5}\%$ *
Αναφοράς	0.989±0.207†	2.7%	1.011±0.143‡	6.8%
Ημέρα 0	0.881±0.206	15.4%§	0.843±0.208*	23.1%§
Ημέρα 10	0.949±0.212	8.9%	0.958±0.147*	9.5%§
Ημέρα 30	0.993±0.207	2.9%	1.044±0.136	3.2%

Οι τιμές $FEV_{0.5}$ αντιστοιχούν όλες σε $FEV_{0.5}$ - πριν βρογχοδιαστολή και παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλισης.

Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για τους ατοπικούς και μη ατοπικούς ασθενείς [υπολογιζόμενες με τη χρήση της αναφοράς (173)] ήταν συγκρίσιμες (Student's paired t-test, p-value=0.170).

* $\Delta FEV_{0.5} = (FEV_{0.5}\text{-μετά βρογχοδιαστολή} - FEV_{0.5}\text{- πριν βρογχοδιαστολή}) / FEV_{0.5}\text{- πριν βρογχοδιαστολή}$

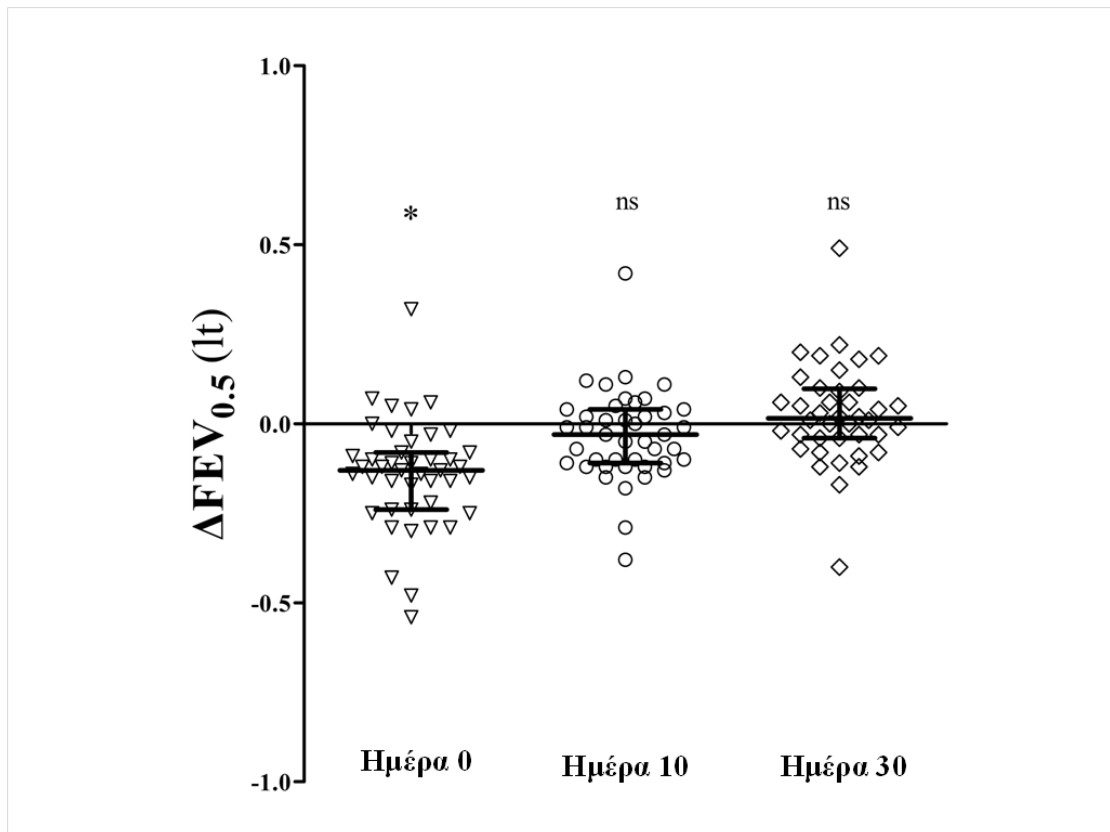
† Μη στατιστικώς σημαντικές διαφορές από τις αναμενόμενες τιμές (p-value= 0.432).

‡ Μη στατιστικώς σημαντικές διαφορές από τις αναμενόμενες τιμές (p-value= 0.113).

§ Στατιστικώς σημαντικές διαφορές επί τοις εκατό μεταβολών από τις τιμές αναφοράς (Student's paired t-test).

4. Ευρήματα από την παλμική ταλαντωσιμετρία

Τα ευρήματα της R5Hz ακολουθούν κατά απόλυτη αναλογία αυτά της $FEV_{0.5}$. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών από την έναρξη ενός επεισοδίου συριγμού (Ημέρα 0) οι προ βρογχοδιαστολής τιμές R5 ήταν σημαντικά μικρότερες από τις αντίστοιχες των μετρήσεων αναφοράς [συνολικά για όλους τους ασθενείς, 1.11(0.9-1.22) kPa/lt/sec σε σύγκριση με 0.93(1.2-0.67) kPa/lt/sec, $P<0.001$]. Οι τιμές αυτές επέστρεψαν στα επίπεδα των τιμών αναφοράς μέσα στις επόμενες 10 ημέρες. Οι τιμές R5 δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών παιδιών σε όλες τις χρονικές στιγμές καταγραφής εντός του επεισοδίου συριγμού (Πίνακας 14).



Εικόνα 33. Μεταβολές $\Delta FEV_{0.5}$ από τις τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

ns: μη σημαντική, *: $P < 0.001$ (Οι P -values βασίζονται στη δοκιμασία Wilcoxon matched-pairs rank-sum), τα διαγράμματα σφάλματος (error bars) και οι εντός αυτών γραμμές αντιστοιχούν στο ενδοτεταρτημοριακό εύρος και στις διάμεσες τιμές αντίστοιχα.

Η ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ανταπόκριση στις μετρήσεις των τιμών αναφοράς μόνο κατά το πρώτο 48ωρο από την έναρξη του επεισοδίου [συνολικά για όλους τους ασθενείς, Ημέρα 0: -24.3%(-30.7%-19.4%) σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς: -11.3% (-19.8%-4.3%), $P < 0.001$). Επίσης, η ανταπόκριση αυτή ήταν ανεξάρτητη της παρουσίας ή όχι ατοπίας (**Πίνακας 14**).

Οι μετά βρογχοδιαστολής τιμές R5 την Ημέρα 0 ήταν αντίστοιχες με τις προ βρογχοδιαστολής τιμές αναφοράς, υποδεικνύοντας αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Η παρατήρηση αυτή αφορούσε τόσο τους ατοπικούς όσο και τους μη ατοπικούς ασθενείς (**Πίνακας 15**).

Πίνακας 14. R5Hz μετρήσεις: τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

Τιμές R5Hz	Ατοπικοί	Μη ατοπικοί	p-value†
Αναφοράς (kPa/lit/sec)	0.93(0.46)	0.94(0.43)	0.740
Ημέρα 0 (kPa/lit/sec)	1.11(0.21)	1.1(0.44)	0.758
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 0)	0.002	0.010	
Ημέρα 10 (kPa/lit/sec)	0.94(0.23)	0.9(0.24)	0.588
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 10)	0.667	0.316	
p-value* (Ημέρα 0 vs Ημέρα 10)	<0.001	<0.001	
Ημέρα 30 (kPa/lit/sec)	0.91(0.35)	0.92(0.28)	0.431
p-value* (Αναφοράς vs Ημέρα 30)	0.710	0.605	
p-value* (Ημέρα 0 vs Ημέρα 30)	<0.001	0.002	
p-value* (Ημέρα 10 vs Ημέρα 30)	0.317	0.301	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακό εύρος).

* Οι p-values βασίζονται στη δοκιμασία paired Student's t-test.

† Οι p-values στη σύγκριση μεταξύ των τιμών των ατοπικών και μη ατοπικών ασθενών βασίζονται στην δοκιμασία Student's t-test.

Πίνακας 15. Μέσες τιμές R5Hz προ και μετά βρογχοδιαστολής σε ατοπικά και μη ατοπικά παιδιά και ποσοστό ανταπόκρισης στη βρογχοδιαστολή: τιμές αναφοράς FEV_{0.5} και τιμές στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

Ατοπικοί				Μη ατοπικοί		
R5Hz βρογχοδιαστολή (kPa/lit/sec)		Μέση ΔR5Hz%*		R5Hz βρογχοδιαστολή (kPa/lit/sec)		Μέση ΔR5Hz% *
ΧΡΟΝΟΣ	προ	μετά		προ	μετά	
Αναφοράς	0.93(0.46)	0.77(0.23)	-10.6%	0.94(0.43)	0.74(0.42)	-11.7%
Ημέρα 0	1.11(0.21)	0.8(0.26) †	-21.4%‡	1.1(0.44)	0.81(0.19) †	-26.6%‡
Ημέρα 10	0.94(0.23)	0.8(0.18) †	-13.9%	0.9(0.24)	0.8(0.2) †	-10.5%
Ημέρα 30	0.91(0.35)	0.86(0.22) †	-10.3%	0.92(0.28)	0.76(0.17) †	-16.3%

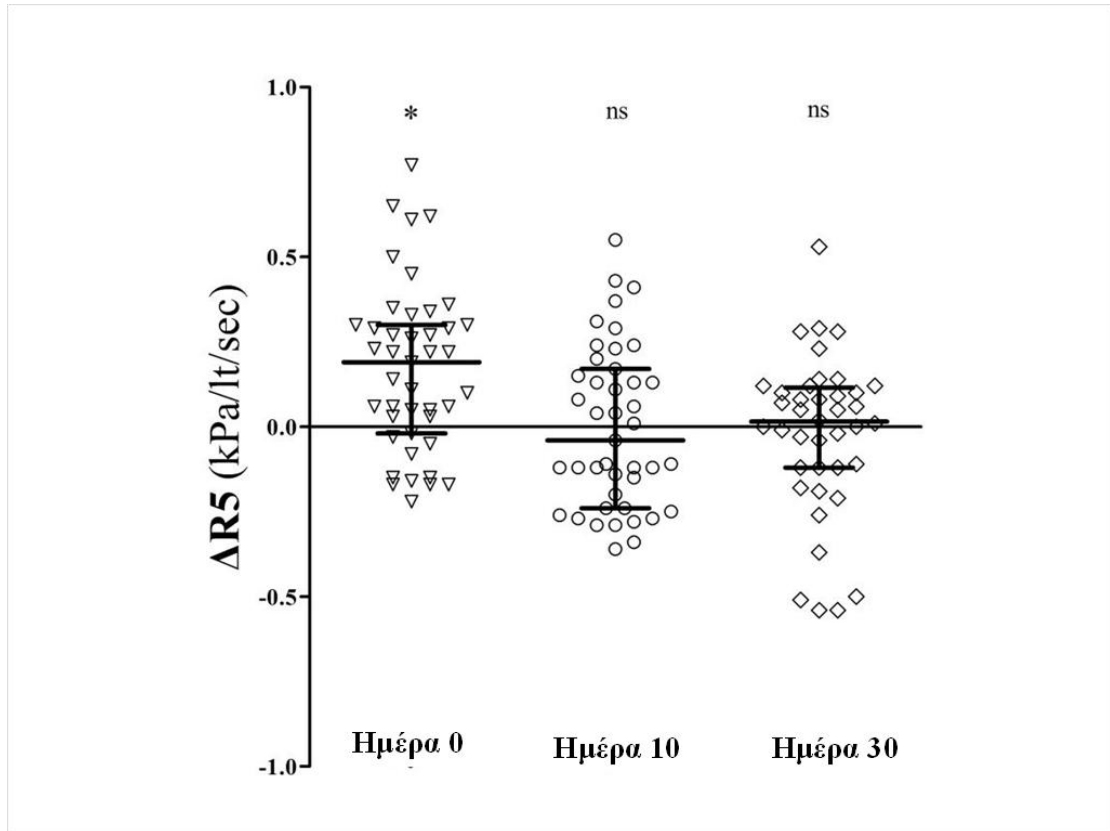
Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακό εύρος).

Όλες οι ανταποκρίσεις στη βρογχοδιαστολή είναι στατιστικά σημαντικές (Wilcoxon signed-rank test)

* $\Delta R5 = (R5_{\text{-μετά βρογχοδιαστολή}} - R5_{\text{-πριν βρογχοδιαστολή}}) / R5_{\text{-πριν βρογχοδιαστολή}}$

† μη στατιστικώς σημαντικές συγκρίσεις με τις προ βρογχοδιαστολής τιμές αναφοράς.

‡ Στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή στη σύγκριση μεταξύ τιμών αναφοράς και Ημέρας 0. Όλες οι λοιπές συγκρίσεις με τις τιμές αναφοράς μη σημαντικές τόσο στους ατοπικούς όσο και στους μη ατοπικούς.



Εικόνα 34. Μεταβολές $\Delta FEV_{0.5}$ από τις τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.

ns: μη σημαντική, *: $P < 0.001$ (Οι P -values βασίζονται στη δοκιμασία Wilcoxon matched-pairs rank-sum), τα διαγράμματα σφάλματος (error bars) και οι εντός αυτών γραμμές αντιστοιχούν στο ενδοτεταρτημοριακό εύρος και στις διάμεσες τιμές αντίστοιχα.

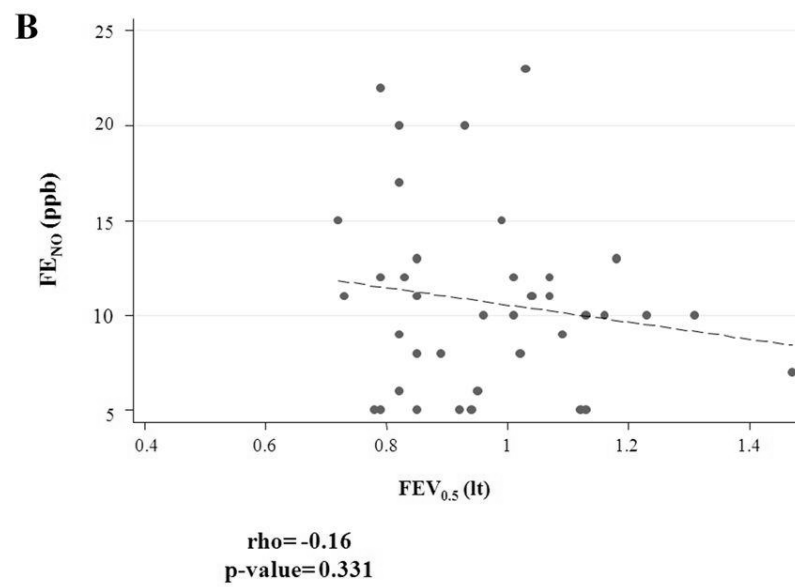
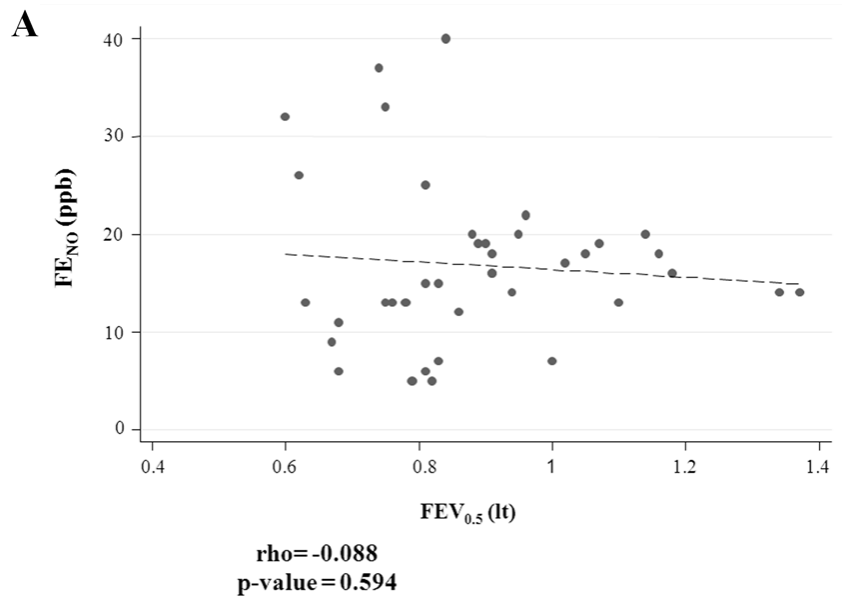
Οι μεταβολές των τιμών R5Hz από τις τιμές αναφοράς, στην αρχή (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30) την έναρξη του επεισοδίου συριγμού και οι μεταξύ τους συγκρίσεις κατά τη διάρκεια του επεισοδίου φαίνονται στην **Εικόνα 35**.

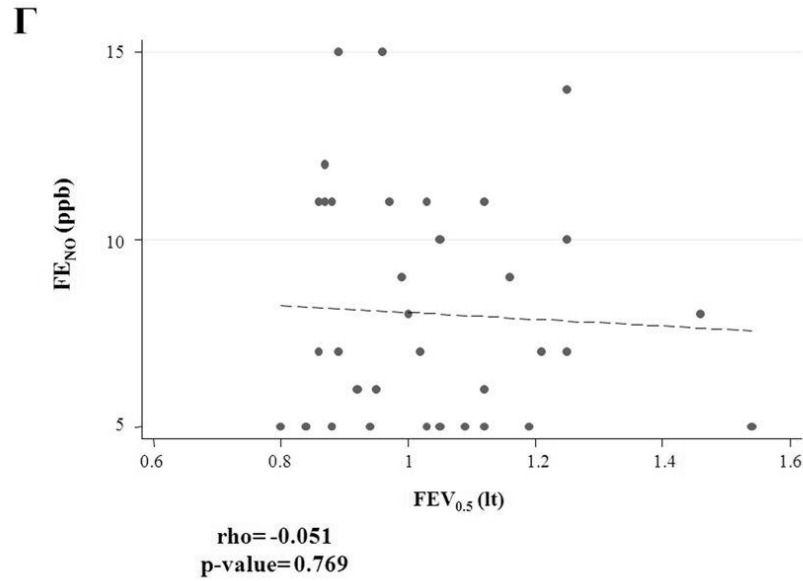
5. Απομόνωση ιών από τα ρινικά εκπλύματα.

Ικανή ποσότητα ρινικών εκπλυμάτων ήταν διαθέσιμη στα 35 από τα 43 παιδιά που εμφάνισαν επεισόδιο συριγμού. Σε 26 από αυτά τα 35 (74.3%) ανιχνεύθηκε τουλάχιστον ένα ιός αναπνευστικού. Πιο συγκεκριμένα ο πιο συχνός ιός ήταν ο ρινοϊός (RV) ο οποίος βρέθηκε σε 22 δείγματα (62.5%) ακολουθούμενος από τους ιούς: αδενοϊό που βρέθηκε σε 6 δείγματα (17.1%), ιοί παραγρίπης σε 2 δείγματα (5.7%) και γρίπης σε ένα (2.9%). Ταυτόχρονα δύο ιοί βρέθηκαν σε πέντε δείγματα. Σε όλα αυτά τα δείγματα ρινοϊοί συνυπήρχαν με αδενοϊούς σε τρία δείγματα, ιούς παραγρίπης σε ένα δείγμα και ιούς κορόνα σε άλλο ένα δείγμα. Η κατανομή των ανευρεθέντων ιών ήταν παρόμοια σε ατοπικούς και μη ατοπικούς ασθενείς (p -value = 0.758). Τέλος οι τιμές FE_{NO} και $FEV_{0.5}$ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με θετικά ή αρνητικά δείγματα (p -value > 0.300).

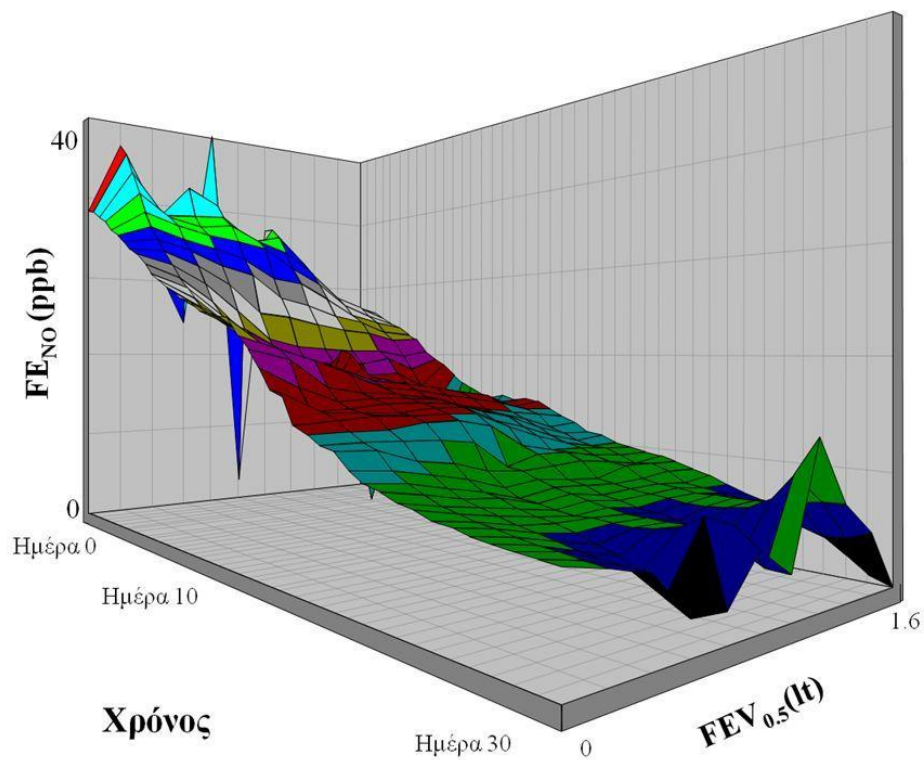
6. Συσχετίσεις χρονοεξαρτωμένων μεταβλητών

Όλες οι συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων FE_{NO} και προ βρογχοδιαστολής $FEV_{0.5}$, στην αρχή (Ημέρα 0, γράφημα Α), (**Εικόνα 35Α**), 10 (Ημέρα 10, γράφημα Β) (**Εικόνα 35Β**) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30, γράφημα Γ) (**Εικόνα 35Γ**) από την έναρξη του επεισοδίου συριγμού ήταν αμελητέες και μη στατιστικώς σημαντικές, όταν αυτές προσεγγίζονταν συγχρονικά (cross sectional). Όταν όμως η μαθηματική και στατιστική προσέγγιση γινόταν σε εξατομικευμένη (individualized) βάση επαναλαμβανομένων μετρήσεων (longitudinally) από τα πρώτα 24ωρα του επεισοδίου (Ημέρα 0) μέχρι και την Ημέρα 30, η φλεγμονή (FE_{NO}) και η αναπνευστική λειτουργία ($FEV_{0.5}$ προ βρογχοδιαστολής) συσχετιζόνταν στατιστικώς σημαντικά τόσο μεταξύ τους όσο και με τα συμπτώματα (**Πίνακας 16, Εικόνα 36**).





Εικόνα 35. Γραφήματα διασποράς (scatter plots) της σχέσης FE_{NO} και $FEV_{0.5}$ στην αρχή (Ημέρα 0, γράφημα Α), 10 (Ημέρα 10, γράφημα Β) και 30 ημέρες μετά (Ημέρα 30, γράφημα Γ) από την έναρξη του επεισοδίου συριγμού.



Εικόνα 36. Συσχετίσεις των χρονοεξαρτωμένων παραμέτρων FE_{NO} και $FEV_{0.5}$ προ βρογχοδιαστολής από την έναρξη ενός επεισοδίου συριγμού και μέχρι την 30 ημέρα σε τρισδιάστατο μοντέλο. Οι διαφορετικές χρωματικές αποχρώσεις χρησιμοποιήθηκαν για να είναι πιο εύκολα αντιληπτή η μεταβλητότητα στο χώρο.

Πίνακας 16. Ανάλυση διακύμανσης συσχέτισης FE_{NO} (A) ή $FEV_{0.5}$ (B) με τη χρήση μοντέλων εξισώσεων γενικευμένης εκτίμησης (Generalized estimating equations, GEE). Η μεταβλητή FE_{NO} μετασχηματίστηκε λογαριθμικά προκειμένου να ακολουθεί την κανονική κατανομή.

A ανεξάρτητες μεταβλητές	FE_{NO} (ppb)* (unadjusted μοντέλο)			FE_{NO} (ppb)* (adjusted μοντέλο για ηλικία & ύψος)		
	estimates	standard error	p-value	estimates	standard error	p-value
ηλικία	0.056	0.078	0.470	-	-	-
ύψος	-0.0004	0.007	0.949	-	-	-
φύλο	-0.138	0.103	0.180	-	-	-
ατοπία	0.041	0.105	0.700	-	-	-
$FEV_{0.5}$	-.5454921	.2768717	0.049	-0.803	0.325	0.013
Συμπτώματα κατ. αναπνευστικού	0.055	0.006	<0.001	0.055	0.006	<0.001
Συμπτώματα αν. αναπνευστικού	0.060	0.012	<0.001	0.060	0.012	<0.001

B ανεξάρτητες μεταβλητές	προ-βρογχοδιαστολή $FEV_{0.5}$ (lt) (unadjusted μοντέλο)			μετά βρογχοδιαστολή $FEV_{0.5}$ (lt) (adjusted μοντέλο για ηλικία & ύψος)		
	estimates	standard error	p-value	estimates	standard error	p-value
ηλικία	0.142	0.035	<0.001	-	-	-
ύψος	0.016	0.301	<0.001	-	-	-
φύλο	-0.046	0.054	0.399	-	-	-
ατοπία	0.002	0.055	0.971	-	-	-
$FEV_{0.5}$	-0.091	0.018	<0.001	-0.091	0.018	<0.001
Συμπτώματα κατ. αναπνευστικού	-0.014	0.002	<0.001	-0.014	0.002	<0.001
Συμπτώματα αν. αναπνευστικού	-0.019	0.003	<0.001	-0.019	0.003	<0.001

Οι μεταβλητές φύλο, ηλικία και ύψος θεωρήθηκαν χρονοανεξάρτητες (σταθερές) κατά τη διάρκεια των 30 ημερών του επεισοδίου συριγμού. Οι παρουσιαζόμενες τιμές αποτελούν σημειακές εκτιμήσεις των συντελεστών των μοντέλων με εξαρτημένες μεταβλητές είτε την FE_{NO} (A) είτε την $FEV_{0.5}$ (B) τις τρεις χρονικές στιγμές ενδιαφέροντος.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως σημειακές εκτιμήσεις (estimates) $\pm$ τυπικό σφάλμα (standard error).

III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, μία επαγόμενη από αναπνευστικούς ιούς, οξεία ασθματική κρίση (virus induced asthma, κατά PRACTALL και GINA) (25, 177) ή ένα επεισόδιο συριγμού συνεπεία ιογενών λοιμώξεων αναπνευστικού (episodic viral wheeze, κατά European Respiratory Society Task Force) (16), σε παιδιά 4 έως 6 ετών χαρακτηρίζεται από:

1. οξεία φλεγμονή των αεραγωγών, όπως αυτή ορίστηκε από την αύξηση της μετρούμενης FE_{NO} ,
2. απόφραξη, όπως αυτή ορίστηκε σπυρομετρικά με τη μείωση της $FEV_{0.5}$ και ταλαντωσιμετρικά με την αύξηση της $R5Hz$,
3. αναστρεψιμότητα της απόφραξης με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ακόμα και στην οξεία φάση, όπως αυτό δείχθηκε σπυρομετρικά και ταλαντωσιμετρικά με την επαναφορά των τιμών της $FEV_{0.5}$ και της $R5Hz$, κατά το επεισόδιο στις προ βρογχοδιαστολής τιμές αναφοράς,
4. συμπτώματα, όπως θορυβώδης αναπνοή και συριγμός, βήχας, και υποκειμενικό αίσθημα δύσπνοιας,
5. ακροαστικά ευρήματα (συριγμός) και σημεία δύσπνοιας (ταχύπνοια),
6. ανάγκη και ανταπόκριση στη χρήση εισπνεομένων β_2 -αγωνιστών (βελτίωση βήχα και υποκειμενικού αισθήματος δύσπνοιας),
7. στοιχεία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, όπως αυτό προέκυψε από το βήχα στην άσκηση κατά τη διάρκεια του επεισοδίου.

Συνοψίζοντας το σύνολο των προαναφερθέντων δεδομένων, είναι προφανές ότι η παιδιατρική οντότητα των ιογενών επεισοδίων συριγμού αποδεικνύεται για πρώτη φορά με την παρούσα μελέτη (195) ότι φέρει όλα εκείνα τα στοιχεία και χαρακτηριστικά που απαντώνται στο ήπιο διαλείπων άσθμα (20, 196) και μάλιστα ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ατοπίας. Τα ευρήματα αυτά δικαιολογούν πλήρως τον χαρακτηρισμό λοιμώδεις/μεταλοιμώδεις άσθμα που όπως έχει προταθεί προκαλείται από εν δυνάμει ασθματογόνους ιούς σε ασθενείς με συγκεκριμένο ανοσολογικό υπόβαθρο (197, 198).

Ένα επίσης πολύ ενδιαφέρον εύρημα είναι η απουσία οποιασδήποτε μαθηματικής και στατιστικής συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων FE_{NO} , της προ βρογχοδιαστολής $FEV_{0.5}$ και των συμπτωμάτων, όταν αυτά συσχετίστηκαν συγχρονικά (cross sectional correlations) κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Αντιθέτως, όταν η μαθηματική και στατιστική προσέγγιση των παραμέτρων αυτών έγινε σε εξατομικευμένη (individualized) βάση επαναλαμβανομένων μετρήσεων (longitudinally), τότε ήταν στατιστικώς πολύ σημαντική ($p\text{-value} < 0.001$). Το εύρημα αυτό αναδεικνύεται επίσης για πρώτη φορά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και στον συγκεκριμένο φαινότυπο άσθματος. Μελέτες σε μεγαλύτερα παιδιά, ακόμα και σε αυτά με σαφή τον φαινότυπο του αλλεργικού βρογχικού άσθματος έχουν δώσει παρόμοια αποτελέσματα (199, 200). Το γεγονός ότι οι συγχρονικές συσχετίσεις δεν ήταν σημαντικές, σε αντίθεση με τις σημαντικότερες συσχετίσεις που προέκυψαν από τη διαχρονική και εξατομικευμένη προσέγγιση, υπογραμμίζει την ανάγκη αξιολόγησης της παρούσας νοσολογικής οντότητας προοπτικά στο χρόνο και εξατομικευμένα. Αυτό είναι μάλλον επιτακτικό στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα όπου τόσο οι παράμετροι φλεγμονής όσο και αυτές των λειτουργικών πνευμονικών δοκιμασιών θα πρέπει να αποτιμώνται σε περιόδους ύφεσης της νόσου και απουσίας συμπτωμάτων και να εξατομικεύονται ώστε να ορίζονται οι ατομικές φυσιολογικές τιμές, οι οποίες θα αποτελούν τις τιμές αναφοράς και σύγκρισης στη φάση του όποιου επεισοδίου. Με τον τρόπο αυτό ενδεχομένως θα αποκτούν και διαγνωστική αξία.

Επιπροσθέτως, με την παρούσα μελέτη γίνεται για πρώτη φορά προσπάθεια αποτίμησης της φυσικής πορείας και εξέλιξης ενός τέτοιου επεισοδίου με τη συστηματική μέτρηση και καταγραφή δεικτών φλεγμονής και παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου λοιμώδους / μεταλοιμώδους άσθματος. Η καταγραφή αυτή έδειξε ότι η φλεγμονή, η πνευμονική λειτουργία και τα σύμπτωμα συσχετίζονται σαφώς μεταξύ τους όταν αξιολογούνται παράλληλα και διαχρονικά. Επιπλέον, τόσο η προσπάθεια καταγραφής FE_{NO} όσο και η σπироμετρική δοκιμασία είναι εφικτές σε αυτή την ηλικία κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, ακόμα και κατά τη διάρκεια των πρώτων εικοσιτετράωρων οπότε και τα συμπτώματα είναι πολύ έντονα.

Το ενδογενώς παραγόμενο μονοξείδιο του αζώτου σχηματίζεται από το N-γουανιδικό τερματικό άκρο του αμινοξέος L-αργινίνη, με τη δράση του ενζύμου συνθετάση του NO (NOS). Η επαγωγίμη μορφή του NOS (iNOS, NOSII) παράγεται στα μακροφάγα, επιθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα, μετά την επίδραση

φλεγμονωδών κυτταροκινών ή ενδοτοξίνης, με στόχο τη καταστροφή του ερεθίσματος που έχει εκληφθεί ως εχθρικό προς τον οργανισμό. Συγκεκριμένα στο βρογχικό επιθήλιο έχειδειχθεί η αύξηση της έκφρασης της iNOS τόσο *in vitro*, μετά από επιμόλυνση των καλλιεργούμενων επιθηλιακών κυττάρων με ιό γρίπης Α (201) ή με RSV (202), όσο και *in vivo*, μετά από προκλητή λοίμωξη με RV (109). Η έκφραση της iNOS από το αναπνευστικό επιθήλιο παίζει καθοριστικό ρόλο στην παραγωγή FE_{NO} (59), αφού η ενζυματική του δραστηριότητα είναι υπεύθυνη για την παραγωγή έως και του 95% της μετρούμενης FE_{NO} (62). Ένα μικρό ποσοστό έως και μέχρι 7.5% της FE_{NO} , προέρχεται από το στοματοφάρυγγα και τη στοματική κοιλότητα (203). Συνολικά, λαμβάνοντας υπ' όψιν

1. τον μη ενζυμικό σχηματισμό του NO από τα νιτρώδη άλατα του σιέλου (61),
2. την παρατήρηση ότι το παραγόμενο NO από την iNOS του στοματοφάρυγγα είναι περίπου αντίστοιχο με το ποσοστό που αντιστοιχεί στη μη ενζυμική παραγωγή του από τα νιτρώδη του σιέλου (64), και
3. το γεγονός ότι τα εξεταζόμενα παιδιά της παρούσας μελέτης απείχαν από τροφές πλούσιες σε νιτρώδη πριν από τις μετρήσεις (182),

το ποσοστό της συμβολής του στοματοφάρυγγα στη συνολικά μετρούμενη FE_{NO} αναμένεται να είναι μικρότερο από 5%. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε λιγότερο από 1 ppb της τελικώς μετρούμενης FE_{NO} σε όλα τα χρονικά σημεία μετρήσεων της παρούσας μελέτης, γεγονός που υποδηλώνει την αμελητέα συμβολή του βλεννογόνου του στοματοφάρυγγα στις μετρήσεις αυτές.

Υπάρχουν καλά τεκμηριωμένες μελέτες που έχουν δείξει ότι η FE_{NO} αυξάνεται μετά από πειραματική *in vivo* λοίμωξη με RV (106), με ιούς γρίπης (204) ή πιθανολογούμενες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (105). Η άνοδος αυτή παρατηρείται τόσο σε ασθματικά όσο και μη ασθματικά άτομα. Σε αντίθεση με την FE_{NO} , το ρινικό NO δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τις ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού στις περιπτώσεις εκείνες που η λοίμωξη περιορίζεται αποκλειστικά στο ανώτερο αεραγωγό (205), γεγονός που υποδηλώνει ότι η παραγωγή NO συνδέεται κυρίως με παθολογικές καταστάσεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι ο RV είναι σε θέση να μολύνει το βρογχικό επιθήλιο και να προκαλέσει τοπική φλεγμονή που αναμένεται να οδηγήσει σε ασθματικούς παροξυσμούς σε άτομα με προδιάθεση (110).

Το παραγόμενο στους αεραγωγούς NO θεωρείται ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αντι-ιική άμυνα του οργανισμού (206). Κατ' επέκταση, μεταβολές της FE_{NO} κατά τη διάρκεια ενός αντίστοιχου ασθματικού παροξυσμού θεωρητικά αντικατοπτρίζουν μια υποκείμενη ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού.

Οι μετρήσεις της FE_{NO} στην παρούσα μελέτη επέστρεψαν στις αρχικές τιμές (τιμές αναφοράς) του κάθε ασθενούς εντός 10 ημερών. Τόσο οι αρχικές αυτές τιμές αναφοράς όσο και οι μετά 10ήμερο τιμές φαίνεται να αντικατοπτρίζουν τη βασική παραγωγή του NO και όχι μια χρόνια δραστηριότητα της νόσου όπως έχει προταθεί σε μια άλλη μελέτη (172). Με άλλα λόγια, μια βασική παραγωγή NO υφίσταται συνεχώς. Τα βασικά αυτά επίπεδα διαφοροποιούνται και εξατομικεύονται χωρίς αυτή η διαφοροποίηση να αντιστοιχεί αναγκαστικά σε ενεργότητα νόσου αλλά μάλλον να οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες. Αυτός είναι και ο λόγος που προτείνεται η αποτίμηση της FE_{NO} σε εξατομικευμένη βάση και η αξιολόγηση της όποιας αυξομείωσης εντός του επεισοδίου με μέτρο σύγκρισης όχι κάποιες φυσιολογικές τιμές αλλά τις προσωπικές “φυσιολογικές” τιμές αναφοράς.

Υπάρχουν δεδομένα κυρίως από *in vitro* μελέτες ότι η ιντερφερόνη γ (interferon-γ, IFN-γ) αποτελεί έναν από τους βασικούς ρυθμιστές της παραγωγής NO με την αύξηση της παραγωγής IFN-γ να οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής NO (207). Δεν είναι σαφές εάν η προκαλούμενη από τον ιό αύξηση της FE_{NO} μπορεί να κατασταλεί με τη χρήση κορτικοστεροειδών. Κάτι τέτοιο όμως φαίνεται απίθανο μιας και τα στεροειδή δεν φαίνεται να επιδρούν στην παραγωγή IFN-γ από τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα, συνεπεία της λοίμωξης αυτής κάθε αυτής, ειδικά στην περίπτωση λοίμωξης με ρινοϊό (208). Τουλάχιστον σε αυτό το φαινότυπο και σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί η αύξηση FE_{NO} δεν φαίνεται να αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη της ανταπόκρισης σε μια θεραπευτική παρέμβαση με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (209). Αυτό έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την κλασική θεραπευτική προσέγγιση του άσθματος που βασίζεται στη σημαντική συσχέτιση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών με αυξημένα επίπεδα FE_{NO} και κατά συνέπεια την αναμενόμενη ανταπόκριση στη χορήγηση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών (101, 102). Επιπροσθέτως, εξηγεί εμμέσως γιατί η παρέμβαση με τη συγκεκριμένη θεραπεία δε φαίνεται να τροποποιεί τη φυσική πορεία των επεισοδίων συριγμού (210, 211). Αυτό όμως που δεν είναι γνωστό είναι το κατά πόσον αυτή η οξεία και βραχείας διάρκειας φλεγμονώδης απάντηση του βρογχικού επιθηλίου, αν ακολουθεί συχνή υποτροπιάζουσα λογική, (δηλαδή να μεν αύξηση της

φλεγμονής μόνο τις 10 πρώτες ημέρες ενός επεισοδίου, αλλά πολλά τέτοια επεισόδια το χρόνο) μπορεί να αποτελέσει προδιαθεσικό παράγοντα εξέλιξης του φαινοτύπου του απλού διαλείποντος λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος σε μία χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία που χαρακτηρίζει το κλασικό χρόνιο άσθμα. Αυτό είτε αν ο φαινότυπος του λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος προσεγγιστεί ως ξεχωριστός φαινότυπος ή ως ιδιαίτερος ενδότυπος άσθματος (212), είτε ως μία προ-ασθματική κατάσταση. Σαφώς, για να απαντηθεί αυτό το κρίσιμο ερώτημα απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, ενώ αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα πολλά υποσχόμενων προσεγγίσεων που έχουν ήδη δρομολογηθεί (www.predicta.eu).

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες έχει γίνει προσπάθεια αξιοποίησης του EBC και των περιεχόμενων σε αυτό βιοδεικτών τόσο για τη διαγνωστική προσέγγιση του άσθματος όσο και τη διάκριση μεταξύ σοβαρού και ήπιου άσθματος. Οι δείκτες EBC που κυρίως έχουν συνδεθεί με το άσθμα είναι το pH και διάφοροι δείκτες οξειδωτικού στρες. Μέχρι στιγμής, από μεθοδολογικής τουλάχιστον άποψης, το pH θεωρείται ότι αποτελεί την καλύτερα μελετημένη παράμετρο του EBC η οποία φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια του άσθματος (213). Στους παροξυσμούς άσθματος, οι τιμές pH τείνουν να είναι χαμηλότερες από ό,τι σε ασθενείς με πλήρως ελεγχόμενο άσθμα ή σε υγιή άτομα, αλλά επανέρχονται σε ανάλογες τιμές με αυτές του υγιούς πληθυσμού με τη χρήση κορτικοστεροειδών (214). Αν και υπάρχουν μελέτες μέτρησης pH σε παιδιά προσχολικής ηλικίας κατά τη διάρκεια επεισοδίων συριγμού (215), η πορεία του pH κατά τη διάρκεια του επεισοδίου και η σχέση του με τις εξατομικευμένες τιμές αναφοράς δεν έχει μελετηθεί μέχρι στιγμή. Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκε το pH σε τακτική βάση και κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Δυστυχώς κατά τη διάρκεια του επεισοδίου τα έντονα συμπτώματα τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό, με προεξάρχων το βήχα, δυσχέραιναν τη συνεχή αναπνοή διαμέσου του επιστομίου της διάταξης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα σχεδόν όλα τα παιδιά να μην προλαβαίνουν να απομακρύνουν έγκαιρα το επιστόμιο της συσκευής συλλογής EBC, κατά τη φάση του βήχα, με αποτέλεσμα να θεωρείται δεδομένη η επιμόλυνση του συμπτωνώματος με μικροσταγονίδια σιέλου. Υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο pH του EBC ούτε μεταξύ των διαφόρων χρονικών στιγμών κατά την εξέλιξη του επεισοδίου, ούτε σε σχέση με τις τιμές αναφοράς, ούτε και μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών ασθενών. Πάντως τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή δεδομένης της πλημμελούς συνεργασίας των μικρών

ηλικιακά ασθενών. Επιπλέον, όμως, πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν τα αποτελέσματα μελετών σε πλήρως συνεργάσιμους ενήλικες όπου αποδείχθηκε η επίδραση που έχουν ορισμένες πτητικές ουσίες του σιέλου στο pH του EBC, ανεξαρτήτως του επιπέδου συνεργασίας, ακόμα και απουσία επιμόλυνσης του δείγματος EBD με σίελο (127).

Όλα τα παιδιά εκτός από ένα (99%) κατάφεραν να πραγματοποιήσουν μια σπιρομετρική προσπάθεια διάρκειας τουλάχιστον μισού δευτερόλεπτου ($FET > 0.5$ sec). Σε γενικές γραμμές είναι πολύ δύσκολο παιδιά προσχολικής ηλικίας να επιτύχουν τους χρόνους FET που ορίζονται ως απαραίτητοι από τις διεθνείς ομοφωνίες και τις κατευθυντήριες οδηγίες προκειμένου να αναγνωριστεί μια σπιρομετρική προσπάθεια ως τεχνικά ορθή (3 sec) (153). Η δυσκολία αυτή αυξάνεται ακόμα περισσότερο κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου συριγμού. Η ιδιαιτερότητα αυτή έγκειται σε ανατομικούς λόγους και πιο συγκεκριμένα στο γεγονός ότι οι αεραγωγοί των μικρών παιδιών έχουν σχετικά μεγάλο μέγεθος σε σχέση με τους στατικούς (και κατ' επέκταση δυναμικούς) όγκους αέρα των πνευμόνων τους (216). Αυτό έχει ως συνέπεια τον ταχύτερο ρυθμό κένωσης του αέρα των πνευμόνων και, συνεπώς, τη μικρότερη διάρκεια μιας βίαιης εκπνευστικής προσπάθειας. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι τα λοιπά κριτήρια μιας αποδεκτής σπιρομέτρησης και το κριτήριο $FET > 0.5$ sec ήταν αρκετά για να πραγματοποιηθούν επαναλήψιμες προσπάθειες αντίστοιχης διάρκειας και ποιότητας, ακόμα και κατά τη διάρκεια των πρώτων εικοσιτετραώρων του επεισοδίου. Επίσης δεν υπήρξε διαφοροποίηση ως προς τη FET μεταξύ των διαδοχικών, προ-βρογχοδιαστολής βίαιων εκπνευστικών προσπαθειών σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Ένα ενδιαφέρον εύρημα είναι η σημαντική συντόμευση της προσπάθειας αυτής 15 λεπτά μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί τόσο ως συνέπεια του βρογχοδιασταλτικού αυτού κάθε αυτού ή ακόμα να έχει να κάνει και με την προσπάθεια (153). Σχεδόν τα μισά από τα παιδιά που εξετάστηκαν δεν πέτυχαν $FET \geq 1$ sec και στις δύο σπιρομετρικές προσπάθειες (προ και μετά βρογχοδιαστολής) είτε αυτές πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια των τακτικών επισκέψεων είτε κατά τη διάρκεια του επεισοδίου.

Τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης έδειξαν ότι η $FEV_{0.5}$ αποτελεί αξιόπιστο δείκτη παρακολούθησης της βρογχικής απόφραξης. Η $FEV_{0.5}$ μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ώρου των επεισοδίων συριγμού και επέστρεψε εντός

30 ημερών σε τιμές ανάλογες των μετρήσεων αναφοράς μόνο με τη χρήση συμπτωματικής/ανακουφιστικής αγωγής (σαλβουταμόλη). Ως εκ τούτου, η πνευμονική λειτουργία επηρεαζόταν μόνο κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, όπως έχει δειχθεί και στο παρελθόν (217).

Επιπροσθέτως, η μέση ανταπόκριση στα βρογχοδιασταλτικά ήταν σημαντική, και στατιστικά και κλινικά, κατά την έναρξη του επεισοδίου (εύρος $\Delta FEV_{0.5}$: 15.4% - 23.1%). Στατιστικά σημαντική ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή παρατηρήθηκε ακόμη και στις μετρήσεις αναφοράς ή και προς το τέλος του επεισοδίου. Οι απόλυτες τιμές όμως της ανταπόκρισης αυτής περιορίστηκαν σε μικρές, κλινικά ασήμαντες μεταβολές ($\Delta FEV_{0.5}$ = 2.7% - 6.8%), σε συμφωνία με αντίστοιχες παρατηρήσεις από άλλες σχετικές μελέτες (217). Οι μεταβολές αυτές ακόμα και προς το τέλος του επεισοδίου θα μπορούσαν να αποδοθούν στον αυξημένο βρογχοκινητικό τόνο συνεπεία της λοιμώδους/μεταλοιμώδους ανοσολογικής απόκρισης αλλά και λόγω ιδιοσυγκρασιακών ιδιοτεροτήτων του βρογχικού δέντρου των παιδιών προσχολικής ηλικίας. Επιπροσθέτως, αύξηση του βρογχοκινητικού τόνου έχει δειχθεί σε παιδιά ηλικίας 7 με 12 ετών και μπορεί να εξηγήσει την παρατεταμένη μη ειδική, μεταλοιμώδη, βρογχική υπεραντιδραστικότητα που παρατηρείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και η οποία καταδεικνύεται με τη χρήση της δοκιμασίας μεταχολίνης (218).

Η παλμική ταλαντωσιμετρία αποτελεί μια εναλλακτική, μη παρεμβατική και εύκολη, στην πραγματοποίησή της, τεχνική καταγραφής της αναπνευστικής λειτουργίας, η οποία είναι ιδιαίτερα ελκυστική σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, ακριβώς επειδή οι μετρήσεις πραγματοποιούνται χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερη προσπάθεια και συνεργασία από τον ασθενή. Η χρήση της R5Hz, ως η πλέον αντιπροσωπευτική για την αποτίμηση των πνευμονικών αντιστάσεων στο σύνολο της ζώνης των αεραγωγών, έδωσε αποτελέσματα σε πλήρη αναλογία με αυτά της σπιρομέτρησης τόσο στις προ όσο και στις μετά βρογχοδιαστολή μετρήσεις. Η βρογχοδιαστολή οδήγησε σε σημαντική, και στατιστικά και κλινικά μεταβολή των πνευμονικών αντιστάσεων μόνο κατά την έναρξη του επεισοδίου [εύρος $\Delta R5$ = (-26.6%) – (-21.4%)]. Η χρήση της ταλαντωσιμετρίας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, τόσο στα πλαίσια αποτίμηση της βαρύτητας μιας πνευμονικής αποφρακτικής νόσου όσο και στα πλαίσια του διαγνωστικού ρόλου που ενδεχομένως έχουν οι μετρήσεις προ και μετά βρογχοδιαστολή έχουν μελετηθεί και στο παρελθόν (150, 219). Με την

παρούσα μελέτη για πρώτη φορά διαπιστώνεται ότι, ναι μεν οι πνευμονικές αντιστάσεις της ζώνης των αεραγωγών αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια του πρώτου 48ώρου των επεισοδίων συριγμού, όμως επιστρέφουν εντός 10 ημερών σε τιμές ανάλογες των μετρήσεων αναφοράς μόνο με τη χρήση συμπτωματικής/ανακουφιστικής αγωγής (σαλβουταμόλη).

Το ποσοστό απομόνωσης ιών από τα ρινικά εκπλύματα ήταν ανάλογο αυτών της διεθνούς βιβλιογραφίας τόσο μεταξύ των ατοπικών όσο και των μη ατοπικών παιδιών (28). Επίσης τα συμπτώματα τόσο του ανωτέρου όσο και του κατωτέρου αναπνευστικού δε διέφεραν μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών σε όλες τις χρονικές στιγμές ενδιαφέροντος της παρούσας μελέτης, ευρήματα που συμφωνούν με ανάλογες συγκρίσεις της βαρύτητας των συμπτωμάτων μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με ήπιο άσθμα (220). Τέλος δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφοροποίηση στις διακυμάνσεις των τιμών της FE_{NO} , των τιμών $FEV_{0.5}$, ή των τιμών $R5Hz$ μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών παιδιών, ενισχύοντας της άποψη ότι τελικά, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, τα επεισόδια συριγμού αποτελούν έναν ιδιαίτερα φαινότυπο ή ενδότυπο άσθματος ο οποίος είναι ανεξάρτητος από την ατοπία. Δεν αποκλείεται όμως μια συχνή υποτροπιάζουσα λογική να επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο τους ατοπικούς από τους μη ατοπικούς οργανισμούς και να θέτει τα θεμέλια για έναν μελλοντικό χρόνιο επηρεασμό της αναπνευστικής λειτουργίας.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι η αυστηρή αποφυγή χορήγησης κορτικοστεροειδών, είτε εισπνεομένων είτε συστηματικών, τόσο κατά τη διάρκεια της τακτικής παρακολούθησης όσο και κατά τα επεισόδια συριγμού, η οποία ενισχύει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και κάνει πιο εύκολη την ερμηνεία τους. Αυτό αφορά τόσο τις μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας όσο και, κυρίως, αυτές της φλεγμονής. Ωστόσο, μια αδυναμία της μελέτης είναι η έλλειψη μιας υγιούς ομάδας ελέγχου για την σύγκριση των ευρημάτων. Είναι αυτονόητα τα θέματα δεοντολογίας που προκύπτουν όταν στα πλαίσια μιας μελέτης χρειάζεται να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή σε υγιή άτομα (εν προκειμένου σαλβουταμόλη), ιδιαίτερα όταν αυτά είναι παιδιά. Στα πλαίσια αυτά και σε εναρμόνιση με την διεθνή βιβλιογραφία δεν στάθηκε εφικτό να συμπεριληφθεί ομάδα ελέγχου (control group) (221). Το πρόβλημα αυτό όμως υπερκεράστηκε με τη χρήση εξατομικευμένων φυσιολογικών τιμών που προέκυψαν από τη χρήση δημοσιευμένων, συγκεκριμένων για κάθε παράμετρο συναρτήσεων, με τις οποίες για δεδομένα σωματομετρικά και

δημογραφικά χαρακτηριστικά μπορούν να υπολογιστούν οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές τόσο για την αναπνευστική λειτουργία (173) όσο και για τη FE_{NO} values (194). Με τις συναρτήσεις αυτές, μάλιστα, εκτός από το ότι εξατομικεύονται οι τιμές, λαμβάνεται επιπλέον υπ' όψιν και ο παράγοντας ατοπία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη κατέληξε στα παρακάτω πρωτότυπα συμπεράσματα:

1. Η παιδιατρική οντότητα των ιογενών επεισοδίων συριγμού φέρει όλα εκείνα τα στοιχεία και χαρακτηριστικά που απαντώνται στο ήπιο διαλείπων άσθμα και μάλιστα ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ατοπίας. Τα ευρήματα αυτά δικαιολογούν πλήρως τον χαρακτηρισμό λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθμα που όπως έχει προταθεί προκαλείται από εν δυνάμει ασθματογόνους ιούς σε ασθενείς με συγκεκριμένο ανοσολογικό υπόβαθρο.
2. Η FE_{NO} αυξάνει σημαντικά κατά τις πρώτες 48 ώρες της εμφάνισης ενός επεισοδίου λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς του κάθε εξεταζομένου και επανέρχεται στα εξατομικευμένα φυσιολογικά επίπεδα εντός 10 ημερών από την έναρξη του επεισοδίου.
3. Η παράμετρος $FEV_{0.5}$ φαίνεται να αποτελεί τον καταλληλότερο σπироμετρικό δείκτη παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας στις ηλικίες από 4 μέχρι 6 ετών όπως προκύπτει από τον χρόνο που δύναται να διαρκέσει μια μέγιστη εκπνευστική προσπάθεια, ιδιαίτερα στην αρχή ενός επεισοδίου λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος.
4. Τα συμπτώματα του λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος, η παρατηρούμενη φλεγμονή και η αναπνευστική λειτουργία, όταν προσεγγίζονται σε εξατομικευμένη (individualized) βάση επαναλαμβανομένων μετρήσεων (longitudinally) από τα πρώτα 24ωρα του επεισοδίου μέχρι και μετά 30 ημέρες, συσχετίζονταν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ τους. Επιπλέον, η λογική των επαναλαμβανομένων μετρήσεων σε εξατομικευμένη βάση υπερτερεί από τη χρήση συγχρονικών μετρήσεων και φυσιολογικών τιμών στην παρακολούθηση των περιστατικών αυτών, ενώ φαίνεται να έχει και διαγνωστικές προεκτάσεις.
5. Τα επεισόδια λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος φαίνεται να αποτελούν έναν ιδιαίτερο φαινότυπο/ενδότυπο άσθματος ο οποίος είναι ανεξάρτητος από την ατοπία. Δεν αποκλείεται όμως μια συχνή υποτροπιάζουσα λογική να επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο τους ατοπικούς από τους μη ατοπικούς

οργανισμούς και να θέτει τα θεμέλια για έναν μελλοντικό χρόνιο επηρεασμό της αναπνευστικής λειτουργίας.

6. Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας με κατάλληλη εκπαίδευση είναι δυνατόν να πραγματοποιήσουν μέτρηση FE_{NO} με τη χρήση της συσκευής NioxMino® ακόμα και με τη χρήση του κλασικού πρωτοκόλλου καταγραφής και μέτρησης, το οποίο πραγματοποιείται με σταθερή εκπνοή για 10 συνεχόμενα δευτερόλεπτα.
7. Επιπλέον με τη συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώθηκε η χρησιμότητα της ταλαντωσιμετρίας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και στην παρακολούθηση των επεισοδίων συριγμού.

Τα συγκεκριμένα ευρήματα υπαγορεύουν σημαντικά ερωτήματα για την απάντηση των οποίων θα χρειαστούν μελλοντικές μελέτες:

1. Είναι εφικτός ο έλεγχος και η έγκαιρη διάγνωση επεισοδίων λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος με τη χρήση απλών συσκευών καθημερινής κατ' οίκον μέτρησης και καταγραφής της αναπνευστικής λειτουργίας (π.χ. μέτρηση $FEV_{0.5}$) και της φλεγμονής (μέτρηση FE_{NO}); Θα μπορούσαν οι μετρούμενες με αυτόν τον τρόπο παράμετροι $FEV_{0.5}$ και FE_{NO} να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο και τη θεραπεία τέτοιων επεισοδίων;
2. Θα μπορούσε η καταγραφή της FE_{NO} σε καθημερινή βάση να προβλέψει ένα επεισόδιο λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος, ώστε με την έγκαιρη παρέμβαση να προληφθεί ακόμα και η εμφάνιση συμπτωμάτων;
3. Ποιος είναι ο διαγνωστικός ρόλος της $FEV_{0.5}$ και της $\Delta FEV_{0.5}\%$ ⁵ στα επεισόδια λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος; Υπάρχει κάποιο κατώφλι (cut off value) που θα μπορούσε να αποτελέσει διαγνωστικό κριτήριο χαρακτηριστικό για τα συγκεκριμένα επεισόδια;
4. Θα μπορούσε η αθροιστική επιβαρυντική δράση πολλαπλών επεισοδίων λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος, συνεπεία υποτροπιάζουσών ιογενών λοιμώξεων αναπνευστικού, να εξηγήσει τη μετάβαση από μια διαλείπουσα ασθματική συμπτωματολογία σε μια χρόνια, μόνιμη και σταδιακά μη αναστρέψιμη ασθματική κατάσταση;

5. $\Delta FEV_{0.5} = (FEV_{0.5}\text{-μετά βρογχοδιαστολή} - FEV_{0.5}\text{- πριν βρογχοδιαστολή}) / FEV_{0.5}\text{- πριν βρογχοδιαστολή}$.

5. Η αποπία στο συγκεκριμένο ασθματικό φαινότυπο/ενδότυπο δεν φαίνεται να παίζει ιδιαίτερο ρόλο ούτε στις διακυμάνσεις της FE_{NO} , ούτε στις διακυμάνσεις της $FEV_{0.5}$, ούτε στις διακυμάνσεις της $R5Hz$. Από πότε η αποπία ξεκινά να επηρεάζει ουσιαστικά και να αναδιαμορφώνει προς ένα νέο φαινότυπο/ενδότυπο τα επεισόδια λοιμώδους/μεταλοιμώδους άσθματος;

IV. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Μέχρι στιγμής υπάρχει διχογνωμία για το κατά πόσον τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας αποτελούν ένα ξεχωριστό φαινότυπο άσθματος, ενώ ο ρόλος που διαδραματίζει η ατοπία σε αυτά δεν έχει μελετηθεί σε βάθος.

Σκοπός: Με την παρούσα μελέτη επιδιώξαμε να καταγράψουμε και να αξιολογήσουμε τόσο την αναπνευστική λειτουργία όσο και τη φλεγμονή των αεραγωγών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με επεισόδια συριγμού επί εδάφους ιογενών λοιμώξεων αναπνευστικού.

Υλικό και Μέθοδοι: Παιδιά 4 έως 6 ετών, με ιστορικό ηπίων επεισοδίων συριγμού επί εδάφους ιογενών λοιμώξεων αναπνευστικού, τα οποία ήταν ικανά να πραγματοποιούν μια σπιρομέτρηση με διάρκεια μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας τουλάχιστον 0.5 δευτερόλεπτα και ήταν ικανά να συνεργαστούν ώστε να υποβληθούν επιτυχώς σε δοκιμασία μέτρησης της κλασματικής συγκέντρωσης του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου (Fraction of exhaled nitric oxide, FE_{NO}), παρακολούθηθηκαν προοπτικά είτε μέχρι να εμφανίσουν ένα επεισόδιο συριγμού είτε μέχρι να συμπληρώσουν το έκτο έτος της ηλικίας τους. Σε όλες τις ανά τακτά χρονικά διαστήματα επισκέψεις (ανά 6 εβδομάδες, καταγραφή τιμών αναφοράς) αποτιμήθηκε η φλεγμονή των αεραγωγών με τη μέτρηση της FE_{NO} και του pH στο συμπύκνωμα των εκπνεομένων υδρατμών (exhaled breath condensates, EBC) και καταγράφηκε η αναπνευστική λειτουργία σπιρομετρικά (αποτίμηση του μέγιστου εκπνευστικού όγκου στα πρώτα 0.5 δευτερόλεπτα, Forced Expiratory Volume at 0.5 seconds, $FEV_{0.5}$) και με τη χρήση της παλμικής ταλαντωσιμετρίας (αποτίμηση της R5Hz). Εκτός από τον τακτικό έλεγχο, όλες οι παραπάνω μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν και εντός των πρώτων 48 ωρών ενός οξέως επεισοδίου συριγμού (Ημέρα 0), 10 (Ημέρα 10) και 30 ημέρες μετά. Καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης και σε καθημερινή βάση βαθμολογούνταν τα συμπτώματα του ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού και καταγράφονταν η μέγιστη εκπνευστική ροή (peak expiratory flow, PEF).

Αποτελέσματα: Συνολικά εξετάστηκαν 98 παιδιά από τα οποία 93, με μέση ηλικία 4.5 ± 0.4 έτη, πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου. Σαράντα τρία από αυτά τα παιδιά

εμφάνισαν ένα επεισόδιο συριγμού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Την Ημέρα 0 και σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς, οι τιμές της FE_{NO} αυξήθηκαν σημαντικά [μέση τιμή(ενδοτεταρτημοριακό εύρος), 16(13-20) ppb σε σύγκριση με 9(7-11) ppb αντίστοιχα, αντίστοιχα, $P<0.001$] και ο $FEV_{0.5}$ μειώθηκε σημαντικά [0.84(0.75-0.99) lt σε σύγκριση με 0.99(0.9-1.07) lt, αντίστοιχα, $P<0.001$]. Κατά αναλογία με τον $FEV_{0.5}$, η R5 αυξήθηκε σημαντικά την Ημέρα 0 [1.11(0.9-1.22) kPa/lt/sec σε σύγκριση με 0.93(1.2-0.67) kPa/lt/sec, αντίστοιχα, $P<0.001$] ενώ το pH των EBC δεν διέφερε σημαντικά. Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικού την Ημέρα 0 επανέφερε τις $FEV_{0.5}$ και R5 στις εξατομικευμένες φυσιολογικές τιμές αναφοράς. Οι τιμές FE_{NO} και οι προ βρογχοδιαστολής τιμές $FEV_{0.5}$ και R5 επανήλθαν στις εξατομικευμένες φυσιολογικές τιμές αναφοράς την Ημέρα 10. Όταν οι τιμές $FEV_{0.5}$ και FE_{NO} αξιολογήθηκαν σε εξατομικευμένη βάση επαναλαμβανομένων μετρήσεων, συσχετίστηκαν σημαντικά μεταξύ τους και με τα συμπτώματα τόσο του ανωτέρου όσο και του κατωτέρου αναπνευστικού. Σε όλες τις περιπτώσεις ο ρόλος της ατοπίας δεν ήταν σημαντικός.

Συμπεράσματα: Τα ήπια επεισόδια συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας χαρακτηρίζονται από αύξηση της φλεγμονής των αεραγωγών, αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών, βρογχική υπεραντιδραστικότητα και συμπτώματα που απαντώνται στο άσθμα δικαιολογώντας το χαρακτηρισμό λοιμώδης/μεταλοιμώδης άσθμα. Οι τιμές FE_{NO} αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών και επιστρέφουν στις εξατομικευμένες φυσιολογικές τιμές αναφοράς κατά την διάρκεια των πρώτων 10 ημερών από την έναρξη του επεισοδίου. Η αναπνευστική λειτουργία, η φλεγμονή και τα συμπτώματα συσχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους μόνο όταν αξιολογούνται εξατομικευμένα και διαχρονικά, ενώ η ατοπία δε φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στο συγκεκριμένο ασθματικό φαινότυπο, στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Abstract

Background: It is disputed whether recurrent episodes of wheezing in preschool children comprise a distinct asthma phenotype.

Objective: To prospectively assess airflow-limitation and airway inflammation in children 4 to 6 years old with episodic, virus-induced wheeze.

Methods: Children, 4 to 6 years old with a history of mild, virus-induced episodes of wheeze, able to perform acceptable FE_{NO} maneuvers and spirometry with forced expiratory time ≥ 0.5 sec, were followed prospectively regularly every 6 weeks until they had a wheezing episode or until they reached their sixth birthday. Lung function, assessed with spirometry ($FEV_{0.5}$) and impulse oscillometry (R5Hz), and airway inflammation, assessed with FE_{NO} measurements and pH in the exhaled breath condensates (EBC), were measured every 6 weeks (baseline), within the first 48 hours of an acute wheezing episode (Day 0), 10 (Day 10) and 30 days after. Symptom scores and peak flow measurement were recorded daily.

Results: In total, 98 children were examined of which 93 fulfilled the inclusion criteria. Forty three of these children experienced a wheezing episode during the study period. At Day 0, FE_{NO} was significantly increased, while $FEV_{0.5}$ significantly decreased, compared to baseline [16(13-20) ppb vs 9(7-11) ppb and 0.84(0.75-0.99) lt vs 0.99(0.9-1.07) lt respectively, both $P < 0.001$]. Analogously to $FEV_{0.5}$, R5 increased significantly at Day 0 [1.11(0.9-1.22) kPa/lt/sec vs μ 0.93(1.2-0.67) kPa/lt/sec, respectively, $P < 0.001$] while pH-EBC did not change significantly. Airflow limitation at Day 0 was reversible after bronchodilation. FE_{NO} and pre-bronchodilation $FEV_{0.5}$ and R5 returned to personal baseline measurements at Day 10. $FEV_{0.5}$ and FE_{NO} were significantly associated with each other and with lower and upper respiratory symptoms when assessed longitudinally, but not cross-sectionally, at all-time points, independently of atopy.

Conclusions: Mild episodes of wheeze in preschoolers are characterized by enhanced airway inflammation, reversible airflow limitation and asthma-related symptoms, justifying these episodes' characterization as virus-induced asthma. FE_{NO} increases significantly during the first 48 hours and returns to personal baseline within 10 days from the initiation of the episode. Lung function, airway inflammation and symptoms are significantly associated when assessed longitudinally and on an individualized

manner. Atopy does not seem to play a significant role in this asthma phenotype and this age group.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eldeirawi K, Persky VW. History of ear infections and prevalence of asthma in a national sample of children aged 2 to 11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Chest* 2004;**125**(5):1685-1692.
2. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**(4):661-675; quiz 676.
3. Bloomberg GR. Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice. *Postgrad Med* 2009;**121**(5):48-55.
4. Martinati LC, Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995;**50**(9):701-710.
5. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**104**(4):279-283; quiz 283-275, 298.
6. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest* 1978;**73**(3):399-405.
7. Loudon R, Murphy RL, Jr. Lung sounds. *Am Rev Respir Dis* 1984;**130**(4):663-673.
8. Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL. Wheezes. *Eur Respir J* 1995;**8**(11):1942-1948.
9. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, et al. International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings. *Chest* 1987;**92**(2):342-345.
10. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr* 1999;**29**(3):65-81.
11. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am* 2009;**56**(1):1-17, ix.
12. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child* 2000;**82**(4):327-332.
13. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr* 2010;**156**(3):352-358.
14. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. Group Health Medical Associates. *Bmj* 1989;**299**(6705):946-949.
15. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;**332**(3):133-138.
16. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;**32**(4):1096-1110.
17. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;**99**(1):56-60.
18. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 2011;**12**(3):160-164.
19. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;**67**(8):976-997.
20. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Section 2, page 1. 2007 [cited September 2013]; Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/>

21. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;**32**(3):545-554.
22. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;**52**(11):946-952.
23. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002;**3**(3):193-197.
24. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004;**5**(2):155-161.
25. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;**63**(1):5-34.
26. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA(2) LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011;**66**(4):458-468.
27. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992;**22**(3):325-336.
28. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Bmj* 1995;**310**(6989):1225-1229.
29. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(3):785-790.
30. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalbert M, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003;**35**(2):75-82.
31. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**(1):66-71.
32. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**(6):1095-1101.
33. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**(2):239-247.
34. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(7):904-910.
35. Chung JY, Han TH, Kim SW, Kim CK, Hwang ES. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol* 2007;**79**(8):1238-1243.
36. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Kebadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**(8):680-686.
37. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**(5):1105-1110.
38. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**(3):571-577.

39. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**(7):667-672.
40. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**(1):132-138.
41. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**(2):314-321.
42. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Zuccotti GV, Marseglia G, Lanari M, et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clin Microbiol Infect* 2008;**14**(7):677-684.
43. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimaki M, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;**36**(2):539-542.
44. Xatzipsalti M, Kyrana S, Tsolia M, Psarras S, Bossios A, Laza-Stanca V, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**(8):1037-1040.
45. Kling S, Donninger H, Williams Z, Vermeulen J, Weinberg E, Latiff K, et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**(5):672-678.
46. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004;**72**(4):695-699.
47. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF, Jr., Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J* 2008;**32**(2):314-320.
48. Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, Segondy M. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**(4):354-359.
49. Sloots TP, Mackay IM, Bialasiewicz S, Jacob KC, McQueen E, Harnett GB, et al. Human metapneumovirus, Australia, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**(8):1263-1266.
50. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;**37**(5):249-251.
51. Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**(1):16-24; quiz 25.
52. Holt PG, Sly PD. Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;**7**(6):547-555.
53. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(6):1202-1205.
54. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;**63**(11):974-980.
55. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**(3):231-237.
56. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;**372**(9643):1058-1064.

57. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003;**33**(5):573-578.
58. Smith JA, Drake R, Simpson A, Woodcock A, Pickles A, Custovic A. Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: population-based birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**(12):1358-1363.
59. Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, Legg J, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004;**59**(9):757-760.
60. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;**84**(3):731-765.
61. Zetterquist W, Pedroletti C, Lundberg JO, Alving K. Salivary contribution to exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1999;**13**(2):327-333.
62. Hansel TT, Kharitonov SA, Donnelly LE, Erin EM, Currie MG, Moore WM, et al. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics. *Faseb J* 2003;**17**(10):1298-1300.
63. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2008;**7**(2):156-167.
64. Marteus H, Mavropoulos A, Palm JP, Ulfgren AK, Bergstrom J, Alving K. Nitric oxide formation in the oropharyngeal tract: possible influence of cigarette smoking. *Nitric Oxide* 2004;**11**(3):247-255.
65. Malinovschi A, Janson C, Holm L, Nordvall L, Alving K. Basal and induced NO formation in the pharyngo-oral tract influences estimates of alveolar NO levels. *J Appl Physiol* (1985) 2009;**106**(2):513-519.
66. Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. In: *Exhaled Biomarkers: European Respiratory Society*; 2010. p. 1-31.
67. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;**6**(9):1368-1370.
68. Redington AE, Meng QH, Springall DR, Evans TJ, Creminon C, Maclouff J, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. *Thorax* 2001;**56**(5):351-357.
69. Guo FH, Comhair SA, Zheng S, Dweik RA, Eissa NT, Thomassen MJ, et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. *J Immunol* 2000;**164**(11):5970-5980.
70. 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.
71. Guo FH, Uetani K, Haque SJ, Williams BR, Dweik RA, Thunnissen FB, et al. Interferon gamma and interleukin 4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators. *J Clin Invest* 1997;**100**(4):829-838.
72. Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS-derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;**37**(1):97-104.
73. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**(6):936-946.
74. Huang F, Wachi S, Thai P, Loukoianov A, Tan KH, Forteza RM, et al. Potentiation of IL-19 expression in airway epithelia by IL-17A and IL-4/IL-13: important

implications in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**(6):1415-1421, 1421 e1411-1413.

75. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**(6):1816-1823.

76. Gratziau C, Lignos M, Dassiou M, Roussos C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;**14**(4):897-901.

77. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Gudbjornsson B, Bjornsson E, Valtysdottir S, et al. Increased nitric oxide in expired air in patients with Sjogren's syndrome. BHR study group. Bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999;**13**(4):739-743.

78. Gould HJ, Takhar P, Harries HE, Durham SR, Corrigan CJ. Germinal-centre reactions in allergic inflammation. *Trends Immunol* 2006;**27**(10):446-452.

79. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**(6):1894-1899.

80. Ihre E, Gyllfors P, Gustafsson LE, Kumlin M, Dahlen B. Early rise in exhaled nitric oxide and mast cell activation in repeated low-dose allergen challenge. *Eur Respir J* 2006;**27**(6):1152-1159.

81. Kitz R, Rose MA, Borgmann A, Schubert R, Zielen S. Systemic and bronchial inflammation following LPS inhalation in asthmatic and healthy subjects. *J Endotoxin Res* 2006;**12**(6):367-374.

82. Baraldi E, Carra S, Dario C, Azzolin N, Ongaro R, Marcer G, et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(1):262-266.

83. Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**(6):1272-1276.

84. Bodini A, Peroni D, Loiacono A, Costella S, Pigozzi R, Baraldi E, et al. Exhaled nitric oxide daily evaluation is effective in monitoring exposure to relevant allergens in asthmatic children. *Chest* 2007;**132**(5):1520-1525.

85. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Peroni D, Zanolla L, et al. Allergen avoidance is associated with a fall in exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**104**(6):1323-1324.

86. Pedroletti C, Millinger E, Dahlen B, Soderman P, Zetterstrom O. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. *Respir Med* 2009;**103**(9):1313-1319.

87. Syk J, Unden AL, Alving K. Relationship between exhaled nitric oxide and IgE sensitisation in patients with asthma: influence of steroid treatment. *Clin Respir J* 2009;**3**(3):143-151.

88. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Roche WR, et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992;**5**(5):538-544.

89. Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;**3**(1):51-55.

90. Gratziau C, Rovina N, Lignos M, Vogiatzis I, Roussos C. Exhaled nitric oxide in seasonal allergic rhinitis: influence of pollen season and therapy. *Clin Exp Allergy* 2001;**31**(3):409-416.

91. Olin AC, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 2004;**34**(2):221-226.

92. Lopuhaa CE, Koopmans JG, Jansen HM, van der Zee JS. Similar levels of nitric oxide in exhaled air in non-asthmatic rhinitis and asthma after bronchial allergen challenge. *Allergy* 2003;**58**(4):300-305.
93. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Toren K. Increased fraction of exhaled nitric oxide predicts new-onset wheeze in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**(4):324-327.
94. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology* 2010;**15**(1):57-70.
95. Salome CM, Roberts AM, Brown NJ, Dermand J, Marks GB, Woolcock AJ. Exhaled nitric oxide measurements in a population sample of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(3):911-916.
96. Silvestri M, Spallarossa D, Frangova Yourukova V, Battistini E, Fregonese B, Rossi GA. Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur Respir J* 1999;**13**(2):321-326.
97. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**(11):2107-2113.
98. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**(8 Pt 1):1376-1381.
99. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**(6):1249-1255.
100. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**(5):1033-1039.
101. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;**57**(5):383-387.
102. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**(12):1286-1291.
103. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;**53**(2):91-95.
104. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**(4):638-644.
105. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995;**8**(2):295-297.
106. de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998;**11**(1):126-132.
107. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, Patrie J, Murphy DD, Platts-Mills TA, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**(5):1008-1016.

108. Sanders SP, Proud D, Permutt S, Siekierski ES, Yachechko R, Liu MC. Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**(4):697-702.
109. Sanders SP, Siekierski ES, Richards SM, Porter JD, Imani F, Proud D. Rhinovirus infection induces expression of type 2 nitric oxide synthase in human respiratory epithelial cells in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**(2):235-243.
110. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000;**181**(6):1875-1884.
111. Papadopoulos NG, Papi A, Psarras S, Johnston SL. Mechanisms of rhinovirus-induced asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004;**5**(3):255-260.
112. Li H, Gade P, Xiao W, Kalvakolanu DV. The interferon signaling network and transcription factor C/EBP-beta. *Cell Mol Immunol* 2007;**4**(6):407-418.
113. Kelley TJ, Elmer HL. In vivo alterations of IFN regulatory factor-1 and PIAS1 protein levels in cystic fibrosis epithelium. *J Clin Invest* 2000;**106**(3):403-410.
114. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**(8):912-930.
115. Canady RG, Platts-Mills T, Murphy A, Johannesen R, Gaston B. Vital capacity reservoir and online measurement of childhood nitrosopnea are linearly related. Clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(1):311-314.
116. Jobsis Q, Schellekens SL, Kroesbergen A, Hop WC, de Jongste JC. Sampling of exhaled nitric oxide in children: end-expiratory plateau, balloon and tidal breathing methods compared. *Eur Respir J* 1999;**13**(6):1406-1410.
117. Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, Silkoff PE. FE(NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**(2 Pt 1):539-545.
118. Pijnenburg MW, Lissenberg ET, Hofhuis W, Ghiro L, Ho WC, Holland WP, et al. Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 yrs. *Eur Respir J* 2002;**20**(4):919-924.
119. Baraldi E, de Jongste JC. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J* 2002;**20**(1):223-237.
120. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**(1):260-267.
121. Kharitonov SA, Barnes PJ. Nasal contribution to exhaled nitric oxide during exhalation against resistance or during breath holding. *Thorax* 1997;**52**(6):540-544.
122. Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**(4 Pt 1):1218-1228.
123. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, Bush A, Wilson NM, Barnes PJ. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**(10):1345-1349.
124. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**(1):216-220.
125. 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.
126. Montuschi P. Indirect monitoring of lung inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2002;**1**(3):238-242.

127. Effros RM, Casaburi R, Su J, Dunning M, Torday J, Biller J, et al. The effects of volatile salivary acids and bases on exhaled breath condensate pH. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**(4):386-392.
128. 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.
129. Kostikas K, Koutsokera A, Papiris S, Gourgoulisanis KI, Loukides S. Exhaled breath condensate in patients with asthma: implications for application in clinical practice. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**(4):557-565.
130. 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.
131. Corradi M, Zinelli C, Caffarelli C. Exhaled breath biomarkers in asthmatic children. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007;**6**(3):150-159.
132. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes: their role as an index of oxidant stress status in human pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**(12 Pt 2):S25-30.
133. Baraldi E, Ghiso L, Piovan V, Carraro S, Ciabattini G, Barnes PJ, et al. Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma. *Chest* 2003;**124**(1):25-31.
134. 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.
135. 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.
136. Paget-Brown AO, Ngamtrakulpanit L, Smith A, Bunyan D, Hom S, Nguyen A, et al. Normative data for pH of exhaled breath condensate. *Chest* 2006;**129**(2):426-430.
137. Nicolaou NC, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Exhaled breath condensate pH and childhood asthma: unselected birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**(3):254-259.
138. Prieto L, Orosa B, Barato D, Marin J. The effect of different periods of argon deaeration on exhaled breath condensate pH. *J Asthma* 2011;**48**(4):319-323.
139. Wells K, Vaughan J, Pajewski TN, Hom S, Ngamtrakulpanit L, Smith A, et al. Exhaled breath condensate pH assays are not influenced by oral ammonia. *Thorax* 2005;**60**(1):27-31.
140. Accordino R, Visentin A, Bordin A, Ferrazzoni S, Marian E, Rizzato F, et al. Long-term repeatability of exhaled breath condensate pH in asthma. *Respir Med* 2008;**102**(3):377-381.
141. Coop C, Hagan LL, Dice JP. Exhaled breath condensate pH in the evaluation of asthma. *Allergy Asthma Proc* 2008;**29**(1):51-54.
142. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest* 2009;**136**(1):155-162.
143. MacGregor G, Ellis S, Andrews J, Imrie M, Innes A, Greening AP, et al. Breath condensate ammonium is lower in children with chronic asthma. *Eur Respir J* 2005;**26**(2):271-276.
144. Ojoo JC, Mulrennan SA, Kastelik JA, Morice AH, Redington AE. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax* 2005;**60**(1):22-26.
145. Zhao JJ, Shimizu Y, Dobashi K, Kawata T, Ono A, Yanagitani N, et al. The relationship between oxidative stress and acid stress in adult patients with mild asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;**18**(1):41-45.

146. Kazani S, Israel E. Exhaled breath condensates in asthma: diagnostic and therapeutic implications. *J Breath Res* 2010;**4**(4):047001.
147. Τσιλιγιάννης Θ. Η Σωστή Τεχνική. In: Τσανάκας Ι, editor. Μονογραφία Τεύχος 1: Η Σπυρομετρία στην Παιδιατρική Πράξη. Αθήνα; 2001.
148. Strocks J. Pulmonary Function Tests in Infants and Preschool Children. In: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006. p. 129-167.
149. Gracchi V, Boel M, van der Laag J, van der Ent CK. Spirometry in young children: should computer-animation programs be used during testing? *Eur Respir J* 2003;**21**(5):872-875.
150. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**(2):317-322.
151. Klug B. The impulse oscillation technique applied for measurements of respiratory function in young children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;**16**:240-241.
152. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;**14**(5):341-350.
153. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**(12):1304-1345.
154. Smith H, Reinhold P, Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R, Stam H, editors. Lung Function Testing: European Respiratory Society Monograph. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2005. p. 72-105.
155. Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 1975;**56**(5):1210-1230.
156. Clement J, Dumoulin B, Gubbelmans R, Hendriks S, van de Woestijne KP. Reference values of total respiratory resistance and reactance between 4 and 26 Hz in children and adolescents aged 4-20 years. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;**23**(5):441-448.
157. Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest* 2005;**128**(3):1266-1273.
158. Morgan W, Mansfield L, Wolf J, Souhrada JF. The measurement of total respiratory resistance in small children. *J Asthma* 1982;**19**(4):233-240.
159. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, Thorsson O, Karlsson MK, Pelkonen A, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;**26**(4):247-250.
160. Landser FJ, Nagles J, Demedts M, Billiet L, van de Woestijne KP. A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *J Appl Physiol* 1976;**41**(1):101-106.
161. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;**22**(6):1026-1041.
162. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest* 1997;**111**(6):1519-1525.
163. Michels A, Decoster K, Derde L, Vleurinck C, Van de Woestijne KP. Influence of posture on lung volumes and impedance of respiratory system in healthy smokers and nonsmokers. *J Appl Physiol (1985)* 1991;**71**(1):294-299.

164. Desager KN, Cauberghs M, Naudts J, van de Woestijne KP. Influence of upper airway shunt on total respiratory impedance in infants. *J Appl Physiol* (1985) 1999;**87**(3):902-909.
165. Minor TE, Dick EC, DeMeo AN, Ouellette JJ, Cohen M, Reed CE. Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *Jama* 1974;**227**(3):292-298.
166. Global Initiative for Asthma (GINA) report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2010 (update) [cited August 2011]; Available from: <http://www.ginasthma.org>
167. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008;**63 Suppl 4**:iv1-121.
168. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**(7):722-727.
169. Saito J, Harris WT, Gelfond J, Noah TL, Leigh MW, Johnson R, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol* 2006;**41**(8):709-719.
170. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**(9):858-864.
171. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003;**58**(6):494-499.
172. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, Rochat M, Brooks-Wildhaber J, Hall GL, et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**(3):705-709.
173. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax* 2002;**57**(12):1021-1027.
174. Nordvall SL, Janson C, Kalm-Stephens P, Foucard T, Toren K, Alving K. Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in schoolchildren. *Allergy* 2005;**60**(4):469-475.
175. Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;**142**(5):469-475.
176. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(6):1228-1234 e1213.
177. Anonymous. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and prevention 2007 (update); 2007.
178. Napier E, Turner SW. Methodological issues related to exhaled nitric oxide measurement in children aged four to six years. *Pediatr Pulmonol* 2005;**40**(2):97-104.
179. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995;**1**(4):370-373.
180. Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, O'Connor BJ, Barnes PJ. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**(6 Pt 1):1773-1780.
181. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res* 2006;**7**:67.
182. Vints AM, Oostveen E, Eeckhaut G, Smolders M, De Backer WA. Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest* 2005;**128**(4):2465-2470.

183. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**(10):1152-1159.
184. Spyridaki IS, Christodoulou I, de Beer L, Hovland V, Kurowski M, Olszewska-Ziaber A, et al. Comparison of four nasal sampling methods for the detection of viral pathogens by RT-PCR-A GA(2)LEN project. *J Virol Methods* 2009;**156**(1-2):102-106.
185. Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol* 1999;**58**(1):100-104.
186. Papadopoulos NG, Hunter J, Sanderson G, Meyer J, Johnston SL. Rhinovirus identification by BglII digestion of picornavirus RT-PCR amplicons. *J Virol Methods* 1999;**80**(2):179-185.
187. Deykin A, Halpern O, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**(3 Pt 1):769-775.
188. Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M, et al. Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(3):940-944.
189. Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Lima JJ. Effect of beta2-agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;**34**(3):203-208.
190. Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**(4 Pt 1):1237-1240.
191. Komarow HD, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen PJ, et al. A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *Pediatr Pulmonol* 2012;**47**(1):18-26.
192. Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(1):69-73.
193. Liang K, Zeger S. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;**73**:13-22.
194. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J* 2005;**25**(3):455-461.
195. Konstantinou GN, Xepapadaki P, Manousakis E, Makrinioti H, Kouloufakou-Gratsia K, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Assessment of airflow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**(1):87-93 e81-85.
196. Global Initiative for Asthma (GINA) report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2012 (update) [cited September 2013]; Available from: <http://www.ginasthma.org>
197. Papadopoulos NG, Konstantinou GN. Antimicrobial strategies: an option to treat allergy? *Biomed Pharmacother* 2007;**61**(1):21-28.
198. Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, Brusselle G, Watelet JB, Xatzipsalti M, et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007;**62**(5):457-470.
199. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**(5):883-892.
200. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial

- hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003;**58**(3):242-245.
201. Uetani K, Der SD, Zamanian-Daryoush M, de La Motte C, Lieberman BY, Williams BR, et al. Central role of double-stranded RNA-activated protein kinase in microbial induction of nitric oxide synthase. *J Immunol* 2000;**165**(2):988-996.
 202. Kao YJ, Piedra PA, Larsen GL, Colasurdo GN. Induction and regulation of nitric oxide synthase in airway epithelial cells by respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**(2):532-539.
 203. Silkoff PE, McClean PA, Caramori M, Slutsky AS, Zamel N. A significant proportion of exhaled nitric oxide arises in large airways in normal subjects. *Respir Physiol* 1998;**113**(1):33-38.
 204. Murphy AW, Platts-Mills TA, Lobo M, Hayden F. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza. *Chest* 1998;**114**(2):452-456.
 205. Kaul P, Singh I, Turner RB. Effect of nitric oxide on rhinovirus replication and virus-induced interleukin-8 elaboration. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(4 Pt 1):1193-1198.
 206. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 2011;**24**(1):210-229.
 207. Ostrowski LE, Stewart D, Hazucha M. Interferon gamma stimulates accumulation of gas phase nitric oxide in differentiated cultures of normal and cystic fibrosis airway epithelial cells. *Lung* 2012;**190**(5):563-571.
 208. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;**201**(6):937-947.
 209. van de Kant KD, Koers K, Rijkers GT, Lima Passos V, Klaassen EM, Mommers M, et al. Can exhaled inflammatory markers predict a steroid response in wheezing preschool children? *Clin Exp Allergy* 2011;**41**(8):1076-1083.
 210. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;**354**(19):1998-2005.
 211. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;**354**(19):1985-1997.
 212. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**(2):355-360.
 213. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**(10):1364-1370.
 214. Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TA, et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**(3 Pt 1):694-699.
 215. Vogelberg C, Wurfel C, Knoetzsch A, Kahlert A, Range U, Leupold W. Exhaled breath condensate pH in infants and children with acute and recurrent wheezy bronchitis. *Pediatr Pulmonol* 2007;**42**(12):1166-1172.
 216. Tepper RS, Jones M, Davis S, Kisling J, Castile R. Rate constant for forced expiration decreases with lung growth during infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**(3):835-838.
 217. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**(3):519-526 e511-517.

218. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, Manoussakis E, Manousakas T, Saxoni-Papageorgiou P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**(2):299-304.
219. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;**19**(8):763-768.
220. DeMore JP, Weisshaar EH, Vrtis RF, Swenson CA, Evans MD, Morin A, et al. Similar colds in subjects with allergic asthma and nonatopic subjects after inoculation with rhinovirus-16. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**(2):245-252, 252 e241-243.
221. Lands LC, Allen J, Cloutier M, Leigh M, McColley S, Murphy T, et al. ATS Consensus Statement: Research opportunities and challenges in pediatric pulmonology. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**(6):776-780.

VI. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:.....

[illegible]

(0-4) =	0	1	2	3	4
	ποτέ	σπάνια	συχνά	πολύ συχνά	συνεχώς
ή	καθόλου	λίγο	μέτρια	αρκετά	πολύ

N/O = Ναι/Όχι



Πολύ άσχημα

1



άσχημα

2



καλά

3



πολύ καλά

4

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Λεπτομερές ιστορικό.

Αρ Φακ.....

Ημερ. Λήψης.....

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

A. ΓΕΝΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:.....
2. ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ:.....
3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:.....
4. ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:.....
5. ΚΑΤΑΓΩΓΗ (πατέρα / μητέρα):.....
6. ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ:.....
7. ΤΗΛΕΦΩΝΑ: Σπιτιού:.....
Εργασίας:.....
Κινητά:.....
8. ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:.....
ΠΡΟΓΕΝΕΣΤΕΡΗ ΔΙΑΜΟΝΗ (από εγκυμοσύνη) :.....
9. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ ΓΟΝΕΩΝ: Πατέρας:.....
Μητέρα:.....

B. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

10. ΚΑΤΟΙΚΙΑ ΚΟΝΤΑ ΣΕ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΔΡΟΜΟ (όνομα):.....
ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΣΕ ΤΕΤΡΑΓΩΝΑ:.....
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΡΥΠΑΝΣΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ:.....
11. ΜΟΝΙΜΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑ Όροφος:.....
Ηλικία κατοικίας:.....
Αριθμός δωματίων:.....
Φυτά εσωτερικού χώρου:.....
Φυτά εξωτερικού χώρου:.....
Βεράντα ή/και κήπος:.....
Υγρασία:.....
12. ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ: Καλοριφέρ:.....
Σόμπα (ξυλόσομπα, πετρελαίου):.....
Τζάκι:.....
Κλιματιστικό:.....

- Άλλο:.....
- 13. ΔΩΜΑΤΙΟ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ:** Μένει μόνος: **Ναι/Όχι**
 Αν ναι με ποιον/ους:.....
 Μαξιλάρι:.....
 Χαλιά:.....
 Κουρτίνες:.....
- 14. ΚΑΤΟΙΚΙΔΙΑ:** **Ναι / Όχι**
 Σκύλος/οι:..... Μέσα/Εξω..... ράτσα:.....
 Γάτα/ες:..... Μέσα/Εξω..... ράτσα:.....
 Άλλο:.....
- 15. ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΒΙΩΝΟΥΝ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ:**.....
- 16. ΚΑΠΝΙΣΜΑ (πακ/εβδ):** **Μητέρα:** α) πριν την εγκυμοσύνη:.....
 β) κατά την εγκυμοσύνη:.....
 γ) μετά την εγκυμοσύνη:.....
Πατέρας:.....
Άλλα μέλη σπιτιού:.....

Γ₁ ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ (γενικά στοιχεία)

A. Περιγεννητικά στοιχεία

- 17. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΥΗΣΗ:**.....
- 18. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ:**.....
- 19. ΣΥΛΛΗΨΗ:** Φυσιολογική ☐ Υποβοηθούμενη ☐.....
- 20. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ:** Φυσιολογική ☐.....
 Λήψη φαρμάκων:.....
 Παθήσεις (ΣΔ, προεκλαμψία, εκλαμψία):.....

 Επιπλοκές:.....
- 21. ΤΟΚΕΤΟΣ:** Φυσιολογικός ☐ Καισαρική τομή ☐
- 22. ΘΗΛΑΣΜΟΣ:**.....
- 23. ΑΔΕΡΦΙΑ (προηγούμενες κυήσεις):**.....
 Σειρά μεταξύ αδελφιών:.....
 Δίδυμος κύηση ☐
- 24. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ**
- 25. ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ:**.....
 Μακροχρόνια λήψη φαρμάκων:.....
- 26. ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ**
 Τμήμα επειγόντων (ΤΕΠ):.....

Νοσοκομειακές εισαγωγές:.....

Χειρουργικές επεμβάσεις (αμυγδαλεκτομή, αδενοειδεκτομή, σκωληκοειδεκτομή, βουβωνοκήλη, κισσοκήλη, κρυπορχία, άλλες):

.....

Μακροχρόνια λήψη φαρμάκων:.....

Γ₂ ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ (ειδικό αλλεργιολογικό ιστορικό)

Ανώτερο αναπνευστικό

27. Συμπτώματα

- | | |
|---|---|
| πταρμοί ☐ | υπνοαπνοϊκά επεισόδια ☐ |
| αλλεργικός χαιρετισμός ☐ | βραδινό ροχαλητό ☐ |
| <u>καταρροή</u> ☐ ορώδεις εκκρίσεις ☐ | συμφόρηση ☐ |
| πυώδεις εκκρίσεις ☐ | συνεχώς αποφραγμένη μύτη ☐ |

Νυχτερινές αφυπνίσεις λόγω των προαναφερθέντων ☐

- | | |
|---|---|
| δακρύρροια ☐ | ωτίτιδες ☐ |
| οφθαλμικός κνησμός ☐ | κνησμός αυτιών ☐ |
| κόκκινα μάτια ☐ | προβλήματα ακοής ☐ |

28. ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΜΕ:

- | | |
|--|---|
| <u>Περιβάλλον</u> ☐ | <u>Καιρικές συνθήκες</u> ☐ |
| Σκόνη ☐ | Κρύο ☐ |
| Καπνός ☐ | Ζέστη ☐ |
| Εντονες μυρωδιές ☐ | Μεταβολές θερμοκρασίας ☐ |
| Φυτά, λουλούδια ☐ | Υγρασία ☐ |
| Εντός σπιτιού ☐ | |
| Εκτός σπιτιού ☐ | Ιώσεις ☐ |
| Εξοχή ☐ | Άσκηση ☐ |
| Επαφή με ζώα ☐ | Γεύματα ☐ |

Πάθηση	Ηλικία έναρξης	Εποχικότητα	Επεισόδια ανά έτος	Διάρκεια	Ελεύθερα μεσοδιαστήματα	
Ρινίτιδα					Ναι	Όχι
Ωτίτιδες					Ναι	Όχι

Κατώτερο αναπνευστικό**29. Διάγνωση ποτέ:**Λαρυγγίτιδας ☐Βρογχολίτιδας ☐Άσθματος ☐Σπαστικής βρογχίτιδας ☐**30. Συμπτώματα**

	Ξηρός ☐	Πρωινός ☐
BHΧΑΣ ☐	Παραγωγικός ☐	Νυχτερινός ☐
	Υλακώδης ☐	

 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ, ΔΥΣΠΝΟΙΑ ☐

	Συριγμός ☐
	Βράσιμο ☐
ΘΟΡΥΒΩΔΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗ ☐	‘Χουρχουρητό’ ☐
	‘Γατάκια’ ☐
	Άλλο.....

31. Χρήση κατά το παρελθόν εισπνεόμενων φαρμάκων

	Νυχτερινές αφυπνίσεις λόγω των προαναφερθέντων ☐
	Βήχας στην άσκηση ☐
Στοιχεία βρογχικής υπεραπαντητικότητας ☐	Βήχας στο γέλιο ☐
	Βήχας στο κλάμα ☐
	Βήχας στον ψυχρό αέρα ☐

☐

Ανταπόκριση στην αγωγή αυτή:.....

32. ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΜΕ:Περιβάλλον ☐Καιρικές συνθήκες ☐Σκόνη ☐Κρύο ☐Καπνός ☐Ζέστη ☐Έντονες μυρωδιές ☐Μεταβολές θερμοκρασίας ☐Φυτά, λουλούδια ☐Υγρασία ☐Εντός σπιτιού ☐Εκτός σπιτιού ☐Εξοχή ☐Ψυχικές διαταραχές ☐Επαφή με ζώα ☐Άσκηση ☐Τροφές ☐Ιώσεις ☐

.....

Πάθηση	Ηλικία έναρξης	Εποχικότητα	Επεισόδια ανά έτος	Διάρκεια	Ελεύθερα μεσοδιαστήματα	
					Ναι	Όχι
					Ναι	Όχι

Ατοπική δερματίτιδα**33. Συμπτώματα, σημεία κατά το παρελθόν**

Ξηροδερμία ☐	παρειές ☐
Νινίδα ☐	Έκζεμα/Ερυθρότητα ☐
Κνησμώδες-βλατιδώδες εξάνθημα ☐	αγκώνες ☐
Ορορούσες βλάβες ☐	γόνατα ☐
	Νυχτερινή αφύπνιση λόγω κνησμού ☐

34. Δερματικές λοιμώξεις ☐**35. Χρήση κατά το παρελθόν**τοπικών στεροειδών ☐τοπικών αναστολέων της καλσινευρίνης ☐

Ανταπόκριση στην αγωγή αυτή:.....

36. ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΜΕ:Περιβάλλον ☐Καιρικές συνθήκες ☐Σκόνη ☐Κρύο ☐Καπνός ☐Ζέστη ☐Έντονες μυρωδιές ☐Μεταβολές θερμοκρασίας ☐Φυτά, λουλούδια ☐Υγρασία ☐Εντός σπιτιού ☐Εκτός σπιτιού ☐Εξοχή ☐Ψυχικές διαταραχές ☐Επαφή με ζώα ☐Άσκηση ☐Τροφές ☐Ιώσεις ☐

.....

Πάθηση	Ηλικία έναρξης	Εποχικότητα	Επεισόδια ανά έτος	Διάρκεια	Ελεύθερα μεσοδιαστήματα	
Νινίδα					Ναι	Όχι
Ξηροδερμία					Ναι	Όχι
ΑΔ						

Τροφική αλλεργία, γαστρεντερικά νοσήματα**37. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Γενικά γαστρεντερολογικά συμπτώματα		Συσχέτιση με συγκεκριμένη τροφή
Κολικοί ☐	Απώλεια βάρους ☐	Κνίδωση / αγγειοοίδημα ☐
Διάρροιες ☐	Στασιμότητα βάρους ☐	Έξαρση ΑΔ ☐
Αναγωγές ☐	Στασιμότητα ύψους ☐	Βήχας ☐
ΓΟΠ ☐	Αναιμία ☐	Δύσπνοια ☐
Εμετοι ☐	Δυσφαγία ☐	Έμετος ☐
Ανορεξία ☐	Δυσκαταποσία ☐	Υπόταση ☐
		Αναφυλαξία ☐

38. Ενοχοποιούμενες τροφές:

39. Ηλικία έναρξης:

40. Διάρκεια:

41. Χορήγηση κατά το παρελθόν:

αντί-H2 ☐ PPIs ☐αντιαναγωγικού γάλατος ☐**Λοιπές αλλεργικές καταστάσεις**

Πάθηση	Ηλικία έναρξης	Συσχέτιση	Εποχικότητα	Επεισόδια ανά έτος	Διάρκεια
Κνίδωση					
Αγγειοοίδημα					
Φαρμακευτική αλλεργία					
Αλλεργία σε υμενόπτερα					

Γ₁ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

42. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ Ή ΑΛΛΗΣ ΝΟΣΟΥ

[illegible]

Επισκέψεις

ΗΜ	Ακρόαση	Συμπτώματα Αναπνευστικού		Σπιρομέτρηση		IOS		FE _{NO}		Breath Condensates		Νέα ημερολόγια	Piko I download
		Ανω	Κάτω	N/O	Σχόλια	N/O	Σχόλια	N/O	Σχόλια	N/O	Σχόλια		

Τηλεφωνική επικοινωνία

Ημερομηνία	Ωρα	Αιτία

ImmunoCAP

	Ημερομηνία						
	Εργαστήριο						
	Ολική IgE						
Ειδικές IgE σε τροφές	f1						
	f2						
	f75						
	f76						
	f77						
	f78						
	fx1						
Ειδικές IgE σε αεροαλλεργιογόνα	d1						
	d2						
	e1						
	e2						
	g2						
	g6						
	gx2						
	m2						
	m3						
	m6						
	t9						
	w19						
	t23						

