



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

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

«ΧΡΗΣΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ»

Μεταπτυχιακός φοιτητής : Κόλλαρης Ηλίας

Επιβλέπων καθηγητής : Δούρος Κωνσταντίνος

ΑΘΗΝΑ 2024



**“The role of impulse oscillometry in diagnosis and  
management of asthma in children”**



## **ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**Επιβλέπων Καθηγητής:** Δούρος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Παιδοπνευμονολογική - Παιδοαλλεργιολογική Μονάδα, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ».

**Μέλος:** Πρίφτης Κώστας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής Παιδοπνευμονολογικού - Παιδοαλλεργιολογικού Τμήματος, Παιδιατρικό Κέντρο Αθηνών.

**Μέλος:** Αντωνογεώργος Γεώργιος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παιδίατρος, Βιοστατιστικολόγος - Επιδημιολόγος.



## ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ

Με το παρόν κείμενο βεβαιώνω ότι ο κάτωθι υπογράφων είμαι συγγραφέας της παρούσης διπλωματικής εργασίας, η οποία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Παιδιατρική Πνευμονολογία» του Τμήματος Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και η οποία παραδόθηκε, μετά από έγκριση του επιβλέποντας καθηγητή μου, σε έντυπη και ψηφιακή μορφή στη Γραμματεία του Τμήματος. Επίσης δηλώνω πως κάθε πηγή που χρησιμοποίησα (βιβλιογραφία, αρθρογραφία, δικτυογραφία) για την υποστήριξη των υποθέσεων της μελέτης και της ερευνάς μου, είναι πλήρως συμβατή με τα ακολουθούμενα επιστημονικά πρότυπα και επιπλέον, αναφέρεται ρητά υπό μορφή αναφοράς-παραπομπής, σε όλο το φάσμα κειμένων της παρούσης εργασίας. Το αυτό ισχύει για τη χρήση δευτερογενών δεδομένων (πινάκων και εικόνων), ιδεών και λέξεων, τα οποία και αναφέρονται, είτε ακριβώς όπως υπάρχουν στις πηγές, είτε μεθερμηνεύονται από εμένα.

<b>Επώνυμο</b>	ΚΟΛΛΑΡΗΣ
<b>Όνομα</b>	ΗΛΙΑΣ
<b>Αριθμός μητρώου</b>	274470826427
<b>Ημερομηνία</b>	31/10/2024

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω πρωτίστως ευχαριστίες στον Καθηγητή Παιδιατρικής και Παιδοπνευμονολογίας κ. Κωνσταντίνο Δούρο, για την τιμή που μου έκανε με την ανάθεση αυτής της διπλωματικής εργασίας και για τις καίριες παρατηρήσεις του κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Επιπλέον τον ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναλαμβάνοντας την επίβλεψή της, καθώς και για τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσε.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Καθηγητή Παιδιατρικής και Παιδοπνευμονολογίας κ. Πρίφτη Κώστα και τον Διδάκτορα Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας κ. Αντωνογεώργο Γεώργιο, οι οποίοι αποδέχθηκαν να πλαισιώσουν την εξεταστική επιτροπή και αφιέρωσαν πολύτιμο χρόνο για την κριτική μελέτη της εργασίας μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριστη στήριξή τους και την ανεκτίμητη υποστήριξη που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άσθμα είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ενώ οι περισσότερες χαρακτηριστικές δομικές αλλαγές στο άσθμα έχουν εντοπιστεί στους μεγάλους αεραγωγούς, υπάρχει αυξανόμενη αναγνώριση της δυσλειτουργίας των περιφερικών αεραγωγών ως κρίσιμου παράγοντα στην ανάπτυξη του άσθματος. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά σχετικά με τη συμβολή της βλάβης των μικρών αεραγωγών στα παιδιά με άσθμα, λόγω της σχετικά χαμηλής ευαισθησίας των συμβατικών δοκιμών της πνευμονικής λειτουργίας, όπως η σπιρομέτρηση, η οποία θεωρείται η πρότυπη μέθοδος για την αξιολόγηση της απόφραξης των αεραγωγών. Η παλμική ταλαντωσιμερία (IOS) εμφανίζεται ως μια εναλλακτική μέθοδος, προσφέροντας μια μη επεμβατική και ολοκληρωμένη προσέγγιση για την αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας με ελάχιστη συνεργασία από τον ασθενή. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα τελευταία δεδομένα για την εφαρμογή της ταλαντωσιμετρίας στη διάγνωση και τη διαχείριση του άσθματος. Εμβαθύνει στις αρχές που τη διέπουν και εξετάζει τις συσχετίσεις μεταξύ της IOS και άλλων καθιερωμένων διαγνωστικών μεθόδων, με στόχο την αξιολόγηση της κλινικής της χρησιμότητας σε περιπτώσεις όπου άλλες μέθοδοι δεν είναι εφικτές ή παρέχουν αναξιόπιστα αποτελέσματα. Συμπερασματικά, η παλμική ταλαντωσιμερία είναι χρήσιμη σε παιδιά που δεν μπορούν να εκτελέσουν μέγιστες εκπνευστικές προσπάθειες λόγω ηλικίας ή σωματικών περιορισμών. Μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην έγκαιρη διάγνωση του άσθματος, ανιχνεύοντας υποκλινικές μεταβολές στη μηχανική των κεντρικών αλλά και των περιφερικών αεραγωγών, ενώ παράλληλα συμβάλλει στην παρακολούθηση του ελέγχου καθώς και στην πρόβλεψη των εξάρσεων του άσθματος. Τα δεδομένα που λαμβάνονται από την IOS είναι συμπληρωματικά και όχι ταυτόσημα με αυτά από τη σπιρομέτρηση, προσφέροντας μια εναλλακτική και αξιόπιστη μέθοδο αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας στα παιδιά.

**Λέξεις-κλειδιά:** *Άσθμα, παιδιά, μικροί αεραγωγοί, δυσλειτουργία, παλμική ταλαντωσιμερία.*

## ABSTRACT

Asthma is one of the leading causes of morbidity in the pediatric population. While most of characteristic structural changes in asthma have been identified in the large airways, there is a growing recognition of peripheral airway dysfunction as a crucial factor in the development of asthma. However, little is known about the contribution of small airway impairment in children with asthma due to the relatively low sensitivity of conventional lung function tests, such as spirometry, which is considered the gold standard for assessing airway obstruction. Impulse Oscillometry System (IOS) emerges as an alternative method, offering a non-invasive and comprehensive approach to evaluating respiratory function with minimal patient cooperation. This review explores the latest data on the application of impulse oscillometry in the diagnosis and management of asthma. It delves into the principles underlying IOS and examines the correlations between IOS and other established diagnostic methods, aiming to evaluate its clinical utility in cases where other methods are not feasible or provide unreliable results. In conclusion, impulse oscillometry is useful in children who are unable to perform maximal expiratory efforts due to age or physical limitations. It can play a significant role in the early diagnosis of asthma, detecting subtle changes in the mechanics of central and peripheral airways, while simultaneously contributes to monitoring control and predicting asthma exacerbations. The data obtained from IOS are complementary and not identical to those from spirometry, offering an alternative and reliable method for assessing respiratory function in children.

**Keywords:** *Asthma, children, small airways, dysfunction, impulse oscillometry.*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	σελ. viii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ. ix
ABSTRACT.....	σελ. x
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	σελ. xi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	σελ. xiv
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	σελ. xiv
ABBREVIATIONS/ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	σελ. xvii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ. 1
<b>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	σελ. 3
<b>I.A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ</b> .....	σελ. 4
I.A.1. ΟΡΙΣΜΟΣ .....	σελ. 4
I.A.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	σελ. 5
I.A.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	σελ. 6
I.A.4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ .....	σελ. 6
I.A.5. ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	σελ. 8
I.A.6. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ .....	σελ. 14
I.A.7. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ .....	σελ. 16
I.A.8. ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ – ΕΝΔΟΤΥΠΟΙ .....	σελ. 17
I.A.9. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	σελ. 18
<b>I.B. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ</b> .....	σελ. 20
I.B.1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ .....	σελ. 20
I.B.2. ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	σελ. 23
<b>I.Γ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ</b> .....	σελ. 30

<b>II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	σελ. 41
<b>II.A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΕΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΕΙΣ</b> .....	σελ. 42
II.A.1. ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΗ .....	σελ. 42
II.A.2. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΕΜΠΕΔΗΣΗΣ .....	σελ. 43
II.A.3. ΕΜΠΕΔΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	σελ. 45
<b>II.B. ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΕΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ</b> .....	σελ. 47
II.B.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	σελ. 47
II.B.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	σελ. 49
II.B.3. ΕΙΔΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ .....	σελ. 50
II.B.4. ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ.....	σελ. 51
II.B.5. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ .....	σελ. 52
II.B.6. ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΤΗΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ .....	σελ. 54
II.B.7. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.....	σελ. 61
II.B.8. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	σελ. 63
II.B.9. ΣΥΣΚΕΥΕΣ .....	σελ. 69
<b>II.Γ. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΑΛΜΙΚΗΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ</b> .....	σελ. 71
II.Γ.1. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ.....	σελ. 71
II.Γ.2. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ.....	σελ. 74
II.Γ.2.i. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΜΙΚΡΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ.....	σελ. 74
II.Γ.2.ii. ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	σελ. 76
II.Γ.2.iii. ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ .....	σελ. 78
II.Γ.2.iv. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ .....	σελ. 80
II.Γ.2.v. ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ.....	σελ. 81

<b>II.A. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΜΕ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ.....</b>	<b>σελ. 83</b>
<b>II.E. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ .....</b>	<b>σελ. 86</b>
<b>II.ΣΤ. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ .....</b>	<b>σελ. 87</b>
<b>III. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>σελ. 88</b>
<b>IV. CONCLUSION.....</b>	<b>σελ. 89</b>
<b>V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>σελ. 90</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Π.Β.8.1	Βασικές παράμετροι που εξετάζονται στην ταλαντωσιμετρία.	Σελ. 65
Π.Β.8.2	Ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ταλαντωσιμετρίας σε ορισμένες συνηθείς παθολογικές καταστάσεις.	Σελ. 68

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

I.Γ.1	Κλιμακωτή προσέγγιση άσθματος σύμφωνα με τις ανανεωμένες οδηγίες του GINA 2023, σε παιδιά κάτω των 5 ετών.	Σελ. 39
I.Γ.2	Κλιμακωτή προσέγγιση άσθματος σύμφωνα με τις ανανεωμένες οδηγίες του GINA 2023, σε παιδιά 6-12 ετών.	Σελ. 39
I.Γ.3	Κλιμακωτή προσέγγιση άσθματος σύμφωνα με τις ανανεωμένες οδηγίες του GINA 2023, σε παιδιά άνω των 12 ετών.	Σελ. 40
Π.Α.2	Ηλεκτρικό κύκλωμα RLC.	Σελ. 43
Π.Α.3	Θεωρητικό μοντέλο εμπέδησης αναπνευστικού συστήματος.	Σελ. 46
Π.Β.3	Διαφορετικά είδη παλμών που εφαρμόζονται στην τεχνική της ταλαντωσιμετρίας.	Σελ. 50
Π.Β.4	Τεχνική μέτρησης FOT σε νήπιο τριών ετών.	Σελ. 51
Π.Β.5	Σχέση μεταξύ μεταβολής πίεσης ( $\Delta P$ ) και μεταβολής της ροής ( $\Delta V'$ ).	Σελ. 53
Π.Β.6.1	Πραγματική αντίσταση( $Rrs$ ) στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz.	Σελ. 56
Π.Β.6.2	Άεργος αντίσταση ( $Xrs$ ) σε φυσιολογικό άτομο στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz.	Σελ. 58
Π.Β.6.3	Η περιοχή AX σε φυσιολογικό άτομο στο εύρος συχνοτήτων 4 – 24 Hz.	Σελ. 59

Π.Β.7	Fres σε φυσιολογικό άτομο στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz.	Σελ. 62
Π.Β.8.1	Συσχέτιση επιλεγμένων μεταβλητών παλμικής ταλαντωσιμετρίας με ηλικία, ύψος και βάρος.	Σελ. 63
Π.Β.8.2	Συσχέτιση Rrs, Xrs και fres με το ύψος και την ηλικία για αγόρια και κορίτσια.	Σελ. 64
Π.Β.9	Συσκευές εξαναγκασμένων ταλαντώσεων διαθέσιμες στο εμπόριο.	Σελ. 69
Π.Γ.2.i	Τυπική μεταβολή Rrs και Xrs στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz σε απόφραξη μικρών αεραγωγών.	Σελ. 75
Π.Γ.2.ii	Βρογχική αναστρεψιμότητα: μεταβολές Rrs και Xrs στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz μετά από χορήγηση σαλβουταμόλης.	Σελ. 76
Π.Γ.2.iii	Βρογχική υπεραντιδραστικότητα: μεταβολές Rrs και Xrs στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz μετά από χορήγηση παράγοντα βρογχικής πρόκλησης.	Σελ. 79

## ABBREVIATIONS / ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>AX</b>	Area of reactance / Περιοχή υπό την καμπύλη συχνότητας -Χrs κάτω από τη Fres.
<b>fres</b>	Resonant frequency / Συχνότητα συντονισμού.
<b>FVC</b>	Forced vital capacity / Βίαη ζωτική χωρητικότητα.
<b>FEF25-75%</b>	Forced expiratory flow at 25-75% of forced vital capacity / Βίαη εκπνευστική ροή μετρούμενη στο 25-75% της βίαης ζωτικής χωρητικότητας.
<b>FeNO</b>	Fractional Exhaled Nitric Oxide/ Κλασματική συγκέντρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO).
<b>FEV1</b>	Forced expiratory volume in first second / Βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1 <sup>ο</sup> δευτερόλεπτο.
<b>FEF50</b>	Forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity / Βίαια εκπνεόμενη ροή στο 50% της βίαης ζωτικής χωρητικότητας.
<b>FOT</b>	Forced Oscillation Technique / Τεχνική εξαναγκασμένων ταλαντώσεων.
<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma / Παγκόσμια Πρωτοβουλία για το Άσθμα.
<b>Hz</b>	Hertz.
<b>ICS</b>	Inhaled Corticosteroids / εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ΚΣ).



<b>IOS</b>	Impulse Oscillometry System / Παλμικό Ταλαντωσικό Σύστημα.
<b>LTRA</b>	leukotriene receptor antagonist/ ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων.
<b>MMEF</b>	Maximal mid-expiratory flow / Μέγιστη μεσο-εκπνευστική ροή.
<b>NAEPP</b>	National Asthma Education and Prevention Program /Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης και Πρόληψης για το Άσθμα.
<b>P</b>	Πίεση.
<b>PEF</b>	Peak Expiratory Flow / Μέγιστη Εκπνευστική Ροή.
<b>Rrs</b>	Respiratory Resistance / Αντίσταση αναπνευστικού συστήματος.
<b>R5,R10,R20</b>	Resistance at 5 Hz,10Hz,20Hz,35Hz/Αντίσταση στα 5 Hz, 10Hz, 20Hz.
<b>R5-20</b>	Measurement of respiratory resistance between R5 and R20 Μέτρηση αντίστασης μεταξύ R5 και R20Hz.
<b>SAD</b>	Small Airways Dysfunction / Δυσλειτουργία μικρών αεραγωγών.
<b>SPT</b>	Skin Prick Test / Δερματικές δοκιμασίες νυγμού.
<b>V'</b>	Ροή.
<b>Xrs</b>	Respiratory Reactance /Άεργος αντίσταση αναπνευστικού συστήματος.

<b>X5,X10</b>	Respiratory Reactance at 5Hz, 10Hz/ Άεργος αντίσταση στα 5Hz, 10Hz.
<b>Zrs</b>	Impedance / Εμπέδηση αναπνευστικού συστήματος.
<b>Z5</b>	Impedance / Εμπέδηση στα 5Hz.
<b>AP</b>	Αλλεργική ρινίτιδα.
<b>ΒΠΔ</b>	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία.
<b>Δ</b>	Μεταβολή %.
<b>ΕΘ</b>	Εκατοστιαία θέση.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το άσθμα επηρεάζει περισσότερους από 241 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Πρόκειται για την πιο συχνή χρόνια πάθηση της παιδικής ηλικίας. Παρά τις προόδους στη διαχείριση της νόσου, εξακολουθούν να υπάρχουν ζητήματα υποδιάγνωσης και μη βέλτιστης θεραπείας.

Η πνευμονική λειτουργία στην πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να προβλέψει τη μελλοντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η μέτρησή της κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη έναρξη θεραπείας, να μειώσει την επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας με την πάροδο του χρόνου και να ελαχιστοποιήσει τις επιπτώσεις της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στους ενήλικες<sup>(1,2)</sup>.

Ενώ το άσθμα επηρεάζει ολόκληρο το βρογχικό δένδρο, οι περισσότερες από τις χαρακτηριστικές δομικές αλλαγές ανιχνεύονται στους μεγάλους αεραγωγούς. Ωστόσο, νέες ενδείξεις δείχνουν ότι η δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια και την επιμονή του άσθματος. Οι μικροί αεραγωγοί είναι αυτοί με εσωτερική διάμετρο  $< 2$  mm, που εκτείνονται από τους αεραγωγούς της 8ης γενιάς έως την περιφέρεια του βρογχικού δένδρου. Σε υγιή άτομα, οι μικροί αεραγωγοί παραδοσιακά θεωρούνται η «σιωπηλή ζώνη», επειδή συμβάλλουν ελάχιστα στην αντίσταση των αεραγωγών<sup>(3)</sup>.

Μέχρι πρόσφατα, η δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών στο άσθμα ήταν σε μεγάλο βαθμό αγνοημένη λόγω της περιορισμένης ευαισθησίας των συμβατικών δοκιμών πνευμονικής λειτουργίας, όπως η σπιρομέτρηση<sup>(3)</sup>. Επιπλέον, είναι συχνά δύσκολο να ληφθεί αξιόπιστη σπιρομέτρηση πριν από την ηλικία των 6 ετών, λόγω περιορισμένου συντονισμού και συνεργασίας στην αναπνοή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Η παλμική ταλαντωσιμετρία (Impulse Oscillometry System, IOS) αναδεικνύεται ως εναλλακτική μέθοδος, προσφέροντας τη δυνατότητα εκτίμησης της απόφραξης των κεντρικών και των περιφερικών αεραγωγών του βρογχικού δέντρου με ελάχιστη συνεργασία από τον ασθενή, καθιστώντας την ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση και παρακολούθηση του άσθματος στα παιδιά<sup>(3),(4)</sup>.

Με βάση τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που παρουσιάζεται, η εργασία επικεντρώνεται στην παρουσίαση των τελευταίων ευρημάτων σχετικά με τη χρησιμότητα της IOS στην ανίχνευση της δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών, στην πρόβλεψη του κινδύνου του μη ελεγχόμενου άσθματος και τελικά στη βελτίωση της διάγνωσης και της διαχείρισης του άσθματος στα παιδιά. Επιπροσθέτως έχει σαν σκοπό τη σύγκριση της σπιρομέτρησης με την ταλαντωσιμετρία ως μέθοδοι αξιολόγησης της πνευμονικής λειτουργίας σε παιδιά με άσθμα, με έμφαση στην αξιοπιστία, την ευαισθησία και την εφαρμοσιμότητά τους σε πρώιμες ηλικίες.

Με την κατανόηση της σημασίας αυτών των μεθόδων αξιολόγησης, η εργασία προσδοκά την προώθηση μιας πιο αποτελεσματικής και προσαρμοσμένης προσέγγισης στη διαχείριση του άσθματος στα παιδιά, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και τη μείωση των κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεων από τη χρόνια πάθηση.

# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **I.A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ**

### **I.A.1. ΟΡΙΣΜΟΣ**

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για το Άσθμα (GINA, Global Initiative for Asthma), το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται συνήθως από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, συνοδευόμενη από την ύπαρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως συριγμός, δύσπνοια, συσφικτικό αίσθημα στο στήθος και βήχα, με διακυμάνσεις ως προς το χρόνο και την ένταση, με συνυπάρχοντα ποικίλου βαθμού περιορισμό της εκπνευστικής ροής<sup>(1)</sup>.

Η πολυπλοκότητα του άσθματος αποκαλύπτεται μέσα από την ετερογένειά του σε πολλά επίπεδα. Αν και συχνά χαρακτηρίζεται από τη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και από αναπνευστικά συμπτώματα όπως συριγμός, δύσπνοια, συσφικτικό αίσθημα στο στήθος και βήχας, η ποικιλομορφία του άσθματος εκτείνεται πέρα από αυτές τις βασικές εκδηλώσεις<sup>(43)</sup>.

Κάθε προσπάθεια να οριστεί με ακρίβεια το άσθμα έχει αντιμετωπιστεί με δυσκολία, καθώς η παθογένειά του, η βαρύτητα των συμπτωμάτων, η ηλικία έναρξης και η εξέλιξή του στο χρόνο ποικίλλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο. Η πολυπλοκότητα και η ετερογένεια του άσθματος έχουν ως αποτέλεσμα να μην υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός για τη νόσο<sup>(2)</sup>.

Ειδικότερα, όσον αφορά το παιδιατρικό άσθμα, αναγνωρίζουμε πλέον ότι δεν περιορίζεται σε μία μοναδική κλινική οντότητα. Αντίθετα, αντιπροσωπεύει ένα ευρύτερο φάσμα νοσημάτων, που εμφανίζουν κοινά ή παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Αυτή η κατανόηση επιτρέπει την πιο ολιστική προσέγγιση στη διάγνωση, τη θεραπεία και τη διαχείριση του άσθματος σε παιδική ηλικία, λαμβάνοντας υπόψη τις ατομικές ανάγκες και τις ειδικές συνθήκες κάθε παιδιού<sup>(53),(54)</sup>.

## I.A.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Από τη μελέτη ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), τη μεγαλύτερη επιδημιολογική μελέτη για το άσθμα και τις αλλεργίες στα παιδιά παγκοσμίως (δύο εκατομμύρια παιδιά σχολικής ηλικίας από >100 χώρες), διαπιστώθηκε μεγάλο εύρος στον επιπολασμό μεταξύ των χωρών, αλλά και μεταξύ των κέντρων στην ίδια χώρα. Είναι πολλαπλάσιος (>20%) στις ανεπτυγμένες χώρες (π.χ. Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Δυτικοευρωπαϊκά κράτη, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία) από ό,τι στις αναπτυσσόμενες (<5%) και υψηλότερος στις ομάδες χαμηλού εισοδήματος στις ανεπτυγμένες σε σχέση με άλλες ομάδες<sup>(34)</sup>.

Σε πολλές χώρες που τις προηγούμενες δεκαετίες παρατηρήθηκε ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός, διαπιστώνεται πλέον επιπέδωση της καμπύλης διαχρονικής τάσης, ενώ σε αρκετές από αυτές παρατηρείται μείωση. Σε χώρες με αναπτυσσόμενο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και χαμηλούς δείκτες νοσηρότητας παλαιότερα, εξακολουθεί να παρατηρείται αύξηση, ενίοτε εντυπωσιακή<sup>(12)</sup>.

Γενικά, ο επιπολασμός διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Η αναλογία είναι μεγαλύτερη στα αγόρια (1,5:1) στη σχολική ηλικία και μεταβάλλεται υπέρ του άλλου φύλου από την εφηβική ηλικία και μετά.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τη μελέτη του Καθηγητή Παιδιατρικής και Παιδοπνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών Μ.Ανθρακόπουλου και της ομάδας του το 2011, στην οποία καταγράφεται η πορεία του επιπολασμού της νόσου στην Πάτρα τα σαράντα τελευταία χρόνια (από το 1978 έως το 2018), παρατηρήθηκε συνεχής αύξηση του επιπολασμού του πρόσφατου ενεργού άσθματος (συμπτώματα κατά την τελευταία διετία) μέχρι το 2003. Ακολούθησε εικόνα σταθεροποίησης στο 6,9% την περίοδο 2003-2008, πτώσης το 2013 (5,2%) και συνεχιζόμενης πτώσης το 2018 (4,3%)<sup>(12)</sup>.

Μετά την εντυπωσιακή αύξηση του ρυθμού εισαγωγών των ασθματικών παιδιών στο Νοσοκομείο που σημειώθηκε τις προηγούμενες δεκαετίες σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, ακολούθησε μείωση, ίσως τουλάχιστον εν μέρει, εξ' αιτίας της βελτίωσης των πρακτικών αντιμετώπισης του ασθματικού παροξυσμού και του καλύτερου ελέγχου της νόσου<sup>(9)</sup>. Στην Ελλάδα, μετά τον υπερτετραπλασιασμό του ρυθμού των εισαγωγών

που παρατηρήθηκε κατά τη δεκαετία του '80 και του '90 στα Νοσοκομεία της Αθήνας, διαπιστώθηκε εντυπωσιακή μείωση, από τις αρχές της πρώτης δεκαετίας του 2000<sup>(38)</sup>.

Ίδια εικόνα παρουσιάζεται και στη Θεσσαλονίκη. Ίσως πρόκειται για το αποτέλεσμα της ορθότερης διαχείρισης της νόσου, αφού ο επιπολασμός την ίδια περίοδο παρέμεινε σταθερός.

Οι θάνατοι από άσθμα είναι σπάνιοι. Η θνητότητα της νόσου στα παιδιά είναι πολύ μικρότερη από των ενηλίκων και έχει ελαττωθεί αισθητά από το 1960-70, με σταθεροποίηση τα τελευταία 10-15 χρόνια<sup>(41)</sup>. Αν συνεκτιμηθεί η αύξηση του επιπολασμού της νόσου, συμπεραίνεται ότι ο κίνδυνος θανάτου είναι πολύ μικρός και κυρίως αφορά στο ασταθές άσθμα ή σε παιδιά με ελλιπή συμμόρφωση στη ρυθμιστική αγωγή<sup>(37)</sup>.

### **I.A.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Η αιτιολογία του άσθματος δεν έχει στην ολότητά της διευκρινιστεί, ωστόσο θεωρείται πλέον ότι πρόκειται για πολυπαραγοντική διαταραχή, στην οποία άτομα με άλλοτε άλλου βαθμού γενετική προδιάθεση, υφίστανται την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων κι επιγενετικών αλλαγών με αποτέλεσμα την εμφάνιση άσθματος<sup>(10),(46)</sup>.

### **I.A.4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ**

Το άσθμα χαρακτηρίζεται ως πολυπαραγοντικό νόσημα. Η γενετική βάση του έχει διερευνηθεί εκτενώς τα τελευταία 40 χρόνια και σύμφωνα με την τρέχουσα γνώση η συνεισφορά του γενετικού παράγοντα στην εκδήλωση της νόσου κυμαίνεται από 55% έως 90% <sup>(13),(14),(15)</sup>.



Μεγάλη ώθηση στην έρευνα έδωσε η χρήση της αλληλούχισης δεύτερης γενιάς (next generation sequencing, NGS) και τελευταία η μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome wide association study, GWAS)<sup>(13)</sup>. Η πρόοδος που σημειώθηκε στην αναγνώριση των γενετικών παραλλαγών, των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (single nucleotide polymorphisms, SNPs), των μεταλλάξεων και αρκετών μη αναμενόμενων γονιδίων που σχετίζονται με το άσθμα την τελευταία δεκαετία, ήταν σημαντική.

Σύμφωνα με τις δύο μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις GWAS, την ευρωπαϊκή GABRIEL, και την αμερικανική EVE, τα γονίδια ORMDL3/GSDMB (17q21), TSLP (5q22), L18R1/IL1R1/IL1RL1(2q12) και IL33(9p24) έχουν συσχετιστεί με στατιστική σημαντικότητα. Ενδεικτικά, η συσχέτιση με τον τόπο ORMDL3/ GSDMB στη χρωμοσωμική θέση 17q21 είναι ειδική για την παιδική νόσο και οι δείκτες στο χρωμόσωμα 17q21 συνδέονται ισχυρά και αναπαραγώγιμα με την έναρξη νόσου στην παιδική ηλικία. Σε κυτταρικό επίπεδο, το γονίδιο συμμετέχει στη ρύθμιση της βιοσύνθεσης των σφίγγολιπιδίων, αλλά ο ακριβής του ρόλος και η σχέση του με την παθογένεια του άσθματος δεν έχει διαλευκανθεί<sup>(40)</sup>.

Εν γένει, τα τελικά προϊόντα των γονιδίων που σχετίζονται με το άσθμα εμπλέκονται σε μεγάλο εύρος διεργασιών, όπως η έμφυτη ανοσία, οι Th2 μεσολαβούμενες κυτταρικές αποκρίσεις, η φλεγμονή, ο βρογχόσπασμος και η δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού<sup>(42)</sup>.

Παρόλα αυτά, οι γενετικές παραλλαγές που εντοπίστηκαν σε πολλές χιλιάδες δειγμάτων από διαφορετικές εθνικότητες, διαπιστώθηκε ότι εξηγούν μόνο σε μικρό ποσοστό το θέμα της κληρονομικότητας του άσθματος<sup>(40)</sup>. Προσδοκάται ότι η αξιοποίηση της γενετικής πληροφορίας κάθε ατόμου θα επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου και θα διευκολύνει τη μετάβαση προς μία ασφαλέστερη και ακριβέστερη διάγνωση και θεραπεία<sup>(15)</sup>. Ο χαρακτηρισμός του φαρμακογενετικού προφίλ κάθε ασθενή πιθανόν να συμβάλει στη επιλογή των πλέον κατάλληλων φαρμάκων προσαρμοσμένων στις πλέον αποτελεσματικές και ασφαλείς δόσεις<sup>(42)</sup>.

## 1.A.5. ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες δύναται να τροποποιήσει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με το άσθμα<sup>[40]</sup>. Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να δράσουν στην προγεννητική, την περιγεννητική και τη μεταγεννητική περίοδο και κατ' αυτό τον τρόπο ταξινομήθηκαν παρακάτω.

### *Προγεννητικοί/ Οικογενείς παράγοντες*

Το *άρρεν φύλο* αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση άσθματος και σοβαρότερη νόσηση στην παιδική ηλικία <sup>(41)</sup>. Η διαπίστωση υποστηρίζεται από την υπεροχή στις επισκέψεις σε ιατρεία, τμήματα επειγόντων, και στις νοσηλείες για λόγους σχετιζόμενους με το άσθμα για τα αγόρια 0-14 ετών (έναντι των κοριτσιών της ίδιας ηλικιακής ομάδας) <sup>(35)</sup>. Έχει διαπιστωθεί μεταξύ άλλων, ότι για τη διαφοροποίηση αυτή ευθύνονται το μικρότερο διαμέτρημα αεραγωγών σε σχέση με το μέγεθος των πνευμόνων, ο αυξημένος τόνος των λείων μυϊκών ινών καθώς και η μεγαλύτερη αντίσταση των αεραγωγών σε σχέση με τα κορίτσια. Οι διαφοροποιήσεις που οφείλονται στις επιδράσεις των ορμονών του φύλου γίνονται εμφανείς μετά την εφηβεία, όπου η επικράτηση της νόσου αντιστρέφεται υπέρ του γυναικείου φύλου <sup>(41)</sup>.

Όσον αφορά στη φυλή και την εθνικότητα, σύμφωνα με δεδομένα του CDC (Centers for Disease Control and Prevention) για την δεκαετία 2001-2010, η *αφρικανική φυλή επηρεάζεται περισσότερο από τη λευκή*. Μεταξύ των ισπανικών φύλων, οι κάτοικοι του Πουέρτο Ρίκο εμφάνισαν τον υψηλότερο επιπολασμό (16,1%) και οι Μεξικανοί τον χαμηλότερο (5,4%). Παρά την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης για αυξημένο κίνδυνο άσθματος, όπως για παράδειγμα στην αφρικανική φυλή (*susceptibility locus at RYHIN1*), η *κοινωνικοοικονομική κατάσταση η οποία έχει αντίκτυπο στις συνθήκες διαβίωσης και πρόσβασης στις δομές υγείας επηρεάζει τον επιπολασμό της νόσου* <sup>(40)</sup>.

Η *ατοπία* είναι ο πλέον μελετημένος παράγοντας κινδύνου. Τόσο *το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, ειδικά από μέρους της μητέρας, όσο και το ατομικό ιστορικό ατοπικής*

κατάστασης προδιαθέτουν στην εμφάνιση άσθματος<sup>(4)</sup>. Συχνά άσθμα, έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα και τροφικές αλλεργίες συνυπάρχουν και η ύπαρξη της μίας κατάστασης προδιαθέτει στην επακόλουθη εμφάνιση μίας ή περισσότερων από τις υπόλοιπες. Όταν συμβαίνει αυτό προηγείται η αλλεργική δερματίτιδα, έπονται οι τροφικές αλλεργίες, ακολουθεί η ρινίτιδα και εν τέλει το άσθμα τα επόμενα χρόνια (φαινόμενο γνωστό κι ως “atopic march”).

Με τα δεδομένα της επιδημιολογικής μελέτης της Tucson (Tucson Children’s Respiratory Study (TCRS), αναπτύχθηκε ο δείκτης API (Asthma Predictive Index), ως κλινικό εργαλείο πρόβλεψης άσθματος και τα κριτήρια που τον απαρτίζουν αξιολογούν την ύπαρξη ή μη ατοπίας. Ως μείζονα κριτήρια αναφέρονται το ιστορικό άσθματος σε γονέα και η διάγνωση ατοπικής δερματίτιδας στο παιδί, ενώ ως ελάσσονα κριτήρια η διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας, η ηωσινοφιλία >4% στο περιφερικό αίμα και ο συριγμός εκτός ιογενούς συνδρομής. Στην αναθεωρημένη μορφή του API από τη μελέτη PEAK έχουν προστεθεί ως κριτήρια η αλλεργική ευαισθητοποίηση σε πάνω από ένα αεροαλλεργιογόνο (μείζον κριτήριο), η αλλεργική ευαισθητοποίηση σε γάλα, αυγά ή φιστίκια (έλασσον), ενώ έχει αφαιρεθεί η διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας από ιατρό<sup>(42)</sup>.

Μία μελέτη των Skylogianni et al.<sup>(24)</sup> έδειξε ότι τα παιδιά σχολικής ηλικίας με διαλείπουσα αλλεργική ρινίτιδα, μπορεί να παρουσιάζουν υποκλινικές διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας οι οποίες εκφράζονται ως σημαντικές μεταβολές των παραμέτρων που υπολογίζονται μέσω της παλμικής ταλαντωσιμετρίας. Αυτές οι διαταραχές είναι ενδεικτικές δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών και γίνονται ιδιαίτερα εμφανείς κατά την έξαρση της αλλεργικής ρινίτιδας, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως μια «φυσική δοκιμασία πρόκλησης». Στα μη ασθματικά παιδιά σχολικής ηλικίας που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, η ύπαρξη δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άσθματος<sup>(24)</sup>. Η δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών υπερκαλύπτει την επίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως το ιστορικό εκζέματος, το γονικό άσθμα, η αλλεργική ευαισθητοποίηση και το φύλο.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Castro-Rodriguez et al., το γονεϊκό άσθμα (μητρικό ή πατρικό) προδιαθέτει στην εμφάνιση άσθματος στην παιδική ηλικία, με τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των υπό εξέταση μελετών να συγκλίνουν στο ότι ο

κίνδυνος είναι 3 φορές μεγαλύτερος σε παιδιά ασθματικών μητέρων. Σύμφωνα με την ίδια ανασκόπηση, μικρή προς μέτρια επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης φαίνεται να έχουν η έκθεση σε παράγωγα καπνού εντός του σπιτιού, η αύξηση του βάρους ή η μητρική παχυσαρκία και η χρήση αντιβιοτικών κατά την κύηση. *Το επίπεδο άγχους και η καπνιστική συνήθεια στη μητέρα κατά την κυοφορία συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το άσθμα στην παιδική ηλικία, ενώ δεν ισχύει το ίδιο, με την ίδια βεβαιότητα, με τη λήψη παρακεταμόλης από την έγκυο* <sup>(5),(22)</sup>.

### ***Περιγεννητικοί παράγοντες***

*Η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης<sup>(6)</sup> και η γέννηση με καισαρική τομή συμβάλουν στον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος, ενώ υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν το ίδιο για τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία και την επακόλουθη φωτοθεραπεία.*

Η ηλικία κύησης σχετίζεται με αντιστρόφως ανάλογο τρόπο με την εμφάνιση συριγμού, ώστε τα πολύ πρόωρα νεογνά (<32 εβδομάδες) να εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με τα τελειόμηνα, ενώ για κάθε εβδομάδα κύησης μέχρι την 40<sup>η</sup>, ο κίνδυνος εμφάνισης συριγμού μειώνεται 6% <sup>(6)</sup>.

Από τη μετα-ανάλυση των S. Thavagnanam et al., 2017 <sup>(7)</sup> προέκυψε ότι η γέννηση με καισαρική τομή αυξάνει τον κίνδυνο άσθματος τα επόμενα χρόνια, εύρημα που σύμφωνα με την «υπόθεση υγιεινής» αντανακλά τη μειωμένη έκθεση σε μικροβιακούς παράγοντες, καθώς η ΚΤ παρακάμπτει την διέλευση του κυήματος από τη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου. Στο ίδιο συμπέρασμα συνηγορεί και η μελέτη που συσχετίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος περισσότερο σε ΚΤ προ της ρήξης των υμένων και λιγότερο σε ΚΤ κατόπιν της ρήξης αυτών σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό <sup>(7)</sup>.

## **Μεταγεννητικοί παράγοντες**

Η μη υιοθέτηση της πρακτικής του θηλασμού ή η πρόωγη διακοπή του, στερεί από τα παιδιά τις ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του γάλακτος. Ο μητρικός θηλασμός έχει προστατευτικό ρόλο, ειδικά όταν πρόκειται για αποκλειστικό θηλασμό τους πρώτους μήνες, ενώ ωφελούνται ιδιαίτερα τα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό ατοπίας <sup>(9)</sup>.

Άλλοι παράγοντες σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες και το περιβάλλον διαβίωσης. Έχει προταθεί ότι διατροφή χαμηλή σε λιπαρά και πλούσια σε φρούτα και λαχανικά έχει προστατευτικό ρόλο στον συριγμό στην παιδική ηλικία. Επιπλέον, η μεσογειακή διατροφή στην οποία κυρίαρχη θέση κατέχουν τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνες, αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) (ελαιόλαδο, ψάρια), ενώ περιορισμένη θέση έχουν τρόφιμα που περιέχουν κορεσμένα λιπαρά (ζωικής προέλευσης, κατεργασμένα προϊόντα), έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο επιπολασμό άσθματος (asthma ever), στη συστηματική ανασκόπηση των L. Garcia-Marcos et al., το 2013 <sup>(9)</sup>.

Ο καλύτερα μελετημένος περιβαλλοντικός παράγοντας με προστατευτική δράση ενάντια στο άσθμα και την ανάπτυξη αλλεργίας είναι «το φαινόμενο της φάρμας». Ο επιπολασμός άσθματος και συριγμού έχει υπολογιστεί ότι είναι 25% μικρότερος σε παιδιά που διαβιούν από μικρή ηλικία σε αγροτική κατοικία πλησίον φάρμας, σε σχέση με παιδιά που μεγαλώνουν αλλού. Η ενδοτοξίνη, ευρισκόμενη στην εξωτερική μεμβράνη Gram αρνητικών βακτηριδίων και απαντώμενη σε χώρους όπου υπάρχουν ζώα, έχει υποστηριχθεί ότι αν και προδιαθέτει στην εμφάνιση συμπτωμάτων συριγμού, προστατεύει όσον αφορά στην εμφάνιση άσθματος στη σχολική ηλικία <sup>(10)</sup>. Αυτό ενισχύει την παρατήρηση για τη διαβίωση σε αγροτικό περιβάλλον και συνάδει με την «υπόθεση υγιεινής» κατά την οποία η πρόωγη έκθεση σε λοιμώξεις αποτρέπει την εκδήλωση αλλεργίας και άσθματος. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η θετική επίδραση οφείλεται και στην επίδραση των συνθηκών διαβίωσης στο μικροβίωμα. Με τον όρο αυτό εννοείται το συνολικό γενετικό υλικό όλων των μικροοργανισμών που σχετίζονται με το ανθρώπινο σώμα στις επικρατούσες συνθήκες του περιβάλλοντος. Η πρόωγη έκθεση σε ποικιλία μη παθογόνων βακτηρίων που δεν

επάγουν φλεγμονώδη απόκριση αλλά ανοχή και πιθανά ο μετέπειτα αποικισμός του αναπνευστικού από αυτά, ίσως συνιστούν τον προστατευτικό ρόλο του μικροβιώματος του πνεύμονα ενάντια στο άσθμα, αν και ο αναλυτικός μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως. Παρά τα ανωτέρω, η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών δεν φαίνεται να προστατεύει από εκδήλωση άσθματος ή συριγμού στα παιδιά.

Αντίθετα η *χορήγηση Βιταμίνης D* υποστηρίζεται από πολυάριθμες πρόσφατες δημοσιεύσεις ότι έχει θέση στην πρόληψη συριγμού και την αντιμετώπιση άσθματος στην πρώιμη ηλικία.

Η *χρήση αντιβιοτικών στον πρώτο χρόνο ζωής, η έκθεση σε PVC (polyvinyl chloride) και η ύπαρξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης*, αναφέρεται πως προδιαθέτουν σε διαφορετικό βαθμό στην ανάπτυξη συριγμού/άσθματος <sup>(10)</sup>.

Σημαντικό είναι να αναφερθεί η *έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα*. Τα συνηθέστερα εμπλεκόμενα με εμφάνιση άσθματος ή ασθματικού παροξυσμού είναι τα *ακάρεα της σκόνης, το γρασίδι, η γύρη των δέντρων, τα επιθήλια των ζώων, οι μύκητες και η μούχλα*<sup>(11)</sup>. Ο περιορισμός των αεροαλλεργιογόνων μπορεί να μειώσει τις πιθανότητες και τις εξάρσεις άσθματος, αν και η πρακτική αυτή δεν είναι πάντοτε εφικτή.

Οι *ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού* σχετίζονται με συριγμό, με *ιδιαίτερη αναφορά στον ρινοϊό και τον RSV (Respiratory Syncytial Virus)*. Μάλιστα, η *σοβαρή νόσηση από RSV (εισαγωγή για νοσηλεία) στα πρώτα χρόνια ζωής είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άσθματος στη μετέπειτα ζωή* <sup>(11),(33)</sup>. Επίσης οι ιοί προάγουν τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και επιτείνουν την κρίση του άσθματος.

Ευρήματα από την NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey), 2001-2018, υποστηρίζουν ότι η *πρώιμη εμμηναρχή συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για έναρξη άσθματος στην παιδική ηλικία*, καθώς κατέγραψαν αύξηση του κινδύνου κατά 60% για εμμηναρχή πριν τα 12 έτη και κατά 41% μείωση για εμμηναρχή μετά τα 15 έτη<sup>(9)</sup>.

Ο πιο ισχυρός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου είναι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου (*ETS*, *Environmental Tobacco Smoke*). Η έκθεση μετά τη γέννηση (αλλά και *in utero* όπως προαναφέρθηκε) σχετίζεται με την εμφάνιση άσθματος και συριγμού στα βρέφη. Οι ατμοσφαιρικοί ρυπαντές (προϊόντα καύσης υδρογονανθράκων από βιομηχανίες, μέσα μεταφοράς, μέσα θέρμανσης κ.ο.κ) εκλύουν μεταξύ άλλων μονοξείδιο και διοξείδιο του άνθρακα, διοξείδιο του αζώτου και αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες για την εκδήλωση, αλλά και την επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος <sup>(10)</sup>.

Τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου αποτελεί επίσης το αυξημένο σωματικό βάρος/παχυσαρκία και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητα. Ο ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος) > 95η εκατοστιαία θέση αυξάνει τον κίνδυνο σε αγόρια και κορίτσια σύμφωνα με μεταanalύσεις κατά 50%. Ο αντίστοιχος παθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει τη χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή που συνοδεύει την παχυσαρκία <sup>(12)</sup>.

Τέλος, το χρόνιο στρες που μπορεί να προκύπτει από φυσική ή συναισθηματική κακοποίηση του παιδιού, συσχετίζεται με την εμφάνιση άσθματος, πιθανότατα λόγω παρακώλυσης της φυσιολογικής ανάπτυξης του νευροενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, μετατοπίζοντας την ανοσία προς το μονοπάτι της Th-2 απάντησης <sup>(12)</sup>.

## **I.A.6. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ**

Ο όρος επιγενετική αναφέρεται σε κληρονομούμενες αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση που συμβαίνουν χωρίς να υπάρχει τροποποίηση του γενετικού υλικού. Αυτό σημαίνει ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των γονιδίων χωρίς να αλλάζουν τη βάση της αλληλουχίας του DNA. Παραδείγματα επιγενετικών αλλαγών που έχουν σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απόκριση και την έκφραση γονιδίων στο άσθμα είναι η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις ιστονών και η έκφραση των microRNA<sup>(10)</sup>.

### ***Μεθυλίωση του DNA***

Η πιο μελετημένη επιγενετική τροποποίηση είναι η προσθήκη ή απομάκρυνση μιας μεθυλομάδας στο DNA (μεθυλίωση-απομεθυλίωση). Η μεθυλίωση μπορεί να καταστείλει ή να ενεργοποιήσει την έκφραση γονιδίων. Σε μελέτες με ασθενείς με άσθμα έχουν ταυτοποιηθεί υπομεθυλιωμένα γονίδια των κοκκιοκυττάρων που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (π.χ. COL15A1, RB1, FOXP1, CCDC19), την έκκριση επιφανειοδραστικού παράγοντα (π.χ. ACOT7, PPT2), την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (π.χ. ACP5) και τη σηματοδότηση μέσω κυττοκινών (π.χ. IL5RA, DICER1). Επίσης, μια άλλη μελέτη σε μονοκύτταρα του αίματος ασθενών με άσθμα βρήκε υπερμεθυλιωμένους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και τη λειτουργία των μακροφάγων (π.χ. NRG1, SYNM, TBX5, FAM19A4)<sup>(15)</sup>.

### ***Τροποποιήσεις ιστονών***

Οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, όπως η μεθυλίωση, η ακετυλίωση, η φωσφορυλίωση ή η ουβικιτινίλιωση, είναι λιγότερο μελετημένες σε σχέση με τη μεθυλίωση του DNA. Για παράδειγμα, το ένζυμο ακετυλοτρανσφεράση της ιστόνης (HAT) έχει βρεθεί να έχει αυξημένη δραστηριότητα σε βιοψίες παιδιών και ενηλίκων



με άσθμα και η σοβαρότητα του άσθματος αυξάνεται όσο η HAT υπερτερεί του ανταγωνιστικού γονιδίου HDAC (histone deacetylase) <sup>(10),(11)</sup>.

### ***MicroRNA***

Τα MicroRNA ανήκουν στα μη κωδικοποιητικά RNA και είναι ρυθμιστές σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων και παθολογικές καταστάσεις. Σε CD4+ T λεμφοκύτταρα παιδιών με άσθμα, έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση του miR-15a σε σχέση με ατοπικούς και μη ατοπικούς μάρτυρες. Τα μειωμένα επίπεδα miR-15a συνδέονται με αυξημένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα VEGF-A, ο οποίος εμπλέκεται στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών μέσω της αγγειογένεσης <sup>(13)</sup>.

### ***Περιβαλλοντικές επιδράσεις και επιγενετική***

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορεί να συμβούν κατά την ενδομήτρια περίοδο, καθώς και κατά την παιδική και την εφηβική ηλικία, ως αποτέλεσμα έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου όπως ο καπνός ή οι ατμοσφαιρικοί ρύποι. Για παράδειγμα, μια μελέτη του 2010 βρήκε ότι τα υψηλά επίπεδα ρύπανσης συνδέονται με υπερμεθυλίωση του γονιδιακού τόπου FOXP3, με αποτέλεσμα την διαταραχή της λειτουργίας των T ρυθμιστικών κυττάρων και την αύξηση της νοσηρότητας από άσθμα <sup>(14)</sup>.

Η επιγενετική παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του άσθματος, συνδυάζοντας την γενετική ποικιλομορφία, τις επιγενετικές αλλαγές και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που επεμβαίνουν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους της ζωής. Οι παραπάνω αλλαγές συντελούν σε ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά και συμπτώματα του άσθματος <sup>(13-15)</sup>.

## **I.A.7. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ**

Ο ρόλος του μικροβιώματος του αναπνευστικού συστήματος στην ανάπτυξη του άσθματος έχει αναδειχθεί μέσα από πληθώρα μελετών. Προηγουμένως οι ιστοί του κατώτερου αναπνευστικού θεωρούνταν στείροι από μικρόβια, αλλά η μεταγενεωμική ανάλυση αποκάλυψε την παρουσία περίπου δύο χιλιάδων βακτηριακών γονιδιωμάτων ανά τετραγωνικό εκατοστό στο υγιές επιθήλιο. Το μικροβίωμα του πνεύμονα παρουσιάζει διαφορές μεταξύ υγιών και ασθματικών ατόμων, τόσο στην ποικιλία των ειδών, όσο και στα είδη που επικρατούν.

Επιπλέον, ο ρόλος του μικροβιώματος του γαστρεντερικού σωλήνα στην παθογένεση του άσθματος έχει μελετηθεί εκτενώς. Ο όρος «άξονας πνεύμονα-εντέρου» αντικατοπτρίζει την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ των δύο συστημάτων. Η “δυσβίωση”, δηλαδή η δυσαρμονία μεταξύ των συμβιωτικών μικροοργανισμών ιδιαίτερα στο έντερο, συσχετίζεται με πολλές καταστάσεις όπως η ατοπία και το άσθμα. Στα παιδιά, η εντερική μικροχλωρίδα υφίσταται δυναμικές μεταβολές μέχρι τη σταθεροποίησή της στα τρία έτη όπου προσομοιάζει με αυτή της ενήλικης ζωής<sup>(44)</sup>.

Μία σημαντική μελέτη από τους Abrahamsson et al. έδειξε ότι η μειωμένη ποικιλομορφία στο γαστρεντερικό μικροβίωμα την πρώτη εβδομάδα και τον πρώτο μήνα ζωής συσχετίστηκε με διάγνωση άσθματος στην ηλικία των επτά ετών<sup>(45)</sup>.

## **I.A.8. ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ-ΕΝΔΟΤΥΠΟΙ**

Οι διαφορετικοί κλινικοί φαινότυποι του παιδικού άσθματος απορρέουν από τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και επιγενετικών μηχανισμών<sup>(15)</sup>. Οι φαινότυποι αντιπροσωπεύουν "υποκατηγορίες" της νόσου που μοιράζονται κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως οι παράγοντες που πυροδοτούν τα συμπτώματα και η ανταπόκριση στην αγωγή. Από την άλλη πλευρά, οι ενδότυποι χαρακτηρίζονται από διακριτούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Οι βασικοί ενδότυποι περιλαμβάνουν τους "τύπου 2" και τους "μη τύπου 2"<sup>(47),(48)</sup>.

Στο παιδικό άσθμα, ο επικρατέστερος είναι ο "τύπος 2", ο οποίος χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών, αυξημένη παραγωγή ανοσοσφαιρίνης E (IgE) και υψηλά επίπεδα FeNO. Επίσης αυτοί οι ασθενείς συνήθως ανταποκρίνονται καλύτερα στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Η αναγνώριση διαφορετικών ενδοτύπων συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου και στη σχέση τους με τα συμπτώματα. Επιπλέον, η κατηγοριοποίηση των ασθενών βάσει ενδοτύπου διευκολύνει την επιλογή εξατομικευμένης θεραπείας, καθώς ανοίγει τον δρόμο για θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες που στοχεύουν σε συγκεκριμένα μοριακά μονοπάτια<sup>(19),(39)</sup>.

## Ι.Α.9. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το άσθμα αναγνωρίζεται ως μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του αναπνευστικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από επεισοδιακή απόφραξη των αεραγωγών, αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και ιστική αναδιαμόρφωση<sup>(50)</sup>.

Η έκθεση σε αλλεργιογόνα, η σωματική άσκηση ή οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος πυροδοτούν ανοσολογικές αντιδράσεις, μεσολαβούμενες από κυτταροκίνες, οι οποίες επάγουν χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Η φλεγμονή, μέσω συγκεκριμένων μηχανισμών, προκαλεί και διατηρεί τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Ως βρογχική υπεραντιδραστικότητα (BYA) ορίζεται η υπερβολική βρογχοσύσπαση σε απάντηση σε μια ποικιλία εισπνεόμενων ερεθισμάτων, ειδικών ή μη ειδικών. Ο επιπολασμός της BYA στα παιδιά κυμαίνεται μεταξύ 16% και 30%. Ωστόσο BYA μπορεί να εμφανίσουν και παιδιά με άλλες παθήσεις εκτός από το άσθμα, όπως κυστική ίνωση, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, αλλεργική ρινίτιδα, αναπνευστικές ιώσεις, καθώς και κάποια υγιή ασυμπτωματικά παιδιά<sup>(30)</sup>.

Η ενεργοποίηση των μηχανισμών της χρόνιας φλεγμονής οδηγεί σε οίδημα και στένωση των αεραγωγών λόγω της διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα. Εντός των αυλών συσσωρεύεται βλέννα η οποία προκαλεί μηχανική απόφραξη και παρεμποδίζει την ελεύθερη ροή του αέρα. Αρχικά τα επεισόδια περιορισμού της ροής του αέρα είναι διαλείποντα<sup>(15)</sup>. Σταδιακά επέρχονται δομικές αλλαγές, μια διαδικασία που ονομάζεται αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση των ινοβλαστών, απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων, πάχυνση της βασικής μεμβράνης και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών. Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών πιστεύεται ότι ευθύνεται για τη μη αναστρεψιμότητα της απόφραξης της ροής του αέρα σε ορισμένους ασθενείς και υποστηρίζεται ότι αυτό συμβαίνει ήδη από την ηλικία των 3-4 ετών<sup>(51)</sup>.

Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στη **δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών**. Παρότι παλαιότερα θεωρούνταν ότι προσβάλλονται μόνο οι μεγάλοι αεραγωγοί, πλέον είναι σαφές ότι και οι μικροί αεραγωγοί προσβάλλονται εξίσου και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο βρογχικό άσθμα. Οι μικροί αεραγωγοί είναι εκείνοι με διάμετρο

μικρότερη από 2mm, που δεν διαθέτουν χόνδρο και βρίσκονται μεταξύ 7ης και 8ης γενεάς αεραγωγών<sup>(52)</sup>. Ιστολογικές εξετάσεις από πνεύμονες ασθενών επιβεβαιώνουν την ύπαρξη της τυπικής χρόνιας φλεγμονής σε όλο το μήκος του τραχειοβρογχικού δέντρου. Λόγω της φλεγμονής, των εκκρίσεων, της σύσπασης των περιβρογχικών λείων μυϊκών ινών και της ιστικής αναδιαμόρφωσης στο άσθμα, η διάμετρος των μικρών αεραγωγών μειώνεται και η αντίσταση στη ροή του αέρα αυξάνεται.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ανεξάρτητα από τους παράγοντες που προδιαθέτουν σε εμφάνιση άσθματος, **η τελική παθοφυσιολογική διαταραχή συνίσταται στη δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών, η οποία συμβαίνει νωρίς (το πολύ μέχρι τον 5<sup>ο</sup>-6<sup>ο</sup> χρόνο ζωής) και η οποία είναι αρχικά υποκλινική<sup>(24)</sup>.**

## **I.B. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

### **I.B.1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Δεν υπάρχουν παθογνωμονικά συμπτώματα ή ευρήματα στο άσθμα, ούτε ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις, γι' αυτό η διάγνωση της νόσου αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό.

Τίθεται από τον συνδυασμό των δεδομένων με κατάλληλη διαφοροδιαγνωστική επεξεργασία. Σχεδόν όλα τα παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν διαλείποντα βήχα, συριγμό, δύσπνοια ή συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος, αλλά μόνο περίπου το ένα τέταρτο από αυτά έχουν άσθμα<sup>(1-3)</sup>. Αντίθετα, εάν δεν υπάρχουν κάποια από αυτά (τουλάχιστον δύο από τα τέσσερα), η διάγνωση του άσθματος απομακρύνεται.

Το ιστορικό σε παιδί με υποψία άσθματος επικεντρώνεται πρωτίστως στην παρουσία συμπτωμάτων (συριγμός, βήχας, δύσπνοια, συσφιγκτικό θωρακικό άλγος), στον χρόνο και στις συνθήκες εκδήλωσης ή επιδείνωσής τους (στον ύπνο, νυκτερινές ή πρωινές ώρες), στις συνθήκες εκδήλωσης τυχόν ιστορικό νοσηλειών στο Νοσοκομείο, στην ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή και στην αναζήτηση προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. άλλες αλλεργικές εκδηλώσεις, έκθεση στον καπνό του τσιγάρου). Επίσης εκτιμάται ο βαθμός της φυσικής δραστηριότητας, τυχόν συμπτώματα στην άσκηση και το λοιπό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό<sup>(4),(55)</sup>.

### **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

#### *Συριγμός*

Ο συριγμός είναι ένας υψίσυχνος μουσικός ήχος που ομοιάζει με σφύριγμα και προκαλείται από τη δίοδο του αέρα διαμέσου στενωμένων αεραγωγών. Αν και συχνό φαινόμενο, δεν είναι απαραίτητο για τη διάγνωση άσθματος<sup>(53)</sup>.

## *Βήχας*

Ο βήχας είναι συνήθως ξηρός και μη παραγωγικός, ο οποίος εντείνεται τη νύχτα και νωρίς το πρωί. Παραγωγικός βήχας μπορεί να εμφανιστεί σε περίπτωση συνύπαρξης λοίμωξης του αναπνευστικού ή άλλων καταστάσεων όπως η οπισθορινική καταρροή. Αν και ο βήχας αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα του άσθματος, δεν αντικατοπτρίζει την σοβαρότητα της φλεγμονής στους αεραγωγούς και είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης αξιολόγησης της νόσου<sup>(53),(55)</sup>.

### *Συσφικτικό αίσθημα στο θώρακα και δύσπνοια*

Τα παιδιά μπορεί να αναφέρουν ένα αίσθημα βάρους, πίεσης ή γενικευμένου πόνου στο στήθος, ενώ η δύσπνοια περιγράφεται ως αίσθημα «έλλειψης αέρα». Η αντίληψη της δύσπνοιας διαφέρει μεταξύ των ασθενών και μπορεί να είναι λιγότερο έντονη σε παιδιά με χρόνια απόφραξη των αεραγωγών<sup>(53)</sup>.

## **ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

Το ατομικό ιστορικό περιλαμβάνει την καταγραφή των συμπτωμάτων, την ηλικία έναρξής τους, τη διάρκεια, τη συχνότητα και την έντασή τους. Συχνά οι γονείς αναφέρουν βήχα και συριγμό. Τα συμπτώματα τείνουν να είναι χειρότερα τη νύχτα και κατά την άσκηση. Ο συριγμός σε περιόδους χωρίς λοιμώξεις ή η παρατεταμένη ανάρρωση από λοιμώξεις μπορεί να υποδηλώνουν άσθμα<sup>(36)</sup>.

### *Παράγοντες που πυροδοτούν τα συμπτώματα:*

Σημαντικοί παράγοντες είναι η άσκηση, η έκθεση σε καπνό, ψυχρό αέρα, ιούς ή αλλεργιογόνα όπως γύρη, σκόνη, μύκητες και τρίχωμα ζώων. Η απομάκρυνση αυτών των παραγόντων μπορεί να περιορίσει τα συμπτώματα.

*Ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή:*

Η ανταπόκριση στα βρογχοδιασταλτικά υποστηρίζει τη διάγνωση του άσθματος καθώς αντανάκλα την αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών.

*Συννοσηρότητες και οικογενειακό ιστορικό:*

Εξετάζονται τυχόν συννοσηρότητες όπως ατοπική δερματίτιδα, ρινίτιδα, έκζεμα, τροφικές αλλεργίες ή παχυσαρκία. Το οικογενειακό ιστορικό καταγράφει την ύπαρξη άσθματος ή άλλων ατοπικών καταστάσεων στους γονείς ή στα αδέλφια.

*Επίδραση των συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής:*

Τέλος, αξιολογείται ο βαθμός στον οποίο τα συμπτώματα επιδρούν στην ποιότητα ζωής του παιδιού και της οικογένειας, όπως διαταραχές ύπνου, απουσίες από το σχολείο, μειωμένες σχολικές επιδόσεις, περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας και ψυχολογική επιβάρυνση.

## **ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**

Η φυσική εξέταση πρέπει να είναι πλήρης με σχολαστικό έλεγχο κατά την επισκόπηση (σχήμα θώρακα, αναπνευστικές κινήσεις, πληκτροδακτυλία, ακροκυάνωση κ.ά.) και καταγραφή των ζωτικών σημείων (απαραίτητα ο SpO<sub>2</sub> σε αέρα δωματίου) και των σωματομετρικών.

Δεν παραλείπεται η αναζήτηση σημείων ενδεικτικών άλλων αλλεργικών νοσημάτων, όπως ρινίτιδα και ατοπική δερματίτιδα<sup>(36)</sup>. Στη ακρόαση αναζητούνται μουσικοί ήχοι και εστιάζεται η προσοχή σε τυχόν παράταση εκπνοής. Εισπνευστικοί συρίττοντες ή τρίζοντες παραπέμπουν σε άλλη αιτία ή επιπλοκή του άσθματος (λοιμώξη από άτυπα, ατελεκτασία κ.α.)<sup>(72)</sup>.



## I.B.2. ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων αποτελούν συχνά αναπόσπαστο μέρος της διαγνωστικής προσέγγισης του παιδιατρικού άσθματος, με τη **σπιρομέτρηση** να είναι η πλέον διαδεδομένη και επαρκώς τεκμηριωμένη μέθοδος στην κλινική πρακτική<sup>(56)</sup>.

### ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ

Η σπιρομέτρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα σε παιδιά άνω των έξι ετών. Λίγες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι παράγονται τεχνικά ικανοποιητικά αποτελέσματα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας<sup>(102),(103)</sup>. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη συνεργασία και την προσπάθεια του ασθενούς, ο τεχνικός/γιατρός που εκτελεί την εξέταση πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένος και φιλικός προς τον ασθενή. Παιδιά που δεν μπορούν να κατανοήσουν τις οδηγίες ή δεν συνεργάζονται δεν θα είναι σε θέση να ολοκληρώσουν τον ελιγμό<sup>(66)</sup>.

Η δοκιμή πρέπει να πληροί τα κριτήρια αποδοχής και επαναληψιμότητας<sup>(102)</sup>:

Τα **κριτήρια αποδοχής**, τα οποία πρέπει να πληρούνται στο σύνολό τους είναι: (1) Η δοκιμή πρέπει να είναι απαλλαγμένη από τεχνητά στοιχεία, όπως κακή έναρξη, βήχας, διπλή εκπνοή, και κακές προσπάθειες ασθενούς, (2) Η δοκιμή δεν πρέπει να έχει πρόωρη ολοκλήρωση (κλείσιμο γλωττίδας) πριν από την πάροδο ενός δευτερολέπτου, (3) Ο όγκος που έχει αναδρομολογηθεί πρέπει να είναι  $\leq 5\%$  της FVC ή 100 ml (όποιο είναι μεγαλύτερο), (4) Η εκπνοή πρέπει να φτάσει σε πλατώ ( $< 0,025$  L στο τελευταίο δευτερόλεπτο της εκπνοής), (5) Ο χρόνος εκπνοής πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα (6 δευτερόλεπτα για τα μεγαλύτερα παιδιά), (6) Να μην υπάρχει εμπόδιο στο επιστόμιο (καμία ροή στο γράφημα), (7) Δεν πρέπει να υπάρχει διαρροή (διακοπτόμενη γραμμή). Πρόσφατα ορίστηκε ο ελάχιστος χρόνος αναγκαστικής εκπνοής ως κριτήριο αποδοχής.

Τα **κριτήρια επαναληψιμότητας**, τα οποία εφαρμόζονται στις αποδεκτές τιμές FVC και FEV<sub>1</sub>, είναι: Για ηλικία >6 ετών η διαφορά μεταξύ των δύο μεγαλύτερων τιμών του FVC και του FEV<sub>1</sub> να είναι μικρότερη των 150 ml και για ηλικία <6 ετών η διαφορά μεταξύ των δύο μεγαλύτερων τιμών του FVC και του FEV<sub>1</sub> να είναι μικρότερη των 100 ml ή 10% της υψηλότερης τιμής (όποιο είναι μεγαλύτερο)<sup>(103)</sup>.

*Η παρουσία αποφρακτικής νόσου αναγνωρίζεται μέσω της μείωσης του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>), με φυσιολογική ή μειωμένη βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC). Επιπλέον, η ελάττωση της μέγιστης μέσο-εκπνευστικής ροής (MMFR) αποτελεί άλλο σημαντικό εύρημα. Από τις καμπύλες ροής-όγκου (flow-volume loop), μπορούν να εκτιμηθούν οι ροές στα 75%, 50% και 25% του FVC, για τον υπολογισμό των FEF<sub>25-75%</sub> και FEF<sub>50%</sub>, οι οποίες θεωρούνται δείκτες της απόφραξης των μικρών αεραγωγών<sup>(63)</sup>.*

*Μία τιμή της μέσης ροής εκπνοής (FEF<sub>25-75%</sub>) κάτω από το 60% της προβλεπόμενης τιμής, υποδηλώνει επίσης αποφρακτικό πρότυπο και μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη στην απόφραξη των αεραγωγών<sup>(82),(83)</sup>. Μέχρι πρόσφατα, οι τιμές FEV<sub>1</sub>, FVC και FEV<sub>1</sub>/FVC άνω του 80% θεωρούνταν φυσιολογικές. Σήμερα το φυσιολογικό εύρος ορίζεται μεταξύ του 5<sup>ου</sup> εκατοστημορίου [κατώτερο όριο του φυσιολογικού (LLN)] και του 95<sup>ου</sup> εκατοστημορίου [ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN)]<sup>(103)</sup>. Η σοβαρότητα της απόφραξης και του περιορισμού καθορίζονταν με βάση το % της προβλεπόμενης τιμής. Επί του παρόντος, ο λόγος ATS/ERS ορίζει τη σοβαρότητα με βάση την τιμή z-score, ως ήπια (1,65 έως 2,5), μέτρια (2,51 έως 4,0) και σοβαρή (< 4,1 z-score) για τη σπιρομέτρηση και το DLCO<sup>(103)</sup>.*

**Η θετική δοκιμασία βρογχοδιαστολής**, δηλαδή η αύξηση του FEV<sub>1</sub> κατά 12% και >200ml μετά την εισπνοή β2-αγωνιστή, ενισχύει τη διάγνωση του άσθματος καθώς αποδεικνύει τη σημαντική αναστρεψιμότητα του περιορισμού της ροής του αέρα που χαρακτηρίζει τη νόσο<sup>(84)</sup>. Σε περιπτώσεις αβέβαιης διάγνωσης εκτελούνται δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης οι οποίες διακρίνονται σε άμεσες και έμμεσες. Οι άμεσες δοκιμασίες έχουν υψηλότερη ευαισθησία, ενώ οι έμμεσες υπερέχουν σε ειδικότητα για το άσθμα<sup>(93)</sup>.

Στις **άμεσες** δοκιμασίες οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται δρουν απευθείας στους υποδοχείς των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων (π.χ. μεταχολίνη, ισταμίνη). Αντίθετα, οι **έμμεσες** δοκιμασίες, όπως ο υπέρτονος ορός, η μαννιτόλη, η αδενοσίνη, η φυσική άσκηση και ο ευκαπνικός υπεραερισμός, διεγείρουν φλεγμονώδη και νευρικά κύτταρα και προκαλούν έμμεσα βρογχοσπασμο. Για παράδειγμα, στη δοκιμασία με μεταχολίνη, χορηγούνται μέσω εισπνοών αυξανόμενες συγκεντρώσεις της ουσίας και πραγματοποιούνται διαδοχικές σπιρομετρήσεις μέχρι να παρατηρηθεί πτώση του FEV1 κατά 20%. Η συγκέντρωση στην οποία παρατηρείται αυτή η ελάττωση ονομάζεται PC20 (*provocative concentration causing a 20% fall in FEV1*). Όσο μικρότερη είναι η συγκέντρωση της ουσίας που προκαλεί βρογχοσπασμο, τόσο μεγαλύτερη είναι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η δοκιμασία θεωρείται αρνητική όταν η πτώση του FEV1 είναι μικρότερη από 20% παρά την ολοκλήρωση της διαδικασίας μέχρι τη δόση των 16mg/ml. Ανάλογα με τον παράγοντα που επιλέγεται (όπως η άσκηση ή ο ευκαπνικός αερισμός), η διαδικασία και η αξιολογούμενη πτώση του FEV1 διαφοροποιούνται (10% ή 20%) προκειμένου να θεωρηθεί θετική η δοκιμασία βρογχοδιαστολής<sup>(72)</sup>.

Στις **αντενδείξεις της σπιρομέτρησης** περιλαμβάνονται: (1) Παρουσία πνευμοθώρακα, (2) Ενεργές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, (3) Αιμόπτυση, (4) Μη ελεγχόμενη πνευμονική υπέρταση, (5) Εμβολή στο πνεύμονα, (6) Σημαντικές αρρυθμίες, (7) Μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια και (8) Πρόσφατη επέμβαση στην κοιλιά, στον θώρακα, στον εγκέφαλο (εντός 4 εβδομάδων), επέμβαση στους ζυγωματικούς παραρρίνιους κόλπους, επέμβαση μέσου ωτός ή επέμβαση στο μάτι (εντός 1 εβδομάδας).

## **ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ**

Επιπλέον της σπιρομέτρησης, η αναγνώριση και παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών των ασθματικών παιδιών με μη επεμβατικές τεχνικές μπορεί να γίνει με τη μέτρηση ειδικών δεικτών φλεγμονής. Ένας τέτοιος δείκτης είναι το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) που τελευταία αξιολογείται για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ως χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο<sup>(18)(64)</sup>. Παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βρογχικού βλεννογόνου και

η παραγωγή του αυξάνεται σε ασθενείς με α) άσθμα και υποκείμενη ηωσινοφιλική φλεγμονή και β) άλλες καταστάσεις, όπως αλλεργική ρινίτιδα και έκζεμα. Δεν αυξάνεται σε συγκεκριμένους φαινοτύπους άσθματος, όπως το ουδετεροφιλικό άσθμα.

Η μέτρηση του FeNO μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής με κορτικοστεροειδή (μείωση φλεγμονής αεραγωγών). *Επίπεδα FeNO <20 ppb σε παιδιά ηλικίας >5 ετών δεν είναι ενδεικτικά άσθματος με υποκείμενη Th2 φλεγμονή.* Μπορεί ενδεχομένως να αντιμετωπίζεται με κορτικοστεροειδή ή να τα διέκοψε πρόσφατα ή να έχει μη-Th2 τύπου ασθματικό μη-ηωσινοφιλικό άσθμα<sup>(64)</sup>.

## ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η σωματική πληθυσμογραφία (body plethysmography) έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τον καθορισμό της συγκεκριμένης αντίστασης των αεραγωγών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με άσθμα<sup>(117)</sup>, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων, για τον καθορισμό της ανταπόκρισης σε βρογχοδιασταλτικά, για την παρακολούθηση των βρογχικών προκλήσεων και για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας των πνευμόνων σε άτομα με κυστική ίνωση. Αυτή η μέθοδος παρέχει ολοκληρωμένα δεδομένα για τη λειτουργία των πνευμόνων, τα οποία είναι κρίσιμα για την ακριβή διάγνωση και παρακολούθηση των αναπνευστικών καταστάσεων.

Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, το παιδί κάθεται μέσα σε μια σφραγισμένη καμπίνα και αναπνέει μέσω ενός πνευμοταχογράφου χρησιμοποιώντας ένα επιστόμιο ή μια μάσκα προσώπου και κλιπ για τη μύτη<sup>(117)</sup>. Η ροή στους πνευμονικούς αεραγωγούς και οι μεταβολές της πίεσης στη σφραγισμένη καμπίνα προσδιορίζονται ταυτόχρονα από έναν αισθητήρα ροής και πίεσης. Αυτή η ρύθμιση επιτρέπει ακριβείς μετρήσεις των όγκων των πνευμόνων και της αντίστασης των αεραγωγών<sup>(116)</sup>.

Ωστόσο, η σωματική πληθυσμογραφία έχει και τις προκλήσεις της<sup>(116)</sup>. Ορισμένα άτομα μπορεί να δυσκολεύονται να καθίσουν σε μια σφραγισμένη καμπίνα κατά τη

διάρκεια των δοκιμών, η οποία μπορεί να είναι άβολη ή να προκαλεί κλειστοφοβία. Επιπλέον, το μέγεθος και η μη φορητή φύση του εξοπλισμού περιορίζουν τη χρησιμότητά του σε πολλές κλινικές, ειδικά σε μικρότερες κλινικές ή σε περιπτώσεις όπου οι χώροι και οι πόροι είναι περιορισμένοι. Επιπροσθέτως, το κόστος της μεθόδου είναι υψηλό.

## **ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

Οι **δοκιμασίες ελέγχου αλλεργικής ευαισθητοποίησης**, όπως οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού (SPT), ο προσδιορισμός της ολικής IgE ή των επιπέδων ειδικών αντισωμάτων IgE στον ορό και η μέτρηση των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα, είναι εύκολα εκτελέσιμες και διευκολύνουν την κατηγοριοποίηση του άσθματος, καθώς και την ανίχνευση αλλεργιογόνων που ευθύνονται για τις εξάρσεις της νόσου<sup>(100)</sup>.

Η **απλή ακτινογραφία θώρακος** μπορεί να είναι χρήσιμη εφόσον υπάρχουν διαγνωστικές αμφιβολίες προκειμένου να αποκλεισθούν συγγενείς διαμαρτίες των αεραγωγών (όπως συγγενές λοβώδες εμφύσημα, αγγειακός δακτύλιος), χρόνιες λοιμώξεις (όπως φυματίωση, επίμονη ατελεκτασία βρογχεκτασία), εισρόφηση ξένου σώματος και άλλες πιθανολογούμενες διαγνώσεις<sup>(63)</sup>.

Σε περίπτωση ασθματικού παροξυσμού, ακτινογραφία συνιστάται μόνον εάν παρά τη χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή η αναπνευστική δυσχέρεια παραμένει, πολύ δε περισσότερο αν επιδεινώνεται ή αν υπάρχουν άλλα άτυπα ευρήματα από το ιστορικό ή και τη φυσική εξέταση. Στόχος είναι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο άλλων διαγνώσεων όπως η εισρόφηση ξένου σώματος ή επιπλοκών της νόσου, όπως ο πνευμοθώρακας και η ατελεκτασία<sup>(100)</sup>.

Η **αξονική τομογραφία θώρακος** δεν ζητείται σε παιδιά με άσθμα, εκτός από σοβαρές ή αμφίβολες περιπτώσεις για να αποκλειστούν εναλλακτικές διαγνώσεις ή όταν υπάρχει υπόνοια εισρόφησης ξένου σώματος που ενδέχεται να μην είναι ορατό στην απλή ακτινογραφία<sup>(4),(105)</sup>.

Η **εύκαμπτη βρογχοσκόπηση** είναι συχνά χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση σοβαρού ανεπαρκώς ελεγχόμενου άσθματος και την αξιολόγηση συννοσηροτήτων, όπως τα επίμονα εστιακά ακτινογραφικά ευρήματα και η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών. Μπορεί να είναι πολύτιμη στη διάγνωση δευτερογενών λοιμώξεων, την αναρρόφηση παχύρρευστων εκκρίσεων (όπως το σύνδρομο μέσου λοβού), την αξιολόγηση της κινητικότητας του τοιχώματος της τραχείας και την απομάκρυνση ξένου αντικειμένου<sup>(4),(105)</sup>.

Στο πλαίσιο της διαφορικής διαγνωστικής μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω έλεγχος, όπως **δοκιμασία ιδρώτα ή γονιδιακός έλεγχος** για τον αποκλεισμό της κυστικής ίνωσης, **ρινικό NO** για αποκλεισμό πρωτοπαθούς δυσκινησίας κροσσών, **τροποποιημένη διάβαση οισοφάγου** για διερεύνηση τυχόν εισροφήσεων κ.ά.<sup>(105)</sup>.

Λόγω της ατυπίας της νόσου, ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες, ξεχωριστή σημασία αποδίδεται στο **θεραπευτικό αποτέλεσμα**. Συνιστάται χορήγηση αγωγής (εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) επί 4-6 εβδομάδες έως τρεις μήνες, το αποτέλεσμα της οποίας μπορεί να αποτελέσει ισχυρό διαγνωστικό κριτήριο.

## **ΠΑΛΜΙΚΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑ**

Η Τεχνική Εξαναγκασμένων Ταλαντώσεων (FOT) ή Παλμική Ταλαντωσιμετρία (IOS) αποτελεί έναν αξιόπιστο τρόπο αξιολόγησης της λειτουργίας των πνευμόνων, καθώς επιτρέπει τη μέτρηση της αντίστασης των αεραγωγών με την επιβολή μικρών πιέσεων ταλαντώσεων κατά την ήπια αναπνοή. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, το παιδί αναπνέει φυσιολογικά μέσα από ένα επιστόμιο, ενώ οι πιέσεις ταλαντώσεων μετρώνται για την εκτίμηση της αντίστασης των αεραγωγών.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της τεχνικής αυτής αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της αντίστασης και της δεκτικότητας των αεραγωγών, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για την πρόωρη διάγνωση νόσων των αεραγωγών και της δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών. Με τα πλεονεκτήματά της, που περιλαμβάνουν την ελάχιστη συνεργασία και την καταλληλότητα για μικρά παιδιά, η FOT/IOS αναδεικνύεται ως

ένας αποτελεσματικός τρόπος αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας. Ωστόσο παρά τα πλεονεκτήματά της, η περίπλοκη ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να αποτελέσει πρόκληση, ενώ η τεχνική ενδέχεται να μην είναι ευρέως διαθέσιμη σε όλα τα κλινικά περιβάλλοντα.

**Η Τεχνική Αναγκαστικών Ταλαντώσεων (FOT) ή Παλμική Ταλαντωσιμετρία (IOS) θα περιγραφεί αναλυτικά και πολύπλευρα στο ειδικό μέρος της εργασίας (ΜΕΡΟΣ II).**

## Ι.Γ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Για κάθε ασθενή με άσθμα, η αξιολόγηση της νόσου αποτελεί προϋπόθεση για την επιλογή της κατάλληλης αγωγής και περιλαμβάνει την *εκτίμηση της βαρύτητας, του ελέγχου της νόσου, της συμμόρφωσης και της τεχνικής χρήσης των συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων*. Επίσης αξιολογείται το *επίπεδο της πνευμονικής λειτουργίας, ως δείκτης του κινδύνου υποτροπής και εμμέσως της βαρύτητας και του ελέγχου της νόσου* <sup>(1)</sup>.

Για την παρακολούθηση και τη διαχείριση του άσθματος χρησιμοποιούνται οι όροι “έλεγχος άσθματος” (asthma control, GINA<sup>(1)</sup>, επίσης Expert Panel Report 3, EPR III<sup>(147)</sup>) και “βαρύτητα άσθματος” (asthma severity, GINA και EPR III).

### Έλεγχος άσθματος

Με τον όρο “έλεγχος άσθματος”, σύμφωνα με τη GINA, αποδίδεται ο βαθμός που η χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή πετυχαίνει τη μείωση ή την εξαφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ σύμφωνα με το EPR III αποδίδεται ο βαθμός ελαχιστοποίησης των εκδηλώσεων της νόσου, όπως συμπτώματα, παρεμπόδιση λειτουργικότητας (functional impairment) πάσχοντος και κίνδυνος απροσδόκητων γεγονότων (risks of untoward events).

Το **επίπεδο ελέγχου** καθορίζεται από τη συχνότητα, τη χρονιότητα και την ένταση των συμπτωμάτων καθώς και από τους λειτουργικούς περιορισμούς που υφίσταται ο ασθενής. Από το 2006, η GINA αναγνωρίζει *τρία επίπεδα ελέγχου* του άσθματος: *το μη-ελεγχόμενο (uncontrolled), το μερικώς-ελεγχόμενο (partially controlled) και το πλήρως-ελεγχόμενο (well controlled)*.

Για παιδιά σχολικής ηλικίας όταν δεν ισχύει κανένα από τα παρακάτω, το άσθμα θεωρείται ως πλήρως-ελεγχόμενο, ενώ αν ισχύουν ένα ή δύο, ως μερικώς-ελεγχόμενο, και τρία ή τέσσερα, ως μη-ελεγχόμενο:



1. Συμπτώματα (συριγμός, συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος, δύσπνοια, βήχας) στη διάρκεια την ημέρας συχνότερα από δύο φορές την εβδομάδα.
2. Τα παραπάνω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύκτας οποτεδήποτε μέσα στον προηγούμενο μήνα.
3. Περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας.
4. Χρήση ανακουφιστικής αγωγής συχνότερα από δύο φορές την εβδομάδα.

Στην προσχολική ηλικία η παρουσία ημερήσιων συμπτωμάτων με διάρκεια μεγαλύτερη από λίγα λεπτά ή και η χρήση β2-αγωνιστών συχνότερα από μια φορά την εβδομάδα, χαρακτηρίζει τη νόσο ως μερικώς-ελεγχόμενη.

Το παιδί με το μερικώς ή μη-ελεγχόμενο άσθμα έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ασθματικού παροξυσμού μέσα στο επόμενο διάστημα και επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Κατά συνέπεια, χρήζει αναπροσαρμογής του χορηγούμενου σχήματος με αναβάθμιση της αγωγής στο επόμενο επίπεδο.

Για την **εκτίμηση του επιπέδου ελέγχου του άσθματος στα παιδιά** χρησιμοποιούνται επίσης ερωτηματολόγια που αθροίζουν βαθμολογίες, όπως είναι το τεστ για τον έλεγχο του άσθματος (asthma control test, ACT) για εφήβους, και το τεστ για τον έλεγχο του παιδικού άσθματος (childhood asthma control test, c-ACT) για παιδιά (4-11 ετών).

### **Βαρύτητα άσθματος**

Η “βαρύτητα του άσθματος” αναφέρεται στη χρονιότητα (ή μη) του άσθματος και περιγράφει, εκτός από τη βαρύτητα της νόσου κατά την αρχική της διάγνωση, τον βαθμό κλιμάκωσης της χορηγούμενης αγωγής προκειμένου να επιτευχθεί ο έλεγχος. Συνήθως εκτιμάται αφού ο ασθενής έχει τεθεί σε ρυθμιστική αγωγή για αρκετούς μήνες και συνεκτιμάται κατά πόσον στάθηκε δυνατή η αποκλιμάκωση της χορηγούμενης αγωγής. Διακρίνονται τα παρακάτω επίπεδα βαρύτητας του άσθματος :

1. Ήπιο: Καλώς ελεγχόμενο με αγωγή βαθμίδας 1 ή 2 (ανακουφιστική αγωγή κατ' επίκλησιν ή ρυθμιστικά χαμηλής δυναμικότητας).
2. Μέτριο: Καλώς ελεγχόμενο με αγωγή βαθμίδας 3 (χαμηλή δόση ΕισΚΣ/βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης)
3. Σοβαρό (βαρύ): Αγωγή βαθμίδας 4 ή 5 (υψηλή δόση ΕισΚΣ/βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης) για να προληφθεί το μη-ελεγχόμενο άσθμα ή επειδή παρά την αγωγή παραμένει μη-ελεγχόμενο.

Σημειώνεται ότι πολλοί ασθενείς μπορεί να έχουν σοβαρό(στην αντιμετώπιση) άσθμα λόγω ανεπαρκούς ή ακατάλληλης αγωγής, ελλιπούς συμμόρφωσης ή συννοσηροτήτων.

## **Παρακολούθηση άσθματος**

Τα βασικά συστατικά στοιχεία του άσθματος, όπως τα συμπτώματα, η πνευμονική λειτουργία, η βρογχική υπεραπαντητικότητα και η φλεγμονή, μπορεί να συμμετέχουν σε διαφορετικό βαθμό στην τελική έκφραση της νόσου ανά ασθενή <sup>(28)</sup>.

Κατά συνέπεια παραμένει ζητούμενος ο βέλτιστος τρόπος παρακολούθησης του επιπέδου ελέγχου της νόσου. Η τεκμηρίωση των συνιστώμενων πρακτικών μέσω μελετών είναι περιορισμένη. Σύμφωνα με την ομάδα εργασίας της European Respiratory Society (ERS), οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή του κατάλληλου εργαλείου για την παρακολούθηση του παιδικού άσθματος, είναι η συχνότητα των επισκέψεων, η ηλικία, η βαρύτητα, ο φαινότυπος, οι παράγοντες κινδύνου και το επίπεδο φροντίδας υγείας. Τα εργαλεία παρακολούθησης του άσθματος που προτείνονται είναι τα παρακάτω:

### *Κλινικά εργαλεία:*

- Συμπτώματα (συριγμός, συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος, δύσπνοια, βήχας).
- Χρήση ανακουφιστικών και ρυθμιστικών φαρμάκων.
- Χαρακτηριστικά συμπτωμάτων (εκδήλωση στη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας, κατά ή μετά την άσκηση, εποχικότητα).

- Επίδραση στην καθημερινότητα.

#### *Πνευμονική λειτουργία:*

- Για παιδιά > 4-6 ετών τακτική μέτρηση FEV1 παρατήρηση καμπύλης ροής-όγκου, έλεγχος δοκιμασίας βρογχοδιαστολής με **σπυρομέτρηση**.
- Για παιδιά < 4-6 ετών **παλμική ταλαντωσιμετρία ή τεχνική εξαναγκασμένων ταλαντώσεων (forced oscillations technique, FOT)**.

#### *Βρογχική υπεραπαντητικότητα:*

Συνήθως επιλέγεται πρόκληση με μεταχολίνη ή άσκηση που είναι χρήσιμη σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπως περιορισμένη αντίληψη συμπτωμάτων, ελλιπής ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και ατυπία συμπτωμάτων.

#### *Δείκτες φλεγμονής:*

- Εκπνεόμενο NO (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) σε παιδιά με δύσκολο άσθμα ή ελλιπή ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή.
- Κυτταρολογική εξέταση προκλητών πτυέλων (ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μεσολαβητές), αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί η χρησιμότητα της εξέτασης.
- Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα, χωρίς σαφή κλινικό ρόλο προς το παρόν.

Τέλος, η παρακολούθηση είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην ήδη χορηγηθείσα αγωγή, για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης, για τον έλεγχο της τεχνικής, για την αναζήτηση τυχόν ανεπιθυμητών ενεργειών των χορηγούμενων φαρμάκων (όπως ΕισΚΣ), καθώς και για τον έλεγχο τυχόν συννοσηροτήτων και επιβαρυντικών περιβαλλοντικών παραγόντων (όπως το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση και τα αεροαλλεργιογόνα).

## Θεραπεία άσθματος

Η θεραπεία του άσθματος περιλαμβάνει μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες συνεργάζονται για τη βέλτιστη διαχείριση της νόσου <sup>(1),(39),(147)</sup>.

Ας εξετάσουμε πιο αναλυτικά κάθε μία από αυτές.

### Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση είναι σημαντική γιατί επηρεάζει την έκφραση και την πορεία της κλινικής συνδρομής, όπως και την απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή. Η αποφυγή έκθεσης σε προϊόντα καπνού αποτελεί την πλέον αποτελεσματική παρέμβαση σε επίπεδο πρωτογενούς (πριν την εκδήλωση), δευτερογενούς (πρώιμη αντίχνευση ήδη αναπτυσσόμενης) και τριτογενούς (περιορισμός υποτροπών ή επιπτώσεων) πρόληψης της νόσου. Τα παιδιά που εκτίθενται παθητικά στον καπνό του τσιγάρου εμφανίζουν συχνότερα ασθματικό παροξυσμό, έχουν περισσότερα καθημερινά συμπτώματα και μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή. Επιπλέον, η έκθεση σε ενδοοικιακούς και εξωοικιακούς ρύπους συντηρεί και επιδεινώνει τις ασθματικές εκδηλώσεις. Η έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα σε όλα τα επιμέρους αλλεργιογόνα. Η πρώιμη έκθεση σε αυξημένο φορτίο αλλεργιογόνων γάτας και σκύλου δρα μάλλον ευοδωτικά στην εγκατάσταση ανοχής, αντίθετα από ό,τι η έκθεση σε ακάρεα και μύκητες. Στα παιδιά που είναι ήδη ευαισθητοποιημένα στα αντίστοιχα αεροαλλεργιογόνα, η συνεχιζόμενη έκθεση σχετίζεται με συχνότερους ασθματικούς παροξυσμούς, περισσότερα καθημερινά συμπτώματα και μειωμένη απόκριση στην αγωγή. Συνιστάται η αποφυγή έκθεσης σε εξατομικευμένο επίπεδο, με οδηγίες προσαρμοσμένες σε πραγματικές συνθήκες. Ευεργετικά αποτελέσματα έχουν επίσης η συμμόρφωση με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής, η διατήρηση του σωματικού βάρους στα αποδεκτά όρια, η συστηματική άσκηση και η επάρκεια βιταμίνης D.

## Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του άσθματος αφορά στη διαχείριση του ασθματικού παροξυσμού και τη μακροχρόνια ρυθμιστική αγωγή.

*Η έναρξη μακροχρόνιας φαρμακευτικής αγωγής εφαρμόζεται στο πλαίσιο της εξατομικευμένης αντιμετώπισης, ενώ η αγωγή κλιμακώνεται ή αποκλιμακώνεται ανάλογα με το επίπεδο ελέγχου στο διάστημα που προηγήθηκε. Γενικά, η προσπάθεια κατηγοριοποίησης της νόσου του ασθενούς γίνεται μόνο κατά τη διάγνωση. Μετά αναπροσαρμόζεται η διαχείριση ανάλογα με το επίπεδο ελέγχου στις προγραμματισμένες ή έκτακτες αξιολογήσεις. (Εικόνες Ι.Γ.1,2,3)*

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ταξινομούνται ως ακολούθως:

- **Ρυθμιστικά (controllers):** Είναι αυτά που καταστέλλουν τη φλεγμονή των αεραγωγών, ελέγχουν τα συμπτώματα και μειώνουν τον μελλοντικό κίνδυνο για εκδήλωση ασθματικού παροξυσμού και έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας.
- **Ανακουφιστικά (relievers):** Χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς, ως κατ'επίκλησιν, επί συμπτωμάτων και στην επιδείνωση ή τον ασθματικό παροξυσμό.
- **Επιπρόσθετη θεραπεία (add-on therapy):** Χορηγείται όταν οι ασθενείς έχουν επίμονα συμπτώματα ή/και ασθματικό παροξυσμό παρά τη βελτιστοποίηση της αγωγής με αυξημένη δόση ΕισΚΣ (συνήθως υψηλή δόση ΕισΚΣ και β2-αγωνιστή μακράς δράσης), καθώς και για αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου.

**Οι β2-αγωνιστές ταχείας δράσης (όπως η σαλβουταμόλη) συνιστώνται ως η πρώτη επιλογή ανακουφιστικής αγωγής σε όλα τα επίπεδα και σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως βαθμίδας βαρύτητας (βαθμίδες 1-5).**

Τελευταία, στα παιδιά σχολικής και εφηβικής ηλικίας με διαλείποντα ήπια συμπτώματα προτείνεται κατ'επίκλησιν χορήγηση β2-αγωνιστή ταχείας δράσης που συνοδεύεται από ΕισΚΣ στην ίδια συσκευή ή χωριστά. Για τα παιδιά του ίδιου

ηλικιακού φάσματος σε περίπτωση εκδήλωσης συμπτωμάτων, καθώς και στις βαθμίδες 3-5, επιπλέον της σταθερής προφυλακτικής αγωγής, προτείνεται η κατ' επίκλησιν λήψη του ήδη χορηγούμενου συνδυασμού, εφόσον πρόκειται για ΕισΚΣ/ φορμοτερόλη (όχι σαλμετερόλη) ή της απλής σαλβουταμόλης.

Σε ό,τι αφορά τη μακροχρόνια ρυθμιστική αγωγή, οι ασθενείς με ήπιο ή άσθμα επόμενης βαθμίδας βαρύτητας (πιθανόν στη βαθμίδα 1, στη βαθμίδα 2 ως πρώτη επιλογή και οπωσδήποτε σε υψηλότερη βαθμίδα) χρήζουν **μακροχρόνιας αγωγής με ΕισΚΣ**. Με την προσέγγιση που αναφέρεται στη GINA του 2023, συνιστάται η έναρξη ρυθμιστικής αγωγής σε παιδιά (σχολική ηλικία και έφηβοι) με συμπτώματα ή/και χρήση β2-αγωνιστών συχνότερα από δύο φορές τον μήνα, αλλά όχι καθημερινά.

**Θεραπεία επιλογής για την έναρξη μακροχρόνιας ρυθμιστικής αγωγής στη βαθμίδα 2 της κλιμακωτής προσέγγισης είναι τα ΕισΚΣ σε χαμηλή δόση για διάστημα 2-3 μηνών με επαναξιολόγηση.** Επίσης, αποδεκτή είναι η επιλογή της έναρξης με υψηλότερη δόση για την αντιμετώπιση σοβαρότερης συνδρομής για μικρό χρονικό διάστημα και μείωση, εφόσον επιτευχθεί ο έλεγχος της νόσου.

Λιγότερο αποτελεσματική αλλά αποδεκτή ως εναλλακτική θεραπεία είναι η χορήγηση **μοντελουκάστης** (βαθμίδα 2).

Τα ΕισΚΣ που κυκλοφορούν στη χώρα μας και έχουν έγκριση για την παιδική και εφηβική ηλικία είναι η φλουטיκαζόνη (προπιονική και φουροϊκή), η βουδεσονίδη, η μομεταζόνη και η σικλεσονίδη. Στην προσχολική ηλικία οι επιλογές είναι περιορισμένες και αφορούν στην προπιονική φλουטיκαζόνη και τη νεφελοποιημένη βουδεσονίδη. Η συνήθης δόση για την έναρξη αγωγής είναι τα 100-200 μg φλουטיκαζόνης ή 400 μg βουδεσονίδης με προσπάθεια αποκλιμάκωσης μετά από λίγους μήνες ικανοποιητικής ανταπόκρισης.

Εφόσον η πορεία είναι ομαλή και δεν υπάρχουν ευοδωτικοί παράγοντες για την εκδήλωση ΑΠ αποφασίζεται η μείωση της αγωγής (πιθανή μείωση δόσης ΕισΚΣ κατά 50%).

Η παρακολούθηση των τιμών του FeNO στα παιδιά σχολικής ηλικίας μπορεί να συνεισφέρει όταν υπάρχει αλλεργικό υπόστρωμα με προβληματική πορεία. Πάντως οι μετρήσεις πρέπει να εκτιμώνται με συνεκτίμηση των κλινικών δεδομένων λόγω των πολλών παραγόντων που επηρεάζουν τις τιμές και οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε λανθασμένη αξιολόγηση.

Στις περιπτώσεις που ο ασθενής δεν ελέγχεται ικανοποιητικά γίνεται αναβάθμιση της αγωγής στην επόμενη βαθμίδα, αφού προηγουμένως επαναβεβαιωθεί η αρχική διάγνωση, ελεγχθεί η συμμόρφωση στην αγωγή και στη χρήση των συσκευών, η έκθεση σε καπνό και αεροαλλεργιογόνα και η ενεργότητα τυχόν συννοσηροτήτων.

Για τη μετάβαση από τη βαθμίδα 2 στη βαθμίδα 3 μακροχρόνιας αγωγής υπάρχουν τρεις εναλλακτικές επιλογές, οι οποίες φορούν στην προσθήκη:

- β2-αγωνιστή μακράς δράσης κατά προτίμηση στην ίδια συσκευή με το ΕισΚ.
- Προσθήκη ανταγωνιστή υποδοχέων λευκοτριενίων.
- Αύξησης της δόσης των ΕισΚΣ.

### Επιπρόσθετη θεραπευτική αγωγή

#### *Αντιχολινεργικά*

Στην πρόσφατη οδηγία της GINA του 2023 για το άσθμα, το ιπρατρόπιο (αντιχολινεργικό βρογχοδιασταλτικό) έχει ένδειξη ως επιπρόσθετη εναλλακτική αγωγή στη βαθμίδα 4 σε παιδιά ηλικίας άνω των έξι ετών με σοβαρό μη-ελεγχόμενο άσθμα, λόγω βελτίωσης των σπιρομετρικών δεικτών, ενδεχομένως των συμπτωμάτων και της ανάγκης ανακουφιστικής αγωγής.

#### *Θεοφυλλίνη*

Η χρήση της θεοφυλλίνης στην αντιμετώπιση του άσθματος στα παιδιά, παρά τη

βρογχοδιασταλτική, αντιφλεγμονώδη και ανοσορυθμιστική δράση της είναι προβληματική. Στην οδηγία της GINA του 2023 σημειώνεται ως εναλλακτική θεραπεία για παιδιά μεγαλύτερα των δώδεκα ετών στη βαθμίδα 4 και άνω.

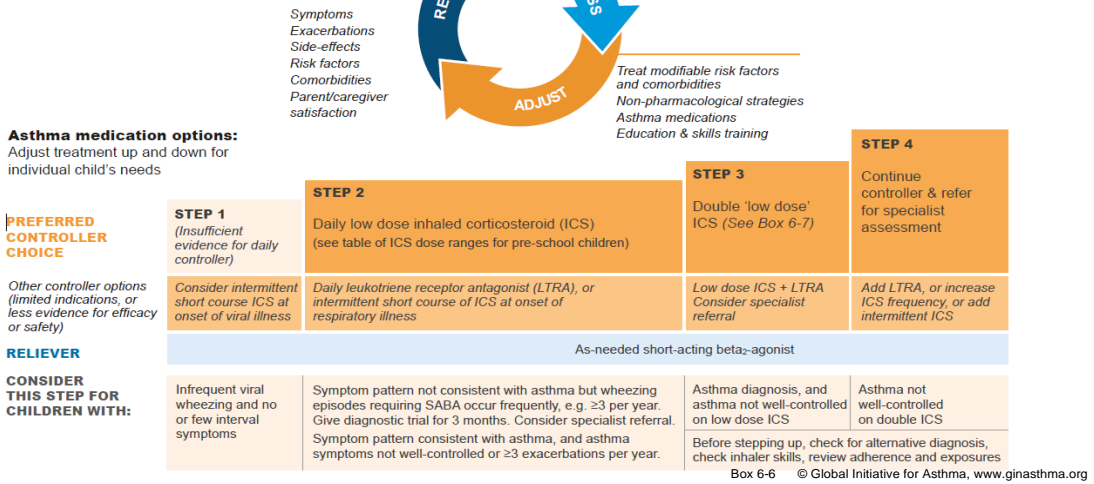
#### *Βιολογικοί παράγοντες και ανοσοκατασταλτικά*

Η ομαλιζουμάμπη (omalizumab) είναι εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντι-IgE αντίσωμα που χορηγείται περιοδικά κάθε 2-4 εβδομάδες. Μειώνει τα επίπεδα της ελεύθερης IgE στον ορό, την έκφραση των υποδοχέων της IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, των βασεοφίλων και των δενδριτικών κυττάρων και την αντιγονοεπαγόμενη απελευθέρωση μεσολαβητών. Σε κλινικό επίπεδο, με τη μείωση της φλεγμονής στην πρώιμη και όψιμη φάση, βελτιώνει τον έλεγχο της νόσου με ελάττωση των ΑΠ, ενώ συνεχίζεται η ρυθμιστική αγωγή του ασθενούς με δυνατότητα επιστροφής σε μικρότερες δόσεις μετά από διάστημα λίγων μηνών από την έναρξη της αγωγής.



## GINA 2023 – Children 5 years and younger

**Personalized asthma management:**  
Assess, Adjust, Review response

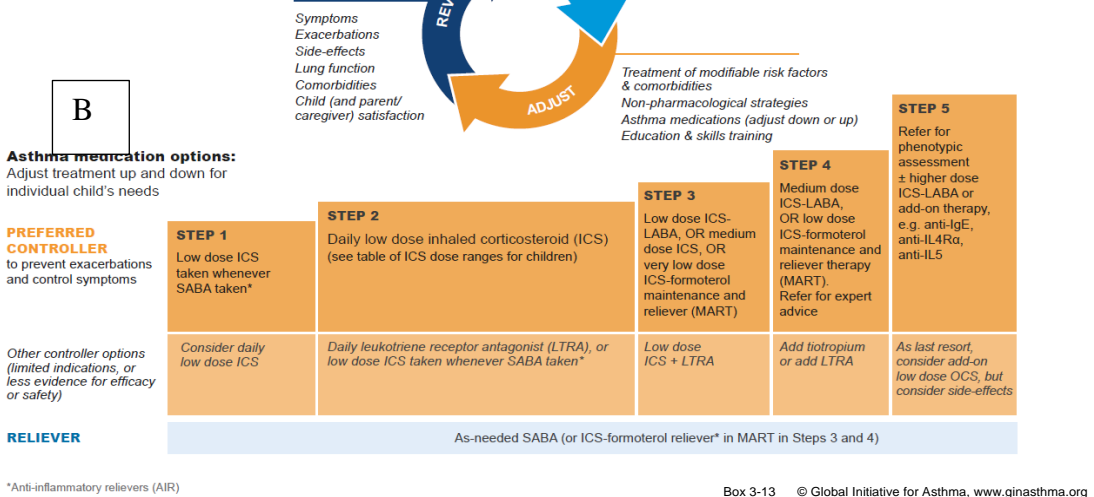


**Εικόνα Ι.Γ.1:** Κλιμακωτή προσέγγιση άσθματος σύμφωνα με τις ανανεωμένες οδηγίες του GINA 2023, σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών<sup>(1)</sup>.

(Διαθέσιμη στο [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf))

## GINA 2023 – Children 6–11 years

**Personalized asthma management:**  
Assess, Adjust, Review

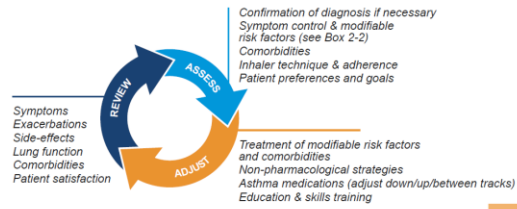


**Εικόνα Ι.Γ.2:** Κλιμακωτή προσέγγιση άσθματος σύμφωνα με τις ανανεωμένες οδηγίες του GINA 2023, σε παιδιά 6-11 ετών<sup>(1)</sup>.

(Διαθέσιμη στο [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf))

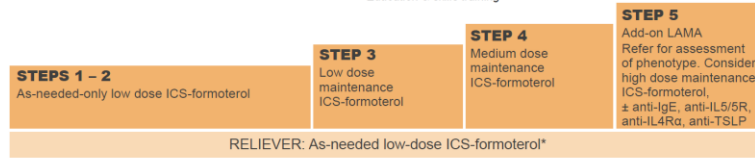
**GINA 2023 – Adults & adolescents 12+ years**

**Personalized asthma management**  
Assess, Adjust, Review  
for individual patient needs



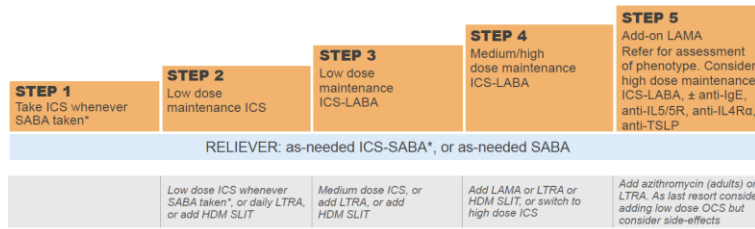
**C**

**TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER**  
Using ICS-formoterol as the reliever\* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen



See GINA severe asthma guide

**TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER**  
Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment



*Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)*

*Low dose ICS whenever SABA taken\*, or daily LTRA, or add HDM SLIT*

*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*

*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*

*Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects*

\*Anti-inflammatory reliever (AIR)

**Εικόνα Ι.Γ.3:** Κλιμακωτή προσέγγιση άσθματος σύμφωνα με τις ανανεωμένες οδηγίες του GINA 2023, σε παιδιά άνω των 12 ετών<sup>(1)</sup>.

(Διαθέσιμη στο [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf))

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Π.Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΕΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΕΙΣ

### Π.Α.1. ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΗ

Η ταλάντωση, στα πλαίσια της φυσικής, περιγράφει την κυκλική μεταβολή ενός μεγέθους γύρω από μια κεντρική τιμή. Για παράδειγμα, στη μηχανική ταλάντωση ένα σώμα μεταβάλλει περιοδικά τη θέση του γύρω από τη θέση ισορροπίας του, ενώ στην ηλεκτρική ταλάντωση η ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος που διαρρέει ένα κύκλωμα μεταβάλλεται περιοδικά.

Ένα φυσικό σύστημα εκτελεί ταλάντωση όταν διεγείρεται και στη συνέχεια αφεθεί ελεύθερο να ταλαντωθεί. Κατά τη διάρκεια της ταλάντωσης, η ενέργεια μεταφέρεται στο περιβάλλον μέσω δυνάμεων όπως η βαρύτητα και η τριβή, οδηγώντας στη φθίνουσα φύση της ταλάντωσης.

Για να διατηρηθεί αμείωτη η ταλάντωση, ο ταλαντωτής πρέπει να δέχεται εξωτερική διέγερση που να αναπληρώνει τις ενεργειακές απώλειες, με αποτέλεσμα την εξαναγκασμένη ταλάντωση<sup>(20)</sup>.

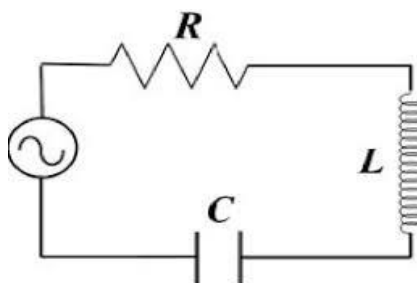
Στην εφαρμογή των ταλαντώσεων στο αναπνευστικό, μία γεννήτρια παράγει παλμούς με τη μορφή κυμάτων αέρα (στην πιο σύγχρονη εκδοχή). Τα κύματα διαβιβάζονται διαμέσου του επιστομίου της συσκευής, συμπιέζουν τη στήλη αέρα που περιέχεται από τον υποφάρυγγα μέχρι τους μικρούς αεραγωγούς και διατείνουν τα ελαστικά στοιχεία των ιστών<sup>(32)</sup>.

Με την άρση της πίεσης από το ταλαντωτικό κύμα, οι ιστοί επανέρχονται στην αρχική τους θέση και συμπιέζουν τη στήλη του αέρα, με κατεύθυνση προς το επιστόμιο.

## Π.Α.2. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΕΜΠΕΔΗΣΗΣ

Για λόγους κατανόησης των βασικών εννοιών της ταλαντωσιμετρίας, είναι σύνηθες να επιστρατεύεται ένα ηλεκτρικό μοντέλο με ανάλογες μηχανικές ιδιότητες με αυτές του αναπνευστικού συστήματος.

Ένα τέτοιο ηλεκτρικό μοντέλο είναι το απλό ηλεκτρικό κύκλωμα RLC (Εικόνα Π.Α.2), το οποίο απαρτίζεται από μία πηγή ηλεκτρικής ενέργειας εναλλασσόμενης τάσης ( $V_s$ ), μία αντίσταση ( $R$ ), έναν πυκνωτή ( $C$ ) και ένα πηνίο ( $L$ ).



**Εικόνα Π.Α.2:** Ηλεκτρικό κύκλωμα RLC ( $R$ : αντίσταση,  $L$ : πηνίο,  $C$ : πυκνωτής,  $V_s$ : πηγή εναλλασσόμενου ρεύματος).

(Διαθέσιμη στο <https://docplayer.gr/11219549-Kykloma-rlc-se-seira-1-skopos-2-genika-ergastirio-fysikis-ii-kykloma-rlc-se-seira.html>)

Η πηγή εναλλασσόμενης τάσης τροφοδοτεί το κύκλωμα με ρεύμα έντασης ( $i$ ). Ο πυκνωτής που είναι μία συσκευή αποθήκευσης φορτίου, φορτίζεται από τη διέλευση των ηλεκτρικών φορτίων. Η ηλεκτρική ενέργεια που αποθήκευσε δίδεται από τον τύπο  $U=1/2 Q^2/C$ , όπου  $Q$  είναι το φορτίο και  $C$  η χωρητικότητά του. Όταν αποσυνδεθεί η πηγή από το κύκλωμα, ο πυκνωτής αποφορτίζεται αυτόματα. Η αντίσταση ( $R$ ) εμποδίζει τη ροή φορτίου ( $i$ ) και μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε θερμότητα. Από την πλευρά του, το πηνίο ανθίσταται στις αλλαγές έντασης του ρεύματος καθώς δημιουργεί ρεύμα αντίθετης φοράς από αυτό της πηγής ( $iL$ ) και αντιπροσωπεύει το στοιχείο της αδράνειας στο κύκλωμα <sup>(84)</sup>.

Όταν πρόκειται για ένα ηλεκτρικό κύκλωμα που εξαναγκάζεται από εξωτερική πηγή σε περιοδική ταλάντωση, το συνολικό εμπόδιο που πρέπει να υπερνικηθεί κάθε στιγμή για να συνεχιστεί το φαινόμενο, δεν περιγράφεται εξ ολοκλήρου από τον όρο αντίσταση<sup>(84),(85)</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο όρος “σύνθετη αντίσταση” ή “εμπέδηση” ( $Z$ , impedance) που εκτείνει την έννοια της αντίστασης ώστε να περιλαμβάνει επίσης την αυτεπαγωγή και τη φόρτιση του πυκνωτή. Σε αντίθεση με την αντίσταση ( $R$ ) που έχει μια συγκεκριμένη τιμή σε δεδομένο κύκλωμα, η εμπέδηση ( $Z$ ) επηρεάζεται από τη συχνότητα που επιβάλλει κάθε φορά ο διεγέρτης.

Αυτό διαπιστώνεται και από τον ακόλουθο τύπο της εμπέδησης, στον οποίο η συχνότητα υπεισέρχεται μέσω του όρου  $\omega = 2\pi f$ , με  $f$  τη συχνότητα του διεγέρτη:

$Z(\omega) = R + j(X_L - X_C) = R + j(\omega L - 1/\omega C)$ , όπου  $X_C$  η χωρητική εμπέδηση,  $X_L$  η επαγωγική εμπέδηση και  $j = \sqrt{-1}$  <sup>(85)</sup>. (Εξίσωση 1)

### II.A.3.ΕΜΠΕΔΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στη μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος, οι αρχές της ταλάντωσης εφαρμόζονται με τον παρακάτω τρόπο. Η ταλάντωση που παράγεται από μια γεννήτρια υπό τη μορφή περιοδικών κυμάτων πίεσης και ροής αντιστοιχεί στον ρόλο του διεγέρτη ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διέγερση του συστήματος. Η συμπεριφορά του πυκνωτή αντιστοιχεί στη συμπεριφορά του πνεύμονα, όπου κατά την εισπνοή συσσωρεύεται ελαστική ενέργεια που αποθηκεύεται στον πνευμονικό ιστό, ενώ κατά την εκπνοή απελευθερώνεται<sup>(74)</sup>.

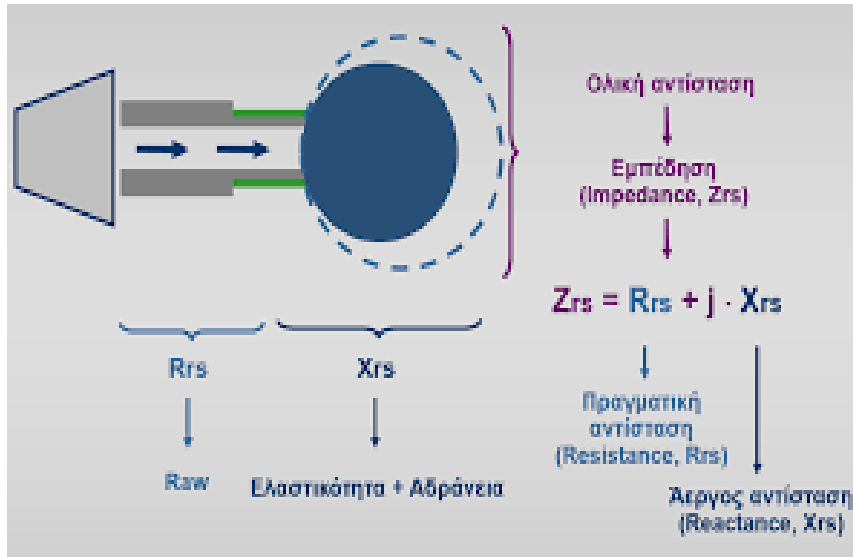
Επομένως, ο πυκνωτής αντιστοιχεί στη διαταξιμότητα του πνευμονικού ιστού, ενώ η αντίσταση του κυκλώματος αντιστοιχεί στην συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος. Η δράση του πηνίου μπορεί να συσχετισθεί με τις δυνάμεις αδράνειας. Οι χρονικές συναρτήσεις της πίεσης και της ροής μετατρέπονται σε συναρτήσεις συχνότητας παρόμοιες με αυτές που προκύπτουν από την επίλυση ενός κυκλώματος RLC<sup>(58)</sup>.

Έτσι, η εμπέδηση του αναπνευστικού συστήματος όταν τίθεται σε εξαναγκασμένη ταλάντωση μπορεί να δοθεί από τον μαθηματικό τύπο :

$$Z_{rs} = R_{rs} + jX_{rs} , \text{ όπου } j = \sqrt{-1} \text{ }^{(84)} \text{ (Εξίσωση 2)}$$

ο οποίος περιλαμβάνει το άθροισμα της *πραγματικής αντίστασης*  $R_{rs}$  και της *επαγωγίμης ή άεργου αντίστασης (reactance)*  $X_{rs}$  επί τον φανταστικό αριθμό  $j$ . Ο φανταστικός αριθμός  $j$  εκφράζει τη διαφορά φάσης, στις σχέσεις όγκου, ροής κι επιτάχυνσης. (Εικόνα II.A.3)

Εννοιολογικά, η  $Z_{rs}$  είναι η συνολική δύναμη που πρέπει να υπερνικηθεί ώστε ο αέρας να μετακινηθεί εντός κι εκτός του αναπνευστικού συστήματος<sup>(85)</sup>. Αποτελείται από την αντίσταση των αεραγωγών (R), την ελαστικότητα του θώρακα και των πνευμόνων (E) και την αδράνεια του αέρα και των ιστών (I).



**Εικόνα Π.Α.3 :** Θεωρητικό μοντέλο εμπέδησης αναπνευστικού συστήματος ( $Rrs$ : συνολική αντίσταση,  $\chi rs$ : άεργος ή επαγωγική αντίσταση,  $Zrs$ : εμπέδηση αναπνευστικού συστήματος,  $Raw$ : αντιστάσεις αεραγωγών).

(Διαθέσιμη στο <https://nemertes.library.upatras.gr/items/8a038a5d-35b0-4e56-99f4-fd924b11db2f>)



## **II.B. ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΕΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ**

### **II.B.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας σε μικρά και μη συνεργάσιμα παιδιά αποτελεί σημαντική πρόκληση στην καθημερινή παιδιατρική πρακτική. Παρά το γεγονός ότι η σπιρομέτρηση είναι η απλούστερη και πιο διαδεδομένη τεχνική, η χρήση της σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι περιορισμένη λόγω της αδυναμίας τους να εκτελέσουν αξιόπιστους και αναπαραγωγίμους αναπνευστικούς χειρισμούς<sup>(60)</sup>.

Η Τεχνική Προκλητών ή Εξαναγκασμένων Ταλαντώσεων (Forced Oscillations Technique - FOT) αποτελεί μια λειτουργική δοκιμασία που απαιτεί ελάχιστη συνεργασία από τον ασθενή, καθιστώντας την ιδιαίτερα κατάλληλη για μικρά παιδιά. Η FOT επιτρέπει την αξιολόγηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος μέσω της εφαρμογής εξωτερικών ταλαντώσεων χαμηλής συχνότητας και της μέτρησης της απόκρισης της ροής και της πίεσης<sup>(90)</sup>. Αυτή η μέθοδος παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αντίσταση και την ελαστικότητα των αεραγωγών, καθώς και για την κατανομή της ετερογένειας της απόφραξης των αεραγωγών.

Τα τελευταία χρόνια οι τεχνολογικές εξελίξεις και η συνεχιζόμενη έρευνα έχουν οδηγήσει στην τυποποίηση των διαδικασιών μέτρησης, καθιστώντας τη FOT αξιόπιστη και ακριβή. Η εφαρμογή της FOT έχει επεκταθεί ραγδαία τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο, παρέχοντας νέα δεδομένα για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των αναπνευστικών παθήσεων. Επιπλέον, η FOT έχει αποδειχθεί χρήσιμη στην ανίχνευση πρώιμων αλλαγών στη λειτουργία των αεραγωγών, προσφέροντας δυνατότητες για την έγκαιρη παρέμβαση και την καλύτερη διαχείριση των ασθενών<sup>(91)</sup>.

Η FOT μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές μεθόδους, όπως η μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) και οι δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης, για την παροχή μιας πιο ολοκληρωμένης εικόνας

της αναπνευστικής υγείας του παιδιού<sup>(18)</sup>. Η ενσωμάτωση αυτών των τεχνολογιών μπορεί να βοηθήσει στην εξατομίκευση των θεραπευτικών προσεγγίσεων και στη βελτίωση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης των παιδιών με άσθμα και άλλες αναπνευστικές διαταραχές.

Συνεπώς, η FOT αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο στη σύγχρονη παιδιατρική πνευμονολογία, ενισχύοντας τη δυνατότητα ακριβούς διάγνωσης και αποτελεσματικής παρακολούθησης των αναπνευστικών διαταραχών σε μικρά και μη συνεργάσιμα παιδιά. Η χρήση της FOT μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των μικρών ασθενών, προσφέροντας μια μη επεμβατική και ανώδυνη μέθοδο αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας<sup>(95)</sup>.

## II.B.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η τεχνική των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων (FOT) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1956 για την εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων από τους Dubois et al. Η μέθοδος άρχισε να αποκτά τη σημερινή της μορφή το 1975, με την εφαρμογή πολυσυχνωτικών κυμάτων πίεσης με κυματομορφή ψευδοτυχαίου θορύβου (Pseudorandom Noise Waveform)<sup>(20)</sup>.

Η FOT αναφέρεται στην εφαρμογή κυμάτων διαφορετικών συχνοτήτων κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής, με σκοπό τον υπολογισμό της εμπέδησης του αναπνευστικού συστήματος. Παρά τις τροποποιήσεις που υπέστη με την πάροδο των ετών σε ό,τι αφορά στη διαμόρφωση, τον τύπο ταλάντωσης, τις συχνότητες και την αξιολόγηση των παραμέτρων, οι βασικές αρχές της τεχνικής παραμένουν αναλλοίωτες<sup>(21),(32)</sup>.

Η πλέον σύγχρονη βελτιωμένη εκδοχή της τεχνικής, γνωστή ως IOS (Impulse Oscillation Technique), υπερτερεί σε διάφορους τομείς. Με την πάροδο των ετών, η FOT χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στην κλινική πράξη, εκτός από την ευρεία αξιοποίησή της στην έρευνα. Τα αντίστοιχα μηχανήματα είναι πλέον ευρέως διαθέσιμα στην αγορά<sup>(32)</sup>.

Το 2007 η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (ERS) και η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (ATS) καθιέρωσαν τυποποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη συλλογή των αποτελεσμάτων της ταλαντωσιμετρίας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας<sup>(28)</sup>. Η αρχή της ταλαντωσιμετρίας συνίσταται στην εφαρμογή εξωτερικών σημάτων κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής και στη μέτρηση της απάντησης του αναπνευστικού συστήματος.

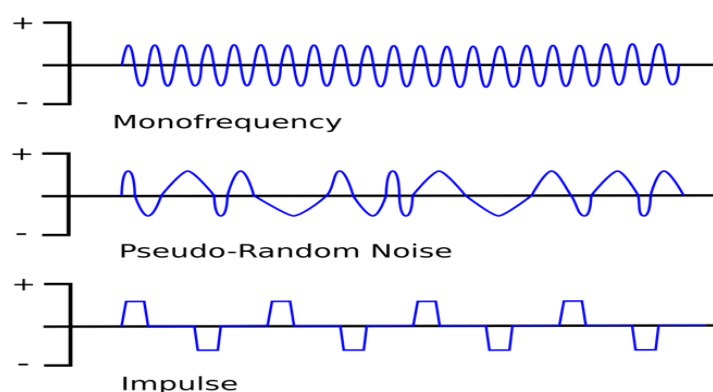
Η τεχνική των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων (FOT) και η παλμική ταλαντωσιμετρία (IOS) μοιράζονται κοινό θεωρητικό υπόβαθρο, καθώς βασίζονται στις εξαναγκασμένες ταλαντώσεις. Παρά τις διαφορές τους και οι δύο μέθοδοι αποδίδονται στην ελληνική ορολογία με τον όρο «ταλαντωσιμετρία».

### II.B.3. ΕΙΔΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ

Η ταλαντωσιμετρία, ανάλογα με τον τύπο των σημάτων ταλάντωσης που χρησιμοποιούνται, μπορεί να ταξινομηθεί ως εξής<sup>(58)</sup>: (Εικόνα II.B.3)

1. **Μονοσυχνότητα με Μονή Ημιτονοειδής Κυματομορφή Πίεσης**: Σε αυτήν την προσέγγιση, χρησιμοποιείται μία μόνο συχνότητα και μια ημιτονοειδής κυματομορφή πίεσης για τη δημιουργία των ταλαντώσεων.
2. **Pseudorandom Noise (PRN)**: Σε αυτήν την προσέγγιση, πολλαπλοί παλμοί με διαφορετικές συχνότητες εφαρμόζονται ταυτόχρονα, δημιουργώντας ένα ψευδοτυχαίο θόρυβο.
3. **Impulse-Oscillometry (IOS)**: Σε αυτήν την τεχνική, χρησιμοποιούνται επαναλαμβανόμενοι παλμοί, συχνά με τετράγωνη κυματομορφή, σε μια σταθερή συχνότητα, συνήθως 5 Hz.

Κάθε είδος ταλαντωσιμετρίας έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και εφαρμογές στην παιδιατρική πνευμονολογία και η επιλογή του εξαρτάται από τους στόχους της μελέτης και τις ανάγκες του αναπνευστικού συστήματος του ασθενούς.



**Εικόνα II.B.3:** Διαφορετικά είδη παλμών που εφαρμόζονται στην τεχνική της Ταλαντωσιμετρίας.

(Διαθέσιμη στο <https://images.app.goo.gl/SV3SKb36QWrvHmFm8>)

## II.B.4. ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ

Στις μέρες μας είναι διαθέσιμες αρκετές συσκευές που χρησιμοποιούν, είτε την τεχνολογία IOS, είτε αυτήν του ψευδοτυχαίου θορύβου (FOT), για τη μέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος. Η σωστή βαθμονόμηση, συνήθως με τη βοήθεια “φυσικού αναλόγου” προκαθορισμένης αντίστασης, απαιτείται καθημερινά ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τυπικά, η ταλαντωσιμετρία πραγματοποιείται στο εργαστήριο αναπνευστικών λειτουργιών, αλλά οι περισσότερες σύγχρονες συσκευές είναι αρκούντως φορητές ώστε να επιτρέπουν μετρήσεις ακόμα και “στην κλίνη” του ασθενή<sup>(60)</sup>.

Η FOT εφαρμόζεται επίσης σε νεογνά και μικρά βρέφη ή σε διασωληνωμένους ασθενείς, αν και απαιτούνται ειδικές τροποποιήσεις στον εξοπλισμό και στη μέθοδο μέτρησης, οι οποίες δεν περιγράφονται εδώ.

Όσον αφορά τις μετρήσεις σε παιδιά, είναι προτιμότερο να διεξάγονται σε ήσυχο περιβάλλον παρουσία των γονέων ή των συνοδών τους. Η μέτρηση πραγματοποιείται με το παιδί να κάθεται άνετα αναπνέοντας ήσυχα μέσα από ειδικό επιστόμιο, με την κεφαλή σε ουδέτερη θέση ή ελαφρώς εκτεταμένη και ένα ρινικό κλείστρο τοποθετημένο. Για την αποφυγή του “upper airway artefact” οι παρειές και το έδαφος της στοματικής κοιλότητας θα πρέπει να υποστηρίζονται σταθερά από τον εξεταστή ή ακόμα και από τον ίδιο τον ασθενή κατά τη διάρκεια των μετρήσεων <sup>(61)</sup>. (Εικόνα II.B.4)



**Εικόνα II.B.4 :** Τεχνική μέτρησης FOT σε νήπιο τριών ετών.

(Διαθέσιμη στο <https://pneumocv.com/αναπνευστικό-σύστημα/ταλαντωσιμετρία/>)

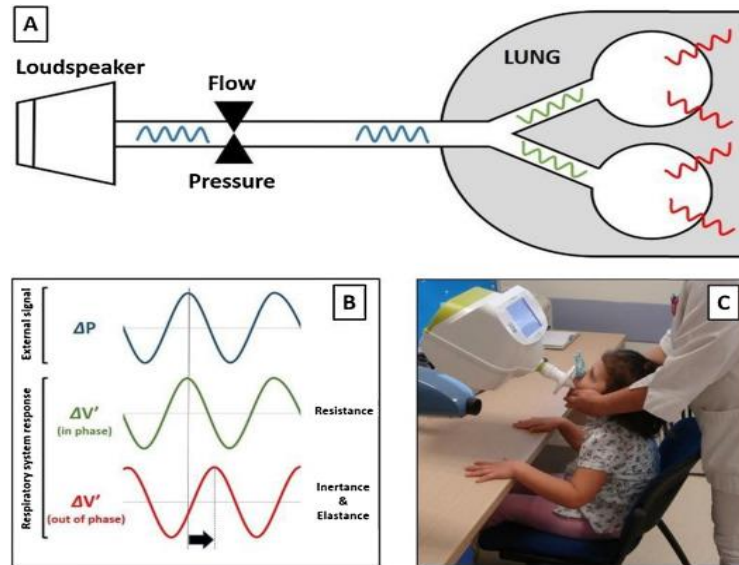
## II.B.5. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η μέθοδος βασίζεται στην εφαρμογή εξωτερικού ταλαντωτικού σήματος στο άνοιγμα των αεραγωγών (στόμα) προκειμένου να προσδιοριστεί η μηχανική συμπεριφορά του αναπνευστικού συστήματος σε σχέση με τις μεταβολές της πίεσης (P) και της ροής (V').

Η γεννήτρια του σήματος αποτελείται στην ουσία από ένα ηχείο που ελέγχεται από υπολογιστή και παράγει αρμονικά ηχητικά κύματα (παλμούς) τα οποία κινούνται μέσα στους αεραγωγούς υπερτιθέμενα στην φυσιολογική ήρεμη αναπνοή. Ειδικοί αισθητήρες καταγράφουν τις μεταβολές P και V' στο άνοιγμα των αεραγωγών και στη συνέχεια, από την ανάλυση της σχέσης μεταξύ P και V' υπολογίζεται η εμπέδηση του αναπνευστικού συστήματος (Impedance, Zrs), η οποία αποτελεί το άθροισμα των δυνάμεων που αντιτίθενται στην εξαναγκασμένη ταλάντωση, δηλαδή το άθροισμα της “πραγματικής αντίστασης” στη ροή του αέρα και της “αέργου αντίστασης”.

Όπως προαναφέρθηκε, η Zrs αντιπροσωπεύει το άθροισμα όλων των δυνάμεων που αντιτίθενται στη διάδοση του παλμού και αποτελείται από μια συνιστώσα που αντανακλά την τριβή και ονομάζεται “αναπνευστική αντίσταση” (respiratory resistance, Rrs) και από μια συνιστώσα που αντανακλά τις ελαστικές και αδρανειακές δυνάμεις του αναπνευστικού συστήματος, η οποία ονομάζεται “αέργος” ή “επαγωγική αντίσταση” (respiratory reactance, Xrs) <sup>(63)</sup>.

Οι Rrs και Xrs μπορούν να υπολογιστούν με ανάλυση τις εξαρτώμενης από τη συχνότητα σχέσης μεταξύ P και V' χρησιμοποιώντας συγκεκριμένους μαθηματικούς μετασχηματισμούς. Με απλούς όρους η Rrs αντιπροσωπεύει τη συνιστώσα της Zrs, όπου οι μεταβολές στη V' είναι “σε φάση” με τις μεταβολές στην P, ενώ η Xrs αντιπροσωπεύει τη συνιστώσα στην οποία οι μεταβολές στη V' είναι “εκτός φάσης” με τις μεταβολές στην P <sup>(21),(63)</sup>. (Εικόνα II.B.5)



**Εικόνα 11.B.5:** Σχέση μεταξύ μεταβολής πίεσης ( $\Delta P$ ) και μεταβολής της ροής ( $\Delta V'$ ). Οι μεταβολές  $\Delta P$ -  $\Delta V'$  που βρίσκονται σε φάση χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της συνολικής αντίστασης ( $Rrs$ ) ενώ αυτές που δεν βρίσκονται σε φάση για τον υπολογισμό της άεργης αντίστασης ( $Xrs$ ).

(Διαθέσιμη στο <https://mdconnectlive.com/category/respiratory/ers-european-respiratory-society/ers-international-congress-2023/>)

Η συχνότητα του εφαρμοζόμενου σήματος είναι κρίσιμης σημασίας για τη διερεύνηση των μηχανικών ιδιοτήτων των διαφόρων ιστών του αναπνευστικού συστήματος. Οι ταλαντώσεις χαμηλών συχνοτήτων μετακινούνται βαθύτερα στον πνεύμονα και αντανακλούν τη μηχανική συμπεριφορά των μικρότερων αεραγωγών, ενώ οι παλμοί υψηλότερων συχνοτήτων εκφράζουν καλύτερα τις μηχανικές ιδιότητες των ανώτερων αεραγωγών<sup>(59)</sup>.

Συγκεκριμένα, οι εξαναγκασμένες ταλαντώσεις στην περιοχή των 4-10 Hz είναι οι πλέον χρήσιμες στην παιδιατρική πράξη. Πολύ χαμηλές συχνότητες (κάτω από 2 Hz) μπορεί επίσης να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την περιφέρεια του πνεύμονα, αλλά η παρεμβολή της αναπνοής περιορίζει την εφαρμογή τους στα μικρότερα παιδιά. Πολύ υψηλές συχνότητες (πάνω από 100 Hz) έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματος των αεραγωγών σε μικρά βρέφη, αλλά η εφαρμογή τους σε μεγαλύτερα παιδιά είναι δυσχερής<sup>(85)</sup>.

Η συχνότητα στην οποία η απώλεια ενέργειας λόγω της χωρητικής συνιστώσας είναι ίση με εκείνη που αποδίδεται στην αδρανειακή συνιστώσα ονομάζεται "συχνότητα συντονισμού" (resonant frequency,  $f_{res}$ ). Η  $X_{rs}$  σε συχνότητες κάτω από την  $f_{res}$  παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τις μηχανικές ιδιότητες της περιφέρειας των πνευμόνων<sup>(63),(85)</sup>.

## II.B.6. ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΤΗΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ

### ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ( $R_{rs}$ )

Η συνολική (πραγματική) αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος ( $R_{rs}$ ) περιλαμβάνει:

α) τις αντιστάσεις των αεραγωγών ( $R_{aw}$ ), β) την ιστική (παρεγχυματική) συνιστώσα των πνευμονικών αντιστάσεων ( $R_{tis}$ ) και γ) τις αντιστάσεις του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος ( $R_{cw}$ ).

Η ταλαντωσιμετρία εκτιμά συνολικά τις τρεις συνιστώσες της  $R_{rs}$  και εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία στην αποτύπωση των μεταβολών τους. Δεν μπορεί όμως να διακρίνει κάθε μια από αυτές τις συνιστώσες ξεχωριστά<sup>(76)</sup>.

*Η συνολική (πραγματική) αντίσταση σε διαφορετικές συχνότητες:*

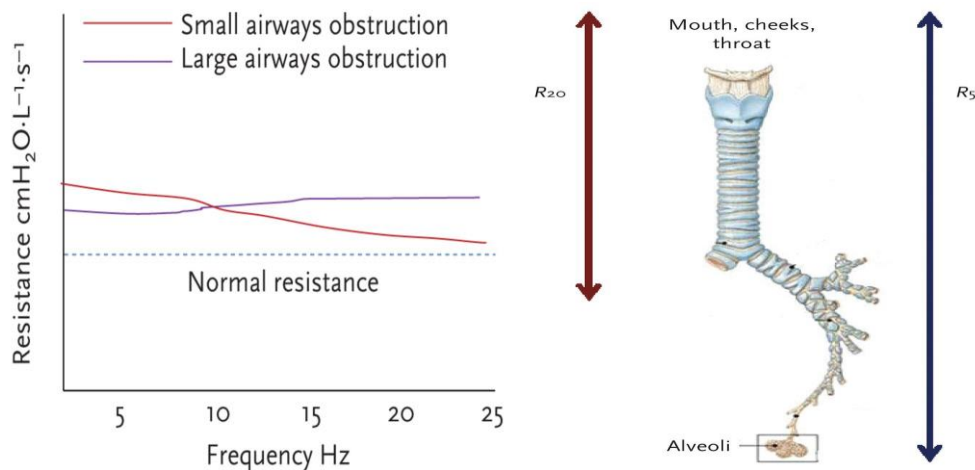
Η συνολική (πραγματική) αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος (resistance,  $R_{rs}$ ) είναι η συνιστώσα κατά την οποία οι μεταβολές P-V βρίσκονται μεταξύ τους "εντός φάσεως". Παρέχει πληροφορίες για τις "δυνάμεις τριβής" που αντιτίθενται στη μετάδοση του ηχητικού κύματος και είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη διάμετρο των αεραγωγών.



Με τη χρήση πολλαπλών συχνοτήτων μπορούν να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά του διαφορετικού τμήματος των αεραγωγών. Τα ηχητικά κύματα με υψηλότερες συχνότητες (20 Hz) διανύουν μικρότερες αποστάσεις έχοντας τη δυνατότητα να φθάσουν μέχρι τους μεγάλους αεραγωγούς. Συνεπώς η αντίσταση στα 20 Hz (R20) αντιπροσωπεύει την αντίσταση των μεγάλων αεραγωγών. Τα ηχητικά κύματα με χαμηλές συχνότητες (5 Hz) ταξιδεύουν μεγαλύτερες αποστάσεις έχοντας τη δυνατότητα να φθάσουν μέχρι τους μικρούς αεραγωγούς. Ως εκ τούτου η αντίσταση στα 5 Hz (R5) αντιπροσωπεύει τη συνολική αντίσταση των αεραγωγών. Επομένως η διαφορά μεταξύ της τιμής της αντίστασης των μεγάλων αεραγωγών και της τιμής που αναφέρεται στη συνολική αντίσταση των αεραγωγών (**R5-R20**), παρέχει πληροφορίες για την αντίσταση αποκλειστικά των περιφερικών αεραγωγών η οποία αποτελεί περιοχή ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στο άσθμα<sup>(76),(77)</sup>.

Σε μία περιφερική απόφραξη των αεραγωγών η αντίσταση αυξάνεται σε περιοχές του πνεύμονα όπου μπορούν να φτάσουν μόνο τα κύματα χαμηλής συχνότητας (R5). Η αντίσταση στους μεγάλους αεραγωγούς (R20) αυξάνεται μεν (δευτερογενώς) αλλά πολύ λιγότερο <sup>(21),(32)</sup>.

Επομένως η αύξηση της R5 είναι δυσανάλογα μεγαλύτερη από την όποια αύξηση της R20 και η τιμή R5-R20 αποκτά μεγαλύτερες τιμές. Η ασύμμετρη ή υπέρμετρη επίδραση που έχει μια περιφερική απόφραξη στην αντίσταση σε χαμηλές συχνότητες σε σχέση με τις υψηλές λέγεται «**εξάρτηση της αντίστασης από τη συχνότητα**» Χρησιμοποιείται επίσης ως εναλλακτικός όρος για τη διαφορά [R5-R20]. (Εικόνα Π.Β.6.1)



**Εικόνα II.B.6.1:** Πραγματική αντίσταση ( $Rrs$ ) στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz, σε άτομο με κεντρική απόφραξη αεραγωγών (μωβ καμπύλη) και σε άτομο με περιφερική απόφραξη αεραγωγών (κόκκινη καμπύλη).

(Διαθέσιμη στο <https://europepmc.org/article/med/26306104>)

## ΑΕΡΓΟΣ Η΄ ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ( $Xrs$ )

Η “άεργος” ή “επαγωγική αντίσταση” ( $Xrs$ ) αντανακλά την ενδοτικότητα (**compliance**,  **$Crs$** ) και την αδράνεια (**inertance**,  **$I$** ) του συστήματος. Στις χαμηλές συχνότητες, η απαιτούμενη ενέργεια για να ξεπεραστούν οι ελαστικές δυνάμεις των πνευμόνων κυριαρχεί και η  $Xrs$  γίνεται αρνητική. Αντιστρόφως, στις υψηλές συχνότητες η απώλεια ενέργειας αποδίδεται κυρίως στις δυνάμεις της αδρανείας και η  $Xrs$  αποκτά θετικές τιμές (εικόνα II.B.6.2).

Αναλυτικότερα, η άεργος (ή επαγωγική) αντίσταση εμπεριέχει:

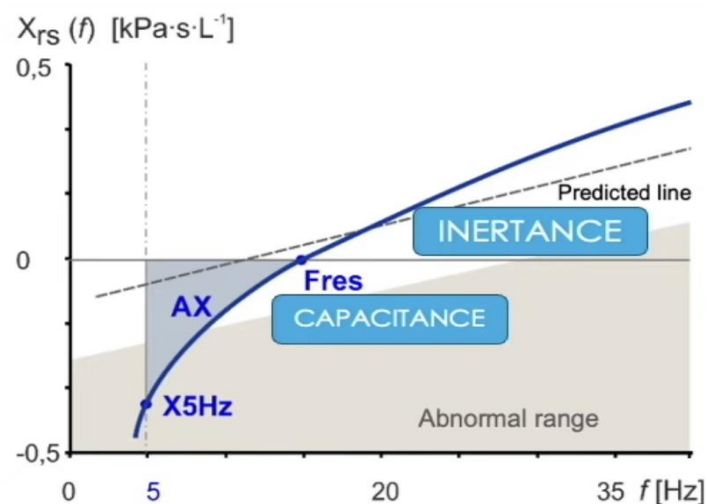
(i) Μία συνιστώσα που αντιπροσωπεύει την επίδραση των δυνάμεων αδράνειας του αναπνευστικού συστήματος στην οποία οι συσκευές διαμορφώνονται από την κίνηση της στήλης αέρα στους κεντρικούς αεραγωγούς και από την κίνηση της ιστικής του αναπνευστικού συστήματος. Η συνιστώσα αυτή εκφράζει τη σχέση μεταξύ πίεσης και επιτάχυνσης και περιγράφεται από τον όρο  $\omega In$  ( $In$  = inertance = αδράνεια) της έκθεσης της  $Zrs$ . Η πίεση που διαμορφώνεται από τις δυνάμεις αδράνειας ( $PIn$ ) αντιτίθεται στην

κίνηση του αναπνευστικού συστήματος στην αρχή της εισπνοής/εκπνοής και μέχρι το μέσο αυτών οπότε και μηδενίζεται.

Αντίθετα, στο δεύτερο μισό της εισπνοής/εκπνοής η (PIn) τείνει να διατηρήσει την κίνηση του αναπνευστικού συστήματος, με αποτέλεσμα το έργο των δυνάμεων αδράνειας να είναι θετικό. Επομένως η In εκφράζει τη διακίνηση ενέργειας από τις δυνάμεις αδράνειας στο αναπνευστικό σύστημα. Ωστόσο, η ακριβής κλινική της σημασίας παραμένει αδιευκρίνιστη.

(ii) Μία συνιστώσα που αντιπροσωπεύει τις ελαστικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, περιγράφεται από τον όρο  $1/\omega Ca$  της εξίσωσης της Zrs, και εκφράζει τη σχέση πίεσης - όγκου. Ο παράγοντας Ca (capacitance = χωρητικότητα) αναφέρεται στη συνολική διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος, η οποία εμπεριέχει τη διατήρησή της στοματικής κοιλότητας, του στοματοφάρυγγα, των ανώτερων και περιφερικών αεραγωγών, την πνευμονική διατασιμότητα και τη διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος. Ωστόσο, η έννοια της Ca δεν είναι ταυτόσημη με αυτή της διατασιμότητας (compliance), αλλά εκφράζει το ποσοστό του ολικού αναπνευστικού έργου που μπορεί να καταναλωθεί για συσσώρευση ελαστικής ενέργειας. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εισπνοής το έργο των ελαστικών δυνάμεων είναι αρνητικό (συσσώρευση ελαστικής ενέργειας).

Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της ήρεμης εκπνοής το έργο των ελαστικών δυνάμεων είναι θετικό (απόδοση της συσσωρευμένης ελαστικής ενέργειας), γεγονός το οποίο επαναφέρει το σύστημα στη θέση ισορροπίας του, δηλαδή στην υπολειπόμενη λειτουργική του χωρητικότητα (FRC). Επομένως η Ca εκφράζει ακριβώς αυτή την αλληλουχία <sup>(77)</sup>.



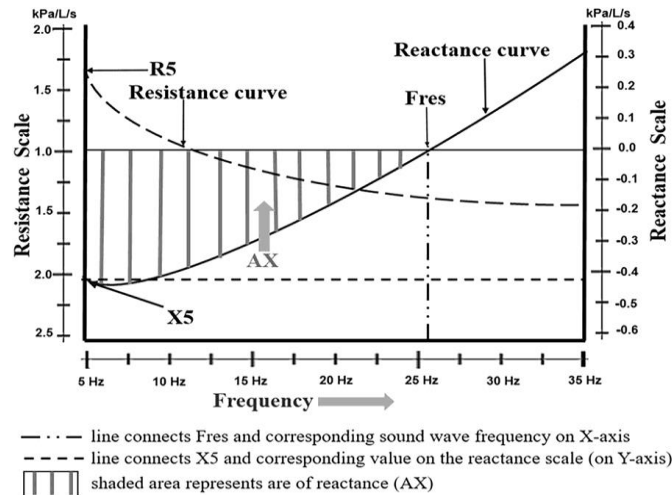
**Εικόνα Π.Β.6.2:** Αέργος αντίσταση ( $X_{rs}$ ) σε φυσιολογικό άτομο στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz.

(Διαθέσιμη στο [https://www.semanticscholar.org/paper/Impulse-Oscillometry-\(IOS\)-Smith/fba69d3699f97984bbeae37e9ded9207054fe99d](https://www.semanticscholar.org/paper/Impulse-Oscillometry-(IOS)-Smith/fba69d3699f97984bbeae37e9ded9207054fe99d))

Οι παράμετροι που αξιολογούνται στην IOS περιλαμβάνουν επίσης την AX, τη συνάφεια και το συντελεστή διακύμανσης.

## ΠΕΡΙΟΧΗ AX

Η περιοχή AX (**Reactance area**) προκύπτει όταν απεικονίσουμε τις τιμές της “αέργου αντίστασης” σε συνάρτηση με τη συχνότητα. Αποτελεί την ποσοτικοποίηση της ολικής αναπνευστικής εμπέδησης σε όλες τις συχνότητες μεταξύ των 5Hz και της  $F_{res}$ . Σε αντίθεση με τη  $X_f$  που λαμβάνει μία δεδομένη τιμή για κάθε συχνότητα  $f$ , η AX αντικατοπτρίζει τις τιμές της  $X$  σε ένα φάσμα συχνοτήτων [5Hz- $F_{res}$ ]. Μαθηματικά αποτελεί το ολοκλήρωμα της “αέργου αντίστασης” στις χαμηλές συχνότητες και συγκαταλέγεται στις πιο σημαντικές παραμέτρους που προκύπτουν από τις μετρήσεις της IOS <sup>(21),(63)</sup>. (Εικόνα Π.Β.6.3)



**Εικόνα Π.Β.6.3:** Παρουσιάζεται με σκίαση η περιοχή AX, η οποία καλείται και τρίγωνο του Goldman, σε φυσιολογικό άτομο στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz.

(Διαθέσιμη στο <https://onlinelibrary.wiley.com/cms/asset/6c187c0f-e9ec-4dce-b13b-74aba92f85/ppul24382-fig-0001-m.jpg>)

## ΣΥΝΑΦΕΙΑ Ή ΣΥΝΟΧΗ

Η συνάφεια ή συνοχή (**coherence**,  $\gamma^2$ ) είναι μια παράμετρος ποιοτικού ελέγχου που αντανακλά την αξιοπιστία του ταλαντωσιμετρικής προσπάθειας. Η τιμή εξαρτάται από τη σχετική σύγκριση μεταξύ εισόδου (ροής) και εξόδου (ανακλώμενης πίεσης) στο αναπνευστικό σύστημα. Οι τιμές συνοχής στα 5 Hz [0,7-0,9] και [0,9-1] στα 20 Hz θεωρούνται ικανοποιητικές<sup>(77)</sup>.

Το πιθανό πρόβλημα στη βάση της συνοχής είναι οι ποικίλες προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για υπολογισμούς και οδηγούν σε διαφορετικές τιμές από διαφορετικούς κατασκευαστές. Μειωμένες τιμές συνοχής απαντώνται σε παθολογικές καταστάσεις ή λόγω ακατάλληλης τεχνικής, όπως η κατάποση, η σύγκλειση της γλωττίδας ή η κίνηση της γλώσσας κατά τη μέτρηση. Αυτό συμβαίνει διότι η παράμετρος είναι ευαίσθητη στην αναλογία σήματος και θορύβου. Ωστόσο υψηλές τιμές συνοχής δεν μπορούν να αποκλείσουν σφάλματα μέτρησης<sup>(60),(63)</sup>.

## ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ

Ο συντελεστής διακύμανσης (**CoV%**) αντικατοπτρίζει τη μεταβλητότητα μεταξύ των αποδεκτών μετρήσεων. Ο CoV % θα πρέπει να είναι  $\leq 15\%$  στα παιδιά (King et al., 2020).

Η διαδικασία της παλμικής ταλαντωσιμετρίας απαιτεί προσεκτική προετοιμασία και συνεργασία μεταξύ του εξεταζόμενου, των γονέων και του ιατρού. Η εξοικείωση με τη συσκευή και η κατάλληλη εκπαίδευση του παιδιού είναι θεμελιώδεις για την ακριβή μέτρηση των αναπνευστικών παραμέτρων. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ο εξεταστής πρέπει να παρακολουθεί προσεκτικά τη συμπεριφορά του παιδιού και τα σήματα ροής και πίεσης, προκειμένου να ανιχνεύσει οποιαδήποτε ανωμαλία ή διαρροή γύρω από το επιστόμιο.

*Ο δείκτης συνοχής είναι ένας σημαντικός παράγοντας κατά την εκτίμηση των μετρήσεων<sup>(21)</sup>. Η υψηλή συνοχή με τιμές μεγαλύτερες από 0,9 υποδεικνύει αξιόπιστα αποτελέσματα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μετρήσεις επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία του παιδιού και η συνεργασία του κατά τη διάρκεια της μέτρησης.*

**Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων** είναι επίσης ένα ζωτικό θέμα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η εξοικείωση με τη συσκευή, η θετική αλληλεπίδραση μεταξύ του εξεταστή και του παιδιού και η ενεργή συμμετοχή των γονέων συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας των μετρήσεων<sup>(77)</sup>.

Συμπερασματικά, η παλμική ταλαντωσιμετρία (IOS) είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος στα παιδιά. Ωστόσο, η σωστή εκπαίδευση και η συνεργασία είναι απαραίτητες για την ακρίβεια και την αξιοπιστία των μετρήσεων.

## II.B.7. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

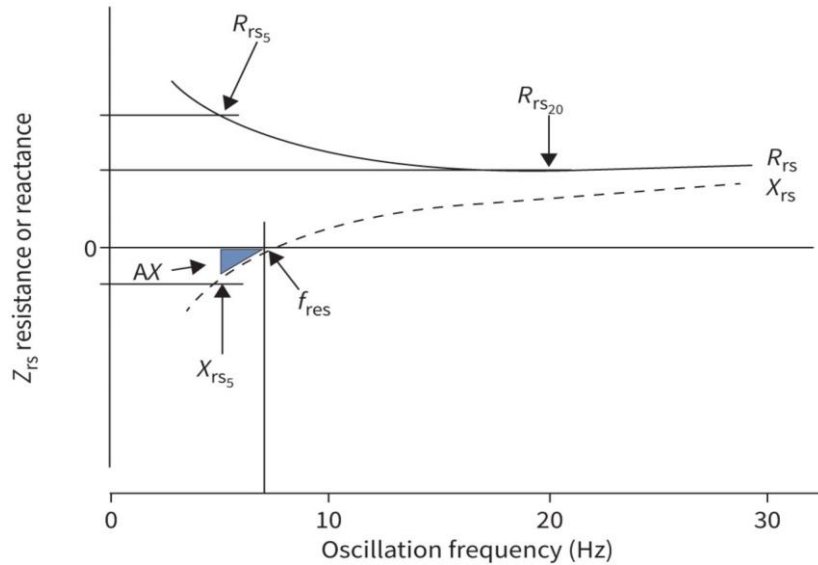
Σε κάθε σύστημα εξαναγκασμένων ταλαντώσεων η συχνότητα ταλάντωσης καθορίζεται από τον διεγέρτη (πηγή ενέργειας). Ωστόσο, αν ο διεγέρτης απομακρυνθεί, το σύστημα θα συνεχίσει να ταλαντώνεται με την εγγενή του συχνότητα (η οποία καθορίζεται από τις μηχανικές ιδιότητες των δομών που το απαρτίζουν) μέχρι οι δυνάμεις απόσβεσης να επιφέρουν την παύση της ταλάντωσης. Η συχνότητα αυτή είναι χαρακτηριστική του ταλαντωτή και δεν επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες, όπως η συχνότητα του διεγέρτη<sup>(20)</sup>.

Ως συχνότητα συντονισμού ( $f_{res} = \text{resonant frequency}$ ) ορίζεται η συχνότητα εκείνη του διεγέρτη η οποία είναι ίση με την εγγενή συχνότητα ταλάντωσης του ταλαντωτή. Στην  $f_{res}$  η αδρανειακή συνιστώσα είναι ίση με την χωρητική συνιστώσα ( $\omega I_n = 1/\omega C_a$ ), επομένως η τιμή της  $X_{rs}$  είναι μηδενική και η διαφορά φάσης μεταξύ του κύματος πίεσης και ροής είναι επίσης μηδενική ( $\varphi=0$ ). Σε ένα σύστημα εξαναγκασμένων ταλαντώσεων, σε συχνότητες μικρότερες της  $f_{res}$  επικρατεί η χωρητική συνιστώσα ( $C_a$ ), ενώ σε συχνότητες μεγαλύτερες της  $f_{res}$  επικρατεί η αδρανειακή συνιστώσα ( $I_n$ ). (Εικόνα II.B.7)

Έτσι, στις χαμηλές συχνότητες, οι τιμές της  $X_{rs}$  αντιπροσωπεύουν περισσότερο την περιφέρεια του αναπνευστικού συστήματος όπου η ικανότητα συσσώρευσης ελαστικής ενέργειας είναι μεγαλύτερη, ενώ η ροή στους (πολύ μικρούς) αεραγωγούς είναι χαμηλή και περισσότερο γραμμική με αποτέλεσμα να επηρεάζει ελάχιστα την αδράνεια του συστήματος<sup>(60)</sup>.

Για τους ίδιους λόγους, οι τιμές της  $X_{rs}$  στις υψηλές συχνότητες ταλάντωσης εκφράζουν τη συμπεριφορά των μεγάλων αεραγωγών. Έχει επίσης τεκμηριωθεί ότι τα κύματα πίεσης χαμηλών συχνοτήτων (<20Hz) διεισδύουν σε μεγαλύτερο βάθος και φτάνουν σε πιο περιφερικά τμήματα του βρογχικού δένδρου, σε αντίθεση με τα κύματα υψηλών συχνοτήτων (>20Hz) τα οποία δεν φτάνουν ποτέ στην περιφέρεια.

Η ανατομική εντόπιση της κατανομής των συχνοτήτων δεν έχει αποσαφηνιστεί, ενώ το σημείο «φραγής» των ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας θεωρείται πως βρίσκεται κάπου μεταξύ πέμπτης και δωδέκατης γενιάς αεραγωγών<sup>(60)</sup>.



**Εικόνα II.B.7:**  $f_{res}$  σε φυσιολογικό άτομο στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz. Σημειώνονται: α) η μικρή εξάρτηση της  $R_{rs}$  από τη συχνότητα ταλάντωσης (η γραμμή των  $R_{rs}$  είναι σχεδόν οριζόντια), β) η συχνότητα συντονισμού ( $f_{res}$ ) και, γ) η περιοχή υπό την καμπύλη συχνότητας -  $X_{rs}$  κάτω από τη  $f_{res}$  (περιοχή Ax).

(Διαθέσιμη στο <https://err.ersjournals.com/content/31/163/210208>)

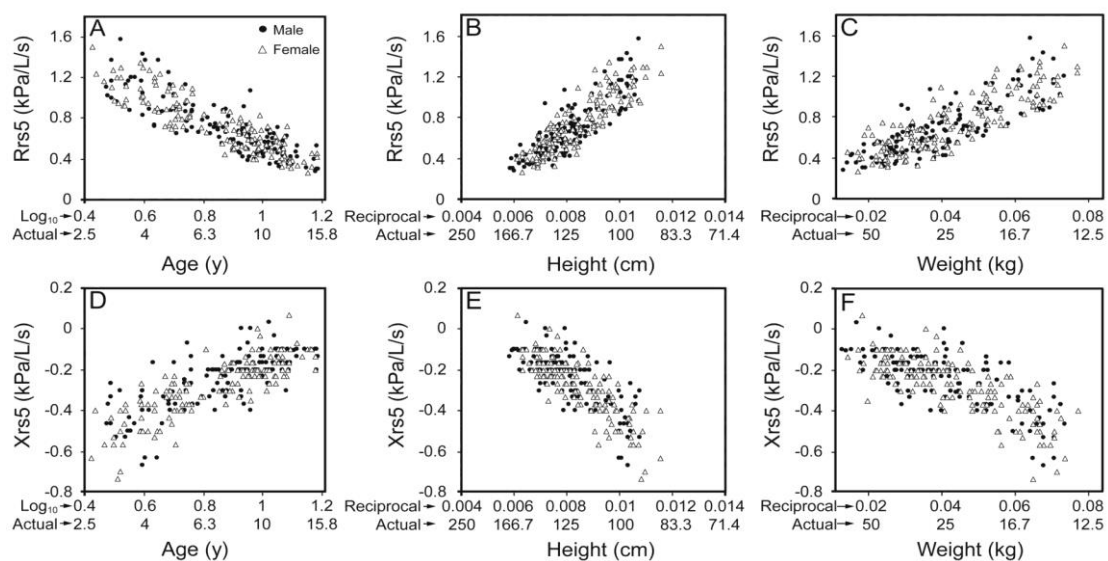


## Π.Β.8. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Σε μια προσπάθεια δημιουργίας δεδομένων αναφοράς, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει τιμές Rrs και Xrs από υγιή παιδιά σε ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων <sup>(74), (129), (148)</sup>. (Πίνακας Π.Β.8.1)

Γενικά, διαπιστώνεται σημαντική μεταβλητότητα στις αναφερόμενες τιμές, οι οποίες αποδίδονται στα χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων πληθυσμών και την τεχνική που χρησιμοποιήθηκε (IOS ή FOT). Η πλειοψηφία των μελετών έχει αναδείξει την ύπαρξη ισχυρής αντίστροφης σχέσης μεταξύ Rrs και ύψους. Τα παιδιά με μεγαλύτερο ύψος συνήθως εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές Rrs, κάτι που υποδηλώνει ότι η αναπνευστική αντίσταση μειώνεται καθώς το αναπνευστικό σύστημα μεγαλώνει και αναπτύσσεται.

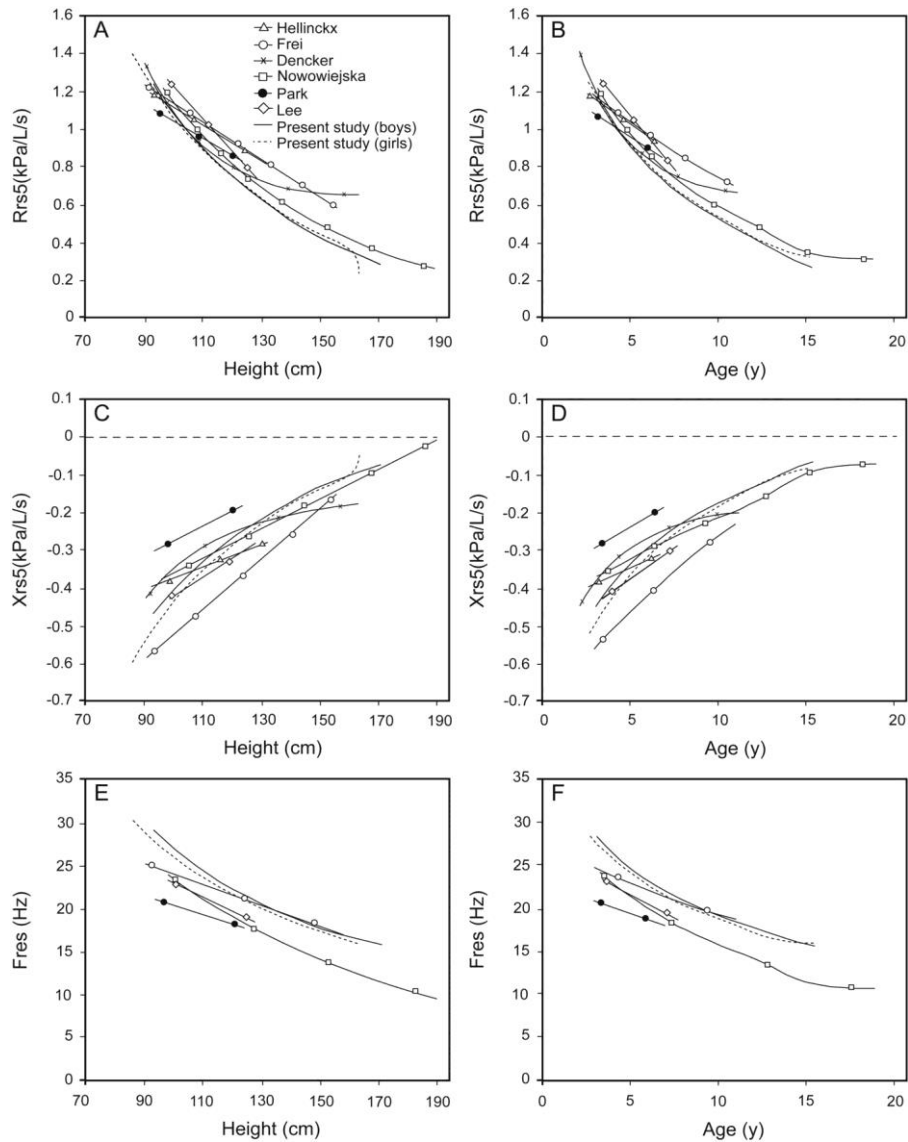
Επιπλέον, η συμβολή άλλων παραμέτρων, όπως το φύλο, το βάρος και η ηλικία, έχει επίσης αναγνωριστεί ως σημαντική. Για παράδειγμα, τα αγόρια και τα κορίτσια μπορεί να παρουσιάζουν διαφορές στις τιμές Rrs και Xrs, ενώ η αύξηση του βάρους και της ηλικίας συνδέεται συχνά με μεταβολές στις μετρήσεις αυτές <sup>(146)</sup>. (Εικόνα Π.Β.8.1, 2)



**Εικόνα Π.Β.8.1:** Συσχέτιση επιλεγμένων μεταβλητών παλμικής ταλαντωσιμετρίας με ηλικία, ύψος και βάρος, σε πληθυσμό 283 υγιών παιδιών και εφήβων. Τα δεδομένα που αντιστοιχούν σε άξονες  $x$  μετασχηματίστηκαν στις αντίστοιχες τιμές  $\log_{10}$  (ηλικία) ή

αντίστοιχες (ύψος και βάρος) για να αποδώσουν καλύτερη γραμμικότητα. Τα σύμβολα αντιστοιχούν σε αγόρια (γεμάτοι κύκλοι) και κορίτσια (κενά τρίγωνα)<sup>(146)</sup>.

(Διαθέσιμη στο <https://rc.rcjournal.com/content/60/1/119>)



**Εικόνα Π.Β.8.2:** Συσχέτιση  $Rrs$ ,  $Xrs$  και  $fres$  με το ύψος και την ηλικία σε αγόρια και κορίτσια που ελήφθησαν στη μελέτη των και εκείνες που έχουν ήδη αναφερθεί από πολλούς συγγραφείς. Το ιδανικό ( $50^{\text{η}}$  ΕΘ) ύψος για την ηλικία και το βάρος για την ηλικία που δημοσιεύθηκαν από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις εξισώσεις που περιλαμβάνουν περισσότερες από μία

ανθρωπομετρικές μεταβλητές. Σημειώνεται ότι, σύμφωνα με τις γραμμές παλινδρόμησης μας, όταν τα έφηβα κορίτσια φτάσουν το τελικό τους ενήλικο ύψος (περίπου 163 cm), η ηλικία γίνεται η πιο σημαντική επιρροή, προκαλώντας περαιτέρω τροποποιήσεις στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος ( $Rrs5$ ) και στην αεργο αντίσταση ( $Xrs5$ ) στα 5 Hz (A και C, αντίστοιχα)<sup>(146)</sup>.

(Διαθέσιμη στο <https://rc.rcjournal.com/content/60/1/119>)

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις βασικές παραμέτρους που εξετάζονται στην ταλαντωσιμετρία:

Παράμετρος IOS	Σύμβολο	Περιγραφή/ Σημασία	Μαθηματικές Σχέσεις	Τιμές αναφοράς	Τιμές Μέτρησης
Εμπέδηση ή Σύνθετη συνολική αντίσταση του αναπνευστικού (Impedance)	Zrs	Συνολική αντίσταση στη ροή του αέρα	$Zrs = Rrs + Xrs$		kPa/L/sec (cm H <sub>2</sub> O /l/s)
Πραγματική αντίσταση του αναπνευστικού (Resistance)	Rrs	Το πραγματικό (εντός φάσης) συστατικό της Zrs, όπου οι μεταβολές πίεσης και ροής είναι συγχρονισμένες (in phase)	$Rrs = Raw + Rtis + Rcw$		kPa/L/sec (cm H <sub>2</sub> O /l/s)

~ σε συχνότητα 5Hz	R5	Εγγύς και περιφερικοί αεραγωγοί		Φ.Τ: ≤150% pred	kPa/L/sec (cm H <sub>2</sub> O /l/s)
~ σε συχνότητα 20Hz	R20	Εγγύς/Μεγάλοι αεραγωγοί		Φ.Τ: ≤150% pred	kPa/L/sec (cm H <sub>2</sub> O /l/s)
	R5-20	Περιφερικοί /Μικροί αεραγωγοί	Η διαφορά της R20 από την R5		kPa/L/sec (cm H <sub>2</sub> O /l/s)
Επαγωγική ή άεργος αντίσταση του αναπνευστικού (Reactance)	Xrs	Το φανταστικό (εκτός φάσης) συστατικό της Zrs, όπου πίεση και ροή έχουν διαφορά φάσης (out of phase)	Xrs = $\omega I_n - 1/\omega C_a$ (αδρανειακή – χωρητική συνιστώσα)		kPa/L/sec (cm H <sub>2</sub> O /l/s)
~ σε συχνότητα 5 Hz	X5	Εγγύς και περιφερικοί αεραγωγοί		>(-0,2) and <(0,2) kPa/L/sec	kPa/L/sec (cm H <sub>2</sub> O /l/s)
Συχνότητα Συντονισμού (Resonant Frequency)	Fres	Η συχνότητα στην οποία οι ελαστικές και αδρανειακές δυνάμεις αλληλοαναιρούνται	Xrs = 0 $\omega I_n = 1/\omega C_a$	ΦΤ: <20-25Hz	Hertz

Περιοχή AX (Reactance Area)	AX	Η περιοχή κάτω από την καμπύλη της άεργου αντίστασης μεταξύ της X5 και της Fres		Υψηλές τιμές = περιφερική απόφραξη αεραγωγών	kPa/L (cm H <sub>2</sub> O /l/s)
Συνάφεια (Coherence)	Co	Ποιότητα μετρήσεων - Δείκτης επαναληψιμότητας			
~ σε συχνότητα 5 Hz	Co5			Αποδεκτές τιμές: 0,7 - 0,9	
~ σε συχνότητα 20 Hz	Co20			Αποδεκτές τιμές: 0,9 - 1,0	
Συντελεστής Διακύμανσης	CoV	Μεταβλητότητα των μετρήσεων		≤15%	

**Πίνακας Π.Β.8.1:** Παρουσιάζονται οι βασικές παράμετροι που εξετάζονται στην ταλαντωσιμετρία, ο συμβολισμός, μια συνοπτική περιγραφή, ο μαθηματικός τύπος, οι μονάδες μέτρησης και το φυσιολογικό εύρος τιμών<sup>(79),(129),(146),(148)</sup>.

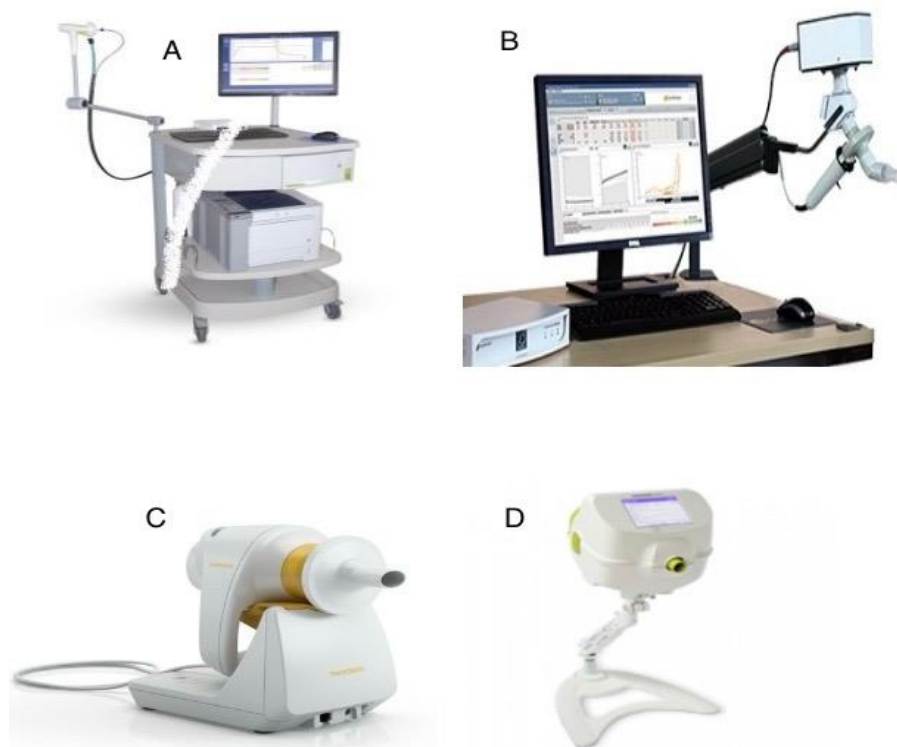
Η IOS παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αντίσταση και την ελαστικότητα των αεραγωγών, καθώς και για την κατανομή της ετερογένειας της απόφραξης των αεραγωγών. Με βάση τα όσα αναλύθηκαν παραπάνω, τα αποτελέσματα της εξέτασης μπορούν να ερμηνευθούν όπως περιγράφεται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας II.B.8.2).

<b>ΠΑΘΗΣΗ</b>	<b>R5</b>	<b>R20</b>	<b>R5-R20</b>	<b>X5</b>	<b>Ax</b>	<b>Fres</b>
Περιφερική απόφραξη	Αυξημένο	Φυσιολογικό	Αυξημένο	Πιο αρνητικό	Αυξημένο	Αυξημένο
Κεντρική απόφραξη	Αυξημένο	Αυξημένο	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό
Συνδυασμένη απόφραξη	Αυξημένο	Αυξημένο	Αυξημένο	Πιο αρνητικό	Αυξημένο	Αυξημένο
Περιοριστικές παθήσεις	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό /Αυξημένο	Πιο αρνητικό	Αυξημένο	Αυξημένο

**Πίνακας II.B.8.2:** Παρουσιάζεται η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ταλαντοσιμετρίας σε ορισμένες συνηθεις παθολογικές καταστάσεις<sup>(129),(146),(148)</sup>.

## Π.Β.9. ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Οι υπάρχουσες συσκευές εξαναγκασμένων ταλαντώσεων παρουσιάζονται παρακάτω (εικόνα Π.Β.9).



**Εικόνα Π.Β.9:** Συσκευές εξαναγκασμένων ταλαντώσεων διαθέσιμες στο εμπόριο.

**A:** Συσκευή *Quark i2m* της εταιρείας *Cosmed* (Ιταλία). Χρησιμοποιεί σήματα ψευδοτυχαίου θορύβου (κλασική τεχνική *FOT*).

(Διαθέσιμη στο <https://tripatria.co.id/product/quark-pft-pulmonary-function-test/>)

**B:** Συσκευή *IOS* της εταιρείας *Vyair Medical* (ΗΠΑ). Χρησιμοποιεί σήματα σταθερής συχνότητας από τα οποία μπορούν με μετασχηματισμό να υπολογιστούν και άλλες συχνότητες (κλασική τεχνική *IOS*).

(Διαθέσιμη στο <https://alphamedtech.hk/product/ios-impulse-spirometry/>)

**C:** Συσκευή TremoFlo της εταιρείας Thorasys (Καναδάς). Η μοναδική απόλυτα φορητή συσκευή. Μπορεί να χρησιμοποιεί τόσο την τεχνική IOS όσο και την FOT.  
(Διαθέσιμη στο <https://www.hospitalstore.com/oscillometry-device/>)

**D:** Συσκευή Resmon Pro της εταιρείας MGC Diagnostics (ΗΠΑ). Μπορεί να χρησιμοποιήσει τόσο την τεχνική IOS όσο και την FOT.  
(Διαθέσιμη στο <https://www.saneuro.co.za/products/84>)



## Π.Γ. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΑΛΜΙΚΗΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ

### Π.Γ.1. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η ταλαντωσιμετρία έχει τη δυνατότητα ξεχωριστής ανάλυσης των εισπνευστικών και εκπνευστικών  $Rrs$  και  $Xrs$ , προκειμένου να προσδιοριστούν οι ειδικές για τη νόσο μεταβολές της μηχανικής συμπεριφοράς των πνευμόνων κατά τον κύκλο αναπνοής. Σε αυτό το πλαίσιο, η εισπνευστική  $Rrs$  έχει αποδειχθεί ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης του διαμετρήματος των αεραγωγών, ενώ οι μεταβολές της  $Xrs$  μεταξύ εισπνοής και εκπνοής έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την ανάδειξη του περιορισμού στις εκπνευστικές ροές.

#### Άσθμα

Με την πάροδο των χρόνων, πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη χρησιμότητα της ταλαντωσιμετρίας στη διάγνωση και την παρακολούθηση παιδιών με άσθμα. Αυτοί οι ασθενείς είναι οι πιο μελετημένοι όσον αφορά την χρησιμότητα της IOS. **Η εφαρμογή της ταλαντωσιμετρίας στη διάγνωση και παρακολούθηση του άσθματος της παιδικής ηλικίας εξετάζεται λεπτομερώς στην επόμενη ενότητα (Π.Γ.2).**

#### Κυστική ίνωση

Τα δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή της IOS σε παιδιά με κυστική ίνωση είναι περιορισμένα. Παρόλο που η μέθοδος είναι ικανή να ανιχνεύει υποκλινικές μεταβολές της μηχανικής των πνευμόνων, τα μέχρι στιγμής στοιχεία είναι αντιφατικά<sup>(73)</sup>. *Ορισμένοι ερευνητές έχουν αναφέρει αυξημένη  $Rrs$  και μειωμένη  $Xrs$  (την τυπική δηλαδή μεταβολή σε απόφραξη μικρών αεραγωγών) σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με κυστική ίνωση, ενώ άλλοι δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτή τη σχέση. Επιπλέον, φαίνεται πως οι παράμετροι της IOS δεν μπορούν να προβλέψουν τις σχετιζόμενες με τη νόσο*

αναπνευστικές λοιμώξεις ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων της κυστικής ίνωσης σε βάθος χρόνου. Ωστόσο, η μέθοδος μπορεί να φανεί χρήσιμη για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (φαρμακευτική και φυσικοθεραπεία αναπνευστικού) κατά τις παροξύνσεις της νόσου <sup>(106)</sup>.

### **Χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας**

Τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η IOS είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την αξιολόγηση των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα σε παιδιά με ιστορικό προωρότητας και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ)<sup>(111)</sup>. Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας με ΒΠΔ παρουσιάζουν αυξημένες *Rrs* και μειωμένες *Xrs* σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, κατά τα πρότυπα της απόφραξης των αεραγωγών, ενώ το εύρος των μεταβολών της *Zrs* κατά τη νηπιακή ηλικία σχετίζεται με τη διάρκεια χορήγησης οξυγόνου κατά την πρώτη βρεφική ηλικία, δηλαδή με τη σοβαρότητα της ΒΠΔ<sup>(112)</sup>. Η ακριβής σημασία αυτών των ευρημάτων και η χρησιμότητα της μεθόδου στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση αυτών των παιδιών μένει να διευκρινιστούν.

Αρκετές ομάδες συνέκριναν την IOS και τη σπιρομέτρηση για την αξιολόγηση της πνευμονικής λειτουργίας κατά την παρακολούθηση σε πρόωρα γεννημένα παιδιά<sup>(113)</sup>. Η IOS αναφέρθηκε ότι είναι καλύτερα ανεκτή από τη σπιρομέτρηση και με υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας. Ένα μειονέκτημα της βελτιωμένης σκοπιμότητας της IOS είναι ότι οι συγκρίσεις μεταξύ των τεχνικών μπορεί να είναι αρνητικά επηρεασμένες από έναν ευρύτερο πληθυσμό μελέτης IOS, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με διανοητική αναπηρία που σχετίζεται με προωρότητα, σύνδρομα ή άλλες αιτίες. Καμία από τις περιγραφόμενες μελέτες δεν αναφέρει ως κριτήρια αποκλεισμού τη διανοητική αναπηρία ή τα συγγενή σύνδρομα <sup>(114),(115)</sup>.

### **Άλλα αναπνευστικά νοσήματα**

Η ταλαντωσιμετρία έχει χρησιμοποιηθεί σε πλήθος άλλων αναπνευστικών νοσημάτων στους ενήλικες, όπως η αποφρακτική άπνοια του ύπνου<sup>(107)</sup>, η απόφραξη κεντρικού αεραγωγού<sup>(108)</sup> και η διάμεση πνευμονοπάθεια<sup>(109)</sup>. Πολύ χαμηλές ή πολύ υψηλές

συχνότητες έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων διαφόρων πνευμονικών ιστών, αλλά η κλινική εφαρμογή τους παραμένει περιορισμένη λόγω των εξειδικευμένων απαιτήσεων σε εξοπλισμό και των περίπλοκων διαδικασιών μέτρησης<sup>(73)</sup>. Η τεχνική έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικό επίπεδο για τη διερεύνηση των μεταβολών της μηχανικής των πνευμόνων μετά από καρδιοθωρακικές επεμβάσεις και για την επίδραση των αναισθητικών φαρμάκων στον βρογχικό τόνο<sup>(110)</sup>.

**Η δυναμική αυτών των δυνατοτήτων της ταλαντωσιμετρίας στην παιδιατρική πράξη παραμένει ανεξερεύνητη.**

## Π.Γ.2. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

### Π.Γ.2.i. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΜΙΚΡΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι οι μικροί αεραγωγοί επηρεάζονται στα αρχικά στάδια της νόσου και αποτελούν κύριο σημείο περιορισμού της ροής αέρα, ακόμη και στο παιδικό άσθμα <sup>(118)</sup>.

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι η *δυσλειτουργία των περιφερικών αεραγωγών μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά με ύποπτο άσθμα πριν από την ανίχνευση οποιωνδήποτε ανωμαλιών με τα παραδοσιακά διαγνωστικά εργαλεία, όπως η σπιρομέτρηση, ιδίως στη μείωση του FEV1* <sup>(118)</sup>. Τα στοιχεία επίσης υποδηλώνουν ότι η *δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών μπορεί να προηγηθεί της εμφάνισης άσθματος σε παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα* <sup>(24)</sup>.

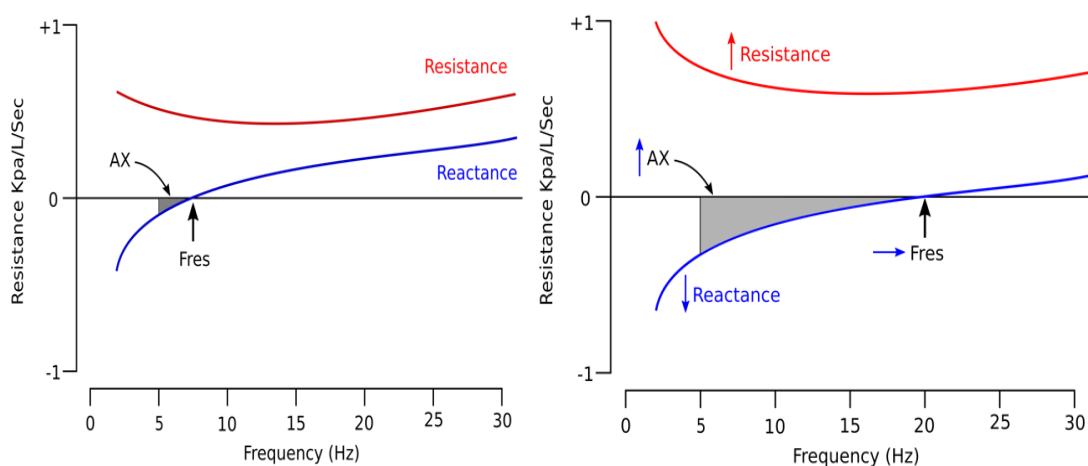
Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 117 Αμερικανούς μαθητές που παραπέμφθηκαν σε Παιδιατρική Κλινική Αλλεργιολογίας για υποψία άσθματος, έδειξε ότι η παράμετρος AX της IOS και η BDR που εξετάστηκε με την IOS μπορούσαν να κάνουν διαχωρισμό μεταξύ των ασθματικών και των μη ασθματικών παιδιών, ενώ ο σπειρομετρικός δείκτης FEV1 δεν μπορούσε <sup>(101)</sup>.

Μια άλλη μελέτη σε 2.600 παιδιά από τη Σουηδία βρήκε ότι όσοι είχαν παροδικό ή επίμονο άσθμα, είχαν χαμηλότερο FEV1 στην ηλικία των 16 ετών σε σύγκριση με τους συνομήλικούς τους που δεν ανέπτυξαν άσθμα <sup>(137)</sup>. Η *δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών όπως μετρήθηκε από τον δείκτη R5–R20, συνδέθηκε σημαντικά με το ενεργό επίμονο άσθμα στην εφηβεία αλλά όχι με το παροδικό άσθμα* <sup>(137)</sup>.

Σε μια διαχρονική μελέτη 64 μαθητών που είχαν νοσηλευτεί για βρογχιολίτιδα τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους, οι παράμετροι της IOS που μετρήθηκαν σε προσχολική ηλικία προέβλεψαν τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης στην πρώιμη εφηβεία, δείχνοντας σημαντική συσχέτιση, ιδίως μεταξύ της μείωσης του X5 και του FEV1 ή FVC, τόσο σε βασικές όσο και μετα-βρογχοδιαστολικές μετρήσεις <sup>(138)</sup>.

Επιπλέον μελέτη με 114 παιδιά ηλικίας 7-15 χρονών έδειξε ότι το *FEV1* και το *PEF* παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την εμπέδηση (*Z*) και την αντίσταση (*R*) στις συχνότητες 5, 10, 20 και 35 Hz, τόσο σε παιδιά με ατοπικό άσθμα όσο και σε ατοπικά παιδιά της ομάδας ελεγχου. Το *FVC* επίσης παρουσίασε συσχέτιση με την *Z* και την *R* στις συχνότητες 10, 20 και 35 Hz, τόσο σε παιδιά με ατοπικό άσθμα όσο και σε ατοπικά παιδιά της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα, το *FEF25–75%* δεν έδειξε συσχέτιση με τις αντιστάσεις<sup>(149)</sup>.

Τυπικά, η απόφραξη σε επίπεδο μικρών αεραγωγών χαρακτηρίζεται από αύξηση της *Rrs* και μείωση της *Xrs* ειδικά στις χαμηλές συχνότητες<sup>(52),(118)</sup>. (Εικόνα Π.Γ.2.i)



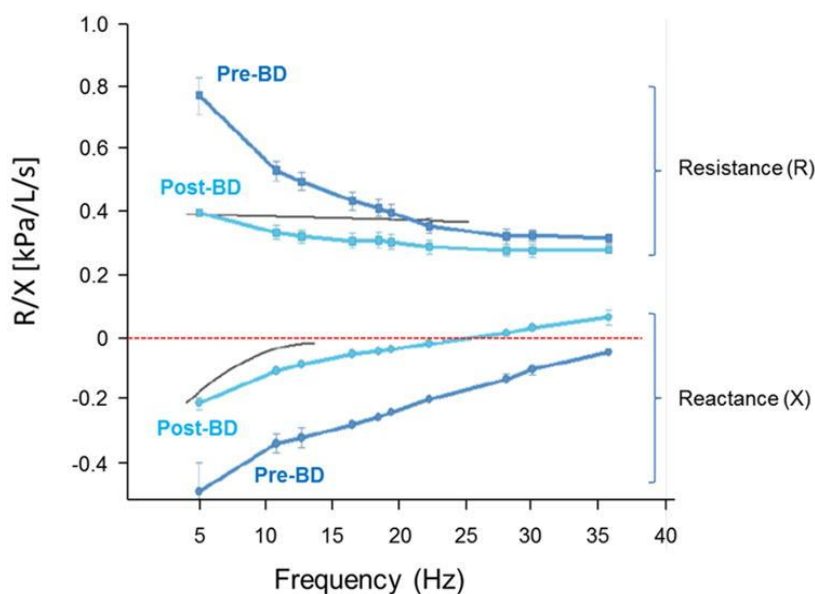
**Εικόνα Π.Γ.2.i:** Τυπική μεταβολή *Rrs* και *Xrs* στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz σε απόφραξη μικρών αεραγωγών. Δεξιά σημειώνονται: α) η αύξηση της *R5*, β) η αντίστοιχη μείωση της *X5*, γ) η αυξημένη εξάρτηση της *Rrs* από τη συχνότητα ταλάντωσης (η γραμμή των *Rrs* δεν είναι πια οριζόντια), δ) η μετακίνηση της *Fres* προς υψηλότερες συχνότητες και, ε) η αύξηση της περιοχής *Ax*.

(Διαθέσιμη στο <https://search.app/XmNc5xXrvaPpjf8U9>)

## Π.Γ.2.ii. ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η Βρογχοδιασταλτική Απόκριση (BDR) είναι μια τυπική μέτρηση της αναστρεψιμότητας των αεραγωγών που παραδοσιακά χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της παρουσίας άσθματος<sup>(83),(62),(101)</sup>. (Εικόνα Π.Γ.2.ii)

Έχει αναφερθεί ότι η BDR είναι χρήσιμη στον εντοπισμό του άσθματος των παιδιών με μη ελεγχόμενο άσθμα, της ανταπόκρισης στα εισπνεόμενα κορτικοειδή και μπορεί να αντανακλά την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών<sup>(70)</sup>. Επιπλέον, οι περιφερικοί αεραγωγοί περιέχουν υψηλή πυκνότητα β2 αδρενεργικών υποδοχέων και έτσι η IOS μπορεί να αναδείξει μεγαλύτερη επίδραση των β2 αγωνιστών από τη σπιρομέτρηση, η οποία μετρά κυρίως τους πιο κεντρικούς μεγάλους αεραγωγούς<sup>(84),(85)</sup>.



**Εικόνα Π.Γ.2.ii:** Βρογχική αναστρεψιμότητα: μεταβολές Rrs και Xrs στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz μετά από χορήγηση σαλβουταμόλης. Σημειώνονται: α) η μείωση της R5, β) η αντίστοιχη αύξηση της X5, γ) η μείωση της εξάρτησης της Rrs από τη συχνότητα ταλάντωσης (η γραμμή των Rrs γίνεται περισσότερο οριζόντια), δ) η μετακίνηση της Fres προς χαμηλότερες συχνότητες, ε) η ελάττωση της AX.

(Διαθέσιμη στο <https://europepmc.org/articles/PMC5486406/figure/F3/>)

Η πλειοψηφία των μελετών συμφωνεί ότι μείωση της  $Rrs > 35\%$  αντανακλά μια θετική απόκριση στη βρογχοδιαστολή. Ωστόσο, μικρότερες μεταβολές της  $Rrs$  έχουν επίσης συσχετιστεί με βρογχική αναστρεψιμότητα, ενώ ορισμένοι ερευνητές έχουν δείξει πως μεγάλες μεταβολές της  $Rrs$  μπορεί να υπάρχουν τόσο σε παιδιά με ελεγχόμενο άσθμα όσο και σε υγιείς μάρτυρες<sup>(92)</sup>.

Σε μία μελέτη των Skylogianni et al.<sup>(24)</sup> υπολογίστηκε πως η μείωση της αντίστασης ( $Rrs$ ) κατά 30% και η αύξηση της αέργου αντίστασης ( $Xrs$ ) κατά 50% μετά τη χορήγηση βρογχοδιαστολής, αποτελούν τα ανώτερα φυσιολογικά όρια της κατανομής και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως όρια βρογχικής αναστρεψιμότητας. Επιπλέον έδειξε ότι τα παιδιά σχολικής ηλικίας με διαλείπουσα αλλεργική ρινίτιδα, μπορεί να παρουσιάζουν υποκλινικές διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας οι οποίες εκφράζονται ως σημαντικές μεταβολές της πνευμονικής εμπέδησης μετά τη βρογχοδιαστολή. Αυτές οι διαταραχές είναι ενδεικτικές δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών και γίνονται ιδιαίτερα εμφανείς κατά την έξαρση της αλλεργικής ρινίτιδας η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως μια «φυσική δοκιμασία πρόκλησης». Στα μη ασθματικά παιδιά σχολικής ηλικίας που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, η ύπαρξη δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άσθματος<sup>(24)</sup>.

Σε μια διαχρονική μελέτη, η IOS μετρήθηκε σε 255 παιδιά από τη Φινλανδία με συμπτώματα παρόμοια με άσθμα σε ηλικία 4–7 ετών<sup>(139)</sup>. Εκτός από τις βασικές μετρήσεις IOS, πραγματοποιήθηκε δοκιμασία άσκησης και δοκιμασία βρογχοδιαστολής. Τα συμπτώματα άσθματος και η ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή για το άσθμα στην εφηβεία προβλέφθηκαν από έναν θετικό τροποποιημένο δείκτη πρόβλεψης άσθματος και την αλλοιωμένη πνευμονική λειτουργία σε προσχολική ηλικία. Ωστόσο, μόνο ένα σκορ  $R5 \geq 1,645$  τυπικών αποκλίσεων (SD) στη βασική γραμμή ήταν ικανό να προβλέψει την επιμονή της ανώμαλης πνευμονικής λειτουργίας στην εφηβεία. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η IOS είναι μια αντικειμενική διαγνωστική μέθοδος για το άσθμα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, η οποία μπορεί εύκολα να συνδυαστεί με κλινικούς δείκτες πρόβλεψης άσθματος<sup>(139)</sup>.

Η έρευνα επιβεβαιώνει ότι τόσο οι προ- όσο και οι μετά-βρογχοδιασταλτικές τιμές των δεικτών της IOS (R5, X5 και AX) είναι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες μελλοντικής απώλειας του ελέγχου του άσθματος από τις παραμέτρους της σπιρομέτρησης <sup>(139)</sup>.

### **II.Γ.2.iii. ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ**

Ο έλεγχος βρογχικής πρόκλησης με παράγοντες άμεσης (π.χ. μεταχολίνη ή ισταμίνη) ή έμμεσης δράσης (π.χ. μαννιτόλη) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό της παρουσίας υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών, η οποία είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του επίμονου άσθματος, ιδιαίτερα χρήσιμο όταν η διάγνωση του άσθματος είναι αμφίβολη, όπως σε περιπτώσεις ανεξήγητου βήχα ή έλλειψης εμφανούς ανταπόκρισης σε κλιμακούμενη θεραπεία <sup>(86),(87)</sup>.

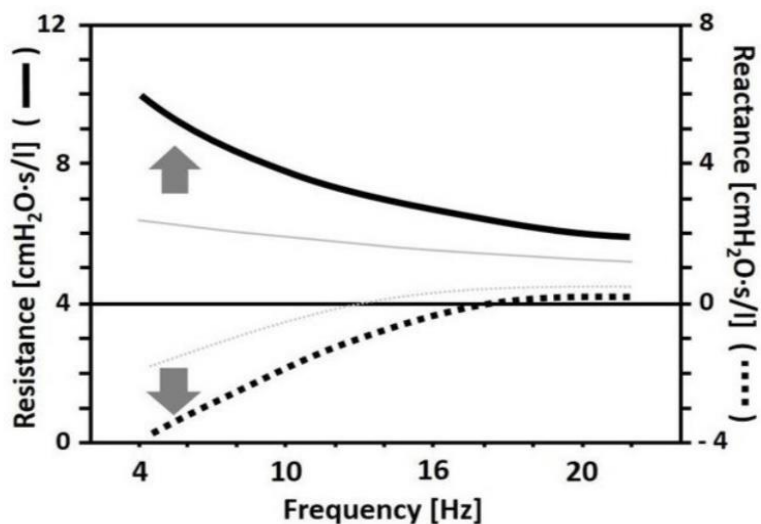
Μια τυπική απόκριση θα δείξει αύξηση στις τιμές των R5, R20 και Fres με μείωση στο X5. (Εικόνα II.Γ.2.iii) Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ αύξησης της Rrs και μείωσης της Xrs και των αντίστοιχων μεταβολών στους σπιρομετρικούς δείκτες μετά από πρόκληση, με κυριότερη των Bailly et al <sup>(88)</sup>. Σύμφωνα με αυτή μια μείωση 20% στο FEV1 συσχετίστηκε με 50% μείωση στο X5. Άλλες μελέτες έχουν αποδείξει πως η αλλαγή στην τιμή του R5-R20 μετά από πρόκληση με μεταχολίνη θα μπορούσε να προσδιορίσει έναν πληθυσμό πιο σοβαρών ασθματικών παιδιών<sup>(88)</sup>.

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι σε σχέση με τη σπιρομέτρηση, η εφαρμογή της IOS απαιτεί χαμηλότερες δόσεις παραγόντων βρογχικής πρόκλησης για να προκληθεί μετρήσιμη απόκριση<sup>(89)</sup>.

Σημαντικές μεταβολές στις Rrs και Xrs έχουν επίσης αναφερθεί μετά από δοκιμασία ελεύθερου τρεξίματος σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό <sup>(67),(90)</sup>. Η ίδια έρευνα των Johanson et al. έχει ακόμα αποδείξει ότι η IOS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την



αναγνώριση των παιδιών με άσθμα κατά τη διάρκεια της άσκησης τα οποία δεν παρουσιάζουν σημαντική μείωση του FEV1 κατά τη δοκιμασία πρόκλησης<sup>(90)</sup>.



**Εικόνα Π.Γ.2.iii:** Βρογχική υπεραντιδραστικότητα: μεταβολές  $Rrs$  και  $Xrs$  στο εύρος συχνοτήτων 4 - 24 Hz μετά από χορήγηση παράγοντα βρογχικής πρόκλησης. Σημειώνονται: α) η αύξηση της  $R5$ , β) η αντίστοιχη μείωση της  $X5$ , γ) η αύξηση της εξάρτησης της  $Rrs$  από τη συχνότητα ταλάντωσης (η γραμμή των  $Rrs$  γίνεται λιγότερο οριζόντια), δ) αύξηση της  $Fres$ , ε) η αύξηση της  $AX$ .

(Διαθέσιμη στο <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1526054215001190-gr2.jpg>)

## Π.Γ.2.iv. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Η παλμική ταλαντωσιμετρία μπορεί να είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης της θεραπευτικής απόκρισης στις εισπνεόμενες θεραπείες στο άσθμα. Αυτό υποστηρίζεται πως οφείλεται στην ικανότητά της να διαχωρίζει τη δυσλειτουργία τόσο των κεντρικών όσο και των περιφερικών αεραγωγών<sup>(92)</sup>.

Η αξιολόγηση της δυσλειτουργίας των περιφερικών αεραγωγών χρησιμοποιώντας την IOS μπορεί να είναι σημαντική όταν παρακολουθείται η ανταπόκριση στις θεραπείες άσθματος, με την IOS να χρησιμοποιεί την R5-R20 ως μετρήση έκβασης των περιφερικών αεραγωγών<sup>(23),(93)(123),(124)</sup>.

Οι περιφερικοί αεραγωγοί των ασθματικών παιδιών έχουν υψηλή πυκνότητα τόσο των β2 υποδοχέων όσο και των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών. Διάφορες μελέτες έχουν αξιολογήσει τον ρόλο των ICS (εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών) με ή χωρίς LABA (μακράς δράσης β2 αγωνιστές). Πρόσφατα δεδομένα που δημοσιεύθηκαν, συσχετίζουν το αυξημένο AX με θετική ανταπόκριση σε συνδυασμένη θεραπεία με β2-αγωνιστές μακράς δράσης έναντι της αύξησης της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, αν και η ακριβής αιτιολογία πίσω από τη συσχέτιση παραμένει ασαφής και απαιτείται περαιτέρω έρευνα<sup>(94)</sup>. Επιπλέον, η παραδοσιακή εισπνεόμενη θεραπεία για το άσθμα ενδέχεται να μην φτάνει επαρκώς στους μικρούς αεραγωγούς, οδηγώντας σε αναποτελεσματικότητα της θεραπείας με ICS σε μια υποομάδα ασθενών με ανθεκτικό άσθμα. Με διάμετρο μαζικής μέσης αεροδυναμικής από 1 μm έως 1,5 μm, οι "εξαιρετικά λεπτές" φόρμουλες ICS μπορούν να διεισδύσουν καλύτερα στους μικρούς αεραγωγούς από τα παραδοσιακά ICS. Παρατηρητικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση ICS με εξαιρετικά λεπτά σωματίδια μειώνει τις παροξύνσεις και βελτιώνει τον έλεγχο του άσθματος<sup>(122)</sup>.

## Π.Γ.2.ν. ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ

Ένας τομέας δυσκολίας στη διαχείριση του παιδιατρικού άσθματος είναι η πρόβλεψη απώλειας ελέγχου της νόσου. Μερικοί παιδιατρικοί ασθενείς μπορεί να δυσκολεύονται να εκφράσουν τα αναπνευστικά συμπτώματα, ενώ άλλοι μπορεί να δυσκολεύονται να αντιληφθούν μια αλλαγή στην αναπνευστική τους κατάσταση<sup>(96),(97)</sup>. Ο ανεπαρκής έλεγχος του άσθματος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μιας οξείας προσβολής, η οποία είναι επίσης εκδήλωση μη καλά ελεγχόμενου άσθματος<sup>(68)</sup>.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τον ρόλο της επίμονης φλεγμονής στους μικρούς αεραγωγούς ως σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στον κακό έλεγχο του άσθματος και στον αυξημένο κίνδυνο εξάρσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με άσθμα (25),(125),(126),(129).

Οι Galant et al.<sup>(129)</sup> έδειξαν ότι η δυσλειτουργία των περιφερικών αεραγωγών, όπως ανιχνεύεται από όλες τις παραμέτρους της IOS (ιδίως τη X5), συνδέεται σταθερά με τον κίνδυνο μη ελεγχόμενου άσθματος στα παιδιά, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με ICS σε βήμα 3 ή υψηλότερο, και σε διάφορες εθνικότητες.

Οι Shi et al.<sup>(98)</sup> έδειξαν ότι τα παιδιά σχολικής ηλικίας με ήπιο έως μέτριο ελεγχόμενο άσθμα που είχαν στοιχεία δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών, όπως μετρήθηκε με την IOS (AX, R5–R20), είχαν υψηλό κίνδυνο μη ελεγχόμενου άσθματος στην επίσκεψη παρακολούθησης 8-12 εβδομάδων.

Οι Zheng et al.<sup>(69)</sup> έδειξε πως τα παιδιά που είχαν επίμονο μη ελεγχόμενο άσθμα, στην παρακολούθηση παρουσίασαν σημαντικά επηρεασμένες παραμέτρους IOS [R5, R5–R20, AX και Zrs στα 5 Hz (Z5)] σε σύγκριση με εκείνα στην ομάδα με ελεγχόμενο άσθμα και εκείνα χωρίς άσθμα. Η τιμή AX αποδείχθηκε η πιο αξιόπιστη παράμετρος για την πρόβλεψη μελλοντικής απώλειας του ελέγχου του άσθματος.

Μια προοπτική μελέτη σε 75 παιδιά (4–7 ετών) με διαλείπον άσθμα, έδειξε ότι το IOS (R5) ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης μελλοντικών εξάρσεων άσθματος από τη σπιρομέτρηση (FEV1) και τη δοκιμασία μεθαχολίνης <sup>(133)</sup>.

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η μέτρηση της δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών μέσω του συνδυασμού των παραμέτρων της IOS με FeNO μπορεί επίσης να αυξήσει την ακρίβεια της αναγνώρισης του μη ελεγχόμενου άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς <sup>(127),(128)</sup>.

Επίσης μελέτες παρατήρησης έδειξαν πως στο άσθμα στο οποίο η σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική, η IOS μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση, εάν 1)  $R > 150\%$  (R είναι αντίσταση σε όλες τις συχνότητες) ή εάν 2)  $R5-R20 \geq 20\%$  ή εάν 3) Σημειωθεί μείωση του  $R > 20\%$  το οποίο υποδηλώνει σημαντική μετα-βρογχοδιασταλτική αναστρεψιμότητα ή εάν 4) Σημειωθεί αύξηση του R στις δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης <sup>(29),(99)</sup>.

Ωστόσο, ο συνδυασμός του IOS και της σπιρομέτρησης αυξάνει την προγνωστική ακρίβεια για τον κακό έλεγχο του άσθματος <sup>(25),(71),(131)</sup>.

## Π.Δ. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΜΕ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ

Σε αντίθεση με τη σπιρομέτρηση, η IOS δεν απαιτεί ιδιαίτερη συνεργασία από τον εξεταζόμενο ή περίπλοκους αναπνευστικούς χειρισμούς. Πρόκειται για μία εύκολη διαδικασία που είναι χρήσιμη σε παιδιά που δεν μπορούν να εκτελέσουν μέγιστες εκπνευστικές προσπάθειες λόγω ηλικίας ή σωματικών περιορισμών<sup>(80),(72)</sup>, όπως σε παιδιά μικρότερα των έξι ετών, ασθενείς με πρόσφατο χειρουργείο στο θώρακα-εγκέφαλο-οφθαλμούς-κουλιακή χώρα <sup>(101)</sup> ή με νευρομυϊκά νοσήματα, μειωμένη διάνοια <sup>(76)</sup> ή μηχανικό αερισμό.

Επιπλέον απαιτεί λιγότερο χρόνο για να ολοκληρωθεί σε σχέση με τη σπιρομέτρηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό μιας και η προσοχή των παιδιών διασπάται κατά κανόνα ευκολότερα απ' ότι των ενηλίκων. Κατά την τέλεσή της παράγονται λιγότερα σταγονίδια («αερόλυμα»), οπότε είναι προτιμητέα σε περιόδους πανδημιών και επιπρόσθετα δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη διενέργειά της <sup>(59)</sup>.

Όσον αφορά στην χρησιμότητά της στη διάγνωση και παρακολούθηση του άσθματος στα παιδιά, οι μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι στα αρχικά στάδια της νόσου επηρεάζονται οι περιφερικοί αεραγωγοί, επομένως η *δυσλειτουργία των περιφερικών αεραγωγών μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά με ύποπτο άσθμα πριν από την ανίχνευση οποιωνδήποτε ανωμαλιών με τα παραδοσιακά διαγνωστικά εργαλεία, όπως είναι η μείωση του FEV1 στη σπιρομέτρηση.* (Cottini et al. 2021) <sup>(118)</sup>.

Η πρώιμη ανίχνευση της δυσλειτουργίας των περιφερικών αεραγωγών μέσω μεταβρογχοδιαστολικών αλλαγών στις R5 και X5 παραμέτρους της IOS, είναι ο πιο αποτελεσματικός προγνωστικός δείκτης της εμφάνισης άσθματος κατά την επόμενη πενταετή παρακολούθηση των παιδιών, υπερτερώντας της σπιρομέτρησης και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως το οικογενειακό ιστορικό άσθματος και το προσωπικό ιστορικό ατοπίας (Skylogianni et al. 2018)<sup>(24)</sup>.

Επιπροσθέτως η πρώιμη ανίχνευση της δυσλειτουργίας των περιφερικών αεραγωγών, η οποία εκφράζεται ως σημαντική μεταβολή της πνευμονικής εμπέδησης μετά τη

βρογχοδιαστολή, στα μη ασθματικά παιδιά σχολικής ηλικίας που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, αποδείχθηκε σημαντικός προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση άσθματος (Skylogianni et al. 2016)<sup>(20)</sup>, υπερέχοντας της σπιρομέτρησης η οποία δεν έχει τη δυνατότητα μέτρησης των περιφερικών αεραγωγών.

Στη μελέτη των Marotta et al. 2003<sup>(144)</sup> επισημάνθηκε η δυνατότητα της ταλαντωσιμετρίας να διακρίνει καλύτερα από τη σπιρομέτρηση τα ασθματικά παιδιά ηλικίας 4 ετών από τα υγιή μέσω δοκιμασίας βρογχοδιαστολής. Την ίδια χρονιά οι Vink<sup>(145)</sup> και συνεργάτες έδειξαν πως μπορεί επίσης να αξιολογήσει τις αλλαγές που επέρχονται στο αναπνευστικό κατά τη δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με μεταχολίνη και μάλιστα εμφανίζει μέσω της παραμέτρου R5 δυνατότητα να ανιχνεύει μικρότερες μεταβολές στον FEV1(15% έναντι 20%) με μεγαλύτερη αξιοπιστία από την μέγιστη εκπνευστική ροή.

*Επιπλέον, η αξιολόγηση της δυσλειτουργίας των περιφερικών αεραγωγών χρησιμοποιώντας την IOS μπορεί να είναι σημαντική όταν παρακολουθείται η ανταπόκριση στις θεραπείες άσθματος. Οι περιφερικοί αεραγωγοί των ασθματικών παιδιών έχουν υψηλή πυκνότητα τόσο των β2 υποδοχέων όσο και των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών και έτσι η IOS μπορεί να αναδείξει μεγαλύτερη επίδραση της θεραπείας σε σχέση με τη σπιρομέτρηση, η οποία μετρά κυρίως τους πιο κεντρικούς μεγάλους αεραγωγούς (Calogero et al. 2013, Oostveen et al. 2013)<sup>(84),(85)</sup>.*

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση του ελέγχου του άσθματος και της σπιρομέτρησης για την καθοδήγηση της θεραπείας. Ωστόσο, συσσωρευμένα στοιχεία τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά δείχνουν ότι οι παράμετροι της σπιρομέτρησης, ειδικά το FEV1, έχουν ασθενή συσχέτιση με επικυρωμένα ερωτηματολόγια ελέγχου του άσθματος και τη σοβαρότητα της νόσου<sup>(118-121)</sup>.

Επιπροσθέτως, η ταλαντωσιμετρία απαιτεί χαμηλότερες δόσεις παραγόντων βρογχικής πρόκλησης σε σχέση με τη σπιρομέτρηση για να προκληθεί μετρήσιμη απόκριση (Schulze et al. 2012)<sup>(89)</sup>.

Εξίσου σημαντική είναι η υπεροχή της IOS και στην αναγνώριση των παιδιών με άσθμα στην άσκηση τα οποία δεν παρουσιάζουν σημαντική μείωση του FEV1 κατά τη δοκιμασία πρόκλησης (Johansson et al. 2013)<sup>(90)</sup>.

Όσον αφορά την πρόβλεψη απώλειας ελέγχου της νόσου, έχει αποδειχθεί πως όλες οι παράμετροι της IOS μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο μη ελεγχόμενου άσθματος στα παιδιά. Ορισμένες μελέτες ανέδειξαν την παράμετρο X5 ως την πιο αξιόπιστη (Galant et al. <sup>129</sup>), άλλες μελέτες την R5 (Schulze et al. 2016), ενώ οι Zheng et al. 2020<sup>(69)</sup> απέδειξαν πως η AX είναι η πιο αξιόπιστη παράμετρος για την πρόβλεψη απώλειας ελέγχου του άσθματος.

*Τόσο οι προ- όσο και οι μετά-βρογχοδιασταλτικές τιμές των δεικτών R5, X5 και AX της IOS είναι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες μελλοντικής απώλειας του ελέγχου του άσθματος από τις παραμέτρους της σπιρομέτρησης ( Lajunen et al. 2018) <sup>(139)</sup>.*

Σύμφωνα με τους Schulze et al. 2012<sup>(89)</sup>, η IOS (ειδικά μέσω αξιολόγησης της R5) έχει αξιολογηθεί ικανότητα πρόβλεψης επικείμενης επιδείνωσης των συμπτωμάτων σε αντίθεση με τη σπιρομέτρηση. Από την ίδια μελέτη<sup>(89)</sup> αλλά και από τη μελέτη των Kreetapirom et al. 2020<sup>(131)</sup> επίσης προκύπτει ότι η συναξιολόγηση IOS- σπιρομέτρησης δύναται να αυξήσει την προβλεπτική ικανότητα που εμφανίζει κάθε μία από αυτές όταν διενεργείται αυτόνομα.

## Π.Ε. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Παρόλο που η FOT εξαρτάται λιγότερο από την προσπάθεια του εξεταζόμενου, η μέθοδος απαιτεί ένα ορισμένο επίπεδο συνεργασίας. Ο νεκρός χώρος της συσκευής σε συνδυασμό με τις ταλαντώσεις μπορεί να προκαλέσουν δυσφορία (περιγράφεται σαν αίσθημα “πνιγμονής” από τους ασθενείς), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ακανόνιστη αναπνοή ή/και διαρροές γύρω από το επιστόμιο<sup>(66),(72)</sup>.

Η σταθερή υποστήριξη των παρειών και του εδάφους της στοματικής κοιλότητας μειώνει αλλά δεν εξαλείφει εντελώς το “σφάλμα του ανωτέρου αεραγωγού”.

Ένας επιπλέον περιορισμός είναι ότι οι τιμές αναφοράς για διαφορετικούς πληθυσμούς δεν είναι ακόμη διαθέσιμες, ενώ οι τιμές αναφοράς για την αναστρεψιμότητα των βρογχοδιασταλτικών πρέπει να επιβεβαιωθούν με περισσότερες μελέτες<sup>(140)</sup>. Επιπλέον σημαντικό μειονέκτημα είναι η δυσκολία στην κατανόηση κι ερμηνεία των αποτελεσμάτων της από μη εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό<sup>(65)</sup>.

Επίσης απαιτείται τυποποίηση των διαθέσιμων μηχανημάτων από διαφορετικούς κατασκευαστές<sup>(140)</sup> και τέλος το κόστος του εξοπλισμού είναι υψηλό.



## Π.ΣΤ. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την τυποποίηση των διαδικασιών μέτρησης και του τρόπου αναφοράς των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού των βέλτιστων τιμών λήψης αποφάσεων και της ανάπτυξης κανονιστικών δεδομένων.

Ενώ οι τρέχουσες τιμές αναφοράς για R5 και X5 φαίνονται κατάλληλες, απαιτούνται περαιτέρω αποδείξεις για τον καθορισμό τιμών αναφοράς για τα R5–R20 και το AX.

Διάφορες συσκευές IOS είναι τώρα διαθέσιμες, αλλά δεν υπάρχει απαραίτητα συμφωνία μεταξύ των συσκευών και η τελική αναφορά μπορεί να διαφέρει από συσκευή σε συσκευή, τόσο όσον αφορά την αναγνωσιμότητα, όσο και τις τιμές αναφοράς.

Επιπλέον, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τον προσδιορισμό του ακριβούς ρόλου της IOS στην παιδική ηλικία, την ενσωμάτωση της σε αλγόριθμους διάγνωσης και αντιμετώπισης και την πλήρη εφαρμογή των δυνατοτήτων της μεθόδου στην παιδιατρική κλινική πράξη.

### III. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παλμική ταλαντωσιμετρία αποτελεί εφικτή και απόλυτα αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα και της πνευμονικής λειτουργίας στην παιδική ηλικία. Είναι χρήσιμη σε παιδιά που δεν μπορούν να εκτελέσουν μέγιστες εκπνευστικές προσπάθειες λόγω ηλικίας ή σωματικών περιορισμών. Η τεχνική προσφέρει τη δυνατότητα εντοπισμού μιας δυσλειτουργίας κατά μήκος του τραχειοβρογχικού δέντρου, επιτυγχάνοντας την εκτίμηση της λειτουργίας τόσο των κεντρικών όσο και των περιφερικών αεραγωγών, θέση που αποτιμάται σε πολύ μικρό βαθμό από τη σπιρομέτρηση. Η μέθοδος έχει εφαρμοστεί επιτυχώς σε πλήθος αναπνευστικών διαταραχών, όπως το άσθμα, η κυστική ίνωση και η χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας, για την εκτίμηση της δυναμικής απόφραξης των αεραγωγών, της αναστρεψιμότητας στη βρογχοδιαστολή και της απαντητικότητας στις δοκιμασίες πρόκλησης. Μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην έγκαιρη διάγνωση του άσθματος, ανιχνεύοντας υποκλινικές μεταβολές στη μηχανική των μικρών αεραγωγών και να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των παιδιών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη άσθματος, ενώ παράλληλα να συμβάλλει στην παρακολούθηση του ελέγχου και την πρόβλεψη των εξάρσεων του άσθματος. Τα δεδομένα που λαμβάνονται από την IOS είναι συμπληρωματικά και όχι ταυτόσημα με αυτά από τη σπιρομέτρηση, προσφέροντας μια εναλλακτική και αξιόπιστη μέθοδο αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας στα παιδιά και ενδεχομένως στο μέλλον να συμπεριλαμβάνονται από κοινού στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του άσθματος. Αν και πλέον οι συσκευές IOS είναι σε μεγαλύτερο βαθμό διαθέσιμες στο εμπόριο, το κόστος τους παραμένει υψηλό και αποκλείει πρακτικά την τέλεσή της εκτός των εξειδικευμένων κέντρων. Η έλλειψη παγιωμένων τιμών αναφοράς, επίσης αποθαρρύνουν τη διάδοση της χρήσης της στην κλινική πράξη. Η διενέργεια μεγάλου μεγέθους κλινικών μελετών θα φανεί χρήσιμη για τη διάδοση της χρήσης της και ενδεχομένως για την ακριβή αποτίμηση της αξίας της στην κλινική παιδιατρική Πνευμονολογία. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι πρόκειται για ιδιαίτερα αξιόλογη δοκιμασία εκτίμησης της πνευμονικής λειτουργίας που θα συνεχίσει να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα στο μέλλον.

## IV. CONCLUSION

Pulse oscillometry is a feasible and completely reliable method for assessing the mechanical properties of the lung and pulmonary function in childhood. It is useful for children who cannot perform maximal expiratory efforts due to age or physical limitations. The technique offers the ability to detect dysfunction along the tracheobronchial tree, achieving an assessment of the function of both central and peripheral airways, a position that is minimally evaluated by spirometry. The method has been successfully applied to a multitude of respiratory disorders, such as asthma, cystic fibrosis, and chronic lung disease of prematurity, for the assessment of airway obstruction dynamics, reversibility in bronchodilation, and responsiveness to challenge tests. It can play a significant role in the early diagnosis of asthma by detecting subclinical changes in the mechanics of small airways and help identify children at high risk for developing asthma, while also contributing to the monitoring of control and prediction of asthma exacerbations. The data obtained from IOS are complementary and not identical to those from spirometry, offering an alternative and reliable method of assessing respiratory function in children and potentially in the future to be included together in the guidelines for asthma management. Although IOS devices are now more widely available commercially, their cost remains high, practically excluding their use outside specialized centers. The lack of established reference values also discourages the widespread use of the method in clinical practice. Conducting large-scale clinical studies will be useful for promoting its use and potentially for accurately evaluating its value in clinical pediatric pulmonology. However, the current data indicate that it is a particularly valuable test for assessing lung function that will continue to engage the scientific community in the future.

## V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. Διαθέσιμο στον ιστότοπο <http://ginasthma.org/gina-reports/>.
2. Moeller, Alexander, et al. "Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation." *European Respiratory Review* 24.136 (2015): 204-215.
3. Aaron CP. Listening in the quiet zone: Will evaluation of small airways pay off? *Lancet Respir Med.* 2019;7:368–9.
4. Tarasidis GS, Wilson KF. Diagnosis of asthma: clinical assessment. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5: S23–S26.
5. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, et al. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4:1111–1122.
6. Been J V., Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2014;11: e1001596.
7. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *J Pediatr.* 2016; 171:38-42. e4.
8. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020; 42:75–93.
9. Cai L, Li X, Qiu L, et al. Age at Menarche and Asthma Onset among US Girls and Women: Findings from NHANES, 2001-2018. *Ann Epidemiol.* 2023.
10. Noutsios G, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly.* 2014.
11. Holst GJ, Pedersen CB, Thygesen M, et al. Air pollution and family related determinants of asthma onset and persistent wheezing in children: nationwide case-control study. *BMJ.* 2020; m2791.
12. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020; 42:5–15.

13. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, et al. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015; 7:1017–1032.
14. Hudon Thibeault A-A, Laprise C. Cell-Specific DNA Methylation Signatures in Asthma. *Genes (Basel)*. 2019; 10:932.
15. Gunawardhana LP, Gibson PG, Simpson JL, et al. Characteristic DNA methylation profiles in peripheral blood monocytes are associated with inflammatory phenotypes of asthma. *Epigenetics*. 2014; 9:1302–1316.
16. Handa H, Huang J, Murgu SD, Mineshita M, Kurimoto N, Colt HG, Miyazawa T. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry before and after interventional bronchoscopy. *Respir Care* 2014;59(2):231-240.
17. Aarli BB, Calverley PM, Jensen RL, Eagan TM, Bakke PS, Hardie JA. Variability of within-breath reactance in COPD patients and its association with dyspnoea. *Eur Respir J* 2015;45(3):625-634.
18. Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK, et al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014; 6:27–32
19. Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim Y, Cho HJ, Yang SI, et al. A rhinitis phenotype associated with increased development of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117:21–28.113
20. Skylogianni E, Douros K, Anthracopoulos MB, Fouzas S. The Forced Oscillation Technique in Paediatric Respiratory Practice. *Paediatr Respir Rev*. 2016; 18:46-51.100
21. Lesnick et al. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest* 2014;146(3):841-847.
22. Kattan M, Bacharier LB, O'Connor GT, Cohen R, Sorkness RL, Morgan W, Gergen PJ, Jaffee KF, Visness CM, Wood RA, Bloomberg GR, Doyle S, Burton R, Gern JE. Spirometry and Impulse Oscillometry in Preschool Children: Acceptability and Relationship to Maternal Smoking in Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1596-1603.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.028. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29449165; PMCID: PMC6089669.
23. Rabinovitch N, Mauger DT, Reisdorph N, Covar R, Malka J, Lemanske RF, Jr., Morgan WJ, Guilbert TW, Zeiger RS, Bacharier LB, Szeffler SJ. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):350-356.

24. Skylogianni E, Triga M, Douros K, Bolis K, Priftis KN, Fouzas S, Anthracopoulos MB. Small-airway dysfunction precedes the development of asthma in children with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018; 46(4):313-321.
25. Domínguez-Martín C, Cano A, Díez-Monge N; investigadoras SADICA. Clinical performance of spirometry and respiratory oscillometry for prediction of severe exacerbations in schoolchildren with asthma. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023 Jun;98(6):427-435. doi: 10.1016/j.anpede.2023.05.003. Epub 2023 May 26. PMID: 37246048.
26. Di Cara G, Carelli A, Latini A, Panfili E, Bizzarri I, Ciprandi G, et al. Severity of allergic rhinitis and asthma development in children. *World Allergy Organ J*. 2015; 8:13.
27. Martinez, F. D., et al. (2018). Early-Life Predictors of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
28. American Thoracic Society. (2020). Guidelines for Asthma Management.
29. Robinson, P. D., et al. (2014). The Role of Oscillometry in the Management of Pediatric Asthma.
30. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV1 (PURE): an international, community-based cohort study. *Lancet Glob Health*. 2019;7: e613–e623.
31. McGeachie MJ. Childhood asthma is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17:104–109.
32. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11:57–65.
33. Hicke-Roberts A, Åberg N, Wennergren G, et al. Allergic rhinoconjunctivitis continued to increase in Swedish children up to 2007, but asthma and eczema levelled off from 1991. *Acta Paediatr*. 2017; 106:75–80.
34. Ntzounas A, Giannakopoulos I, Lampropoulos P, et al. Changing trends in the prevalence of childhood asthma over 40 years in Greece. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56:3242–3249.
35. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15:28.

36. Fu L, Freishtat RJ, Gordish-Dressman H, et al. Natural Progression of Childhood Asthma Symptoms and Strong Influence of Sex and Puberty. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11:939–944.
37. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *The Lancet*. 2017; 390:935–945.
38. World Health Organisation. European Health Information Gateway. SDR(0-14), Asthma, per 100 000 - European Health Information Gateway [Internet]. 2018. Available from: [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfamdb\\_126-sdr-0-14-asthma-per-100-000/](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfamdb_126-sdr-0-14-asthma-per-100-000/).
39. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. 2020; 36:118–127.
40. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009; 461:747–753.[22] Yang I V., Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140:14–23.
41. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 24:245–249.
42. Holoch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet*. 2015; 16:71–84.
43. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5: S2–S6.
44. Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, et al. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract*. 2018; 4:1.
45. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014; 44:842–850.
46. Papadopoulos NG, Miligkos M, Xepapadaki P. A Current Perspective of Allergic Asthma: From Mechanisms to Management. In: Traidl-Hoffmann C, Zuberbier T, Werfel T, editors. *Allergic Diseases – From Basic Mechanisms to Comprehensive Management and Prevention Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer; 2021. p. 69–93.

47. Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15:57–65.
48. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018; 31:44–55.
49. Bush A, Pavord ID. The Lancet Asthma Commission: treating children in primary care. *Prescriber*. 2018; 29:28–32.
50. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Front Pediatr*. 2019;7.
51. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, et al. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7.
52. Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7:402–416.
53. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *The Lancet*. 2018; 391:783–800.
54. Patadia MO, Murrill LL, Corey J. Asthma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014; 47:23–32.
55. Morris MJ. Asthma Clinical Presentation [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-clinical>.
56. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* [Internet]. [cited 2023 Aug 28]; 26:948–968. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264058/>.
57. NHLBI N. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines [Internet],2021. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/asthma-management-guidelines-2020-updates>.
58. Shirai T, Kurosawa H. Clinical Application of the Forced Oscillation Technique. *Internal Medicine*. 2016; 55:559–566.
59. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González G, Miguel-Reyes JL, et al. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*. 2019; 78:124–134.
60. Κωνσταντίνου ΓΝ. Τυποποίηση και συσχέτιση αναπνευστικών λειτουργικών δοκιμασιών και φλεγμονής στα παιδιά με βρογχικό άσθμα [Internet]. [Αθήνα]: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ; 2014 [cited 2023 Aug 28]. Available from: <http://hdl.handle.net/10442/hedi/41987>.
61. Dandurand RJ, Lavoie J-P, Lands LC, et al. Comparison of oscillometry devices using active mechanical test loads. *ERJ Open Res*. 2019; 5:00160–02019.



62. Friedman NL, McDonough JM, Zhang X, Hysinger EB, Adams KM, Allen JL. Bronchodilator responsiveness assessed by forced oscillometry and multiple breath washout techniques in preschool children. *Pediatr Investig*. 2018 Jul 16;2(2):83-89. doi: 10.1002/ped4.12034. PMID: 32851238; PMCID: PMC7331324
63. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016; 33:410.
64. Hu Y, Zheng S, Chen Z, Yu D, Lai T, Chen Y, Liao W. Validity of fractional exhaled nitric oxide and small airway lung function measured by IOS in the diagnosis of cough variant asthma in preschool children with chronic cough. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023 Sep 9;19(1):83. doi: 10.1186/s13223-023-00835-x. PMID: 37689703; PMCID: PMC10493011.
65. Avila N, Nazeran H, Gordillo N, et al. Computer-aided classification of small airways dysfunction using impulse oscillometric features: a children-focused review. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*. 2020; 65:121
66. Batmaz SB, Kuyucu S, Arikoglu T, et al. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *Journal of Asthma*. 2016; 53:179– 186.
67. Burman J, Malmberg LP, Remes S, et al. Impulse oscillometry and free-running tests for diagnosing asthma and monitoring lung function in young children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021; 127:326–333.
68. Schulze J, Biedebach S, Christmann M, et al. Impulse Oscillometry as a Predictor of Asthma Exacerbations in Young Children. *Respiration*. 2016; 91:107–114.
69. Zheng S, Hu Y, Chen Z, et al. Predicting asthma exacerbation by impulse oscillometry evaluation of small airway function and fractional exhaled nitric oxide in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55:1601–1607.
70. SC; SYAS. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children [Internet]. *The Journal of allergy and clinical immunology*. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23146376/>.
71. Peláez G, Giubergia V, Lucero B, Aguerre V, Castaños C, Figueroa JM. Childhood severe asthma: relationship among asthma control scores, FeNO, spirometry and impulse oscillometry. *BMC Pulm Med*. 2024 Jun 6;24(1):270. doi: 10.1186/s12890-024-03058-x. PMID: 38844887; PMCID: PMC11155145.

72. Gallucci, Marcella, et al. "Use of symptoms scores, spirometry, and other pulmonary function testing for asthma monitoring." *Frontiers in pediatrics* 7 (2019): 54.
73. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014 10.3402/ecrj. v1.25898.
74. Birguil, et al. "The forced oscillation technique in paediatric respiratory practice." *Paediatric respiratory reviews* (2016): 46-52.
75. Desai, Unnati, and Jyotsna M. Joshi. "Impulse oscillometry." *Advances in respiratory medicine* 87.4 (2019): 235-238.
76. Bickel, Scott, et al. "Impulse oscillometry: interpretation and practical applications." *Chest* 146.3 (2014): 841-847.
77. Frei, Jennifer, et al. "Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age." *Chest* 128.3 (2005): 1266-1273.
78. Galant, Stanley P., et al. "The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 118.6 (2017): 664-671.
79. Francine M. Ducharme, Imane Jroundi, Guillaume Jean, Guillaume Lavoie Boutin, Christiane Lawson, Benjamin Vinet *ERJ Open Research* 2019 5: 00138-2018; DOI: 10.1183/23120541.00138-2018 "Interdevice agreement in respiratory resistance values by oscillometry in asthmatic children"
80. Jabbal, Sunny, et al. "Utility of impulse oscillometry in patients with moderate to severe persistent asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138.2 (2016): 601-603.
81. Knihtilä, Hanna, et al. "Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children." *Pediatric pulmonology* 50.12 (2015): 1205-1213.
82. Batmaz, Sehra Birgul, et al. "Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry." *Journal of Asthma* 53.2 (2016): 179-186.
83. Shin, Youn Ho, et al. "Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma." *Canadian Respiratory Journal* 19 (2012): 273-277.
84. Calogero, Claudia, et al. "Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2–13 years." *Pediatric pulmonology* 48.7 (2013): 707-715.

85. Oostveen, Ellie, et al. "Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response." *European respiratory journal* 42.6 (2013): 1513-1523.
86. Jee, Hye Mi, et al. "Useful parameters of bronchial hyperresponsiveness measured with an impulse oscillation technique in preschool children." *Journal of Asthma* 47.3 (2010): 227-232.
87. Short, Philip M., et al. "Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of airway hyperresponsiveness in mild-to-moderate adult asthma." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 115.1 (2015): 17-20.
88. Bailly, Carole, Dominique Crenesse, and Marc Albertini. "Evaluation of impulse oscillometry during bronchial challenge testing in children." *Pediatric pulmonology* 46.12 (2011): 1209-1214.
89. Schulze, Johannes, et al. "Methacholine challenge in young children as evaluated by spirometry and impulse oscillometry." *Respiratory medicine* 106.5 (2012): 627-634.
90. Johansson, Henrik, et al. "Forced oscillation technique (FOT) in relation to exercise-induced dyspnea without FEV1-fall-Results from ANDAS-study." (2013).
91. Henrik, et al. "Forced oscillation technique (FOT) in relation to exercise-induced dyspnea without FEV1-fall-Results from ANDAS-study." (2014).
92. Galant, Stanley P., et al. "The bronchodilator response as a predictor of inhaled corticosteroid responsiveness in asthmatic children with normal baseline spirometry." *Pediatric pulmonology* 49.12 (2014): 1162-1169.
93. Hozawa, Soichiro, Michikazu Terada, and Maki Hozawa. "Comparison of the effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment on airway inflammation and small airway impairment in patients who need to step-up from inhaled corticosteroid monotherapy." *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 27.2 (2014): 190-196.
94. Hozawa, Soichiro, et al. "Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy." *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 37 (2016): 15-23.
95. Pisi, Roberta, et al. "Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values." *Allergy & Asthma Proceedings*. Vol. 34. No. 1. 2013.

96. Ling, Yaoyao, et al. "The predictive value of impulse oscillometry for asthma exacerbations in childhood: A systematic review and meta-analyses." *Pediatric Pulmonology* 56.7 (2021): 1850-1856.
97. Schulze, Johannes, et al. "Impulse oscillometry as a predictor of asthma exacerbations in young children." *Respiration* 91.2 (2016): 107-114.
98. Shi, Yixin, et al. "Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children." *Journal of allergy and clinical immunology* 131.3 (2013): 718-723.
99. Manoharan, Arvind, et al. "Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control." *European Respiratory Journal* 44.5 (2014): 1353-1355.
100. Papadopoulos NG, Miligkos M, Xepapadaki P. a Current Perspective of Allergic Asthma: From Mechanisms to Management. In: Traidl-Hoffmann C, Zuberbier T, Werfel T, editors. *Allergic Diseases – From Basic Mechanisms to Comprehensive Management and Prevention Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer; 2021. p. 69–93.
101. Komarow, Hirsh D., et al. "A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry." *Pediatric pulmonology* 47.1 (2014): 18-26.
102. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official american thoracic society and european respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e70–88.
103. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60:2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
104. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J*. 2013;22:221–229. doi: 10.4104/pcrj.2013.00042.
105. Smith CJ, Spaeder MC, Sorkness RL, Teague WG. Disparate diagnostic accuracy of lung function tests as predictors of poor asthma control in children. *J Asthma*. 2020 Mar;57(3):327-334. doi: 10.1080/02770903.2019.1566471. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30663912; PMCID: PMC6642863.
106. Kerby GS, Rosenfeld M, Ren CL, Mayer OH, Brumback L, Castile R, Hart MA, Hiatt P, Kloster M, Johnson R, Jones P, Davis SD. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol* 2012;47(6):597-605.

107. Liu H, Ni W, Zhao J, Xiong S, Xu Y, Zhang Z. The diagnosis value and its implication of impulse oscillometry in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Tongji Med Univ* 2000;20(4):280-282.
108. Handa H, Huang J, Murgu SD, Mineshita M, Kurimoto N, Colt HG, Miyazawa T. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry before and after interventional bronchoscopy. *Respir Care* 2014;59(2):231-240.
109. Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, Nakamura I, Nakagawa M, Miyamoto S, Onari Y, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Murai H, Kohno N. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir Med* 2013;107(6):875-882.
110. von Ungern-Sternberg BS, Petak F, Hantos Z, Habre W. Changes in functional residual capacity and lung mechanics during surgical repair of congenital heart diseases: effects of preoperative pulmonary hemodynamics. *Anesthesiology* 2009;110(6):1348-1355.
111. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C, Castile RG, Davis SD, Fuchs S, Gappa M, Gustaffson PM, Hall GL, Jones MH, Kirkby JC, Kraemer R, Lombardi E, Lum S, Mayer OH, Merkus P, Nielsen KG, Oliver C, Oostveen E, Ranganathan S, Ren CL, Robinson PD, Seddon PC, Sly PD, Sockrider MM, Sonnappa S, Stocks J, Subbarao P, Tepper RS, Vilozni D, American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Working Group on I, Preschool Lung Function T. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(2):S1-S11.
112. Udomittipong K, Sly PD, Patterson HJ, Gangell CL, Stick SM, Hall GL. Forced oscillations in the clinical setting in young children with neonatal lung disease. *Eur Respir J* 2008;31(6):1292-1299.
113. Gunawardana S, Harris C, Greenough A. Use of impulse oscillometry to assess lung function in prematurely born children and young people: Comparisons with spirometry. *Paediatr Respir Rev.* 2023 Mar;45:52-57. doi: 10.1016/j.prrv.2022.07.003. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36270894.
114. Thunqvist, P., Tufvesson, E., Bjermer, L., Winberg, A., Fellman, V., Domellöf, M., ... & Hallberg, J. (2018). Lung function after extremely preterm birth—a population-based cohort study (EXPRESS). *Pediatric pulmonology*, 53(1), 64-72.

115. Um-Bergström, P., Hallberg, J., Thunqvist, P., Berggren-Broström, E., Anderson, M., Adenfelt, G., ... & Melén, E. (2017). Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC pulmonary medicine*, 17, 1-8.
116. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Mar;106(3):191-9. doi: 10.1016/j.anai.2010.11.011. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21354020; PMCID: PMC3401927.
117. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest*. 2005;128:355–362.
118. Cottini M, Lombardi C, Berti A, Comberiati P. Small-airway dysfunction in paediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21:128–34.
119. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Marvel J, Barrett YC, Fuhlbrigge AL. Association between pulmonary function and asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2319–25.
120. Spahn JD, Cherniack R, Paull K, Gelfand EW. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:784–6.
121. Comberiati P, Spahn JD, Paull K, Faino A, Cherniack R, Covar RA. Lung mechanical properties distinguish children with asthma with normal and diminished lung function. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50:453–62.
122. Comberiati P, McCormack K, Malka-Rais J, Spahn JD. Proportion of severe asthma patients eligible for mepolizumab therapy by age and age of onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7: 2689–96.e2.
123. van Aalderen WM, Grigg J, Guilbert TW, Roche N, Israel E, Martin RJ, et al. Small-particle inhaled corticosteroid as first-line or step-up controller therapy in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:721–31.e16.
124. de Gouveia Belinelo P, Nielsen A, Goddard B, Platt L, Da Silva Sena CR, Robinson PD, et al. Clinical and lung function outcomes in a cohort of children with severe asthma. *BMC Pulm Med*. 2020;20:66.
125. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. Clinical characterization and predictors of IOS-defined small- airway dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:997–1004.e2.

126. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiati P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy*. 2021;19:7.
127. Zeng J, Chen Z, Hu Y, Hu Q, Zhong S, Liao W. Asthma control in preschool children with small airway function as measured by IOS and fractional exhaled nitric oxide. *Respir Med*. 2018;145:8–13.
128. Lin LM, Chang YJ, Yang KD, Lin CH, Chien JW, Kao JK, et al. Small airway dysfunction measured by impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide is associated with asthma control in children. *Front Pediatr*. 2022;10:877681.
129. Galant SP, Fregeau W, Pabelonio N, Morphey T, Tirakitsoontorn P. Standardized IOS reference values define peripheral airway impairment-associated uncontrolled asthma risk across ethnicity in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2698–706.
130. Ling Y, Si M, Niu Y, Han Y, Xu Y. The predictive value of impulse oscillometry for asthma exacerbations in childhood: a systematic review and meta-analyses. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:1850–6.
131. Kreetapirom P, Kiewngam P, Jotikasthira W, Kamchaisatian W, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. Forced oscillation technique as a predictor for loss of control in asthmatic children. *Asia Pac Allergy*. 2020;10:e3.
132. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:671–8.
133. Schulze J, Biedebach S, Christmann M, Herrmann E, Voss S, Zielen S. Impulse oscillometry as a predictor of asthma exacerbations in young children. *Respiration*. 2016;91:107–14.
134. Tirakitsoontorn P, Crookes M, Fregeau W, Pabelonio N, Morphey T, Shin HW, et al. Recognition of the peripheral airway impairment phenotype in children with well-controlled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:692–8.
135. Hallberg J, Ballardini N, Almqvist C, Westman M, van Hage M, Lilja G, et al. Impact of IgE sensitization and rhinitis on inflammatory biomarkers and lung function in adolescents with and without asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:74–80.
136. Abdo M, Pedersen F, Kirsten AM, Veith V, Biller H, Trinkmann F, et al.; ALLIANCE study group. Longitudinal impact of sputum inflammatory phenotypes

- on small airway dysfunction and disease outcomes in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:1545–53.e2.
137. Hallberg J, Thunqvist P, Schultz ES, Kull I, Bottai M, Merritt AS, et al. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age—the BAMSE cohort. *Allergy.* 2015;70:667–73. Erratum in: *Allergy.* 2016;71:1228–9.
  138. Lauhkonen E, Riikonen R, Törmänen S, Koponen P, Nuolivirta K, Helminen M, et al. Impulse oscillometry at preschool age is a strong predictor of lung function by flow-volume spirometry in adolescence. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53:552–8.
  139. Lajunen K, Kalliola S, Kotaniemi-Syrjänen A, Sarna S, Malmberg LP, Pelkonen AS, et al. Abnormal lung function at preschool age asthma in adolescence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:520–6.
  140. Uchida A, Ito S, Suki B, et al. Influence of cheek support on respiratory impedance measured by forced oscillation technique. *Springerplus.* 2013;2:342.
  141. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:61–67
  142. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *New England Journal of Medicine.* 2003;349:1414–1422.
  143. Liu AH. Biomarkers and childhood asthma: improving control today and tomorrow. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:249–254.
  144. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, et al. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003;112:317–322.
  145. Vink GR, Arets HGM, van der Laag J, et al. Impulse oscillometry: A measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:214–219.
  146. Laura Gochicoa-Rangel, Luis Torre-Bouscoulet, David Martínez-Briseño, Luis Rodríguez-Moreno, Gabriela Cantú-González and Mario H Varga *Respiratory Care* January 2015, 60 (1) 119-127; DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.03374>
  147. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007 Aug. Section 2, Definition, Pathophysiology and Pathogenesis of Asthma, and Natural History of Asthma. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7223/>



148. de Oliveira Jorge, P. P., de Lima, J. H. P., e Silva, D. C., Medeiros, D., Solé, D., & Wandalsen, G. F. (2019). Impulse oscillometry in the assessment of children's lung function. *Allergologia et Immunopathologia*, 47(3), 295-302.
149. Song, T. W., Kim, K. W., Kim, E. S., Kim, K. E., & Sohn, M. H. (2008). Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma. *Acta Paediatrica*, 97(1), 51-54.