

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Καθ. Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

*Διαταραχές της Οξυγόνωσης στη Διάρκεια της Νύχτας σε
Βρέφη και Παιδιά: Σύγκριση Απόφραξης Ανώτερου
Αεραγωγού και Οξείας ή Χρόνιας Νόσου των Πνευμόνων*

ΓΕΩΡΓΙΑ ΚΑΤΣΟΥΛΗ

Χειρουργός Ωτορινολαρυγγολόγος



ΑΘΗΝΑ 2020

«Η έγκρισης της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνώμων του συγγραφέως»

Άρθρο 2002 & 2 του Νόμου 5343/32



"Almond Blossom" (1890)

Vincent Van Gogh

***"There's nothing more genuinely artistic,
than to love people."***

18 September 1888

Vincent Van Gogh

ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

«Διαταραχές της Οξυγόνωσης στη Διάρκεια της Νύχτας σε Βρέφη και Παιδιά: Σύγκριση Απόφραξης Ανώτερου Αεραγωγού και Οξείας ή Χρόνιας Νόσου των Πνευμόνων»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 29-05-2013

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 16-07-2013

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Γεώργιος Χρούσος, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αθανάσιος Καδίτης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **(επιβλέπων)**

Γεώργιος Ρασιδάκης, Καθηγητής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 24-02-2014

1^η έκθεση προόδου: 28-11-2014

2^η έκθεση προόδου: 03-01-2016

3^η έκθεση προόδου: 12-06-2018

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Καθηγητής κ. Σφηκάκης

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 11-12-2019

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, Καθηγήτρια, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Γεώργιος Χρούσος, Ομότιμος Καθηγητής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Γεώργιος Ρασιδάκης, Καθηγητής

Αθανάσιος Καδίτης, Αναπληρωτής Καθηγητής **(επιβλέπων)**, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αθανάσιος Μίχος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Παναγιώτα Περβανίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Σουλτάνα Σιαχανίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘ
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
 ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ.
 ΔΙΑΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Στη μνήμη του αγαπημένου μου πατέρα,

Αναστάσιου Κατσούλη

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	11
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	15
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	21
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	23
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	25
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	27
1. Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία του Ύπνου	29
1.1. Ορισμός και στάδια του ύπνου.....	29
1.2. Διαταραχές Ύπνου - Ταξινόμηση.....	32
1.3. Συνήθεις Διαταραχές του Ύπνου.....	33
2. Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο	35
2.1. Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο-Ορισμοί.....	35
2.2. Διαταραχές αναπνοής ύπνου στα παιδιά: Ιστορική αναδρομή	35
2.3. Επιδημιολογία των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά	36
2.4. Καθορισμός της βαρύτητας της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο: Πολυπνογραφία.....	37
2.5. Πρωτοπαθές Ροχαλητό – Σύνδρομο Αντίστασης Ανώτερου Αεραγωγού - Αποφρακτικός Υποαερισμός.....	39
3. Ανατομία και Φυσιολογία του Αναπνευστικού Συστήματος.....	41
3.1. Ανατομία Ανώτερου Αεραγωγού	41
3.2. Ανατομία Κατώτερου Αναπνευστικού Συστήματος.....	45
4. Παθοφυσιολογία και Προδιαθεσικοί Παράγοντες Αποφρακτικής Διαταραχής της Αναπνοής στον Ύπνο	49

4.1. Παθοφυσιολογία της Αποφρακτικής Διαταραχής στον Ύπνο κατά την παιδική ηλικία.....	49
4.2. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο.....	53
5. Κλινική Εικόνα και Διάγνωση Αποφρακτικής Διαταραχής της Αναπνοής στον Ύπνο.....	57
5.1. Κλινικές Εκδηλώσεις αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο.....	57
5.2. Νοσηρότητα σχετιζόμενη με την αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.....	58
5.3. Διάγνωση της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο	60
6. Θεραπευτική Αντιμετώπιση Αποφρακτικής Διαταραχής της Αναπνοής στον Ύπνο κατά την Παιδική Ηλικία	63
6.1. Αμυγδαλεκτομή - Αδενοτομή.....	63
6.2. Συνεχής θετική πίεση Αεραγωγών(Continuous Positive Airway Pressure-CPAP)	63
6.3. Φαρμακευτική Αγωγή	64
6.4. Λοιπές Θεραπευτικές Παρεμβάσεις	65
7. Αποφρακτικές Πνευμονοπάθειες κατά την Παιδική Ηλικία	67
7.1. Παθοφυσιολογία των αποφρακτικών πνευμονοπαθειών κατά την παιδική ηλικία.....	67
7.2. Κυστική ίνωση.....	68
7.3. Βρογχικό Άσθμα.....	70
7.4. Ιογενής Βρογχολίτιδα.....	71
7.5. Αποφρακτική Βρογχολίτιδα.....	73

8. Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών - Υποπνοιών και Αποφρακτικές Πνευμονοπάθειες κατά την Παιδική Ηλικία : Ο ρόλος της Νυχτερινής Οξυμετρίας..	75
8.1. Η νυχτερινή οξυμετρία στο παιδί χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού ή νόσο των πνευμόνων.....	75
8.2. Η νυχτερινή οξυμετρία στο παιδί με ΣΑΑΥ : McGill oximetry score.....	76
8.3. Η νυχτερινή οξυμετρία στο παιδί με ΣΑΑΥ : Δείκτης αποκορεσμών.....	78
8.4. Η νυχτερινή οξυμετρία σε παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια.....	79
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	81
1. Σκοποί της διατριβής.....	83
1.1. Έλλειψη ερευνητικών δεδομένων για την ερμηνεία της νυχτερινής οξυμετρίας στις οξείες και χρόνιες πνευμονοπάθειες.....	83
2. Ασθενείς και Μέθοδοι.....	87
2.1 Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	87
2.2 Κλινική εκτίμηση και νυχτερινή οξυμετρία.....	88
2.3 Στατιστική ανάλυση δεδομένων.....	92
3. Αποτελέσματα.....	95
3.1 Πρώτη φάση της διατριβής.....	95
3.2 Δεύτερη φάση της διατριβής.....	101
4. Συζήτηση.....	109
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	115
ABSTRACT	119
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	121
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	141

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

ΟΝΟΜ/ΝΟ: **Κατσούλη Γεωργία**

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ
ΓΕΝΝΗΣΗΣ : -

E-mail: geokat_cat@yahoo.gr

Σπουδές

18-01-2018 ΤΙΤΛΟΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑΣ
2005-2010 ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
1998-2003 ΠΤΥΧΙΟ ΑΝΩΤΑΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΑΘΗΝΑΣ
(ΤΜΗΜΑ ΡΑΔΙΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ)

Εργασιακή Εμπειρία

03/2018 - σήμερα ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ ΩΡΛ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΛΑΣΤΙΚΗΣ & ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΩΠΟΥ
«MEDITERRANEO HOSPITAL» (ΗΛΕΙΑΣ 8-12, ΓΛΥΦΑΔΑ).
01/2018 - σήμερα ΙΑΤΡΟΣ ΩΡΛ - ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ
«EXELIXIS MEDICAL INSTITUTE»
ΒΑΣ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ 12, ΚΑΛΛΙΜΑΡΜΑΡΟ-ΑΘΗΝΑ
11/2014 - 01/2018 ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΩΡΛ ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΝΑ
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
07/2013-11/2014 ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΩΡΛ ΚΛΙΝΙΚΗ
«251 ΓΝΑ» ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΕΡΟΠΟΡΙΑΣ
12/2012-07/2013 ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΣΤΗΝ Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΑΝΠ «ΜΕΤΑΞΑ».
05/2001-06/2014 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
«ΕΥΡΩΙΑΤΡΙΚΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΠΕΙΡΑΙΑ»
ΑΚΤΗ ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΥ 60 , ΠΕΙΡΑΙΑΣ

Εθελοντική Εργασία

08/03/2013

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΕΑΝΠ «ΜΕΤΑΞΑ» ΚΑΙ ΔΗΜΟ ΠΕΙΡΑΙΑ
ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ: ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ
ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ξένες Γλώσσες

ΑΓΓΛΙΚΑ & ΓΑΛΛΙΚΑ

Δημοσιεύσεις σε Ξενόγλωσσα Περιοδικά

1. Kaditis A, **Katsouli G**, Malakasioti G, Kaffe K, Gemou – Engesaeth V, Alexopoulos EI. Infants with viral bronchiolitis demonstrate two distinct patterns of nocturnal oxyhaemoglobin desaturation. Acta Pediatr. 2015;104: e106-11.
2. Polytarchou A, **Katsouli G**, Tsaoussoglou M, Charmandari E, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos G, Kaditis AG. Obstructive events in children with Prader-Willi Syndrome occur predominantly during rapid eye movement sleep. Sleep Med 2019;54: 43-47
3. **Katsouli G**, Polytarchou A, Tsaoussoglou M, Loukou I, Chrousos G, Kaditis AG. Nocturnal oximetry in children with obstructive lung disease or sleep-disordered breathing. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 551-556

Παρουσιάσεις

1. Katsouli G, Polytarchou A, Tsaoussoglou M, Panagiotopoulou-Gartagani P, Kaditis AG. Measures of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children with obstructive lung disease or sleep-disordered breathing. European Respiratory

journal 2018; 52: PA4585 (Presented at the European Respiratory Society International Conference, Paris, France, September 2018)

2. Κατσούλη Γ, Μπάκας Β, Κατσαντώνης Χ, Γκότσης Α, Μοιρέας Γ. *ΡΙΝΟΠΛΑΣΤΙΚΗ: Η ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ/ΟΛΙΣΘΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΠΤΕΡΥΓΙΑΙΩΝ ΧΟΝΔΡΩΝ*. 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΩΡΛ- Χειρουργικής Κεφαλής & Τραχήλου (10/2019)
3. Κατσούλη Γ, Μπάκας Β, Κατσαντώνης Χ, Γκότσης Α, Μοιρέας Γ. *ΡΙΝΟΠΛΑΣΤΙΚΗ: ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΤΕΡΥΓΙΑΙΩΝ ΧΟΝΔΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ/ΟΛΙΣΘΗΣΗΣ*. 19^ο Πανελλήνιο Ριнологικό Σεμινάριο (04/2019)
4. Κατσούλη Γ, Γκότσης Α, Μοιρέας Γ. *ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΑΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ: ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 3 ΕΤΩΝ* 24^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο ΩΡΛ (10/2018)
5. George Mireas, Georgia Katsouli. *INVERTED PAPILLOMA OF NASAL SEPTUM. A RARE CASE OF REVISION SURGERY*. Annual Conference of European Academy of Facial Plastic Surgery (Lisbon 27-30 September 2017, Portugal)
6. George Mireas, Georgia Katsouli. *VECTRA 3D/M3 IMAGING SYSTEM FOR RHINOPLASTY AND CHIN PLASTIC SURGERY. EVALUATION OF 3D SIMULATION SYSTEM IN PRE-OP CONSULTATION*. Annual Conference of European Academy of Facial Plastic Surgery (Lisbon 27-30 September 2017, Portugal)
7. Μοιρέας Γ, Κατσούλη Γ, Παντελίδης Μ, Διαμαντόπουλος Ι. *ΑΝΕΣΤΡΑΜΜΕΝΟ ΘΗΛΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΠΑΝΙΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΗΣ*. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου (2-5 Νοεμβρίου 2017. Hilton, Αθήνα)

8. Γεωργία Κατσούλη, Γεώργιος Μοιρέας. *ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PINITΙΔΑ : ΑΛΛΕΡΓΙΚΟΣ ΚΑΙ ΜΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ*. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου (2-5 Νοεμβρίου 2017. Hilton, Αθήνα)
9. Γεώργιος Μοιρέας, Γεωργία Κατσούλη. *ΒΑΡΟΤΡΑΥΜΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΑ ΩΤΟΡΡΟΙΑ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ*. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής & Τραχήλου (2-5 Νοεμβρίου 2017. Hilton, Αθήνα)
10. Γεώργιος Μοιρέας, Γεωργία Κατσούλη, Δημήτριος Λεφαντζής. *ΘΥΡΕΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ CLICKING LARYNX SYNDROME (CLS).ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΠΑΝΙΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ*. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου (2-5 Νοεμβρίου 2017. Hilton, Αθήνα)
11. Γεωργία Κατσούλη, Παναγιώτα Κοσμίδου, Ηρώ Κοκκέβη. *ΠΑΡΑΔΟΞΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΦΩΝΗΤΙΚΩΝ ΧΟΡΔΩΝ: ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΜΕ ΚΡΙΣΗ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΣΤΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ*. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου (2-5 Νοεμβρίου 2017. Hilton, Αθήνα)
12. Κοκκέβη Η, Κατσούλη Γ. *ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ-ΑΜΦΙΓΝΩΜΙΕΣ. ΡΙΝΟΡΡΟΙΑ ΕΝΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΜΑΖΑΣ ΠΤΕΡΥΓΟΥΠΕΡΩΟΙΟΥ ΒΟΘΡΟΥ*. 3^ο WORKSHOP Ενδοσκοπικής Χειρουργικής Παραρρίνιων και Βάσης Κρανίου με live surgery-Νοσοκομείο 'ΥΓΕΙΑ'(2017)
13. Χρόνη Μ, Κατσούλη Γ ,Χατζηδάκης Ι ,Κοκκέβη Η. *ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ.ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕ ΒΑΣΙΚΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΤΗΝ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ*. 23^ο Πανελλήνιο ΩΡΛ Σεμινάριο 2016

14. Μοιρέας Γ, Κατσούλη Γ, Ανέστης Π. *ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΒΑΡΗΚΟΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΕΠΙ ΕΔΑΦΟΥΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΝΟΦΘΙΣΗΣ.* 23^ο Πανελλήνιο ΩΡΛ Σεμινάριο 2016
15. Κατσούλη Γ, Χαψή Κ, Κοκκέβη Η. *ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΩΡΛ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.* 23^ο Πανελλήνιο ΩΡΛ Σεμινάριο 2016
16. Κατσούλη Γ, Λόντος Ν, Χρόνη Μ, Κοκκέβη Η. *ΣΥΝΔΡΟΜΟ ALPORT. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.* 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας Χειρουργικής Κεφαλής & Τραχήλου (2015)
17. Κατσούλη Γ, Ιγκνάτοβα Ο, Χήναρη Γ, Περράκης Ν, Τασόπουλος Γ, Πετρίδης Ν, Σαρώφ Π, Νομικός Ι, Αραπαντώνη Π, Ντάτσης Κ. *Η ΑΚΟΥΣΙΑ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΕΚΤΟΜΗ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΛΙΚΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ.* 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας (2012)
18. Katsouli G, Ignatova O, Chinari G, Perrakis N, Petridis N, Sarof P, Nomikos I, Arapantoni P, Ntatsis K. *INCIDENTAL PARATHYROIDECTOMY DURING TOTAL THYROIDECTOMY.* 32nd Congress of the European Society of Surgical Oncology-32nd ESSO Congress Valencia Spain (2012).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας Διατριβής, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους εκείνους που μου συμπαραστάθηκαν και με καθοδήγησαν καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της μεγάλης προσπάθειας.

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή κο Γεώργιο Χρούσο , για την ευκαιρία και τιμή να είμαι Υποψήφιος Διδάκτορας, καθώς και την πολύτιμη συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας Διατριβής .

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στο πρόσωπο του Επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αθανάσιου Καδίτη, υπεύθυνου συντονιστή και εμπνευστή αυτής της Διδακτορικής Διατριβής, για την πολύτιμη συμβολή του και την εποπτεία του στην εκπόνησή της, την αμέριστη κατανόησή του και την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου όλο αυτό το διάστημα.

Στην φίλη μου, Λιανού Λουκία, Παιδίατρο-Νεογνολόγο, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ, για την πρώτη μου επαφή με το Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών της Αναπνοής στον Ύπνο της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον σύντροφό μου, συνοδοιπόρο στη ζωή και συνεργάτη, Ωρλ-Πλαστικό Προσώπου, Γιώργο Μοιρέα, για την υπομονή, την κατανόηση, την υποστήριξη και τις εύστοχες παρατηρήσεις του, καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της Διατριβής.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο και εγκάρδιο «ευχαριστώ» στη μητέρα μου, Αικατερίνη, τον αδερφό μου Σωτήρη και την οικογένειά του, που στάθηκαν δίπλα μου σε όλη αυτήν την προσπάθεια.

Γεωργία Α. Κατσούλη

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AASM	Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου	American Sleep Disorders Association
AHI	Δείκτης Άπνοιας-Υπόπνοιας (ΔΑΥ)	Apnea-Hypopnea Index
AI	Δείκτης Άπνοιας (ΔΑ)	Apnea Index
APAP	Αυτόματα Μεταβαλλόμενη Πίεση Αεραγωγών	Auto Positive Airway Pressure
BiPAP	Διπλή Θετική Πίεση Αεραγωγών	Bilevel Positive Airway Pressure
CI	Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ)	Confidence Interval
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	Διαμεμβρανικός Σταθεροποιητής Κυστικής Ίνωσης
CNHS	Αθροιστικό Σκορ Νυχτερινής Υποξαιμίας	Cumulative Nocturnal Hypoxemia Score
CPAP	Συνεχής Θετική Πίεση Αεραγωγών	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης	C-Reactive Protein
FEV1	Εκπνευστικός Όγκος στο 1 ^ο δευτερόλεπτο	Forced Expiratory Volume in the 1st second
FRC	Αναπνευστική Λειτουργική Χωρητικότητα	Functional Respiratory Capacity
MOS	Οξυμετρικό σκορ κλίμακας McGill	McGill Oximetry Score
NREM	Χωρίς Ταχεία Κίνηση των Οφθαλμών	Non-Rapid Eye Movement
NBD	Περιοχές Δέσμευσης Νουκλεοτιδίων	Nucleotide Binding Domains
OAI	Δείκτης Αποφρακτικών απνοιών	Obstructive Apnea Index
ODI	Δείκτης Αποκορεσμού Οξυγόνου	Oxygen Desaturation Index
PS	Πρωτοπαθές Ροχαλητό	Primary Snoring
RDAI	Μείωση Αξιολόγησης Αναπνευστικής Διαταραχής	Respiratory distress assessment instrument
RDI	Δείκτης Αναπνευστικής Διαταραχής	Respiratory Disturbance Index
REM	Ταχείας Κίνησης των Οφθαλμών	Rapid Eye Movement
RERA	Αφυπνίσεις που Σχετίζονται με την Αναπνευστική Προσπάθεια	Respiratory Effort Related Arousal
SaO2	Κορεσμός Αιμοσφαιρίνης	Oxygen Saturation
SWS	Αργών Κυμάτων Ύπνος	Slow-Wave-Sleep
UARS	Σύνδρομο Αυξημένης Αντίστασης των Ανώτερων Αεραγωγών	Upper Airway Resistance Syndrome
ΑΔΑΥ	Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο	Sleep Disordered Breathing
ME	Μη Εφαρμόσιμο	Not Applicable
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας	World Health Organization
ΣΑΑΥ	Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου	Obstructive Breathing Sleep-Disordered Syndrome
ΣΑΑΑ	Σύνδρομο Αντίστασης Ανώτερου Αεραγωγού	Upper Airway Resistance Syndrome
ΣΚ	Σχετικός Κίνδυνος	Odds Ratio

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο ύπνος κατέχει μεγάλο μέρος του ανθρώπινου βίου και συμβάλλει ουσιαστικά στην αναζωογόνηση και την καλή λειτουργία του οργανισμού. Προσφέρει σωματική, ψυχική υγεία και ευεξία. Τόσο η διάρκεια όσο και η ποιότητα του ύπνου επηρεάζουν σημαντικά και την ποιότητα ζωής του ανθρώπου. Οι διαταραχές του ύπνου, έχουν αντίκτυπο στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή του ατόμου, αλλά και στην ψυχολογική του κατάσταση και γενικότερα στην καθημερινότητά του. Στη σημερινή εποχή με τους έντονους ρυθμούς, οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Για το λόγο αυτό ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) όρισε την 21^η Μαρτίου ως παγκόσμια ημέρα ύπνου, λόγω της τεράστιας φαρμακευτικής δαπάνης και του αυξημένου κινδύνου θνητότητας που προκύπτει από τις διαταραχές αυτού.

Κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαταραχές της αναπνοής, άλλες σοβαρές και άλλες λιγότερο σοβαρές, οι οποίες όμως είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε επιπλοκές επιβαρυντικές για την υγεία και την ανάπτυξη του παιδιού. Με τον όρο «Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο», αναφερόμαστε σε ένα ευρύ φάσμα διαταραχών της αναπνοής που αφορούν τον ανώτερο αεραγωγό, εμφανίζονται ή επιτείνονται στη διάρκεια του ύπνου και χαρακτηρίζονται από ροχαλητό και αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια.¹ Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται το Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών Ύπνου (ΣΑΑΥ), το Σύνδρομο Αυξημένης Αντίστασης του Ανώτερου Αεραγωγού, ο Αποφρακτικού Τύπου Υποαερισμός και το Πρωτοπαθές Ροχαλητό.²

Το ΣΑΑΥ στα παιδιά χαρακτηρίζεται από ροχαλητό, αποφρακτικές άπνοιες, αφυπνίσεις και διαταραχές της ανταλλαγής του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα. Τα απνοϊκά επεισόδια συμβαίνουν κυρίως στο στάδιο REM του ύπνου αλλά και στο στάδιο N2. Η αποφρακτική άπνοια συνοδεύεται από υποξυγοναιμία και αφύπνιση, οπότε και αποκαθίσταται η βατότητα του αεραγωγού. Τόσο το ΣΑΑΥ

όσο και τα οξεία ή χρόνια νοσήματα των πνευμόνων συνοδεύονται από κατακερματισμό της φυσιολογικής δομής του ύπνου. Στα παιδιά ενδέχεται οι συνέπειες να είναι σημαντικές τόσο στη σωματική αύξηση όσο και τις μαθησιακές επιδόσεις και γι' αυτό το λόγο απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των διαταραχών αυτών.

Το βασικό εργαλείο για τη μελέτη των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο είναι η πολυπνογραφία που αποτελεί και τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Ωστόσο η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα ακριβή και σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι διαθέσιμη. Πρόσφατες δημοσιεύσεις έχουν καταδείξει ότι η Νυκτερινή Καταγραφή Οξυμετρίας στον Ύπνο, μέθοδος χαμηλού κόστους και πολυπλοκότητας όσον αφορά την ερμηνεία της, μπορεί να δώσει απαντήσεις σε θέματα νυκτερινών αναπνευστικών διαταραχών, όταν η πολυπνογραφία δεν είναι διαθέσιμη. Τα αποτελέσματα από την Νυκτερινή Οξυμετρία είναι δυνατό να διευκολύνουν τη λήψη αποφάσεων όσον αφορά τη θεραπεία παιδιών με ροχαλητό αλλά ενδεχομένως και σε περιστατικά με οξεία ή χρόνια πνευμονική νόσο.

Επομένως, σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να συμβάλλει στην κατανόηση των διαταραχών οξυγόνωσης στη διάρκεια του ύπνου κατά την παιδική ηλικία συγκρίνοντας τα διαφορετικά πρότυπα κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, όπως αυτά καταγράφονται στη νυκτερινή οξυμετρία, σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο, οξεία ή χρόνια πνευμονική νόσο και σε υγιείς μάρτυρες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία του Ύπνου

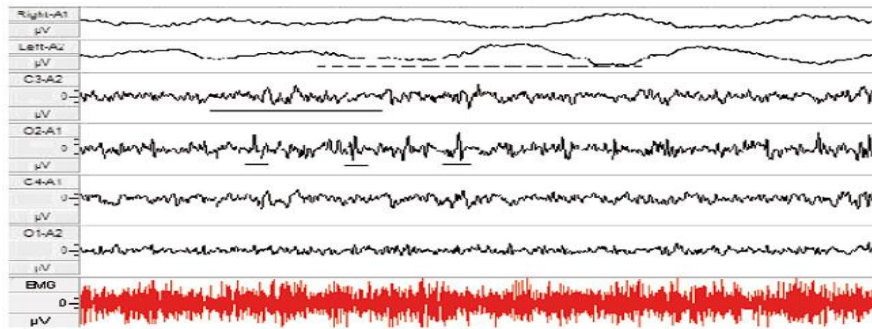
1. Ορισμός και στάδια του ύπνου

Ο ύπνος είναι η φυσική κατάσταση ανάπαυσης του ανθρώπινου οργανισμού η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένες εκούσιες κινήσεις, μικρή αντίδραση σε ερεθίσματα, αυξημένο μεταβολικό ρυθμό και μειωμένο καταβολισμό. Διακρίνεται στον ύπνο REM (Rapid Eye Movement) και non-REM (NREM). Τα δύο αυτά είδη ύπνου χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερη μορφολογία του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) με/η χωρίς χαρακτηριστικές κινήσεις των ματιών.

Ο **non-REM ύπνος** υποδιαιρείται σε 3 στάδια και καλύπτει το 75-80% του συνολικού ύπνου. Τα στάδια αυτά διακρίνονται με βάση τον αποσυγχρονισμό στο ΗΕΓ, την απώλεια τόνου των μυών και τη δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.

ΣΤΑΔΙΟ 1 (N1):

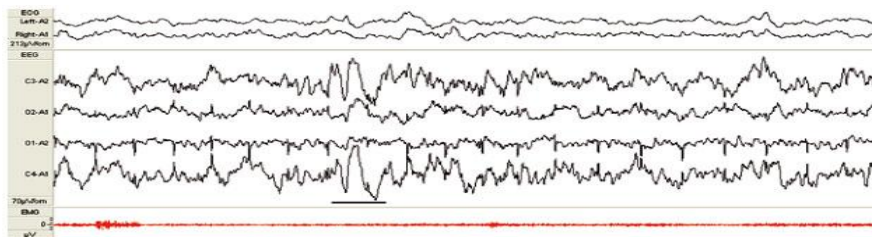
Στο ΗΕΓ έχουν σχεδόν εξαφανιστεί τα κύματα α που ανιχνεύονται όταν ο ασθενής είναι ξύπνιος ενώ εμφανίζονται τα θ. Πρόκειται για τη φάση του ελαφρού ύπνου. Ελαττώνεται επίσης ο μυικός τόνος και το επίπεδο συνείδησης. Οι κινήσεις των ματιών γίνονται βραδείες (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Στάδιο 1 (ρυθμός θ, vertex waves, βραδείες κινήσεις οφθαλμών)

ΣΤΑΔΙΟ 2 (N2):

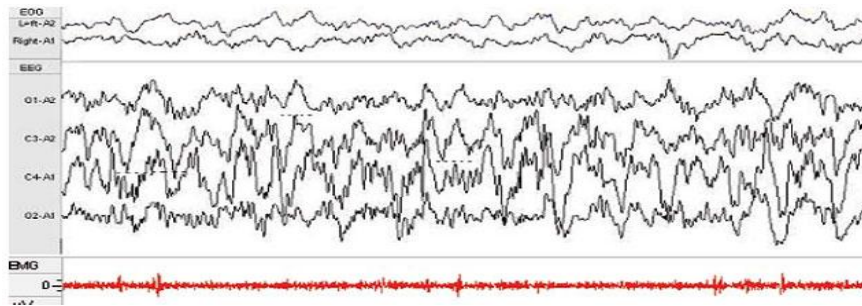
Στο ΗΕΓ εμφανίζονται συμπλέγματα K (K complexes) και υπνικές άτρακτοι (sleep spindles). Στο ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) ανιχνεύεται μειωμένο εύρος των κυμάτων που παράγονται από την ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών (45-55% της συνολικής διάρκειας ύπνου) (Εικόνα 2).



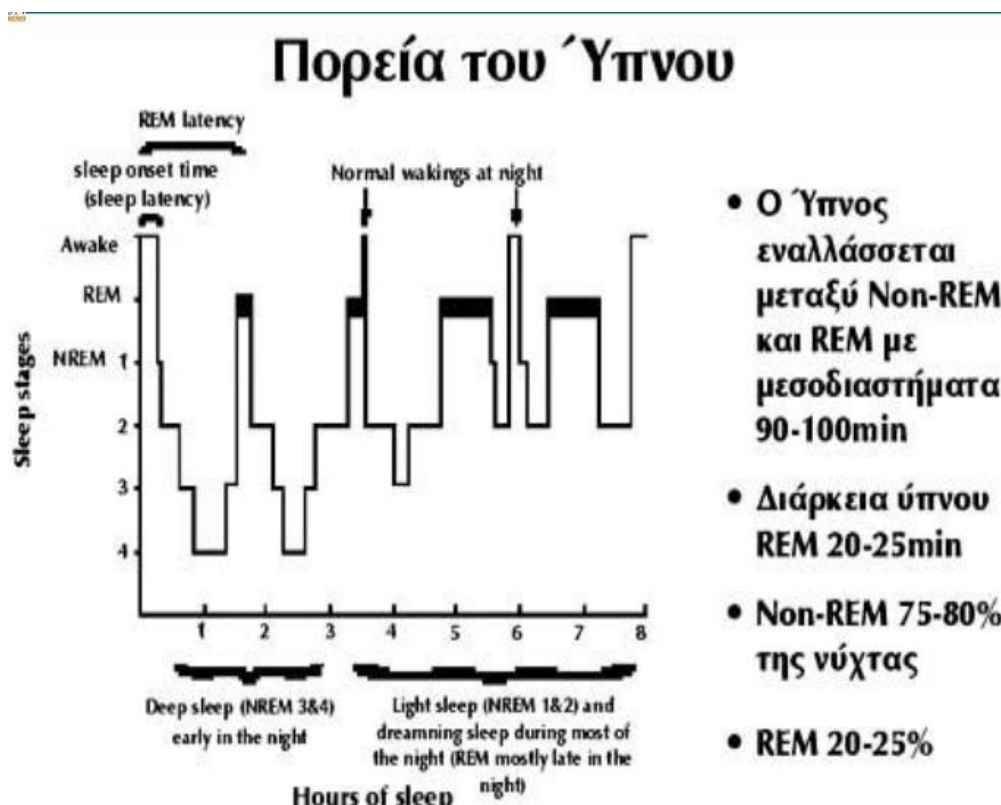
Εικόνα 2. Στάδιο 2 (παρατηρούνται συμπλέγματα K)

ΣΤΑΔΙΟ 3 (N3):

Πρόκειται για το στάδιο του βαθέως ύπνου. Το ΗΕΓ περιλαμβάνει κύματα δ, βραδείας συχνότητας (slow wave sleep-SWS) που ομαλά οδηγούν στη μετάβαση στο στάδιο 4 (20% της συνολικής διάρκειας του ύπνου) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Στάδιο 3 (κύματα δ)



Εικόνα 4. Κυκλική εναλλαγή σταδίων ύπνου

Ο **REM ύπνος** διακρίνεται από αποσυγχρονισμό του ΗΕΓ, απώλεια μυϊκού τόνου και αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στη φάση αυτή του ύπνου παρατηρούνται ταχείες οφθαλμικές κινήσεις (Rapid Eye Movements-REM). Το ΗΕΓ περιλαμβάνει κύματα υψηλής συχνότητας και χαμηλών δυναμικών κυμάτων και προσομοιάζει εκείνου της αφύπνισης ή του σταδίου 1 του NREM ύπνου, για το λόγο αυτό ονομάζεται και "παράδοξος ύπνος" (25% της συνολικής διάρκειας του ύπνου).³

Ο νυκτερινός ύπνος αποτελείται από κύκλους διάρκειας 90 λεπτών έκαστος. Κάθε κύκλος περιλαμβάνει 3 στάδια ύπνου NREM και 1 στάδιο ύπνου REM τα οποία εναλλάσσονται μεταξύ τους, ενώ ο κύκλος επαναλαμβάνεται 5-6 φορές μέσα στην ίδια νύχτα.⁴

Τα όνειρα συμβαίνουν στη διάρκεια του REM ύπνου, ενώ υπνοβασία παρατηρείται στο στάδιο 3 του non REM ύπνου. Αφυπνίσεις μικρής διάρκειας παρατηρούνται κυρίως στο τέλος κάθε ολοκληρωμένου υπνικού κύκλου.

2. Διαταραχές Ύπνου - Ταξινόμηση

Πρόκειται συνήθως για καταστάσεις που επηρεάζουν την ικανότητα του ατόμου να κοιμηθεί, έχοντας ως αποτέλεσμα είτε ύπνο μεγαλύτερης ή μικρότερης διάρκειας συγκριτικά με το φυσιολογικό, είτε μη αποτελεσματικό ύπνο όσον αφορά την ανάπαυση του ατόμου.

Κατά την παιδική ηλικία οι διαταραχές του ύπνου περιλαμβάνουν:

A) Διαταραχές από ενδογενή αίτια:

Ναρκοληψία, αποφρακτική υπνική άπνοια και διαταραχές αναπνοής, ψυχολογικά αίτια αϋπνίας, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

B) Διαταραχές από εξωγενή αίτια:

Οξύ αγχωτικό επεισόδιο ή αλλαγή περιβαλλοντικών συνηθειών, διαταραχή έναρξης ύπνου, διαταραχή κιρκάδιου ρυθμού, μη ρυθμισμένο πρόγραμμα ύπνου.

Γ) Παραϋπνίες:

Επεισόδια αφύπνισης είτε στον REM ύπνο, είτε στη φάση non REM είτε κατά την φάση μετάβασης από τον ύπνο στην εγρήγορση. Οι εφιάλτες, οι νυχτερινοί τρόμοι και η ενούρηση στον ύπνο ανήκουν επίσης, στις Παραϋπνίες.

3. Συνήθεις Διαταραχές Ύπνου

Οι συνηθέστερες διαταραχές του ύπνου είναι η **αϋπνία**, η **υπερυπνία**, η **ναρκοληψία** και το **Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου - ΣΑΑΥ**.^{5,6}

Αϋπνία: Είναι η δυσκολία έναρξης ή διατήρησης του ύπνου, καθώς και ο διαταραγμένος ύπνος ο οποίος δεν επιφέρει ανάπαυση του ατόμου. Συνήθεις μορφές αϋπνίας είναι η καθυστέρηση της επέλευσης του ύπνου, ο διακοπτόμενος ύπνος και η πρόωγη πρωινή αφύπνιση.

Υπερυπνία: Στην κατάσταση αυτή παρατηρείται αύξηση του διάρκειας του ύπνου (>25%) με συνοδά επεισόδια αιφνίδιας επέλευσης ύπνου στη διάρκεια της ημέρας καθώς και παρατεταμένη φάση μετάβασης από τον ύπνο στην αφύπνιση και εν συνεχεία την πλήρη εγρήγορση.⁷

Ναρκοληψία (ή σύνδρομο Galineau): Σπάνιο σύνδρομο υπερυπνίας με αιφνίδια απώλεια μυικού τόνου και υπνική παράλυση. Ο ασθενής που πάσχει από Ναρκοληψία μπορεί να εμφανίσει ένα επεισόδιο ύπνου ακόμη κι όταν τρώει ή βαδίζει στο δρόμο. Ο νυχτερινός ύπνος είναι παρατεταμένος και υπάρχει δυσκολία στην επίτευξη πλήρους αφύπνισης.

Κεφάλαιο 2

Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο

1. Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο-Ορισμοί

Ο όρος Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο (Obstructive Sleep-Disordered Breathing) περιγράφει ευρύ φάσμα διαταραχών της αναπνοής το οποίο οφείλεται σε ποικίλης βαρύτητας διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.⁸ Συγκεκριμένα, καθώς η βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου αυξάνεται, η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής ποικίλλει από Πρωτοπαθές Ροχαλητό, Σύνδρομο Αντίστασης του Ανώτερου Αεραγωγού έως Αποφρακτικό Υποαερισμό και Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΑΥ-obstructive sleep apnea syndrome-OSAS).

Το ΣΑΑΥ στα παιδιά περιλαμβάνει διαλείποντα, βραχείας ή παρατεταμένης διάρκειας επεισόδια πλήρους ή μερικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού (υπνική άπνοια ή υπόπνοια, αντίστοιχα) στη διάρκεια του ύπνου τα οποία συνοδεύονται από υποξαιμία, υπερκαπνία και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου.⁹

2. Διαταραχές αναπνοής ύπνου στα παιδιά: Ιστορική αναδρομή

Μια πρώτη αναφορά για τις αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο σε παιδιά έγινε το 1836, στο βιβλίο του Charles Dickens 'The posthumous papers of the pickwick club'.¹⁰ Αναφέρεται στο βιβλίο ένα υπέρβαρο 10χρονο αγόρι το οποίο κοιμόταν για πολλές ώρες ροχαλίζοντας, περιγραφή που θυμίζει ΣΑΑΥ. Το 1889 αποδόθηκε η εμφάνιση του ροχαλητού στην υπερτροφία των αμυγδαλών και στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις, από το Hill.¹¹ Το 1892 ο William Osler παρουσίασε στο

ιστορικό σύγγραμμά του Εσωτερικής Παθολογίας το ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία αναφέροντας συγκεκριμένα συμπτώματα.¹² Τη δεκαετία του 1960, περιγράφηκαν παιδιά με διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και συμπτώματα πνευμονικής υπέρτασης ως επιπλοκή.¹³ Έως το 1975 ο όρος 'αποφρακτική άπνοια στον ύπνο' αφορούσε κυρίως παιδιά με προβλήματα πνευμονικής υπέρτασης, ως επιπλοκή της χρόνιας διαλείπουσας υποξαιμίας. Από το 1976 ο όρος ξεκίνησε να χρησιμοποιείται ευρύτερα και για πολύ περισσότερα παιδιά και όχι μόνο για εκείνα που εμφάνιζαν σοβαρές επιπλοκές. Το ίδιο έτος, ο Guilleminault πραγματοποίησε την πρώτη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε παιδί και στη συνέχεια ο ίδιος περιέγραψε μια σειρά 50 παιδιών με ΣΑΑΥ, συμπεραίνοντας ότι το σύνδρομο δεν ήταν τόσο σπάνιο όσο θεωρούνταν έως τότε.¹⁴ Το 2002 δημοσιεύθηκαν οι πρώτες στοιχειώδεις θέσεις ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία.¹⁵

3. Επιδημιολογία των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά

Ένα ποσοστό 20-30% των παιδιών εμφανίζουν κάποια διαταραχή στον ύπνο. Όμως μόλις το 1% των παιδιών ηλικίας 4-5 ετών εμφανίζουν σοβαρές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.¹⁶ Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν αυξημένη επίπτωση της νόσου στα παχύσαρκα παιδιά, όπως επίσης και σε εκείνα μεταξύ 2-8 ετών, ηλικία κατά την οποία η φαρυγγική αμυγδαλή υπερτρέφεται (αδενοειδείς εκβλαστήσεις).

17

Η επίπτωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά είναι 1-4%, ενώ υπάρχουν και μελέτες που ανεβάζουν τη συχνότητα της διαταραχής μέχρι και στο 13%.¹⁶ Από τα συμπτώματα, το ροχαλητό είναι το συνηθέστερο σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Το καθ' ἑξίν ροχαλητό, βασική ένδειξη αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, αναφέρεται στο 30% του παιδικού πληθυσμού, ενώ ο επιπολασμός είναι 83-100% στα παιδιά με ΣΑΑΥ.^{18,19}

Κατά την παιδική ηλικία, σε αντίθεση με τους ενήλικες, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών ως προς τη συχνότητα αποφρακτικής διαταραχής της

αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου.^{20,21} Καθώς όμως αυξάνεται η ηλικία εμφανίζονται διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα, γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ενδεχομένως υπάρχει συσχέτιση με τις ορμονικές μεταβολές.²²

Παιδιά με ιστορικό προωρότητας παρουσιάζουν συχνότητα ΣΑΑΥ 3-5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνα που γεννήθηκαν τελειόμηνα, ενώ σε πληθυσμούς με επιβαρυντικούς παράγοντες όπως η μαύρη φυλή, το παθητικό κάπνισμα, το ιστορικό ατοπίας, το οικογενειακό ιστορικό ροχαλητού καθώς και το χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, μπορεί να είναι διπλάσια ή και 4πλάσια σε σχέση με πληθυσμούς που δεν εμφανίζουν αυτά τα χαρακτηριστικά.¹ Τέλος, υπάρχουν μελέτες οι οποίες έχουν συσχετίσει την αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο με την παρουσία βρογχικού άσθματος και υποτροπιάζοντος συριγμού. ²³⁻²⁶

4. Καθορισμός της βαρύτητας της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο: Πολυπνογραφία

Η βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου αξιολογείται αντικειμενικά στο Εργαστήριο Ύπνου με την πολυπνογραφική μελέτη. Κατά την άφιξη του ασθενούς στο Εργαστήριο Ύπνου, εκπαιδευμένος τεχνολόγος τοποθετεί μία σειρά από αισθητήρες:

- α. Ηλεκτρόδια ΗΕΓ για την αναγνώριση των σταδίων του ύπνου και των αφυπνίσεων.
- β. Ηλεκτρόδια ηλεκτρο-οφθαλμογραφήματος για την καταγραφή των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM) οι οποίες είναι ενδεικτικές σταδίου REM.²⁷
- γ. Ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου μυός το οποίο είναι χρήσιμο για την αναγνώριση της εγρήγορης αλλά και των αφυπνίσεων κατά το στάδιο REM.
- δ. Ρινοστοματικό αισθητήρα θερμότητας και ρινική κάνουλα μέτρησης της ρινικής πίεσης για την ανίχνευση της ροής αέρα.

ε. Ρινική κάνουλα για την μέτρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα ή ειδικό αισθητήρα για τη μέτρηση της μερικής πίεσης διαδερμικά με σκοπό να ανιχνευθεί η υπερκαπνία και ο κυψελιδικός υποαερισμός.

στ. Θωρακική και κοιλιακή ζώνη επαγωγικής πληθυσμογραφίας για την ανίχνευση των κινήσεων θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος.

ζ. Αισθητήρα σφυγμικής οξυμετρίας.²⁸

Τα ηλεκτρικά σήματα από τους ανωτέρω αισθητήρες καταγράφονται με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και στη συνέχεια αναλύονται.

Η *αφύπνιση (arousal)* είναι παροδική διακοπή του ύπνου, με διάρκεια >3 sec και <10 sec. Ως *άπνοια* ορίζεται η ελάττωση του σήματος της ροής αέρα κατά τουλάχιστον 90% και με διάρκεια ίση ή μεγαλύτερη εκείνης δύο αναπνευστικών κύκλων. Διακρίνεται σε αποφρακτικού τύπου (obstructive apnea) η οποία οφείλεται σε πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και αναγνωρίζεται από την παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος καθώς και σε κεντρικού τύπου.²⁹ Σε αντίθεση με την αποφρακτική άπνοια, η άπνοια κεντρικού τύπου (central apnea) χαρακτηρίζεται από απουσία αναπνευστικής προσπάθειας, εξαιτίας απουσίας νευρικών ώσεων από το αναπνευστικό κέντρο προς τους αναπνευστικούς μύες κατά τον ύπνο, με αποτέλεσμα την απουσία ροής αέρα προς τους πνεύμονες. Αναγνωρίζεται επίσης και η μικτή άπνοια στην οποία συνυπάρχουν και οι δύο τύποι άπνοιας, χωρίς να παρεμβάλλεται φυσιολογική αναπνοή.

Όταν το πλάτος του σήματος της ροής ελαττώνεται κατά τουλάχιστον 30% για διάρκεια ίση ή μεγαλύτερη των δύο αναπνευστικών κύκλων και συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο κατά τουλάχιστον 3% ή από αφύπνιση τότε το επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως *υπόπνοια*.²⁸ Η υπόπνοια οφείλεται σε μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτικού τύπου υπόπνοια) και/ή ελάττωση της διέγερσης των αναπνευστικών μυών από το αναπνευστικό κέντρο (κεντρικού τύπου υπόπνοια). Η άπνοια και ιδίως η υπόπνοια είναι δυνατό να συνοδεύονται από υποαερισμό των κυψελίδων και συνεπώς υπερκαπνία.

Η βαρύτητα της αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο όταν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε πολυπνογραφία εκφράζεται από το Δείκτη Απνοιών-Υποπνοιών (ΔΑΥ-Αρπnea Hyporpnea Index - AHI), ο οποίος αντιστοιχεί στον αριθμό απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα πραγματικού ύπνου. Όταν ο ΔΑΥ λαμβάνει τιμές 1-5 επεισόδια/ώρα θεωρούμε ότι πρόκειται για ήπιο ΣΑΑΥ, ενώ όταν ο δείκτης υπερβαίνει τα 5 επεισόδια/ώρα το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται ως μέτριο έως σοβαρό.³⁰ Ενίοτε χρησιμοποιείται και ο δείκτης άπνοιας (Αρπnea Index - AI), που είναι ο αριθμός επεισοδίων άπνοιας/ώρα και όταν είναι άνω του 1 το εύρημα χαρακτηρίζεται παθολογικό. Εφόσον στο ΔΑΥ δεν περιλαμβάνονται οι κεντρικού τύπου άπνοιες, ο δείκτης περιγράφεται ως Δείκτης Αποφρακτικών Απνοιών-Υποπνοιών (obstructive AHI), ενώ όταν στο δείκτη απνοιών δεν περιλαμβάνονται οι κεντρικού τύπου άπνοιες τότε αυτός αναφέρεται ως Δείκτης Αποφρακτικών Απνοιών (obstructive apnea index).

5. Πρωτοπαθές Ροχαλητό-Σύνδρομο Αντίστασης Ανώτερου Αεραγωγού-Αποφρακτικός Υποαερισμός

Με τον όρο ροχαλητό, περιγράφεται ο εισπνευστικός, χαμηλής συχνότητας ήχος, ο οποίος παράγεται από δονήσεις της σταφυλής, της μαλθακής υπερώας και της γλώσσας όταν υπάρχει ενός βαθμού γειτνίασης των τοιχωμάτων του φαρυγγικού αεραγωγού (μερική απόφραξη). Όταν παρεμποδίζεται η κίνηση της μαλθακής υπερώας από την υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών ή τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις, ο ήχος είναι υψίσυχνος. Το ροχαλητό είναι το χαρακτηριστικότερο άμεσο σύμπτωμα της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Εφόσον δε συνοδεύεται από άπνοια, υπόπνοια, υποξαιμία, υπερκαπνία, ή αφυπνίσεις τότε περιγράφεται ως Πρωτοπαθές Ροχαλητό (Primary Snoring).^{9,31,32}

Το Σύνδρομο Αντίστασης Ανώτερου Αεραγωγού (Upper airway resistance syndrome) έχει περιγραφεί σε παιδιά και ενήλικες που εμφανίζουν ροχαλητό και υπνηλία στη διάρκεια της μέρας καθώς και εργώδη αναπνοή στον ύπνο.

Χαρακτηρίζεται από προοδευτικά αρνητικότερες ενδοθωρακικές πιέσεις στην εισπνοή που τελικά οδηγούν σε αφυπνίσεις (respiratory effort-related arousals) και διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου, χωρίς όμως άπνοια, υπόπνοια, υποξαιμία ή υπερκαπνία. Η διάγνωση γίνεται με τη βοήθεια μέτρησης της ενδοθωρακικής πίεσης μέσω οισοφαγικού καθετήρα. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα από το ΚΝΣ, όπως διαταραχές συμπεριφοράς, ενώ η θεραπεία είναι παρόμοια με αυτή του ΣΑΑΥ.^{32,33}

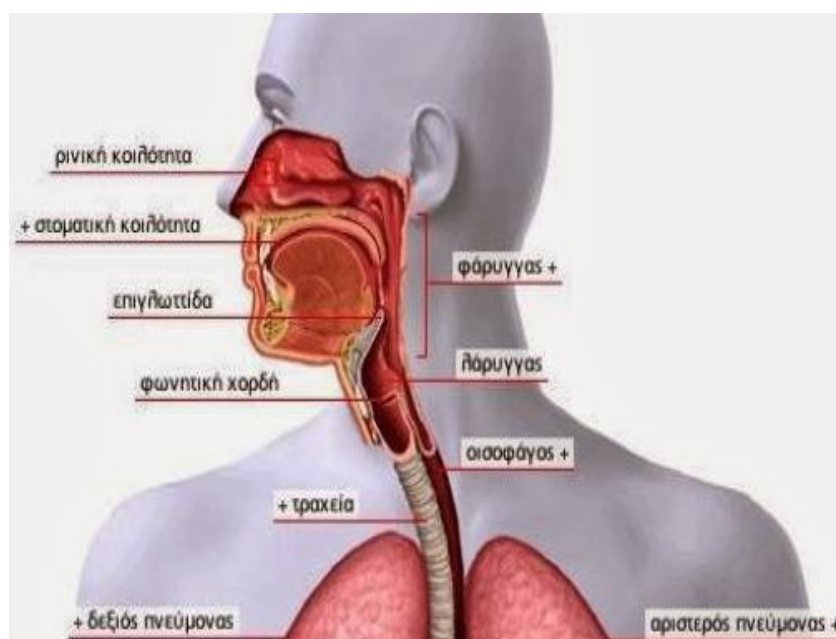
Ελάττωση κυψελιδικού αερισμού σε επίπεδο κάτω από το ελάχιστο απαιτούμενο για τη διατήρηση σε φυσιολογικά επίπεδα των μερικών πιέσεων CO₂ και O₂ στο αίμα οδηγεί σε υπερκαπνία. Στον κεντρικό υποαερισμό, ο ανεπαρκής αερισμός οφείλεται σε παθολογικό ερέθισμα από το ΚΝΣ προς τα νεύρα των αναπνευστικών μυών και σε νευρομυικές διαταραχές. Ο αποφρακτικός υποαερισμός οφείλεται σε μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού που οδηγεί σε ανεπαρκή αερισμό παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα ερεθίσματα του ΚΝΣ προς τους αναπνευστικούς μύες.²⁸ Στον αποφρακτικό υποαερισμό παρατηρείται αύξηση της PaCO₂ άνω των 50mmHg για χρόνο που υπερβαίνει το 25% της συνολικής διάρκειας του ύπνου ή άνω των 45 mmHg για χρονικό διάστημα που υπερβαίνει το 60% της συνολικής διάρκειας του ύπνου.

Κεφάλαιο 3

Ανατομία και Φυσιολογία του Αναπνευστικού Συστήματος

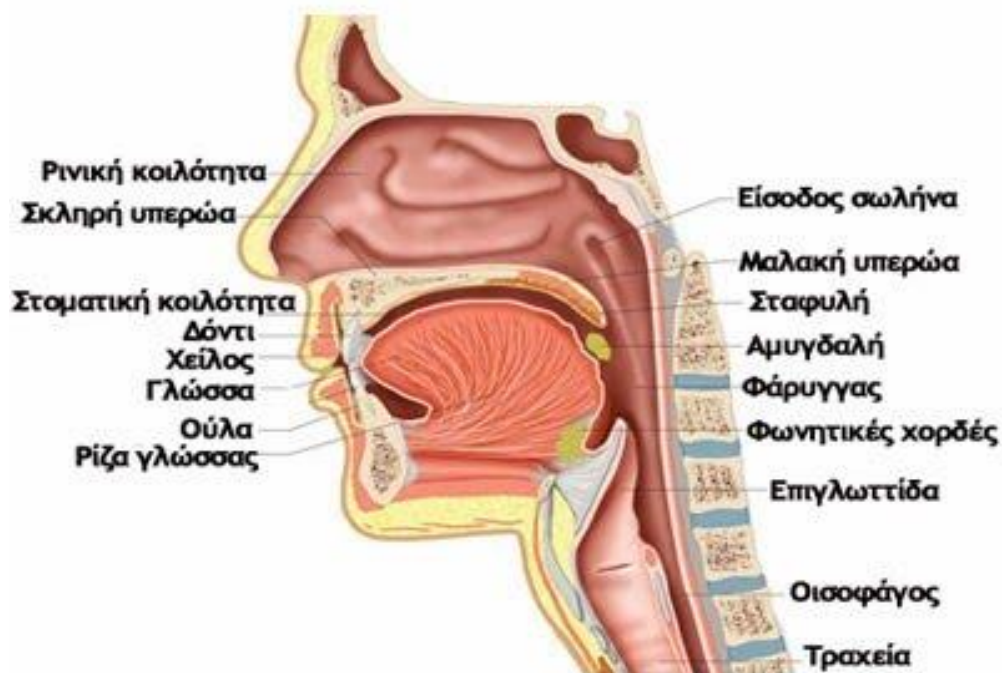
1. Ανατομία ανώτερου αεραγωγού

Η ρινική κοιλότητα, η στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας, ο λάρυγγας και το εξωθωρακικό τμήμα της τραχείας, αποτελούν τον ανώτερο αεραγωγό, που συντελούν στις λειτουργίες της αναπνοής, της κατάποσης και της ομιλίας (Εικόνα 1). Οι ανατομικές ιδιαιτερότητες που εμφανίζουν τα βρέφη όπως η μεγάλη γλώσσα και οι στενές ρινικές θαλάμους προδιαθέτουν τον ανώτερο αεραγωγό σε επεισόδια απόφραξης στον ύπνο.



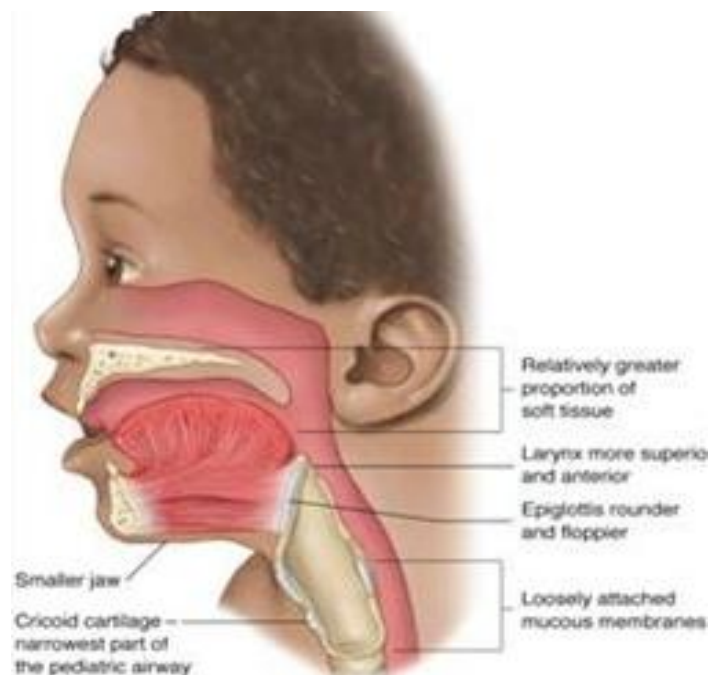
Εικόνα 1. Ανατομία ανώτερου αεραγωγού

Η ρινική κοιλότητα εντοπίζεται στην αρχή του αναπνευστικού συστήματος. Ο βλεννογόνος της περιλαμβάνει κύτταρα που παράγουν βλέννη. Η κοιλότητα αυτή διαχωρίζεται από το ρινικό διάφραγμα στην αριστερή και δεξιά ρινική θάλαμη. Δεξιά και αριστερά του ρινικού διαφράγματος, εντός των ρινικών θαλαμών υπάρχουν δυο οστέινοι σχηματισμοί που εκφύονται από το πλάγιο-κάτω ρινικό τοίχωμα, οι οποίοι καλύπτονται από βλεννογόνο (Εικόνα 2). Πρόκειται για τις κάτω ρινικές κόγχες. Η κάθε ρινική θάλαμη στο οπίσθιο τμήμα της, οδηγεί στο ρινοφάρυγγα όπου προβάλλει η φαρυγγική αμυγδαλή στο όριο μεταξύ άνω και οπισθίου φαρυγγικού τοιχώματος. Η υπερτροφία της φαρυγγικής αμυγδαλής οδηγεί στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις.



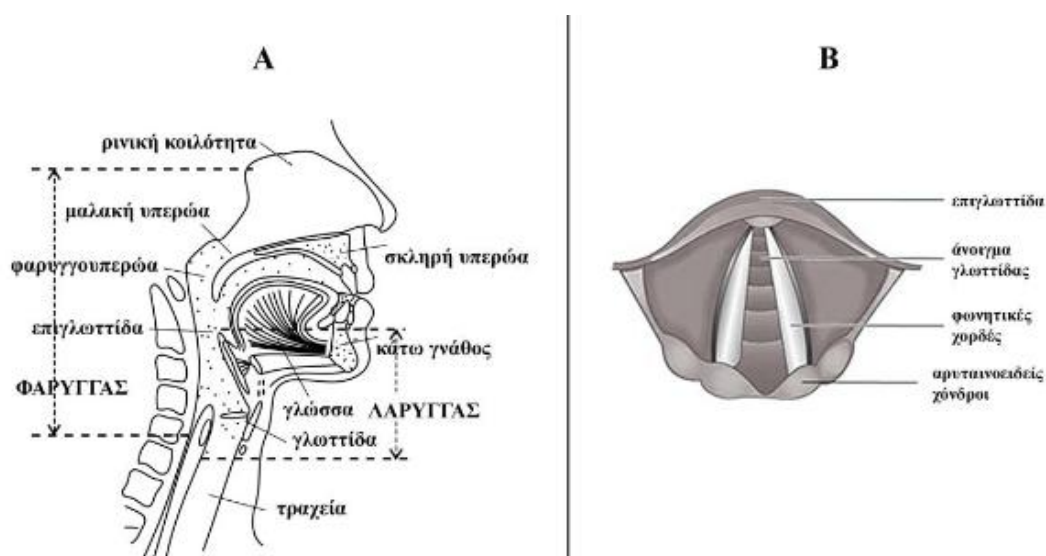
Εικόνα 2. Ανατομία φαρυγγικού αεραγωγού

Η στοματική κοιλότητα οριοθετείται εξωτερικά από τα χείλη, με κυριότερα ανατομικά στοιχεία την σκληρή και μαλακή υπερώα που στο οπίσθιο τμήμα της καταλήγει στη σταφυλή. Σε συνέχεια με τη στοματική κοιλότητα βρίσκεται ο *στοματοφάρυγγας (οροφάρυγγας)*, ο οποίος στο άνω τμήμα του αφορίζεται από τη μαλακή υπερώα και προς τα κάτω από το ελεύθερο χείλος της επιγλωττίδας που έχει σχήμα Ω εντοπιζόμενο στο ύψος των σπονδύλων A2-A3 στα παιδιά, ενώ στα βρέφη στο ύψος του A1 (Εικόνα 3). Στα πλάγια τοιχώματά του, ανευρίσκονται οι αμυγδαλικοί βόθροι που αφορίζονται από τις πρόσθιες και οπίσθιες αμυγδαλικές καμάρες και εντός αυτών εδράζονται οι παρίσθμιες αμυγδαλές. Ο *υποφάρυγγας* οριοθετείται από το ελεύθερο χείλος της επιγλωττίδας και φθάνει μέχρι το ύψος του κάτω χείλους του κρικοειδούς χόνδρου του λάρυγγα (επίπεδο A4-A6 στα παιδιά και A3-A4 στα βρέφη) (Εικόνα 3). Στα δύο πλάγια τοιχώματα και εκατέρωθεν του λάρυγγα σχηματίζεται ο απιοειδής βόθρος, μια βλεννογονική πτυχή στενότερη πάνω και ευρύτερη κάτω.³⁴



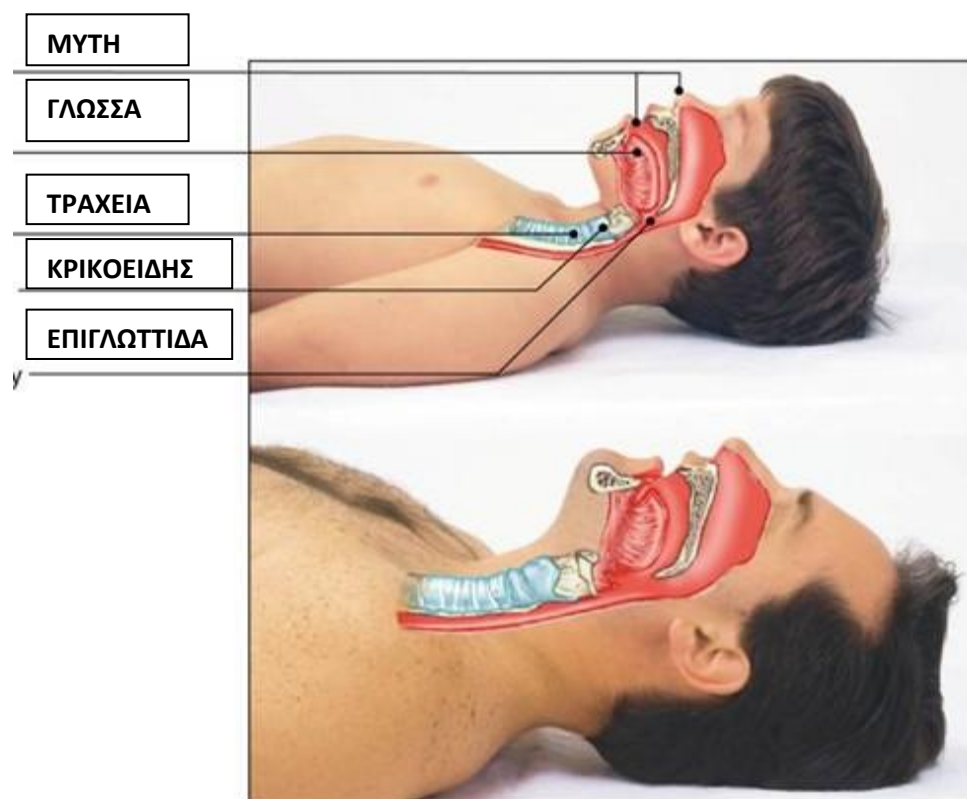
Εικόνα 3. Ανατομία στοματοφάρυγγα και υποφάρυγγα

Ο λάρυγγας βρίσκεται μπροστά από τον υποφάρυγγα και αποτελείται από τον κρικοειδή χόνδρο, τους αρυταινοειδείς χόνδρους, το θυροειδή χόνδρο και το λαρυγγικό τμήμα της επιγλωττίδας. Είναι το όργανο παραγωγής ήχου, καθώς φέρει τις φωνητικές χορδές που με τις κινήσεις και τις δονήσεις τους συντελούν στη φώνηση, αλλά λειτουργεί και σαν φραγμός για την προστασία των κατώτερων αεραγωγών και για τον έλεγχο της ροής του αέρα κατά την αναπνοή (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Λάρυγγας και φωνητικές χορδές

Ο αυλός του ανώτερου αεραγωγού αυξάνει σε μέγεθος κατά την παιδική ηλικία και παίρνει τις τελικές του διαστάσεις στη διάρκεια της εφηβείας (Εικόνα 5). Στα βρέφη ο κρικοειδής χόνδρος βρίσκεται στο ύψος των σπονδύλων A3-A4, ενώ η επιγλωττίδα προβάλλει προς τα πίσω σχηματίζοντας γωνία 45° με το οριζόντιο επίπεδο. Ο λάρυγγας στα πρώτα χρόνια της ζωής κατεβαίνει και έτσι στην ηλικία των 2 ετών ο κρικοειδής χόνδρος βρίσκεται στο ύψος του A5, ενώ σε ηλικία 5 ετών στο ύψος του A6. Η επιγλωττίδα αποκτά μια πιο επίπεδη κατεύθυνση και το μέγεθος της γλώσσας μειώνεται. Από την ηλικία των 4-5 ετών η φαρυγγική αμυγδαλή καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του ρινοφάρυγγα, ενώ μειώνεται σημαντικά στα 12 έτη, γεγονός που σχετίζεται με την ελάττωση των $CD4^{+}/CD57^{+}$ λεμφοκυττάρων.³⁴



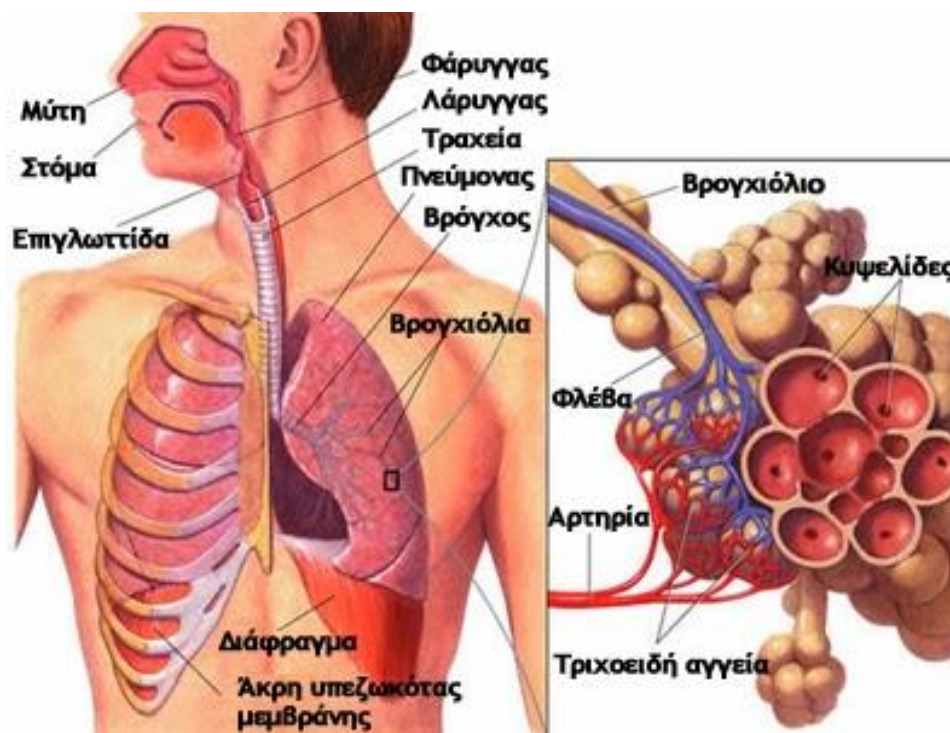
Εικόνα 5. Μεταβολή του εύρους του ανώτερου αεραγωγού με την ηλικία

2. Ανατομία κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Η τραχεία είναι ένας κυλινδρικός σωλήνας που αποτελείται από 16-20 χόνδρινα ημικρίκια και από συνδετικό ιστό και είναι η προέκταση του λάρυγγα. Διακλαδίζεται σε δυο κύριους στελεχιαίους βρόγχους στο ύψος του σπονδύλου Θ5, οι οποίοι εντός των πνευμόνων διαιρούνται σε τμηματικούς και υποτμηματικούς

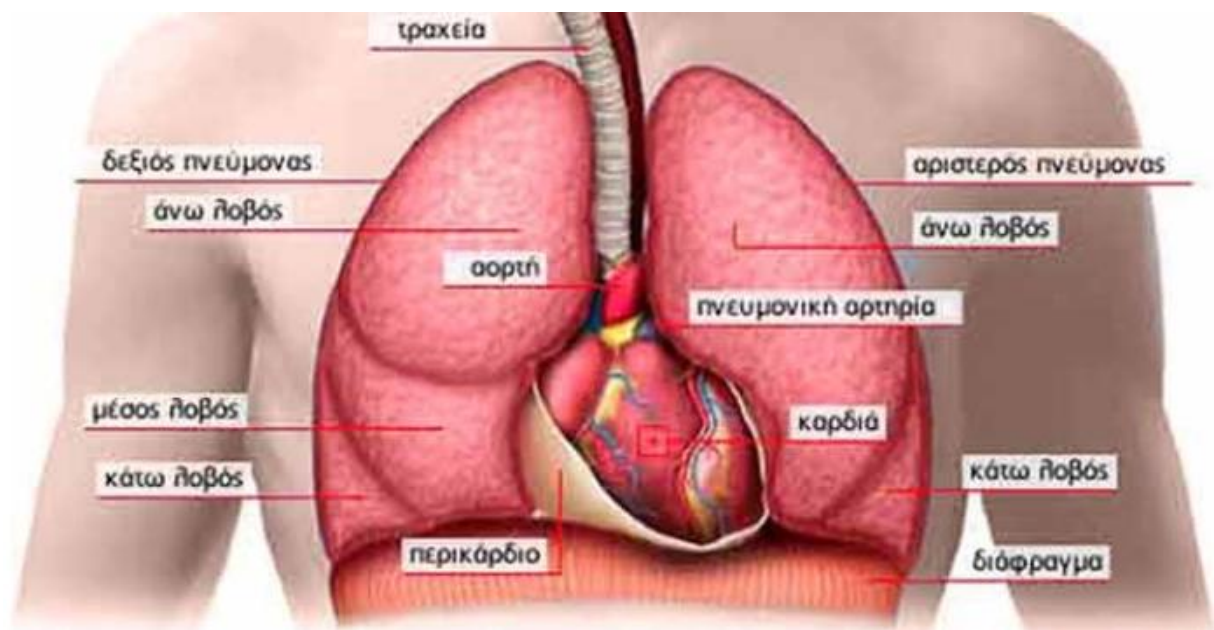
βρόγχους και τέλος στα βρογχιόλια τα οποία καταλήγουν στις κυψελίδες, εντός των οποίων πραγματοποιείται η ανταλλαγή των αναπνευστικών αερίων (Εικόνα 6).

Οι κυψελίδες αποτελούν βασικές λειτουργικές μονάδες των πνευμόνων, αποτελούμενες από λεπτή μεμβράνη κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων η οποία είναι διαπερατή από το O_2 και το CO_2 και η οποία έρχεται σε επαφή με ένα πλούσιο δίκτυο λεπτών τριχοειδών αγγείων. Τα κυψελιδικά τριχοειδή σχηματίζονται από τη συμβολή των απολήξεων της πνευμονικής αρτηρίας με τους κλάδους των πνευμονικών φλεβών. Η πνευμονική αρτηρία εκφύεται από την αριστερή κοιλία και μεταφέρει αίμα με χαμηλή μερική πίεση O_2 και υψηλή μερική πίεση CO_2 . Οι πνευμονικές φλέβες (2 από το δεξιό πνεύμονα και 2 από τον αριστερό) καταλήγουν στον αριστερό κόλπο και αποχετεύουν αίμα οξυγονωμένο.



Εικόνα 6. Τραχεία και βρογχικό δένδρο

Οι δύο πνεύμονες πνεύμονες, δεξιός και αριστερός, βρίσκονται στο θωρακικό κλωβό και περιβάλλονται από τον υπεζωκότα. Ο υπεζωκότας εμφανίζει δυο πέταλα που βρίσκονται σε στενή επαφή μεταξύ τους, το σπλαγχνικό που περιβάλλει κάθε πνεύμονα και το τοιχωματικό το οποίο καλύπτει εσωτερικά το θωρακικό τοίχωμα. Ο δεξιός πνεύμονας έχει τρεις λοβούς και ο αριστερός δύο. ³⁵



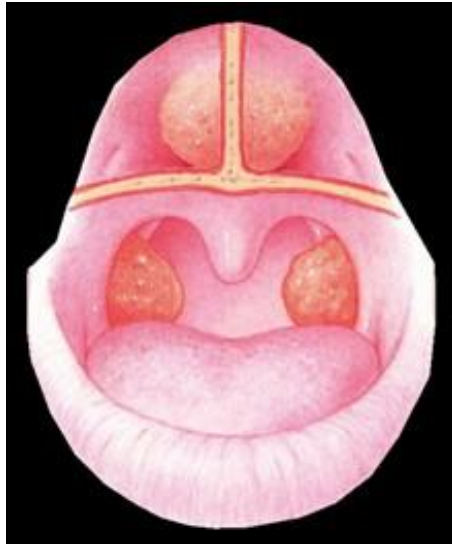
Εικόνα 7. Ανατομία κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Κεφάλαιο 4

Παθοφυσιολογία και Προδιαθεσικοί Παράγοντες Αποφρακτικής Διαταραχής της Αναπνοής στον Ύπνο.

1. Παθοφυσιολογία της Αποφρακτικής Διαταραχής στον Ύπνο κατά την παιδική ηλικία

Η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο οφείλεται σε συνδυασμό ανατομικών και νευρομυικών παραγόντων. Τα παιδιά και τα βρέφη με ΣΑΑΥ έχουν μικρότερη διατομή φαρυγγικού αεραγωγού συγκριτικά με τα φυσιολογικά παιδιά. Ο αεραγωγός έχει συχνά μικρότερη διάμετρο στην περιοχή της αλληλοεπικάλυψης των αδενοειδών εκβλαστήσεων με τις παρίσθμιες και τη γλωσσική αμυγδαλή και ιδιαίτερα στα άνω 2/3 του φαρυγγικού αεραγωγού.^{36,37}

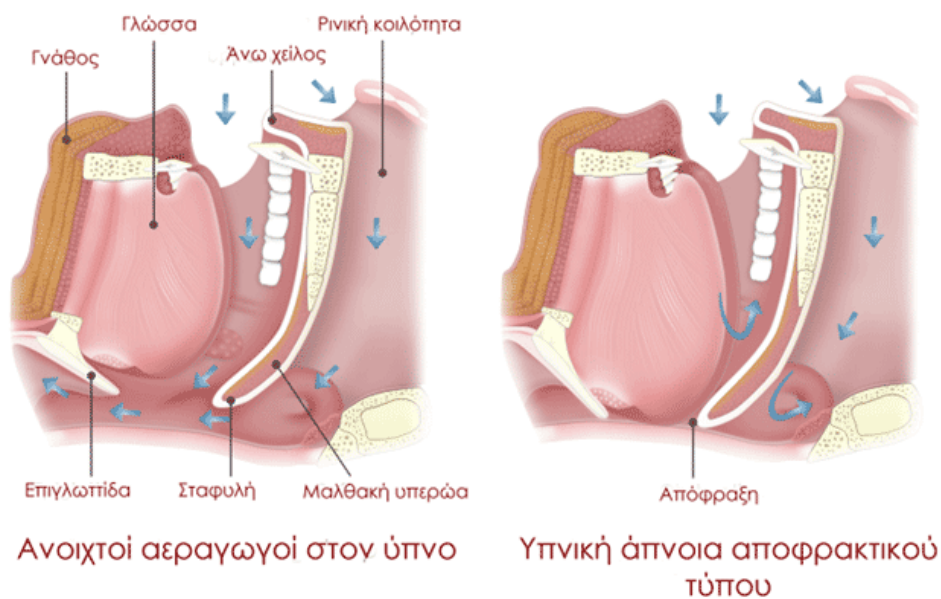


Εικόνα 1. Αδενοειδείς εκβλαστήσεις και υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν συνήθως δυσανάλογη αύξηση μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των παρίσθμιων αμυγδαλών σε σχέση με το διαθέσιμο όγκο του φαρυγγικού αεραγωγού, που όμως δεν είναι ανάλογη της βαρύτητας του συνδρόμου. Δηλαδή, παιδιά με υψηλό ΔΑΥ είναι πιθανόν να έχουν μικρή υπερτροφία των παρίσθμιων και της φαρυγγικής αμυγδαλής και αντίστροφα. Το ΣΑΑΥ βελτιώνεται σημαντικά μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή, όμως ένα υπολογίσιμο ποσοστό αυτών εμφανίζει υπολειμματικό ΣΑΑΥ μετεγχειρητικά, γεγονός που επιβεβαιώνει τη συμμετοχή κι άλλων παραγόντων στην παθογένεια του συνδρόμου.^{38,39}

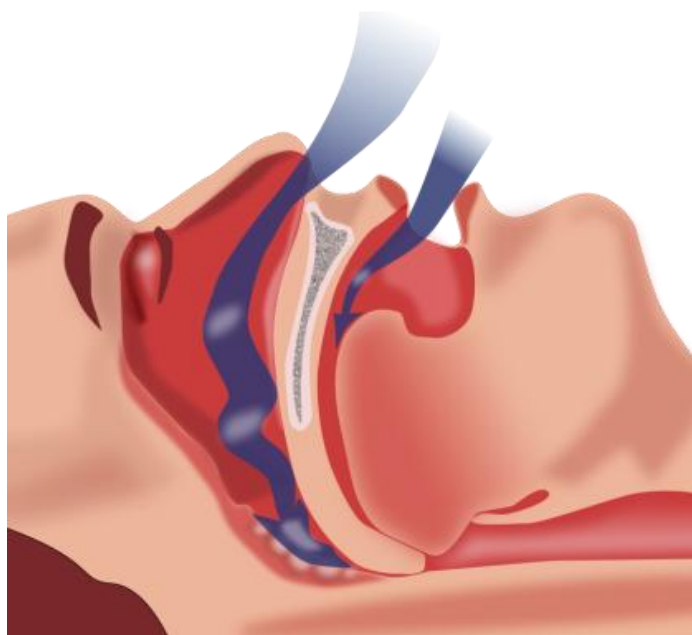
Άλλος παθογενετικός παράγοντας του ΣΑΑΥ είναι η παχυσαρκία η οποία σε επιδημιολογικές μελέτες βρέθηκε ότι αυξάνει τη συχνότητα του συνδρόμου, πιθανότατα επειδή η εναπόθεση λίπους στους μαλακούς ιστούς του φάρυγγα οδηγεί σε μείωση της διαμέτρου του αεραγωγού.²¹ Η συμμετοχή επιπλέον ανατομικών παραγόντων εκτός από την υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού φαίνεται από τη υψηλή συχνότητα του συνδρόμου σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες (Pierre Robin syndrome, Apert syndrome, Crouzon syndrome, Down syndrome) καθώς και σε ασθενείς με αχονδροπλασία ή βλεννοπολυσακχαρίδωση.

Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ κατά τη φάση της εισπνοής, τα τοιχώματα του φάρυγγα συμπλησιάζουν (αποφρακτική υπόπνοια) ή συμπίπτουν (αποφρακτική άπνοια) λόγω της εξαιρετικά αρνητικής ενδοφαρυγγικής πίεσης που παράγεται από το διάφραγμα και τους έξω μεσοπλεύριους μύες εξαιτίας αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού (Εικόνα 2).⁴⁰⁻⁴² Τούτο είναι απαραίτητο προκειμένου να διατηρηθεί φυσιολογική ροή αέρα και κυψελιδικός αερισμός παρά την αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Κατά την εγρήγορση αυτή η τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του φάρυγγα, αντirroπείται από την αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου και τη σύσπαση των διατεινόντων το φάρυγγα μυών των οποίων η δραστηριότητα ελαττώνεται στη διάρκεια του ύπνου. Επαρκής κυψελιδικός αερισμός εξασφαλίζεται με τη συγχρονισμένη σύσπαση των διατεινόντων μυών του φάρυγγα, που αντirroπούν την δράση των εισπνευστικών μυών οι οποίοι παράγουν την αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση.



Εικόνα 2. Ανώτερος αεραγωγός στη διάρκεια του ύπνου σε φυσιολογικό παιδί (αριστερά) και σε ασθενή με αποφρακτική άπνοια στη διάρκεια του ύπνου (δεξιά).

Η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου συνοδεύεται συχνά από υποξαιμία αλλά και υπερκαπνία, αφού ελαττώνεται ο κυψελιδικός αερισμός. Η αναπνευστική προσπάθεια αυξάνεται ενώ είναι δυνατόν να συμβεί αφύπνιση του ασθενούς ώστε να εξασφαλιστεί και πάλι η βατότητα του αεραγωγού. Ο κύκλος αυτός απόφραξης-υποξαιμίας-αφύπνισης επαναλαμβάνεται αρκετές φορές κατά τη διάρκεια του ύπνου, οδηγώντας σε κατακερματισμό του.⁴³ Το βασικό ερέθισμα των αφυπνίσεων είναι η μηχανική διέγερση υποδοχέων των πνευμόνων και τασεουποδοχέων του θωρακικού τοιχώματος, λόγω της αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας.



***Εικόνα 3.** Μηχανισμός στοματικής αναπνοής στα παιδιά με υπνική άπνοια*

Στα παιδιά τα αποφρακτικά φαινόμενα και οι αφυπνίσεις συμβαίνουν κυρίως στη φάση του ύπνου REM αλλά και στο non-REM ύπνο, ενώ στους ενήλικες

παρατηρούνται κυρίως στη φάση του ύπνου non-REM. Τα φυσιολογικά παιδιά έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης από τους ενήλικες. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν ακόμη υψηλότερο ουδό συγκριτικά με τα φυσιολογικά, ως απάντηση στο αυξημένο εισπνευστικό φορτίο και ο ουδός αυτός αυξάνει ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.^{44,45} Στα παιδιά δεν είναι συχνές οι φλοιώδεις αφυπνίσεις οι οποίες είναι δυνατόν να καταγραφούν στο ΗΕΓ, αλλά οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις που συνοδεύονται από σωματικές κινήσεις και διαταραχές του αυτόνομου συστήματος. Οι αφυπνίσεις αυτές πιθανόν σχετίζονται με την αυξημένη αρτηριακή πίεση η οποία ανιχνεύεται σε παιδιά με ΣΑΑΥ.⁴⁶⁻⁴⁸

Στο ΣΑΑΥ τα ερεθίσματα του ΚΝΣ προς τους αναπνευστικούς μύες (διάφραγμα, μεσοπλεύριοι μύες και μύες του κοιλιακού τοιχώματος) είναι φυσιολογικά. Όμως, ο κεντρικός έλεγχος της νευρομυικής λειτουργίας του ανώτερου αεραγωγού είναι παθολογικός και επηρεάζει τους μύες που διατείνουν το φάρυγγα (π. χ. γενειογλωσσικός). Μειωμένη τάση των μυών αυτών οδηγεί σε σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγικού αεραγωγού. Αντιθέτως ενεργοποίηση των μυών του ανώτερου αεραγωγού (π. χ. υπερκαπνία), μειώνει την τάση σύμπτωσης των φάρυγγικών τοιχωμάτων.^{49,50} Επομένως η τάση των τοιχωμάτων του φάρυγγα να συμπιέτουν είναι αντιστρόφως ανάλογη της δραστηριότητας των μυών που διατείνουν τον ανώτερο αεραγωγό.⁵¹⁻⁵³

Η ΗΜΓ δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός έχει μελετηθεί σε παιδιά και βρέφη. Είναι αυξημένη κατά την εγρήγορση σε παιδιά και βρέφη με ΣΑΑΥ, γεγονός που ερμηνεύεται ως αντιρροπιστικός μηχανισμός έναντι του αποφραγμένου αεραγωγού. Στη διάρκεια του ύπνου η προσοδευτική εξασθένηση της δράσης του γενειογλωσσικού μυός στα παιδιά με ΣΑΑΥ συνοδεύεται από μείωση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού.

2. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο.

α. Υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού: Η υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών έχει συσχετιστεί με ΣΑΑΥ.⁵⁴ Το μέγεθος του φαρυγγικού λεμφικού ιστού είναι μικρό στη γέννηση και αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 6-7 ετών και κατόπιν συρρικνώνεται.⁵⁵ Αντίθετα σε παιδιά με ΣΑΑΥ η ανάπτυξη του είναι ιδιαίτερα μεγάλη και ο ιστός δεν υποστρέφει.³⁷

β. Κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες: Παιδιά με ανώμαλη σύγκλειση των δοντιών έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΑΥ συγκριτικά με παιδιά χωρίς διαταραχές στη σύγκλειση. Η παρουσία ΣΑΑΥ επηρεάζεται από τη θέση της κάτω γνάθου, το ύψος του προσώπου και τη θέση του υοειδούς οστού.⁵⁶ Παιδιά με υποπλασία μέσου προσώπου έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.^{57,58} Ανάμεσα στις κρανιοπροσωπικές διαταραχές που σχετίζονται με απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού περιλαμβάνονται τα ακόλουθα σύνδρομα: Crouzon, Apert, Down, Goldenhar, Pierre Robin, Cornelia de Lange, Teacher-Collins. Το 50% ατόμων με σύνδρομο Apert, Crouzon, Pfeiffer εμφανίζουν αποφρακτικού τύπου άπνοια στον ύπνο λόγω υποπλασίας του μέσου προσώπου.⁵⁹ Στο σύνδρομο Down παρατηρείται γενικευμένη υποτονία η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση απνοιών-υποπνοιών.⁶⁰ Επίσης τα παιδιά με σύνδρομο Down έχουν υποπλασία του μέσου προσώπου, θολωτή υπερώα, μεγάλη γλώσσα, ελαττωμένο φαρυγγικό τόνο και υπερτροφία παρίσθμιων και φαρυγγικής αμυγδαλής σε συνδυασμό με μικρό εύρος φάρυγγα και παχυσαρκία. Στο σύνδρομο Pierre – Robin λόγω σοβαρής μικρογναθίας η γλώσσα προπίπτει προς το φάρυγγα ή παγιδεύεται στο συνυπάρχον λυκόστομα στην ύπτια θέση τόσο κατά την αναπνοή όσο και κατά την κατάποση.⁶¹

γ. Παχυσαρκία: Στα παχύσαρκα παιδιά ο φαρυγγικός αυλός είναι ιδιαίτερα στενός λόγω συσσώρευσης λίπους στον τράχηλο και ελάττωσης της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας των πνευμόνων. Η ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος μειώνεται και οι ελαστικές δυνάμεις των πνευμόνων και του θωρακικού κλωβού ισορροπούν σε χαμηλότερους όγκους. Η διαλείπουσα υποξαιμία λόγω του ΣΑΑΥ ευνοεί την αύξηση των επιπέδων λεπτίνης, ορμόνης που στα παχύσαρκα

άτομα εμφανίζεται σε υψηλά επίπεδα και παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιδείνωση της άπνοιας ύπνου, λόγω δράσης της ορμόνης στο μεταβολισμό και το αναπνευστικό κέντρο.^{62,63}

δ. Κληρονομικότητα: Πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση από οικογενειακές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί. Οι Buxbaum και συν. στις ΗΠΑ, μελέτησαν 177 οικογένειες Καυκάσιας φυλής και 125 Αφροαμερικανικής και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει γενετική συσχέτιση με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών (ΔΑΥ).⁶⁴ Οι Redline και συν. αναφέρουν διπλάσιο επιπολασμό του ΣΑΑΥ σε παιδιά με α' βαθμού συγγενείς οι οποίοι έχουν διαγνωσθεί με υπνική άπνοια σε σύγκριση με παιδιά χωρίς ανάλογο οικογενειακό ιστορικό.⁶⁵ Οι Kaditis και συν. σε 3680 παιδιά στην Ελλάδα διαπίστωσαν αυξημένο ποσοστό ροχαλητού σε εκείνα των οποίων οι γονείς ή τα αδέρφια τους, παρουσίαζαν ροχαλητό.⁶⁶

ε. Φυλή και φύλο: Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι το αρρεν φύλο έχει αυξημένη επίπτωση διαταραχών αναπνοής στον ύπνο.⁶⁷ Στα παιδιά δεν υπάρχει ομοφωνία γι' αυτή την παραδοχή.²¹ Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι το ποσοστό εμφάνισης του συνδρόμου στα δυο φύλα στα παιδιά είναι το ίδιο. Σε ότι αφορά τη φυλή και την εθνικότητα, τα παιδιά Αφροαμερικανικής προέλευσης φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο. Στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι τα παιδιά ηλικίας 8-11 ετών με αφροαμερικανική καταγωγή έχουν 4-6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΑΑΥ έναντι αυτών με Καυκάσια καταγωγή.¹ Τον ίδιο κίνδυνο έχει αναφερθεί ότι έχουν και τα παιδιά Ασιατικής καταγωγής, λόγω ιδιαίτερων κρανιοπροσωπικών χαρακτηριστικών. Τα παιδιά της λευκής φυλής εμφανίζουν κρανιακό δείκτη μικρότερο και μήκος προσώπου μεγαλύτερο σε σχέση με αυτά των παιδιών Αφροαμερικανικής καταγωγής.¹⁶

στ. Προγεννητικές και περιγεννητικές συνθήκες: Μια από τις συχνότερες επιπλοκές της προωρότητας είναι η ανατομική και λειτουργική ανωριμότητα των πνευμόνων, με αποτέλεσμα τα πρόωρα βρέφη να εμφανίζουν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, λόγω ανεπαρκούς σύνθεσης επιφανειοδραστικού παράγοντα και συχνά να αναπτύσσουν ως επιπλοκή βρογχοπνευμονική δυσπλασία.⁶⁸ Για λόγους που δεν

έχουν διευκρινισθεί σε βρέφη με μικρές ηλικίες κύησης παρατηρούνται συχνότερα άπνοιες, κεντρικού ή μικτού τύπου.⁶⁹ Τον ρόλο της προωρότητας στην εμφάνιση ΣΑΑΥ επισημαίνουν και οι Montgomery-Downs και συν. σε δείγμα 173 βρεφών.⁷⁰ Σύμφωνα με τους Raavonen και συν. το μητρικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών αναπνοής στον ύπνο.⁷¹

η. Ατοπία: Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα και η φλεγμονή ηωσινοφιλικού και λεμφοκυτταρικού τύπου στο βρογχικό βλεννογόνο χαρακτηρίζουν το άσθμα. Τόσο η υπνική άπνοια όσο και το άσθμα αποτελούν φλεγμονώδεις διεργασίες στο βλεννογόνο των αεραγωγών και επομένως είναι λογικό η μια να ευνοεί την εμφάνιση της άλλης.⁷² Παιδιά με διαγνωσμένες 3 ατοπικές νόσους (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και ατοπική δερματίτιδα) εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο παρουσίας καθ'έξιν ροχαλητού.²⁴

Το άσθμα, του οποίου τα συμπτώματα επιδεινώνονται κατά τη νύκτα, αλλά και η αλλεργική ρινίτιδα οδηγούν σε διαταραχή του ύπνου λόγω συχνών αφυπνίσεων. Τη συσχέτιση του άσθματος και των λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών επιβεβαιώνουν και οι Redline και συν. σε συγκεκριμένη μελέτη.²¹

Κεφάλαιο 5

Κλινική Εικόνα και Διάγνωση Αποφρακτικής Διαταραχής της Αναπνοής στον Ύπνο.

1. Κλινικές Εκδηλώσεις αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο.

Έχουν περιγραφεί δύο διαφορετικοί φαινότυποι αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία, ανάλογα με τα συμπτώματα, τις επιπλοκές και τους προδιαθεσικούς παράγοντες (Dayyat και συν.).⁷³

Τύπος I: Υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων χωρίς να συνυπάρχει παχυσαρκία.

Τύπος II: Η παχυσαρκία είναι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας, χωρίς σημαντικού βαθμού υπερτροφία της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών.

Οι κλινικές εκδηλώσεις στα παιδιά και τα βρέφη με αποφρακτικού τύπου διαταραχή στον ύπνο περιγράφονται κυρίως από το οικογενειακό περιβάλλον τους και αφορούν ημερήσια και νυχτερινά συμπτώματα καθώς και σχετιζόμενη νοσηρότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα, το μεταβολισμό και τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.

α) Ημερήσια Συμπτώματα: Η στοματική αναπνοή εμφανίζεται στο 95% περίπου παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο συνοδευόμενη από αυξημένη κόπωση και ημερήσια υπνηλία.¹⁸ Η στοματική αναπνοή βελτιώνεται συνήθως μετά από αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή και θεραπεία τυχόν συνυπάρχουσας χρόνιας ρινίτιδας.^{25,74-77} Η ημερήσια υπνηλία και η κόπωση οφείλονται εν μέρει στον κατακερματισμό του ύπνου και συνήθως βελτιώνονται μετεγχειρητικά.⁷⁸⁻⁸¹ Στα παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής τύπου II τα ημερήσια συμπτώματα είναι συχνότερα.

β) Νυχτερινά Συμπτώματα: Συνήθως αναφέρονται από τους γονείς και αφορούν ροχαλητό, εργώδη αναπνοή, ανήσυχο ύπνο και άπνοιες.⁷⁵ Το ροχαλητό μπορεί να είναι συνεχές όταν συνοδεύει παρατεταμένο υποαερισμό αποφρακτικού τύπου χωρίς άπνοιες, αλλά και διαλείπον με διαστήματα σιγής (άπνοιες) μετά από τα οποία ακολουθεί βαθύς αναστεναγμός. Η ένταση και η συχνότητα δεν είναι δυνατό να διαχωρίσουν το πρωτοπαθές ροχαλητό από το ροχαλητό του ΣΑΑΥ.

Φυσιολογικά το θωρακικό τοίχωμα και η κοιλιακή χώρα μετακινούνται προς τα έξω κατά την εισπνοή. Σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού όμως ο θώρακας μπορεί να κινείται προς τα έσω λόγω της εξαιρετικής αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης η οποία παράγεται από το διάφραγμα κατά την προσπάθεια να υπερκερασθεί το κώλυμα στον αεραγωγό. Κατά τη διάρκεια του ύπνου τα παιδιά και τα βρέφη με ΣΑΑΥ εμφανίζουν εφιδρώσεις, πιθανώς λόγω εργώδους αναπνοής.⁸² Επίσης αναφέρεται και ξηροστομία λόγω υπερτροφίας αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων. Επιπλέον περιγράφεται και ανήσυχος ύπνος με επαναλαμβανόμενες κινήσεις του σώματος και αφυπνίσεις στη διάρκειά του.^{20,83,84} Τα παιδιά με ΣΑΑΥ συνήθως κοιμούνται με τον αυχένα σε υπερέκταση, τα γόνατα

κοντά στο θώρακα και έχουν αυξημένο επιπολασμό τριγμού των οδόντων και παραϋπνιών (υπνοβασία-παραμιλητό).^{85,86}

2. Νοσηρότητα σχετιζόμενη με την αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Τα παιδιά με διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο εμφανίζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με το γενικό πληθυσμό καθώς και υψηλό κόστος φροντίδας υγείας. Οι συνήθεις επιπτώσεις των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο στην υγεία βρεφών και παιδιών περιλαμβάνουν:

Μαθησιακές Δυσκολίες - Διαταραχές της συμπεριφοράς: Διαταραχές στη γνωσιακή λειτουργία αλλά και συμπεριφορά, όπως διάσπαση προσοχής και υπερκινητικότητα περιγράφονται συχνά.⁸⁷⁻⁹⁰ Οι επιδόσεις των παιδιών που σχετίζονται με τη μνήμη είναι χαμηλότερες σε παιδιά με ΣΑΑΥ έναντι παιδιών που δεν εμφανίζουν τη διαταραχή.⁹¹⁻⁹³

Ανεπαρκής σωματική αύξηση και παχυσαρκία: Στα παιδιά με ΣΑΑΥ στον ύπνο παρατηρείται μειωμένος ρυθμός σωματικής αύξησης. Έχει παρατηρηθεί από μελέτες ότι παιδιά με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα της IGFBP-3, μιας πρωτεΐνης που συμβάλει στη σωματική αύξηση και του insulin growth factor-1 (IGF1).^{82,94} Μολονότι το ανεπαρκές σωματικό βάρος αποτελεί νοσηρότητα σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ, η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου για ΣΑΑΥ.⁹⁵

Ημερήσια Υπνηλία: Η ημερήσια υπνηλία πιθανόν σχετίζεται με τις συχνές αφυπνίσεις και τη διαλείπουσα νυκτερινή υποξαιμία.⁹⁶⁻⁹⁸ Στα παιδιά ο επιπολασμός ημερήσιας υπνηλίας είναι μικρότερος σε σχέση με τους ενήλικες λόγω διαφορετικού παθοφυσιολογικού μηχανισμού.^{99,100} Η αρχιτεκτονική του ύπνου στα παιδιά διαταράσσεται λιγότερο και ενδεχομένως για το λόγο αυτό εμφανίζουν χαμηλότερη συχνότητα ημερήσιας υπνηλίας.¹⁰¹

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και διαταραχές του μεταβολισμού: Η υποξαιμία και η υπερκαπνία που συνοδεύουν τα επεισόδια απνοιών-υποπνοιών ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ενοχοποιούνται για μεταβολές της αρτηριακής πίεσης.¹⁰² Συγκεκριμένα με το τέλος του απνοϊκού επεισοδίου, η αρτηριακή πίεση αυξάνεται.¹⁰³ Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο σχετίζονται με συστηματική φλεγμονή (αύξηση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης-CRP) πιθανόν εξαιτίας διαλείπουσας υποξαιμίας και αφυπνίσεων. Η CRP στους ενήλικες θεωρείται προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου.^{104,105} Στα παχύσαρκα παιδιά η υπνική άπνοια συνοδεύεται από αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.¹⁰⁶

Νυκτερινή ενούρηση: Αποτελεί συχνή νοσηρότητα σε παιδιά που πάσχουν από αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο και εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Πιθανολογείται ότι οφείλεται αφενός μεν στην υπέρμετρη παραγωγή ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου (αυξημένη έκκριση νατριοδιουρητηρικού πεπτιδίου), αφετέρου δε στον αυξημένο ουδό αφύπνισης και την αύξηση της πίεσης εντός της ουροδόχου κύστης λόγω του αυξημένου έργου αναπνοής.¹¹¹ Το φαινόμενο είναι συχνότερο στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια, ενώ η συχνότητά του μειώνεται σημαντικά μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή.¹¹²

3. Διάγνωση της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο .

Το ΣΑΑΥ ακολουθεί δυο πρότυπα: το πρότυπο της παρατεινόμενης μερικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και εκείνο της διαλείπουσας πλήρους απόφραξης (αποφρακτική άπνοια).

- i. Παρατεινόμενη μερική απόφραξη: συνοδεύεται από παρατεινόμενο ροχαλητό, κορεσμό αιμοσφαιρίνης χωρίς διακυμάνσεις και λίγες αφυπνίσεις
- ii. Αποφρακτική άπνοια: επανειλημμένα επεισόδια πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, αφυπνίσεις και επεισόδια αποκορεσμού αιμοσφαιρίνης

Η διαγνωστική προσέγγιση των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο βασίζεται:

- α) Στα συμπτώματα που αναφέρουν οι γονείς π.χ. ροχαλητό, μαθησιακές δυσκολίες (ιστορικό)^{113,114}
- β) Στην κλινική εξέταση (μέτρηση σωματικού βάρους, έλεγχος μεγέθους αμυγδαλών και χαρακτηριστικών προσωπικού κρανίου, παρουσία υποτονίας)^{27,115-117}
- γ) Στα αποτελέσματα απεικονιστικών εξετάσεων (α/α ή μαγνητική τομογραφία σπλαγχνικού κρανίου)
- δ) Στα αποτελέσματα πολυπνογραφίας ή εναλλακτικά¹¹⁸
- ε) Στην παλμική οξυμετρία κατά τον ύπνο^{119,120}

Πολλές φορές οι γονείς υποεκτιμούν τα συμπτώματα των παιδιών τους. Για το λόγο το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται ερωτηματολόγια με προτυποποιημένες ερωτήσεις που αφορούν τα συμπτώματα στη διάρκεια της νύκτας, τη συμπεριφορά των παιδιών κατά τη διάρκεια της ημέρας, την παρουσία ημερήσιας υπνηλίας, υπερκινητικότητας ή μαθησιακών δυσκολιών.^{113,121}

Κατά την κλινική εξέταση αναζητούνται η υπερτροφία των παρίσθμιων αμυγδαλών και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις, η παρουσία ρινικής απόφραξης, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η ανεπαρκής πρόσληψη βάρους ή η παχυσαρκία.¹¹⁷ Για την εκτίμηση του μεγέθους του στοματοφάρυγγα χρησιμοποιείται η κλίμακα Mallampati (1 έως 4) (Εικόνα 1).

Βαθμός 1: πλήρως ορατές αμυγδαλές, σταφυλή και μαλθακή υπερώα.

Βαθμός 2: ορατές σκληρή και μαλθακή υπερώα, άνω πόλος αμυγδαλών και σταφυλή.

Βαθμός 3: ορατές σκληρή και μαλθακή υπερώα.

Βαθμός 4: ορατή μόνο η σκληρή υπερώα.



Εικόνα 1. Κλίμακα Mallampati

Εξετάζονται επίσης οι εγκεφαλικές συζυγίες, η μυϊκή ισχύς καθώς και η ψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού. Παιδιά με νευρομυϊκές παθήσεις έχουν προδιάθεση για αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Για την εκτίμηση του εύρους του αεραγωγού, εκτός της κλίμακας Mallampati, χρησιμοποιείται η πλάγια α/α κρανίου. Πρόκειται για λήψη με την κεφαλή σε ελαφρά έκταση και κλειστό στόμα με την οποία εκτιμάται το μέγεθος των αδενοειδών σε σχέση με το μέγεθος του ανώτερου αεραγωγού (Εικόνα 2). Οι δείκτες που αξιολογούνται είναι ο αδενοειδο/ρινοφαρυγγικός δείκτης και ο αμυγδαλο/φαρυγγικός δείκτης. Ο πρώτος είναι χρήσιμος για την εκτίμηση της βατότητας του ρινοφαρυγγικού αεραγωγού, ενώ φαίνεται ότι σχετίζεται και με τη συχνότητα αποκορεσμών της οξυαιμοσφαιρίνης καθώς και την διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων. Ο δεύτερος χρησιμοποιείται συχνά ως μέτρο της υπερτροφίας των αμυγδαλών. Σπάνια χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία για την αξιολόγηση του ανώτερου αεραγωγού.¹²²⁻¹²⁴



Εικόνα 2. Πλάγια ακτινογραφία κρανίου για την εκτίμηση του εύρους του φαρυγγικού αεραγωγού

Η πολυπνογραφική μελέτη είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ (βλ. Κεφάλαιο 2). Η μελέτη γίνεται σε ειδικό εργαστήριο ύπνου και ερμηνεύεται από εξειδικευμένο ιατρό.

Όταν η πολυπνογραφία δεν είναι διαθέσιμη χρησιμοποιούνται η νυκτερινή βιντεοσκόπηση και η ηχογράφηση. Με την ηχογράφηση ανιχνεύεται η παρουσία ροχαλητού, ενώ με τη βιντεοσκόπηση είναι δυνατόν να καταγραφεί η δυσχερής αναπνοή.¹²⁵⁻¹²⁷

Η παλμική οξυμετρία είναι αρκετά εύχρηστη και χαμηλού κόστους μέθοδος. Σε περίπτωση αρνητικής παλμικής οξυμετρίας, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο ο ασθενής να πάσχει από ΣΑΑΥ και επομένως εάν η κλινική υποψία είναι ισχυρή θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πολυπνογραφία.¹²⁸

Κεφάλαιο 6

Θεραπευτική Αντιμετώπιση Αποφρακτικής Διαταραχής της Αναπνοής στον Ύπνο κατά την Παιδική Ηλικία .

Μια σειρά από θεραπευτικές παρεμβάσεις στοχεύουν στην ελάττωση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού και συνεπώς στη μείωση της τάσης των τοιχωμάτων του φάρυγγα να συμπέσουν.

1. Αμυγδαλεκτομή – Αδενотоμή

Όπως συζητήθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια, ένα από τα πιο συχνά αίτια αποφρακτικού τύπου άπνοιας/υπόπνοιας είναι η υπερτροφία της φαρυγγικής αμυγδαλής (αδενοειδείς εκβλαστήσεις) και των παρίσθμιων αμυγδαλών. Επομένως η χειρουργική τους αφαίρεση οδηγεί στη μείωση ή πλήρη εξάλειψη των αποφρακτικών επεισοδίων. Ο μεγαλύτερος αριθμός χειρουργικών επεμβάσεων αυτού του τύπου πραγματοποιείται στην ηλικία 3-6 ετών και σπανιότερα στην εφηβεία. Προτείνεται η συνδυαστική επέμβαση αδενотоμή-αμυγδαλεκτομής έναντι της μεμονωμένης αμυγδαλεκτομής ή αδενотоμής ώστε να ελαττωθεί η συχνότητα υποτροπών από υπερτροφία του εναπομείναντος φαρυγγικού λεμφικού ιστού.¹²⁹⁻¹³¹

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν δημοσιευθεί δεδομένα όσον αφορά τη ελαττωμένη αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε παιδιά με σοβαρού βαθμού αποφρακτικών διαταραχών αναπνοής στον ύπνο καθώς και σε παιδιά με παχυσαρκία.¹³² Σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της επέμβασης παίζει ο βαθμός της απόφραξης προεγχειρητικά όπως αυτός περιγράφεται από το δείκτη άπνοιών-υποπνοιών.¹³³

2. Συνεχής θετική πίεση Αεραγωγών (Continuous positive airway pressure-CPAP).

Παρόλο που η αμυγδαλεκτομή/αδενотоμή είναι η μέθοδος εκλογής σε παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, είναι δυνατόν μετεγχειρητικά να παραμένουν συμπτώματα και ο δείκτης άπνοιών-υποπνοιών να είναι μειωμένος, όχι όμως φυσιολογικός. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί η μη επεμβατική μέθοδος της συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP).¹³⁴ Είναι αποτελεσματική μέθοδος τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Η εφαρμογή της CPAP σε παιδιά με ΣΑΑΥ συνοδεύεται από μείωση του δείκτη άπνοιών-υποπνοιών, του δείκτη αποκορεσμών, της υπερκαπνίας και των αφυπνίσεων αλλά και βελτίωση της ποιότητας του ύπνου.¹³⁵⁻¹³⁹

Χρησιμοποιείται ρινική ή ρινοστοματική μάσκα κατά τη διάρκεια του ύπνου στην οποία διοχετεύεται αέρας από μια συσκευή με τη βοήθεια της οποίας διατηρείται συνεχώς θετική πίεση μέσα στη μάσκα αλλά και στο φαρυγγικό αεραγωγό. Συνεπώς, ο ανώτερος αεραγωγός διατηρείται συνεχώς βατός στη διάρκεια του ύπνου και αποτρέπονται επεισόδια αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών. Η χρήση της μάσκας και η συνεχής διοχέτευση αέρα δε γίνεται ανεκτή από όλους τους ασθενείς.¹⁴⁰ Ο βαθμός συμμόρφωσης με το CPAP επηρεάζεται από την ηλικία του παιδιού, τον τύπο της μάσκας και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.¹⁴¹

Η ρύθμιση του επιπέδου της εκπνευστικής πίεσης ρυθμίζεται κατά την πολυπνογραφία. Επιπλέον υπάρχει και η συσκευή αυτόματης μεταβαλλόμενης θετικής πίεσης (Auto Positive Airway Pressure-APAP) η οποία αυτορρυθμίζει το επίπεδο της αναγκαίας πίεσης. Σε περιπτώσεις που εκτός των αποφρακτικών επεισοδίων ο ασθενής εμφανίζει και υπερκαπνία χρησιμοποιούνται συσκευές εισπνευστικής και εκπνευστικής πίεσης (Bilevel Positive Airway Pressure- BiPAP).

3. Φαρμακευτική αγωγή

Σε περιστατικά με ήπιο ΣΑΑΥ ή υπολειμματική νόσο μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή, υπάρχει η δυνατότητα φαρμακευτικής αγωγής. Επειδή στην παθογένεια του ΣΑΑΥ συμβάλλουν μηχανισμοί φλεγμονής του ανώτερου αεραγωγού, η χορήγηση ρινικών κορτικοστεροειδών βελτιώνει τα συμπτώματα μέσω της μείωσης του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων.¹⁴² Τη συμβολή των ρινικών κορτικοστεροειδών στη βελτίωση του ήπιου-μέτριου ΣΑΑΥ υποστηρίζει η μελέτη των Brouillette και συν. κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι με τη χρήση ενδορινικής φλουτικαζόνης μειώνεται η συχνότητα των απνοϊκών επεισοδίων.¹⁴³ Ανάλογη ευεργετική δράση έχει η αγωγή με μοντελουκάστη, αναστολέα των τύπου 1 υποδοχέων των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων τα οποία προκαλούν υπερτροφία του φαρυγγικού λεμφικού ιστού.¹⁴⁴

4. Λοιπές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Χειρουργικές τεχνικές για τη διόρθωση ανατομικών ανωμαλιών που αυξάνουν τις αντιστάσεις του ανώτερου αεραγωγού μπορούν να ανακουφίσουν παιδιά με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ. Τέτοιες είναι επεμβάσεις γναθοπροσωπικής χειρουργικής με σκοπό την αντιμετώπιση δυσμορφιών προσώπου-γνάθου-στόματος. Σε εφήβους και κυρίως σε ενήλικες, η φαρυγγοπλαστική κατά την οποία αφαιρείται το οπίσθιο τμήμα της μαλθακής υπερώας και η σταφυλή, είναι δυνατόν να συμβάλει στην αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ, στις περιπτώσεις που η CPAP δεν γίνεται ανεκτή.

Ενδοστοματικές ορθοδοντικές συσκευές χρησιμοποιούνται επίσης σε περιπτώσεις δυσμορφιών προσώπου-γνάθου-στόματος με στόχο:

- την ανύψωση της μαλθακής υπερώας
- τη μετακίνηση της γλώσσας προς τα εμπρός
- τη μετατόπιση της κάτω γνάθου προς τα εμπρός.

Σε περιπτώσεις σοβαρής υποπλασίας της κάτω γνάθου (π.χ. σύνδρομο Pierre-Robin) γίνεται χρήση ρινοφαρυγγικού αεραγωγού μέχρι την οριστική θεραπεία, ωστόσο η αιμορραγία από τη μύτη ή το ρινοφάρυγγα είναι πιθανή επιπλοκή κατά την εισαγωγή του, όπως και ο λαρυγγόσπασμος που μπορεί να προκληθεί από τον ερεθισμό του λάρυγγα.¹⁴⁵ Τέλος ως έσχατη λύση, μετά την εξάντληση όλων των πιθανών μεθόδων αντιμετώπισης σοβαρού ΣΑΑΥ προτείνεται η λύση της τραχειοστομίας.¹⁴⁰

Κεφάλαιο 7

Αποφρακτικές Πνευμονοπάθειες κατά την Παιδική Ηλικία .

- 1. Παθοφυσιολογία των αποφρακτικών πνευμονοπαθειών κατά την παιδική ηλικία.**

Το αναπνευστικό σύστημα αποτελείται από μια μεμβράνη ανταλλαγής αερίων (την κυψελιδο-τριχοειδική μεμβράνη), μια αντλία (πνεύμονες και θωρακικό τοίχωμα) και το αναπνευστικό κέντρο το οποίο εντοπίζεται στο εγκεφαλικό στέλεχος και ελέγχει την αντλία αυτή. Η αρνητική ενδοθωρακική πίεση που πρέπει να αναπτυχθεί από τους μύες της αναπνοής για να μεταβληθεί ο όγκος των πνευμόνων καταναλώνεται για δύο σκοπούς. Πρώτον, για να υπερνικηθεί η τάση για σύμπτυξη των πνευμόνων (ελαστικό στοιχείο) και δεύτερον για να υπερκερασθεί η αντίσταση στη ροή του αέρα εντός των αεραγωγών. Η αύξηση του ελαστικού στοιχείου (μείωση της ενδοτικότητας πνευμόνων και θωρακικού τοιχώματος) χαρακτηρίζει τα *περιοριστικού τύπου νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος*, ενώ η αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών χαρακτηρίζει τα *αποφρακτικού τύπου νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος*.^{146,147}

Χαρακτηριστικό αυτών των αποφρακτικού τύπου πνευμονικών νοσημάτων είναι η απόφραξη και η στένωση των αεροφόρων οδών λόγω φλεγμονής του βρογχικού βλεννογόνου, υπερέκκρισης βλέννης και σύσπασης των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων. Ταυτόχρονα παρατηρείται ανομοιογενής κατανομή του όγκου του αέρα στο πνευμονικό παρέγχυμα και δυσκολία στην εκπνοή, που από παθητική διαδικασία γίνεται ενεργητική, αυξάνοντας το έργο αναπνοής. Σημειώνεται ότι φυσιολογικά η ολοκλήρωση της εισπνοής απαιτεί ενεργητική σύσπαση των αναπνευστικών μυών, ενώ η εκπνοή είναι παθητικό φαινόμενο.

Κυριότερες αποφρακτικές νόσοι των πνευμόνων που εντοπίζονται στα παιδιά είναι:

- 1. Η κυστική ίνωση**
- 2. Το βρογχικό άσθμα**
- 3. Η ιογενής βρογχιολίτιδα**
- 4. Η αποφρακτική Βρογχιολίτιδα** (μεταλοιμώδης, μετά μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)

Στα αποφρακτικού τύπου νοσήματα το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης στη ροή αέρα είναι αποτέλεσμα της τριβής μορίων του αέρα επάνω στο τοίχωμα των στενωμένων αεραγωγών. Το εύρος του αυλού των κατώτερων αεραγωγών (τραχεία, βρόγχοι, βρογχιόλια) μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου και αντίστοιχα μεταβάλλονται οι αντιστάσεις των αεραγωγών. Στη διάρκεια της εισπνοής το εύρος των κατώτερων αεραγωγών αυξάνεται, ενώ κατά τη διάρκεια της εκπνοής ελαττώνεται.^{148,149}

Στις αποφρακτικές αναπνευστικές νόσους κατά τη διάρκεια της εκπνοής, τα τοιχώματα των ενδοθωρακικών αεραγωγών συμπλησιάζουν. Αποτέλεσμα της συμπλησίωσης των τοιχωμάτων των ενδοθωρακικών αεραγωγών κατά την εκπνοή είναι η δημιουργία χαρακτηριστικού ήχου ο οποίος ονομάζεται συριγμός (wheezing) καθώς και η παγίδευση αέρα (air trapping). Συριγμός παράγεται εξαιτίας της στένωσης μεγάλων αεροφόρων οδών όπως η τραχεία, οι στελεχιαίοι βρόγχοι και οι τμηματικοί βρόγχοι και συγκεκριμένα όταν η ροή του αέρα στο τραχειοβρογχικό δέντρο γίνεται από γραμμική, στροβιλώδης.¹⁵⁰ Στις μικρές αεροφόρες οδούς δηλ. στα βρογχιόλια, η ροή του αέρα είναι πολύ χαμηλή ώστε να μην παράγεται ήχος ακόμη και αν υπάρχει στένωση. Όταν το αναπνευστικό έργο αυξάνεται εξαιτίας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, το αναπνευστικό σύστημα ανταποκρίνεται με αύξηση της έντασης της συστολής των αναπνευστικών μυών και με αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας.¹⁵¹

2. Κυστική ίνωση .

Πρόκειται για τη συχνότερη κληρονομική νόσο της λευκής φυλής η οποία προκαλείται από μετάλλαξη ενός γονιδίου του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 7 (7Q21-34) και η οποία προσβάλλει πολλά ζωτικά όργανα. Η πρώτη περιγραφή του νοσήματος έγινε από τη Βρετανίδα ιατρό, Dorothy Andersen, που διαπίστωσε ότι σε νεκροτομική εξέταση παιδιών με κυστική ίνωση οι πνεύμονες και το πάγκρεάς τους παρουσίαζαν καταστροφικές αλλοιώσεις.¹⁵² Στην Ελλάδα, η κυστική ίνωση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1949.

Όταν η νόσος περιγράφηκε, η πρόγνυσή της ήταν εξαιρετικά δυσμενής και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών μικρότερο της δεκαετίας. Όμως ως αποτέλεσμα των πρόσφατων θεραπευτικών εξελίξεων στην αντιμετώπιση της νόσου, την τελευταία δεκαετία ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών έχει ξεπεράσει τα 30 έτη.¹⁵³ Για το 95% των ασθενών η κυριότερη αιτία θανάτου είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια.¹⁵⁴

Η αναγνώριση του υπεύθυνου γονιδίου CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) το 1989 από τους Collins et al. προσέφερε αισιοδοξία για την οριστική θεραπευτική αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης. Η πρωτεΐνη που παράγεται από το γονίδιο CFTR, εδράζεται σε διάφορους τύπους επιθηλιακών κυττάρων, όπως το αναπνευστικό επιθήλιο, το εξωκρινές πάγκρεας, το ήπαρ, τους ιδρωτοποιούς αδένες και το αναπαραγωγικό σύστημα. Η πρωτεΐνη δομικά αποτελείται από 2 ομόλογα τμήματα το καθένα από τα οποία περιλαμβάνει 6 διαμεμβρανικά τμήματα με μορφή α-έλικας και δυο περιοχές δέσμευσης νουκλεοτιδίων (NBD-Nucleotide Binding Domains). Τα δυο ομόλογα τμήματα σχηματίζουν ένα χαμηλής αγωγιμότητας κανάλι ιόντων χλωρίου.^{155,156}

Το τελικό αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του CFTR στους πνεύμονες περιγράφεται σαν ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής, λοίμωξης και ιστικής βλάβης που δημιουργείται από την κολλώδη και παχύρρευστη βλέννα. Υποστηρίζεται ότι η έλλειψη CFTR στην μεμβράνη του αναπνευστικού επιθηλίου έχει σαν αποτέλεσμα την υπεραπορρόφηση του NaCl από την επιφάνεια των αεραγωγών, με συνέπεια την αφυδάτωση των βρογχικών εκκρίσεων και τη μειωμένη ρευστότητά τους. Αυτό οδηγεί στην επιπέδωση των κροσσών του βρογχικού επιθηλίου, τον περιορισμό της κινητικότητάς τους, την παγίδευση βλέννης εντός των αεραγωγών και την ανάπτυξη βακτηρίων. Η χρόνια λοίμωξη και φλεγμονή των αεραγωγών έχει ως αποτέλεσμα τη διάταση των τοιχωμάτων τους (βρογχεκτασίες) και την απόφραξη του αυλού τους.¹⁵⁷

Τα κυριότερα συμπτώματα/σημεία/επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνουν:

- Παραγωγικό βήχα
- Συχνές βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις

- Απώλεια βάρους, ογκώδεις διαρροϊκές κενώσεις
- Ταχύπνοια, με χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών
- Χρόνια παραρρινοκολπίτιδα
- Σακχαρώδη διαβήτη

Η απόφραξη των κατώτερων αεραγωγών, διαπιστώνεται τόσο κατά τη φυσική εξέταση του θώρακα, όσο και με τη βοήθεια της σπιρομέτρησης.¹⁵⁸ Καθώς η νόσος εξελίσσεται, εμφανίζεται υποξαιμία, αρχικά στη διάρκεια του ύπνου και στη συνέχεια και στην εγρήγορση. Ελάχιστες μελέτες που αφορούν τη νυκτερινή υποξαιμία σε ασθενείς με κυστική ίνωση, έχουν δημοσιευθεί.^{154,159-161}

3. Βρογχικό άσθμα

Πρόκειται για κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαλείποντα συμπτώματα απόφραξης κατώτερων αεραγωγών, βρογχική υπεραντιδραστικότητα και χρόνια φλεγμονή και απουσία άλλης γνωστής αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.¹⁶²

Ο περιορισμός της ροής του αέρα οφείλεται σε 4 μηχανισμούς:

- α. Οξεία στένωση των βρόγχων λόγω σπασμού των λείων μυικών ινών.*
- β. Άθροιση βλέννης εντός του αυλού των κατώτερων αεραγωγών, λόγω αύξησης του αριθμού των λαγηνοειδών (βλεννοπαραγωγών) κυττάρων που την παράγουν.*
- γ. Οίδημα του βρογχικού βλεννογόνου.*
- δ. Αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των βρόγχων (airway remodeling).*

Πρόκειται για φλεγμονώδες νόσημα των αεραγωγών στο οποίο διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα Τ-λεμφοκύτταρα, ενώ είναι δυνατόν να παρατηρείται βλάβη του επιθηλιακού φραγμού του βλεννογόνου. Η

ατοπία (παρουσία αλλεργικής ρινίτιδας, άσθματος, εκζέματος) και η αλλεργική ευαισθητοποίηση αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για άσθμα.¹⁶³

Το παιδικό άσθμα είναι ένα ετερογενές νόσημα με ποικίλη ηλικία έναρξης των κλινικών εκδηλώσεων, βαρύτητα και απόκριση στην αντιασθματική αγωγή. Τα κλινικά συμπτώματα είναι μερικώς ή πλήρως αναστρέψιμα με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Η νόσος παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις και μεγάλα μεσοδιαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων. Η βαρύτητα της νόσου είναι δυνατόν να ποικίλει από την εμφάνιση ξηρού βήχα, με ή χωρίς συριγμό, έως και την εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας και αναπνευστικής ανεπάρκειας (status asthmaticus).

Υπάρχουν 3 ξεχωριστοί φαινότυποι άσθματος κατά την προσχολική ηλικία:

1. Παιδιά με επεισόδια συριγμού μέχρι την ηλικία των 3 ετών (παροδική πρώιμη συρίττουσα αναπνοή).
2. Μη ατοπικά παιδιά με επεισόδια συριγμού μετά την ηλικία των 3 ετών (μη ατοπική συρίττουσα αναπνοή ή μη ατοπικό άσθμα).
3. Ατοπικά παιδιά με επεισόδια συριγμού κατά τα πρώτα 6 έτη της ζωής (ατοπικό άσθμα).

Στη διάρκεια των ασθματικών παροξυσμών παρατηρείται υποξαιμία κυρίως στη διάρκεια του ύπνου αλλά εφόσον τα συμπτώματα είναι σοβαρά, και στην εγρήγορση. Μελέτες καταγραφής του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης στη διάρκεια του ύπνου, ως δείκτη βαρύτητας του ασθματικού παροξυσμού, δεν έχουν δημοσιευθεί.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷

4. Ιογενής βρογχολίτιδα

Πρόκειται για μια από τις συχνότερες λοιμώδεις νόσους του κατώτερου αναπνευστικού κατά τους πρώτους 12 μήνες της ζωής. Οι συνηθέστεροι λοιμογόνοι παράγοντες είναι ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) και οι ρινοϊοί

οι οποίοι προσβάλουν τα βρογχιόλια προκαλώντας φλεγμονή και νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων με συμπτώματα και σημεία απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών.¹⁶⁸ Η διάγνωση της νόσου είναι κλινική. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι ο βήχας, η ρινική συμφόρηση και η χαμηλή πυρετική κίνηση, ενώ κλινικά σημεία που ανιχνεύονται είναι η ταχύπνοια, οι εισπνευστικοί τρίζοντες, η εκπνευστική συρίττουσα αναπνοή (wheezing), η υπερδιάταση των πνευμόνων εξαιτίας παγίδευσης αέρα και το αυξημένο έργο αναπνοής όταν η νόσος είναι σοβαρή. Τα νεογνά, μπορεί να εμφανίσουν επεισόδια άπνοιας, αλλά συχνότερη είναι η επιτόλαιη, γρήγορη αναπνοή με βήχα και υπερδιάταση των πνευμόνων με ή χωρίς εισολκές των μεσοπλεύριων διαστημάτων.^{169,170}

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός και οι ρινοϊοί (RV) είναι οι κυριότεροι αιτιολογικοί λοιμογόνοι παράγοντες. Όσα βρέφη νοσηλεύονται έχουν μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης επεισοδίων συριγμού και άσθματος στην παιδική ηλικία. Η πλειονότητα των παιδιών που νοσούν από βρογχιολίτιδα αντιμετωπίζονται κατ' οίκον με επιτυχία, περίπου το 1-2% θα χρειαστεί νοσηλεία και από αυτά ένα ποσοστό 6-12% θα εισαχθούν σε μονάδες εντατικής νοσηλείας.^{171,172}

Αξιολόγηση της βαρύτητας της βρογχιολίτιδας¹⁷³⁻¹⁷⁵

Ήπια:

- Ικανότητα επαρκούς σίτισης
- Επαρκής ενυδάτωση
- Ήπια αναπνευστική δυσχέρεια
- SpO₂ >93%

Μέτρια:

- Δυσχερής σίτιση
- Μέτρια αφυδάτωση
- Ήπια ταχύπνοια, με εισολκές μεσοπλεύριων διαστημάτων και αναπέταση ρινικών πτερυγίων

- $\text{SpO}_2 < 93\%$ στον ατμοσφαιρικό αέρα, που διορθώνεται με χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου
- Βραχείας διάρκειας επεισόδια άπνοιας σε νεαρά βρέφη

Σοβαρή:

- Αδυναμία σίτισης λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας
- Ταχύπνοια με εισολκές μεσοπλεύριων διαστημάτων, αναπέταση ρινικών πτερυγίων
- Σοβαρή υποξαιμία και κεντρική κυάνωση
- Παρατεταμένα επεισόδια άπνοιας σε νεαρά βρέφη
- Υπερκαπνία

Παράγοντες που συνηγορούν υπέρ νοσοκομειακής περίθαλψης στα βρέφη με βρογχολίτιδα είναι:

- Προυπάρχουσα νόσος αναπνευστικού ή καρδιαγγειακού συστήματος
- Ηλικία < 6 εβδομάδες
- Προωρότητα < 32 εβδομάδες
- Ιστορικό άπνοιας
- Αφυδάτωση
- Αναπνευστική δυσχέρεια κατά την αρχική εκτίμηση
- $\text{SpO}_2 < 93\%$ ή κεντρική κυάνωση
- Υποψία βακτηριακής λοίμωξης

Τα κριτήρια εξόδου από το νοσοκομείο ποικίλουν. Σε γενικές γραμμές, εξέρχονται από το νοσοκομείο βρέφη που σιτίζονται ικανοποιητικά, δεν εμφανίζουν ταχύπνοια και το SpO_2 είναι υψηλότερο του 93% .^{176,177}

5. Αποφρακτική βρογχολίτιδα.

Βρέφη τα οποία εκτίθενται σε επιθετικά στελέχη αναπνευστικών ιών (αδενοϊοί, ιοί γρίπης, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός) είναι δυνατόν να αναπτύξουν σοβαρή ιστική βλάβη στο τοίχωμα των μικρών αεραγωγών με νέκρωση επιθηλιακών κυττάρων και ανάπτυξη ουλών ενδοαυτικά και εξωαυτικά.¹⁷⁸ Οι βλάβες αυτές

έχουν ως αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη απόφραξη των κατώτερων αεραγωγών, η οποία δεν αντιστρέφεται με τη χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων/συστηματικών κορτικοστεροειδών. Η νοσολογική αυτή οντότητα περιγράφεται ως μεταλοιμώδης αποφρακτική βρογχιολίτιδα.

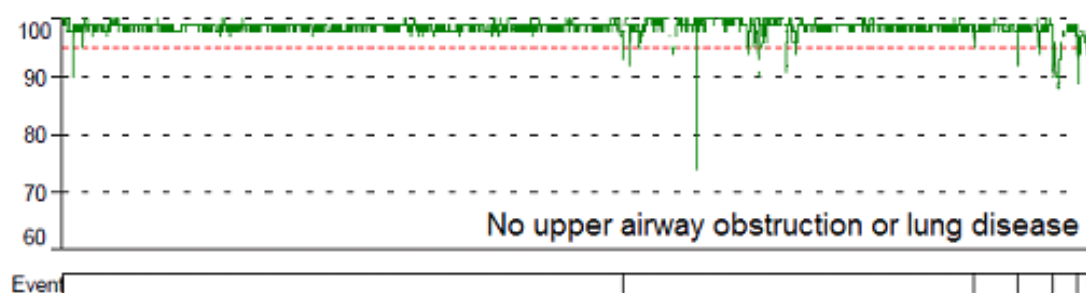
Αποφρακτική βρογχιολίτιδα έχει επίσης περιγραφεί και σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εξαιτίας κακοήθους νεοπλασματικού νοσήματος, ανοσοανεπάρκειας, μεσογειακής αναιμίας κλπ. Όταν η μεταμόσχευση επιπλέκεται από νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft versus host disease), είναι δυνατόν να αναπτυχθεί ιστική βλάβη με αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη απόφραξη των μικρών αεραγωγών δηλ. αποφρακτική βρογχιολίτιδα.¹⁷⁹

Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών-Υποπνοιών και Αποφρακτικές Πνευμονοπάθειες κατά την Παιδική Ηλικία: Ο Ρόλος της Νυκτερινής Οξυμετρίας .

1. Η νυκτερινή οξυμετρία στο παιδί χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού ή νόσο των πνευμόνων.

Η πολυπνογραφία είναι μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών-Υποπνοιών Ύπνου (ΣΑΑΥ). Έχει όμως υψηλό κόστος, επειδή απαιτείται ειδικός εξοπλισμός και καταρτισμένο προσωπικό για την ανάλυση της καταγραφής. Επομένως δεν είναι διαθέσιμη στις περισσότερες Μονάδες Υγείας, σε αντίθεση με την νυκτερινή οξυμετρία η οποία είναι δυνατόν να αξιολογηθεί εύκολα και το κόστος της είναι χαμηλό.

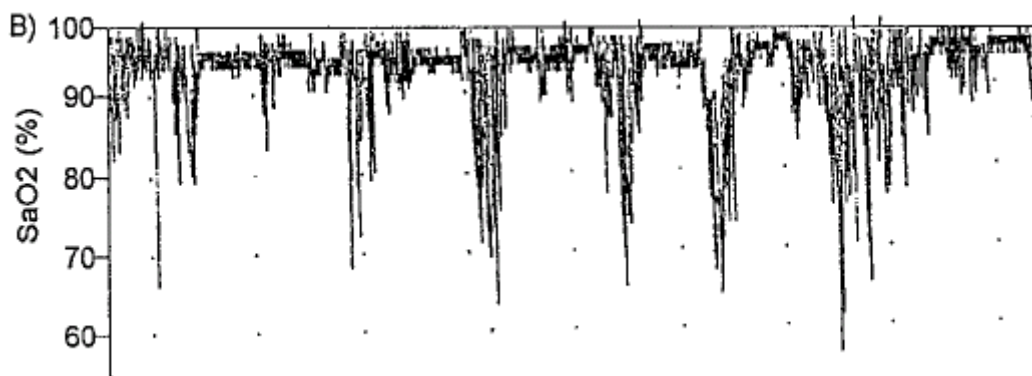
Η καταγραφή νυκτερινής οξυμετρίας σε παιδί χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και υγιείς πνεύμονες, εμφανίζει σταθερές τιμές $SpO_2 >95\%$, με ελάχιστους μικρούς αποκορεσμούς και όχι περισσότερο από μία πτώση σε τιμή χαμηλότερη από 90% σε όλη τη διάρκεια του ύπνου (Εικόνα 1).¹⁸⁰



Εικόνα 1. Καταγραφή νυκτερινής οξυμετρίας σε παιδί χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και υγιείς πνεύμονες.

2. Η νυκτερινή οξυμετρία στο παιδί με ΣΑΑΥ: McGill oximetry score .

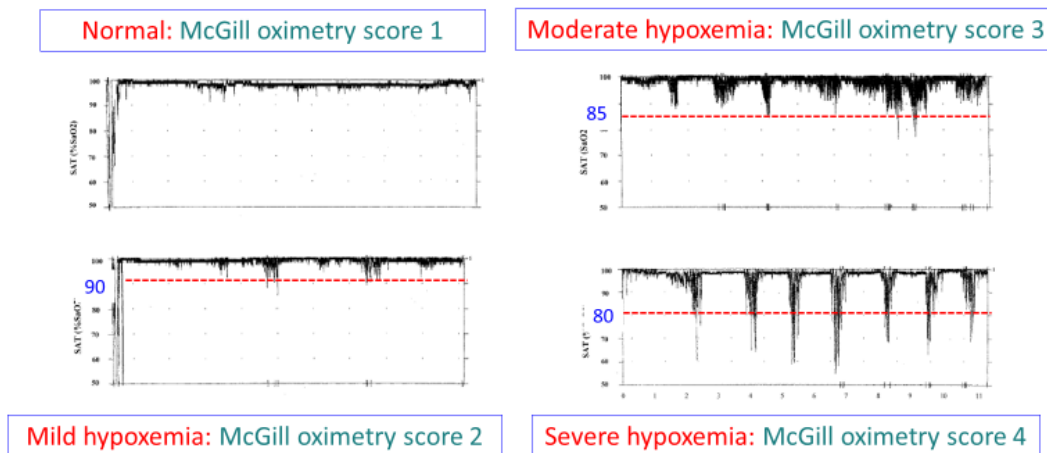
Τα επεισόδια αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών συμβαίνουν συνήθως στο στάδιο N2 του ύπνου καθώς και στο στάδιο REM. Τα επεισόδια αυτά συνήθως συνοδεύονται από αποκορεσμούς και συσσωρεύονται εντός βραχέων χρονικών διαστημάτων δημιουργώντας σειρές από αποκορεσμούς (clusters of desaturation events). Ως σειρά αποκορεσμών ορίζεται η παρουσία τουλάχιστον 5 αποκορεσμών ($\geq 4\%$) εντός 10-30 min (Εικόνα 2).¹¹⁸



Εικόνα 2. Σειρά αποκορεσμών (cluster of desaturation events).

Προκειμένου να αξιολογηθεί η βαρύτητα της διαλείπουσας υποξαιμίας στη διάρκεια του ύπνου, αναπτύχθηκε το McGill oximetry score (από 1 έως 4) (Εικόνα 3).¹⁸¹

- McGill oximetry score = 1 (φυσιολογική ή αμφίβολη καταγραφή) : σύνηθες $SpO_2 > 95\%$, λιγότερες από 3 σειρές αποκορεσμών, λιγότερες από 3 πτώσεις $SpO_2 < 90\%$.
- McGill oximetry score = 2 (ήπια διαλείπουσα υποξαιμία): τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών και 3 ή περισσότερες πτώσεις $SpO_2 < 90\%$ με 3 ή λιγότερες πτώσεις $SpO_2 < 85\%$.
- McGill oximetry score = 3 (μέτρια διαλείπουσα υποξαιμία): τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών και περισσότερες από 3 πτώσεις $SpO_2 < 85\%$ με 3 ή λιγότερες πτώσεις $SpO_2 < 80\%$.
- McGill oximetry score = 4 (σοβαρή διαλείπουσα υποξαιμία): τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών και περισσότερες από 3 πτώσεις $SpO_2 < 80\%$.



european respiratory society every breath counts

Εικόνα 3. McGill oximetry score για την οπτική αξιολόγηση της βαρύτητας της διαλείπουσας υποξαιμίας στη διάρκεια του ύπνου.

Όταν μελετώνται παιδιά με συμπτώματα αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο, η θετική προγνωστική αξία του McGill score >1 για την ανίχνευση μέτριου-σοβαρού βαθμού υπνικής άπνοιας (δείκτης απνοιών-υποπνοιών >5 επεισόδια/ώρα) ξεπερνάει το 95% (Εικόνα 4).¹⁸² Η αδυναμία της μεθόδου έγκειται στο ότι περίπου το 1/3 των παιδιών με McGill score =1 είναι δυνατόν επίσης να έχουν δείκτη απνοιών-υποπνοιών >5 επεισόδια/ώρα.

Table 2. Combined Results of SCR Scores and MOS

Combination	AHI, Episode/h, No.			Total, No.
	<1	1-5	>5	
SCR ≥ 6.5 and MOS >1	0	3	47	50
SCR ≥ 6.5 and MOS = 1	19	94	73	186
SCR <6.5 and MOS = 1	13	13	6	32
SCR <6.5 and MOS >1	0	0	0	0
Total	32	110	126	268

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;141(11):990-996.

Εικόνα 4. Όλα σχεδόν τα παιδιά με McGill oximetry score >1 έχουν δείκτη απνοιών-υποπνοιών >5 επεισόδια/ώρα, όπως και το 1/3 περίπου αυτών με McGill oximetry score = 1.

3. Η νυκτερινή οξυμετρία στο παιδί με ΣΑΑΥ: Δείκτης αποκορεσμών.

Ως δείκτης αποκορεσμών [Oxygen desaturation ($\geq 3\%$) index-ODI3] ορίζεται η συχνότητα πτώσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο κατά τουλάχιστον 3%. Η 90^η εκατοστιαία θέση για το δείκτη αποκορεσμών σε παιδιά ηλικίας 1-10 ετών χωρίς απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού ή πνευμονοπάθεια φθάνει τα 2.2 επεισόδια/ώρα, ενώ σε παιδιά και εφήβους 11-17 ετών τα 0.5 επεισόδια/ώρα.¹⁸³

Σε αναδρομική μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου, οι Saito και συνεργάτες αξιολόγησαν παιδιά με υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών και συμπτώματα ΣΑΑΥ πριν και μετά αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή.¹⁸⁴ Διαπίστωσαν ότι ασθενείς οι οποίοι πριν τη χειρουργική επέμβαση είχαν δείκτη αποκορεσμών ≥ 3.5 επεισόδια/ώρα, σε μεγάλη αναλογία, απέκτησαν φυσιολογικό δείκτη αποκορεσμών (<2 επεισόδια/ώρα) μετεγχειρητικά.

Ακολούθως, οι Παπαδάκης και συνεργάτες, πραγματοποίησαν προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη κατά την οποία παιδιά με υπερτροφία αμυγδαλών, καθ' έξιν ροχαλητό και κλινικές ενδείξεις για αμυγδαλεκτομή-αδενοτομή υποβλήθηκαν

σε ένα ζεύγος νυκτερινής οξυμετρίας, από τα παρακάτω: (1) οξυμετρία αμέσως πριν την επέμβαση και επαναληπτική οξυμετρία 3 μήνες μετεγχειρητικά, ή (2) οξυμετρία κατά την αρχική εκτίμηση και επαναληπτική οξυμετρία 3 μήνες αργότερα, αμέσως πριν την επέμβαση.¹⁸⁵ Διαπιστώθηκε ότι 50% των συμμετεχόντων στη μελέτη είχαν δείκτη αποκορεσμών ≥ 3.5 επεισόδια/ώρα. Για κάθε 3 παιδιά με υψηλό δείκτη αποκορεσμών, ένα απέκτησε φυσιολογικό δείκτη αποκορεσμών, 3 μήνες μετά την αμυγδαλεκτομή-αδενοτομή. Συμπερασματικά, ο δείκτης αποκορεσμών ≥ 3.5 επεισόδια/ώρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών και καθ' έξιν ροχαλητό, προκειμένου να αναγνωρισθεί η υπο-ομάδα ασθενών η οποία θα ωφεληθεί τα μέγιστα από τη χειρουργική εξαίρεσή τους.

4. Η νυκτερινή οξυμετρία σε παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Ελάχιστες δημοσιεύσεις έχουν επικεντρωθεί στη χρησιμότητα της νυκτερινής οξυμετρίας για την αξιολόγηση της βαρύτητας των χρόνιων και οξέων αποφρακτικών πνευμονοπαθειών. Όλες οι μελέτες αναφέρονται σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Οι Fauraux και συνεργάτες μελέτησαν 25 παιδιά και 55 νεαρούς ενήλικες (μέση ηλικία 24 ± 10 έτη) με κυστική ίνωση χρησιμοποιώντας νυκτερινή οξυμετρία.¹⁸⁶ Ο μέσος νυκτερινός κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ήταν $93 \pm 3\%$ και 18% των ασθενών παρουσίαζαν κορεσμό χαμηλότερο του 90% για >10% της συνολικής διάρκειας της νυκτερινής καταγραφής.

Ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τις μεταβολές του SpO_2 στη διάρκεια του ύπνου, παιδιών που πάσχουν από οξεία βρογχιολίτιδα, μεταλοιμώδη αποφρακτική βρογχιολίτιδα ή αποφρακτική βρογχιολίτιδα μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, δεν υπάρχουν.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Σκοποί της Διατριβής

1. Έλλειψη ερευνητικών δεδομένων για την ερμηνεία της νυκτερινής οξυμετρίας στις οξείες και χρόνιες πνευμονοπάθειες.

Αν και η πολυπνογραφική μελέτη εντός του νοσοκομείου είναι η προτεινόμενη μέθοδος για τη μελέτη της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, εντούτοις δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. Η συμβολή της στην εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ καθώς και στην επιλογή κατάλληλων παραμέτρων του αναπνευστήρα κατά την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών ή μη επεμβατικού αερισμού είναι σημαντική. Εναλλακτικά, ως διαγνωστικό μέσο αξιολόγησης της βαρύτητας της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού ή νόσων του κατώτερου αναπνευστικού κατά τη διάρκεια του ύπνου, σε παιδιά ή βρέφη έχει προταθεί η συνεχής νυκτερινή οξυμετρία με ή χωρίς καπνομετρία.¹⁸⁷

Έχει σημειωθεί πρόοδος στην μέθοδο ερμηνείας της νυκτερινής οξυμετρίας σε παιδιά με συμπτωματολογία ενδεικτική αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο.^{181,185} Η βαρύτητα της διαταραχής μπορεί να εκφραστεί με δύο παραμέτρους: (i) Δείκτης Αποκορεσμών ($\geq 3\%$) της αιμοσφαιρίνης [oxygen desaturation ($\geq 3\%$) index-ODI3] ο οποίος ορίζεται ως η συχνότητα πτώσεων του SpO₂ κατά τουλάχιστον 3% ανά ώρα της καταγραφής. (ii) το McGill oximetry score (MOS), το οποίο κυμαίνεται από 1 έως 4 και καθορίζεται από την παρουσία σειρών αποκορεσμών καθώς και από το βάθος των αποκορεσμών (βλ. Ειδικό Μέρος-Κεφάλαιο 8).

Τιμή του MOS >1 έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία για την παρουσία Δείκτη Απνοιών-Υποπνοιών >5 επεισόδια/ώρα δηλαδή μέτριου-σοβαρού ΣΑΑΥ.¹⁸² Επίσης τιμή του Δείκτη Αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης (ODI3) ≥ 3.5 επεισόδια/ώρα σε

παιδιά με υπερτροφία αμυγδαλών-αδενοειδών και ροχαλητό προβλέπει ανταπόκριση στην αδενотоμή-αμυγδαλεκτομή και επίτευξη φυσιολογικού Δείκτη Αποκορεσμών μετεγχειρητικά.¹⁸⁵ MOS=4 (σοβαρή διαλείπουσα υποξαιμία) σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα επιπλοκών μετεγχειρητικά.¹⁸¹

Στις θέσεις ομοφωνίας της Βρετανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας σχετικά με την αντιμετώπιση των αναπνευστικών διαταραχών σε παιδιά με νευρομυικά νοσήματα αναφέρεται, ότι νυκτερινή οξυμετρία θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον ανά έτος, για τον αποκλεισμό διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο, εφόσον δεν είναι δυνατή η πραγματοποίηση ελέγχου με πολυπνογραφία.¹⁸⁸ Ωστόσο δεν υπάρχουν δημοσιευμένα ερευνητικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν τη χρησιμότητα της νυκτερινής οξυμετρίας στην εκτίμηση της βαρύτητας ΣΑΑΥ ή χρόνιας πνευμονοπάθειας σε έδαφος νευρομυικού νοσήματος.

Δημοσιευμένα στοιχεία τα οποία αφορούν την ερμηνεία σε περιοριστικού αλλά και αποφρακτικού τύπου χρόνιες πνευμονοπάθειες δεν υπάρχουν. Σε μία περιγραφή περιστατικού μεταλοιμώδους αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, διαπιστώθηκε χαμηλό σύνθηδες SpO_2 (basal SpO_2) το οποίο ορίζεται ως η μέση τιμή όλων των τιμών κορεσμού αιμοσφαιρίνης της νυκτερινής καταγραφής όταν αφαιρεθούν όλες οι απότομες πτώσεις. Η τιμή του συνήθους SpO_2 βελτιώθηκε μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης.¹⁸⁹ Επίσης δεν έχει διευκρινισθεί το επίπεδο πτώσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης το οποίο είναι κλινικά σημαντικό σε παιδιά με κυστική ίνωση.

Επιπλέον το πρότυπο του νυκτερινού αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξείες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος όπως η βρογχιολίτιδα, δεν έχει ακόμη περιγραφεί ή συγκριθεί με τα αντίστοιχα πρότυπα άλλων αναπνευστικών διαταραχών όπως το ΣΑΑΥ. Όπως αναφέρθηκε και στο Γενικό Μέρος, η βρογχιολίτιδα είναι οξεία λοιμώδης νόσος των πνευμόνων και αποτελεί συχνή αιτία νοσηλείας των βρεφών, τα οποία παραμένουν στο νοσοκομείο για παρακολούθηση εφόσον διαπιστώνεται αναπνευστική δυσχέρεια, ιστορικό άπνοιας, ή προκειμένου

να υποβληθούν σε συχνές ρινικές αναρροφήσεις, ενδοφλέβια ενυδάτωση, σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου.

Παρά το ότι η χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου είναι ο κύριος λόγος της παράτασης νοσηλείας βρεφών με βρογχιολίτιδα, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά δεδομένα για τον προσδιορισμό της τιμής του SpO₂ αρτηριακού αίματος κάτω από την οποία η υποξαιμία είναι επιβλαβής για την υγεία των παιδιών. Για παράδειγμα, σε μια πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ, τιμή SpO₂ <94% στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για την πιθανότητα νοσηλείας, συγκριτικά με μια υψηλή τιμή του Δείκτη Αναπνευστικής Δυσχέρειας [Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) score] ή με την παρουσία ταχύπνοιας.¹⁷² Σε μία αναδρομική μελέτη, τα επίπεδα SpO₂ για τα οποία οι ιατροί συνιστούσαν χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου κυμαίνονταν από 88% έως 97%.¹⁷⁷ Ως αποτέλεσμα της ασάφειας που επικρατεί ως προς την ερμηνεία των δεδομένων από την οξυμετρία, νοσηλευόμενα βρέφη με βρογχιολίτιδα χωρίς αυξημένο έργο αναπνοής και επαρκή ικανότητα σίτισης από το στόμα παραμένουν στο νοσοκομείο κατά μέσο όρο 3 επιπλέον ημέρες για τη χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου.¹⁷⁶

Επομένως, στόχοι της παρούσας Διατριβής ήταν:

- (1) Η μελέτη των διαταραχών της νυκτερινής οξυμετρίας σε βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα και η πραγματοποίηση συγκρίσεων με φυσιολογικά βρέφη αλλά και ασθενείς ανάλογης ηλικίας με μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.
- (2) Η μεταβολή των διαταραχών της νυκτερινής οξυμετρίας σε βρέφη με βρογχιολίτιδα όταν αυτά βελτιώνονται κλινικά.
- (3) Η μελέτη των διαταραχών της νυκτερινής οξυμετρίας σε παιδιά με χρόνια αποφρακτική νόσο των πνευμόνων (π.χ. αποφρακτική βρογχιολίτιδα, μεταλοιμώδη αποφρακτική βρογχιολίτιδα, κυστική ίνωση) και η σύγκριση αυτών με υγιή παιδιά αλλά και ασθενείς με μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου.

Κεφάλαιο 2

Ασθενείς και Μέθοδοι της Διατριβής .

1. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.

Στην πρώτη φάση της διατριβής συμμετείχαν βρέφη ηλικίας 1-12 μηνών τα οποία:

- i) Νοσηλεύτηκαν για το πρώτο επεισόδιο βρογχολίτιδας. (συριγμός συνοδευόμενος από σημεία λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού)
- ii) Είχαν κατά την εγρήγορση $SpO_2 \geq 91\%$ χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο.
- iii) Είχαν θετικά αντιγόνα για τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) σε εκκρίσεις από το ρινοφάρυγγα.

Δυο επιπρόσθετες ομάδες βρεφών συμπεριλήφθηκαν για σύγκριση:

(1) Βρέφη παρόμοιας ηλικίας χωρίς αναπνευστική νόσο ή απόφραξη ανώτερου αεραγωγού που νοσηλεύτηκαν για λοίμωξη ουροποιητικού ή γαστρεντερίτιδα (υγιείς μάρτυρες).

(2) Βρέφη ηλικίας 1-12 μηνών τα οποία παρουσίαζαν χρόνια μερική απόφραξη ανώτερου αεραγωγού χωρίς συνυπάρχουσα πνευμονική νόσο.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

- 1) Χρόνια πνευμονοπάθεια
- 2) Συγγενής καρδιοπάθεια
- 3) Ιστορικό προωρότητας.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και πραγματοποιήθηκε με τη συγκατάθεση των γονέων/κηδεμόνων των συμμετεχόντων.

Στη δεύτερη φάση της παρούσας διατριβής αναλύθηκαν δεδομένα από παιδιά ηλικίας 1-15 ετών τα οποία ανήκαν σε μια από τις ακόλουθες διαγνωστικές ομάδες:

- i) Ασθενείς με χρόνια αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια (κυστική ίνωση, μεταλοιμώδης αποφρακτική βρογχιολίτιδα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων) στα οποία πραγματοποιήθηκε νυκτερινή οξυμετρία για την εκτίμηση της ένδειξης χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου (ομάδα αποφρακτικής νόσου πνευμόνων).
- ii) Παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών ή/και αμυγδαλών, με ιστορικό ροχαλητού >3 νύχτες/εβδομάδα, χωρίς νόσο των πνευμόνων που εκτιμήθηκαν με νυκτερινή οξυμετρία προκειμένου να καθορισθεί η αναγκαιότητα πραγματοποίησης αμυγδαλεκτομής/αδενотоμήs (ομάδα αποφρακτικής διαταραχής αναπνοής στον ύπνο).
- iii) Υγιή παιδιά με αναφερόμενη ενούρηση, εφιάλτες και άλλες διαταραχές του ύπνου αλλά χωρίς ιστορικό ροχαλητού, άπνοιας, δυσχέρειας αναπνοής κατά τον ύπνο, υπερτροφίας αδενοειδών και αμυγδαλών ή νόσο των πνευμόνων (υγιείς μάρτυρες).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

- i) Προηγούμενη αμυγδαλεκτομή/αδενотоμή
- ii) Ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας, κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών ή νευρομυικών διαταραχών.

Και η δεύτερη φάση της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία». Τα παιδιά συμμετείχαν στη μελέτη μετά από συγκατάθεση των γονέων/κηδεμόνων.

2. Κλινική εκτίμηση και νυκτερινή οξυμετρία

Οι καταγραφές οξυμετρίας πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 8 με 10 μ.μ. και 8 π.μ. χωρίς τη χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου. Μια νοσηλεύτρια ή ο συνοδός γονέας κατέγραψαν τις μείζονες κινήσεις ή τις αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας. Για την καταγραφή χρησιμοποιήθηκε παλμικό οξύμετρο Nonin 7500 με αισθητήρα 8008J που τοποθετήθηκε σε ένα από τα πόδια ή 8000 AA που εφαρμόστηκε σε ένα από τα δάκτυλα του χεριού (εικόνα 1)(Nonin Medical BV, Amsterdam, the Netherlands).



Εικόνα 1. Nonin 7500 παλμικό οξύμετρο

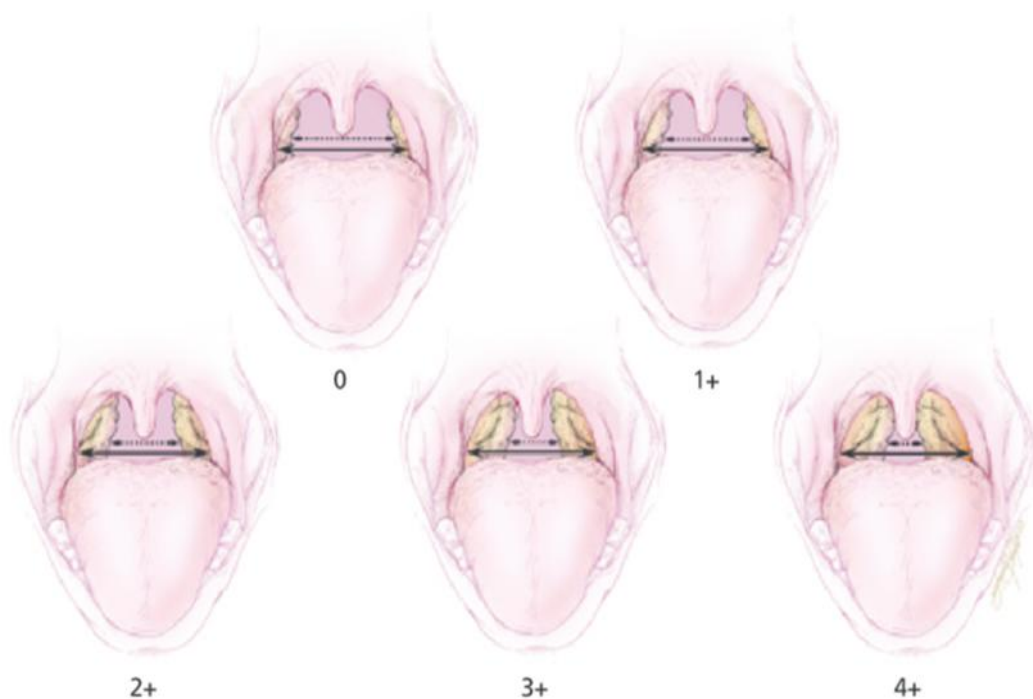
Η τεχνολογία Nonin PureSAT χρησιμοποιεί ψηφιακά φίλτρα για την απομάκρυνση ψευδών σημάτων λόγω κίνησης ή χαμηλής αιμάτωσης και ο χρόνος ενσωμάτωσης των μετρήσεων στην ανάλυση είναι στα τρία δευτερόλεπτα ή μικρότερος. Οι καταγραφές κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO_2) και του καρδιακού παλμού αναλύονται στο λογισμικό nVISION (NONIN MEDICAL BV). Δεδομένα που αντιστοιχούν σε κινήσεις σώματος, αφυπνίσεις, ρινικές αναρροφήσεις και θεραπεία με εισπνεόμενη αδρεναλίνη, εξαιρέθηκαν από την ανάλυση μετά από επισκόπηση της καταγραφής. Η οξυμετρία θεωρήθηκε τεχνικά αποδεκτή εάν οι καταγραφές είχαν διάρκεια ≥ 360 λεπτά της ώρας και μετά την αφαίρεση των artifacts/αφυπνίσεων ο χρόνος που απέμεινε προς μελέτη ήταν ≥ 300 λεπτά.

Στα βρέφη με βρογχολίτιδα (1^η φάση της διατριβής), η κλινική βαρύτητα

καθορίσθηκε με βάση το Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) score.¹⁷² Το RDAI score περιλαμβάνει βαθμολογία για: (i) την παρουσία εκπνευστικού συριγμού (0-4), (ii) την παρουσία εισπνευστικού συριγμού (0-2), (iii) τον αριθμό των πνευμονικών πεδίων στα οποία εντοπίζεται συριγμός (0-2), (iv) την παρουσία εισολκών στους υπερκλείδιους βόθρους (0-3), (v) την παρουσία εισολκών στα μεσοπλεύρια διαστήματα (0-3) και (vi) την παρουσία εισολκών υπό τα πλευρικά τόξα (0-3). Η μέγιστη συνολική βαθμολογία είναι 17 και αντιστοιχεί στη μέγιστη κλινική βαρύτητα της βρογχιολίτιδας.

Στα βρέφη με βρογχιολίτιδα, η οξυμετρία πραγματοποιήθηκε σε διάστημα 24ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και σε μια υποομάδα βρεφών η οξυμετρία επαναλήφθηκε το βράδυ προ του εξιτηρίου από το νοσοκομείο. Η απόφαση για εξιτήριο του ασθενούς βασίσθηκε στην κρίση του θεράποντα ιατρού και οι τέσσερις βασικές προϋποθέσεις ήταν: (1) τα βρέφη δεν είχαν ανάγκη για συχνές ρινικές αναρροφήσεις, (2) δεν έχρηζαν ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών, (3) δεν είχαν αυξημένο έργο αναπνοής και (4) παρουσίαζαν για τουλάχιστον 24 ώρες κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο $\geq 93\%$ κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο.

Στη δεύτερη φάση της διατριβής (παιδιά με αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια), καταγράφηκε η παρουσία συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα, ευρήματα από την φυσική εξέταση του θώρακα και αποτελέσματα σπιρομέτρησης στους συνεργάσιμους ασθενείς. Η συχνότητα ροχαλητού βασίσθηκε στην περιγραφή των γονέων. Το μέγεθος το αμυγδαλών αξιολογήθηκε με επισκόπηση του οροφάρυγγα. (Εικόνα 1) .



Εικόνα 1. Κλίμακα αξιολόγησης του μεγέθους των παρίσθμιων αμυγδαλών. (0) Οι αμυγδαλές βρίσκονται εντός των αμυγδαλικών καμάρων. (1+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν <25% της οπισθίας διαμέτρου του οροφάρυγγα όπως αυτός μετρείται μεταξύ των πρόσθιων αμυγδαλικών καμαρών. (2+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν 25-50% της οπισθίας διαμέτρου του οροφάρυγγα. (3+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν 50-75% της οπισθίας διαμέτρου του οροφάρυγγα. (4+) Οι αμυγδαλές καταλαμβάνουν >75% της οπισθίας διαμέτρου του οροφάρυγγα.

Ως υπερτροφία των αμυγδαλών ορίσθηκε μέγεθος >2+ (Εικόνα 1).¹⁹⁰ Το μέγεθος της φαρυγγικής αμυγδαλής εκτιμήθηκε από ιατρό χειρουργό ΩΡΛ με τη βοήθεια εύκαμπτου ρινοφαρυγγοσκοπίου και η παρουσία αδενοειδών εκβλαστήσεων ορίσθηκε ως απόφραξη του οπίσθιου στομίου της ρινικής χοάνης κατά τουλάχιστον 75%.¹⁹¹

3. Στατιστική ανάλυση δεδομένων.

Οι κύριες εκβάσεις της μελέτης ήταν: ο δείκτης αποκορεσμών (oxygen desaturation of hemoglobin index-ODI3) ο οποίος ορίστηκε ως η συχνότητα πτώσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο κατά τουλάχιστον 3% ανά ώρα της καταγραφής και ο συνήθης κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (basal SpO₂), που υπολογίστηκε ως η μέση τιμή των μετρήσεων SpO₂ μετά την εξαίρεση των επεισοδίων αποκορεσμού. Και οι δύο μεταβλητές σε κάθε καταγραφή υπολογίστηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού nVISION.

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας (cumulative nocturnal hypoxemia score) προκειμένου να ενσωματωθούν τόσο οι αιφνίδιοι αποκορεσμοί όσο και το χαμηλό σύννηθες SpO₂.

Nocturnal cumulative hypoxemia score=

([% recording time with SpO₂ 90–94%] X1 + [% recording time with SpO₂ 85–89%] X2 + [% recording time with SpO₂ 80–84%] X3 + [% recording time with SpO₂ ≤79%] X4),
με μέγιστη τιμή 400 (δευτερεύουσα έκβαση).

Στην 1^η φάση της διατριβής, οι τρεις ομάδες ατόμων (βρέφη με βρογχολίτιδα, βρέφη με χρόνια απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και υγιή βρέφη) συγκρίθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά τους και ως προς τις 3 εκβάσεις με: (α) τη δοκιμασία Χ² όσον αφορά τις ποιοτικές μεταβλητές, και (β) με τη δοκιμασία Kruskal–Wallis (με post hoc Mann–Whitney tests και διόρθωση κατά Bonferroni) όσον αφορά τις μη κανονικά κατανεμημένες ποσοτικές μεταβλητές.

Ο συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman χρησιμοποιήθηκε για να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ του RDAI score και: (α) του δείκτη αποκορεσμών, (β) του συνήθους SpO₂ και (γ) αθροιστικού σκορ νυκτερινής υποξαιμίας.

Στην υπο-ομάδα βρεφών με βρογχιολίτιδα τα οποία υποβλήθηκαν σε δεύτερη νυκτερινή οξυμετρία πριν την έξοδο από το νοσοκομείο έγιναν συγκρίσεις ως προς τις 3 εκβάσεις με τη δοκιμασία Wilcoxon signed-rank test. Επιπλέον, αυτή η υπο-ομάδα των βρεφών συγκρίθηκε με την ομάδα των υγιών μαρτύρων ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις 3 εκβάσεις με: (α) τη δοκιμασία χ^2 για τις ποιοτικές μεταβλητές, και (β) με τη δοκιμασία Mann–Whitney για τις μη κανονικά κατανοημένες ποσοτικές μεταβλητές.

Δεν υπάρχουν προηγούμενες μελέτες οι οποίες αναλύουν την παρουσία διαφορετικών προτύπων αποκορεσμού σε βρέφη με βρογχιολίτιδα. Παρόλα αυτά σε μελέτη υγιών βρεφών ο μέσος νυκτερινός κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ήταν 97.3% με σταθερή απόκλιση 1.4.¹⁹² Επίσης σε μελέτη βρεφών τα οποία νοσηλεύθηκαν εξαιτίας βρογχιολίτιδας ο μέσος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ήταν 92% με σταθερή απόκλιση 4.¹⁷⁶ Επομένως, ο ελάχιστος απαιτούμενος αριθμός βρεφών προκειμένου να τεκμηριωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά της τάξης του 5,3% ως προς το συνήθη κορεσμό της αιμοσφαιρίνης ανάμεσα σε υγιή βρέφη και σε υγιείς μάρτυρες, υποθέτοντας μία μέση σταθερή απόκλιση 2.99 με 80% στατιστική ισχύ στο επίπεδο του 5%, είναι 7 άτομα σε κάθε ομάδα.

Στην 2^η φάση της διατριβής, οι τρεις ομάδες ατόμων (παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παιδιά με χρόνια απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και υγιείς μάρτυρες) συγκρίθηκαν ως προς το δείκτη αποκορεσμών (oxygen desaturation of hemoglobin index-ODI3) και ως προς το συνήθη κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (basal SpO₂) με: (α) τη δοκιμασία χ^2 όσον αφορά τις ποιοτικές μεταβλητές, και (β) με τη δοκιμασία Kruskal–Wallis (με post hoc Mann–Whitney tests και διόρθωση κατά Bonferroni) όσον αφορά τις μη κανονικά κατανοημένες ποσοτικές μεταβλητές.

Επίσης οι τρεις ομάδες παιδιών συγκρίθηκαν όσον αφορά την αναλογία ατόμων με σύνηθες SpO₂ <95% ή McGill Oximetry Score >1 με χρήση της δοκιμασίας χ^2 . Το McGill Oximetry Score προσδιορίστηκε με επισκόπηση της καταγραφής της οξυμετρίας.

Προκειμένου να διορθωθεί η σχέση μεταξύ της διαγνωστικής ομάδας (παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παιδιά με χρόνια απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και υγιείς μάρτυρες) και των εκβάσεων από την οξυμετρία για τον παράγοντα ηλικία, χρησιμοποιήθηκε μοντέλο γραμμικής εξάρτησης (linear regression analysis model). Ο συνήθης κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ή ο δείκτης αποκορεσμών ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή στο στατιστικό μοντέλο και η διαγνωστική ομάδα και η ηλικία αποτέλεσαν τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Για να επιτευχθεί κανονική κατανομή των τιμών του συνήθους κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και του δείκτη αποκορεσμών έγινε μετατροπή στο φυσικό τους λογάριθμο. Η κανονική κατανομή επιβεβαιώθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov.

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

1. Πρώτη φάση της διατριβής

Συμμετέχοντες

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 53 βρέφη εκ των οποίων τα 21 παρουσίαζαν βρογχιολίτιδα, τα 11 είχαν μερική απόφραξη ανώτερου αεραγωγού (ένα με σύνδρομο Apert, έξι με υποπλαστική κάτω γνάθο, δύο με σύνδρομο Beckwith-Weidemann και μακρογλωσσία και δύο με αδενοειδείς εκβλαστήσεις), και τα 21 ήταν μάρτυρες χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού ή πνευμονοπάθεια.

Εννέα από τα 21 βρέφη με βρογχιολίτιδα (το 42,9%) είχαν μέτρια προς σοβαρού βαθμού νόσο (RDAI score ≥ 6) (Πίνακας 1). Επιπρόσθετα το 23,8% από αυτά παρουσίαζαν SpO₂ κατά τη διάρκεια της αφύπνισης λιγότερο από 93%. Η διάμεση διάρκεια (10^ο-90^ο εκατοστημόριο) νοσηλείας στην ομάδα των παιδιών με βρογχιολίτιδα ήταν 4 μέρες (3-6 μέρες). Τα χαρακτηριστικά και οι δείκτες οξυμετρίας για όλες τις ομάδες που μελετήθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Συγκρίσεις ομάδων συμμετεχόντων ως προς τους δείκτες νυκτερινής υποξαιμίας

Παρατηρήθηκε ότι οι τρεις προς μελέτη ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς το νυκτερινό δείκτη αποκορεσμών, το σύννηθες SpO₂ και το αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας. Ειδικότερα τα βρέφη με βρογχιολίτιδα και εκείνα με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού, αλλά χωρίς πνευμονική νόσο, διέφεραν σημαντικά από τους υγιείς μάρτυρες ως προς τους δείκτες της νυκτερινής οξυμετρίας (Πίνακας 1 και Εικόνα 1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά, δείκτες παλμικής οξυμετρίας και στατιστική σύγκριση βρεφών με βρογχιολίτιδα, απόφραξη ανώτερου

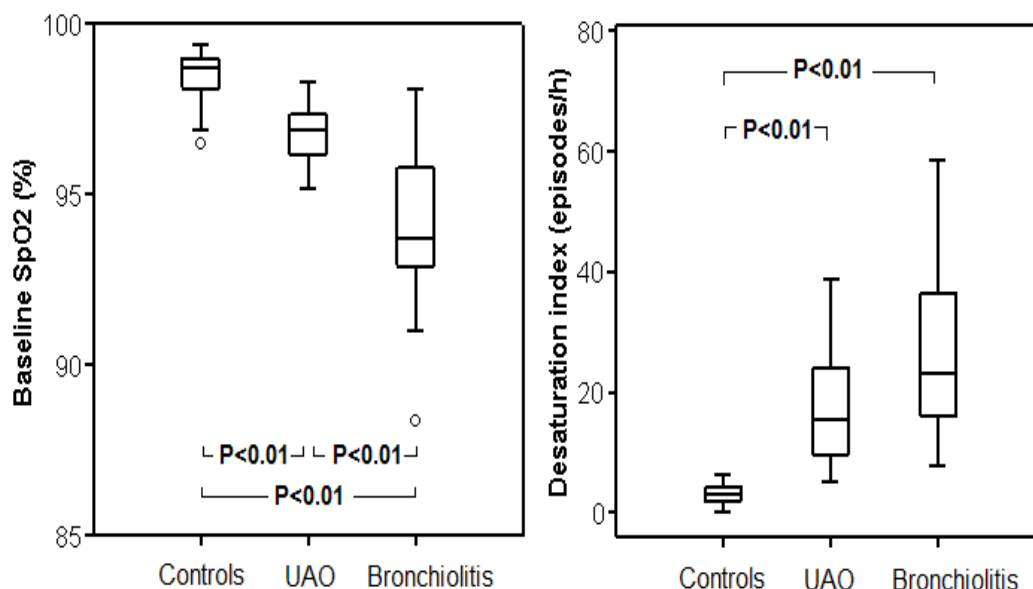
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	Βρογχιολίτιδα n = 21	Υγιείς Μάρτυρες n = 21	Απόφραξη ανώτερου αεραγωγού n = 11	P
Ηλικία, μήνες	2.7 (1-9.8)	2.8 (1-11.1)	2.6 (1-11.1)	0.49
Φύλο, αρρεν (%)	14 (66,7)	14 (66.7)	8 (72.7)	0.93
Μέρες με συμπτώματα βρογχιολίτιδας	3 (1-9)	-	-	-
RDAI score	4 (2-7)	-	-	-
SpO ₂ αφύπνισης* (%)	96 (93.3-99)	99 (97-100)	97 (96-98)	<0.001
Διάρκεια οξυμετρικής καταγραφής* (min)	454 (353.6-682)	507 (307.4-678.2)	588 (492.8-690.8)	0.16
Νυκτερινό σύννηθες SpO ₂ * [‡] (%)	93.7 (91.1-96.8)	98.7 (96.9-99.3)	96.9 (95.3-98.1)	<0.001
Νυκτερινός δείκτης αποκορεσμών (≥3%) της αιμοσφαιρίνης* (επεισόδια/ώρα)	23.3 (10.3-46.6)	3.1 (0.3-5.5)	15.5 (5.4-36.4)	<0.001
Αθροιστικό score νυκτερινής υποξαιμίας* [‡]	75.8 (19.2-120.7)	0.8 (0.1-2.6)	17.1 (1.9-46.1)	<0.001

αεραγωγού και υγιείς μάρτυρες.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν σαν διάμεση τιμή (10⁰-90⁰ εκατοστημόριο)

*P <0.01 για τη σύγκριση (post hoc) των ομάδων με βρογχιολίτιδα ή με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού με εκείνη των υγιών μάρτυρες (σημαντική μετά τη διόρθωση Bonferroni).

[‡]P < 0.01 για τη σύγκριση (post hoc) της ομάδας με βρογχιολίτιδα με εκείνη της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού (σημαντική μετά τη διόρθωση Bonferroni).

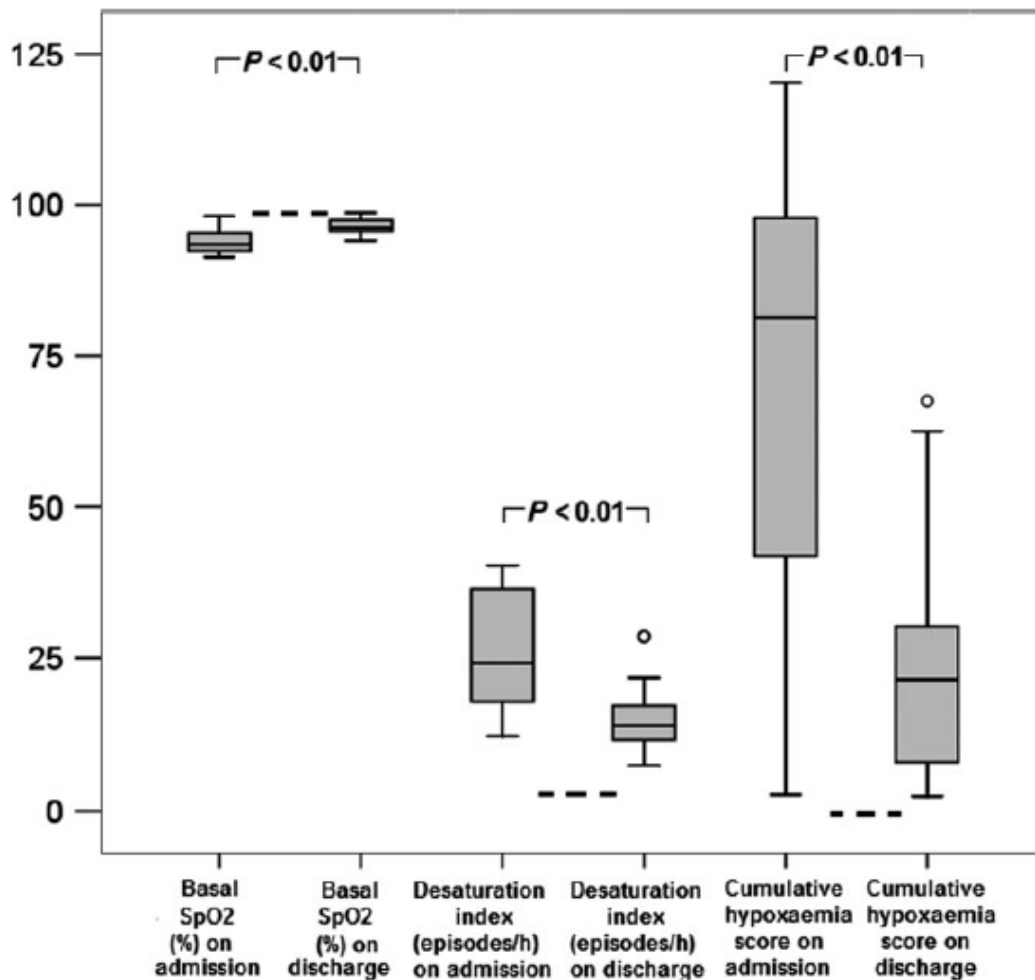


Εικόνα 1. Βρέφη με βρογχιολίτιδα και συμμετέχοντες με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού (UAO) αλλά χωρίς πνευμονική νόσο, είχαν σημαντικά χαμηλότερο νυκτερινό σύννηθες SpO₂ και υψηλότερο δείκτη αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τα βρέφη-μάρτυρες χωρίς πνευμονική νόσο. Συμμετέχοντες με βρογχιολίτιδα και με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού δε διέφεραν σημαντικά ως προς το δείκτη αποκορεσμών.

Δεν υπήρχε συσχέτιση του RDAI score με το νυκτερινό δείκτη αποκορεσμών ($r = -0.06$; $P = 0.80$, το σύννηθες SpO₂ ($r = 0.27$; $P = 0.23$) ή το αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας ($r = -0.26$; $P = 0.26$).

Δέκα βρέφη με βρογχιολίτιδα υποβλήθηκαν σε επαναληπτική οξυμετρία τη νύκτα πριν το εξιτήριο. Το νυκτερινό σύννηθες SpO₂ ήταν σημαντικά υψηλότερο, ενώ ο δείκτης αποκορεσμών και το αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα συγκρινόμενα με τις τιμές κατά την εισαγωγή στο

νοσοκομείο (Εικόνα 2). Ωστόσο τη νύκτα πριν το εξιτήριο, βρέφη με βρογχιολίτιδα συνέχισαν να διαφέρουν σημαντικά από τους μάρτυρες, ως προς όλους τους δείκτες οξυγόνωσης (Πίνακας 2). Αν και το νυκτερινό σύννηθες SpO_2 προσέγγισε τις τιμές της ομάδας των μαρτύρων χωρίς απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού ή πνευμονική νόσο, ο νυκτερινός δείκτης αποκορεσμών και το αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας παρέμειναν αρκετά αυξημένα (Εικόνες 2 και 3).



Εικόνα 2. Οι δείκτες της οξυμετρίας (νυκτερινό σύννηθες SpO_2 , δείκτης αποκορεσμών, αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας) βελτιώθηκαν μεταξύ εισαγωγής και εξόδου από το νοσοκομείο αλλά με διαφορετική ταχύτητα ο καθένας. Με τις διακεκομμένες γραμμές σημειώνονται οι διάμεσες τιμές των αντίστοιχων δεικτών σε υγιή βρέφη. Το σύννηθες SpO_2 κατά το εξιτήριο προσέγγισε την τιμή των μαρτύρων, ενώ ο δείκτης

αποκορεσμών και αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας διατήρησαν τιμές αρκετά υψηλότερες από τις τιμές των μαρτύρων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Χαρακτηριστικά, δείκτες παλμικής οξυμετρίας και στατιστική σύγκριση βρεφών με βρογχιολίτιδα τα οποία υποβλήθηκαν σε δεύτερη μελέτη νυκτερινής υποξαιμίας πριν την έξοδο από το νοσοκομείο με υγιή βρέφη μάρτυρες.

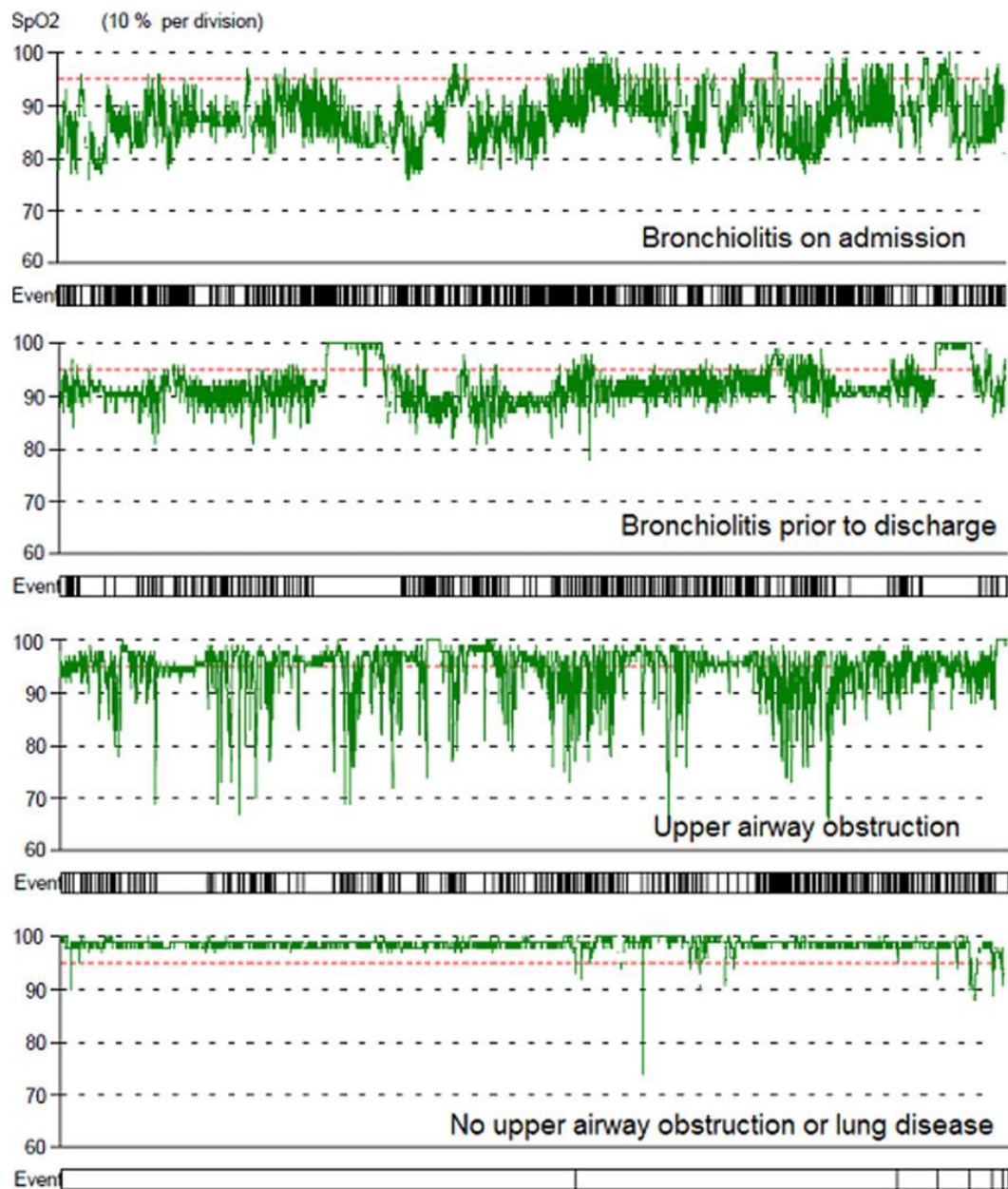
Μεταβλητές	Βρογχιολίτιδα με 2 ^η οξυμετρία πριν το εξιτήριο n = 10	Υγιή βρέφη n = 21	P
Ηλικία, μήνες	2.7 (1-9.8)	2.8 (1-11.1)	0.47
Φύλο, αρρεν (%)	8 (80)	14 (66.7)	0.45
Ημέρες νοσηλείας	4 (3-6.9)	-	-
RDAI score*	0 (0-2)	-	-
SpO ₂ εγρήγορσης* (%)	97 (93.3-99)	99 (97-100)	0.02
Διάρκεια νυκτερινής οξυμετρίας* (min)	408.5 (325.6-665.1)	507 (307.4-678.2)	0.44
Νυκτερινό σύνηθες SpO ₂ * (%)	96.3 (94.2-98.6)	98.7 (96.9-99.3)	<0.01
Νυκτερινός δείκτης αποκορεσμών (≥3%)* (επεισόδια/h)	13.9 (7.9-27.9)	3.1 (0.3-5.5)	<0.01
Αθροιστικό σκορ νυκτερινής υποξαιμίας*	21.5 (2.7-67)	0.8 (0.1-2.6)	<0.01

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως διάμεση τιμή (10^η-90^η εκατοστιαία θέση)

* Τη νύκτα πριν την έξοδο από το νοσοκομείο όσον αφορά τα βρέφη με βρογχιολίτιδα

Συντμήσεις

RDAI Respiratory distress assessment instrument



Εικόνα 3. Νυκτερινή καταγραφή οξυμετρίας σε μια αντιπροσωπευτική περίπτωση βρέφους με βρογχιολίτιδα 24ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Επίσης, το ίδιο βρέφος κατά τη διάρκεια της νύκτας πριν το εξιτήριο (υψηλότερο σύννηδες SpO₂ και μικρότερη συχνότητα και βάθος αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης). Συγκριτικά παρουσιάζονται οι καταγραφές νυκτερινής οξυμετρίας ενός βρέφους με μερική απόφραξη ανώτερου αεραγωγού (Σύνδρομο Apert) και ενός υγιούς βρέφους χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού ή πνευμονική νόσο. Η διακεκομμένη κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει SpO₂ ίσο με 95%.

2. Δεύτερη φάση της διατριβής

Συμμετέχοντες

Στη διάρκεια 18 μηνών, πραγματοποιήθηκαν 96 μελέτες νυχτερινής οξυμετρίας σε σύνολο 78 παιδιών. Αναλύθηκαν 60 οξυμετρίες σε 60 παιδιά ηλικίας 1-14 ετών τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής. Τριάντα έξι καταγραφές οξυμετρίας εξαιρέθηκαν επειδή: (1) ήταν επαναληπτικές μελέτες, ή (2) ανήκαν σε ασθενείς με νευρομυικές παθήσεις ή κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ή (3) ανήκαν σε παιδιά που είχαν ήδη υποβληθεί σε αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή.

Επομένως, αναλύθηκαν μελέτες οξυμετρίας από: 16 ασθενείς με αποφρακτικού τύπου πνευμονική νόσο, 22 ασθενείς με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και 22 χωρίς πνευμονική νόσο ή διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (υγιείς μάρτυρες) (Πίνακας 3). Επτά από 11 (64%) ασθενείς με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σπироμέτρηση είχαν μετρίου προς σοβαρού βαθμού απόφραξη κατώτερων αεραγωγών ($FEV_1 < 70\%$ προβλεπομένης τιμής) (Πίνακας 3). Κανένας από τους ασθενείς με αποφρακτική τύπου πνευμονική νόσο δεν παρουσίαζε συμπτώματα απόφραξης ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου (Πίνακας 3)

Συγκεκριμένα, από την ομάδα των παιδιών με αποφρακτικού τύπου πνευμονική νόσο, δύο παρουσίαζαν σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, έξι είχαν διαγνωσθεί με μεταλοιμώδη αποφρακτική βρογχιολίτιδα, και 8 είχαν διάγνωση ινοκυστικής νόσου.

Η ομάδα των παιδιών με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο, αποτελούνταν από παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών ή/και παρίσθμιων αμυγδαλών, τα 7 από αυτά ήταν παχύσαρκα ενώ όλα τα παιδιά παρουσίαζαν ροχαλητό στον ύπνο τουλάχιστον 3 νύκτες την εβδομάδα. Τα 18 δε από το σύνολο των 22 παιδιών αναφέρθηκε από τους γονείς ότι παρουσίαζαν άπνοια κατά τον ύπνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων ανάλογα με την προς μελέτη ομάδα.

Μεταβλητές	Αποφρακτικού τύπου νόσος πνευμόνων n = 16	Αποφρακτική διαταραχή αναπνοής στον ύπνο n = 22	Χωρίς πνευμονική νόσο n = 22
Ηλικία, έτη	7.3 (5.4, 12)	6.3 (4, 9)	6.8 (5.6, 10.3)
Φύλο, θήλυ (%)	8 (50)	5 (22.7)	10 (45.5)
BMI z-score	-0.5 ± 2	0.4 ± 1.7	0.5 ± 1.1
Παχυσαρκία (%)	2 (12.5)	7 (31.8)	3 (13.6)
<i>Ειδικές διαγνώσεις (%)</i>			
BOS	2 (12.5)	-	-
PIBO	6 (37.5)	-	-
Κυστική ίνωση	8 (50)	-	-
<i>Συμπτώματα αναπνευστικού (%)</i>			
Καθημερινός βήχας	16 (100)	0 (0)	0 (0)
Ροχαλητό >3 νύχτες/εβδ.	0 (0)	22 (100)	0 (0)
Αναφερόμενη άπνοια	0 (0)	18 (81.8)	0 (0)
Δυσχέρεια αναπνοής στον ύπνο	0 (0)	12 (54.5)	0 (0)
Υπερτροφία αδενοειδών ή/και αμυγδαλών (%)	0 (0)	22 (100)	0 (0)
<i>Εξέταση θώρακα</i>			
Συριγμός	16 (100)	0 (0)	0 (0)
Τρίζοντες	12 (75)	0 (0)	0 (0)
FEV ₁ , % predicted (n=11)	65.8 ± 17.3	-	-
FEV ₁ /FVC, % predicted (n=11)	93.1 ± 12	-	-

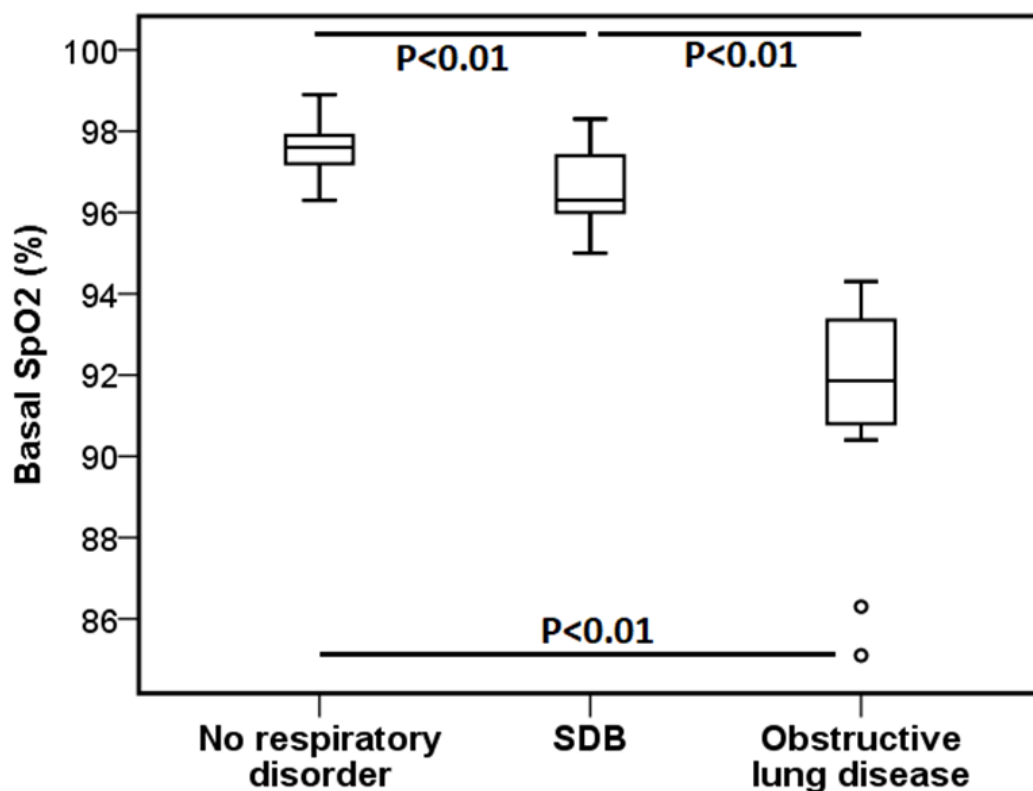
Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως διάμεσες τιμές (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο)

BOS: Bronchiolitis Obliterans Syndrome-Σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

PIBO: Post-infectious bronchiolitis obliterans-Μεταλοιμώδης αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Σύνηθες SpO_2 και αναλογία ατόμων με τιμές $<95\%$

Οι τρεις ομάδες που μελετήθηκαν διέφεραν σημαντικά ως προς το σύνηθες SpO_2 ($P<0.001$) (Πίνακας 4). Ειδικότερα, τόσο τα παιδιά με αποφρακτικού τύπου νόσο των πνευμόνων όσο και εκείνα με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο είχαν σημαντικά χαμηλότερο σύνηθες SpO_2 συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($P<0.01$ και για τις δύο συγκρίσεις) (Εικόνα 4 και Πίνακας 4).



Εικόνα 4. Οι ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια είχαν σημαντικά χαμηλότερο σύνηθες SpO_2 συγκριτικά με τα παιδιά που παρουσίαζαν απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο. Κανένα

από τα παιδιά με διαταραχή αναπνοής στον ύπνο ή τους μάρτυρες δεν είχαν σύννηθες SpO₂ <95%.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία για τις παραμέτρους νυκτερινής οξυμετρίας και συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων της μελέτης.

Μεταβλητές	Αποφρακτικού τύπου νόσος πνευμόνων n = 16	Αποφρακτική διαταραχή αναπνοής στον ύπνο n = 22	Χωρίς αναπνευστική διαταραχή n = 22	P
Διάρκεια καταγραφής της οξυμετρίας, min	502 (413, 626)	564 (540, 581)	581 (534, 631)	
Διάρκεια οξυμετρίας που αναλύθηκε, min	460 (372, 533)	531 (490, 561)	524 (484, 588)	
% χρόνος ανάλυσης με SpO ₂ <95%	92.8 (74.7, 99.6)	7.8 (2.1, 16.5)	0.7 (0.4, 1.3)	
Σύννηθες SpO ₂ , % ^{*†}	91.9 (90.8, 93.4)	96.3 (96, 97.4)	97.6 (97.1, 97.9)	<.001
Συμμετέχοντες με σύννηθες SpO ₂ <95% (%)	16 (100)	0 (0)	0 (0)	<.001
Δείκτης αποκορεσμών, επεισόδια/h ^{*†}	4.4 (3.6, 6.6)	8.4 (6.2, 16.6)	2 (1.3, 2.7)	<.001
McGill σκορ οξυμετρίας>1, (%)	0 (0)	12 (54.5)	0 (0)	<.001

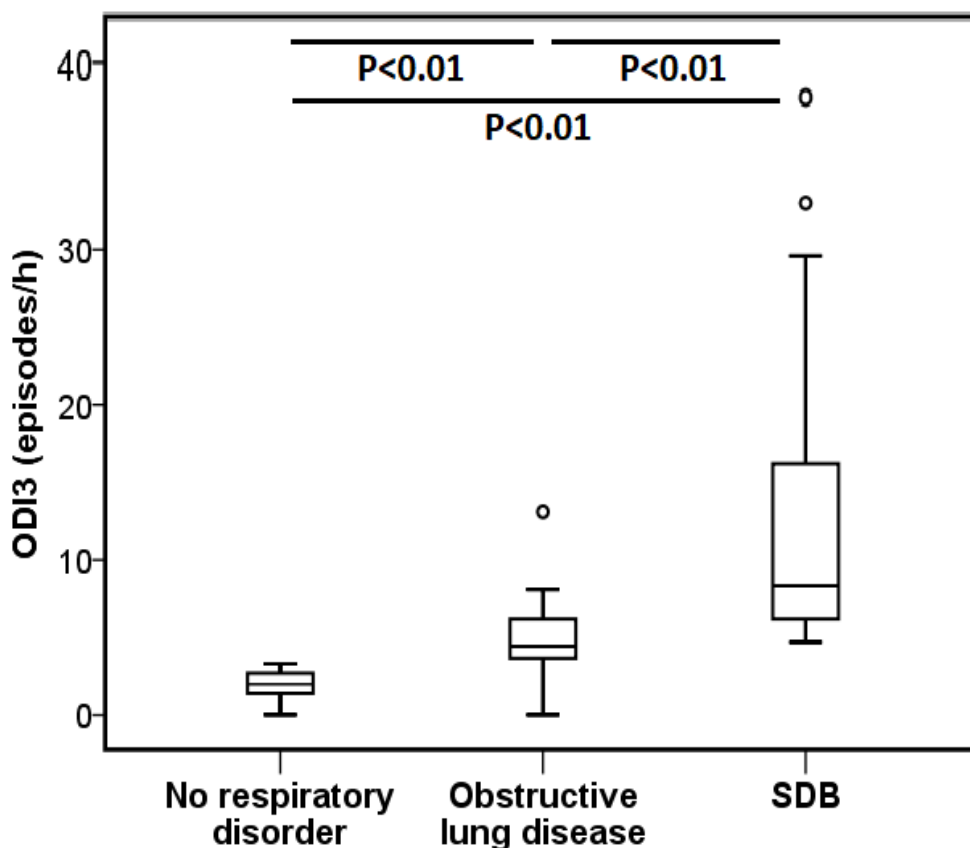
Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται σα διάμεσες τιμές (25^η, 75^η εκατοστιαία θέση)

* $P < 0.01$ για τη σύγκριση *post hoc* της ομάδας με 'αποφρακτική νόσο πνευμόνων' ή με 'διαταραχή αναπνοής στον ύπνο' ως προς την ομάδα 'χωρίς πνευμονική νόσο' (σημαντική μετά τη διόρθωση Bonferroni).

[†] $P < 0.01$ για τη σύγκριση *post hoc* της ομάδας με 'αποφρακτική νόσο πνευμόνων' ως προς την ομάδα με 'διαταραχή αναπνοής στον ύπνο' (σημαντική μετά τη διόρθωση Bonferroni).

Δείκτης αποκορεσμών και ποσοστό παιδιών με McGill oximetry score (MOS) >1

Οι τρεις ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς τις τιμές του δείκτη αποκορεσμών ($P < 0.001$) (Πίνακας 4). Ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είχαν σημαντικά υψηλότερο δείκτη αποκορεσμών ($\geq 3\%$) [oxygen desaturation ($\geq 3\%$) index-ODI3] σε σχέση με τους ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια και τα παιδιά χωρίς αναπνευστική διαταραχή (Πίνακας 4 και Εικόνα 5)



Εικόνα 5. Οι ασθενείς με απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο είχαν σημαντικά υψηλότερο δείκτη αποκορεσμών (ODI3) συγκριτικά με τα παιδιά που παρουσίαζαν αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή τους υγιείς μάρτυρες χωρίς πνευμονική νόσο.

Επιπρόσθετα, παιδιά με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων είχαν σημαντικά υψηλότερο δείκτη αποκορεσμών σε σχέση με παιδιά χωρίς αναπνευστική διαταραχή. (Εικόνα 5 και Πίνακας 4). Περισσότερα από τα μισά παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο είχαν McGill oximetry score (MOS) >1, ενώ αντιθέτως αυτό δεν παρατηρήθηκε στις άλλες δύο κατηγορίες που μελετήθηκαν (Πίνακας 4).

Συσχέτιση του συνήθους SpO_2 ή του δείκτη αποκορεσμών με τη διαγνωστική ομάδα με διόρθωση για την ηλικία

Η αποφρακτικού τύπου πνευμονική νόσος είχε την μέγιστη αρνητική επίδραση στις τιμές του συνήθους SpO₂ (Πίνακας 5)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Συντελεστές του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης το οποίο περιγράφει τη σχέση μεταξύ συνήθους SpO₂ (φυσικός λογάριθμος) και διαγνωστικής κατηγορίας με διόρθωση για την ηλικία

Εξαρτημένη μεταβλητή:		Model: R ² =0.62; P <.001		
Φυσικός λογάριθμος συνήθους SpO ₂				
Ανεξάρτητες μεταβλητές		Beta	95% CI	P
Κλίση		4.62	4.60 to 4.63	< .001
Διαγνωστική κατηγορία		-.03	-0.04 to -0.02	<.001
Υγιείς μάρτυρας=1				
Διαταραχή αναπνοής στον ύπνο=2				
Αποφρακτική πνευμονική νόσος=3				
Ηλικία		0.00	-0.001 to 0.001	.83
Συντομογραφίες				
95% CI	95% confidence interval-διάστημα εμπιστοσύνης			

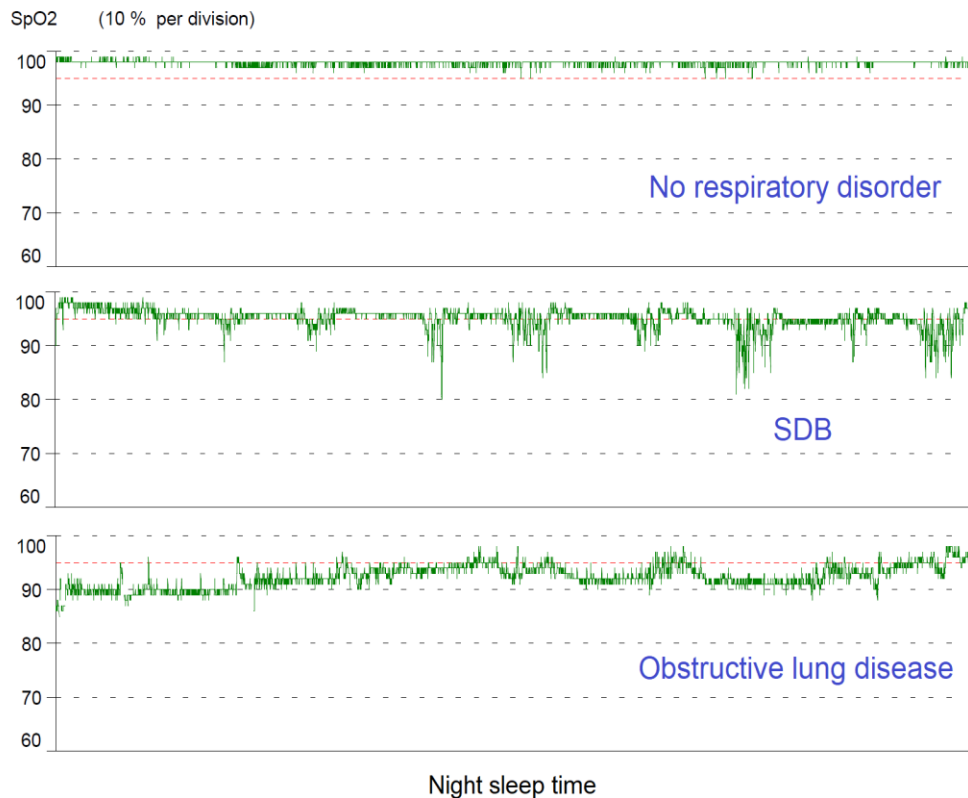
Τα παιδιά που εμφάνιζαν διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, παρουσίαζαν τη μέγιστη θετική επίδραση στις τιμές του δείκτη αποκορεσμών (ODI3) (Πίνακας 6).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Συντελεστές του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης που περιγράφει τη σχέση μεταξύ του φυσικού λογάριθμου του δείκτη

αποκορεσμών (ODI3) και των διαγνωστικών κατηγοριών με διόρθωση για την ηλικία.

Εξαρτημένη μεταβλητή: Φυσικός λογάριθμος ODI3		Model: $R^2=0.35$; $P < .001$	
Ανεξάρτητη μεταβλητή	Beta	95% CI	P
Κλίση	-0.90	-1.78 to -0.02	.04
Διαγνωστική κατηγορία	1.03	0.65 to 1.40	<.001
Υγιείς μάρτυρας=1			
Αποφρακτική πνευμονική νόσος=2			
Διαταραχή αναπνοής στον ύπνο=3			
Ηλικία	0.01	-0.02 to 0.04	.54
Συντομογραφίες			
95% CI	95% confidence interval-διάστημα εμπιστοσύνης		
ODI3	Oxygen desaturation ($\geq 3\%$) of hemoglobin index-δείκτης αποκορεσμών		

Στην Εικόνα 6 παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικές οξυμετρικές καταγραφές από τις τρεις διαγνωστικές ομάδες που μελετήθηκαν.



Εικόνα 6. Στην καταγραφή σημειώνεται με λεπτή κόκκινη διακεκομμένη γραμμή το SpO₂ που αντιστοιχεί σε τιμή 95%. Παρατηρείται ότι τόσο τα παιδιά χωρίς πνευμονική νόσο, όσο και εκείνα με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο έχουν σύνηθες SpO₂ με τιμές $\geq 95\%$, σε αντίθεση με τα παιδιά που παρουσιάζουν αποφρακτική πνευμονική νόσο στα οποία το σύνηθες SpO₂ λαμβάνει τιμές $< 95\%$. Τα παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια παρουσιάζουν επιπλέον ήπιους συνεχείς αποκορεσμούς, ενώ οι ασθενείς με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο εμφανίζουν σειρές αποκορεσμών.

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

Στην πρώτη φάση της διατριβής, περιγράφηκαν δύο χαρακτηριστικές ανωμαλίες στη νυκτερινή οξυγόνωση των βρεφών με βρογχιολίτιδα. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με βρογχιολίτιδα είχαν σημαντικά χαμηλότερο σύννηθες SpO_2 συγκριτικά με τους μάρτυρες χωρίς πνευμονική νόσο ή τα βρέφη με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού. Επιπλέον, συχνές και απότομες διακυμάνσεις του SpO_2 παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της νυκτερινής καταγραφής. Καθώς τα βρέφη με βρογχιολίτιδα ανάρρωναν, τα δύο διακριτά πρότυπα νυκτερινής υποξαιμίας βελτιώνονταν αλλά με διαφορετικό ρυθμό. Στην μελέτη μας και πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, η μέση τιμή του συνήθους SpO_2 σε ασθενείς με βρογχιολίτιδα προσέγγισε την αντίστοιχη τιμή των μαρτύρων-βρεφών αυτής της διατριβής καθώς και μιας ήδη δημοσιευμένης μελέτης η οποία περιλάμβανε τιμές αναφοράς για το SpO_2 .¹⁹³ Αντιθέτως, η μέση τιμή του νυκτερινού δείκτη αποκορεσμών συνέχισε να είναι υψηλότερη από εκείνη των υγιών μαρτύρων.

Οι νυκτερινές διακυμάνσεις του SpO_2 στη βρογχιολίτιδα προσομοιάζουν με επεισόδια διαλείπουσας υποξαιμίας τα οποία συνοδεύουν απνοϊκά και υποαπνοϊκά επεισόδια σε βρέφη με μερική απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και διαταραχές αναπνοής στον ύπνο.¹⁹⁴ Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι η ρινική συμφόρηση στην βρογχιολίτιδα έχει κατά πολύ μεγαλύτερη διάρκεια από τα κλινικά συμπτώματα προσβολής του βρογχικού δένδρου. Επομένως, είναι πιθανόν ότι οι βραχείας διάρκειας πτώσεις του SpO_2 οφείλονται σε σύντομα επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού τα οποία οφείλονται στην επίμονη ρινική συμφόρηση. Αντίθετα, το χαμηλό σύννηθες SpO_2 υποδηλώνει διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης που προκαλείται από την απόφραξη βρογχιολίων.^{174,195,196}

Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας-υπόπνοιας σε παιδιά συχνά οφείλεται σε υπερτροφία αδενοειδών και παρίσθμιων αμυγδαλών και χαρακτηρίζεται από σύντομες, απότομες πτώσεις του SpO_2 , το εύρος των οποίων αντανakλά τη σοβαρότητα της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού.¹⁸¹ Με εξαίρεση τις σοβαρές περιπτώσεις αποφρακτικού τύπου υπνικής άπνοιας, στους υπόλοιπους ασθενείς το σύννηthes SpO_2 παραμένει σε φυσιολογικά όρια δηλ. υψηλότερο του 95%. Αντίθετα, η συχνότητα των επεισοδίων αποκορεσμού κατά τη διάρκεια της φάσης REM και σταδίου II του ύπνου είναι αυξημένη.^{36,181} Από δημοσιευμένες μελέτες προκύπτει ότι σε παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών και παρίσθμιων αμυγδαλών εφόσον ο δείκτης αποκορεσμού είναι τουλάχιστον 3,5 επεισόδια/ώρα πριν την αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή, μετεγχειρητικά είναι πολύ πιθανόν η τιμή να γίνει φυσιολογική (δηλ. <2 επεισόδια/ώρα).¹⁸⁴

Συνήθεις ενδείξεις εισαγωγής στο νοσοκομείο βρέφους με βρογχιολίτιδα αποτελούν η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα: αναφερόμενα επεισόδια άπνοιας, αυξημένο αναπνευστικό έργο, ανάγκη για συχνή αναρρόφηση ρινικών εκκρίσεων, μειωμένη σίτιση από του στόματος, σημεία αφυδάτωσης, κλινική εικόνα τοξικότητας του ασθενούς, SpO_2 <93% σε εγρήγορση ή πτωχές κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες της οικογένειας του βρέφους. Επομένως, η έξοδος του ασθενούς με βρογχιολίτιδα από το τμήμα επειγόντων περιστατικών ή η εισαγωγή του στο νοσοκομείο δεν καθορίζονται αποκλειστικά και μόνο από την απουσία ή παρουσία υποξαιμίας.

Είναι γνωστό ότι η διαδεδομένη διαθεσιμότητα και το χαμηλό κόστος της παλμικής οξυμετρίας και η συνακόλουθη πρώιμη ανίχνευση της υποξαιμίας, έχουν συμβάλλει στην αύξηση του αριθμού των νοσηλειών βρεφών με βρογχιολίτιδα.^{173,197} Μειωμένο SpO_2 στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είναι μία από τις ενδείξεις εισαγωγής για 2 λόγους: πρώτον, οι ιατροί το λαμβάνουν σοβαρά υπ' όψιν ως πιθανό δυσμενή προγνωστικό παράγοντα της εξέλιξης της βρογχιολίτιδας, και δεύτερον, υπάρχει ανησυχία σχετικά με την επίπτωση της υποξαιμίας στον οργανισμό.^{172,198}

Επίμονα χαμηλό SpO_2 , συχνά κρίνεται από το θεράποντα ιατρό ως ένδειξη για οξυγονοθεραπεία με αποτέλεσμα παρατεταμένη νοσηλεία ανεξάρτητα από την κλινική κατάσταση του βρέφους.^{172,176} Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι SpO_2 χαμηλότερο του 90% στο τμήμα επειγόντων περιστατικών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ για περαιτέρω υποστήριξη είτε με μη επεμβατικό είτε με επεμβατικό αερισμό.

Αρνητικές επιδράσεις της υποξαιμίας δεν έχουν ανιχνευθεί σε περιπτώσεις βρεφών με βρογχολίτιδα.¹⁷⁰ Σε μία μόνο μελέτη, το χαμηλό SpO_2 συνοδευόταν από μειωμένη πρόσληψη τροφής από το στόμα.¹⁹⁹ Ωστόσο μελέτες σε παιδιά με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο ή συγγενή καρδιακή νόσο ανέδειξαν δυσμενή επίδραση στην ανάπτυξη, τη συμπεριφορά και την ακαδημαϊκή εξέλιξη των παιδιών με χρόνια ή διαλείπουσα υποξαιμία.²⁰⁰

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφορές ως προς το σύνηθες SpO_2 ανάμεσα στα βρέφη με βρογχολίτιδα και στους συμμετέχοντες στις δύο ομάδες σύγκρισης (απόφραξη ανώτερου αεραγωγού, μάρτυρες χωρίς πνευμονοπάθεια) είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια της νύκτας απ' ό,τι την ημέρα, πιθανόν αντανakλώντας την σχετιζόμενη με τον ύπνο μείωση στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και περαιτέρω διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με το συνηθισμένο κλινικό σενάριο ενός βρέφους με βρογχολίτιδα το οποίο χρειάζεται χορήγηση οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου όχι όμως και κατά την εγρήγορση. Ως εκ τούτου, αρκετά βρέφη με υποξαιμία μόνο στη διάρκεια της νύκτας παραμένουν στο νοσοκομείο για οξυγονοθεραπεία, με αποτέλεσμα παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένο κόστος στο σύστημα υγείας.

Συμπερασματικά, στην πρώτη φάση της διατριβής διαπιστώσαμε ότι τα βρέφη με βρογχολίτιδα έχουν μειωμένο σύνηθες SpO_2 καθώς και απότομους, βραχείας διάρκειας αποκορεσμούς κατά τη διάρκεια της νύκτας. Τα δυο πρότυπα νυκτερινού αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης είναι διαφορετικά από το πρότυπο αποκορεσμού στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στο οποίο κυριαρχούν οι σειρές αποκορεσμών με φυσιολογικό σύνηθες SpO_2 . Τα πρότυπα αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ως εκβάσεις (outcome

measures) σε μελλοντικές κλινικές μελέτες βρεφών που πάσχουν από ιογενή βρογχιολίτιδα.

Στη δεύτερη φάση της διατριβής, διαπιστώθηκε ότι η αποφρακτική πνευμονοπάθεια συνοδεύεται από μειωμένες τιμές νυκτερινού συνήθους SpO_2 δηλαδή σταθερό αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης, ενώ η αποφρακτική διαταραχή αναπνοής στον ύπνο (υπνική άπνοια) συσχετίζεται με αυξημένο δείκτη αποκορεσμών (ODI3), ο οποίος αντιστοιχεί σε επαναλαμβανόμενους βραχείας διάρκειας αποκορεσμούς. Παρόλο που αυξημένες τιμές ODI3 μπορούν να σημειωθούν και σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η αύξηση αυτή είναι μικρότερη στην υπνική άπνοια. Τα δύο διακριτά αυτά πρότυπα αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης είναι γνωστά στους έμπειρους κλινικούς αλλά δεν έχουν έως τώρα περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Στα παιδιά χωρίς πνευμονοπάθεια ή απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, το σύνθηες SpO_2 κατά τη διάρκεια του ύπνου παραμένει >95%.¹⁸⁰ Μετά τη δεύτερη εβδομάδα ζωής, τα υγιή τελειόμηνα βρέφη διανύουν λιγότερο από 3% της διάρκειας της νύχτας με SpO_2 <95%.²⁰¹ Επιπρόσθετα σε μια πολυκεντρική μελέτη με υγιή παιδιά ηλικίας 1-18 ετών που υποβλήθηκαν σε πολυπνογραφία, το 10^ο εκατοστημόριο για το SpO_2 κατά τη νύχτα ήταν πάνω από 95%.¹⁸³ Αυτά τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με ερευνητικά δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν από νεαρούς ενήλικες από τα οποία προκύπτει ότι το SpO_2 , δεν πέφτει σημαντικά στο στάδιο NREM του ύπνου σε σύγκριση με τη αφύπνιση, ενώ μειώνεται κατά ένα ποσοστό μόλις 2% κατά τη διάρκεια του σταδίου REM.²⁰²

Αντίθετα, σε παιδιά και ενήλικες με κυστική ίνωση, η τιμή του SpO_2 μειώνεται κατά 3,5% στη διάρκεια του NREM ύπνου και κατά 7,4% στη διάρκεια του σταδίου REM, συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή κατά την αφύπνιση.²⁰² Η μείωση του συνήθους SpO_2 σε χαμηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια του σταδίου REM του ύπνου συνοδεύεται από μειωμένο μυικό τόνο των αναπνευστικών μυών και συνεπακόλουθη ελάττωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (Functional Residual Capacity-FRC).²⁰² Η μείωση της FRC σχετίζεται με μειωμένη διάμετρο ή και πλήρη απόφραξη των μικρών αεραγωγών στα κατώτερα

βρογχοπνευμονικά τμήματα, και συνεπώς ροή αίματος με χαμηλό κορεσμό διάμεσων αεροχώρων που δεν αερίζονται επαρκώς, shunting από τη δεξιά κοιλία προς την αριστερή και υποξαιμία στη συστηματική κυκλοφορία.²⁰³ Ως εκ τούτου, είναι αναμενόμενο παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια να έχουν χαμηλότερο σύννηθες SpO_2 όταν συγκρίνονται με υγιείς μάρτυρες ή με την ομάδα ασθενών με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού αλλά υγιείς πνεύμονες.

Σειρές από βραχείας διάρκειας επεισόδια αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης είναι συμβατές με απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και όχι των κατώτερων αεραγωγών.¹¹⁸ Σε μια μελέτη παιδιών ηλικίας 7 έως 18 ετών με διαγνωσμένη Κυστική Ίνωση, που ήταν ελεύθερα πνευμονικών παροξύνσεων και τα οποία υποβλήθηκαν σε νυχτερινή οξυμετρία, κανένα από αυτά δεν παρουσίασε μη φυσιολογικό σκορ στην κλίμακα McGill (δηλαδή σειρές από αποκορεσμούς), παρόλο που το 7% των συμμετεχόντων είχαν σύννηθες $SpO_2 < 94\%$ για περισσότερο από 15 συνεχόμενα λεπτά κατά τη διάρκεια του ύπνου.²⁰⁴

Βραχείας διάρκειας μικρούς αποκορεσμούς είναι δυνατόν να συναντήσουμε διεσπαρμένους σε καταγραφές νυκτερινού SpO_2 , παιδιών με νόσο κατώτερων αεραγωγών, όχι όμως και σειρές αποκορεσμών. Σε νεαρούς ενήλικες με κυστική ίνωση, η πλειονότητα των σύντομων αποκορεσμών, συμβαίνει κατά τη διάρκεια περιόδων μερικής αναστολής του τόνου των αναπνευστικών μυών, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα παροδικό κυψελιδικό υποαερισμό και διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης.²⁰² Συνεπώς παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια εκτός από μειωμένο σύννηθες SpO_2 έχουν επίσης αυξημένο δείκτη ODI3, αλλά όχι στον ίδιο βαθμό με τους ασθενείς που πάσχουν από υπνική άπνοια (αποφρακτική διαταραχή αναπνοής στον ύπνο).

Το μειωμένο σύννηθες νυκτερινό SpO_2 στα παιδιά με κυστική ίνωση και παρόξυνση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή.¹⁵³ Όπως συζητήθηκε στην 1^η φάση της διατριβής, η ιογενής βρογχιολίτιδα στα βρέφη είναι ένα παράδειγμα αναστρέψιμης αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, η οποία χαρακτηρίζεται από δύο διακριτά πρότυπα νυκτερινού αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης: το χαμηλό σύννηθες

νυκτερινό SpO_2 το οποίο συνδυάζεται με συνεχείς βραχείας διάρκειας πτώσεις του SpO_2 .²⁰⁵

Παιδιά με συμπτώματα αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο (υπνική άπνοια) και υπερτροφία αδενοειδών ή/και παρίσθμιων αμυγδαλών είχαν τις υψηλότερες τιμές ODI3 μεταξύ των τριών ομάδων (υγιείς, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπνική άπνοια) και περισσότεροι από 50% αυτών παρουσίαζαν μη φυσιολογικό σκορ οξυμετρίας στην κλίμακα McGill (>1), ευρήματα ενδεικτικά επεισοδίων υποξαιμίας κατά σειρές. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έρευνα που αφορούσε τη μελέτη παιδιών με υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών και συμπτώματα ροχαλητού και άπνοιών στον ύπνο, για κάθε 3 παιδιά με ODI3 $\geq 3,5$ επεισόδια ανά ώρα, τα οποία υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή, ένα παιδί απέκτησε φυσιολογικό ODI3 στο follow up.²⁰⁶ Ως εκ τούτου, δείκτης ODI3 $\geq 3,5$ επεισόδια ανά ώρα στα παιδιά με υπερτροφία αμυγδαλών/αδενοειδών και ροχαλητό στον ύπνο ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αδενοτομή-αμυγδαλεκτομή.

Συμπερασματικά, η βαρύτητα της νυκτερινής υποξαιμίας σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια εκφράζεται κατά κύριο λόγο από το σύννηθες SpO_2 στη διάρκεια του ύπνου, ενώ η σοβαρότητα της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο (υπνική άπνοια) περιγράφεται από δείκτη αποκορεσμών. Οι δύο αυτοί παράμετροι της νυκτερινής οξυμετρίας είναι πιθανόν να αποδειχθούν χρήσιμοι ως εκβάσεις σε μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας θεραπευτικών παρεμβάσεων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός διατριβής: Αν και έχει σημειωθεί πρόοδος στην ερμηνεία της νυκτερινής οξυμετρίας στα παιδιά με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ), στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δημοσιεύσεις σχετικές με τις διαταραχές του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου οξυμετρία σε άλλα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, όπως η ιογενής βρογχολίτιδα και η αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Σκοπός της διατριβής ήταν να συγκριθούν ως προς της παραμέτρους νυκτερινής οξυμετρίας βρέφη ή παιδιά με: **(α)** ιογενή βρογχολίτιδα ή **(β)** αποφρακτική πνευμονοπάθεια, με άτομα ίδιας ηλικίας και **(γ)** απόφραξη ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου (αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο-ΑΔΑΥ), ή **(δ)** υγιείς μάρτυρες χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού ή πνευμονική νόσο. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις, Α και Β.

Μέθοδοι: **(Α)** Βρέφη με βρογχολίτιδα υποβλήθηκαν σε παλμική οξυμετρία κατά τη διάρκεια της πρώτης νύκτας μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μια υποομάδα αυτών υποβλήθηκε σε οξυμετρία ύπνου πριν το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Νυκτερινή οξυμετρία επίσης πραγματοποιήθηκε σε: (1) βρέφη με μερική απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και χωρίς πνευμονική νόσο, (2) βρέφη χωρίς απόφραξη ανώτερου αεραγωγού ή πνευμονική νόσο (μάρτυρες). Οι τρεις ομάδες συγκρίθηκαν ως προς: (1) το δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (πτώσεις $\text{SpO}_2 \geq 3\%$ /ώρα-

oxygen desaturation index-ODI3) και (2) σύνηθες SpO₂ (μέση τιμή SpO₂ μεταξύ των βραχείας διάρκειας πτώσεων SpO₂). **(B)** Αναλύθηκαν καταγραφές νυκτερινής οξυμετρίας σε παιδιά με: (1) αποφρακτική πνευμονοπάθεια (π.χ. αποφρακτική βρογχιολίτιδα ή κυστική ίνωση), (2) ροχαλητό και υπερτροφία αδενοειδών και παρίσθμιων αμυγδαλών (ΑΔΑΥ) και (3) χωρίς διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος (μάρτυρες). Οι τρεις ομάδες συγκρίθηκαν ως προς το: (1) δείκτη αποκορεσμών (ODI3) και (2) σύνηθες SpO₂. Για να διορθωθεί η σχέση των παραμέτρων οξυμετρίας με τις διαγνωστικές ομάδες που μελετήθηκαν χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression models).

Αποτελέσματα : (A) Είκοσι ένα βρέφη με βρογχιολίτιδα, 11 με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού και 21 μάρτυρες έλαβαν μέρος στην πρώτη φάση της μελέτης (ηλικία ≤12 μηνών). Οι συμμετέχοντες με βρογχιολίτιδα είχαν χαμηλότερο σύνηθες SpO₂ [μέση τιμή (10° και 90° εκατοστημόριο): 93,7% (91,1% και 96.8%)] συγκριτικά με τα βρέφη με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού [96,9% (95,3% και 98,1%)] ή τους υγιείς μάρτυρες [98.7% (96,9% και 99,3%)] ($P<0.05$). Η ομάδα ασθενών με βρογχιολίτιδα ήταν παρόμοια με την ομάδα βρεφών με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού ως προς το δείκτη αποκορεσμών [23.3 επεισόδια αποκορεσμού/ώρα (10,3 επεισόδια/ώρα και 46.6 επεισόδια/ώρα) και 15.5 επεισόδια/ώρα (5,4 επεισόδια/ώρα και 36,4 επεισόδια/ώρα), αντιστοίχως], αλλά διέφεραν σημαντικά από την ομάδα των υγιών μαρτύρων [3,1 επεισόδια/ώρα (0,3 επεισόδια/ώρα και 5,5 επεισόδια/ώρα)] ($P<0,05$). Δέκα βρέφη με βρογχιολίτιδα υποβλήθηκαν σε οξυμετρία επανελέγχου πριν το εξιτήριο στην οποία το σύνηθες SpO₂ και ο δείκτης αποκορεσμών βελτιώθηκαν ($P<0,01$), αλλά συνέχισαν να μην έχουν φυσιολογικές τιμές συγκρινόμενα με τις παραμέτρους της οξυμετρίας στους υγιείς μάρτυρες ($P<0,01$).

(B) Δεδομένα νυκτερινής οξυμετρίας από 16 παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια [διάμεση ηλικία: 7,3 έτη (25° και 75° εκατοστημόριο: 5,4 έτη και 12 έτη)], 22 παιδιά με ΑΔΑΥ [6,3 έτη (4 έτη και 9 έτη) και 22 μάρτυρες [6,8 έτη (5.6 έτη και 10,3 έτη)] αναλύθηκαν. Τα παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή ΑΔΑΥ είχαν σημαντικά χαμηλότερο σύνηθες SpO₂ συγκριτικά με τους μάρτυρες: 91.9% (90,8% και 93,4%) και 96,3% (96, 97,4) έναντι 97,6% (97,1% και 97,9%), αντιστοίχως με $P< 0,01$. Κανένας ασθενής με ΑΔΑΥ ή υγιής μάρτυρας δεν είχε σύνηθες SpO₂

<95%. Τα παιδιά με ΑΔΑΥ είχαν σημαντικά υψηλότερο δείκτη αποκορεσμών συγκρινόμενα με τα παιδιά που έπασχαν από αποφρακτική πνευμονοπάθεια και τους υγιείς μάρτυρες: 8,4 επεισόδια/ώρα (6,2 επεισόδια/ώρα και 16,6 επεισόδια/ώρα) έναντι 4,4 επεισοδίων/ώρα (3,6 επεισόδια/ώρα και 6,6 επεισόδια/ώρα) και 2 επεισόδια/ώρα (1,3 επεισόδια/ώρα και 2,7 επεισόδια/ώρα), αντιστοίχως με $P < 0,001$]. Η αποφρακτική πνευμονοπάθεια είχε την μεγαλύτερη αρνητική επίδραση στο σύννηθες SpO_2 σε σχέση με τις υπόλοιπες δύο διαγνωστικές κατηγορίες δηλ. ΑΔΑΥ και υγιείς μάρτυρες ($R^2 = 0.62$, $P < 0.001$) και η ΑΔΑΥ τη μεγαλύτερη θετική επίδραση στο δείκτη αποκορεσμών ($R^2 = 0.35$, $P < 0,001$).

Συμπεράσματα: Η Βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται από χαμηλό νυχτερινό σύννηθες SpO_2 και διαλείποντα επεισόδια πτώσεων του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, ενώ η αποφρακτική πνευμονοπάθεια συνοδεύεται κυρίως από χαμηλό σύννηθες SpO_2 .

ABSTRACT

Aims: Although progress has been made in the standardized interpretation of nocturnal oximetry in children with obstructive sleep-disordered breathing (SDB), no evidence exists on oximetry abnormalities in other respiratory disorders such as viral bronchiolitis and obstructive lung disease. We aimed to compare nocturnal oximetry parameters in: **(a)** viral bronchiolitis; **(b)** obstructive lung disease; with: (c) upper airway obstruction during sleep i.e. SDB; and (d) controls without upper airway obstruction or lung disease.

Methods: **(A)** Infants with bronchiolitis underwent pulse oximetry during the first night after hospital admission and a subgroup of them had repeat oximetry before hospital discharge. Oximetry was also performed in: (i) infants with partial upper airway obstruction and without lung disease; (ii) infants without upper airway obstruction or lung disease (controls). The three groups were compared regarding: (i) oxygen desaturation of hemoglobin index (SpO_2 drops $\geq 3\%/h$ -ODI3) and (ii) basal SpO_2 (average SpO_2 between SpO_2 drops). **(B)** We analyzed oximetry recordings from children with: (i) obstructive lung disease (i.e. obliterative bronchiolitis or cystic fibrosis); (ii) snoring and adenotonsillar hypertrophy (SDB); and (iii) no respiratory disorder (controls). The three groups were compared in terms of: (i) oxygen desaturation of hemoglobin index (SpO_2 drops $\geq 3\%/h$ -ODI3) and (ii) basal SpO_2 (average SpO_2 between SpO_2 drops). The associations of oximetry parameters

(natural logarithm) with study group were tested using linear regression including age as covariate.

Results: (A) Twenty one infants with bronchiolitis, 11 with upper airway obstruction and 21 controls were recruited. Participants with bronchiolitis had lower basal SpO₂ [median (10th, 90th percentiles): 93.7% (91.1, 96.8)] than subjects with upper airway obstruction [96.9% (95.3, 98.1)] or controls [98.7% (96.9, 99.3)] ($P < 0.05$). The bronchiolitis group was similar to the upper airway obstruction group regarding ODI3 [23.3 desaturation episodes/h (10.3, 46.6) and 15.5 episodes/h (5.4, 36.4), respectively], but differed significantly from controls [3.1 episodes/h (0.3, 5.5)] ($P < 0.05$). In 10 subjects with bronchiolitis who underwent follow-up oximetry before discharge, basal SpO₂ and ODI3 improved ($P < 0.01$), but

they were still abnormal relative to values in controls ($P < 0.01$). **(B)** Data of 16 subjects with obstructive lung disease (median age: 7.3 years; 25th, 75th percentiles: 5.4, 12), 22 children with SDB (6.3 years; 4, 9) and 22 controls (6.8 years; 5.6, 10.3) were analyzed. Children with obstructive lung disease or SDB had significantly lower basal SpO₂ than controls (91.9% [90.8, 93.4] vs. 96.3% [96, 97.4] vs. 97.6% [97.1, 97.9]; $P < 0.01$). No subjects in the SDB or control groups had basal SpO₂ $< 95\%$. Children with SDB had significantly higher ODI3 than children with obstructive lung disease or controls [8.4 episodes/h (6.2, 16.6) vs. 4.4 episodes/h (3.6, 6.6) vs. 2 episodes/h (1.3, 2.7); $P < 0.01$]. Obstructive lung disease had the greatest negative effect on basal SpO₂ ($R^2 = 0.62$; $P < 0.001$) and SDB the most positive effect on ODI3 ($R^2 = 0.35$; $P < 0.001$).

Conclusions: Bronchiolitis is characterized by low nocturnal basal SpO₂ and intermittent SpO₂ drops, while obstructive lung disease is mostly accompanied by low nocturnal basal SpO₂.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*. 2003;142(4):383-389.
2. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. 1965;112(6):568-579.
3. Woodson BT. Upper airway resistance syndrome after uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(3):457-461.
4. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. 1979 first edition. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep*. 1979;2(1):1-154.
5. Sadeh A, Sharkey KM, Carskadon MA. Activity-based sleep-wake identification: an empirical test of methodological issues. *Sleep*. 1994;17(3):201-207.
6. Messner AH, Pelayo R. Pediatric sleep-related breathing disorders. *Am J Otolaryngol*. 2000;21(2):98-107.
7. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev*. 2008;12(2):129-141.

8. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J*. 2017;50(6).
9. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr*. 1982;100(1):31-40.
10. Dickens C, Seymour R, Buss RW, Browne HK, Chapman and Hall, Bradbury & Evans. The posthumous papers of The Pickwick Club : containing a faithful record of the perambulations, perils, travels, adventures and sporting transactions of the corresponding members. In. London: Chapman & Hall, 186, Strand; 1836:20 nos. in 19 volumes (22 , xiv, 22 , 609, 601 p.), 643 leaves of plates.
11. Hill W. On Some Causes of Backwardness and Stupidity in Children: And the Relife of these Symptoms in Some Instances by Naso-Pharyngeal Scarifications. *Br Med J*. 1889;2(1500):711-712.
12. Osler W. *The principles and practice of medicine : designed for the use of practitioners and students of medicine*. New York: D. Appleton and Company; 1892.
13. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1967;277(10):506-511.
14. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976;58(1):23-30.
15. Section on Pediatric Pulmonology SoOSASAAoP. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):704-712.
16. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242-252.
17. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol*. 1981;54(638):117-121.
18. Swift AC. Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol*. 1988;102(5):419-422.

19. Ahlqvist-Rastad J, Hultcrantz E, Svanholm H. Children with tonsillar obstruction: indications for and efficacy of tonsillectomy. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(6):831-835.
20. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest.* 1995;107(4):963-966.
21. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt 1):1527-1532.
22. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):722-726.
23. Alkhalil M, Lockey R. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) for the allergist: update on the assessment and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(2):104-109.
24. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(3):210-216.
25. Desager KN, Nelen V, Weyler JJ, De Backer WA. Sleep disturbance and daytime symptoms in wheezing school-aged children. *J Sleep Res.* 2005;14(1):77-82.
26. Malakasioti G, Gourgoulialis K, Chrousos G, Kaditis A. Interactions of obstructive sleep-disordered breathing with recurrent wheezing or asthma and their effects on sleep quality. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(11):1047-1054.
27. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):263-273.
28. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(2):866-878.
29. Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax.* 2004;59(1):73-78.

30. Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):643-651; quiz 652.
31. Thorpy M. What is idiopathic hypersomnia? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(2):147-148.
32. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics*. 1996;98(5):871-882.
33. Bao G, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome--one decade later. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(6):461-467.
34. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*. 2004;27(5):997-1019.
35. Iveson-Iveson J. Anatomy and physiology: the respiratory system. *Nurs Mirror*. 1979;148(10):29-31.
36. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):253-262.
37. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):65-70.
38. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1204-1212.
39. Muzumdar H, Arens R. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188(3):370-382.
40. Marcus CL, Lutz J, Hamer A, Smith PL, Schwartz A. Developmental changes in response to subatmospheric pressure loading of the upper airway. *J Appl Physiol (1985)*. 1999;87(2):626-633.
41. Katz ES, White DP. Genioglossus activity in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep onset. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):664-670.
42. Huang J, Karamessinis LR, Pepe ME, et al. Upper airway collapsibility during REM sleep in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(9):1173-1181.

43. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):221-234.
44. Marcus CL, Moreira GA, Bamford O, Lutz J. Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1999;87(4):1448-1454.
45. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1998;84(6):1926-1936.
46. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1098-1103.
47. Mograss MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1690-1696.
48. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science.* 1966;152(3722):604-619.
49. Aronson RM, Onal E, Carley DW, Lopata M. Upper airway and respiratory muscle responses to continuous negative airway pressure. *J Appl Physiol (1985).* 1989;66(3):1373-1382.
50. Weiner D, Mitra J, Salamone J, Cherniack NS. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;52(3):530-536.
51. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1979;46(4):772-779.
52. Hudgel DW, Hendricks C, Dadley A. Alteration in obstructive apnea pattern induced by changes in oxygen- and carbon-dioxide-inspired concentrations. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(1):16-19.
53. Nilius B, Schwarz G, Droogmans G. Modulation by histamine of an inwardly rectifying potassium channel in human endothelial cells. *J Physiol.* 1993;472:359-371.
54. Ward SL, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in infants and young children. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13(3):198-207.

55. Papaioannou G, Kambas I, Tsaoussoglou M, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Chrousos G, Kaditis AG. Age-dependent changes in the size of adenotonsillar tissue in childhood: implications for sleep-disordered breathing. *J Pediatr*. 2013;162(2):269-274 e264.
56. Deng J, Gao X. A case--control study of craniofacial features of children with obstructed sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1219-1227.
57. Atta EH, Lima CBL, Dias DSP, et al. Predictors of early mortality after rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment in severe aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2017;96(11):1907-1914.
58. Cloonan YK, Kifle Y, Davis S, Speltz ML, Werler MM, Starr JR. Sleep outcomes in children with hemifacial microsomia and controls: a follow-up study. *Pediatrics*. 2009;124(2):e313-321.
59. Bannink N, Nout E, Wolvius EB, Hoeve HL, Joosten KF, Mathijssen IM. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(2):115-121.
60. Rosen D. Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):431-436.
61. Robison JG, Otteson TD. Increased prevalence of obstructive sleep apnea in patients with cleft palate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(3):269-274.
62. Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1985;6(4):633-650.
63. Berrettini WH. Paranoid psychosis and sleep apnea syndrome. *Am J Psychiatry*. 1980;137(4):493-494.
64. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol*. 2002;22(3):243-253.
65. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):682-687.

66. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(6):499-509.
67. Fadzil Abdullah AA, Jamalludin AR, Norrashidah AW, et al. Prevalence of sleep disordered breathing symptoms among Malay school children in a primary school in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2012;67(2):181-185.
68. Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1638-1644.
69. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1):E1.
70. Montgomery-Downs HE, Young ME, Ross MA, Polak MJ, Ritchie SK, Lynch SK. Sleep-disordered breathing symptoms frequency and growth among prematurely born infants. *Sleep Med*. 2010;11(3):263-267.
71. Paavonen EJ, Strang-Karlsson S, Raikonen K, et al. Very low birth weight increases risk for sleep-disordered breathing in young adulthood: the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *Pediatrics*. 2007;120(4):778-784.
72. Gogate S, Katial R. Pediatric biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide, sputum eosinophils and leukotriene E4. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(2):154-157.
73. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Dayyat E, Kheirandish E. Prevalence of recurrent otitis media in habitually snoring school-aged children. *Sleep Med*. 2008;9(5):549-554.
74. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, et al. Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics*. 2001;108(5):1149-1154.
75. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*. 1995;108(3):610-618.
76. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S9-15.

77. Marshall NS, Almqvist C, Grunstein RR, Marks GB, Childhood Asthma Prevention S. Predictors for snoring in children with rhinitis at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(7):584-591.
78. Montgomery-Downs HE, Jones VF, Molfese VJ, Gozal D. Snoring in preschoolers: associations with sleepiness, ethnicity, and learning. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(8):719-726.
79. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics*. 2003;112(4):870-877.
80. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114(3):768-775.
81. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 2006;117(4):e769-778.
82. Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Lopponen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2002;109(4):e55.
83. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*. 1993;68(3):360-366.
84. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest*. 2001;120(6):1930-1935.
85. Owen G, Canter R, Maw R. Screening for obstructive sleep apnoea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;32 Suppl:S67-69.
86. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):682-686.
87. Gottlieb DJ, Chase C, Vezina RM, et al. Sleep-disordered breathing symptoms are associated with poorer cognitive function in 5-year-old children. *J Pediatr*. 2004;145(4):458-464.

88. Jackman AR, Biggs SN, Walter LM, et al. Sleep-disordered breathing in preschool children is associated with behavioral, but not cognitive, impairments. *Sleep Med.* 2012;13(6):621-631.
89. Chervin RD, Clarke DF, Huffman JL, et al. School performance, race, and other correlates of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med.* 2003;4(1):21-27.
90. Rosen CL, Storfer-Isser A, Taylor HG, Kirchner HL, Emancipator JL, Redline S. Increased behavioral morbidity in school-aged children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2004;114(6):1640-1648.
91. Brockmann PE, Bertrand P, Pardo T, Cerda J, Reyes B, Holmgren NL. Prevalence of habitual snoring and associated neurocognitive consequences among Chilean school aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(9):1327-1331.
92. Bonuck K, Rao T, Xu L. Pediatric sleep disorders and special educational need at 8 years: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2012;130(4):634-642.
93. Scullin MH, Ornelas C, Montgomery-Downs HE. Risk for sleep-disordered breathing and home and classroom behavior in Hispanic preschoolers. *Behav Sleep Med.* 2011;9(3):194-207.
94. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr.* 1999;135(1):76-80.
95. Fiorino EK, Brooks LJ. Obesity and respiratory diseases in childhood. *Clin Chest Med.* 2009;30(3):601-608, x.
96. Chervin RD, Aldrich MS. Characteristics of apneas and hypopneas during sleep and relation to excessive daytime sleepiness. *Sleep.* 1998;21(8):799-806.
97. Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1991;100(6):1542-1548.
98. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest.* 1989;95(6):1202-1206.

99. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP, Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics*. 1983;71(5):737-742.
100. Rosen CL. Clinical features of obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in otherwise healthy children. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(6):403-409.
101. Marcus CL, Carroll JL. Obstructive sleep apnea syndrome. In: Loughlin GM, Eigen H, eds. *Respiratory Disease in Children: Diagnosis and Management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994:475–499.
102. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-1078.
103. Zintzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(2):172-178.
104. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100(1):96-102.
105. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(18):1477-1482.
106. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39(3):746-767.
107. Firoozi F, Batniji R, Aslan AR, Longhurst PA, Kogan BA. Resolution of diurnal incontinence and nocturnal enuresis after adenotonsillectomy in children. *J Urol*. 2006;175(5):1885-1888; discussion 1888.
108. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology*. 2006;68(2):406-409.
109. Butler RJ, Golding J, Heron J. Nocturnal enuresis: a survey of parental coping strategies at 7 1/2 years. *Child Care Health Dev*. 2005;31(6):659-667.

110. Su MS, Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Wing YK. Nocturnal enuresis in children: prevalence, correlates, and relationship with obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2011;159(2):238-242 e231.
111. Hultcrantz E, Lofstrand-Tidestrom B, Ahlquist-Rastad J. The epidemiology of sleep related breathing disorder in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;32 Suppl:S63-66.
112. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrrecht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope*. 2012;122(8):1873-1877.
113. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000;1(1):21-32.
114. Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, Morgan WJ, Quan SF. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing--the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med*. 2005;1(3):247-254.
115. D'Andrea LA. Diagnostic studies in the assessment of pediatric sleep-disordered breathing: techniques and indications. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(1):169-186.
116. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104(4):503-516.
117. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1540.
118. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2000;105(2):405-412.
119. Pena-Zarza JA, Osona-Rodriguez de Torres B, Gil-Sanchez JA, Figuerola-Mulet J. Utility of the pediatric sleep questionnaire and pulse oximetry as screening tools in pediatric patients with suspected obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Disord*. 2012;2012:819035.

120. Kaditis A, Kheirandish-Goza L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Med.* 2012;13(3):217-227.
121. Schechter MS, Section on Pediatric Pulmonology SoOSAS. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002;109(4):e69.
122. Brooks LJ, Stephens BM, Bacevice AM. Adenoid size is related to severity but not the number of episodes of obstructive apnea in children. *J Pediatr.* 1998;132(4):682-686.
123. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Adenotonsillar hypertrophy and skeletal morphology of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996;523:222-224.
124. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):156-159.
125. Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111(5):611-617.
126. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J.* 1996;9(10):2127-2131.
127. Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27(4):267-272.
128. Farber JM. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002;110(6):1255-1257; author reply 1255-1257.
129. Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(4):481-486.
130. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):61-80.

131. Guilleminault C, Li KK, Khramtsov A, Pelayo R, Martinez S. Sleep disordered breathing: surgical outcomes in prepubertal children. *Laryngoscope*. 2004;114(1):132-137.
132. Bhattacharjee R, Kheirandish-Goza L, Spruyt K, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):676-683.
133. Friedman M, Wilson M, Lin HC, Chang HW. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(6):800-808.
134. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(5):525-530.
135. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 1999;116(1):10-16.
136. Downey R, 3rd, Perkin RM, MacQuarrie J. Nasal continuous positive airway pressure use in children with obstructive sleep apnea younger than 2 years of age. *Chest*. 2000;117(6):1608-1612.
137. Guilleminault C, Nino-Murcia G, Heldt G, Baldwin R, Hutchinson D. Alternative treatment to tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome: nasal continuous positive airway pressure in young children. *Pediatrics*. 1986;78(5):797-802.
138. Palombini L, Pelayo R, Guilleminault C. Efficacy of automated continuous positive airway pressure in children with sleep-related breathing disorders in an attended setting. *Pediatrics*. 2004;113(5):e412-417.
139. Waters KA, Everett FM, Bruderer JW, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):780-785.
140. Kryger MH. Management of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992;13(3):481-492.

141. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev.* 2011;15(6):343-356.
142. Kheirandish-Goza L, Serpero LD, Dayyat E, et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1077-1084.
143. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr.* 2001;138(6):838-844.
144. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics.* 2006;117(1):e61-66.
145. Aubert G. Alternative therapeutic approaches in sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1992;15(6 Suppl):S69-72.
146. Schilling W. [Pathophysiology of chronic respiratory insufficiency in obstructive lung diseases--principles of rational functional diagnosis]. *Z Gesamte Inn Med.* 1988;43(11):292-295.
147. Ulmer WT. [Pathophysiology of Obstructive Respiratory Diseases]. *Med Welt.* 1964;46:2460-2466.
148. Sheldon GP. Pressure breathing in chronic obstructive lung disease. *Medicine (Baltimore).* 1963;42:197-227.
149. Lee J, Read J. Effect of oxygen breathing on distribution of pulmonary blood flow in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1967;96(6):1173-1180.
150. Huang WC, Tsai YH, Wei YF, et al. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2121-2126.
151. Larsson LG, Lundback B, Jonsson AC, Lindstrom M, Jonsson E. Symptoms related to snoring and sleep apnoea in subjects with chronic bronchitis: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Respir Med.* 1997;91(1):5-12.

152. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child*. 1946;72:62-80.
153. Allen MB, Mellon AF, Simmonds EJ, Page RL, Littlewood JM. Changes in nocturnal oximetry after treatment of exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1993;69(2):197-201.
154. Ramos RT, Santana MA, Almeida Pde C, Machado Ade S, Jr., Araujo-Filho JB, Salles C. Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2013;39(6):667-674.
155. Dean M, Stewart C, Perry A, et al. Genetic markers for oncogenes, growth factors, and cystic fibrosis. *Haematol Blood Transfus*. 1989;32:360-365.
156. Iannuzzi MC, Dean M, Drumm ML, et al. Isolation of additional polymorphic clones from the cystic fibrosis region, using chromosome jumping from D7S8. *Am J Hum Genet*. 1989;44(5):695-703.
157. Mason AC, Nakielna BE. Newly diagnosed cystic fibrosis in adults: pattern and distribution of bronchiectasis in 12 cases. *Clin Radiol*. 1999;54(8):507-512.
158. Burke P, Meyer V, Kocoshis S, Orenstein D, Chandra R, Sauer J. Obsessive-compulsive symptoms in childhood inflammatory bowel disease and cystic fibrosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(4):525-527.
159. Bradley S, Solin P, Wilson J, Johns D, Walters EH, Naughton MT. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1999;116(3):647-654.
160. Mansell AL. Sleep hypoxemia in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1980;134(8):733.
161. Stokes DC, McBride JT, Wall MA, Erba G, Strieder DJ. Sleep hypoxemia in young adults with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1980;134(8):741-743.
162. Oliveira Lima A. [Asthma, symptoms, pathology, diagnosis, treatment]. *Hospital (Rio J)*. 1947;31(4):625-645.
163. Cachin JC. [Asthma; symptoms, diagnosis, treatment]. *Rev Infirm Assist Soc*. 1966;16(3):215-220.
164. von der Hardt H, Oseid F. [Asthma syndrome in childhood. Aspects of the definition, pathophysiology, diagnosis, differential diagnosis and therapy]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1985;133(12):854-858.

165. Gutierrez MJ, Zhu J, Rodriguez-Martinez CE, Nino CL, Nino G. Nocturnal phenotypical features of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):592-600.
166. Teng YK, Chiang LC, Lue KH, et al. Poor sleep quality measured by polysomnography in non-obese asthmatic children with or without moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2014;15(9):1062-1067.
167. Nguyen-Hoang Y, Nguyen-Thi-Dieu T, Duong-Quy S. Study of the clinical and functional characteristics of asthmatic children with obstructive sleep apnea. *J Asthma Allergy*. 2017;10:285-292.
168. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(8):854-860.
169. American Academy of Pediatrics Subcommittee on D, Management of B. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-1793.
170. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-1502.
171. Canedo-Marroquin G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, et al. Modulation of Host Immunity by Human Respiratory Syncytial Virus Virulence Factors: A Synergic Inhibition of Both Innate and Adaptive Immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:367.
172. Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R, et al. Bronchiolitis: clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(2):99-103.
173. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics*. 2003;111(1):e45-51.
174. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342-349.

175. Rodriguez-Fernandez R, Tapia LI, Yang CF, et al. Respiratory Syncytial Virus Genotypes, Host Immune Profiles, and Disease Severity in Young Children Hospitalized With Bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2017;217(1):24-34.
176. Unger S, Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008;121(3):470-475.
177. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):527-530.
178. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(5):341-350.
179. Williams KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129(4):448-455.
180. Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest.* 2003;123(1):96-101.
181. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, Manoukian JJ, Brown KA, Brouillette RT. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):e19-25.
182. Villa MP, Pietropaoli N, Supino MC, et al. Diagnosis of Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Settings With Limited Resources. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(11):990-996.
183. Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep Med.* 2011;12(10):988-996.
184. Saito H, Araki K, Ozawa H, et al. Pulse-oximetry is useful in determining the indications for adeno-tonsillectomy in pediatric sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(1):1-6.
185. Papadakis CE, Chaidas K, Chimona TS, et al. Use of Oximetry to Determine Need for Adenotonsillectomy for Sleep-Disordered Breathing. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20173382.

186. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2012;97(11):960-966.
187. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev*. 2016;27:96-105.
188. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67 Suppl 1:i1-40.
189. Tanou K, Xaidara A, Kaditis AG. Efficacy of pulse methylprednisolone in a pediatric case of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(5):E13-16.
190. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-1569.
191. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1392-1397.
192. Brockmann PE, Poets A, Poets CF. Reference values for respiratory events in overnight polygraphy from infants aged 1 and 3 months. *Sleep Med*. 2013;14(12):1323-1327.
193. Hunt CE, Corwin MJ, Weese-Mayer DE, et al. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in preterm and term infants in the first six months of life. *J Pediatr*. 2011;159(3):377-383 e371.
194. Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):805-816.
195. Gupta M, Guertin S, Martin S, Omar S. Inhaled prostacyclin and high-frequency oscillatory ventilation in a premature infant with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *Pediatrics*. 2012;130(2):e442-445.
196. Abreu e Silva FA, Brezinova V, Simpson H. Sleep apnoea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1982;57(6):467-472.

197. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282(15):1440-1446.
198. Bass JL, Gozal D. Oxygen therapy for bronchiolitis. *Pediatrics*. 2007;119(3):611.
199. Corrard F, de La Rocque F, Martin E, et al. [Food intake during the previous 24h as a percentage of usual intake: a marker of hypoxia in infants with bronchiolitis: an observational, prospective, multicenter study]. *Arch Pediatr*. 2013;20(6):700-706.
200. Bass JL, Corwin M, Gozal D, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2004;114(3):805-816.
201. Terrill PI, Dakin C, Edwards BA, Wilson SJ, MacLean JE. A graphical method for comparing nocturnal oxygen saturation profiles in individuals and populations: Application to healthy infants and preterm neonates. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(5):645-655.
202. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(3):463-469.
203. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology*. 1974;41(3):242-255.
204. Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, Robinson P, Nixon GM, Horne RSC. What keeps children with cystic fibrosis awake at night? *J Cyst Fibros*. 2017;16(6):719-726.
205. Kaditis A, Levy P. Focus on prevention and treatment of obstructive sleep disordered breathing in childhood. *Eur Respir J*. 2015;46(3):615-618.
206. Dassios T, Kaditis A, Katelari A, Chrousos G, Doudounakis S, Dimitriou G. Time constant of inspiratory muscle relaxation in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 2015;77(4):541-545.