



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Τεχνολογικό
Εκπαιδευτικό
Ίδρυμα Αθήνας
Τμήμα Νοσηλευτικής

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ – ΕΡΕΥΝΑ»**

Διευθύντρια: Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK)
Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΕΙΔΟΑΜΥΓΔΑΛΕΚΤΟΜΗΣ
ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ/ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ:
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ»**

ΘΕΜΙΣ-ΑΡΕΤΗ Α. ΑΝΔΡΕΩΤΗ

Ειδικευόμενη Παιδιάτρος

Αθήνα, 2018



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Τεχνολογικό
Εκπαιδευτικό
Ίδρυμα Αθήνας
Τμήμα Νοσηλευτικής

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ – ΕΡΕΥΝΑ»**

Διευθύντρια: Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK)
Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΕΙΔΟΑΜΥΓΔΑΛΕΚΤΟΜΗΣ
ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ/ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ:
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ»**

ΘΕΜΙΣ-ΑΡΕΤΗ Α. ΑΝΔΡΕΩΤΗ

Ειδικευόμενη Παιδιάτρος

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Ι. ΠΕΡΒΑΝΙΔΟΥ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Ι. ΠΕΡΒΑΝΙΔΟΥ
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Αναπτυξιακής Παιδιατρικής
- ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΜΙΧΟΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας
- ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΤΖΟΥΜΑΚΑ-ΜΠΑΚΟΥΛΑ
Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Αθήνα, 2018

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Υπήρξε ένα τρίπτυχο λόγων που με ώθησαν στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος για την εκπόνηση της διπλωματικής μου. Η πρώτη πτυχή αφορά την έμφυτη αγάπη μου για την αναπτυξιακή-συμπεριφορική παιδιατρική, η δεύτερη την αίσθηση σκοπού που μου δίνουν θέματα που στοχεύουν στην ευαισθητοποίηση του παιδιάτρου ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη διαχείριση των περιστατικών και η τελευταία πτυχή έχει να κάνει με την εκτίμηση που τρέφω για τη μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την καθηγήτρια κυρία Χ. Μπακούλα και τον αναπληρωτή καθηγητή κύριο Α. Μίχο, που με ενέπνευσαν να ακολουθήσω αυτόν τον κλάδο διδάσκοντάς μου την αγάπη για την παιδιατρική, και ιδιαιτέρως την επιβλέπουσα καθηγήτρια, κυρία Π. Περβανίδου, που δέχτηκε να αναλάβει την επίβλεψη της διπλωματικής μου, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε σε όλα τα στάδια εκπόνησης και συγγραφής της εργασίας. Ευχαριστώ επίσης τον αγαπημένο συνάδελφο και μεταπτυχιακό συμφοιτητή, κύριο Ι. Δημητρόπουλο, ο οποίος αφιέρωσε στην εργασία πολύ προσωπικό χρόνο, όχι μόνο για να υλοποιήσουμε από κοινού τα τμήματα που απαιτούσαν δύο ερευνητές, αλλά και για γόνιμη συζήτηση και διεύρυνση των επιστημονικών οριζόντων μας.

Στο σημείο αυτό, οφείλω να αναφερθώ στον καθοριστικό ρόλο της διδάσκουσας Μεθοδολογίας της Έρευνας, κυρίας Γ. Κουρλαμπά, η οποία ανέλαβε τη μεθοδολογική υποστήριξη της μετα-ανάλυσης και μου παρείχε καθοδήγηση και ανεκτίμητης αξίας συμβουλές σε όλα τα στάδια της εκπόνησης της εργασίας. Χωρίς τη συμβολή της δε θα είχα τολμήσει να αναλάβω ένα τέτοιο πόνημα. Για όλα αυτά, τής είμαι ειλικρινά ευγνώμων. Ευχαριστώ επίσης την κυρία Σ. Γκίνη, τ. προϊστάμενη ιατρό του παιδιατρικού τμήματος στο Γ.Ν. «Ασκληπιείο» Βούλας, νυν οικογένειά μου, πλάι στην οποία έκανα τα πρώτα μου παιδιατρικά βήματα και μυήθηκα στη φιλοσοφία της αναπτυξιακής παιδιατρικής.

Τέλος, θέλω να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου στις οικογένειές μου, αυτές από τις οποίες προέρχομαι και αυτήν που έχει επιλέξει η ψυχή μου.

*Η αγάπη σας και η στήριξή σας
φωτίζει το μονοπάτι μου.
Η εργασία αυτή δεν είναι ούτε
ο πρόλογος της αφιέρωσής μου σε εσάς!*

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι από τις συχνότερες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Οι αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο, με σοβαρότερη την υπνική άπνοια και θεραπεία εκλογής την αδενοειδοαμυγδαλεκτομή, συχνά προβάλλουν κλινικά με ημερήσια συμπτώματα που μιμούνται τη ΔΕΠΥ.

Σκοπός: Να εκτιμηθεί κατά πόσον η αδενοειδοαμυγδαλεκτομή συμβάλλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, σε παιδιά 4-18 ετών.

Υλικό και μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σύμφωνα με τη διακήρυξη PRISMA. Η βιβλιογραφική αναζήτηση έλαβε χώρα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline/Pubmed, Scopus και Cochrane Central Registry of Controlled Trials έως τις 12 Μαΐου 2017, ενώ κατάλληλες να ενταχθούν ήταν προοπτικές μελέτες, με συμμετέχοντες ηλικίας 4-18 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή, χωρίς υποκείμενα νοσήματα ή φαρμακευτική αγωγή για ΔΕΠΥ. Μελετούμενη έκβαση ήταν η μέση μεταβολή μετεγχειρητικού-προεγχειρητικού σκορ σε εργαλεία αξιολόγησης της συμπεριφοράς συμπληρούμενα από τους γονείς.

Αποτελέσματα: 16 μελέτες παρέμβασης (769 παιδιά, 4-16 ετών) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. 14 εξ αυτών (750 παιδιά) αναφέρουν στατιστικά σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση του σκορ στα χρησιμοποιηθέντα εργαλεία αξιολόγησης συμπεριφοράς στην υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής ή/και υπερκινητικότητας ή/και στο συνολικό σκορ. Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση 10 μελετών (419 παιδιά) με πλήρη δεδομένα για υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής (συνολικό μέγεθος επίδρασης= -1,987, 95% CI: -2,981, -0,992) και 9 μελετών (444 παιδιά) για υποκλίμακες υπερκινητικότητας (συνολικό μέγεθος επίδρασης = -2,143, 95% CI: -3,512, -0,773).

Συμπέρασμα: Τα παιδιά με ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής παρουσίασαν μετεγχειρητικά στατιστικά σημαντική βελτίωση στα σκορ ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας. Βάσει των αποτελεσμάτων κρίνεται σκόπιμο να καθιερωθεί στην κλινική πράξη συστηματικότερη εφαρμογή των συστάσεων της

AAP για ανιχνευτικό έλεγχο αποφρακτικών διαταραχών αναπνοής στον ύπνο σε όλα τα παιδιά με συμπτωματολογία ΔΕΠΥ, ώστε επί θετικών ευρημάτων να παραπέμπονται για περαιτέρω αντιμετώπιση και πιθανή αδενοειδοαμυγδαλεκτομή, ιδανικά προ της έναρξης παρέμβασης για τη ΔΕΠΥ.

Λέξεις-κλειδιά: ΔΕΠΥ, αδενοειδοαμυγδαλεκτομή, αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

Abstract

Background: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders. Obstructive sleep disordered breathing (SDB), which often presents with daytime symptoms similar to ADHD, represents a spectrum of disorders for which adenotonsillectomy (AT) is usually the first-line treatment.

Objectives: To assess post-adenotonsillectomy improvement of attention deficit/hyperactivity symptoms, in children aged 4-18 years.

Methods: Systematic review of the literature was performed, according to the PRISMA statement. Pubmed/Medline, Scopus and Cochrane Central Registry of Controlled Trials electronic databases were searched through May 12, 2017. Eligible were prospective studies with participants 4-18 years old that underwent AT, without underlying disease or prescription medication for ADHD. The main outcome of the study was the pre- versus post-operative mean difference in ADHD scores, in caregiver-completed behavior assessment tools.

Results: 16 interventional studies met all eligibility criteria and were included in the systematic review, representing 769 children that had undergone AT. 14 studies (750 children) reported statistically significant improvement of inattention and/or hyperactivity and/or overall scores in the behavior assessment tool that was used. Meta-analysis was done for 10 studies (419 children) with complete data on attention deficit subscales (overall effect size= -1,987, 95% CI: -2,981, -0,992) and for 9 studies (444 children) with complete data on hyperactivity subscales (overall effect size= -2,143, 95% CI: -3,512, -0,773).

Conclusion: Children that underwent AT demonstrated statistically significant post-operative improvement in their ADHD scores. Based on these results, a more systematic adherence to the AAP recommendations to screen all children with ADHD symptoms for SDB, and ideally to provide SDB treatment prior to ADHD treatment when needed, is considered necessary.

Keywords: ADHD, adenotonsillectomy, obstructive sleep disordered breathing

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 95% CI: Confidence Interval, AAP: American Academy of Pediatrics

Περιεχόμενα

Πρόλογος-Ευχαριστίες	iii
Περίληψη	v
Abstract.....	vii
Κατάλογος αγγλικών όρων και ακρωνυμίων	x
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	1
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	2
Κεφάλαιο 2 Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας	3
2.1 Ορισμός	3
2.2 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	3
2.3 Συννοσηρότητα.....	4
2.4 Αιτιολογία	8
2.5 Διάγνωση	12
2.6 Αντιμετώπιση.....	16
Κεφάλαιο 3 Αποφρακτικού τύπου διαταραχές αναπνοής στον ύπνο.....	19
3.1 Ορισμοί και επιδημιολογικά δεδομένα	19
3.2 Κλινική εικόνα και επιπλοκές	21
3.3 Αιτιοπαθογένεια.....	22
3.4 Διάγνωση	23
3.5 Αντιμετώπιση.....	24
Κεφάλαιο 4 Σκοπός.....	25
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	26
Κεφάλαιο 5 Υλικό και Μέθοδοι	27
5.1 Στρατηγική αναζήτησης	28
5.2 Κριτήρια ένταξης – Κριτήρια αποκλεισμού	29
5.3 Επιλογή μελετών.....	31
5.4 Ανάσυρση δεδομένων	33
5.5 Σύνθεση δεδομένων.....	34

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	36
Κεφάλαιο 6 Αποτελέσματα βιβλιογραφικής αναζήτησης	37
Κεφάλαιο 7 Ποιοτική σύνθεση δεδομένων: <i>Συστηματική ανασκόπηση</i>	39
Κεφάλαιο 8 Ποσοτική σύνθεση δεδομένων: <i>Μετα-ανάλυση</i>	47
8.1 <i>Μετα-ανάλυση μελετών με δεδομένα για τις υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής</i>	48
8.2 <i>Μετα-ανάλυση μελετών με δεδομένα για τις υποκλίμακες υπερκινητικότητας</i>	54
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	60
V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	68

Κατάλογος αγγλικών όρων και ακρωνυμίων

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)	ΔΕΠΥ (Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικότητας)
ADHD-RS (ADHD Rating Scale)	Κλίμακα αξιολόγησης συμπεριφοράς ADHD-RS
AHI (Apnea-Hypopnea Index)	Δείκτης απνοιών-υποπνοιών
AT (Adenotonsillectomy)	Αδενοειδοαμυγδαλεκτομή
BASC (Behavior Assessment System for Children)	Κλίμακα αξιολόγησης συμπεριφοράς BASC
CBCL (Child Behavior Checklist)	Κλίμακα αξιολόγησης συμπεριφοράς CBCL
CI (Confidence Interval)	Διάστημα εμπιστοσύνης
CPRS (Conner's Parents Rating Scale)	Κλίμακα αξιολόγησης συμπεριφοράς CPRS
DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)	Διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών
ES (Effect Size)	Μέγεθος επίδρασης
OR (Odds Ratio)	Σχετικός λόγος
OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome)	Σύνδρομο υπνικής άπνοιας
PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement	Διακήρυξη PRISMA
PSG (Polysomnography)	Πολυυπνογραφία
RDI (Respiratory Distress Index)	Δείκτης αναπνευστικής διαταραχής
RERAs (Respiratory Effort Related Arousals)	Αφυπνίσεις σχετιζόμενες με την αναπνευστική προσπάθεια
SD (Standard Deviation)	Τυπική απόκλιση
SDB (obstructive Sleep Disordered Breathing)	Αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο
SpO ₂ (pulse oxymetry-O ₂ Saturation)	Διαδερμικός κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο
UARS (Upper Airway Resistance Syndrome)	Σύνδρομο αυξημένης αντίστασης ανώτερου αεραγωγού

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Τόσο η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) όσο και οι Αποφρακτικού τύπου Διαταραχές Αναπνοής κατά τον Ύπνο (obstructive Sleep Disordered Breathing, SDB), αποτελούν κοινές διαταραχές της παιδικής ηλικίας, που δύνανται να επιφέρουν μακροπρόθεσμες αρνητικές επιπτώσεις και να επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής του πάσχοντος ατόμου και της οικογένειάς του σε διάφορα επίπεδα.

Αν και διαφέρουν εξ ολοκλήρου ως προς την αιτιοπαθογένεια και την αντιμετώπισή τους, οι κλινικές εικόνες των δύο διαταραχών παρουσιάζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη, καθώς:

- τα παιδιά με ΔΕΠΥ συχνά έχουν διαταραγμένο ύπνο
- τα παιδιά με SDB συχνά παρουσιάζουν συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής ή/και υπερκινητικότητας
- οι δύο διαταραχές μπορεί να συνυπάρχουν.

Η θεραπεία εκλογής για τις σοβαρές μορφές SDB, όπως η αποφρακτική υπνική άπνοια, είναι η χειρουργική αντιμετώπιση με αδενοειδοαμυγδαλεκτομή. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι μετεγχειρητικά παρατηρείται βελτίωση σε διάφορες παραμέτρους της συμπεριφοράς των παιδιών, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής και της υπερκινητικότητας.

Στο γενικό μέρος της εργασίας αυτής, αρχικά θα παρουσιαστούν εν συντομία οι δύο διαταραχές και εν συνεχεία ο σκοπός της παρούσας μελέτης. Θα ακολουθήσει το ειδικό μέρος, όπου θα περιγραφεί η μελέτη που εκπονήθηκε, δηλαδή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πάνω στη συμβολή της αδενοειδοαμυγδαλεκτομής στη βελτίωση των συμπτωμάτων ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας. Τέλος, θα γίνει παρουσίαση και συζήτηση των αποτελεσμάτων.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2

Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας

2.1 Ορισμός

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονα πρότυπα ελλειμματικής προσοχής, παρορμητικότητας ή/και υπερκινητικότητας, που επηρεάζουν το άτομο σε άλλοτε άλλο βαθμό, σε προσωπικό, οικογενειακό, κοινωνικό και ακαδημαϊκό επίπεδο.(1)

2.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ, όπως αναφέρεται από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία είναι 5%(1), ενώ ο παγκόσμιος επιπολασμός υπολογίζεται από 5,29% έως 7,2% στα παιδιά και τους εφήβους και 3,4% στους ενήλικους.(2–4) Η ΔΕΠΥ φαίνεται να είναι η συχνότερη νευροαναπτυξιακή διαταραχή στη σχολική ηλικία, με τις εκτιμήσεις του 2011 να δείχνουν ότι στην Αμερική πάνω από 1 στα 10 παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας είχε λάβει διάγνωση ΔΕΠΥ από ειδικό, περίπου δηλαδή 6,4 εκατομμύρια παιδιά.(5)

Το ποσοστό στο οποίο η συμπτωματολογία της ΔΕΠΥ επιμένει και στην ενήλικη ζωή, ποικίλλει έντονα (από 5% έως 76%) μεταξύ διαφορετικών μελετών.(6) Δεδομένα από μία μετα-ανάλυση έδειξαν ότι το 65% των παιδιών με ΔΕΠΥ συνεχίζουν να έχουν κλινικά σημαντική συμπτωματολογία στην ενήλικη ζωή, με μερική ύφεση των συμπτωμάτων στην πλειοψηφία τους, αλλά και με πλήρη έκφραση της διαταραχής στο ¼ των περιπτώσεων.(7)

Αν και στην παιδική ηλικία φαίνεται να υπάρχει σημαντική υπεροχή του άρρενος φύλου, με αναλογία αγόρια:κορίτσια που κυμαίνεται μεταξύ διαφορετικών δειγμάτων από 2 έως 16:1, στους ενήλικες με ΔΕΠΥ η αναλογία ανδρών:γυναικών έχει βρεθεί να είναι 1,6:1. Πάντως, οι διαφορές αυτές στον ανά

φύλο επιπολασμό πιθανώς αντανakλούν διαφορές στην κλινική εικόνα μεταξύ των δύο φύλων.(8,9)

2.3 Συννοσηρότητα

Στο 67-80% των παιδιών με ΔΕΠΥ υπάρχει τουλάχιστον άλλη μία ψυχική/αναπτυξιακή διαταραχή, έναντι του 11% των παιδιών χωρίς ΔΕΠΥ.(10,11) Στο 75%-80% των ενηλίκων με ΔΕΠΥ υπάρχει τουλάχιστον μία συννοσηρή ψυχική διαταραχή.(11,12)

2.3.1 Συννοσηρότητα στα παιδιά

- *Διασπαστικές Διαταραχές Συμπεριφοράς (Disruptive Behavior Disorders):*
Εναντιωματική Προκλητική Διαταραχή (Oppositional Defiant Disorder, ODD)
ή/και Διαταραχή Διαγωγής (Conduct Disorder, CD)

Πρόκειται για την πιο συχνή διαταραχή που συνυπάρχει με ΔΕΠΥ, με το 45-84% των παιδιών με ΔΕΠΥ να πληρούν τα κριτήρια για την ODD και το 15-56% για την CD.(11) Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι τα κορίτσια με ΔΕΠΥ είναι πάνω από 5 φορές πιθανότερο να έχουν ODD και 9 φορές πιθανότερο να έχουν CD, σε σχέση με κορίτσια χωρίς ΔΕΠΥ.(13)

Η συννοσηρότητα ΔΕΠΥ-ODD/CD αυξάνει την πιθανότητα για αντικοινωνικές δραστηριότητες, χρήση ναρκωτικών, απόρριψη από συνομηλίκους, σχολική αποτυχία, αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη και άλλες αρνητικές εκβάσεις.(11) Τα παιδιά με ΔΕΠΥ έχουν αυξημένη πιθανότητα για πρώιμη και κακή χρήση ουσιών, όπως νικοτίνη (Odds Ratio, OR:2,36), κάνναβη (OR:1,51) και αλκοόλ (OR:1,35), ενώ ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας μελλοντικής χρήσης/κατάχρησης ουσιών είναι η συνύπαρξη CD.(14)

- *Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ)*

Οι δύο μέχρι πρότινος αμοιβαίως αποκλειόμενες διαταραχές, πλέον αναγνωρίζεται ότι δύνανται να συνυπάρχουν, ενώ από τη βιβλιογραφία

προκύπτει ότι 30-80% των παιδιών με ΔΑΦ πληρούν τα κριτήρια της ΔΕΠΥ. (1,11)

- *Διαταραχές διάθεσης*

Το 14% των παιδιών με ΔΕΠΥ, έναντι του 1% των παιδιών χωρίς ΔΕΠΥ, έχει κατάθλιψη.(10) Αντίστροφα, το 25-50% των παιδιών με κατάθλιψη έχουν ΔΕΠΥ, με αυξημένο μάλιστα κίνδυνο απόπειρας αυτοκτονίας.(11) Τα κορίτσια με ΔΕΠΥ έχουν τετραπλάσια πιθανότητα κατάθλιψης από τα κορίτσια χωρίς ΔΕΠΥ.(13)

- *Αγχώδεις διαταραχές*

Το ποσοστό των παιδιών με ΔΕΠΥ που έχουν κάποια αγχώδη διαταραχή κυμαίνεται από 25 έως 50%, έναντι του 6-20% στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό.(11) Τα κορίτσια με ΔΕΠΥ είναι 3 φορές πιο πιθανό να έχουν άγχος από τα κορίτσια χωρίς ΔΕΠΥ.(13)

- *Διαταραχές κινητικών ή φωνητικών μυοσπασμάτων (tics)*

Περίπου το 10% των παιδιών με ΔΕΠΥ έχουν tics, αλλά αντίστροφα ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ μεταξύ των παιδιών με tics είναι δεκαπλάσιος από αυτόν του γενικού παιδιατρικού πληθυσμού (50-60% έναντι 5-7%, αντίστοιχα).(11)

- *Μαθησιακές δυσκολίες*

Η ίδια η ΔΕΠΥ δεν αποτελεί μαθησιακή δυσκολία, αν και μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στη σχολική απόδοση των παιδιών. Η κατάσταση επιδεινώνεται όμως περαιτέρω, όταν συνυπάρχουν ειδικές μαθησιακές δυσκολίες, όπως η δυσλεξία και η δυσαριθμησία, οι οποίες απαντούν στο 45% των παιδιών με ΔΕΠΥ έναντι του 5% του γενικού παιδιατρικού πληθυσμού. Επιπλέον, το 12% των παιδιών με ΔΕΠΥ παρουσιάζει κάποια διαταραχή λόγου-ομιλίας, έναντι 3% του γενικού πληθυσμού.(10)

- *Νοητική υστέρηση*

Η νοητική υστέρηση στα παιδιά με ΔΕΠΥ κυμαίνεται σε παραπλήσια επίπεδα με αυτά του γενικού πληθυσμού. Μεταξύ των παιδιών με νοητική υστέρηση ωστόσο, το ποσοστό της ΔΕΠΥ φτάνει το 18-40%.(11)

Άλλες συνυπάρχουσες καταστάσεις στα παιδιά:

- *Παχυσαρκία*

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΔΕΠΥ και παχυσαρκίας. Δεδομένα από πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνουν ότι τα παιδιά με ΔΕΠΥ είναι 40% πιο πιθανό να είναι παχύσαρκα σε σύγκριση με τα παιδιά του γενικού παιδιατρικού πληθυσμού.(15)

- *Διαταραχές ύπνου*

Η μετα-ανάλυση των Cortese και συν. έδειξε ότι τα παιδιά με ΔΕΠΥ παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά πιο διαταραγμένο ύπνο συγκριτικά με τα παιδιά τυπικής ανάπτυξης. Οι διαταραχές αυτές αφορούν τόσο υποκειμενικές παραμέτρους, όπως αυτές απαντήθηκαν από τους γονείς (αντίσταση στο να πάει το παιδί για ύπνο, δυσκολία στην έλευση ύπνου, νυκτερινές αφυπνίσεις, διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, δυσκολία στην πρωινή έγερση και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας) όσο και αντικειμενικές παραμέτρους (καθυστερημένη έλευση ύπνου, διαταραγμένη αρχιτεκτονική ύπνου, δείκτης απνοιών-υποπνοιών, αποτελεσματικότητα του ύπνου κ.ά.) όπως αυτές μετρήθηκαν με αντικειμενικές μεθόδους.(16) Τα αποτελέσματα διαφέρουν από αυτά της μετα-ανάλυσης των Sadeh και συν. στην οποία βρέθηκε ότι η διαταραχή που παρουσιάζουν με αυξημένη συχνότητα τα παιδιά με ΔΕΠΥ είναι οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο (Periodic Limb Movement Syndrome, PLMS).(17)

2.3.2 Συννοσηρότητα και συνυπάρχουσες καταστάσεις στους ενήλικες

Στον πίνακα 1 φαίνονται η διά βίου επίπτωση (12) και οι σχετικοί λόγοι (Odds Ratio, OR) (18) για τις συχνότερες διαταραχές που συνυπάρχουν με τη ΔΕΠΥ σε ενήλικες.

Διά βίου επίπτωση			
Για οποιαδήποτε ψυχική διαταραχή: 88,6%		OR	95% CI
Για διαταραχές διάθεσης: 45,4%	ο Κατάθλιψη:	2,3	1,5 3,70
	ο Διπολική διαταραχή:	7,1	2,0 24,8
	ο Απόπειρες αυτοκτονίας:	2,5	1,6 3,77
Για αγχώδεις διαταραχές: 59%	ο Διαταραχή πανικού:	2,5	1,10 5,50
Για κατάχρηση ουσιών: 35,8%	ο Διαταραχή χρήσης ουσιών:	2,0	1,40 3,00
	ο Εξάρτηση από το αλκοόλ:	1,4	1,06 1,83
	ο Τακτική χρήση κάνναβης:	1,8	1,10 2,80
	ο Τακτικό κάπνισμα:	2,0	1,50 2,50
Για διαταραχές παρορμήσεων: 69,8%	ο Αντικοινωνική διαταραχή		
	ο Διαταραχή διαγωγής		
	ο Παθολογική χαρτοπαιξία		
	ο Βουλιμία κ.ά.		

Πίνακας 1. Συννοσηρότητα στους ενήλικες με ΔΕΠΥ.
OR: Σχετικός λόγος, 95% CI: 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Άλλες συνυπάρχουσες καταστάσεις στους ενήλικες:

Οι ενήλικες με ΔΕΠΥ έχουν:

- πάνω από τριπλάσια και εξαπλάσια πιθανότητα να μην αποφοίτησαν από τη Δευτεροβάθμια και την Τριτοβάθμια εκπαίδευση, αντίστοιχα. (OR: 3,7, 95% CI: 2,0, 7,0 και OR: 6,5, 95% CI: 4,6, 9,1, αντίστοιχα) (18)
- τετραπλάσια πιθανότητα να έχουν απολυθεί από μια θέση εργασίας (OR: 3,9, 95% CI: 2,7, 5,7) (18)
- υπερδιπλάσια πιθανότητα να έχουν έρθει αντιμέτωποι με το Νόμο (π.χ. σύλληψη OR: 2,4, 95% CI: 1,5, 3,8) (18)
- παρόμοια πιθανότητα με τους μη πάσχοντες για συμμετοχή σε τροχαίο ατύχημα, αλλά υπερδιπλάσια πιθανότητα να έχουν εμπλακεί σε τροχαίο ατύχημα στο οποίο υπήρξε τραυματισμός (OR: 2,8, 95% CI: 1,5, 5,2) (18)

Αντίστροφα, ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως άτομα με συνήθη προβλήματα ψυχικής υγείας, άτομα με ουσιοεξαρτήσεις και παραβατικά άτομα, είναι σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού.(12)

2.4 Αιτιολογία

Στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ φαίνεται να εμπλέκονται νευροβιολογικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

2.4.1 Νευροβιολογικοί παράγοντες

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη πιθανών διαφοροποιήσεων σε κάποιες εγκεφαλικές περιοχές των ατόμων με ΔΕΠΥ, σε επίπεδο δομής, λειτουργίας και νευροδιαβίβασης.

- *Δομικές ανωμαλίες*

Σε μελέτες απεικόνισης που συνέκριναν την εγκεφαλική δομή ατόμων με ΔΕΠΥ και υγιών μαρτύρων, παρατηρήθηκε συσχέτιση της ΔΕΠΥ με κάποιες δομικές ανωμαλίες, όπως: μειωμένη πυκνότητα φαιάς ουσίας, διαταραχές λευκής ουσίας, μειωμένος όγκος κάποιων εγκεφαλικών δομών και μειωμένος συνολικός όγκος εγκεφάλου, μειωμένος ρυθμός φλοιικής ωρίμανσης σε παιδιά/εφήβους και μειωμένο πάχος φλοιού στους ενήλικες.(19–23)

- *Λειτουργικές διαταραχές*

Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης με τεχνικές όπως η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) και η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI), έχουν εντοπίσει ορισμένα νευρωνικά δίκτυα που στα άτομα με ΔΕΠΥ πιθανώς δυσλειτουργούν, επιδεικνύοντας μεγαλύτερη ή μικρότερη δραστηριότητα από αυτήν των υγιών μαρτύρων. Αναφέρονται ενδεικτικά η υπερλειτουργία του δικτύου βασικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια επιτέλεσης έργου και η υπολειτουργία στα συστήματα που εμπλέκονται στις εκτελεστικές λειτουργίες και την προσοχή σε βρεγματο-μετωπιαία και μετωπο-ραβδωτά κυκλώματα και άλλες μετωπιαίες εγκεφαλικές περιοχές.(23–27)

Διαφορετικά μοντέλα έχουν προταθεί σε προσπάθεια σύνδεσης της συμπτωματολογίας της ΔΕΠΥ με υποκείμενα δυσλειτουργούντα νευρωνικά δίκτυα: Διαταραχές σε δίκτυα που συνδέουν τον προμετωπιαίο λοβό με το ραβδωτό σώμα πιθανόν ευθύνονται για την ελλειμματική προσοχή και

διαταραχές σε μετωπο-μεταιχμιακά δίκτυα πιθανόν ευθύνονται για την υπερκινητικότητα που παρατηρείται σε ασθενείς με ΔΕΠΥ.(28)

Σε μία μετα-ανάλυση 39 μελετών με fMRI, βρέθηκε ότι τα πρότυπα υπερ- ή υπο-ενεργοποίησης διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ παιδιών με ΔΕΠΥ και παιδιών τυπικής ανάπτυξης. Συγκεκριμένα, βρέθηκε συσχέτιση της ΔΕΠΥ με μειωμένη δραστηριότητα στα συστήματα που εμπλέκονται στις εκτελεστικές λειτουργίες (βρεγματο-μετωπιαίο δίκτυο, parietal-frontal network) και την προσοχή (κοιλιακό δίκτυο προσοχής, ventral attentional network) και με αυξημένη δραστηριότητα στο δίκτυο βασικής λειτουργίας (Default Mode Network) και στο σωματοκινητικό και το οπτικό σύστημα.(25)

- *Διαταραχές νευροδιαβίβασης*

Η κατεχολαμινεργική σηματοδότηση στον εγκέφαλο ατόμων με ΔΕΠΥ πιθανόν να είναι διαταραγμένη. Από μελέτες με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) έχουν διαπιστωθεί σημαντικά μειωμένα επίπεδα μεταφορέων ντοπαμίνης και ντοπαμινεργικών υποδοχέων D2 και D3 στο ραβδωτό σώμα και το μεσεγκέφαλο ασθενών με ΔΕΠΥ.(29) Επίσης, έχει βρεθεί ότι κάποιες ντοπαμινεργικές νευρικές οδοί σε παιδιά/εφήβους με ΔΕΠΥ παρουσιάζουν καθυστερημένη ωρίμανση.(30)

Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα σεροτονίνης και της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής για τη ΔΕΠΥ.(31)

Η αξιοσημείωτη απάντηση των ασθενών στη χορήγηση διεγερτικών που αυξάνουν τα επίπεδα της ντοπαμίνης στις συνάψεις, υποστηρίζει ως βασική παθοφυσιολογική διαδικασία στην παθογένεια της ΔΕΠΥ, τη διαταραχή στην κατεχολαμινεργική, σεροτονινεργική και νικοτινική νευροδιαβίβαση στον εγκέφαλο.(12)

2.4.2 Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Μελέτες διδύμων υποστηρίζουν το ρόλο της γενετικής συνιστώσας στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ.(32) Από ομαδοποιημένα δεδομένα από 20 μελέτες

διδύμων σε Αμερική, Ευρώπη και Αυστραλία, η μέση κληρονομησιμότητα της ΔΕΠΥ εκτιμάται στο 76%.(33) Για τους συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με ΔΕΠΥ, η πιθανότητα να έχουν ΔΕΠΥ πολλαπλασιάζεται από 2 έως 8 φορές.(34)

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα γονίδια για πολυμορφισμούς των οποίων υπάρχουν μετα-αναλυτικά δεδομένα που υποστηρίζουν σημαντική συσχέτιση με τη ΔΕΠΥ.(35)

Γονίδιο	Κωδικοποιεί
Ντοπαμινεργικά γονίδια	
<i>DRD4</i>	D4 υποδοχέα ντοπαμίνης
<i>DRD5</i>	D5 υποδοχέα ντοπαμίνης
<i>DAT1</i>	πρωτεΐνη-φορέα που εμπλέκεται στην επαναπρόσληψη ντοπαμίνης
Σεροτονινεργικά γονίδια	
<i>5HTT</i>	πρωτεΐνη-φορέα που εμπλέκεται στην επαναπρόσληψη σεροτονίνης
<i>HTR1B</i>	1B υποδοχέα σεροτονίνης
Άλλα γονίδια	
<i>SNAP25</i>	Πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, τη συναπτική πλαστικότητα και την αξονική ανάπτυξη

Πίνακας 2. Γονίδια που συσχετίζονται με τη ΔΕΠΥ. (προσαρμογή από Thapar et al., 2013)

Παράλληλα, η φύση της σχέσης μεταξύ ΔΕΠΥ, γονιδίων και άλλων ψυχιατρικών καταστάσεων (όπως διαταραχή κατάχρησης ουσιών και διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας) παραμένει ασαφής. Μία πιθανή εξήγηση παρέχει η υπόθεση της αυτο-θεραπείας, ενώ κάποιες μελέτες καταδεικνύουν κοινούς γενετικούς και νευρολογικούς παράγοντες, όπως αλλαγές στην μεσομεταιχμιακή επεξεργασία ανταμοιβής, καθώς και σε μετωπιαία εκτελεστικά και ανασταλτικά συστήματα.(32)

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με τη ΔΕΠΥ. Ωστόσο είναι δύσκολο να αναγνωρισθεί ποιες από τις συσχετίσεις αυτές είναι αιτιολογικές, καθώς ο σχεδιασμός τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για πιθανές περιβαλλοντικές εκθέσεις και την τροποποίησή τους δεν είναι πάντα δυνατός ή ηθικός. Δεδομένου του ότι η ύπαρξη τυχόν συσχέτισης δε συνεπάγεται και αιτιώδη συνάφεια, η ερμηνεία των ευρημάτων των υπαρχουσών μελετών απαιτεί

ιδιαίτερη προσοχή. Οι πιο μελετημένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες παρουσιάζονται στον πίνακα 3.(35)

Προ- και περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου (δεν έχει αποδειχτεί αιτιώδης σχέση)	• Κάπνισμα, αλκοόλ, χρήση ουσιών κατά την κύηση • Στρες της εγκύου • Χαμηλό βάρος γέννησης και προωρότητα
Περιβαλλοντικές τοξίνες ως παράγοντες κινδύνου (δεν έχει αποδειχτεί αιτιώδης σχέση)	• Οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα • Πολυχλωριωμένα διφαινύλια • Μόλυβδος
Διαιτητικοί παράγοντες που παρουσιάζουν συσχέτιση (δεν είναι αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου)	• Διατροφικές ανεπάρκειες (ψευδάργυρος, μαγνήσιο, πολυακόρεστα φυτικά λιπαρά) • Διατροφικά πλεονάσματα (ζάχαρη, τεχνητές χρωστικές ουσίες) • Τροφές για τις οποίες υπάρχουν χαμηλά ή υψηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G (IgG)
Ψυχοκοινωνικές αντιξοότητες	• Οικογενειακές αντιξοότητες, χαμηλό εισόδημα, συγκρουσιακές σχέσεις γονέων-παιδιού (σχετίζονται αλλά δεν είναι αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου) • Σοβαρή συναισθηματική αποστέρηση σε πρώιμη ηλικία (είναι παράγοντας κινδύνου αλλά δεν έχει αποδειχτεί αιτιώδης σχέση)

Πίνακας 3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με ΔΕΠΥ. (Προσαρμογή από Thapar και συν., 2013)

Οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες δε δρουν ανεξάρτητα, αλλά φαίνεται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Γενετικοί και κληρονομήσιμοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να επηρεάζουν την πιθανότητα έκθεσης σε περιβαλλοντικές αντιξοότητες ή να τροποποιούν την ευαισθησία του ατόμου στην επίδραση επιβαρυντικών ή προστατευτικών παραγόντων του περιβάλλοντος. Παράλληλα, περιβαλλοντικοί παράγοντες δύνανται να επιδρούν στον τρόπο έκφρασης των γονιδίων, που είναι και το αντικείμενο της επιγενετικής.(35) Μερικές από τις αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, παρουσιάζονται στο σχήμα 1.(36–40)



Σχήμα 1. Αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

2.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΔΕΠΥ είναι κλινική. Δεν υπάρχει ειδική βιολογική εξέταση, όπως γενετική εξέταση, αξονική/μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, εξέταση αίματος, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή άλλη δοκιμασία η οποία να μπορεί επί του παρόντος να αξιοποιηθεί στη διάγνωση της ΔΕΠΥ.

Κάθε παιδί 4 έως 18 ετών που παρουσιάζει προβλήματα στο σχολείο ή προβλήματα συμπεριφοράς και ελλειμματική προσοχή, υπερκινητικότητα ή παρορμητικότητα, πρέπει να ελέγχεται για ΔΕΠΥ.(41)

Κατά την αξιολόγηση του παιδιού, ο ειδικός συνεκτιμά τις πληροφορίες που συλλέγει από την κλινική εξέταση, τις κλινικές συνεντεύξεις, την εκτίμηση των οικογενειακών και εκπαιδευτικών αναγκών και τα εργαλεία και κλίμακες αξιολόγησης.

Ακολούθως, για να τεθεί επισήμως η διάγνωση της ΔΕΠΥ, ο ειδικός ελέγχει κατά πόσον πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής.

2.5.1 Εργαλεία και κλίμακες αξιολόγησης

Υπάρχουν πολυάριθμα εργαλεία, που έχουν τη μορφή ερωτηματολογίων που συμπληρώνονται από τους γονείς ή τους εκπαιδευτικούς, τα οποία βοηθούν στην αξιολόγηση της γενικής συμπεριφοράς, της ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας, της συμπτωματολογίας της ΔΕΠΥ και των συννοσηρών καταστάσεων.

Τα εργαλεία αυτά είναι σχεδιασμένα είτε για τη διάγνωση, είτε για να μετρούν τη συχνότητα ή τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, ή και το μέγεθος της βελτίωσής τους μετά από παρέμβαση. Έχουν συνήθως τη μορφή ερωτηματολογίων τύπου κλίμακας, όπου βάσει των απαντήσεων που έχουν δοθεί, το εξεταζόμενο παιδί συγκεντρώνει μια βαθμολογία (σκορ). Για πολλά από τα εργαλεία αυτά, υπάρχουν καμπύλες κατάταξης της βαθμολογίας ανάλογα με το φύλο και την ηλικία, με βάση τις οποίες διαπιστώνεται η εκατοστιαία θέση που καταλαμβάνει η βαθμολογία του υπό εξέταση παιδιού, κατ' αντιστοιχίαν με τις καμπύλες ανάπτυξης που υπάρχουν για τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά.

Παραδείγματα εργαλείων είναι το Achenbach Child Behavior Checklist για γονείς (CBCL) και για εκπαιδευτικούς (Teacher's Report Form, TRF), το ADHD Rating Scale (ADHD-RS), το Conners' Parent/Teacher Rating Scale (CPRS) και το Behavioral Assessment System for Children (BASC).(42–45)

Τα εργαλεία που είναι σχεδιασμένα για τη διάγνωση, αν και είναι έγκυρα, δεν υποκαθιστούν τη διάγνωση που τίθεται από τον ειδικό, αλλά θεωρούνται ως συμπληρωματικά και υποβοηθητικά για τη διάγνωση μέσα, καθώς η ευαισθησία και η ειδικότητά τους υπολείπονται συγκριτικά με την πλήρη κλινική και ψυχοκοινωνική αξιολόγηση.(46)

2.5.2 Διαγνωστικά κριτήρια

Μετά την τελευταία έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, τα διαγνωστικά κριτήρια για το άτομο με ΔΕΠΥ διαμορφώθηκαν ως εξής: (1)

A. Ελλειμματική Προσοχή

- Συχνά δεν προσέχει τις λεπτομέρειες και κάνει λάθη απροσεξίας στις σχολικές εργασίες, στην εργασία του ή σε άλλες δραστηριότητες.
- Συχνά έχει δυσκολία να διατηρήσει την προσοχή του σε δραστηριότητες ή παιχνίδια.
- Συχνά δεν ακούει όταν του απευθύνονται.
- Συχνά δεν ακολουθεί οδηγίες και δεν ολοκληρώνει σχολικές εργασίες και άλλες υποχρεώσεις ή εργασιακά καθήκοντα (π.χ. χάνει τη συγκέντρωσή του, διασπάται)
- Συχνά έχει δυσκολίες να οργανώσει σχολικές εργασίες και δραστηριότητες.
- Συχνά αποφεύγει, είναι απρόθυμο ή διστάζει να αναλάβει εργασίες που απαιτούν παρατεταμένη νοητική προσπάθεια (όπως σχολικές εργασίες ή κατ' οίκον εργασίες).
- Συχνά χάνει πράγματα που είναι απαραίτητα για εργασίες ή δραστηριότητες (π.χ. σχολικά βιβλία και τετράδια, μολύβια, βιβλία, πορτοφόλια, κλειδιά, γυαλιά, κινητά τηλέφωνα)
- Διασπάται εύκολα.
- Συχνά ξεχνά καθημερινές του δραστηριότητες.

B. Υπερκινητικότητα και Παρορμητικότητα

- Συχνά στριφογυρίζει ή κινεί νευρικά τα πόδια ή τα χέρια του.
- Συχνά αφήνει τη θέση του σε περιπτώσεις που πρέπει να παραμείνει καθισμένο.
- Συχνά τρέχει ή σκαρφαλώνει σε καταστάσεις που δεν αρμόζει. (Οι έφηβοι-ενήλικες συχνά είναι ανήσυχοι).
- Συχνά δεν καταφέρνει να παίξει ή να συμμετάσχει σε ψυχαγωγικές δραστηριότητες ήσυχα.
- Συχνά φαίνεται σαν να είναι «κουρδισμένο».
- Συχνά μιλά υπερβολικά.
- Συχνά εκστομίζει την απάντηση πριν ακόμα ολοκληρωθεί η διατύπωση της ερώτησης.
- Συχνά δυσκολεύεται να περιμένει τη σειρά του.
- Συχνά διακόπτει τους άλλους.

- ❖ Απαιτείται η παρουσία έξι τουλάχιστον συμπτωμάτων ελλειμματικής προσοχής **ή/και** έξι τουλάχιστον συμπτωμάτων παρορμητικότητας/υπερκινητικότητας για παιδιά έως 16 ετών. (Προκειμένου για ηλικίες άνω των 17 ετών, ο ελάχιστος αριθμός συμπτωμάτων κάθε κατηγορίας είναι πέντε αντί για έξι.)
- ❖ Για τα συμπτώματα θα πρέπει να πληρούνται και οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - ✓ Να επιμένουν για τουλάχιστον 6 μήνες.
 - ✓ Να μη συμβαδίζουν με το αναπτυξιακό επίπεδο του ατόμου.
 - ✓ Να επηρεάζουν δυσμενώς τη λειτουργικότητα του ατόμου (π.χ. δυσκολίες στις κοινωνικές σχέσεις, έκπτωση σχολικής επίδοσης)
 - ✓ Αρκετά εξ αυτών να είναι παρόντα σε τουλάχιστον δύο πλαίσια (π.χ. οικογενειακό και σχολικό πλαίσιο).
 - ✓ Αρκετά εξ αυτών να υφίστανται πριν την ηλικία των 12 ετών.
 - ✓ Να μην εξηγούνται από την ύπαρξη άλλης διαταραχής (π.χ. διαταραχή της διάθεσης, αγχώδη διαταραχή, αποσυνδετική διαταραχή ή διαταραχή της προσωπικότητας)
 - ✓ Να μην παρουσιάζονται μόνο κατά τη διαδρομή σχιζοφρένειας ή άλλης ψυχωσικής διαταραχής.
- ❖ Ανάλογα με το είδος των συμπτωμάτων που προεξάρχουν, η ΔΕΠΥ διακρίνεται σε 3 τύπους:
 - Τύπος απροσεξίας
(Predominantly Inattentive presentation, ADHD-IA)
 - Τύπος υπερκινητικότητας-παρορμητικότητας
(Predominantly Hyperactive-Impulsive presentation, ADHD-HI)
 - Συνδυασμένος τύπος
(Combined presentation, ADHD-C)
- ❖ Ως προς τη βαρύτητα, ανάλογα με το πλήθος και τις επιπτώσεις των συμπτωμάτων στη λειτουργικότητα του παιδιού, η ΔΕΠΥ διακρίνεται σε ήπια, μέτρια και σοβαρή.

2.6 Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της ΔΕΠΥ συνίσταται σε μη φαρμακευτική, σε φαρμακευτική και σε συνδυασμό αυτών. Τα φάρμακα έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικότερα από τις μη φαρμακευτικές μεθόδους στη βελτίωση των πυρηνικών συμπτωμάτων της διαταραχής, αλλά ο συνδυασμός τους φαίνεται να οδηγεί σε επιπλέον βελτίωση των συμπτωμάτων, να μειώνει σε κάποιες περιπτώσεις την απαιτούμενη δοσολογία της φαρμακευτικής αγωγής, να βελτιώνει σημαντικά περισσότερο -σε σχέση με τη θεραπεία μόνο με φάρμακα- τις ακαδημαϊκές επιδόσεις και τη διαγωγή των παιδιών με ΔΕΠΥ που προέρχονται από χαμηλά κοινωνικοοικονομικά στρώματα ή που έχουν συνυπάρχον άγχος και παράλληλα, να αυξάνει την ικανοποίηση των γονέων/δασκάλων με το πλάνο αντιμετώπισης.(41)

2.6.1 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Η θεραπεία συμπεριφοράς αντιπροσωπεύει ένα ευρύ πλαίσιο ειδικών παρεμβάσεων που αποσκοπούν όλες, μέσω της τροποποίησης του περιβάλλοντος του παιδιού, φυσικού και κοινωνικού, να μεταβάλουν ή να αλλάξουν τη συμπεριφορά του. Απαιτείται συνεργασία μεταξύ εκπαιδευτικού (που συχνά είναι ο πρώτος που εντοπίζει το πρόβλημα), γονέων, παιδιού και ειδικών, για να αντιμετωπιστούν σφαιρικά και ολοκληρωμένα οι ανάγκες του παιδιού με ΔΕΠΥ.

Συνήθως, η θεραπεία συμπεριφοράς πραγματοποιείται με εκπαίδευση των γονέων σε τεχνικές που βελτιώνουν την ικανότητά τους να διαμορφώνουν τη συμπεριφορά του παιδιού και να βελτιώνουν τις δεξιότητες του ίδιου του παιδιού στην αυτορρύθμιση της συμπεριφοράς του. Οι γονείς εκπαιδεύονται στη θετική ενίσχυση των επιθυμητών συμπεριφορών του παιδιού μέσω της επιβράβευσης, μαθαίνουν ποιες ανεπιθύμητες συμπεριφορές μπορούν να μετριαστούν ή να εξαλειφτούν με την τεχνική της σκόπιμης αγνόησης και διδάσκονται πότε και πώς να εφαρμόζονται στο παιδί συνέπειες/τιμωρίες. Είναι επιτακτικό αφενός να υπάρχει συνέπεια εκ μέρους των γονέων ως προς την παροχή επιβράβευσης ή τιμωρίας, και αφετέρου να αυξάνονται βαθμιαία οι προσδοκούμενοι θεραπευτικοί

στόχοι από το παιδί. Αυτή η μορφή θεραπείας συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση των συμπεριφορικών αρχών από μεριάς των γονέων και στην αύξηση της συμμόρφωσης των παιδιών με τις γονεϊκές οδηγίες, ενώ αυξάνει συνολικά την ικανοποίηση των γονέων όσον αφορά τη θεραπεία.

Αντίστοιχα, παρέχονται στους εκπαιδευτικούς συμβουλές για τεχνικές, οι οποίες εφαρμοζόμενες στη σχολική τάξη, βελτιώνουν τη συμμόρφωση του παιδιού με τις οδηγίες του δασκάλου και τους σχολικούς κανόνες, αυξάνοντας την παραγωγικότητα του παιδιού και μειώνοντας τις διασπαστικές συμπεριφορές.(41)

2.6.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, τα φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν στα πλαίσια της αντιμετώπισης της ΔΕΠΥ, κατά σειρά προτίμησης βάσει των υφιστάμενων δεδομένων, είναι τα ακόλουθα: ψυχοδιεγερτικά (π.χ. μεθυλφαινιδάτη), ατομοξετίνη, βραδείας αποδέσμευσης γουανφασίνη και βραδείας αποδέσμευσης κλονιδίνη.(41)

- *Ψυχοδιεγερτικά*

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας είναι η μεθυλφαινιδάτη, η οποία θεωρείται ότι αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης στον προσυναπτικό νευρώνα και αυξάνει την απελευθέρωση αυτών των μονοαμινών προς το εξωνευρωνικό χώρο. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η μείωση της όρεξης, η καθυστερημένη επέλευση ύπνου, η επιγαστραλγία, η κεφαλαλγία και τα tics. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν από του στόματος σκευάσματα με τις εμπορικές ονομασίες Concerta (Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Β.Ε.Ε.), Mefinad (Proton Pharma Α.Ε.) και Ritalin (Ι.Φ.Ε.Τ. Α.Ε.).(47)

- *Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης*

Η κατηγορία αυτή εκπροσωπείται από την ατομοξετίνη, έναν ιδιαίτερα εκλεκτικό και ισχυρό αναστολέα των αντλιών επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης του προσυναπτικού νευρώνα, όπου και βασίζεται ο μηχανισμός δράσης της, χωρίς να επηρεάζει άμεσα τις αντλίες

επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή της ντοπαμίνης. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται γαστρεντερικές διαταραχές (δυσπεπτικά ενοχλήματα, ναυτία, έμετοι), μείωση της όρεξης, ρινίτιδα και κεφαλαλγία. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν από του στόματος σκευάσματα με την εμπορική ονομασία Strattera (Pharmaserve - Lilly A.E.B.E.).(48)

- *α2 αδρενεργικοί αγωνιστές*

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η γουανφασίνη και η κλονιδίνη, που έχουν πάρει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) για αντιμετώπιση της ΔΕΠΥ με τη μορφή σκευασμάτων βραδείας αποδέσμευσης.(41) Στην Ελλάδα η μεν γουανφασίνη δεν κυκλοφορεί και η δε κλονιδίνη δεν κυκλοφορεί με αυτή τη θεραπευτική ένδειξη.(49,50)

2.6.3 Θεραπευτικές επιλογές ανάλογα με την ηλικία

Η προτεινόμενη θεραπεία για παιδιά και εφήβους με ΔΕΠΥ εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς: (41)

- *Παιδιά προσχολικής ηλικίας (4-5 ετών)*

Για τα παιδιά αυτής της ηλικίας, θεραπεία εκλογής είναι η βασισμένη σε ενδείξεις θεραπεία συμπεριφοράς. Σε περίπτωση που αυτή δεν αποδίδει, δηλαδή αν δε σημειώνεται ιδιαίτερη βελτίωση και το παιδί συνεχίζει να έχει μέτρια-σοβαρή επιβάρυνση στη λειτουργικότητά του, μπορεί να συνταγογραφηθεί μεθυλφαινιδάτη.

- *Παιδιά σχολικής ηλικίας (6-11 ετών)*

Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, συνιστάται να συνταγογραφείται θεραπεία συμπεριφοράς ή/και φαρμακευτική αγωγή, με προτιμώμενο το συνδυασμό τους.

- *Έφηβοι (12-18 ετών)*

Στους εφήβους συνιστάται η συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής και μπορεί να συνταγογραφηθεί θεραπεία συμπεριφοράς, αλλά προτιμάται ο συνδυασμός τους.

Κεφάλαιο 3

Αποφρακτικού τύπου διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

3.1 Ορισμοί και επιδημιολογικά δεδομένα

Υπό τον όρο αποφρακτικού τύπου διαταραχές αναπνοής στον ύπνο (obstructive Sleep Disordered Breathing, SDB) περιλαμβάνεται ένα φάσμα διαταραχών, που εκτείνεται από το απλό ροχαλητό μέχρι το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.(51)

- *Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας*
(*Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS*)

Είναι η σοβαρότερη από τις αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο, χαρακτηριζόμενη από παρατεταμένη μερική ή/και διαλείπουσα πλήρη απόφραξη του αεραγωγού, με επακόλουθη διαταραχή του φυσιολογικού αερισμού και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής ύπνου.(52)

Στη μετα-ανάλυση των Lumeng και συν. βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της στα παιδιά είναι 1-4%.(53)

- *Σύνδρομο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού*
(*Upper Airway Resistance Syndrome, UARS*)

Πρόκειται για ηπιότερη μορφή υπνικής άπνοιας, κατά την οποία στα πλαίσια μερικής απόφραξης του αεραγωγού, σημειώνεται αυξημένη εισπνευστική προσπάθεια και αναπτύσσονται αυξανόμενα αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, προκαλώντας αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου, απουσία άπνοιας, υπόπνοιας ή αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο.(53)

Στα παιδιά με UARS, μπορεί μεν να μην ανιχνεύεται άπνοια ή αποκορεσμός κατά την πολυυπνογραφία, όμως αυτό δε θα πρέπει να θεωρείται ισοδύναμο με απουσία SDB. Ο λόγος είναι ότι οι έντονα αρνητικές πιέσεις που αναπτύσσονται κατά τις αυξημένες αναπνευστικές προσπάθειες, οι οποίες μπορούν να καταγραφούν με οισοφαγική μανομετρία, προκαλούν τις λεγόμενες αφυπνίσεις σχετιζόμενες με την αναπνευστική προσπάθεια (respiratory effort related arousals, RERAs) που διαταράσσουν την

αρχιτεκτονική του ύπνου, οδηγώντας σε νευροσυμπεριφορική συμπτωματολογία, αλλά και σε ανταπόκριση στη θεραπεία, παρόμοια με το σύνδρομο υπνικής άπνοιας. (53–55)

- *Πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring)*

Ως ροχαλητό νοείται η θορυβώδης αναπνοή κατά τον ύπνο, πράγμα πολύ κοινό στην παιδική ηλικία, για το οποίο όμως δεν υπάρχει ενιαία χρησιμοποιούμενος ορισμός, γεγονός που καθιστά δυσχερή τον ακριβή υπολογισμό του επιπολασμού του. Στη μετα-ανάλυση των Lumeng και συν. βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του αναφερόμενου από τους γονείς ροχαλητού, ανεξαρτήτως ορισμού, ανέρχεται στο 7,45% (95% CI: 5,75, 9,61).(53) Στην πλειοψηφία των παιδιών που ροχαλίζουν δεν παρατηρούνται επεισόδια άπνοιας, υπόπνοιας, αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ή RERAs, καθώς η νευρομυϊκή αντιρρόπηση δεν επιτρέπει σημαντική απόφραξη του αεραγωγού. Ο όρος που περιγράφει την κατάσταση αυτή, η οποία επομένως δε συνοδεύεται από άλλα νυκτερινά ή ημερήσια συμπτώματα, είναι το πρωτοπαθές ροχαλητό.(56)

3.2 Κλινική εικόνα και επιπλοκές

Στοιχεία από το ιστορικό και την κλινική εξέταση των παιδιών με SDB φαίνονται στον πίνακα 4.(57)

Στοιχεία από το ιστορικό	Ευρήματα κλινικής εξέτασης
Συχνό ροχαλητό (≥ 3 φορές/εβδ.)	Υπερτροφικές αμυγδαλές
Εργώδης αναπνοή στον ύπνο	Αδενοειδές προσωπείο
Αναφερόμενα επεισόδια άπνοιας ύπνου	Μικρογναθία ή οπισθογναθία
Ενούρηση (ιδίως δευτεροπαθής)	Θολωτή υπερώα
Ύπνος σε καθιστή θέση ή με υπερέκταση του αυχένα	Ανεπαρκής σωματική αύξηση (failure to thrive)
Κυάνωση	Χαμηλό βάρος σώματος
Κεφαλαλγία κατά την αφύπνιση	Υπερβαρότητα/παχυσαρκία
Υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας	Υπέρταση
Ελλειμματική προσοχή/Υπερκινητικότητα	
Μαθησιακά προβλήματα	

Πίνακας 4. Ιστορικό και κλινική εξέταση σε παιδιά με αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο.

Οι σοβαρότερες μορφές των SDB, πέρα από τις νευροσυμπεριφορικές διαταραχές (ευερεθιστότητα, διαταραχές συγκέντρωσης, υπερκινητικότητα κτλ.) που παρατηρούνται σε καταστάσεις με κατακερματισμένο ύπνο, μπορεί να συνδυάζονται με καρδιαγγειακές επιπλοκές, συστηματική φλεγμονή, καθυστέρηση αύξησης, ενούρηση και άλλες επιπλοκές.(51)

- *Καρδιαγγειακές επιπλοκές*

Μελέτες σε παιδιά με OSAS αναφέρουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, αλλαγές στην καρδιακή δομή και λειτουργία, αυξημένη βασική συμπαθητική δραστηριότητα στην εγρήγορση, αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, δυσλιπιδαιμία και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Μεταξύ των διαταραχών που παρατηρούνται σε ασθενείς με μέτριο-σοβαρό OSAS, είναι η πνευμονική υπέρταση με ή χωρίς συνοδό πνευμονική καρδιά, η υπερτροφία ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οι καρδιακές αρρυθμίες, η αθηροσκλήρωση και η στεφανιαία νόσος. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, το οξειδωτικό στρες και η υποκλινική προφλεγμονώδης κατάσταση που μαρτυρούν τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ορού,

φαίνεται να συμμετέχουν στον παθογενετικό μηχανισμό της δομικής αναδιαμόρφωσης (remodelling) της αριστερής κοιλίας και των συνοδών λειτουργικών αλλαγών.(56)

- *Καθυστέρηση αύξησης*

Σχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας κατά τον ύπνο λόγω της εργώδους αναπνοής, με τη μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, απόρροια της αναπνευστικής δυσχέρειας κατά τη σίτιση (ρινική απόφραξη λόγω υπερτροφίας αδενοειδών) και με τη διαταραχή του σωματοτρόπου άξονα αυξητικής ορμόνης-ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα, λόγω των υποτροπιαζουσών υποξαιμιών και διαταραγμένων μοτίβων ύπνου.(56)

3.3 Αιτιοπαθογένεια

Το συχνότερο αίτιο SDB στα παιδιά είναι η απόφραξη του αεραγωγού λόγω υπερπλασίας λεμφικού ιστού, δηλαδή λόγω υπερτροφίας των αδενοειδών εκβλαστήσεων ή/και των αμυγδαλών.(57)

Ο μηχανισμός με τον οποίο προκύπτει η απόφραξη αεραγωγού στις SDB περιλαμβάνει συνήθως την αλληλεπίδραση της ανατομικής (μικρή διάμετρος του παιδικού ανώτερου αεραγωγού, υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων/αμυγδαλών) και της λειτουργικής συνιστώσας (μείωση κατά τον ύπνο των νευρικών ερεθισμάτων που διατηρούν τον τόνο των μυών που εξασφαλίζουν τη βατότητα του αεραγωγού).(56)

Αντίθετα με τους ενηλίκους, στους οποίους το συχνότερο αίτιο είναι η παχυσαρκία, τα περισσότερα παιδιά με SDB δεν είναι παχύσαρκα. Παραταύτα, το 60% των παχύσαρκων παιδιών παρουσιάζουν SDB.(58)

Άλλες καταστάσεις σε έδαφος των οποίων μπορεί να εμφανίζονται SDB, η ανάλυση όμως των οποίων ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, είναι τοπικές χωροκατακτητικές εξεργασίες (αιμαγγειώματα, όγκοι), γενετικά αίτια και σύνδρομα που σχετίζονται με μακρογλωσσία, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες με υποπλασία μέσου προσώπου ή υποπλασία κάτω γνάθου (σύνδρομο Down, Prader-Willi, βλεννοπολυσακχαριδώσεις, αχονδροπλασία, τα σύνδρομα Apert,

Crouzon, και Pfeiffer, η υπερωιοσχιστία, τα σύνδρομα Pierre-Robin, Treacher-Collins κ.ά.), και τέλος, καταστάσεις με παθολογικό νευρομυϊκό τόνο (εγκεφαλική παράλυση, μυϊκή δυστροφία Duchenne, μυοτονική δυστροφία κ.ά.).(54)

3.4 Διάγνωση

Η υποψία των SDB τίθεται με βάση το ιστορικό και την κλινική εξέταση (επισκόπηση αμυγδαλών, ρινοσκόπηση, πλάγια ακτινογραφία τραχήλου), ενώ η εξέταση εκλογής (gold standard) για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, είναι η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ή πολυυπνογραφία (polysomnography, PSG). Η PSG είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που διενεργείται σε εργαστήριο μελέτης ύπνου, κατά την οποία μπορούν να πραγματοποιηθούν -τυπικά στη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου- διάφορες καταγραφές, όπως συνεχής καταγραφή παλμικής οξυμετρίας, ρινοστοματικής ροής αέρα, κινήσεων θωρακικού τοιχώματος και κοιλίας, μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, καθώς και μαγνητοσκόπηση. Η μελέτη ύπνου επιτρέπει τη διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση του OSAS από τους ειδικούς.

Σε περιπτώσεις αδυναμίας διενέργειας PSG, δεδομένου του γεγονότος ότι δεν είναι παντού διαθέσιμη και τα εργαστήρια μελέτης ύπνου με εξειδίκευση στους παιδιατρικούς ασθενείς σπανίζουν, συνιστάται να γίνεται έλεγχος με εναλλακτικές αντικειμενικές μεθόδους, όπως επί παραδείγμασι PSG κατά τη διάρκεια ημερήσιου ύπνου (daytime nap PSG), PSG στο σπίτι, νυκτερινή παλμική οξυμετρία ή νυκτερινή μαγνητοσκόπηση. Οι δοκιμασίες αυτές, αν και έχουν χαμηλότερη θετική και αρνητική διαγνωστική αξία από την PSG, δεν παύουν να υπερτερούν της αποκλειστικώς κλινικής αξιολόγησης. Ωστόσο, σε περιστατικά με ισχυρή κλινική υποψία OSAS το τυχόν αρνητικό τους αποτέλεσμα δεν επαρκεί για τον αποκλεισμό της διάγνωσης, οπότε σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να αναζητάται περαιτέρω έλεγχος με την πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.(57)

3.4.1 Διαγνωστικά κριτήρια

Ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (apnea-hypopnea index, AHI) ορίζεται ως ο μέσος αριθμός επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου. Ως επεισόδια άπνοιας προσμετρώνται συνήθως εκείνα με διάρκεια τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα ή που επιφέρουν μείωση του S_pO_2 κατά $>3\%$. Στα παιδιά, ο μέσος όρος AHI είναι 0,1-0,5 επεισόδια/ώρα και ο μέσος κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (S_pO_2) $96 \pm 2\%$. Τιμές $AHI > 1$ επεισόδιο/ώρα ή $S_pO_2 < 92\%$ θεωρούνται παθολογικές. Ο δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (respiratory distress index, RDI), που συνεκτιμά και τις RERAs απουσία απόφραξης του αεραγωγού, όπως επί UARS, δεν είναι εξίσου διαδεδομένος.(54)

3.4.2 Διαγνωστικά εργαλεία

Ως συμπληρωματικά εργαλεία για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των παιδιών με αποφρακτικές διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο, χρησιμεύουν τα συμπληρούμενα από τους γονείς ερωτηματολόγια όπως το OSA-18, με ερωτήσεις που αποσκοπούν στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των παιδιών.(59)

3.5 Αντιμετώπιση

Σε παιδιά με OSAS και υπερτροφία λεμφικού ιστού, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για την επέμβαση (πίνακας 5), η θεραπεία εκλογής είναι η αδενοειδοαμυγδαλεκτομή (adenotonsillectomy, AT). Συμπληρωματικές ή/και εναλλακτικές μέθοδοι αντιμετώπισης είναι ο αερισμός με συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης στη διάρκεια του ύπνου (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure), η θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή και σε περιπτώσεις υπερβαρότητας/παχυσαρκίας, η απώλεια σωματικού βάρους.(57)

Πολύ μικρός/ανύπαρκτος ιστός αδενοειδών εκβλαστήσεων ή αμυγδαλών
Νοσογόνος παχυσαρκία και μικρές αδενοειδείς εκβλαστήσεις/αμυγδαλές
Υποβλεννογόνιος υπερωιοσχιστία
Αιμορραγική διάθεση ανθεκτική στην αγωγή
Άλλες παθολογικές καταστάσεις που καθιστούν τον ασθενή ακατάλληλο για
χειρουργική επέμβαση

Πίνακας 5. Αντενδείξεις αδενοειδοαμυγδαλεκτομής.

Κεφάλαιο 4

Σκοπός

Το ερευνητικό ερώτημα που επιδιώχθηκε να απαντηθεί είναι κατά πόσον η αδενοειδοαμυγδαλεκτομή μπορεί να συμβάλει στη μετεγχειρητική βελτίωση των παραμέτρων της συμπεριφοράς που σχετίζονται με τη ΔΕΠΥ, όπως αυτές αποτυπώνονται στα σκορ εργαλείων αξιολόγησης της συμπεριφοράς, συμπληρούμενων από τους γονείς. Η πλειοψηφία των μελετών που έχουν ασχοληθεί με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα είναι μελέτες παρέμβασης (before-after studies), οι οποίες έχουν εγγενώς μειωμένη ισχύ, ενώ υπάρχουν και εργασίες στις οποίες δεν αναδεικνύεται ευεργετική επίδραση, εξ ου και η ανάγκη μετα-ανάλυσής τους, που εξυπηρετείται από την παρούσα εργασία.

Στην κατεύθυνση αυτή, ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διενέργεια συστηματικής ανασκόπησης της σύγχρονης βιβλιογραφίας ώστε να εντοπιστούν και να μετα-αναλυθούν οι μελέτες με σύγκριση του μετεγχειρητικού ως προς το προεγχειρητικό σκορ ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, σε παιδιά 4-18 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή.

Απώτερος στόχος είναι η ευαισθητοποίηση των κλινικών παιδιάτρων πάνω στην αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ και των SDB. Η σχετική επαγρύπνηση θα μπορούσε να αυξήσει την εφαρμογή των συστάσεων για αποκλεισμό τυχόν SDB στα παιδιά με συμπτωματολογία ΔΕΠΥ, ούτως ώστε περισσότερα παιδιά με SDB να αναγνωρίζονται και να τυγχάνουν της κατάλληλης αντιμετώπισης.

Έτσι, αφενός στα παιδιά με διαταραχές συγκέντρωσης/υπερκινητικότητα που οφείλονται σε υποκείμενες SDB θα μπορούσε να αποφευχθεί η περιττή συνταγογράφηση (φαρμακευτικής ή μη) θεραπείας για ΔΕΠΥ, και αφετέρου στα παιδιά με συννοσηρότητα SDB και ΔΕΠΥ, η αντιμετώπιση των SDB ενδέχεται να συμβάλλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων και κατ'επέκταση στη μείωση των θεραπευτικών αναγκών της ΔΕΠΥ.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5

Υλικό και Μέθοδοι

Η διεξαγωγή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης στηρίχτηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, γνωστές ως διακήρυξη PRISMA (The PRISMA Statement). Στο πλαίσιο αυτό, η αναζήτηση των μελετών, η διαδικασία επιλογής τους, η εξαγωγή των δεδομένων καθώς και η σύνθεση των αποτελεσμάτων, ακολουθούν τα Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statements.(60)

Το ερευνητικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε βασίζεται στους εξής κεντρικούς άξονες:

- 1) Αρχικά έπρεπε να οριστούν οι λέξεις-κλειδιά που θα χρησιμοποιούνταν στην αναζήτηση της υπό αξιολόγηση βιβλιογραφίας σε προεπιλεγμένες βάσεις δεδομένων.
- 2) Στη συνέχεια έπρεπε να προσδιοριστούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (inclusion-exclusion criteria) που θα εφαρμόζονταν για την επιλογή των μελετών (π.χ. είδος και χαρακτηριστικά μελετών, χαρακτηριστικά παρέμβασης, χαρακτηριστικά πληθυσμού, μονάδα μέτρησης αποτελέσματος που επιδιώκεται να αξιολογηθεί, χρονικοί περιορισμοί, γλώσσα κ.ά.). Επίσης, έπρεπε να περιγραφεί λεπτομερώς η στρατηγική ηλεκτρονικής αναζήτησης των μελετών στις προεπιλεγμένες βάσεις δεδομένων με συνδυαστική χρήση των λέξεων-κλειδιά και συνωνύμων τους.
- 3) Ακολούθως, έπρεπε η επιλογή των κατάλληλων μελετών που επρόκειτο να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση, να γίνει σε δυο διαδοχικά και προσχεδιασμένα στάδια, καθώς η βιβλιογραφική αναζήτηση οφείλει να είναι συστηματική και αναλυτική. Για αυτό το σκοπό σχεδιάστηκε το διάγραμμα ροής (Σχήμα 2) που απεικονίζει την εξέλιξη της αναζήτησης από τον αρχικό συνολικό αριθμό μελετών στον τελικό καταληκτικό αριθμό αυτών.

4) Κατόπιν, οι απαραίτητες και σχετικές με την διεξαχθείσα μελέτη πληροφορίες, έπρεπε να εξαχθούν και να ομαδοποιηθούν βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων και πεδίων, ώστε να είναι απλοποιημένη και ευνόητη η σύγκρισή τους.

5) Τέλος, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των παραπάνω δεδομένων, η σύγκριση μεταξύ τους, ο συνδυασμός και η ανάλυσή τους, ούτως ώστε να εξαχθεί ένα τελικό συμπέρασμα.

Τα παραπάνω βήματα σχεδιασμού και υλοποίησης συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων είναι απαραίτητα για την εκπόνηση μιας έγκυρης, συστηματικής, τεκμηριωμένης και σωστά δομημένης μελέτης.(61)

Στην παρούσα εργασία ακολουθήθηκε αυστηρά το ως άνωθεν πρωτόκολλο που αφορά στις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, έτσι ώστε να μπορεί να κατανοηθεί και να αξιολογηθεί από τον οποιονδήποτε ενδιαφερόμενο ερευνητή, αλλά και για να μπορούν τα δεδομένα της μελέτης να υποστούν εκ νέου ή περαιτέρω επεξεργασία.

5.1 Στρατηγική αναζήτησης

Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων στις οποίες έλαβε χώρα η βιβλιογραφική αναζήτηση είναι οι Medline (Pubmed), Scopus και Cochrane Central Registry of Controlled Trials, χωρίς χρονικό ή γεωγραφικό περιορισμό, προκειμένου να εντοπιστούν όλες οι μελέτες που πραγματεύονται το υπό μελέτη θέμα.

Οι λέξεις-κλειδιά στις οποίες βασίστηκε η βιβλιογραφική αναζήτηση, η οποία πραγματοποιήθηκε από τις 8 έως τις 12 Μαΐου 2017, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και συνδυάστηκαν κατάλληλα, με σκοπό την ανεύρεση των πιο ενδεδειγμένων μελετών. Για την ανεύρεση συνωνύμων χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική βάση MeSH (Medical Subject Headings). Οι συνώνυμες λέξεις-κλειδιά της κάθε ομάδας συνδυάστηκαν μεταξύ τους με το λογικό τελεστή "OR", ενώ μεταξύ τους οι ομάδες συνδυάστηκαν με το λογικό τελεστή "AND". Αναλυτικά, οι ομάδες και ο συνδυασμός τους παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Ομάδα 1	
Τίτλος/Περίληψη	ADHD OR ADDH OR ADD OR HKD OR attention* OR inattention OR hyperactiv* OR impulsiv* OR hyperactiv* OR hyperkinetic OR behavio* OR neurobehavio* OR cognit* OR neurocognit* OR development* OR neurodevelopment* OR CBCL OR CPRS OR BASC
AND	
Ομάδα 2	
Τίτλος/Περίληψη	adenoidectomy OR adenotomy OR tonsillectomy OR tonsillotomy OR adenotonsillectomy

Πίνακας 6. Λέξεις-κλειδιά και στρατηγική αναζήτησης.

Τα ανακτώμενα αποτελέσματα περιλαμβάνουν μελέτες που περιέχουν όλους τους όρους της αναζήτησης στον τίτλο ή στην περίληψή τους (Title/Abstract). Οι μελέτες που προέκυψαν από τη βιβλιογραφική αναζήτηση εισήχθησαν στην ηλεκτρονική βάση οργάνωσης και διαχείρισης βιβλιογραφίας «Mendeley®».

5.2 Κριτήρια ένταξης – Κριτήρια αποκλεισμού

Σε συνέχεια της βιβλιογραφικής αναζήτησης και αφού ανιχνεύθηκαν και εξαιρέθηκαν τα διπλότυπα, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση των υπολοίπων μελετών, προκειμένου να αποφασιστεί αν θα ενταχθούν ή όχι στην παρούσα μελέτη. Η αξιολόγηση αυτή βασίστηκε σε προεπιλεγμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, τα οποία εφαρμόστηκαν χωρίς τροποποίηση σε όλα τα στάδια της αξιολόγησης και παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 7. Κατάλληλες να ενταχθούν ήταν προοπτικές μελέτες, στις οποίες συγκρίνεται η προεγχειρητική με τη μετεγχειρητική συμπεριφορά παιδιών που υποβλήθηκαν σε ΑΤ, ως προς τις παραμέτρους της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας, με τη χρήση κατάλληλου εργαλείου αξιολόγησης της συμπεριφοράς.

Κριτήρια Ένταξης		Κριτήρια Αποκλεισμού
Τύπος μελέτης	Προοπτικές μελέτες (μελέτες κοορτής, μελέτες παρέμβασης «πριν και μετά», τυχαιοποιημένες και μη κλινικές δοκιμές)	Αναδρομικές μελέτες, ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, σχόλια/γράμματα στον εκδότη, ερευνητικά πρωτόκολλα, περιγραφές περιπτώσεων
Συμμετέχοντες	Παιδιά ηλικίας 4 έως 18 ετών	Μελέτες με συμμετοχή ατόμων κάτω των 4 ετών ή άνω των 18 ετών. Παιδιά με υποκείμενα προβλήματα υγείας (σύνδρομα, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, αυτισμό κτλ.)
Παρέμβαση	Αδενοειδοαμυγδαλεκτομή (συμπεριλαμβάνοντας αδενοειδεκτομή, αδενοτομή, αμυγδαλεκτομή, αμυγδαλοτομή)	Μελέτες με παρέμβαση άλλη από την αδενοειδοαμυγδαλεκτομή. Μελέτες με παιδιά υπό φαρμακευτική αγωγή για ΔΕΠΥ.
Έκβαση	Μεταβολή του σκορ σε εργαλείο αξιολόγησης συμπεριφοράς (ερωτηματολόγιο συμπληρούμενο από γονείς) ως προς παραμέτρους ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας -σύγκριση του σκορ πριν και μετά την παρέμβαση	Μελέτες που παρουσιάζουν ελλιπώς τα σκορ (μόνο πριν ή μόνο μετά την παρέμβαση, ή με ακατάλληλο τρόπο π.χ. σε γράφημα) ή μελέτες που παρουσιάζουν άλλου είδους αποτελέσματα (π.χ. επιπολασμό ΔΕΠΥ πριν και μετά την παρέμβαση)
Τύπος άρθρου	Πλήρες άρθρο διαθέσιμο. Δημοσίευση στα αγγλικά, ιταλικά, γαλλικά, γερμανικά, ισπανικά, πορτογαλικά ή άλλη γλώσσα που να μπορεί να μεταφραστεί από τους ερευνητές.	Αδυναμία ανάκτησης πλήρους άρθρου. Αδυναμία μετάφρασης πλήρους άρθρου από τους ερευνητές (π.χ. άρθρο σε γλώσσα κινεζική, ρωσική, σουηδική, αραβική, τουρκική κτλ.)

Πίνακας 7. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών.

5.3 Επιλογή μελετών

Μετά την απαλοιφή των διπλοτύπων, η επιλογή των μελετών ολοκληρώθηκε από δυο ανεξάρτητους ερευνητές σε δυο στάδια, βάσει των προεπιλεγμένων κριτηρίων.

Στο πρώτο στάδιο διαλογής, οι μελέτες αξιολογήθηκαν στο επίπεδο του τίτλου και του κειμένου της περίληψης, εφόσον αυτό ήταν διαθέσιμο. Μελέτες των οποίων ο τίτλος ή/και η περίληψη ευδιάκριτα δε σχετίζονταν με το υπό μελέτη θέμα, όπως και μελέτες που παρουσίαζαν μεν συνάφεια με το θέμα της ανασκόπησης, αλλά που καθίστατο στην περίληψή τους σαφές (π.χ. λόγω γλώσσας, είδους μελέτης, είδους παρέμβασης κ.ά.) ότι ισχύει κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού, απορρίφθηκαν σε αυτό το στάδιο. Οι μελέτες των οποίων οι τίτλοι/περιλήψεις πληρούσαν τα προεπιλεγμένα κριτήρια και οι μελέτες των οποίων οι τίτλοι/περιλήψεις δεν παρείχαν επαρκείς πληροφορίες για τη λήψη της τελικής απόφασης ένταξης ή αποκλεισμού τους, προκρίθηκαν στο επόμενο στάδιο.

Στο δεύτερο στάδιο διαλογής, έγινε αναζήτηση και προσπάθεια ανάκτησης του πλήρους κειμένου κάθε μελέτης που είχε προκριθεί και η αξιολόγηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στο επίπεδο του πλήρους άρθρου. Οι μελέτες εκείνες για τις οποίες δεν κατέστη δυνατή η ανάκτηση του κειμένου του πλήρους άρθρου, αποκλείστηκαν. Προϋπόθεση για την τελική επιλογή κάθε μελέτης, ήταν να ισχύουν ταυτόχρονα όλα τα κριτήρια ένταξης και να μην ισχύει κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού. Μελέτες που δεν πληρούσαν την προϋπόθεση αυτή κατά το στάδιο αξιολόγησης του πλήρους κειμένου, αποκλείστηκαν.

Σημειώνεται ότι δε χρειάστηκε να ζητηθεί η συμβολή τρίτου ερευνητή με σκοπό την επίλυση διαφορών που προέκυψαν μεταξύ των δύο ερευνητών, καθώς οι διαφορές αυτές δεν έθιγαν την ομοφωνία των ερευνητών ως προς την τελική επιλογή των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, παρά μόνο αφορούσαν το στάδιο κατά το οποίο εξαιρέθηκαν κάποιες εκ των αποκλεισμένων μελετών.

Η διαδικασία αξιολόγησης και επιλογής των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση, με τα αποτελέσματα κάθε σταδίου ξεχωριστά, παρουσιάζεται στα αποτελέσματα, στο διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης (Σχήμα 2).

5.4 Ανάσυρση δεδομένων

Το επόμενο βήμα ήταν η ανάσυρση των δεδομένων, μια διαδικασία κατά την οποία τα απαραίτητα και σχετικά με την παρούσα μελέτη δεδομένα των επιλεγμένων μελετών συλλέγονται και ομαδοποιούνται. Η διαδικασία αυτή οφείλει να είναι όσο το δυνατόν αμερόληπτη και αξιόπιστη. Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε βάσει μιας τυποποιημένης φόρμας εξαγωγής δεδομένων, που σχεδιάστηκε με σκοπό την κωδικοποίηση των απαιτούμενων πληροφοριών των υπό εξέταση μελετών, από δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Τα δεδομένα που καταγράφονταν στη φόρμα παρουσιάζονται στον πίνακα 8. Για την ανάσυρση ελήφθη υπ'όψιν τόσο ο σκοπός της μελέτης, όσο και η επικείμενη ανάλυση. Αρχικά έγινε ανάσυρση δεδομένων από το 50% των μελετών και έλεγχος για το αν καταγράφονταν όλες οι απαραίτητες πληροφορίες. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η συνοχή των δεδομένων που αποσπάστηκαν, ούτως ώστε να διασφαλιστεί ότι οι ερευνητές ερμήνευαν τις πληροφορίες με τον ίδιο τρόπο, ελαχιστοποιώντας έτσι την πιθανότητα λάθους.

Στοιχεία μελέτης	Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα διεξαγωγής
Είδος μελέτης	Κοορτή, μελέτη παρέμβασης τύπου «πριν και μετά», κλινική δοκιμή κτλ.
Χαρακτηριστικά δείγματος	Ηλικία, φύλο, ένδειξη αμυγδαλεκτομής, διάγνωση SDB ή διάγνωση ΔΕΠΥ
Εργαλείο αξιολόγησης SDB	PSG, ερωτηματολόγιο ύπνου
Μετρήσεις SDB πριν και μετά την παρέμβαση	Πολυυπνογραφικοί δείκτες, σκορ ερωτηματολογίων ύπνου
Εργαλείο αξιολόγησης συμπεριφοράς	Ερωτηματολόγιο ή δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση παραμέτρων της ΔΕΠΥ
Σκορ ΔΕΠΥ πριν και μετά την παρέμβαση	Σκορ σε εργαλεία αξιολόγησης της ΔΕΠΥ ή σε κατάλληλες υποκλίμακες εργαλείων οι οποίες μετρούν την προσοχή, την ικανότητα συγκέντρωσης ή την υπερκινητικότητα
Διάρκεια παρακολούθησης	Μήνες που μεσολάβησαν μεταξύ προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής μέτρησης

Πίνακας 8. Πληροφορίες Φόρμας Εξαγωγής Δεδομένων

5.5 Σύνθεση δεδομένων

Οι απαιτούμενες πληροφορίες αποσπάστηκαν από τις πρωτογενείς μελέτες με συστηματικό τρόπο, βάσει του ερευνητικού ερωτήματος και των προεπιλεγμένων κριτηρίων. Ακολούθησε η σύνθεση των δεδομένων των τελικώς επιλεγμένων μελετών, ποιοτική και ποσοτική.

Η ποιοτική σύνθεση των δεδομένων των μελετών, από την οποία προέκυψε ο πίνακας συστηματικής ανασκόπησης της παρούσας εργασίας, περιλαμβάνει τη συγκέντρωση, το συνδυασμό και τη σύνοψη των μελετών που συμπεριελήφθησαν τελικώς στην παρούσα μελέτη.

Για την ποσοτική σύνθεση των δεδομένων των μελετών, πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση με το πακέτο στατιστικής ανάλυσης δεδομένων STATA.

Αρχικά εκτιμήθηκε η ύπαρξη στατιστικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών με I^2 . Στις περιπτώσεις που βρέθηκε σημαντική ετερογένεια ($>75\%$), εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model) για τη μετα-ανάλυση των δεδομένων, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed-effects model).

Στη μετα-ανάλυση το μέγεθος της επίδρασης (effect size) που εκτιμήθηκε ήταν η μέση μεταβολή του σκορ στο εργαλείο αξιολόγησης της συμπεριφοράς των παιδιών μετά την αμυγδαλεκτομή, σε σχέση με το αρχικό σκορ προ αμυγδαλεκτομής. Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την εντολή metaan και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε πίνακα και σε γράφημα «δάσος» (forest plot). Το συνολικό μέγεθος της επίδρασης (pooled effect size) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν στο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% Confidence Interval) δεν συμπεριλαμβανόταν η τιμή 0.

Παράλληλα, εκτιμήθηκε η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης (publication bias), καθώς αυτό αποτελεί συστηματικό σφάλμα που μειώνει σημαντικά την εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης και για το λόγο αυτόν απαιτείται ο εντοπισμός του. Χρησιμοποιήθηκε ο πλέον συνηθισμένος τρόπος εκτίμησης του σφάλματος δημοσίευσης, που είναι ο σχεδιασμός του διαγράμματος «χοάνη» (funnel plot).

Στο διάγραμμα αυτό, τα σημεία που αντιστοιχούν στις διάφορες μελέτες, απουσία σφάλματος δημοσίευσης, δημιουργούν την οπτική απεικόνιση ενός συμμετρικού ανεστραμμένου κώνου. Για την παρούσα εργασία, η ύπαρξη συμμετρίας στο διάγραμμα χοάνης και κατ' επέκτασιν, η απουσία σφάλματος δημοσίευσης, εκτιμήθηκε με την εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου Egger's test. Η μηδενική υπόθεση που ελέγχεται είναι ότι υπάρχει συμμετρία στο διάγραμμα χοάνης, οπότε εάν το παρατηρούμενο επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας του ελέγχου (τιμή p) του Egger's test είναι μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (τιμή α), τότε δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και, επομένως το διάγραμμα χοάνης είναι συμμετρικό και δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης.

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κεφάλαιο 6

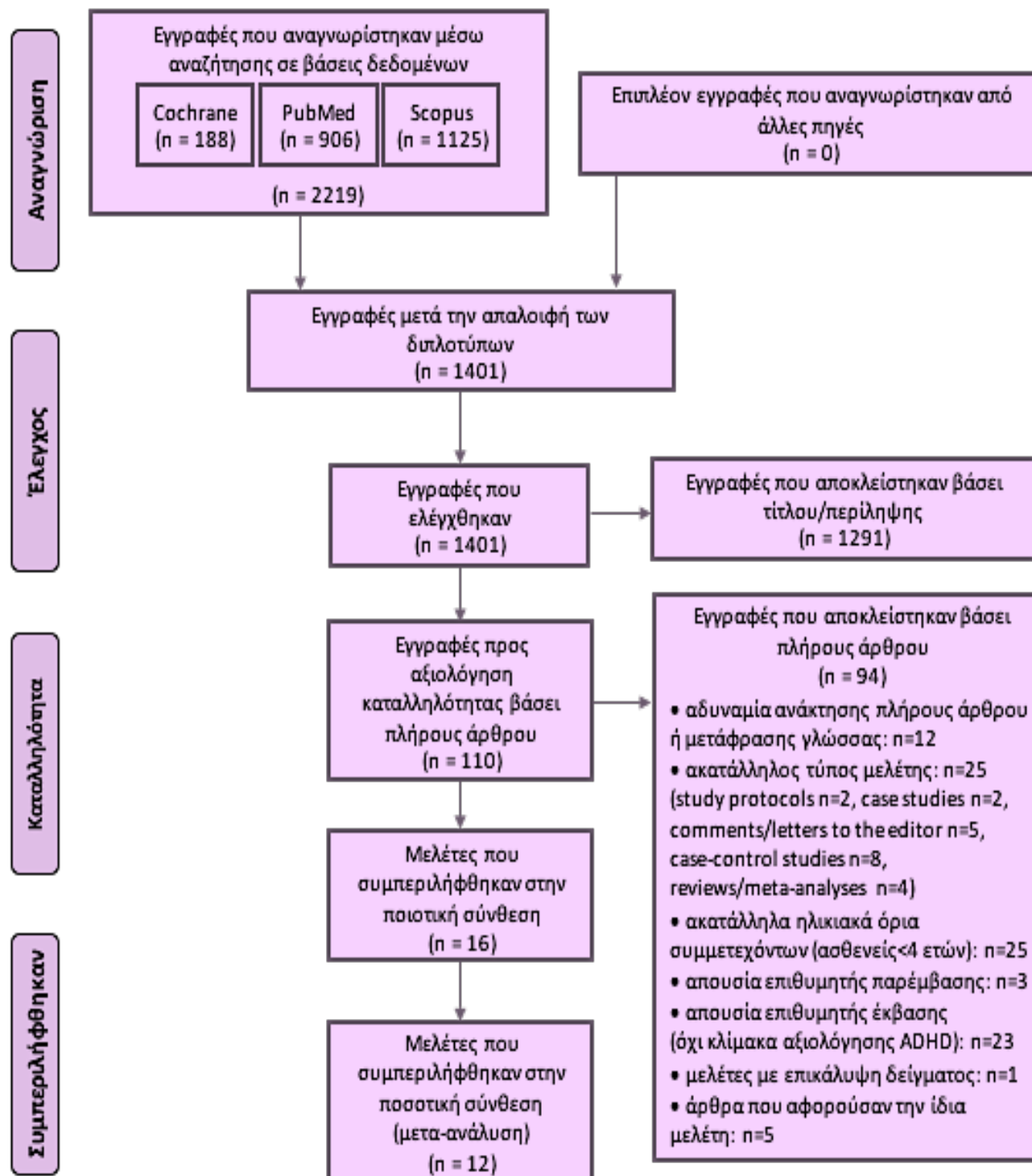
Αποτελέσματα βιβλιογραφικής αναζήτησης

Η κύρια ηλεκτρονική βιβλιογραφική αναζήτηση για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση με θέμα «Συμβολή της αδενοειδοαμυγδαλεκτομής στη βελτίωση συμπτωμάτων ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας» απέδωσε, μετά την απαλοιφή των διπλοτύπων, χίλιες τετρακόσιες μία [1.401] δημοσιεύσεις. Από αυτές, χίλιες διακόσιες ενενήντα μία [1.291] δημοσιεύσεις αποκλείστηκαν κατά τη διαδικασία της πρώτης αξιολόγησης βάσει τίτλου/περίληψης. Για τις εναπομείνουσες εκατόν δέκα [110] δημοσιεύσεις, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής αξιολόγηση στη βάση του πλήρους κειμένου των άρθρων, οπότε προέκυψαν δεκαέξι [16] μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια προκειμένου να συμπεριληφθούν στην εργασία. (Σχήμα 2)

Σημειώνεται ότι η περαιτέρω αναζήτηση μελετών στις βιβλιογραφικές αναφορές των 16 τελικώς επιλεγμένων μελετών, αλλά και των σχετικών με το θέμα ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, δεν απέδωσε επιπλέον μελέτες. Επίσης, δεν κατέστη δυνατή η ανεύρεση μελετών από άλλες πηγές.



Σχήμα 2. Διάγραμμα ροής κατά PRISMA 2009



Κεφάλαιο 7

Ποιοτική σύνθεση δεδομένων: Συστηματική ανασκόπηση

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα συστηματικής ανασκόπησης. (Πίνακας 9)

Πρόκειται για 16 προοπτικές μελέτες, που αφορούν συνολικά 769 παιδιά που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή. Σε ό,τι αφορά το σχεδιασμό των μελετών, έχουν συμπεριληφθεί 8 μελέτες παρέμβασης χωρίς ομάδα μαρτύρων (62–69), 4 μελέτες παρέμβασης με ομάδα μαρτύρων (70–73) και 4 κλινικές δοκιμές (74–77).

Ως προς τη χώρα διεξαγωγής τους, 4 πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (62,71,76,77), 1 στο Ισραήλ (63), 2 στην Ταϊβάν (64,74), 1 στη Νέα Ζηλανδία (65), 2 στο Ιράν (66,68), 3 στην Τουρκία (67,69,72), 1 στο Ηνωμένο Βασίλειο (70), 1 στην Αυστραλία (73) και 1 στη Σουηδία (75).

Στις μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα εργαλεία για την αξιολόγηση της συμπεριφοράς των παιδιών. Στις μισές μελέτες τα παιδιά είχαν υποβληθεί σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (5 μελέτες παρουσιάζουν τα πολυυπνογραφικά δεδομένα των παιδιών πριν και μετά την επέμβαση και άλλες 2 μόνο τα προεγχειρητικά δεδομένα, ενώ σε μία μελέτη τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Από τις υπόλοιπες 8 μελέτες, στις 2 οι γονείς των παιδιών είχαν συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο OSA-18 προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

Σε 14 από τις 16 μελέτες, οι οποίες αντιστοιχούν σε 750 παιδιά που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση του σκορ στο χρησιμοποιηθέν εργαλείο αξιολόγησης συμπεριφοράς, ενώ στις υπόλοιπες 2 μελέτες (19 παιδιά με αδενοειδοαμυγδαλεκτομή) δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της συμπεριφοράς.

❖ Μελέτες παρέμβασης χωρίς ομάδα μαρτύρων

Οι Owens και συν. (2000) συνέκριναν τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σκορ CPRS και BASC 8 παιδιών μέσης ηλικίας 7,8 ετών, τα οποία λόγω πολυυπνογραφικά επιβεβαιωμένης υπνικής άπνοιας (μέσος προεγχειρητικός δείκτης απνοιών-υποπνοιών AHI=8,5 ± 11,3, εύρος 2-36 επεισόδια/ώρα) υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή. Μετεγχειρητικά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή του σκορ των συμμετεχόντων παιδιών, ούτε στην υποκλίμακα υπερκινητικότητας του εργαλείου αξιολόγησης CPRS, ούτε στην υποκλίμακα απροσεξίας του εργαλείου αξιολόγησης BASC.(62)

Στη μελέτη των Anior και συν. (2004) 19 παιδιά μέσης ηλικίας 8 ετών χωρίς ΔΕΠΥ, με αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο, υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή. Κατά την επαναχορήγηση του εργαλείου αξιολόγησης CBCL 2 μήνες μετά την επέμβαση, είχε σημειωθεί στατιστικά σημαντική βελτίωση στο μέσο σκορ της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής (3,8±2,1 έναντι του αρχικού 6,1±4,7, $p<0,018$). (63)

Οι Li και συν. (2006) μελέτησαν 40 παιδιά μέσης ηλικίας 8,4 ετών με πολυυπνογραφικά επιβεβαιωμένη αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο (μέσος προεγχειρητικός AHI= 10,6 ± 11,1 επεισόδια/ώρα) και διαπιστώθηκε ότι μετά την αδενοειδοαμυγδαλεκτομή το μέσο σκορ της υποκλίμακας υπερκινητικότητας του CBCL βελτιώθηκε κατά 6,3% και η βελτίωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική.(64)

Στη μελέτη παρέμβασης των Galland και συν. (2006) συγκρίθηκαν τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σκορ του εργαλείου αξιολόγησης BASC για 61 παιδιά χωρίς ΔΕΠΥ, με κλινική ένδειξη αμυγδαλεκτομής και μέση ηλικία τα 7 έτη. Ενώ τα προτυποποιημένα σκορ των υποκλιμάκων ελλειμματικής προσοχής [T score αρχικά=56,1 (95% CI: 53,4, 58,7)] και υπερκινητικότητας [T score αρχικά=56,0 (95% CI: 52,8, 59,2)] παρουσίαζαν προεγχειρητικά μικρή αλλά στατιστικά σημαντική ($p<0,05$) απόκλιση από το προτυποποιημένο μέσο σκορ της κλίμακας (T=50), η απόκλιση αυτή μετεγχειρητικά είχε εξαλειφθεί [για την υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής T score τελικά=52,7 (95% CI: 50,2, 55,2) και για την υποκλίμακα

υπερκινητικότητας T score τελικά=50,2 (95% CI: 47,7, 52,7)]. Επιπλέον, η μεταβολή του σκορ και για τις δύο υποκλίμακες ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0,006$ και $p<0,0001$, αντίστοιχα).(65)

Οι Somuk και συν. (2016) παρατήρησαν στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p<0,05$) στα μετεγχειρητικά σκορ στην κλίμακα Turgay-DSM-IV (78) 75 παιδιών μέσης ηλικίας 9,3 ετών με κλινική ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής. Συγκεκριμένα, το συνολικό μέσο σκορ μειώθηκε μετά την επέμβαση από $12,22\pm8,99$ σε $10,42\pm8,70$, το μέσο σκορ της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής μειώθηκε από $5,69\pm4,88$ σε $4,46\pm4,40$ και το μέσο σκορ της υποκλίμακας υπερκινητικότητας/παρορμητικότητας μειώθηκε από $6,53\pm5,60$ σε $5,93\pm5,45$.(67)

Στη μελέτη των Aksu και συν. (2015) βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του συνολικού σκορ της κλίμακας DSM-IV σε 11 παιδιά με ΔΕΠΥ ηλικίας 6-11 ετών, 6 μήνες μετά την αδενοειδοαμυγδαλεκτομή.(69)

Οι Dadgarnia και συν. (2012) μελέτησαν 35 παιδιά με ΔΕΠΥ που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή λόγω πολυυπνογραφικά επιβεβαιωμένης αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο. Μετεγχειρητικά μειώθηκε ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ στο δείγμα, καθώς 16 από τα 35 παιδιά δεν πληρούσαν πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής. Η μείωση της συχνότητας ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για το συνδυασμένο τύπο ΔΕΠΥ ($p=0,003$). Παράλληλα, βρέθηκε μετεγχειρητικά στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του συνολικού μέσου σκορ του εργαλείου DSM-IV ($7,2\pm3,67$ έναντι του αρχικού $9,66\pm2,85$, $p=0,0001$), όσο και του μέσου σκορ στις υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής ($0,96\pm0,45$ έναντι του αρχικού $2,26\pm1,93$, $p=0,005$) και υπερκινητικότητας ($3,57\pm1,8$ έναντι του αρχικού $4,23\pm3,57$, $p=0,03$). (66)

Σε μια παρόμοια μελέτη οι Ahmadi και συν. (2016) συνέκριναν τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σκορ CPRS 59 παιδιών με ΔΕΠΥ και κλινική ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής, μέσης ηλικίας 8,5 ετών. Μόνο 8 από τα 59 παιδιά δεν παρουσίασαν βελτίωση των συμπτωμάτων ΔΕΠΥ 3 μήνες μετά την επέμβαση, ενώ τόσο το συνολικό μέσο σκορ ($49,14\pm12,86$ έναντι του αρχικού $71,37\pm8,46$) όσο και τα μέσα σκορ των υποκλιμάκων ελλειμματικής προσοχής

($1,24 \pm 0,44$ έναντι του αρχικού $1,76 \pm 0,35$) και υπερκινητικότητας ($1,52 \pm 0,38$ έναντι του αρχικού $2,10 \pm 0,35$) βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p=0,001$). (68)

❖ Μελέτες παρέμβασης με ομάδα μαρτύρων

Στη μελέτη των Ali και συν. (1996) μελετήθηκαν 23 παιδιά με κλινική ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής (εκ των οποίων μια υποομάδα 12 παιδιών είχε ευρήματα συμβατά με SDB στη μελέτη ύπνου με νυχτερινή οξυμετρία και μαγνητοσκόπηση και τα υπόλοιπα 11 παιδιά δεν είχαν μεν ανάλογα ευρήματα, αλλά είχαν θετικό ατομικό ιστορικό ροχαλητού) και 10 υγιείς μάρτυρες, ηλικίας 6 έως 12 ετών. Η συμπεριφορά των παιδιών αξιολογήθηκε με χορήγηση των υποκλίμακων επιθετικότητας, απροσεξίας και υπερκινητικότητας του εργαλείου αξιολόγησης CPRS στους γονείς των παιδιών κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3-6 μήνες, δηλαδή μετεγχειρητικά προκειμένου για τις δύο υποομάδες παρέμβασης. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων στα αρχικά σκορ. Όσον αφορά τη μεταβολή του σκορ, η υποομάδα παιδιών με SDB παρουσίασε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση και στις 3 υποκλίμακες του CPRS μετά την επέμβαση, η υποομάδα παιδιών με ροχαλητό παρουσίασε μετεγχειρητικά βελτίωση μόνο στην υποκλίμακα της υπερκινητικότητας, ενώ, τέλος, η ομάδα μαρτύρων δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή στο follow-up. (70)

Οι Giordani και συν. (2012) συνέκριναν τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σκορ CPRS 78 παιδιών μέσης ηλικίας 8,1 ετών με κλινική ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής. 13 μήνες μετά την επέμβαση βρέθηκε ότι παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική μείωση (από $51,25 \pm 10,6$ σε $48,98 \pm 10,53$, $p < 0,05$) στο μέσο σκορ υποκλίμακας υπερκινητικότητας. Ενώ το εν λόγω σκορ ήταν αρχικά υψηλότερο στην ομάδα των ασθενών από ό,τι στην ομάδα υγιών μαρτύρων ($p < 0,01$), μετεγχειρητικά το σκορ των δύο ομάδων δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. (71,79)

Στη μελέτη παρέμβασης των Ayral και συν. (2013) σε παιδιά 4-13 ετών, την ομάδα ασθενών αποτέλεσαν 63 παιδιά μέσης ηλικίας 7,65 ετών με κλινική ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής (υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων μεμονωμένη

ή σε συνδυασμό με υπερτροφία αμυγδαλών ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας) και την ομάδα μαρτύρων 33 παιδιά μέσης ηλικίας 8,4 ετών, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ηλικία και το φύλο. Η παρέμβαση στην ομάδα ασθενών ήταν για 48 παιδιά η αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και για 15 παιδιά η απλή αδενοειδεκτομή. Τόσο τα προεγχειρητικά όσο και τα μετεγχειρητικά σκορ της ομάδας ασθενών, διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό από τα σκορ της ομάδας μαρτύρων, για όλες τις υποκλίμακες του εργαλείου ($p < 0,001$). Ωστόσο η ομάδα ασθενών είχε σημειώσει στατιστικά σημαντική βελτίωση των μέσων σκορ ($p < 0,001$) κατά την επανεκτίμηση 2-15 μήνες μετά την επέμβαση (μέσο σκορ υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής $6,83 \pm 2,04$ έναντι του αρχικού $8,33 \pm 2,51$, υπερκινητικότητας $4,7 \pm 1,56$ έναντι του αρχικού $6,13 \pm 2,11$ και παρορμητικότητας $3,67 \pm 1,56$ έναντι του αρχικού $4,76 \pm 1,64$). (72)

Οι Biggs και συν. (2014) μελέτησαν μια ομάδα ασθενών με πολυυπνογραφικά επιβεβαιωμένες αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο και μια ομάδα υγιών μαρτύρων, ηλικίας 7-12 ετών. Κατά την επανεκτίμηση 4 χρόνια μετά, την ομάδα ασθενών αποτελούσαν 11 παιδιά που είχαν υποβληθεί σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και 26 παιδιά που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία, ενώ την ομάδα μαρτύρων 18 παιδιά ηλικίας 12-16 ετών. Η συμπεριφορά της ομάδας ασθενών σύμφωνα με το σκορ του εργαλείου αξιολόγησης CBCL δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση συν τω χρόνω, ανεξαρτήτως από το αν είχε προηγηθεί ή όχι θεραπευτική παρέμβαση για την SDB, και το μέσο σκορ των ασθενών παρέμεινε χειρότερο από το αντίστοιχο της ομάδας υγιών μαρτύρων ($p < 0,001$). (73)

❖ Κλινικές δοκιμές

Στην κλινική δοκιμή των Huang και συν. (2007) 66 παιδιά μέσης ηλικίας 8 ετών με ΔΕΠΥ και ήπιες διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο με ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής, κατατάχτηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τη θεραπευτική παρέμβαση που θα δέχονταν: ομάδα αδενοειδοαμυγδαλεκτομής, ομάδα μεθυλφαινιδάτης και ομάδα ελέγχου (καμία θεραπευτική αντιμετώπιση). 20 υγιή παιδιά αντίστοιχης ηλικίας χρησίμευσαν ως ομάδα μαρτύρων. Έξι μήνες μετά, τα συνολικά μέσα σκορ της κλίμακας αξιολόγησης ADHD-RS

διαμορφώθηκαν για την ομάδα αδενοειδοαμυγδαλεκτομής από $31,52 \pm 7,01$ σε $21,16 \pm 7,13$, για την ομάδα μεθυλφαινιδάτης από $32,62 \pm 7,31$ σε $24,71 \pm 8,45$, για την ομάδα ελέγχου από $30,17 \pm 6,98$ σε $27,08 \pm 6,61$ και τέλος, για την ομάδα μαρτύρων από $10,48 \pm 5,66$ σε $9,43 \pm 4,92$. Οι δύο ομάδες παρέμβασης παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και η βελτίωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$ για τη βελτίωση στις υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας στην ομάδα αδενοειδοαμυγδαλεκτομής, $p < 0,01$ για τη βελτίωση στην υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής στην ομάδα μεθυλφαινιδάτης). Μάλιστα, όσον αφορά το συνολικό σκορ της κλίμακας ADHD-RS, η βελτίωση ήταν μεγαλύτερη για την ομάδα παιδιών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή από ό,τι για τα παιδιά που ελάμβαναν μεθυλφαινιδάτη. Παρά τη βελτίωση των ομάδων παρέμβασης, και οι 3 ομάδες ασθενών διατήρησαν κατά το follow-up στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,04$) στο συνολικό μέσο σκορ της κλίμακας ADHD-RS σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων.(74)

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Ericsson και συν. (2009) 67 παιδιά ηλικίας 4,5 έως 5,5 ετών με αποφρακτική διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες παρέμβασης, ανάλογα με τη χειρουργική μέθοδο που θα ακολουθείτο (τυπική έναντι ενδοκαψικής αδενοειδοαμυγδαλεκτομής). Ανεξαρτήτως χειρουργικής μεθόδου και οι δύο ομάδες σημείωσαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στο συνολικό σκορ προβλημάτων συμπεριφοράς της κλίμακας CBCL (από $25,6 \pm 19,1$ σε $19,5 \pm 18,4$ για την ομάδα ενδοκαψικής μεθόδου, $p < 0,01$ και από $20,9 \pm 12,3$ σε $13,5 \pm 9,8$ για την ομάδα της τυπικής μεθόδου, $p < 0,001$). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα προεγχειρητικά ή τα μετεγχειρητικά σκορ CBCL.(75)

Οι Thomas και συν. (2017) παρουσιάζουν δεδομένα από την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή CHAT (Childhood Adenotonsillectomy Trial). Πρόκειται για μια μελέτη στην οποία 464 παιδιά 5-9 ετών με υπνική άπνοια τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα παρέμβασης με πρώιμη αδενοειδοαμυγδαλεκτομή ή στην ομάδα ελέγχου με απλή παρακολούθηση. Κατά την έναρξη της μελέτης καθώς και 7 μήνες αργότερα καταγράφηκαν διάφορες εκβάσεις και έγινε σύγκριση μεταξύ

των δύο ομάδων. Κατά την επανεκτίμηση, οι διαγνωστικές παράμετροι της μελέτης ύπνου (όπως ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας, AHI) είχαν ομαλοποιηθεί στο 79% των παιδιών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και στο 46% της ομάδας ελέγχου. Τα αρχικά σκορ της κλίμακας αξιολόγησης CPRS ήταν $52,5 \pm 11,6$ και $52,6 \pm 11,7$ για την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Η βελτίωση του σκορ της ομάδας παρέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τη βελτίωση της ομάδας ελέγχου ($-2,9 \pm 9,9$ έναντι $-0,2 \pm 9,4$, $p < 0,01$). Όσον αφορά το συνολικό σκορ προβλημάτων συμπεριφοράς του CBCL, επίσης βρέθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$). (76,80)

Στην κλινική δοκιμή των Lewin και συν. (2002) καταγράφηκαν τα αρχικά και τελικά σκορ στο εργαλείο αξιολόγησης συμπεριφοράς CBCL για 3 ομάδες παιδιών ηλικίας 4-12 ετών: 12 παιδιά με πολυυπνογραφικά επιβεβαιωμένη υπνική άπνοια, 7 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή (ομάδα παρέμβασης) και άλλα 5 παιδιά τα οποία δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αντιμετώπιση (ομάδα ελέγχου), καθώς και για 10 υγιείς μάρτυρες. Αρχικά οι δύο ομάδες ασθενών είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σκορ προβλημάτων συμπεριφοράς του CBCL από τους μάρτυρες στο συνολικό σκορ. Κατά την επανεκτίμηση 6 μήνες μετά, η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά υψηλότερο σκορ προβλημάτων συμπεριφοράς συγκριτικά με τους μάρτυρες ($p < 0,05$), εν αντιθέσει με τα μετεγχειρητικά σκορ της ομάδας παρέμβασης που δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά από αυτά της ομάδας μαρτύρων ($p > 0,05$). (77)

Πίνακας 9. Πίνακας μελετών συστηματικής ανασκόπησης

Συγγραφείς (έτος)	Χώρα	Συμμετέχοντες	Εργαλείο αξιολόγησης ΔΕΠΥ	N πριν/μετά την ΑΤ	Διάρκεια follow-up σε μήνες	Μέση ηλικία σε έτη (SD) εύρος	Φύλο %αγόρια
Ahmadi και συν. (2016) (68)	Ιράν	Κλινική ένδειξη ΑΤ και διάγνωση ΔΕΠΥ	CPRS	59/59	3	8,66 (1,77) 6-12	59
Aksu και συν. (2015) (69)	Τουρκία	Κλινική ένδειξη ΑΤ	DSM-IV	11/11	6	6-11	72
Ali και συν. (1996) (70)	Ηνωμένο Βασίλειο	Κλινική ένδειξη ΑΤ	CPRS	23/23	3-6	7,5 ¹ 5,8-12,3	50
Avior και συν. (2004) (63)	Ισραήλ	SDB, εξαιρέθηκαν παιδιά με ΔΕΠΥ	CBCL	19/19	2	7,97 5-14	57,9
Ayral και συν. (2013) (72)	Τουρκία	Κλινική ένδειξη ΑΤ	DSM-IV	63/63	5,5	7,65 (2,33) 4-13	54
Biggs και συν. (2014) (73)	Αυστραλία	SDB επιβεβαιωμένη με PSG	CBCL	11/11	48	12,6 (1,3) 7-12	64
Dadgarnia και συν. (2012) (66)	Ιράν	SDB επιβεβαιωμένη με PSG και διάγνωση ΔΕΠΥ	DSM-IV	35/35	6	7,47 (3,8) 5-12	49
Ericsson και συν. (2009) (75)	Σουηδία	SDB	CBCL	67/67	6	4,8 4,5-5,5	58,2
Galland και συν. (2006) (65)	Νέα Ζηλανδία	Κλινική ένδειξη ΑΤ	BASC	61/61	3	7 (2) 4-11	57,4
Giordani και συν. (2012) (71)	ΗΠΑ	Κλινική ένδειξη ΑΤ	CPRS	78/77	13	8,1 (1,8) 5-12	51,3
Huang και συν. (2007) (74)	Ταϊβάν	Κλινική ένδειξη ΑΤ και διάγνωση ΔΕΠΥ	ADHD-RS, CBCL	25/25	6	8,08 (1,28) 6-12	92
Lewin και συν. (2002) (77)	ΗΠΑ	OSAS επιβεβαιωμένη με PSG	CBCL	7/7	6-18	4-12	
Li και συν. (2006) (64)	Ταϊβάν	SDB επιβεβαιωμένη με PSG	CBCL	40/40	6	8,4 (1,6) 5-12	90
Somuk και συν. (2016) (67)	Τουρκία	Κλινική ένδειξη ΑΤ Χρόνια υπερτροφία αμυγδαλών/ αδενοειδών	T-DSM-IV	75/75	6	9,28 (3,13) 5-16	61,33
Owens και συν. (2000) (62)	ΗΠΑ	OSAS επιβεβαιωμένη με PSG	BASC, CPRS	8/8	6	7,8 (2,5)	75
Thomas και συν. (2017) (76)	ΗΠΑ	SDB επιβεβαιωμένη με PSG	CBCL	187/187	7	6,8	45

ΑΤ: αδενοειδοαμυγδαλεκτομή, OSAS: σύνδρομο υπνικής άπνοιας, SDB: αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, PSG: πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. CPRS: Conner's Parents Rating Scale, CBCL: Child Behavior Checklist, BASC: Behavior Assessment System for Children, T-DSM-IV: Turgay-DSM-IV, ADHD-RS: ADHD Rating Scale. ¹διάμεσος.

Κεφάλαιο 8

Ποσοτική σύνθεση δεδομένων: *Μετα-ανάλυση*

Οι υπόλοιπες 12 μελέτες (62–68,71,72,74,75,77) που διέθεταν δεδομένα πλήρη και σε μορφή κατάλληλη για την περαιτέρω στατιστική τους επεξεργασία και την ποσοτική τους σύνθεση, εξαιτίας του γεγονότος ότι χρησιμοποιούσαν διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης της συμπεριφοράς ή υποκλίμακες αυτών και προκειμένου να εξασφαλιστεί η μέγιστη δυνατή ερμηνευσιμότητα των αποτελεσμάτων, κατηγοριοποιήθηκαν για τους σκοπούς της μετα-ανάλυσης σε 2 ομάδες.

Η πρώτη ομάδα αποτελείται από 10 μελέτες στις οποίες έχουν καταγραφεί τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σκορ εργαλείων αξιολόγησης της συμπεριφοράς, για τις υποκλίμακες που αποσκοπούν στην εκτίμηση της ελλειμματικής προσοχής. (62,63,65–68,72,74,75,77)

Η δεύτερη ομάδα αποτελείται από 9 μελέτες στις οποίες έχουν καταγραφεί τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σκορ εργαλείων αξιολόγησης της συμπεριφοράς, για τις υποκλίμακες που αποσκοπούν στην εκτίμηση της υπερκινητικότητας. (62,64–68,71,72,74)

8.1 Μετα-ανάλυση μελετών με δεδομένα για τις υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής

Στις 10 μελέτες αυτής της ομάδας, μελετήθηκαν συνολικά 419 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και συγκρίθηκε το προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό σκορ της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής των εργαλείων αξιολόγησης συμπεριφοράς DSM-IV (66,67,72), CBCL (63,75,77), BASC (62,65), CPRS (68) και ADHD-RS (74).

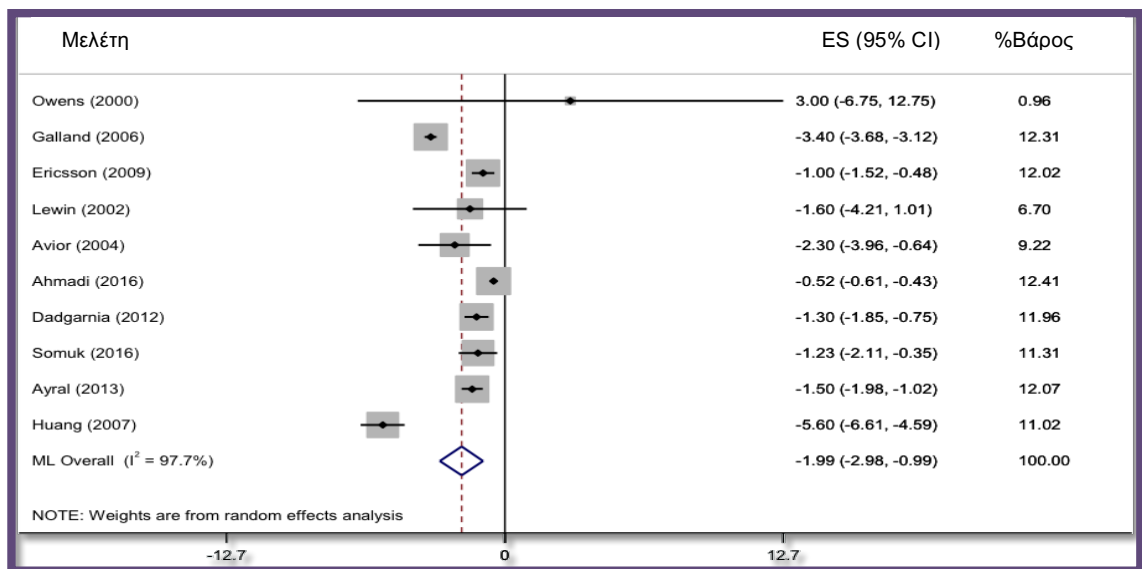
Πίνακας 10. Μέτρα ετερογένειας

	value	df	p-value
Cochrane Q	482,16	9	0,000
	value	[95% CI]	
I² (%)	97,710	96,88	98,32
H²	43,720	32,08	59,57
τ² (ml)	2,072		

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια (πίν. 10) μεταξύ των 10 μελετών με σκορ υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής ($I^2 > 75\%$), οπότε εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και τα αποτελέσματα της ανάλυσης που προέκυψαν παρουσιάζονται στον πίνακα 11 και το γράφημα 1 που ακολουθούν.

Μελέτη	Επίδραση (Effect)	[95% CI]		% Βάρος
Dadgarnia και συν. (2012)	-1,300	-1,854	-0,746	14,24
Somuk και συν. (2016)	-1,230	-2,114	-0,346	12,42
Avior και συν. (2004)	-2,300	-3,962	-0,638	9,22
Lewin και συν. (2002)	-1,600	-4,206	1,006	6,70
Galland και συν. (2006)	-3,400	-3,677	-3,123	12,31
Ahmadi και συν. (2016)	-0,520	-0,607	-0,433	12,41
Ayral και συν. (2013)	-1,500	-1,982	-1,018	12,07
Ericsson και συν. (2009)	-1,000	-1,520	-0,480	12,02
Owens και συν. (2000)	3,000	-6,750	12,750	0,96
Huang και συν. (2007)	-5,600	-6,605	-4,595	11,02
Συνολική επίδραση (Overall Effect, ml)	-1,987	-2,981	-0,992	100,00

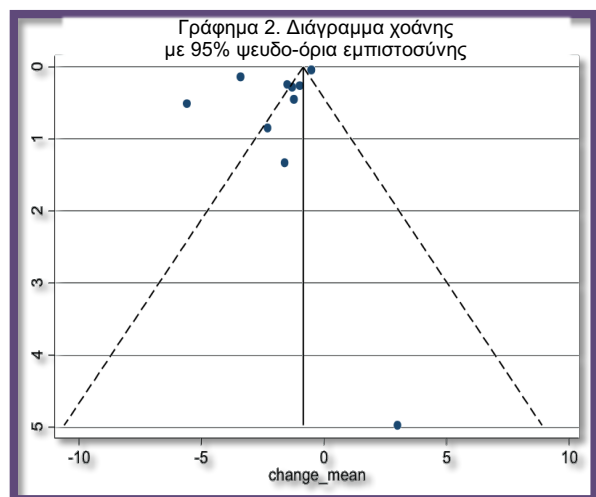
Πίνακας 11. Πίνακας αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ σε υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής.



Γράφημα 1. Γράφημα «δάσος» (forest plot) της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ σε υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής.

Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα, το συνολικό μέσο μετεγχειρητικό σκορ στις υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής βρέθηκε μειωμένο συγκριτικά με το προεγχειρητικό (overall effect size: -1,987) και η μείωση αυτή είναι στατιστικά σημαντική, καθώς το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει το μηδέν (95% CI: -2,981, -0,992).

Σχεδιάστηκε το διάγραμμα χοάνης (Γράφημα 2) και βάσει του Egger's test (Πίνακας 12) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης για τη συγκεκριμένη ανάλυση ($p=0,153>0,05$).



Πίνακας 12. Σφάλμα Δημοσίευσης

Number of studies=10			Root MSE=6,779		
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% CI]
slope	-0,5235226	0,3435522	-1,52	0,166	-1,315755 0,2687102
bias	-4,248006	2,690438	-1,58	0,153	-10,45217 1,956156
Test of H0 : no small-study effects			P= 0,153		

Ακολούθησε περαιτέρω ανάλυση υποομάδων (sub-group analysis) κατηγοριοποιώντας τις μελέτες ανάλογα με το χορηγηθέν εργαλείο αξιολόγησης συμπεριφοράς, με σκοπό τη μείωση της ετερογένειας μεταξύ των υπό ανάλυση μελετών.

8.1.1 Μετα-ανάλυση υποομάδας μελετών με την υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής του DSM-IV

Στις 3 μελέτες αυτής της ομάδας, μελετήθηκαν συνολικά 173 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και συγκρίθηκε το προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό σκορ της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής του εργαλείου αξιολόγησης συμπεριφοράς DSM-IV. (66,67,72)

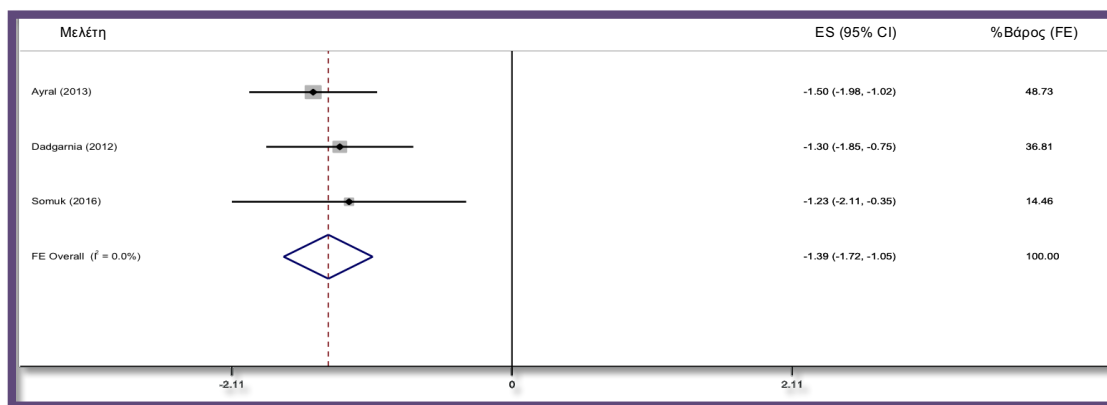
Πίνακας 13. Μέτρα ετερογένειας

	value	df	p-value
Cochrane Q	0,43	2	0,808
	value	[95% CI]	
I² (%)	0,00	0,00	89,60
H²	1,00	0,10	9,61
τ² (ml)	0,00		

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια (πίν. 13) μεταξύ των 3 μελετών που παρουσιάζουν τα σκορ της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής του DSM-IV ($I^2 < 75\%$), οπότε εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Ακολουθούν τα αποτελέσματα της ανάλυσης (πίνακας 14, γράφημα 3).

Μελέτη	Επίδραση (Effect)	[95% CI]		%Βάρος
Ayral και συν. (2013)	-1,500	-1,982	-1,018	48,73
Dadgarnia και συν. (2012)	-1,300	-1,854	-0,746	36,81
Somuk και συν. (2016)	-1,230	-2,114	-0,346	14,46
Συνολική επίδραση (Overall Effect, ml)	-1,387	-1,724	-1,051	100,00

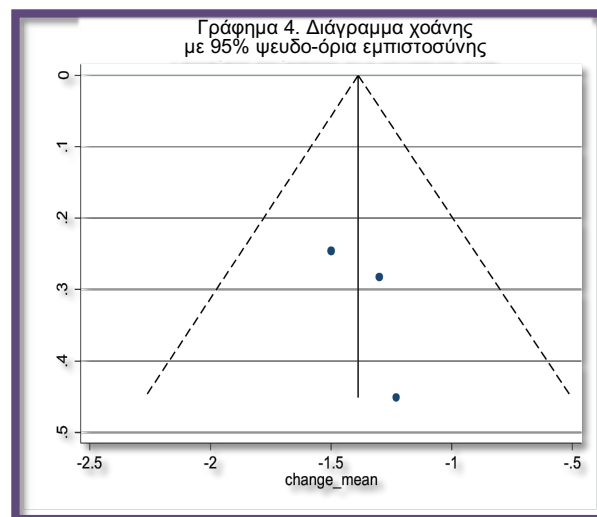
Πίνακας 14. Πίνακας αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ ελλειμματικής προσοχής στο DSM-IV.



Γράφημα 3. Γράφημα «δάσος» (forest plot) της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ στην υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής του DSM-IV.

Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα, το συνολικό μέσο μετεγχειρητικό σκορ στην υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής του DSM-IV βρέθηκε μειωμένο συγκριτικά με το προεγχειρητικό (overall effect size: -1,387) και η μείωση αυτή είναι στατιστικά σημαντική, καθώς το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει το μηδέν (95% CI: -1,724, -1,051).

Σχεδιάστηκε το διάγραμμα χοάνης (Γράφημα 4) και βάσει του Egger's test (Πίνακας 15) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης για τη συγκεκριμένη ανάλυση ($p=0,450>0,05$).



Πίνακας 15. Σφάλμα Δημοσίευσης

Number of studies=3			Root MSE=0,4244		
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% CI]
slope	-1,745931	0,3147554	-5,55	0,114	-5,745278 2,253416
bias	1,240501	1,059287	1,17	0,450	-12,219010 14,700010
Test of H0 : no small-study effects			P= 0,450		

8.1.2 Μετα-ανάλυση υποομάδας μελετών με την υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής του CBCL

Στις 3 μελέτες αυτής της ομάδας, μελετήθηκαν συνολικά 93 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και συγκρίθηκε το προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό σκορ της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής του εργαλείου αξιολόγησης συμπεριφοράς CBCL. (63,75,77)

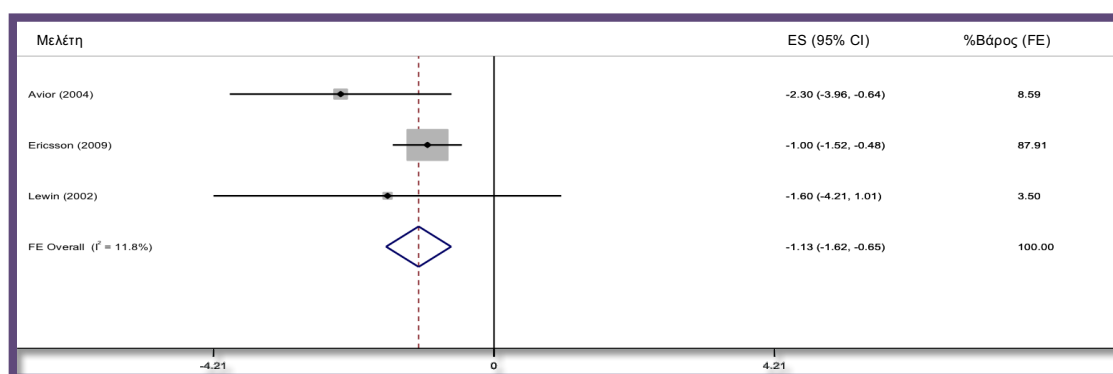
Πίνακας 16. Μέτρα ετερογένειας

	value	df	p-value
Cochrane Q	2,27	2	0,322
	value	[95% CI]	
I² (%)	11,82	0,00	90,83
H²	1,13	0,12	10,90
τ² (ml)	0,076		

Δε βρέθηκε ετερογένεια (πίν. 16) μεταξύ των 3 μελετών που παρουσιάζουν τα σκορ της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής του CBCL ($I^2 < 75\%$), οπότε εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και τα αποτελέσματα της ανάλυσης που προέκυψαν παρουσιάζονται στον πίνακα 17 και το γράφημα 5 που ακολουθούν.

Μελέτη	Επίδραση (Effect)	[95% CI]		% Βάρος
Avior και συν. (2004)	-2,300	-3,962	-0,638	8,59
Ericsson και συν. (2009)	-1,000	-1,520	-0,480	87,91
Lewin και συν. (2002)	-1,600	-4,206	1,006	3,50
Συνολική επίδραση (Overall Effect, ml)	-1,133	-1,620	-0,645	100,00

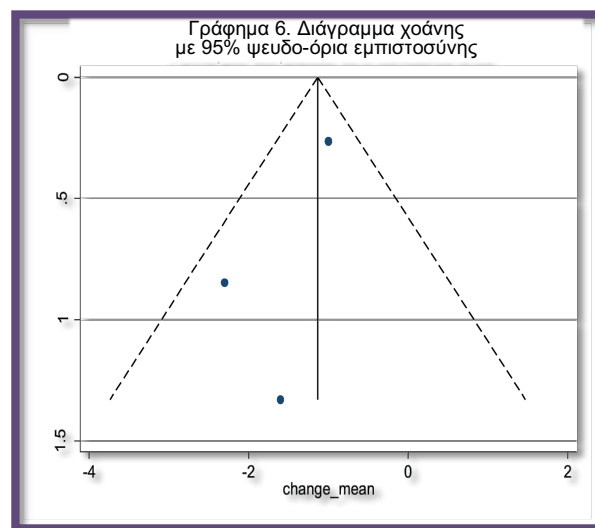
Πίνακας 17. Πίνακας αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ ελλειμματικής προσοχής στο CBCL.



Γράφημα 5. Γράφημα «δάσος» (forest plot) της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ στην υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής του CBCL.

Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα, το συνολικό μέσο μετεγχειρητικό σκορ στην υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής του CBCL βρέθηκε μειωμένο συγκριτικά με το προεγχειρητικό (overall effect size: -1,133) και η μείωση αυτή είναι στατιστικά σημαντική, καθώς το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει το μηδέν (95% CI: -1,620, -0,645).

Σχεδιάστηκε το διάγραμμα χοάνης (Γράφημα 6) και βάσει του Egger's test (Πίνακας 18) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης για τη συγκεκριμένη ανάλυση ($p=0,389>0,05$).



Πίνακας 18. Σφάλμα Δημοσίευσης

Number of studies=3			Root MSE=0,8639		
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% CI]
slope	-0,6957099	0,3738941	-1,86	0,314	-5,446485 4,055065
bias	-1,2397	0,8682581	-1,43	0,389	-12,27197 9,792565
Test of H0 : no small-study effects			P= 0,389		

8.2 Μετα-ανάλυση μελετών με δεδομένα για τις υποκλίμακες υπερκινητικότητας

Στις 9 μελέτες αυτής της ομάδας, μελετήθηκαν συνολικά 444 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και συγκρίθηκε το προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό σκορ της υποκλίμακας υπερκινητικότητας των εργαλείων αξιολόγησης συμπεριφοράς DSM-IV (66,67,72), CPRS (62,68,71), CBCL (64,74) και BASC (65).

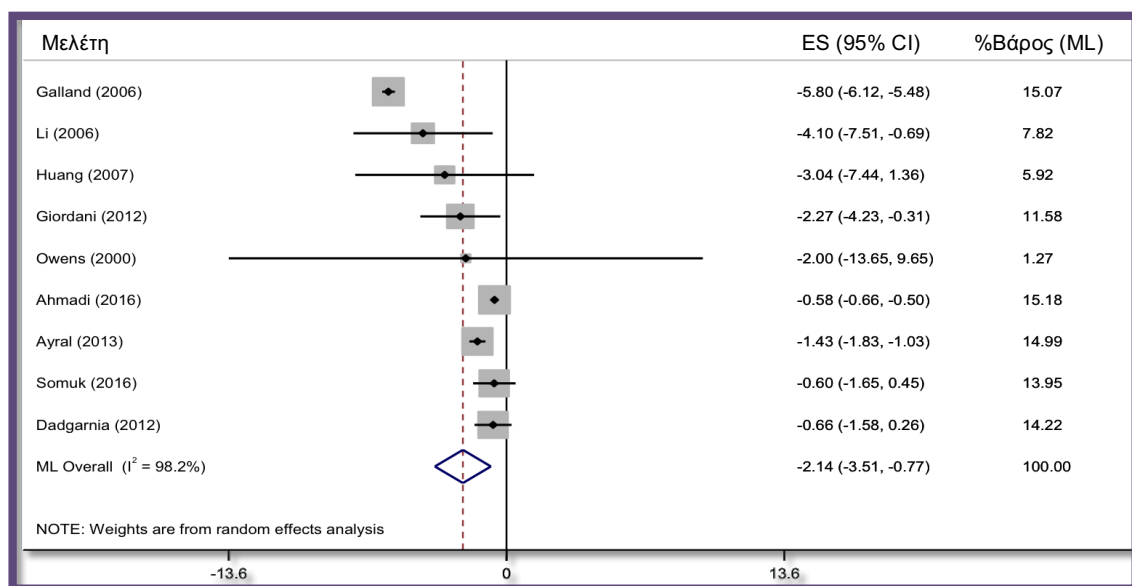
Πίνακας 19. Μέτρα ετερογένειας

	value	df	p-value
Cochrane Q	1003,06	8	0,000
	value	[95% CI]	
I² (%)	98,18	97,53	98,66
H²	54,97	40,54	74,54
τ² (ml)	3,217		

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια (πίν. 19) μεταξύ των 9 μελετών με σκορ υποκλίμακας υπερκινητικότητας ($I^2 > 75\%$), οπότε εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 20 και το γράφημα 7 που ακολουθούν.

Μελέτη	Επίδραση (Effect)	[95% CI]		% Βάρος
Galland και συν. (2006)	-5,800	-6,116	-5,484	15,07
Li και συν. (2006)	-4,100	-7,513	-0,687	7,82
Huang και συν. (2007)	-3,040	-7,437	1,357	5,92
Giordani και συν. (2012)	-2,270	-4,232	-0,308	11,58
Owens και συν. (2000)	-2,000	-13,650	9,650	1,27
Ahmadi και συν. (2016)	-0,580	-0,658	-0,502	15,18
Ayral και συν. (2013)	-1,430	-1,829	-1,031	14,99
Somuk και συν. (2016)	-0,600	-1,647	0,447	13,95
Dadgarnia και συν. (2012)	-0,660	-1,575	0,255	14,22
Συνολική επίδραση (Overall Effect, ml)	-2,143	-3,512	-0,773	100,00

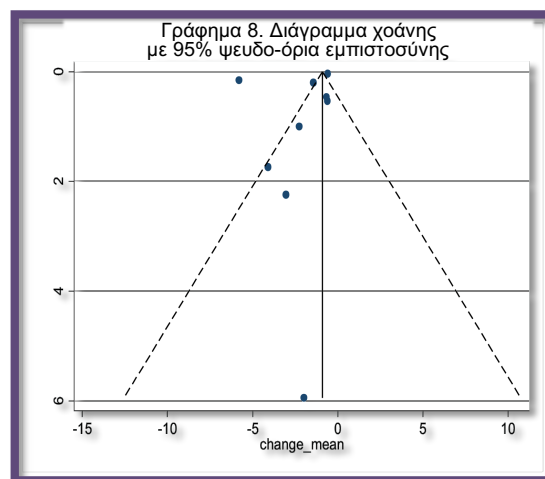
Πίνακας 20. Πίνακας αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ σε υποκλίμακες υπερκινητικότητας.



Γράφημα 7. Γράφημα «δάσος» (forest plot) της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ σε υποκλίμακες υπερκινητικότητας.

Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα, το συνολικό μέσο μετεγχειρητικό σκορ στις υποκλίμακες υπερκινητικότητας βρέθηκε μειωμένο συγκριτικά με το προεγχειρητικό (overall effect size: -2,143) και η μείωση αυτή είναι στατιστικά σημαντική, καθώς στο διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνεται το μηδέν (95% CI: -3,512, -0,773).

Σχεδιάστηκε το διάγραμμα χοάνης (Γράφημα 8) και βάσει του Egger's test (Πίνακας 21) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης για τη συγκεκριμένη ανάλυση ($p=0,355>0,05$).



Πίνακας 21. Σφάλμα Δημοσίευσης

Number of studies=9			Root MSE=11,21			
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% CI]	
slope	-0,6369702	0,501081	-1,27	0,244	-1,821838	0,5478981
bias	-4,380273	4,419157	-0,99	0,355	-14,82992	6,069373
Test of H0 : no small-study effects			P= 0,355			

Ακολούθησε περαιτέρω ανάλυση υποομάδων (sub-group analysis) κατηγοριοποιώντας τις μελέτες ανάλογα με το χορηγηθέν εργαλείο αξιολόγησης συμπεριφοράς.

8.2.1 Μετα-ανάλυση υποομάδας μελετών με την υποκλίμακα υπερκινητικότητας του DSM-IV

Στις 3 μελέτες αυτής της ομάδας, μελετήθηκαν συνολικά 173 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και συγκρίθηκε το προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό σκορ της υποκλίμακας υπερκινητικότητας του εργαλείου αξιολόγησης συμπεριφοράς DSM-IV. (66,67,72)

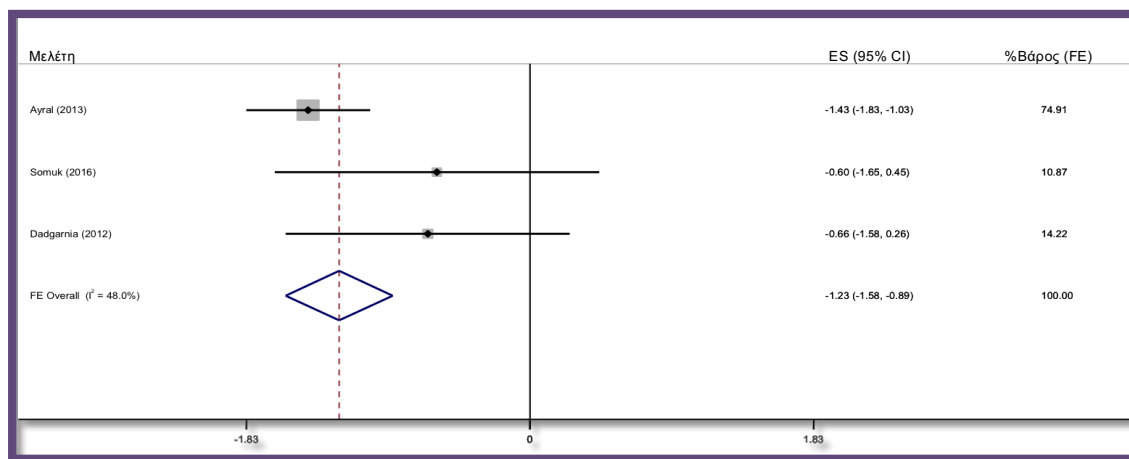
Πίνακας 22. Μέτρα ετερογένειας

	value	df	p-value
Cochrane Q	3,85	2	0,146
	value	[95% CI]	
I² (%)	48,04	0,00	84,82
H²	1,92	0,56	6,59
τ² (ml)	0,141		

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια (πίν. 22) μεταξύ των 3 μελετών που παρουσιάζουν τα σκορ της υποκλίμακας υπερκινητικότητας του DSM-IV ($I^2 < 75\%$), οπότε εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 23 και το γράφημα 9 που ακολουθούν.

Μελέτη	Επίδραση (Effect)	[95% CI]		% Βάρος
Ayral και συν. (2013)	-1,430	-1,829	-1,031	74,91
Somuk και συν. (2016)	-0,600	-1,647	0,447	10,87
Dadgarnia και συν. (2012)	-0,660	-1,575	0,255	14,22
Συνολική επίδραση (Overall Effect, ml)	-1,230	-1,575	-0,885	100,00

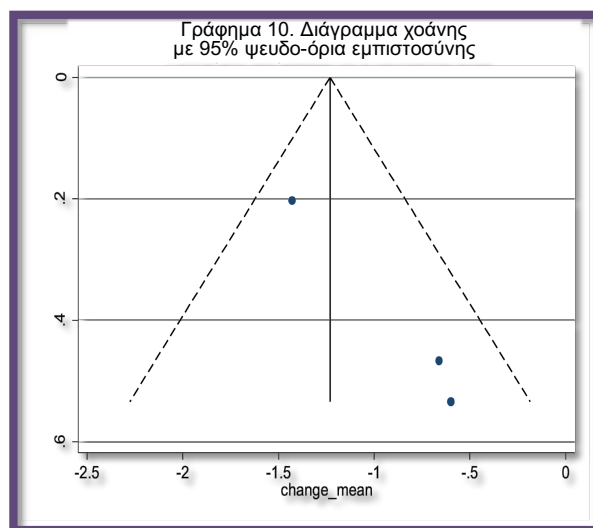
Πίνακας 23. Πίνακας αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ υπερκινητικότητας στο DSM-IV.



Γράφημα 9. Γράφημα «δάσος» (forest plot) της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ στην υποκλίμακα υπερκινητικότητας του DSM-IV.

Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα, το συνολικό μέσο μετεγχειρητικό σκορ στην υποκλίμακα υπερκινητικότητας του DSM-IV βρέθηκε μειωμένο συγκριτικά με το προεγχειρητικό (overall effect size: -1,23) και η μείωση αυτή είναι στατιστικά σημαντική, καθώς στο διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνεται το μηδέν (95% CI: -1,575, -0,885).

Σχεδιάστηκε το διάγραμμα χοάνης (Γράφημα 10) και βάσει του Egger's test (Πίνακας 24) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης για τη συγκεκριμένη ανάλυση ($p=0,056>0,05$).



Πίνακας 24. Σφάλμα Δημοσίευσης

Number of studies=3			Root MSE=0,1711			
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% CI]	
slope	-1,974828	0,0718205	-27,5	0,023	-2,887394	-1,062263
bias	2,689647	0,2355253	11,42	0,056	-0,3029849	5,682279
Test of H0 : no small-study effects			P= 0,056			

8.2.2 Μετα-ανάλυση υποομάδας μελετών με την υποκλίμακα υπερκινητικότητας του CPRS

Στις 3 μελέτες αυτής της ομάδας, μελετήθηκαν συνολικά 145 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών που υποβλήθηκαν σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και συγκρίθηκε το προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό σκορ της υποκλίμακας υπερκινητικότητας του εργαλείου αξιολόγησης συμπεριφοράς CPRS. (62,68,71)

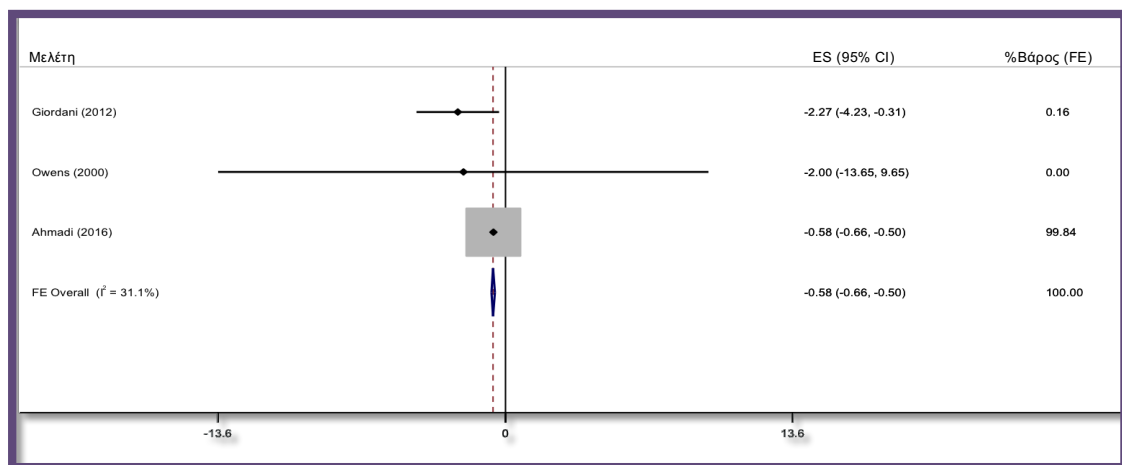
Πίνακας 25. Μέτρα ετερογένειας

	value	df	p-value
Cochrane Q	2,90	2	0,234
	value	[95% CI]	
I² (%)	31,12	0,00	92,83
H²	1,45	0,15	13,96
τ² (ml)	0,441		

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια (πίν. 25) μεταξύ των 3 μελετών που παρουσιάζουν τα σκορ της υποκλίμακας υπερκινητικότητας του CPRS ($I^2 < 75\%$), οπότε εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 26 και το γράφημα 11 που ακολουθούν.

Μελέτη	Επίδραση (Effect)	[95% CI]		% Βάρος
Giordani και συν. (2012)	-2,270	-4,232	-0,308	0,16
Owens και συν. (2000)	-2,000	-13,650	9,650	0,00
Ahmadi και συν. (2016)	-0,580	-0,658	-0,502	99,84
Συνολική επίδραση (Overall Effect, ml)	-0,583	-0,661	-0,505	100,00

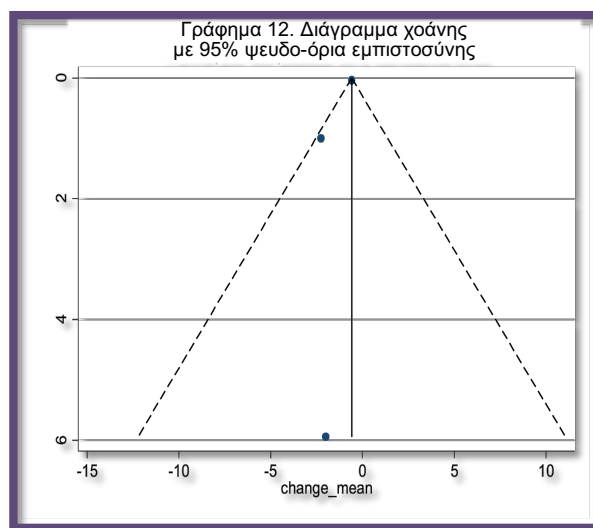
Πίνακας 26. Πίνακας αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ υπερκινητικότητας στο CPRS.



Γράφημα 11. Γράφημα «δάσος» (forest plot) της μετα-ανάλυσης μελετών με σύγκριση προεγχειρητικού-μετεγχειρητικού σκορ στην υποκλίμακα υπερκινητικότητας του CPRS.

Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα, το συνολικό μέσο μετεγχειρητικό σκορ στην υποκλίμακα υπερκινητικότητας του CPRS βρέθηκε μειωμένο συγκριτικά με το προεγχειρητικό (overall effect size: -0,583, 95% CI: -0,661, -0,505).

Σχεδιάστηκε το διάγραμμα χοάνης (Γράφημα 12) και βάσει του Egger's test (Πίνακας 27) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης για τη συγκεκριμένη ανάλυση ($p=0,422>0,05$).



Πίνακας 27. Σφάλμα Δημοσίευσης

Number of studies=3			Root MSE=1,048		
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% CI]
slope	-0,5421573	0,0524177	-10,34	0,061	-1,208187 -0,1238726
bias	-0,9732215	0,7588121	-1,28	0,422	-10,61484 8,6684
Test of H0 : no small-study effects			P= 0,422		

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

♦ Τα παιδιά με ΔΕΠΥ παρουσιάζουν συχνότερα καθημερινό ροχαλητό και άλλα συμπτώματα SDB σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, ενώ έχουν και υψηλότερες τιμές στο δείκτη απνοιών-υποπνοιών (Apnea Hypopnea Index, AHI) και στο δείκτη αναπνευστικής διαταραχής (Respiratory Distress Index, RDI).(81,82) Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση, η συχνότητα των SDB είναι πολλαπλάσια στα παιδιά με ΔΕΠΥ σε σχέση με το γενικό παιδιατρικό πληθυσμό.(83)

Αντίστροφα, κάθε διαταραχή ύπνου με ανεπαρκή ή διακεκομμένο ύπνο, με πιο εκτενώς μελετημένη την ομάδα των αποφρακτικού τύπου διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο (SDB), μπορεί να προβάλλει κλινικά με διαταραχές συγκέντρωσης και γνωστικής λειτουργίας, υπερκινητικότητα, ευερεθιστότητα, καθώς και διαταραχές διάθεσης, οπότε οι κλινικές εικόνες των δύο οντοτήτων αλληλοεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό.(84)

Η αντιμετώπιση εκλογής των SDB είναι η αδενοειδοαμυγδαλεκτομή και από μελέτες έχει φανεί πιθανή βελτίωση της συμπεριφοράς των παιδιών ως προς τις παραμέτρους της ΔΕΠΥ μετά τη διενέργεια της ΑΤ.

♦ Οι αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο, συνήθως είναι δευτεροπαθείς της υπερτροφίας λεμφικού ιστού, η οποία τυγχάνει να συμπίπτει χρονικά με την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων της ΔΕΠΥ.(85) Παράλληλα, οι SDB μπορεί να οδηγούν σε συμπτώματα παρόμοια με τη ΔΕΠΥ, προκαλώντας διαγνωστική σύγχυση και επακόλουθη καθυστέρηση στη διάγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση. Μια πιθανή εξήγηση της συσχέτισης θα μπορούσε να είναι η εξής: Ο ύπνος θεωρείται ότι εμπλέκεται στις διεργασίες που διαμεσολαβούν την αποκατάσταση της λειτουργίας του εγκεφάλου μετά από τις δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και η διαδικασία αποκατάστασης πιστεύεται πως είναι στενά συνδεδεμένη με τον ημερήσιο φόρτο εργασίας των νευρώνων.(86,87) Στα παιδιά με ΔΕΠΥ/SDB, ο διακεκομμένος ύπνος παρεμποδίζει την ολοκλήρωση των διεργασιών αποκατάστασης, οι οποίες είναι καίριας σημασίας για την ανάκαμψη περιοχών του προμετωπιαίου εγκεφαλικού φλοιού από τις συνέπειες της εντατικής προσπάθειας κατά την εγρήγορση.(88) Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι ο

κατακερματισμός του ύπνου επιδρά δυσμενώς στη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, οδηγώντας σε έκπτωση της εκτελεστικής λειτουργίας, όπως αυτή αποτυπώνεται τόσο στα παιδιά με ΔΕΠΥ, όσο και στα παιδιά με αποφρακτικές διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο.(88)

Ο ύπνος είναι μια πολυσύνθετη βιολογική διεργασία που επιδρά στη σωματική και πνευματική υγεία, τη νευρογνωσιακή επίδοση και την ψυχοκοινωνική λειτουργία του ατόμου.(81,89–91)

Το 25-55% των παιδιών με ΔΕΠΥ αντιμετωπίζει προβλήματα στον ύπνο, τα οποία μπορεί να επιδεινώνουν τη συμπτωματολογία της ΔΕΠΥ, την ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα του παιδιού, αλλά και της οικογένειας.(92–94)

Οι διαταραχές ύπνου μπορεί:

- να αποτελούν κλινική προβολή της ΔΕΠΥ,
- να οφείλονται στη φαρμακευτική αγωγή που δίνεται στα πλαίσια της αντιμετώπισης της ΔΕΠΥ,
- να συνυπάρχουν με τη ΔΕΠΥ και να επιδεινώνουν τα συμπτώματά της ή να επιδεινώνονται από αυτήν,
- να μιμούνται τη συμπτωματολογία της ΔΕΠΥ, προβάλλοντας με διαταραχές συγκέντρωσης και υπερκινητικότητα.(93)

Υπό αυτή την έννοια, ο πληθυσμός των ασθενών με συμπτωματολογία ΔΕΠΥ φαίνεται να είναι ένα ετερογενές σύνολο που αποτελείται, αφενός, από άτομα με ΔΕΠΥ -με ή χωρίς διαταραχές στον ύπνο (οι οποίες μπορεί να αποτελούν σύμπτωμα της ΔΕΠΥ, ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων ή συννοσηρή κατάσταση) και αφετέρου, από άτομα με πρωτοπαθή διαταραχή ύπνου, στα οποία μπορεί εσφαλμένα να τεθεί η διάγνωση της ΔΕΠΥ.(82)

Μελέτες πάνω στη σχέση μεταξύ ύπνου και νευροσυμπεριφορικής λειτουργίας σε παιδιά με ΔΕΠΥ και SDB ή σε παιδιά με ΔΕΠΥ και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless Legs Syndrome), έχουν καταδείξει επανειλημμένα τη συσχέτιση του διακεκομμένου ύπνου με υπερκινητικότητα και απροσεξία.(95) Περαιτέρω μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιμετώπιση της συνυπάρχουσας διαταραχής που επηρεάζει αρνητικά τον ύπνο (SDB, σύνδρομο ανήσυχων

ποδιών, σύνδρομο περιοδικών κινήσεων των άκρων στον ύπνο) έχει σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της συμπεριφοράς και τη μείωση της ανάγκης για θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠΥ π.χ. με διεγερτικά.(70,96–98)

Σε αυτό το σημείο είναι άξιο να σημειωθεί, ότι οι μελέτες που έχουν γίνει πάνω στην επίδραση της φαρμακοθεραπείας της ΔΕΠΥ στον ύπνο των παιδιών, παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα διεγερτικά διαταράσσουν τον ύπνο (προκαλώντας καθυστέρηση έλευσης ύπνου ή μειώνοντας το συνολικό χρόνο ύπνου ή την αποτελεσματικότητά του). Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι στα παιδιά στα οποία οι διαταραχές ύπνου αποτελούν σύμπτωμα της ΔΕΠΥ, ο ύπνος παραδόξως βελτιώνεται με τη χορήγηση διεγερτικών, καθώς μειώνονται τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ και η αντιδραστικότητα των παιδιών την ώρα του ύπνου (bedtime resistance).(99) Στη μετα-ανάλυση των Kidwell και συν., η επίδραση των διεγερτικών στον ύπνο των παιδιών βρέθηκε να είναι συνολικά αρνητική, αν και ο αριθμός των μελετών που συμπεριελήφθησαν ήταν μικρός (9 συνολικά).(100)

Μελέτες σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε ΑΤ λόγω SDB ή/και χρόνιας υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων/αμυγδαλών (chronic adenotonsillar hypertrophy, CAH), δείχνουν μετεγχειρητική βελτίωση της συμπτωματολογίας ΔΕΠΥ, τόσο σε παιδιά χωρίς, όσο και σε παιδιά με συνυπάρχουσα ΔΕΠΥ (66,68,74,101). Σε μια μελέτη σε παιδιά με ΔΕΠΥ και συνυπάρχουσα ήπια SDB, βρέθηκε ότι η βελτίωση των συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην ομάδα παιδιών που υποβλήθηκαν σε ΑΤ ήταν παρόμοια με αυτήν της ομάδας παιδιών που πήραν φαρμακευτική αγωγή με μεθυλφαινιδάτη.(74)

♦ Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι τα παιδιά που είχαν ένδειξη αδενοειδοαμυγδαλεκτομής παρουσίασαν μετεγχειρητικά στατιστικά σημαντική βελτίωση του σκορ στα συμπληρούμενα από τους γονείς εργαλεία αξιολόγησης συμπεριφοράς στις υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής (overall effect size: -1,987, 95% CI: -2,981, -0,992) και στις υποκλίμακες υπερκινητικότητας (overall effect size: -2,143, 95% CI: -3,512, -0,773).

♦ Στη μοναδική προηγούμενη σχετική με το θέμα της παρούσας εργασίας μετα-ανάλυση που κατέστη δυνατό να εντοπιστεί κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε, δηλαδή στη μετα-ανάλυση των Sedky και συν.(102), οι συγγραφείς έχουν συμπεριλάβει 12 μελέτες, εκ των οποίων οι 5 είναι κοινές με την παρούσα μετα-ανάλυση (64,65,71,74,77). Η μελέτη των Dillon και συν. (101) δεν έχει ενταχθεί ανεξάρτητα στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, καθώς θεωρήθηκε ότι αφορά την ίδια μελέτη με αυτή των Giordani και συν.(71) με συνεπακόλουθη αλληλοεπικάλυψη δείγματος. Οι υπόλοιπες 6 μελέτες της μετα-ανάλυσης των Sedky και συν. εξαιρέθηκαν από την παρούσα εργασία, καθώς περιελάμβαναν παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών.(103–108) Ο λόγος που προκαθορίστηκε το εν λόγω κριτήριο αποκλεισμού, είναι ότι οι διαταραχές συμπεριφοράς που σχετίζονται με τη ΔΕΠΥ είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από τη φυσιολογική για την ηλικία απροσεξία, περιορισμένη ικανότητα για συγκέντρωση και υπερκινητικότητα, σε παιδιά μικρότερης ηλικίας. Άλλωστε, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά ο έλεγχος για ΔΕΠΥ να γίνεται σε παιδιά άνω των 4 ετών που παρουσιάζουν σχετική συμπτωματολογία, ενώ και τα εργαλεία αξιολόγησης όπως το CBCL προορίζονται κατ'αρχήν για παιδιά άνω των 4 ετών.(41)

Επιπλέον, οι Sedky και συν. εξαίρεσαν μελέτες που δεν παρουσιάζουν δεδομένα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, καθώς το κύριο ερευνητικό ερώτημα της εργασίας τους ήταν η ύπαρξη συσχέτισης της ΔΕΠΥ με τις SDB, οπότε ήταν επιθυμητή η ένταξη μελετών με ασθενείς με πολυυπνογραφικά επιβεβαιωμένη αποφρακτική διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο. Αντίθετα, δεν κρίθηκε απαραίτητη η εφαρμογή ανάλογου κριτηρίου αποκλεισμού για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, καθώς θεωρήθηκε ότι το υπό μελέτη ερευνητικό ερώτημα δεν επιβάλλει κάτι τέτοιο. Στην καθημερινή κλινική πράξη, συχνά η ένδειξη για ΑΤ λόγω SDB προκύπτει από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, ενώ παραλείπεται η πολυυπνογραφική επιβεβαίωση.(109) Εξάλλου, δεν υπάρχει ομοφωνία για την αναγκαιότητα διενέργειάς της σε περιστατικά όπου η διάγνωση είναι σαφής.(110,111) Έπειτα, ακόμα και με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι πιθανό να διαφύγει της διάγνωσης μια SDB, ιδίως αν στην καταγραφή δε χρησιμοποιηθούν δείκτες όπως ο RDI, που χρησιμεύει για την ανίχνευση του συνδρόμου αυξημένης αντίστασης ανώτερου αεραγωγού (UARS), που

εναλλακτικά απαιτεί για τη διάγνωσή του τη διενέργεια οισοφαγικής μανομετρίας, η οποία δεν είναι καλώς ανεκτή από τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Αλλωστε, παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό που εξ ορισμού δεν παρουσιάζουν ευρήματα στην PSG, δεν παύουν να εμπίπτουν στο φάσμα των SDB και να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για μετέπειτα εκδήλωση OSAS.(56) Αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι τα δείγματα των μελετών αποτελούνταν ούτως ή άλλως από παιδιά με κλινική ένδειξη αμυγδαλεκτομής και υπερτροφία αδενοειδών/αμυγδαλών, και άρα αυξημένη πιθανότητα SDB, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι θα ήταν χρήσιμο οι μελέτες αυτές να μην αποκλειστούν από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Τέλος, τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι παιδιά που υποβλήθηκαν σε ΑΤ επωφελήθηκαν μετεγχειρητικά ως προς τα συμπτώματα ΔΕΠΥ, ακόμα και αν δεν πληρούσαν τα κριτήρια της SDB βάσει PSG ή και αν δεν ελέγχθηκαν με PSG. (66–68,112–114)

Τα ευρήματα, ωστόσο, της μετα-ανάλυσης των Sedky και συν., συνάδουν με αυτά της παρούσας εργασίας, καθώς ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων ΔΕΠΥ 2-13 μήνες μετά την αδενοειδοαμυγδαλεκτομή. Στη μετα-ανάλυσή τους βρέθηκε Hedge's g ίσο με 0,43 (95% CI: 0,3, 0,55), που ερμηνεύεται ως υπαρκτή επίδραση (μετρίου μεγέθους) της αδενοειδοαμυγδαλεκτομής στο σκορ ΔΕΠΥ.

♦ Βασικό περιορισμό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε το γεγονός ότι η πλειοψηφία των μελετών που έχουν συμπεριληφθεί στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση είναι χαμηλής ποιότητας μελέτες παρέμβασης, κάτι που αντανάκλα τη σπανιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και άλλων μελετών ποιοτικού σχεδιασμού που πραγματεύονται το συγκεκριμένο θέμα στη βιβλιογραφία.

Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης ήταν το ότι, παρά την αρχική κατηγοριοποίηση των μελετών ανά υποκλίμακα αξιολόγησης συμπεριφοράς (ελλειμματικής προσοχής ή υπερκινητικότητας), παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Σε μια προσπάθεια να αποκατασταθεί αυτό, έγινε ανάλυση υπο-ομάδων, ομαδοποιώντας περαιτέρω τις μελέτες ανά εργαλείο αξιολόγησης συμπεριφοράς προκειμένου να γίνουν πιο ομοιογενείς.

♦ Αν και το DSM-V δεν προτείνει τις διαταραχές του ύπνου (ή άλλες παθολογικές καταστάσεις στις οποίες θα μπορούσαν να αποδοθούν τα συμπτώματα) ως κριτήριο αποκλεισμού της ΔΕΠΥ, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά κατά την αξιολόγηση ενός παιδιού για ΔΕΠΥ, να γίνεται εκτίμηση για συνυπάρχουσες ή υποκείμενες καταστάσεις, όπως η υπνική άπνοια. Παρόλα αυτά, στην κλινική πράξη δε γίνεται συστηματικά αποκλεισμός μιας πιθανής υποκείμενης SDB προτού τεθεί σε ένα παιδί η διάγνωση της ΔΕΠΥ, με ό,τι αυτό συνεπάγεται. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υπογραμμίζουν την πιθανή σημασία της επαγρύπνησης για αναζήτηση συμπτωμάτων απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο σε παιδιά με συμπτώματα απροσεξίας ή υπερκινητικότητας. Συμπερασματικά, στο πνεύμα των συστάσεων της AAP, κρίνεται πως είναι καίριας σημασίας η διενέργεια ανιχνευτικού ελέγχου (screening) για σημεία και συμπτώματα SDB σε παιδιά με συμπτωματολογία ΔΕΠΥ, ώστε τα παιδιά για τα οποία τίθεται κλινική υποψία SDB να εντοπίζονται και να παραπέμπονται έγκαιρα για περαιτέρω αξιολόγηση και αντιμετώπιση από ειδικό παιδίατρο/ωτορινολαρυγγολόγο, ιδανικά πριν την έναρξη αγωγής για ΔΕΠΥ. Ο ανιχνευτικός έλεγχος θα πρέπει να εστιάζει σε ερωτήσεις για τυχόν ροχαλητό, άπνοιες στον ύπνο ή αφυπνίσεις με θορυβώδη αναπνοή λόγω απόφραξης του αεραγωγού. Εφόσον το screening αποβεί θετικό και το παιδί παραπεμφθεί στον ειδικό, τότε μετά από κατάλληλες εξετάσεις κατά περίπτωση (επισκόπηση αμυγδαλών, ρινοσκόπηση, πλάγια ακτινογραφία τραχήλου, νυχτερινή οξυμετρία, μελέτη ύπνου), θα αποφασιστεί αν θα υποβληθεί σε αδενοειδοαμυγδαλεκτομή.(41) Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η συμπεριφορά των παιδιών φαίνεται να βελιώνεται μετεγχειρητικά ως προς τις παραμέτρους της ΔΕΠΥ, οπότε τα παιδιά θα πρέπει μετά την επέμβαση να επαναξιολογούνται αναπτυξιολογικά, για να επανεκτιμάται κατά πόσον εξακολουθεί να υφίσταται ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης για τη ΔΕΠΥ.

♦ Χρήσιμο θα ήταν να πραγματοποιηθούν μελλοντικά περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πάνω στο θέμα. Δεδομένου του γεγονότος ότι η τυχαιοποίηση για μια επεμβατική θεραπεία ενδέχεται να έχει αποτελέσει ως τώρα εμπόδιο στο σχεδιασμό τέτοιων μελετών, ως ζήτημα που άπτεται της

ηθικής, ενδεχομένως θα μπορούσε το βιβλιογραφικό κενό να καλυφθεί με μελέτες που θα χρησιμοποιούν λιγότερο επεμβατικές θεραπείες. Επί παραδείγμασι, θα ήταν ενδιαφέρον να διενεργηθούν περισσότερες μελέτες που να συγκρίνουν τη μεταβολή του σκορ σε εργαλεία αξιολόγησης συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ σε παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων/αμυγδαλών και: α) SDB, μετά από θεραπεία με ρινικά στεροειδή έναντι ψευδοφαρμάκου. β) και διαγεγνωσμένη ΔΕΠΥ, μετά από θεραπεία με ρινικά στεροειδή, έναντι θεραπείας συμπεριφοράς ή μεθυλφαινιδάτης ή αναμονής.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association; 2013. 991 p.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942–8.
3. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4).
4. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190(5).
5. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the Parent-Report of Health Care Provider-Diagnosed and Medicated Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: United States, 2003–2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34–46.e2.
6. Caye A, Swanson J, Thapar A, Sibley M, Arseneault L, Hechtman L, et al. Life Span Studies of ADHD—Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Dec 25;18(12):111.
7. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2005 May 3;36(2):159.
8. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012 Jul;9(3):490–9.
9. Nøvik TS, Hervas A, Ralston** SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ, et al. Influence of gender on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Europe – ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec;15(S1):i15–24.
10. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US Children With ADHD, 2007. *Pediatrics*. 2011 Mar 1;127(3):462–70.
11. Pliszka SR. Comorbid psychiatric disorders in children with ADHD. In: Barkley RA, editor. *Attention-deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. 4th ed. New York, NY, US: Guilford Press; 2015.

p. 140–68.

12. Πεχλιβανίδης Α, Σπυροπούλου Α, Γαλανόπουλος Α, Παπαχρήστου ΧΑ, Παπαδημητρίου ΓΝ. Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) στους ενήλικες: Κλινική αναγνώριση, διάγνωση και θεραπευτικές παρεμβάσεις. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 2012;29(5):562–76.
13. Tung I, Li JJ, Meza JI, Jezior KL, Kianmahd JSV, Hentschel PG, et al. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(4).
14. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Jan;50(1):9–21.
15. Cortese S, Moreira-Maia CR, St. Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone S V. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Jan;173(1):34–43.
16. Cortese S, Faraone S V., Konofal E, Lecendreux M, Inoue Y, Carskadon M. Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Sep;48(9):894–908.
17. Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*. 2006 Dec;10(6):381–98.
18. Erskine HE, Norman RE, Ferrari AJ, Chan GCK, Copeland WE, Whiteford HA, et al. Long-Term Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Oct;55(10):841–50.
19. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1154–63.
20. Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, et al. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016

Sep;68:838–47.

21. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Feb;125(2):114–26.
22. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 1;72(3):191–7.
23. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*. 2007 Jun 1;17(6):1364–75.
24. Liddle EB, Hollis C, Batty MJ, Groom MJ, Totman JJ, Liotti M, et al. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jul;52(7):761–71.
25. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*. 2012 Oct;169(10):1038–55.
26. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Oct;47(10):1051–62.
27. Oldehinkel M, Beckmann CF, Pruim RHR, van Oort ESB, Franke B, Hartman CA, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Coincide With Altered Striatal Connectivity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016 Jul;1(4):353–63.
28. Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel A-M, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res*. 2011 May;69(5 Pt 2):69R–76R.
29. Volkow ND, Wang G-J, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. 2009 Sep 9;302(10):1084–91.
30. Tomasi D, Volkow ND. Functional connectivity of substantia nigra and ventral tegmental area: maturation during adolescence and effects of ADHD. *Cereb Cortex*. 2014 Apr 1;24(4):935–44.

31. Thakur GA, Grizenko N, Sengupta SM, Schmitz N, Joober R. The 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and short term behavioral response to methylphenidate in children with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010 Jun 22;10(1):50.
32. Johansson Capusan A. Environmental and Genetic Influences in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and its Comorbidities. Linköping University, Sweden; 2016.
33. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1313–23.
34. Barkley RA. Etiologies of ADHD. In: Barkley RA, editor. *Attention-deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. 4th ed. New York, NY, US: Guilford Press; 2015. p. 356–90.
35. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Jan 1;54(1):3–16.
36. Nikolas M, Friderici K, Waldman I et al. Gene x environment interactions for ADHD: synergistic effect of 5HTTLPR genotype and youth appraisals of inter-parental conflict. *Behav Brain Funct*. 2010;6:23.
37. Martel MM, Nikolas M, Jernigan K et al. The dopamine receptor D4 gene (DRD4) moderates family environmental effects on ADHD. *J Abnorm Child Psychol*. 2011;39:1–10.
38. Neuman RJ, Lobos E, Reich W et al. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry*. 2007;61:1320–8.
39. Grizenko N, Fortier ME, Zadorozny C et al. Maternal Stress during Pregnancy, ADHD Symptomatology in Children and Genotype: Gene-Environment Interaction. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21:9–15.
40. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:74–81.
41. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and

- Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011 Nov 1;128(5):1007 LP-1022.
42. Achenbach, T.M., & Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. : University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families. Burlington, VT; 2001.
 43. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R (Robert C. ADHD rating scale-5 for children and adolescents: checklists, norms, and clinical interpretation. 124 p.
 44. Conners CBRS - Conners Comprehensive Behavior Rating Scales. Available from: <http://www.mhs.com/product.aspx?gr=edu&id=overview&prod=cbrs>
 45. The Behavior Assessment System for Children, Third Edition (BASCTM-3). Available from: http://www.pearsonclinical.com/education/landing/basc-3.html?orgref=http://www.ani.com/BASC-3&utm_medium=vanity&cmpid=701d0000001ZpG8AAK
 46. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management Clinical guideline. 2008;
 47. Γαληνός - Δραστική ουσία - Μεθυλφαινιδάτη. Available from: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/methylphenidate>
 48. Γαληνός - Δραστική ουσία - Ατομοξετίνη. Available from: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/atomoxetine>
 49. Γαληνός - Δραστική ουσία - Γουανφασίνη. Available from: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/guanfacine#>
 50. Γαληνός - Δραστική ουσία - Κλονιδίνη. Available from: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/clonidine>
 51. Witmans M, Young R. Update on Pediatric Sleep-Disordered Breathing. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Jun;58(3):571–89.
 52. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):866–78.
 53. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):242–52.
 54. Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician*. 2004 Mar 1;69(5):1147–54.

55. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics*. 1996 Nov;98(5):871–82.
56. Villa MP, Milano S. OSAS and upper airway resistance syndrome. In: Eber E, Midulla F, editors. *ERS Handbook of Paediatric respiratory medicine*. European Respiratory Society; 2013. p. 514–27.
57. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3).
58. Narang I, Mathew JL. Childhood Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *J Nutr Metab*. 2012 Aug 22;2012:1–8.
59. Sohn H. RRM. Evaluation of sleep-disordered breathing in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;(128):344–352.
60. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006–12.
61. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):e1-34.
62. Owens J, Spirito A, Marcotte A, McGuinn M, Berkelhammer L. Neuropsychological and Behavioral Correlates of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: A Preliminary Study. *Sleep Breath*. 2000;4(2):67–78.
63. Avior G, Fishman G, Leor A, Sivan Y, Kaysar N, Derowe A. The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on inattention and impulsivity as measured by the Test of Variables of Attention (TOVA) in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):367–71.
64. Li H-Y, Huang Y-S, Chen N-H, Fang T-J, Lee L-A. Impact of adenotonsillectomy on behavior in children with sleep-disordered breathing. *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1142–7.
65. Galland BC, Dawes PJ, Tripp EG, Taylor BJ. Changes in behavior and attentional capacity after adenotonsillectomy. *Pediatr Res*. 2006 May;59(5):711–6.

66. Dadgarnia MH, Baradaranfar MH, Fallah R, Atighechi S, Ahsani AH, Baradaranfar A. Effect of Adenotonsillectomy on ADHD Symptoms of Children with Adenotonsillar Hypertrophy. *Acta Med Iran*. 2012;50(8):547–51.
67. Somuk BT, Bozkurt H, Göktaş G, Demir O, Gürbüzler L, Eyibilen A, et al. Impact of adenotonsillectomy on ADHD and nocturnal enuresis in children with chronic adenotonsillar hypertrophy. *Am J Otolaryngol*. 2016;37(1):27–30.
68. Ahmadi MS, Poorolajal J, Masoomi FS, Haghighi M. Effect of adenotonsillectomy on attention deficit-hyperactivity disorder in children with adenotonsillar hypertrophy: A prospective cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Jul;86:193–5.
69. Aksu H, Gunel C, Ozgur BG, Toka A, Basak S, Günel C, et al. Effects of adenoidectomy/adenotonsillectomy on ADHD symptoms and behavioral problems in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Jul;79(7):1030–3.
70. Ali NJJ, Pitson D, Stradling JRR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr*. 1996 Jan;155(1):56–62.
71. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, et al. Changes in neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea following Tonsillectomy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012 Mar;18(2):212–22.
72. Ayril M, Baylan MY, Kinis V, Bez Y, Bakir S, Ozbay M, et al. Evaluation of hyperactivity, attention deficit, and impulsivity before and after adenoidectomy/adenotonsillectomy surgery. *J Craniofac Surg*. 2013 May;24(3):731–4.
73. Biggs SN, Vlahandonis A, Anderson V, Bourke R, Nixon GM, Davey MJ, et al. Long-term changes in neurocognition and behavior following treatment of sleep disordered breathing in school-aged children. *Sleep*. 2014 Jan;37(1):77–84.
74. Huang Y-SYS, Guilleminault C, Li H-YHY, Yang C-M, Wu Y-Y, Chen N-HNH, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med*. 2007 Jan;8(1):18–30.

75. Ericsson E, Lundeberg I, Hultcrantz E. Child behavior and quality of life before and after tonsillotomy versus tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Sep;73(9):1254–62.
76. Thomas NH, Xanthopoulos MS, Kim JY, Shults J, Escobar E, Giordani B, et al. Effects of Adenotonsillectomy on Parent-Reported Behavior in Children With Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2017 Apr;40(4).
77. Lewin DS, Rosen RC, England SJ, Dahl RE. Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med*. 2002;3(1):5–13.
78. Turgay A. Disruptive behavior disorders child and adolescent screening and rating scales for children, adolescents, parents and teachers. Michigan Integr Ther Inst Publ. 1994;
79. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, et al. Neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea referred for tonsillectomy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008 Jul;14(4):571–81.
80. Marcus CL, Moore RHRH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2366–76.
81. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Apr 1;162(4):336–42.
82. Yoon SYR, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: Past, present, and future. *Sleep Med Rev*. 2012;16(4):371–88.
83. Youssef NA, Ege M, Angly SS, Strauss JL, Marx CE. Is obstructive sleep apnea associated with ADHD? *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(3):213–24.
84. Owens JA. Neurocognitive and behavioral impact of sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(5):414–22.
85. Nanaware SK V., Gothi D, Joshi JM. Sleep apnea. *Indian J Pediatr*. 2006 Jul;73(7):597–601.
86. Mednick S, Nakayama K CJ et al. The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat Neurosci*. 2002;5:677–81.
87. Marquet P, Peigneux P LS et al. Be caught napping: you're doing more

- than resting your eyes. *Nat Neurosci*. 2002;5:618–9.
88. Beebe D GD. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*. 2002;11:1–16.
 89. Shochat T, Cohen-Zion M, Tzischinsky O. Functional consequences of inadequate sleep in adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):75–87.
 90. Fortier-Brochu É, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2012;16:83–94.
 91. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN. Insomnia and its Impact on Physical and Mental Health. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Dec 5;15(12):418.
 92. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015 Mar;7(1):1–18.
 93. Owens JA. The ADHD and sleep conundrum: a review. *J Dev Behav Pediatr*. 2005 Aug;26(4):312–22.
 94. Craig SG, Weiss MD, Hudec KL, Gibbins C. The Functional Impact of Sleep Disorders in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2017 Jan 16;108705471668584.
 95. Melendres M, Lutz J, Rubin E et al. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768–75.
 96. Picchietti DL, England SJ, Walters AS et al. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 1998;13:588–94.
 97. Picchietti DL, Underwood DJ FW. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Mov Disord*. 1999;14:1000–7.
 98. Picchietti D. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1996;5:729–40.
 99. Lunsford-Avery JR, Krystal AD, Kollins SH. Sleep disturbances in adolescents with ADHD: A systematic review and framework for future research. *Clin Psychol Rev*. 2016;50:159–74.

100. Kidwell KM, Van Dyk TR, Lundahl A, Nelson TD. Stimulant Medications and Sleep for Youth With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6).
101. Dillon JE, Blunden S, Ruzicka DL, Guire KE, Champine D, Weatherly RA, et al. DSM-IV diagnoses and obstructive sleep apnea in children before and 1 year after adenotonsillectomy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11).
102. Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014 Aug;18(4):349–56.
103. Mitchell RB, Kelly J. Child behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2005 Nov;115(11):2051–5.
104. Mitchell RB, Kelly J. Long-term changes in behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Mar;134(3):374–8.
105. Mitchell RB, Kelly J. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2007 Sep;117(9):1685–8.
106. Mitchell RB, Boss EF. Pediatric obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children: impact of adenotonsillectomy on quality-of-life and behavior. *Dev Neuropsychol*. 2009;34(5):650–61.
107. Chervin RD, Ruzicka DL, Hoban TF, Fetterolf JL, Garetz SL, Guire KE, et al. Esophageal pressures, polysomnography, and neurobehavioral outcomes of adenotonsillectomy in children. *Chest*. 2012 Jul;142(1):101–10.
108. Tran KD, Nguyen CD, Weedon J, Goldstein NA. Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Jan;131(1):52–7.
109. Weatherly RA, Mai EF, Ruzicka DL, Chervin RD. Identification and evaluation of obstructive sleep apnea prior to adenotonsillectomy in children: a survey of practice patterns. *Sleep Med*. 2003 Jul;4(4):297–307.
110. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. *Otolaryngol Neck Surg*. 2011 Jan 1;144(1_suppl):S1–30.
111. Friedman NR. Polysomnography Should Not Be Required Both Before and

- After Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Disordered Breathing. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):678–80.
112. Soylu E, Soylu N, Yıldırım YS, Sakallıoğlu Ö, Polat C, Orhan İl, et al. Psychiatric disorders and symptoms severity in patients with adenotonsillar hypertrophy before and after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Oct;77(10):1775–81.
 113. Fidan T, Fidan V. The impact of adenotonsillectomy on attention-deficit hyperactivity and disruptive behavioral symptoms. *Eurasian J Med*. 2008 Apr;40(1):14–7.
 114. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EKEK, et al. Sleep-Disordered Breathing, Behavior, and Cognition in Children Before and After Adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 2006 Apr 1;117(4):e769-78.

