

Az Obstruktív Alvási Apnoe Szindróma gyermekkori vonatkozásai

Doktori értekezés

Dr. Benedek Pálma Edina

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



- Konzulens: Prof. Dr. Katona Gábor
címbetes egyetemi tanár PhD
- Hivatalos bírálók: Dr. Novák Márta egyetemi docens PhD
Dr. Móricz Péter osztályvezető főorvos PhD
- Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Szabó László tanszékvezető
főiskolai tanár PhD
- Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szirmai Ágnes egyetemi docens PhD
Dr. Bella Zsolt egyetemi adjunktus PhD

Budapest
2014

Tartalomjegyzék

Az Obstruktív Alvási Apnoe Szindróma gyermekkori vonatkozásai.....	1
1. Rövidítések Jegyzéke	5
2. Bevezetés	6
3. Irodalmi áttekintés	8
3.1. A fiziológiás alvás	8
3.2. Az alvás szabályozása	9
3.2.1. Homeosztatisz szabályozás	9
3.2.2. Cirkadián szabályozás	9
3.2.3. Ultradián szabályozás	10
3.3. Az alvásreguláció fejlődése	10
3.4. Alapvető életfunkciók változása alvás alatt.....	11
3.4.1. Agyi véráramlás változása alvás alatt.....	11
3.4.2. Testhőmérséklet változása alvás alatt.....	11
3.4.3. A keringés változása alvás alatt.....	12
3.4.4. A légzés változása alvás alatt	12
3.4.5. Hormonális változások alvás alatt	13
3.5. Az alvás ontogenezise	13
3.6. Az alvászavarok nemzetközi osztályozása	15
3.7. A gyermekkori alvásfüggő légzészavarok.....	17
3.8. Az OSAS patofiziológiája	19
3.9. Obezitás	23
3.10. Az OSAS tünetei	23
3.11. Az OSAS kivizsgálása.....	25
3.12. Az OSAS kezelése.....	30
3.13. Az OSAS szövődményei	32
4. Célkitűzések	33
4.1. Céлом volt annak vizsgálata, hogy a kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázata megváltozik-e obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben.....	33

4.2.	Céлом volt az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthetők a posztoperatív respiratórikus komplikációk.....	34
4.3.	Céлом volt az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak.	34
4.4.	Céлом volt a gyermekkorban fennálló alvászavar különböző emlékezeti rendszerek működésére gyakorolt hatásának feltérképezése.	35
5.	Beteganyag, Módszerek	36
5.1.	A kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázatának vizsgálata obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben	36
5.2.	Az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthetők a posztoperatív respiratórikus komplikációk	40
5.3.	Az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak. .	42
5.4.	A gyermekkorban fennálló alvászavar hatásának feltérképezése különböző emlékezeti rendszerek működésére.	43
5.5.	Statisztikai módszereink	46
6.	Eredmények	47
6.1.	A kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázatának vizsgálata obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben	47
6.2.	Az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthetők a posztoperatív respiratórikus komplikációk	49
6.3.	Az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak ..	53
6.4.	A gyermekkorban fennálló alvászavar különböző emlékezeti rendszerek működésére gyakorolt hatásának feltérképezése.....	55

7. Megbeszélés	60
7.1 A kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázatának vizsgálata obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben	60
7.2. Az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthetők a posztoperatív respiratórikus komplikációk	62
7.3. Az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak ..	67
7.4 A gyermekkorban fennálló alvászavar különböző emlékezeti rendszerek működésére gyakorolt hatásának feltérképezése	69
8. Következtetések.....	72
9. Összefoglalás	73
10. Summary.....	74
11. Irodalomjegyzék	75
12. Publikációk listája	84
12.1. A témához kapcsolódó cikkek listája	84
12.2. A témához nem kapcsolódó cikkek listája	84
13. Köszönetnyilvánítás	86

1. Rövidítések Jegyzéke

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACTH	andrenokortikotróp hormon
ADH	antidiuretikus hormon
AHI	apnoe hipopnoe index
ASRT	alternating serial reaction time
BiPAP	bilevel positive airway pressure
BMI	body mass index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	continous positive airway pressure
EEG	electroenkefalogram
EMG	elektromiogram
EOG	elektrookulogram
GERD	gastro-oesophageal reflux disease
ICS-2	International Classification of Sleep Disorders Second Edition
IL	interleukin
NREM	non rapid eye movement
OSAS	obstructive sleep apnea syndrome
PC	principal component
PSG	poliszomnográfia
REM	rapid eye movement
RME	rapid maxillary expansion
ROC	receiver operating characteristic
SDB	sleep related disorders of breathing
SDSC	sleep disturbance scale for children
SIDS	sudden infant death syndrome
soREM	sleep onset REM
SWA	slow wave activity
UARS	upper airway resistance syndrome
VOC	volatile organic compounds
VOTE	velum-oropharynx-tonge base-epiglottis

2. Bevezetés

Az alvásmedicina az orvostudomány egy fiatal ága, és ezen belül is különleges helyet foglal el a gyermekekkel foglalkozó terület. Az ehhez a szakterülethez tartozó kórállapotokat egy fiziológiás folyamat, az alvás kapcsolja egységes rendszerré. Ugyanakkor ebből az „egy-pontos-kapcsolódás” tulajdonságból következik az is, hogy a betegek vizsgálata és gyógyítása során teljesen eltérő etiológiájú, patomechanizmusú betegségekkel találkozunk. Ezekkel a kórképekkel korábban természetesen már foglalkoztak más területek (neurológia, pulmonológia, pszichiátria, fül-orr-gégészet) képviselői, de az alvásmedicina megjelenésével lehetett keretbe foglalni és adekvát terápiát kidolgozni rájuk. Sajnos a diszciplína fiatalságából nem csak a fejlődés hihetetlen dinamikája fakad, de ismertségének viszonylag alacsony volta is, ez pedig az egészségügyi rendszerben feleslegesen bolyongó betegek csoportját generálja.

A gyermekek életük felét alvással töltik. Az ő alvászavaruk rövid időn belül az egész család alvászavarát is jelenti. Már nem csak a gyermek kialvatlan, de általában az egyik szülő is, akinek rosszkedvűségét fokozza, hogy mielőtt eljutottak az alvásszakértőhöz, már hónapok óta járnak orvostól orvosig, bármiféle eredmény nélkül. Az alvás egy olyan állapot, melyre az intenzív fejlődési szakban lévő gyermeki szervezetnek nagy szüksége van. Ennek az állapotnak a feltöredezettsége (fragmentáltsága) és a fellépő hipoxiás epizódok következtében a szellemi és testi fejlődés zavart szenved. Olyan szomatikus tünetek alakulhatnak ki, melyek egy alvászavarokhoz nem értő orvos számára teljesen elfedhetik a panaszok valós forrását.

Mint fül-orr-gégésznek, az alvásfüggő légzésvizsgálatok keltették fel először az érdeklődésemet. A horkoló, éjszakai légzéskimaradással küzdő betegek ellátása során szembesültem azzal a problémával, hogy a légzéskimaradások megléte nem korrelál a mandulák nagyságával. A Heim Pál Gyermekkorházban Prof. Dr. Czinner Antal vezetésével működő hirtelen csecsemőhalál (SIDS) központ munkájához csatlakozva kezdtem el foglalkozni a horkoló gyermekekkel. Prof. Dr. Katona Gábor biztatására és segítségével kezdtük el osztályunkon a polyszomnográfias vizsgálatokat. Ebből a kezdeményezésből az elmúlt évtized során az említett két szaktekintély folyamatos támogatásával egy teljes spektrumú gyermek alváslabor jött létre. Az eltelt évek alatt

tevékenységünk felölelte a gyermekkori alvászavarok teljes palettáját, a kórképek diagnosztikájában és terápiájában pedig sikeres együttműködés alakult ki a társszakmák (neurológia, endokrinológia, pszichiátria, aneszteziológia) képviselőivel.

Bár a felnőtt alvásmedicinában jelentős előrelépések történtek (képzés, licensz vizsga kidolgozása), a gyermekek kezelésében még mindig „gyermekbetegségekkel” küzdünk. (speciális képzés és továbbképzés hiánya) Ezen problémák megoldására első lépésként 2006-ban mannheimi és heidelbergi tanulmányúton vettem részt. Az ott megszerzett ismeretek tették lehetővé azt a szakmai fejlődést, melynek eredményeként ma már biztonsággal határozzuk meg pld. egy fejlődési rendellenességgel született gyermek légsín terápiás paramétereit. Az Európai Gyermekalvás Társaság tagjaként lehetőségem nyílt konzultálni olyan világhírű szaktekintélyekkel, mint Peter Koltai és Christian Guilleminault professzorok (Stanford Univ., USA) vagy Oliviero Bruni professzor (Sapienza Univ., Róma).

Munkám fókuszában az alvásfüggő légzészavarok (SDB) csoportjába tartozó obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) áll. Bár a patofiziológiai hátteret egyre jobban megismerjük, kialakulása körül mégis sok még a tisztázatlan kérdés. A gyermekkorra jellemző, a felnőttekétől eltérő élettani és kórélettani tulajdonságok speciális kivizsgálási és kezelési metódusokat igényelnek. Jelenleg Magyarországon kevés a megfelelő diagnosztikai és terápiás potenciállal rendelkező gyermek alváslabor. Mivel leggyakoribb oki terápia a műtéti megoldás, így a kezelési terv felállításánál figyelemmel kell lenni az esetleges műtéti szövődményekre.

Ennek megfelelően a bemutatandó kutatások egymáshoz kapcsolódva, logikai sorrendben követnek végig egy képzeletbeli beteg utat, kezdve az OSAS invazív és non-invazív kivizsgálásától, a kórkép súlyos formájában szenvedő beteg posztoperatív monitorizálásán át a rendszeres hipoxiás epizódok memóriára gyakorolt hatásáig.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. A fiziológias alvás

Életünk egyharmadát töltjük alvással. Az alvás és ébrenlét két egymást kiegészítő, segítő állapot, melynek során olyan biológiai és pszichológiai változások zajlanak, melyek folyamatosan egymást kiegészítik. Az alvás egy aktív folyamat, ami ha zavart szenved, az ébrenlét is károsodik.

Két eltérő állapotot foglal magába, mely jól elkülönül egymástól. Az egyik a lassú hullámú NREM alvás, a másik a paroxizmálisan jelentkező gyors szemmozgásokkal jellemezhető REM alvás.

A NREM alvásnak négy stádiumát különböztetjük meg az EEG, EOG és EMG kép alapján.

NREM I. stádium az alvás bevezetése, ami a szendergés állapotának felel meg. Ennek során az ébrenlétre jellemző α hullámok eltűnnek, helyüket felváltja az alacsony amplitúdójú theta tevékenység. Ezt a szendergést külső ingerek viszonylag könnyen meg tudják szakítani.

NREM II. stádiumban az alvás mélyül, külső inger már nehezebben szakítja meg, ezt nevezhetjük az első valódi alvásfázisnak. Ez az alvásfázis teszi ki az alvási ciklus legnagyobb részét, alvásunk kb. 50%-át. EEG képre jellemző az alvási orsó és a K komplexumok megjelenése. Az agyi tevékenység tovább lassul, a hullámok amplitúdója pedig növekszik. Ez a fázis tulajdonképpen egy átmeneti fázis a mély alvás felé.

A NREM III. stádium már a mély alvás első stádiuma. A lassú delta hullámok megjelenése jellemzi, melyek az alvás 20-50%-t teszik ki.

A NREM IV. stádiumban az alvás tovább mélyül, a delta hullámok aránya meghaladja az 50%-t.

A REM alvásra alapvetően a delta aktivitás jellemző, alacsony amplitúdójú kevert frekvenciájú háttértevékenységgel. Az izomtónus jelentős csökkenése valamint az epizodikus sorozatokban megjelenő gyors szemmozgások jellemzik ezt az alvásstádiumot. Ez az álom stádiuma.

Az alvás szerkezetében az egyes stádiumok jellegzetesen egymás után következnek. Fiziológiás esetben az alvás NREM fázisban kezdődik, ami folyamatosan mélyül.

REM fázis általában kb. 80 perc múlva jelentkezik először. Ez a ciklus kb. 90 perces, egy éjszakai alvás során 4-6 alkalommal ismétlődik.

Fiatal felnőtt korban az alvásfázisok aránya egy éjszakai alvás során a következő: 5% éber állapot, NREM I. stádium 2-5%-ban, II. stádium 45-55%-ban, III. stádium 3-8%-ban IV. stádium 10-15%-ban, REM alvás 20-25%-ban fordul elő. Átlagosan a felnőtt ember alvásigénye 8,3 óra, a normális alváslátencia (az elalváshoz szükséges idő) 10 perc. A nappali „szunyókálás” a mi éghajlatunkon és társadalmunkban, a gyermekkorban és időskorban van jelen. (Köves 2008)

3.2. Az alvás szabályozása

Az alvás kialakulásában több, egymást kölcsönösen segítő szabályozó mechanizmus vesz részt. A szabályozásnak van homeosztatis, cirkadián és ultradián komponense.

3.2.1. Homeosztatis szabályozás

Az alvásszabályozás homeosztatis komponensének anatómiai lokalizációja nem ismert, azonban azt tudjuk, hogy ébrenlét alatt növekszik az alvaskészlet, az alváshiány.

Az alvást jelentősen befolyásolja, hogy előzetesen mennyi időt és milyen intenzíven töltünk ébren, vagyis az ébren töltök órák számának, intenzitásának növekedése befolyásolja (növeli) az utána következő alvásfolyamat mélységét. Vagyis alvásmegvonás után kompenzatorikus alvásnövekedés jön létre. Az alvásban exponenciálisan növekszik a mély NREM alvás mennyisége, a delta aktivitás.

3.2.2. Cirkadián szabályozás

Az álmoság általában egy 24 óra folyamán ciklikusan tör ránk. Az alváslátencia (az elalváshoz szükséges idő) hosszúsága a nap folyamán nem egyformán oszlik meg. Ez a cirkadián szabályozás független az előző ébren töltött időtől, valamint az előző alvás mennyiségétől és minőségétől. A cirkadián szabályozás már az egysejtűekben is létező szabályozási rendszer, mely képessé teszi az élőlényt a világosság-sötétség ciklusának

előre vetítésére. Emlősökben ez a szabályozó, időzítő rendszer, a cirkadián pacemaker, a nucleus suprachiasmaticusban található a hypothalamus területén. Ezen magcsoport a retinával való összeköttetés segítségével szerez információt a külső fényviszonyokról. Az információkat továbbítja a corpus pineale felé, ami a melatonin hormont termeli. A melatonin kiválasztását a sötétség, a nyugalom serkenti, a fény, ébresztő ingerek, a szimpatikus aktivitás fokozódása csökkentik. Ez a hormon konszolidálja az alvást, interferál az alvás-ébrenlét ritmusokkal és támogatja a reprodukciós folyamatokat. (Köves, 2008). A nucleus suprachiasmaticuson kívül a szervezetben máshol is találhatóak olyan sejtek, sejtcsoportok, amik cirkadián ritmust mutatnak, mint pl. a nyelöcsőben, tüdőben, lépben, hasnyálmirigyben, bőrben, thymusban. (Zanello, 2000). Emberben a pacemaker periodicitása 24,2 óra, és a külső, zeitgeber-nek nevezett tényezők állítják be a ciklust 24 órára. Kronotípusunkat is ez a belső óra határozza meg. Már gyermekkorban kialakul, hogy korán kelő „fülemüle” típusú, vagy későn fekvő „bagoly” típusú lesz az egyén.

3.2.3. Ultradián szabályozás

Az ultradián szabályozás gyakorlatilag az alvás szerkezetének változását jelenti, vagyis a NREM-REM stádiumok egymásba való átalakulását. Éjszaka felnőtteknél 90 perces ciklusokkal találkozhatunk, melyek nappal háttérbe szorulnak, bár az ultradián szabályozás jellemző ciklikus változása a szívritmusban, a gyomor kontrakció ritmusában, valamint a nappali álmoság periodikus megjelenésében is megfigyelhető. (Köves 2008)

3.3. Az alvásreguláció fejlődése

A cirkadián ritmus már intrauterin létező szabályozó mechanizmus, a maternális melatonin szekréció befolyásolja. (Sheldon, 2005) A perinatális időszakban tovább fejlődnek az anatómiai szabályozó struktúrák (a nucleus suprachiasmaticus, corpus pineale, és ezen struktúrák kapcsolatai a retinával) így egymást követően alakul ki a melatonin szekréció ritmusa, a hőmérséklet valamint az alvás-ébrenlét szabályozása. Ebben az életkorban még kevésbé fontos külső inger a fény, fontosabbak a szociális tényezők, a táplálék. A cirkadián szabályozás a 6. hónapra teljesen kifejlődik. Újszülött

és csecsemő kor után a környezeti hatásoknak egyre nagyobb szerepe lesz a szabályozási mechanizmus beállításában. A homeosztatisz szabályozás 2-3 hónapon kezdődik el és teljes kifejlődése az első életév végére tehető, tehát csecsemők az ébrenlétet nem kompenzálják mélyebb vagy hosszabb alvással.

3.4. Alapvető életfunkciók változása alvás alatt

Az alvás alatt végbemenő fiziológiai változások kutatása, egyáltalán annak felismerése, hogy alvás alatt változások történnek a szervezetben 1963 óta ismert. (Kleitman, 1963) Ezeknek a változásoknak az ismerete segít a betegségek patofiziológiájának megértésében, az egészség megőrzésében, a terápia megválasztásában bizonyos betegségek esetén. (pl. hipertónia, asztma bronchiale, arterioszklerózis, diabetes mellitus). A következőkben a legfontosabb élettani változásokat sorolom fel.

3.4.1. Agyi véráramlás változása alvás alatt

Általánosságban elmondható, hogy alvás alatt cerebrális vazodilatáció következik be. Az alvás NREM stádiumában az agyi véráramlás csökken, míg REM fázisban a NREM-ben mért érték 30-50%-val emelkedik. REM alvásban az agy metabolikus aktivitása is megnő, valamint emelkedést találtak az intrakraniális nyomásban is.

3.4.2. Testhőmérséklet változása alvás alatt

A maghőmérséklet is cirkadián ritmicitást mutat. Az éjszaka elején szintje csökkenni kezd, mélypontját pedig kora reggel éri el. Bár estétől reggelig szintje csökken, a REM fázisok alkalmával a maghőmérséklet körülbelül 0,2 °C-kal nő. NREM stádiumban a testhőmérséklet viszonylag stabil, szemben a REM fázissal, ahol a környezeti hőmérséklet változása a testhőmérséklet változását is eredményezi. Az izzadás illetve a didergés, melyek a hőmérséklet szabályozásában nagy szerepet játszanak, szintén különböző képen vannak jelen a két alvásfázisban. NREM-ben az éber állapothoz hasonlóan vannak jelen, míg REM-ben hiányoznak, vagyis ebben a fázisban a termoreguláció nem elég stabil, ezért változhat a testhőmérséklet a környezet hőmérsékletének függvényében. Ennek egyik lehetséges magyarázat a REM fázisra jellemző izom atónia. (Sheldon, 2005)

3.4.3. A keringés változása alvás alatt

NREM alvásban a szívfrekvencia, a vérnyomás csökken, ami a reggeli órák felé mind kifejezettebbé válik. REM alvás során is alacsonyabb értékeket láthatunk, mint ébrenlét során, viszont ilyenkor fázisos kiugrásokkal, szívfrekvencia emelkedéssel találkozhatunk. A REM fázis során a szemmozgásokkal szinkron rövid ideig tartó tachikardia jelentkezik, melyet bradikardia követ, és csak ezután áll vissza a frekvencia a kiindulási értékre. A vérnyomás NREM stádiumban enyhe csökkenést mutat az éber állapothoz képest, ez a csökkenés REM stádiumban még nagyobb, bár vérnyomás kiugrásokat a szívfrekvencia emelkedéshez hasonlóan láthatunk.

A „cardiac output” is csökken, ez mindkét alvófázisra jellemző, azonban REM fázisban ez a csökkenés kifejezettebb.

3.4.4. A légzés változása alvás alatt

Alvás során megszűnik a légzés kérgi szabályozása, helyét az őszibb agytörzsi szabályozás veszi át, melynek afferens ingerületei a perifériás (glomus caroticum: paCO_2 , paO_2) és agytörzsi kemoreceptorokból származnak. (paCO_2 , pH).

A paCO_2 iránti érzékenység különbözik alvás és ébrenlét között. A ventilációs készletés éber állapotban a legérzékenyebb, majd az alvás kezdetén a felszínes NREM állapotban ez az érzékenység akár 50%-kal is csökkenhet, viszonylag stabil a mély alvás idején és szintén nagy különbség van az érzékenységben NREM és REM átmenet során. A csontos orrüreg valamint a porcok, szintén merev falú gége és a trachea között a szájgarat egy rugalmas falú csőként jelenik meg, melynek nyitva tartását az izmok végzik.

NREM alvásban csökken a nyelvcsont feletti izmok tónusa, az interkosztális izmok aktivitása növekszik, inspiratórikus túlsúly alakul ki. Bernoulli törvénye alapján a beáramló levegő szívóereje szűkíti a garat szájüregi részét, amit normál esetben az agytörzsi inspiratórikus reflex szabályoz. A garat nyálkahártyájában lévő szívóerőt érzékelő receptorok ingerére e reflex efferens szarát képező garattágító izmok megfeszülnek. A garatfal megfeszülését segíti elő belégzéskor az epiglottis kaudális

irányba történő mozgása is, ami patológiás esetben ennek ellenkezőjéhez, elzáródáshoz vezethet.

NREM alvásban a légzés amplitúdója, frekvenciája szabályos, a percenkénti légzés volumene csökken az éber állapothoz képest. REM fázisban a légzés szabálytalan lesz, amplitúdójában és frekvenciájában egyaránt. Ilyenkor a légzés rekeszközpontúvá válik. Ez a szabálytalan, rekeszközpontú légzés, valamint az ugyanerre a fázisra jellemző, csökkent ventilációs készlet kedvez a patológiás légzési események kialakulásának. (Köves 2008)

3.4.5. Hormonális változások alvás alatt

Az alvás a hormonális rendszerekkel is szoros kapcsolatban van. A hormonok három alaptípusát különböztethetjük meg az alváshoz való viszonyuk tükrében. Az egyik típus vérszintjének változása az alvásfolyamathoz kötött. Ilyen pl. a szomatotrop hormon. Ez a hormon az éjszaka első felében az első mély alvás stádiumban szekretálódik, elérve az ébren mért hormonszint 8-10-szeresét. Ha a mélyalvás elmarad, a hormon szekréciója is zavart szenved. (Ez az egyik magyarázata az alvásfüggő légzéscsökkentésben szenvedő gyermekek esetén jelen lévő növekedésben való elmaradásnak). Az inzulin rezisztencia is alvásfüggően változik. Az alvás első felében csökken, majd az éjszaka második részében emelkedik. A hormonok másik csoportja a cirkadián szabályozáshoz kötődik. Ezen hormonok szintje az éjszakai alvás során fokozatosan emelkedik. Ilyen az andrenokortikotrop hormon (ACTH), kortizol, adrenalin. A harmadik csoportban keveredik az első két szabályozási rendszer, az alvásfüggő és a cirkadián szabályozás. Ide tartozik a prolaktin, antidiuretikus hormon (ADH), renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer. Ezen hormonok az alvásfázisokkal oszcillálva szabadulnak fel, jellemzően a REM fázisra eső csúcsokkal. Összességében elmondható, hogy az éjszaka első felében a trofotrop anyagcseréhez kapcsolódó, míg a második felében az ergotrop anyagcseréhez kapcsolódó hormonok szabadulnak fel. (Köves, 2008)

3.5. Az alvás ontogenezise

Újszülött korban az alvás még nem különíthető el a felnőtt korban fentebb említett stádiumokra. Ebben az életkorban csendes, aktív stádiumok, valamint egy bizonytalan,

nem meghatározható, köztes stádium is létezik. Az aktív stádium a REM alvásnak felel meg, ami a magzati élet 32. hetében jelenik meg. A magzati korban az alvás és ébrenlét a 30-36. hétig nem különül el egymástól. Az újszülött 16-18 órát alszik egy nap. Ez az idő egy éves korra 12 órára rövidül, majd 10 éves korra 10 óra az átlagos alvásidő. A felnőttkorra jellemző átlagos 8 óra alvást pubertáskorra éri el a gyermek.

A fejlődés során az alvási periódusok is változnak. Születéskor 6-9 periódusra bomlik a napi 16-18 órás alvás, ami fokozatosan csökken 3 periódusra az első két életév során. Ekkorra alakul ki az éjszakai és nappali periódusok elkülönülése is. 4 éves korra két ciklus alakul ki, egy rövid délutáni alvás és egy hosszabb éjszakai alvás.

Születéskor az alvás több mint 50%-át a REM alvásnak megfelelő aktív alvás teszi ki, ami 3 éves korra csökken le a felnőtthez közelítő kb. 20%-os arányra. Az újszülött kori csendes alvás a későbbi NREM alvás megfelelője, azzal a különbséggel, hogy ebben az életkorban az EEG-n jellemző a nyugodt periódusokban jelentkező kitörések, az epizodikus alvási aktivitás, vagy tracé alternant. (Halász, 1982) Ez a mintázat az első hónapokban fokozatosan eltűnik, és felváltja a felnőttkorra jellemző alvási orsók megjelenése. Az aktív alvásban jellemző az alacsony feszültségű kevert lassú és gyors aktivitás, amiben a felnőtthez képest sokkal több a lassú komponens. Csecsemőkorban az alvásperiódusok változása sokkal gyakrabban fordul elő, mint a későbbi életszakaszokban. A REM periódusok száma és hossza a pubertás kor után csökken le a felnőttkorban észlelhető 4-5 / éj számra. Újszülött korban az alvási ciklus általában aktív alvással kezdődik, ebben az életkorban a soREM (sleep onset REM, vagyis a REM fázissal induló alvás) normálisnak tekinthető, szemben a felnőttkorral, ahol a REM alvással kezdődő ciklus patológiásnak tekintendő. (Narkolepsiára diagnosztikus). Az alvásmintázat tehát körülbelül 1 éves korra éri el a teljes fejlettségét, ekkorra kialakul az ébrenlétre jellemző alfa aktivitás (3-4 hónaposan), a delta aktivitás (10 hónapos korra alakul ki teljesen és fokozatosan csökken), az alvási orsók és K komplexumok (4 hónapos korban). (Sheldon 2005)

3.6. **Az alvászavarok nemzetközi osztályozása**

Az alvás-ébredés zavarainak felosztása az International Classification of Sleep Disorders Second Edition (ICSD-2) alapján történik. (Thorpy, 2012) Az osztályozás 8 kategóriát különít el:

- I. Inszomniák
- II. Alvásfüggő légzésvizsgálatok
- III. Hiperszomniák
- IV. A cirkadián ritmus alvászavarai
- V. Paraszomniák
- VI. Alvásfüggő mozgásvizsgálatok
- VII. Izolált tünetek, normál variánsok és nem meghatározott tünetek
- VIII. Más alvásbetegségek

Ez a felosztás alapvetően a felnőtt alvászavarokra vonatkozik, a gyermekkori alvászavarok tekintetében hiányos információkat tartalmaz. Továbbra is nagy segítség a gyermekkori alvászavarokkal foglalkozó szakembereknek a Bruni és munkatársai által 1996-ban kidolgozott Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). (Bruni, 1996) Ez a következő kategóriákat különböztette el:

- I. Elalvási és átalvási betegségek
- II. Alvásfüggő légzésvizsgálatok
- III. Az arousal (mikroébredés) zavarai
- IV. Az alvás és ébredés átmenetének zavarai
- V. Kóros aluszékonysággal járó kórképek
- VI. Alvási hiperhidrosis (izzadás)

Ezen kategóriákba olyan alvászavarok is besorolhatóak, melyek felnőttkorban nincsenek jelen. Ugyanezen kategóriákat megtartva, leginkább tüneteket ír le Spruyt és munkacsoportja: (Spruyt, 2004)

- I. Elalvási és átalvási betegségek
 - a. Vonakodva való lefekvés
 - b. Elalvási nehézség
 - c. Elalvási szorongás
 - d. Éjszakai felébredés
 - e. Elalvási nehézség felébredés után
 - f. Inszomnia

- II. Alvásfüggő légzésszavarok
 - a. Légzési problémák
 - b. Alvási apnoe
 - c. Hangos horkolás
 - d. Horkantás és zihálás
 - e. Ziháló, sípoló mellkas

- III. Az arousal (mikroébredés) zavarai
 - a. Alvajárás
 - b. Rémálmok
 - c. Éjszakai felriadások (sleep terrors)
 - d. Éjfél utáni felébredés, sírás és szorongás
 - e. Éjfél előtti felriadás, sírás és szorongás

- IV. Az alvás és ébrenlét átmenetének zavarai
 - a. Elalváskor kialakuló izomgörcsök (hypnic jerks)
 - b. Alvásfüggő ritmikus mozgászavarok
 - c. Hipnagóg hallucinációk
 - d. Alvás közbeni beszéd
 - e. Fogcsikorgatás (bruxizmus)
 - f. Túlmozgások (hiperkinéziák)

- g. Periodikus lábmozgás zavarok

V. Kóros aluszékonysággal járó kórképek

- a. Nehéz felkelés
- b. Fáradtan ébredés
- c. Alvási paralízis
- d. Nappali álmoság
- e. Hirtelen elalvás (sleep attack)
- f. Elalvás TV nézés közben
- g. Elalvás, tanulás, olvasás közben
- h. Elalvás, evés közben
- i. Elalvás, beszéd közben
- j. Elalvás az iskolában
- k. Elalvás játék közben

VI. Alvási hiperhidrosis

- a. Izzadás elalváskor
- b. Éjszakai izzadás

3.7. **A gyermekkori alvásfüggő légzészavarok**

Az alvásfüggő légzészavarok (sleep related disorders of breathing SDB) egy spektrumbetegség, mely magába foglalja a habituális horkolást, a felső légúti rezisztencia szindrómát, az obstruktív hipoventillációt és az obstruktív alvási apnoe szindrómát (OSAS). Legenyhébb formája a habituális horkolás, a legsúlyosabb pedig az obstruktív alvási apnoe szindróma. A habituális horkolást minden éjszaka, ill. egyes irodalmak szerint 7-ből 5 éjszaka jelentkező hangos horkolás jellemzi, ami nem jár apnoéval, hipoventillációval vagy az alvás széttöredezésével (alvásfragmentációval). A betegség csoport a gyermekpopuláció 10%-át érinti. (Guilleminault, 2005) Horkolás során a negatív intratorakális nyomás és az orofaringeális dilatátor izmok aktivitása közötti egyensúly megbomlik. Habituális horkolás esetén nincs apnoe, hipopnoe,

mikroébredés, gázcsere abnormalitás. Megjelenik azonban a belégzési áramlás korlátozottsága (flow limitation), az erőltetett légzési munka, a tachipnoé, valamint az alvás homeosztázisa megváltozik. (Lopes, 2006) A felső légúti rezisztencia szindrómára (UARS) parciális felső légúti elzáródás jellemző, ami nem jár gázcsere abnormalitásokkal, de megnövekedett légzési munka (effort) jellemzi, ami mikroébredésekhez vezethet. A felső légúti rezisztencia szindrómában szenvedő betegek esetében kisebb erőltetett légzési munka is mikroébredést okoz, mint a habituális horkolásban, vagy OSAS-ban szenvedő betegek esetében. Ez felveti a csökkent ébredési küszöb etiológiai szerepét a betegség kialakulásában. (Katz, 2003) Ezeknek a betegeknek már jellemzően vannak nappali tüneteik, a horkolás mellett figyelemzavar vagy hiperaktivitás alakulhat ki. A megnövekedett respiratórikus effortot az ösofageális nyomás mérésével lehet alváslaboratóriumi körülmények között dokumentálni. Az alveoláris hipoventillációra jellemző a horkolás, az emelkedett légzési munka és hiperkapnia, de valódi apnoe, hipopnoe és mikroébredés nincs. (Katz, 2008) Az alvásfüggő légzéscsavarok legsúlyosabb formája az obstruktív alvási apnoe szindróma. Bár a horkolás, légúti elzáródás és a hangulatváltozás gyermekkori összefüggéséről Hill már 1889-ben is beszámolt, sőt a tonsillektomia és adenotomia kedvező hatását is leírta, a kórkép szisztematikus vizsgálatát csak a polisznomográfias módszerek kifejlesztése tette lehetővé. Az OSAS olyan multifaktoriális, alvás alatt jelentkező légzési rendellenesség, amely ismétlődő parciális (hipopnoe) és/vagy teljes (apnoe) felső légúti obstrukcióval jár, ami hipoxiát, hiperkapniát és respiratórikus mikroébredéseket (arousal) eredményez. Ez az alvásfragmentáció és gázcsere abnormalitás súlyos kardiovaszkuláris, neurológiai és viselkedésbeli zavarokhoz vezethet. A kórkép diagnózisát felnőtteken 1976-ban Guilleminault definiálta a következőképpen: 8 órás alvási periódus során legalább 30, 10 másodpercet meghaladó apnoe epizód. (Guilleminault, 1976) A gyermekkori OSAS meghatározására nem állnak rendelkezésünkre általánosan elfogadott diagnosztikus kritériumok az alvási apnoe frekvenciájára és időtartamára. Különböző életkorokban különböző időtartamú apnoe periódusokat tekintünk kórosnak. A gyermekek szaporább légzése miatt egy 10 másodperces apnoe 5-6 kimaradt légzés időtartamának is megfelelhet, ráadásul gyermekkorban az oxigén felhasználás / ellátottság aránya magasabb, így rövidebb apnoe alatt is kialakulhat hipoxia. (Benedek, 2002) Ezért az apnoe definíciójakor

figyelembe kell venni az egyidejűleg, illetve enyhe latenciával jelentkező deszaturációt, és/vagy hiperkapniát. Marcus és munkatársai a gyermekkori OSAS poliszomnográfias diagnosztikus kritériumait úgy határozták meg, hogy alvásóránként egy, bármilyen időtartamú apnoés epizód is kórosnak tekintendő (Marcus, 1992). Korábban nem voltak ilyen szigorú kritériumok, sőt esetenként a felnőttkori értékek alapján mérték az OSAS-t. Valószínűsíthető, hogy számos esetben későn, vagy egyáltalán nem diagnosztizálták az egyébként fennálló kórképet. Guilleminault és munkatársai az apnoe időtartamát az életkortól teszik függővé. A légzésszünetnek két vagy több légvételnél hosszabbra kell fennállnia, ahhoz, hogy kórosnak tekintsük. A hipopnoe definícióját úgy határozzák meg, hogy a légvétel amplitúdója minimum 50%-kal csökken és mikroébredéssel vagy a nélkül lép fel, illetve az oxigén szaturáció 3-4%-kal csökken. A betegség prevalenciája 1,2%-5,7% között van. Bármely életkorban előfordulhat, leggyakoribb 2-5 éves korban. Az irodalomban megtalálhatók rasszra, családra, ikerre vonatkozó kutatások, melyek az OSAS genetikai faktorokhoz való kapcsolódását bizonyítják. Azok a rizikófaktorok, melyek az OSAS patogenezisében szerepet játszanak (kraniofaciális struktúra, testzsír eloszlás, a felső légúti izmok neurális kontrollja) szintén genetikailag determináltak. Bár azokat a géneket, amelyek befolyásolják az OSAS kifejlődését még nem identifikálták, a legújabb kutatások azt sugallják, hogy a különböző genetikai faktorok fontos szerepet játszhatnak a betegség megjelenésében. (Casale, 2009)

3.8. Az OSAS patofiziológiája

Bár a gyermekkori OSAS-ról már 1892-ben említést tett Osler, az első tudományos eseteket – mint fentebb említettem – Guilleminault publikálta 1976-ban. A betegség súlyossága, valamint gyakorisága ellenére, a patofiziológia napjainkban sem teljesen tisztázott.

A garat egy rugalmas cső, amelynek egyszerre több funkciót kell ellátni. Össze kell hangolni a légzést, az evést és a beszédet. A rugalmasság obligát tényező a beszéd és a nyelés kapcsán, viszont a légzésnek akadályozója lehet, amikor a garat nyitott volta elengedhetetlen a levegő eljutásához az orrból a gégeig. (Marcus, 1994)

A garat nyitva tartása mind anatómiai, mind fiziológiai faktoroktól függ. Belégzéskor az intralumináris nyomás negatív, ami hozzájárul a faringeális kollapszushoz. Ez a

kollapszus akkor jön létre, ha az intralumináris negatív nyomás alacsonyabb, mint a lument körülvevő szövetek közötti nyomás. Súlyosabb esetben ez a szövetek közötti nyomás akár pozitív is lehet. Alvás alatt a kompenzáló mechanizmusok csökkennek, ami a garatfal összeeséséhez, valamint folyamatos, erőltetett légzési munkához vezet. Az apnoe miatt kialakult hipoxémia és hiperkapnia arousalhoz vezet, ami alvásfragmentációt okozhat. (Benedek, 2009) Bármely faktor tehát, ami csökkenti a garat átmérőjét, illetve növeli az összeesés lehetőségét, az OSAS kialakulásának kockázatát fokozza. Az anatómiailag szűk légutak mellett csökkent neuromuszkuláris tónus, valamint egyéb faktorok (genetikai, endokrinológiai gyulladással) együttállása szükséges a betegség kialakulásához.

A garat lumenének mérete függ a csontstruktúrától, valamint az azt körülvevő szöveti faktoroktól, mint pld. a mandulák mérete valamint a garatfalban felszaporodott zsírszövet tömege.

A csontstruktúra lehetséges abnormalitásai, melyek prediszponálhatnak OSAS-ra a következők:

1. Szűkebb szagittális átmérő
2. kicsi mandibula és maxilla
3. gótikus szájpgad
4. kraniofaciális abnormalitások (Treacher Collins sy, Robin sequens, Crouzon sy, achondroplázia)
5. koanális atrézia
6. septum deviáció

A következő szöveti faktorok, szintén rizikótényezők lehetnek:

1. tonszilla és/vagy adenoid hiperplázia (a mandulák relatív mérete és alakja játszik döntő szerepet)
2. nyelvgyöki mandula hipertrófiája
3. obezitás
4. laringomalácia
5. orrkagyló duzzanat
6. orr polipozitás (mucoviscidosis)
7. hemangióma

8. „laryngeal web” / sztenózis
9. papillomatózis

Az OSAS patofiziológiája komplex kölcsönhatás a légúti kollapszus és a neuromuszkuláris kompenzáció között. A fent említett anatómiai elváltozások jelenléte elengedhetetlen a betegség kialakulásához, de nem elégséges az alvásfüggő légzészavar kialakulásához. Ugyanolyan, akár súlyos fokú anatómiai elváltozás nem minden gyermeknél vezet OSAS kifejlődéséhez. Ugyanezt támasztja alá az a tény is, hogy a betegség kezelése után, ha az anatómiai okot megszüntetjük, a betegek egy részénél az elváltozás enyhébb formában megmarad. Guilleminault számolt be arról, hogy óvodás korú gyermekek egy részénél tonsilloadenotómia után maradványtünetek nélkül gyógyult OSAS a pubertás korban újra jelentkezett. (Guilleminault, 1989)

A gyermekek 1-3 %-ában alakul ki OSAS, viszont sokkal nagyobb százalékban találkozunk relatíve nagy adenoiddal és akár összeérő tonsillákkal OSAS nélkül is. Ezek a gyerekek a légúti szűkületük ellenére is jól alszanak, nincs apnoéjuk, gázcsere eltérésük, sőt gyakran nem is horkolnak. Az OSAS kialakulásához tehát a szűk felső légút mellett abnormális felső légúti neuromotoros tónus és egyéb, kevésbé ismert faktorok együttesének kell jelen lennie. Valószínűsíthető, hogy a felső légúti neuromotoros funkció centrális augmentációja szenved zavart OSAS-os gyermekekben. Tanulmányok támasztják alá, hogy a felső légút kollapszusra való hajlama fordított összefüggésben van a dilatátor izmok aktivitási szintjével. (Marcus, 2000). A faringeális izom aktivitás fontos szerepet játszik a felső légutak alvás alatti nyitva tartásában, kompenzálva ezzel a viszonylag szűkebb légutakat. Feltételezhető, hogy ez a kompenzáló mechanizmus szenved zavart OSAS esetén. (Marcus, 2000). A felnőttkori formával szemben jelentős különbség, hogy gyermekeknél a patológiás légzési eseményeket nem minden esetben követik mikroébredések. Az alvás fragmentálódása sokkal kevésbé jellemzője a gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindrómának, mint a felnőttkori formának. Ennek tulajdonítható, hogy gyermekkorban a nappali aluszékonyság, álmoság nem vezető tünete a betegségnek. A gyermekek ébredési küszöbe magasabb, mint a felnőtteké, akár fizikai ingerre, akár a hiperkapniára. Ez a küszöb az életkor előrehaladtával gyermekeknél is egyre alacsonyabb, mígnem eléri a felnőttekre jellemző szintet pubertás után. Marcus és

munkatársai azt is bizonyították, hogy a hiperkapnia hatására kialakuló mikroébredések szintje az OSAS-os gyermekek esetében magasabb volt, mint egészséges társaiknál. Különbséget találtak az OSAS és kontroll csoport között abban is, hogy a beteg csoportba tartozók esetén magasabb volt az ébredési küszöb REM alvás során, mint NREM alvás esetén (gyermekkorban az apnoék legnagyobb számban REM alvásban fordulnak elő), szemben a kontroll csoporttal, ahol REM fázisban alacsonyabb ébredési küszöböt találtak. (Marcus, 2000)

A betegség patofiziológiájában a légúti valamint szisztémás gyulladás is fontos szerepet játszik. A felső légúti gyulladás elősegíti a faringeális kollapszust, valamint a kialakuló ödéma miatt az elzáródást. A szisztémás gyulladás pedig kardiovaszkuláris komplikációk rizikófaktora lehet.

Felnőttek esetén bizonyított tény a lokális és a szisztémás gyulladás jelenléte OSAS-ban szenvedő betegeknél. (Sekosan, 1996)

A leukociták száma a felső légúti mukózában jelentősen emelkedett. (Boyd, 2004) A nazális mosófolyadékban magasnak találták a polimorfonukleáris leukociták, a bradikinin, valamint a vazóaktív intesztinális peptid szintjét. (Rubinstein, 1995) A kilélegzett levegőben emelkedettnek találták az interleukin-6 (IL-6), a 8 izopentán szintjét, a pH-t pedig alacsonyabbnak mérték. (Carpagnano, 2002) A szérumban interleukin-6, a tumor nekrosis faktor alfa és a CRP szintje szintén magasabb OSAS-ban szenvedő felnőtteknél, mint a kontroll csoportban. (Entzian, 1996) Az alsó légúti gyulladást támasztja alá a köpetben az IL-8 szintjének és a neutrofilek számának emelkedése. OSAS esetén a kilélegzett nitrogén monoxid (FeNO) szintje is magasabb a kontroll csoporthoz viszonyítva. (Li Y, 2009) Az alsó légutakban jelen lévő gyulladást gyermekkorban csak kevés tanulmány kutatta. Ezek a vizsgálatok a neutrofil granulociták számát emelkedettnek találták OSAS-ban szenvedő gyermekek köpetében, ami a betegség súlyosságával korrelált. (Li AM, 2007)

Gozal és munkatársai összefüggést találtak gyermekek esetében az OSAS és az endotel diszfunkció között (Gozal, 2007), ami szerepet játszhat a gyermekkori OSAS-ban kifejlődő hipertónia, ill. kardiovaszkuláris komplikációk patomechanizmusában.

3.9. **Obezitás**

Külön figyelmet érdemel az obezitás és az OSAS összefüggése. Szemben a klasszikus növekedésbeli elmaradással és hipertrófizált tonzillákkal bíró gyermekkel, egyre nagyobb számban találkozhatunk elhízott obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegekkel. Valószínűsíthető, hogy egy külön entitással állunk szemben ezekben az esetekben. Az obez gyermekek egy részének nincs megnagyobbodott tonzillája és adenoidja, valamint betegség későbbi életkorban jelentkezik náluk. Kiemelendő, hogy a tüneteik is inkább a betegség felnőttkori formájához hasonlítanak. Gyakrabban láthatunk esetükben például nappali aluszékonyságot. Amellett, hogy 45%-ban jelen van a limfoid hiperplázia az obez gyermekeknél is, MR vizsgálatok igazolták a parafaringeális valamint hasi régióban lévő zsírszövet felszaporodását. (Nandalike, 2013) A parafaringeális izmok között felszaporodó zsírszövet nagyban rontja a garatfal tónusát is alvás közben, a felszaporodott viscerális zsírszövet pedig a rekeszt nyomja fel, ezzel rontva a légzés hatékonyságát. A mandulák nagyságát kisebbnek találták obes betegeknél, viszont a Mallampati indexük (ami az uvula helyzetét adja meg a nyelvhez viszonyítva) nagyobb, mint nem obez társaiké, ami szintén szűkíti a faringeális teret (Dayyat, 2009). Így a felső légutak kollapszusra való hajlama obes betegekben nagyobb. Ezzel együtt az abdominális elhízás a tüdő funkcionális reziduális kapacitását is csökkenti, ami hipoventillációhoz, a ventilláció és perfúzió aránytalanságához vezet. Mindezen mechanikai okok mellett az OSAS-ban emelkedik a leptin rezisztencia, ami növeli a ghrelin szintjét, így fokozva az éhségérzetet, ami további rizikófaktora az obezitásnak. (Spruyt, 2010)

3.10. **Az OSAS tünetei**

A légutak szűkülete, valamint az abnormális gázcseré változások vezetnek az OSAS tüneteihez. A betegség tünetei az életkorral együtt változnak. Általában a szülők elbeszéléseiből ismerhetjük meg a panaszokat, egyrészt azért, mert alvás alatt fordul elő nagyrésztük, másrészt a kisgyermek nem tudja elmondani panaszát. A szülői panaszok alapján a betegség tünetei a következők (Guilleminault, 2005):

- 1) 3-12 hó

- a) Szopási gyengeség
 - b) Növekedésben való elmaradás
 - c) Apnoés epizódok
 - d) Gyakori ébredések (rossz szoktatás!?)
- 2) 1-3 év
- a) Szájlégzés, horkolás
 - b) Nyűgös v. agresszív nappali viselkedés
 - c) Nappali fáradtság
 - d) Zaklatott alvás
 - e) Abnormális testhelyzet felvétele alvás közben
 - f) Ismétlődő apnoés epizódok
 - g) Visszatérő felső légúti infekciók
- 3) 3 éves kor felett
- Éjszakai tünetek
- a) Rendszeres erős horkolás
 - b) Abnormális testhelyzet alváskor
 - c) Perzisztáló enuresis
 - d) Éjszakai felriadás (pavor nocturnus)
 - e) Alvajárás (somnambulizmus)
 - f) Nyálcsorgás
 - g) Fogcsikorgatás (bruxizmus)
- Nappali tünetek
- h) Agresszivitás
 - i) Hiperaktivitás
 - j) Figyelem zavar
 - k) Érdeklődés hiánya
 - l) Nappali fáradékonyság
 - m) Abnormális félelmek

- n) Visszahúzó és depresszív magatartás
- o) Tanulási zavarok
- p) Nappali fejfájás

A szülők a gyermek panaszai és tünetei alapján sok esetben nem gondolnak alvászavarra. Éppen ezért fontos a megfelelő, részletes anamnézis felvétele, és annak ismerete, hogy az elmondott tünetek alvásfüggő légzészavarral állhatnak összefüggésben. A horkolás általában az OSAS vezető tünete, ami minden életkorban jelen van. A légzéskimaradás, ami hangos, mély légvétellel oldódik, szintén gyakori panasz. A horkolás az éjszaka folyamán változó intenzitású lehet, a motoros aktivitás csökkenésével romlik, ami a REM fázissal áll kapcsolatban. Hanyatt fekvő helyzet is erősítheti a tüneteket, mivel a gravitáció hatására a m. genioglossus hátraesése miatt a légutak elzáródnak. (Prado, 2002) Az éjszakai alvás megszakadását sokszor nem veszik észre a szülők, csak másodlagos jelek, illetve reggeli fejfájás, fáradtság utalhatnak rá. Az obstruktív alvási apnoe szindróma és az enuresis nocturna összefüggéseit régóta kutatják. Vannak tanulmányok, amik direkt összefüggést feltételeznek, mások szerint, a két betegség együttállása súlyosbító tényező, de közvetlen összefüggés köztük nincs. A gyakori ébredések, a rossz minőségű alvás nappali tünetek kialakulását eredményezi. Gyermekkorban ritkábban fordul elő nappali aluszékonyság, fáradtság, ha mégis, akkor olyan mértékig fokozódhat, hogy a gyermek elalszik az iskolapadban, az ebédlő asztalnál. Gyakrabban fordul elő, hogy viselkedési zavara lesz a betegeknek, türelmetlenek, hiperaktívak lesznek, tanulási, beilleszkedési problémáik alakulnak ki. A betegség gyógyításával a tanulmányi eredmény javul, megszűnnek a viselkedészavarok.

3.11. Az OSAS kivizsgálása

A betegség, ahogy arról korábban már szó volt, elsődlegesen a szülői panaszok alapján vetődik fel. A részletes anamnézis felvételekor a fentebb említett tünetekre nagyon fontos rákérdezni.

A fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálat során az orrszárnyak aszimmetriája, széles illetve deviált septum nasi, az alsó orrkagyló hipertrófiája, valamint az epifarinxban látható adenoid vegetáció utalhat a z OSAS fennállására.

Az orofarinx vizsgálata során fontos megfigyelni az uvula helyzetét a nyelvhez viszonyítva, amihez a már említett Mallampati skálát használjuk. (Juvín, 2003.) (I. táblázat)

I. táblázat Mallampati stádium beosztás

Stádium	Jellemzők
1. stádium	Tonzillák+ lágyszájpad+ uvula látható
2. stádium	Lágyszájpad+ uvula látható
3. stádium	Lágyszájpad még látható
4. stádium	Csak a keményszájpad látható

A garatmandulák nagyságának meghatározására a Brodsky féle stádiumbeosztás alkalmas. (Brodsky, 1989) (II. táblázat)

II. táblázat Brodsky féle mandula stádiumok

Stádium	Jellemzők
1. stádium	A tonsilla nagysága az elülső garatíveket nem haladja meg
2. stádium	A tonsilla nagysága az uvula és az elülső garatív távolságának nem haladja meg a felét
3. stádium	A tonsilla nagysága az uvula és az elülső garatív távolságának felét meghaladja
4. stádium	középvonalban összeérnek a mandulák

Gótikus szájpad jelenléte, valamint az ortodonciai eltérések, mint a keresztharapás, a maxilla mérete, a mandibula mérete és pozíciója is fontos a kraniofaciális morfológia

korrekt leírásához. Fizikális vizsgálattal már képet kapunk a felső légút három alapvető szintjéről. A különböző szinteken meglévő szűkületek összeadódnak, rontják egymást.

Az arc egészét is megvizsgáljuk. Frontális vizsgálatkor az arcot három egyenlő részre oszthatjuk. Felső, középső és alsó részre. A középső rész az orrgyöktől az orrszárnyak alsó határáig tart. Normál fejlődésnél ez a három szint egyenlő nagyságú. Ha az alsó harmad hosszabb, mint a felső kettő, akkor azt „long face syndrome”-nak nevezi az irodalom, és az OSAS egyik predisponáló tényezője lehet. (Guilleminault, 2005)

A gyermek fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálat részét képezi a laringofiberoszkópiás vizsgálat. Ennek során objektív képet kapunk az adenoid állapotáról, méretéről, a hipofarinx, valamint a gége anatómiájáról.

A fizikális vizsgálat után, a betegség gyanúja esetén a kivizsgálás „gold standard”-ja az éjszakai poliszomnográfias vizsgálat. Egyéb, alapvetően szűrő jellegű diagnosztikus eljárások, mint az éjszakai pulzoximetriás vizsgálat, videofelvételek, nappali alvás vizsgálata, home monitoring rendszerek pozitív prediktívítási értékük miatt lehetnek segítségünkre, míg negatív prediktív értékük sokszor megtévesztő lehet. (Beck, 2009) A poliszomnográfia az egyetlen módszer, ami ki tudja zárni az alvásfüggő légzéscsavarok jelenlétét. Ennek során a gyermek éjszakai alvása alatt a számítógép számos paramétert, közte az oxigén szaturáció változásait, a csökkenések számát, hosszát és mértékét, a nazális légáramlást, a has, mellkas mozgásokat, testhelyzetet, az EKG változásokat, valamint a szemmozgásokat, az agyi elektromos tevékenységet és az izomtónust rögzíti. A gyermekkori poliszomnográfias kritériumok az életkorral változó értékek miatt nehezen születtek meg. Az American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2007-ben kiadott „scoring manual”-ja egyértelművé tette a kritériumokat, és az Egyesült Államokban kötelezővé tette ennek használatát minden akkreditált gyermek alváslaboratóriumban. (Iber, 2007)

A gyermekek esetében ugyanazokat a paramétereket mérjük poliszomnográfia során, mint felnőttek esetében. Az AASM által a III. táblázatban feltüntetett montázs javasolt.

III. táblázat Az AASM által javasolt montázs

Elektroencefalogram	F4-M1, C4-M1 és O2-M1 a kontralaterális elvezetésekénél ugyanez: F3-M2, C3-M2 és O1-M2
Elektromiogram	szubmentális és kétoldali tibiális elvezetés
Elektrookulogram	mindkét oldali
Nasalis átáramlás	
Kilégzési CO ₂	
Pulzoximéter	
Mellkas és hasi mozgás érzékelő	
Testhelyzet érzékelő	
Mikrofon	Nem kötelező
Video monitorizálás	
EKG	

Alváslaboratóriumunkban 2008 óta minden vizsgálat elemzésénél ezeket a kritériumokat használjuk. A gyermekkori polyszomnográfias vizsgálat során a laboratórium felszereltségének a felnőtt laboratóriumokéval, a mért adatoknak a felnőttkori mérésekkel egyezőnek kell lennie. A legnagyobb különbség a vizsgálat értékelésében van, mely szintén az AASM szigorú kritérium rendszere alapján történik. Fontos tudni, hogy két hónapos korig egészen más kritérium rendszert kell alkalmazni az EEG elemzésére, mint az ennél az életkornál idősebb gyermekek esetén. (Grigg 2007).

Ez az alvás ontogeneziséből adódóan érthető, mivel az alvási orsók, a K komplexumok, a lassú hullám aktivitás (SWA) 2-3, ill. 4-5 hónap után jelennek meg. 2-6 hónapos kor között – illetve fejlődéstől függően akár hamarabb is – NREM és REM alvást különítenek el Marcus és munkatársai. 6 hónapos kortól általában a felnőttkorban használt terminológia és kritérium rendszer használható az EEG elemzéséhez polyszomnográfia során, bár természetesen ebben az életkorban is nagyon nagy különbség van az EEG mintázatban a felnőttkori EEG-hez képest.

A mikroébredések kritériuma megegyezik felnőtteknél használttal, de fontos megjegyezni, hogy gyermekeknél az „arousal threshold”, vagyis az ébredési küszöb magasabb, mint felnőtteknél, ezért gyakran látható patológiás légzési esemény arousal nélkül, vagyis az alvás ilyenkor nem fragmentálódik. Ez az oka annak, hogy a gyermekeknél az obstruktív alvási apnoe szindrómának nem vezető tünete a nappali álmoság. (McNamara, 1996)

A respiratórikus események értékelése nem egyezik meg a felnőttkori kritérium rendszerrel. 12 éve alatt a gyermekkorban elfogadott beosztást kell alkalmazni. 13-17 év közötti gyermekek esetén is ajánlatos a gyermek kritérium rendszert használni, bár az AASM állásfoglalásában ez opcionális.

Felnőttkorban az apnoe és hypopnoe minimális időtartama 10 szekundum. Gyermekek esetében gyorsabb légzésük és alacsonyabb funkcionális reziduális kapacitásuk miatt rövidebb apnoék is következményekhez vezethetnek. Éppen ezért a minimum 2 légvétel hosszúságú apnoe és hypopnoe is kórosnak tekintendő gyermekkorban. A hypopnoe definíciója a légáramlás 50%-kal való csökkenése, ami arousallal vagy a szaturáció 3%-os csökkenésével jár. Gyermekkorban nem alkalmazható egyéb diagnosztikus kritérium a hipopnoéra a felnőtt kritériumrendszerrel szemben, ahol már 30%-os csökkenés a légáramlásban is pozitívnak tekintendő. A gyermekek esetén a patológiás légzési események legnagyobb része REM fázisban jelenik meg, ezért csak az a poliszomnográfias (PSG) görbe értékelhető, melyen elegendő REM alvás látható. Egyéb esetben a vizsgálatot meg kell ismételni, mivel az OSAS észrevétlen maradhat. A gyermekek egy részénél, főleg fiatalabb életkorban, gyakrabban látunk perzisztens parciális felső légúti obstrukciót hiperkapniával, deszaturációval, izolált valódi apnoe illetve hypopnoe helyett. Ez az obstruktív hipoventillációnak megfelelő poliszomnográfias kép. Fontos különbség még a felnőttektől a centrális apnoék jelenléte, ami a Hering-Breuer reflex jelenlétével magyarázható, vagyis a tüdő parenchimában lévő, feszülésre érzékeny receptorok ingerlése kompenzatórikus centrális légzési szünetet eredményez, ami gyakori sóhajtást illetve mozgást követően gyermekeknél. Éppen ezért a centrális apnoéknak minimum 20 szekundumnak kell lenni, hogy a kóros értéket elérjék, illetve ha ennél rövidebbek, akkor arousallal, vagy 3%-t meghaladó deszaturációval kell járniuk. Fontos megjegyezni, hogy a gyermekek sokkal alacsonyabb apnoe / hipopnoe index (AHI) esetén már tünetekkel rendelkeznek, mely

miatt a felnőttkori súlyossági skála nem alkalmazható esetükben. Gyermekeknél már óránként egy apnoe illetve hypopnoe kórosnak tekintendő. Súlyosság szerint 3 fokozatot különítünk el: enyhe, közép súlyos és súlyos OSAS. A kritériumrendszer nem egységes, a legjobban adaptálható és alátámasztott rendszer a Marcus által leírt. Óránként 5-nél kevesebb obstruktív epizód jelent enyhe OSAS-t, 5-10 között közép súlyos, 10 felett súlyos a betegség. (Sheldon, 2005)

A betegség igazolása után a megfelelő terápia megválasztásához tudnunk kell az elzáródás szintjét. Nem minden esetben látható egyértelműen a fizikális vizsgálat során az obstrukció helye. Ilyenkor igénybe kell vennünk egyéb diagnosztikus eljárásokat, az elzáródás helyének meghatározásához. Ilyen vizsgálat a képalkotók (CT, MR) mellett az alvás közben végzett légúti tükrözés, a „sleep endoscopy”.

3.12. **Az OSAS kezelése**

Az OSAS bizonyítása után, a terápia meghatározásakor döntő az elváltozás oka. Kézenfekvő, hogy a megnagyobbodott adenoidot, tonzillát el kell távolítani. Utóbbi újabban nem teljes egészében javasolják kivenni, hanem ún. intrakapszuláris tonzillotomia a választandó módszer (Hultcrantz, 2005.)

Ennek oka az, hogy a tonzilla tok érintetlenül hagyása jelentősen csökkenti a posztoperatív szövődmények, köztük a súlyos, akár fatális kimenetelű vérzések gyakoriságát. Rövidebb a műtéti idő, kisebb a fájdalom, hamarabb visszatérhet a gyermek a normális táplálkozáshoz és a közösségbe. E műtétnél a tonzilla állományát a garatívek szintjéig vesszük el, hagyományos módon, coblatioval, radiofrekvenciás eszközzel, lézerrel vagy microdebrider felhasználásával.

Amennyiben a tonzillák ill. az adenoid mérete nem patológiás, és a kivizsgálás habituális horkolást, vagy enyhe OSAS-t igazolt, az utóbbi évek kutatási alapján szóba jön anti-imflamatorikus terápia elkezdése, montelukast ill. nazális szteroid spray használatával. Kimutatták ugyanis, hogy OSAS-ban szenvedő betegek tonzillájában magasabb az interleukin-1 és 2 (IL-1 és IL-2) receptorok száma, mint a krónikus tonzillitis miatt műtétre kerülő betegek mandulájában. 12 hétig használva a montelukast és intranazális szteroid orrsprayt enyhe alvási apnoe szindrómás betegeknél, Gozal és

munkatársai javulást találtak mind az AHI, mind a legalacsonyabb O₂ szint, mind az arousal index alakulásában. (Tan, 2013)

Gyermekkorban okként felmerülhet még gégefajlódási rendellenesség, laringomalácia, melynek súlyos eseteiben ariepiglottoplastikát végzünk. Előfordul, hogy az elzáródást az orrsövény ferdülése, illetve extrém fokban duzzadt orrkagyló okozza. Ezen esetekben szeptumplastika ill. mukotómia a választandó eljárás. (Benedek, 2002) A felnőttkorban elsőként választandó légsín terápia a gyermekkorban háttérbe szorul, mind a patofiziológiai különbségek, mind az eszköz – gyermek és szülők részéről egyaránt fennálló – csökkent tolerálhatósága következtében. Ha mégis légsín terápiára kényszerülünk, a kezelés gondos előkészítést igényel. A szülőt körültekintően felvilágosítjuk a kezelés lényegéről, megismertetjük a – típustól függően beállítható - CPAP/BiPAP (continuous positive airway pressure, ill. bilevel positive airway pressure) géppel, felhívjuk a figyelmet az otthoni használat nehézségeire, valamint tanácsal látjuk el, az esetlegesen felmerülő problémák megoldására. A beteg 1 héttel a nyomásbeállítás előtt megkapja a maszkot, hogy hozzászokjon az éjszakai viseléséhez. Ezután történik meg alváslaboratóriumi körülmények között a nyomástitrlás. A gyermekkori légsín terápia tervezése és kivitelezése a felnőttkori gyakorlattól eltérő, gondosabb, folyamatos obszervációt igényel. A rosszul alkalmazott terápia, illetve a rosszul illeszkedő maszk további nehézségeket okozhat. Ilyen endonazális komplikációk lehetnek: az ornyálkahártya szárazsága, rhinorrhoea, epistaxis. Előfordulhat a maszkkal érintkező bőr ulcerációja, szem irritáció, súlyos esetben a maxilla növekedési zavara (tányérarc). (Marcus, 2004) Kraniofaciális abnormalitások esetén szájsebészeti beavatkozások is szerepet kaphatnak az OSAS terápiájában. A rapid maxillary expansion (RME) egy alternatív megoldás lehet a gótikus szájpaddal rendelkező, s emiatt szűk isthmus fauciummal bíró betegek esetén. Szájba helyezhető, éjszaka viselendő a mandibula előreemelésére és a nyelv hátraesésének meggátlására kifejlesztett eszközök használata a nagyobb gyermekeknél jön szóba, szoros szájsebészeti kontroll mellett. A fejlődő álkapocs és fogak, fogívek ellenőrzése a terápia sikerességének alapvető feltétele.

3.13. Az OSAS szövődményei

A kezeletlen obstruktív alvási apnoe szindrómának számtalan, súlyos, akár életet veszélyeztető következményei lehetnek. A következő táblázat felsorolásszerűen tartalmazza a legfontosabb következményeket. (IV. táblázat)

IV. Táblázat: Az OSAS szövődményei

Szív-érrendszeri zavarok	Autonóm szabályozási zavar
	Hipertenzió
	A vérnyomás csökkenésének hiánya éjszaka
	Bal kamra diszfunkció
	Pulmonális hipertónia
	Aritmiák
Anyagcserezavarok	Emelkedett C-reaktív protein
	Inzulin rezisztencia
	Hiperkoleszterinémia
	Emelkedett májfunkciós értékek
	Csökkent inzulinszerű növekedési faktor
	Csökkent / megváltozott növekedési hormon kiválasztás
	Emelkedett leptin szint
Neurokognitív zavarok	Az életminőség romlása
	Agresszív viselkedés
	Csökkent iskolai teljesítmény
	Depresszió
	Figyelemzavar
	Hiperaktivitás
	Levertség, rossz hangulat

4. Célkitűzések

A gyermekkori alvásfüggő légzésszavarok, ezen belül is az obstruktív alvási apnoe szindróma napjainkban az egyik legjobban kutatott téma a gyermek fül-orr-gégészetben. A korábbi vizsgálatok feltárták a kórkép etiológiáját, patomechanizmusát, veszélyeit és a terápia illetve a megelőzés lehetőségeit. Számos kérdés azonban még nyitva van, munkámban ezek közül igyekeztem néhányat körüljárni.

4.1. **Céлом volt annak vizsgálata, hogy a kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázata megváltozik-e obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben**

A légúti valamint szisztémás gyulladás jelenlétéről OSAS-ban a bevezetésben részletesen említést tettem. Az emelkedett CRP, valamint annak OSAS súlyossági fokával való korrelációja, illetve a tumor nekrozis faktor alfa, interleukin-6, interleukin-8 szintjének emelkedése a szérumban aktív gyulladásos folyamatok jelenlétére utal. (Gozal LK,2012)

A légúti gyulladással összefüggő változásokat a kilélegzett levegőben lévő illékony szerves komponensek (volatile organic compounds - VOC) mérésével monitorizálni lehet. Munkám során összehasonlítottam az obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek valamint a habituális horkolók által kilélegzett illékony gázok alkotta szagmintázatot. A kilélegzett levegő vizsgálata a légúti gyulladás jelenlétének non-invazív mérési módszere, ami különösen gyermekek esetén fontos, mivel egyéb módszerekkel a mintavétel a légutakból nehezen lehetséges.

A kilélegzett levegőben lévő illékony szerves komponensek detektálása egy új vizsgálati módszer a szisztémás és légúti metabolikus változások feltárására. (Horváth, 2009) Az elektronikus orr új, innovatív eljárás ezen illékony szerves anyagok analizálására. (Montuschi, 2013) A kilélegzett levegő illékony szerves komponensei alkotta szagmintázat megváltozik felnőtt betegeknél, akik krónikus légúti gyulladással járó megbetegedésben szenvedtek. (Dragonieri, 2007; Fens, 2009; Greulich, 2013; Kunos 2014) Munkám során arra kerestem a választ, hogy a kilélegzett illékony szerves

komponensek szagemintázat eltérő-e gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindrómában és habitualis horkolás esetén.

4.2. Céлом volt az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthetők a posztoperatív respiratórikus komplikációk

A világon ma már a tonsilloadenotomia indikációja nagyrészt a horkolás és az obstruktív alvási apnoe szindróma. A műtetre kerülő obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek esetén az irodalom szerint tízszer magasabb a posztoperatív respiratórikus komplikációk aránya az obstruktív alvási apnoe szindróma nélkül tonsilloadenotomián átesett betegekhez viszonyítva. (Jaryszak, 2011) Ilyen posztoperatív respiratórikus komplikáció lehet az apnoék valamint a deszaturációk súlyosbodása, pulmonális ödéma, atelektázia, pneumotorax, pneumomediastinum, pleurális exudatum. (Jaryszak, 2011) Munkámban azt vizsgáltam, hogy van-e összefüggés az OSAS súlyossági foka valamint a posztoperatív komplikációk gyakorisága és súlyossága között. Elemeztem továbbá, hogy a munkacsoportunk által alkalmazott OSAS stádiumbeosztás és az ennek megfelelő posztoperatív ellátási fokozatba sorolás alkalmas-e a komplikációk megelőzésére illetve kezelésére.

4.3. Céлом volt az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak.

A gyermekkori OSAS leggyakoribb oka a tonsilla és/vagy adenoid hiperplázia. Éppen ezért az elsődlegesen választandó terápia a tonsilloadenotómia. Előfordul azonban, hogy az operáció nem oldja meg az alvás alatti légzészavart, illetve fizikális vizsgálattal nem találjuk az elzáródás okát, amelyre egyébként a polyszomnográfias vizsgálat egyértelműen utal. Ezekben az esetekben igénybe kell vennünk egyéb diagnosztikus

eljárásokat az elzáródás helyének meghatározásához. Ilyen eljárás a képkalkotó vizsgálatok (CT, MR) mellett az alvás közben végzett légúti tükrözés, a „sleep endoscopy”, ami a felnőtt OSAS kivizsgálásában 1991 óta alkalmazott módszer. Vizsgálatomban arra kerestem a választ, hogy az alvás alatti endoszkópia valóban megfelelő kiegészítő eljárás a poliszomnográfia mellé a gyermekkori OSAS kivizsgálásában, ad-e plusz információt, jelent-e gyakorlati segítséget a terápia kialakításában.

4.4. Céлом volt a gyermekkorban fennálló alvászavar különböző emlékezeti rendszerek működésére gyakorolt hatásának feltérképezése.

Az alvásfüggő légzésvavarok a kognitív funkciók csökkenéséhez, figyelemi deficittel, a memória és a végrehajtó funkciók zavarával járnak, ami csökkent tanulási képességekhez, az általános intelligenciában deficithez és alacsonyabb iskolai teljesítményhez, magatartás zavarokhoz vezethet (Beebe, 2004; Blunden, 2000; Gottlieb, 2004; Kennedy, 2004; O' Brien, 2004; Salorio, 2002).

A megzavart alvás miatt kialakuló deklaratív és nem-deklaratív emlékezeti folyamatok közötti disszociáció jól ismert felnőttkorban. (Németh, 2012) Vizsgálatunkban azt kutattuk, hogy ez a különbség megjelenik-e fiatalabb életkorban. Azt feltételeztük, hogy a károsodott frontális lebeny miatt a több figyelmet igénylő, elsősorban a kérgi területekhez kapcsolódó deklaratív folyamatokra hatással van a megzavart alvásstruktúra, míg az automatikus, kevesebb figyelmet igénylő, inkább kéreg alatti struktúrákhoz kapcsolódó nem-deklaratív mechanizmusok megtartottak az alvászavar ellenére.

5. Beteganyag, Módszerek

5.1. A kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázatának vizsgálata obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben

A Heim Pál Gyermekkorház alváslaboratóriumában alvásfüggő légzésszavar gyanúja miatt poliszomnográfias vizsgálaton átesett betegek közül 28 gyermeket vettünk be vizsgálatunkba. Kutatásunk 2009. november 1. és 2011. november 30. között zajlott. 18 obstruktív alvási apnoe szindrómás beteg és 10 habituális horkoló gyermek képezte beteganyagunkat. Keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk. Minden beteg a horkolás tünetével érkezett. Az alvási apnoe szindrómás betegek anamnézisében a parciális illetve komplett légúti elzáródások mellett a paradox légzés, a furcsa éjszakai testhelyzet, gyakori ébredések, valamint nappali tünetek (viselkedésbeli problémák, ADHD, nappali álmoság) szerepeltek. Azokat a betegeket, akik rendszeresen szedtek gyógyszert, a mintavétel időpontja előtti két hétben antibiotikum terápiaiban részesültek, illetve felső légúti infekciójuk zajlott, igazolt rhinitis allergicában, asztma bronchiáléban, vagy gasztroözofagealis reflux betegségben szenvedtek, valamint kooperáció hiányában a 6 év alatti korcsoportot kizártuk vizsgálatunkból. A fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálat során meghatároztuk Brodsky stádium beosztása alapján a tonsilla palatina méretét, rögzítettük az epi-meso-hipofarinx státuszát, ez utóbbi vizsgálatát laringofiberoszkópiával végeztük.

Poliszomnográfias vizsgálatunkat Somnomedics Somnoscreen poliszomnográfával (Germany) végeztünk. Ennek során dokumentáltuk a következő paramétereiket:

1. alvásfázisok (EEG, EOG)
2. légzés
3. EKG
4. izomaktivitás (EMG)
5. horkolás
6. oxigén szaturáció változás
7. mellkas, has mozgás

A PSG görbe elemzésekor az AASM kritériumrendszerét használtuk. Ez alapján az apnoe definíciója: a légzés hiánya, ami több mint két légvételnyi időtartamon keresztül tart, a hipopnoe pedig a nasalis átáramlás több mint 50%-kal való csökkenését jelenti. Az apnoe/hipopnoe index (AHI) az egy alvásóra alatti apnoék és hipopnoék együttes száma. Gyermekkorban, ahogy azt az irodalmi áttekintésben részletesen leírtam, ha az apnoe/hipopnoe index (AHI) > 1, kórosnak tekintendő, a gyermekek szaporább légzése, a felnőttekhez képest magasabb oxigén felhasználás / igény miatt. Súlyosság alapján az OSAS-ban szenvedő gyermekeket három csoportra osztottuk, Marcus ajánlása alapján: AHI: 5 alatti értéknél enyhe, AHI: 5-10 között közepesen súlyos, AHI: 10 fölötti értéknél súlyos. Súlyos OSAS-nak tekintendő minden olyan beteg, akinél az obstruktív alvási apnoe szindróma bármely súlyossági foka mellett kraniofaciális malformáció, extrém fokú obezitás fordul elő, illetve a gyermek életkora kevesebb, mint 2 év. Betegeink állapotának súlyossági besorolásakor ezeket a kritériumokat alkalmaztuk. Vizsgáltuk az apnoe/hipopnoe indexet, a deszaturációs indexet (ami az óránként előforduló, minimum 4%-os oxigénszint esést jelentette), a szívfrekvencia abnormalitásokat (minimum, maximum szívfrekvencia), aritmia indexet (ami az aritmiák óránkénti számát adta meg), a lábmozgásokat és a testhelyzetet. (V. Táblázat)

V. Táblázat: Beteganyag

	OSAS betegek	Habituális horkolók	p-érték
Esetek száma (fiú)	18 (10)	10 (3)	(0,25)
Kor, évek	8,2 ± 1,9	9,1 ± 1,6	0,19
BMI index, kg/m ²	16,8 ± 3,5	18,4 ± 4,8	0,32
Apnoe-hipopnoe index (AHI)	2 /1 – 8/	0 /0 – 8/	<0,01
Oxigén szaturáció %	89 /72 – 93/	92 /91 – 93/	<0,01
Deszaturációs index	1,9 /0,1 – 32,9/	0,8 /0 – 2,1/	0,02
Maximum szívfrekvencia, ütés/perc	138 ± 25	154 ± 29	0,13
Minimum szívfrekvencia, ütés/perc	58 ± 7	61 ± 7	0,30
Aritmia index	14,3 /0,4 – 471,1/	16,8 /1,2 – 95/	0,61
Mandula stádiumok 2+/3+/4+	9/8/1	8/2/0	0,27
Veg. Aden	10	6	1,00

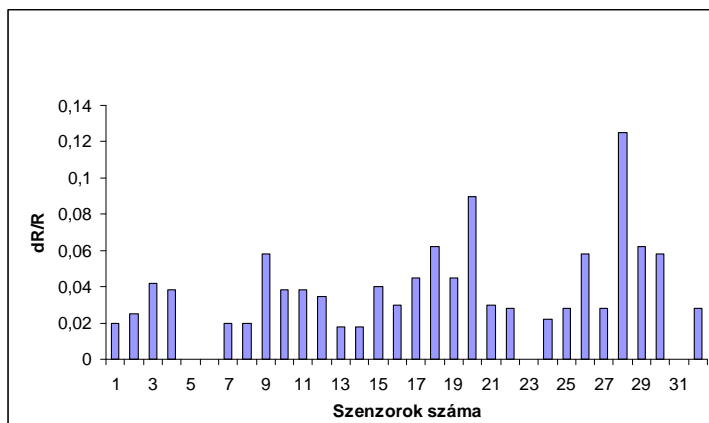
Az adatokat átlag szórás (± standard deviáció) formában adtuk meg, kivéve AHI, oxigén szaturáció, deszaturációs és aritmia indexek (közéérték /min-max/).

A kilélegzett levegő vizsgálata

A betegek vagy a poliszomnográfias vizsgálat utáni reggelen, vagy külön, előre egyeztetett alkalommal kerültek mérésre. Reggel 7 és 10 óra között történtek méréseink, minimum 1 órával az étkezés után.

Az elektronikus orr

Az elektronikus orr nevű eszköz az emberi szaglás mechanizmusát mintázza. Az 1990-es évek elején fejlesztették ki, először az űrtechnológiában, harcászati, majd az iparban terjedt el használata. (Hernádi, 2010) Működésének lényege, hogy párhuzamosan kapcsolt eltérő érzékenyséű kémiai szenzorok jeleit detektálja egy számítógépes szoftver, és ez a szoftver felismeri a szenzorok jeleinek mintázatát. Az egyes szenzorok által kibocsátott jeleket diagramra vetítve a szagmintázatot láthatóvá tehetjük. (1. ábra)



1. ábra: Egészséges vizsgálati alany kilélegzett szagmintázata

A vizsgált gázminta különböző illékony szerves komponensei (VOC) a szenzorokhoz kötődnek, és ezekben ellenállás változást okoznak, ami egy átalakító segítségével az analízáló egységben lévő számítógép számára értékelhető jellé alakul. Egy adott szenzorhoz több illékony szerves komponens kötődik, valamint egy illékony szerves komponens több szenzorhoz is kötődik. Az elektronikus orr tehát nem egyes illékony komponensek azonosítására alkalmas, hanem szagmintázatok elkülönítésére. A vizsgálatok eredményeként kapott nagy mennyiségű adat elemzéséhez bonyolult statisztikai módszerek szükségesek. Az adatok mennyiségének csökkentését célozza a faktoranalízis, amellyel a változók egymástól független faktorokba csoportosíthatóak.

Az egy faktorba csoportosított változók egymással jobban korrelálnak, mint a csoporton kívüli változókkal. A főkomponens analízis is a változók csökkentését eredményezi, lényege, hogy az eredeti változók mintából becsült korreláció struktúráját a változók minél kevesebb számú lineáris kombinációjával írja le, így néhány főkomponenssel leírható a változatosság. (Hernádi, 2010)

Bizonyított tény, hogy felnőtt asztmás és krónikus obstruktív tüdőbetegek (COPD) kilélegzett levegőjének illékony szerves komponens mintázata eltér az egészséges kontroll csoportéhoz képest. (Miekisch, 2004) Gyermekekben ez idáig igen kevés vizsgálat készült elektronikus orral. OSAS-ban szenvedő gyermekeket pedig a nemzetközi irodalom adatai alapján a mi munkacsoportunk vizsgált ezzel az eszközzel először.

A vizsgálat kivitelezése

Az elektronikus orral először a vizsgálati helyiség levegőjét kalibráltattuk be. A betegek ezután egy gyors mély belégzést követően kontrollált áramlási sebesség (50ml/s) mellett, ellenállással szemben (15-20 vízcm) lélegeztek ki. Ezzel kizártuk a felső légutakból származó levegőt, majd külön zsákban gyűjtöttük a holtér levegőjét. A holtér zsák méretét a gyermek korához, testsúlyához igazítottuk. Ezután az alveoláris térből érkező levegőt gyűjtöttük össze egy Teflon bevonatú Mylar fóliazacskóba. A mintákat a Cyranose 320 típusú elektronikus orral vizsgáltuk, ami 32 szén polimer alapú félvezető szenzorból áll, melyek a beáramló gáz különböző alkotóit érzékelve ellenállás-változással reagálnak. Az elektronikus orr $dR=(R_s - R)/R$ képlet alapján (ahol R_s a mintából adódó válasz, az R pedig a háttér jelből keletkező válasz) a szoba levegőjét hasonlította össze a kilélegzett levegő mintázatával. A 32 szenzor közül a víz érzékeny szenzorokat kizártuk, így 28 szenzor mintájából analizáltuk a levegőmintát.

Statisztikai módszereink

A normál eloszlást mutató adatokat (Kolmogorov-Smirnov teszt) független mintás t-próbával hasonlítottuk össze, melynek eredményét átlag szórás (\pm standard deviáció) formában adtuk meg. A kategorikus változókat Chi-négyzet próbával hasonlítottuk össze. AHI, SaO₂ (oxigén szaturáció), legalacsonyabb átlag oxigén szaturáció, deszaturáció és aritmia index nem mutattak normál eloszlást, ezért ezen értékeket

Mann-Whitney és Wilcoxon-teszttel valamint Spearman rangkorrelációs teszttel elemeztük. Ennek eredményét mértani középértékben medián /min-max/ adtuk meg. Az elektronikus orr adatainak csökkentése céljából főkomponens analízist végeztünk (SPSS 16.0). A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak (GraphPad Prism 4.0; GraphPad Software Inc.; San Diego, CA).

5.2. Az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthetők a posztoperatív respiratórikus komplikációk

A Heim Pál Gyermekkorházban a Fül-Orr-Gégészeti és Bronchológiai Osztály keretén belül 2001 óta működik alváslaboratórium, melynek működési területét 2008-ban a gyermekkori alvászavarok teljes spektrumára kiterjesztettük. Jelenleg Magyarországon vezetésem alatt működik az egyetlen olyan gyermek diagnosztikai központ, mely az OEP által akkreditált, felszereltségében, személyi és tárgyi feltételeiben az AASM (American Academy of Sleep Medicine) kritériumainak maradéktalanul megfelel. A kutatásba az alváslaborban 2010-2012 között alvásfüggő légzészavar miatt vizsgálatra kerülő betegek közül 142 gyermeket vontunk be. Az anamnézis felvétele az alváslabor szervezeti keretén belül működő alvásambulancián történt, melynek során az alvást érintő panaszok, alvási szokások mellett a nappali tünetek, az esetleges kísérő betegségek jelenlétére is rákérdeztünk (felső légúti betegségek frekvenciája, iskolai teljesítmény, viselkedés, növekedés üteme). Ezután a szülők kitöltötték egy 25 kérdésből álló kérdőívet, amit a validált OSA-18 kérdőív alapján (Franco, 2000), a heidelbergi egyetem gyermekosztályán működő alváslaboratóriumban és a mannheimi fül-orr-gégészeti klinika alváslaboratóriumában töltött gyakorlatom során megismert szakemberekkel együttműködve dolgoztam ki. (2. ábra) Ebben a gyermek alvási szokásairól, nappali tevékenységeiről, viselkedéséről, betegségeiről nyertünk információt.

A következő kérdések gyermekének elmúlt fél éve tartó alvási szokásaira vonatkoznak.

Kérem, olvassa el figyelmesen a kérdéseket, és válaszoljon minden kérdésre!

Név:

Születési dátum:

Telefonszám:

A gyermek neve

Lány:

Fiú:

1. Mi a gyermeke fő panasa?
2. Mióta áll fenn ez a panasz?
3. Van-e a gyermeknek egyéb betegsége?
4. Van-e gyermekének légúti allergiája, ill. idült orrmelléküreg gyulladása?
5. Ha igen, mióta áll fenn, milyen kezelést kap?
6. Volt-e gyermekének bármilyen műtéti beavatkozása? Mi? Mikor?
7. Szed-e gyermeke rendszeresen gyógyszert?
8. Egyedül alszik-e gyermeke a szobában? Ha nem kivel? Külön ágyban?
9. Mikor kel fel gyermeke reggelente? Hétköznap:.... óra, Hétvége:....óra
10. Mikor megy gyermeke este aludni? Hétköznap:....óra, hétvége:....óra
11. Éjszaka hány órát alszik ténylegesen a gyermek?
12. Nappal szokott-e aludni?, Mennyit?
13. Mennyi időbe telik az esti elalvás?
14. Van-e megszokott esti tevékenysége?
15. Milyen gyakran ébred fel éjjel?
16. Ha felébred, hányszor megy ki pisilni?
17. Van-e éjszakai ágyba vizezés?
18. Észlelt-e a gyermeknél alvás közben zavartságot, zihálást, rémálomra utaló jelet?
19. Észlelt-e a gyermeknél kéz- ill- lábrángást, fogcsikorgatást,izzadást?
20. Szokott-e gyermeke felsírni, kiabálni, beszélni álmában?
21. Horkol-e gyermeke?, Ha igen milyen testhelyzetben?
22. Van-e gyermekének légzéskihagyása? Ha igen, milyen testhelyzetben?
23. Milyen könnyen ébred reggel a gyermeke?
24. Történt-e valamilyen változás gyermeke viselkedésében?
25. Tanulmányi eredménye változott-e?

2. ábra: Alvásvizsgálat előtti kérdőív

Ezután az obstrukció helyének meghatározása következett fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálattal, melynek része volt a laringofiberoszkópia, valamint a tonzillák Brodsky szerinti stádiumbeosztása. Ez alapján a mandula 1. stádiumú, ha nagysága az elülső garatíveket nem haladja meg. 2. stádiumú, ha nagysága az uvula és az elülső garatív távolságának nem haladja meg a felét, 3. stádiumú, ha az előbb említett távolság felét meghaladja és 4. stádiumú, ha a középvonalban összeérnek a mandulák. A fizikális vizsgálat részeként végzett laringofiberoszkópiás vizsgálattal megállapítottuk, hogy az elzáródás egyszintű vagy többszintű. Ezen szintek a következők:

1. epifarinx: leggyakrabban az adenoid hipertrófiája,
2. mesofarinx: a tonsilla palatina hipertrófiája, nyelv hátraesése
3. hipofarinx: a gége rendellenességei.

Amennyiben fizikális vizsgálattal nem lehetett egyértelműen meghatározni az obstrukció szintjét, alvás alatti endoszkópos vizsgálatot végeztünk. Ezután került sor az éjszakai polyszomnográfias vizsgálatra, melyet az előző fejezetben ismertetett módon

végeztük. Az operáció per os midazolam előkészítés után intratracheális narkózisban történt (iv. propofol vagy sevoflurane/isoflurane inhaláció, fentanyl, mivacurium alkalmazásával), az aneszteziológiai jegyzőkönyv alapján az ébredés zavartalan volt, komplikáció nem merült fel.

A posztoperatív monitorizálás pulzoximéterrel történt. Ellenőriztük a betegek légzésszámát, oxigén szaturációját, szívfrekvenciáját, az előforduló apnoés, hipopnoés epizódok számát és hosszát. Betegeink adatait az ápolási dokumentációban rögzítettük.

A statisztikai analízis az SPSS statisztikai programcsomaggal történt, független mintás t próba alkalmazásával.

5.3. Az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak.

2009-2011 közötti időszakban a Heim Pál Gyermekkorház alváslaboratóriumába alvásfüggő légzésvizsgálat miatt jelentkező gyermekek közül azon betegek képezték vizsgálati csoportunkat, akiknek legalább enyhe fokú alvási apnoe szindrómája igazolódott a poliszomnográfias vizsgálat során. A 213 vizsgálati alanyunk életkora 1-15 év között volt. Az elzáródás helye 21 esetben nem volt egyértelműen meghatározható a fizikális vizsgálat után. 18 beteg esetén az elzáródás helye fizikális vizsgálattal nem volt egyértelmű, 3 beteg esetén tonziloadenotómia után is megmaradtak az OSAS tünetei. Azon betegeket, akiknél neuromuszkuláris disztrófia és kraniofaciális malformáció fordult elő, kizártuk a vizsgálatból. Az alvásambulanciára betegeink fül-orr-gégész szakorvos illetve házi gyermekorvos beutalójával érkeztek obstruktív alvási apnoe szindróma gyanúja miatt. Az anamnézis felvétele után betegeink az előző fejezetben már említett 25 kérdésből álló kérdőívet töltötték ki. Fizikális vizsgálat során a Brodsky szerinti mandulastádiumokat valamint a Mallampati stádiumot rögzítettük. Laringofiberoszkópiával vizsgáltuk meg a hipofarinx és a gége státuszát. Ezt követte az éjszakai poliszomnográfias vizsgálat a Somnomedics Somnoscreen poliszomnográfival. Az értékelés során a betegség súlyossága szerint

osztályoztuk pácienseinket az AHI értékek alapján. Ennél a vizsgálatunknál is a Marcus által javasolt kritérium rendszert használtuk. AHI: 5 alatt enyhe OSAS, AHI: 5-10: középsúlyos OSAS, AHI 10 fölött súlyos OSAS csoport. Alvás alatti endoszkópiát a következő esetekben végeztünk:

1. Pozitív poliszomnográfias lelet után az elzáródás helye nem volt egyértelműen meghatározható illetve
2. Tonsilloadenotomia után is fennálló OSAS esetén

A beavatkozást műtői körülmények között narkózisban végeztük az Olympus cég CLK4 gyártmányú, valamint a FUJI cég flexibilis nazofaringolaringoszkópjával. A gyermekeket altatásban, de izomrelaxáns alkalmazása nélkül vizsgáltuk. Nyálkahártya depléció után inhalációs anesztéziát alkalmaztunk sevofluránnal. A felnőttkori protokollban alkalmazott propofol csak 0,5-1 mg/tskg dózisban alkalmaztunk, mivel ennél a dózisonál a spontán légzés még megtartott. Csak azokban az esetekben került használatra, ahol az inhalációs anesztézia nem biztosította a vizsgálat elvégzéséhez szükséges alvásmélységet. Az anesztézia kivitelezése nagy tapasztalatot igényel, mivel a propofol nagyobb dózisban centrális apnoét okoz. A fiberoszkópot transznazálisan vezetjük be és folyamatos videó és fotó dokumentáció mellett átnéztük a légutakat az orrbemenettől a hipofarinx szintjéig, különös tekintettel a szeptumra, a lágyszájpad és a garatfal mozgására, a nyelvgyök helyzetére, a gége állapotára, a gégeporcok és redők esetleges redundanciájára. A vizsgálat adatait adathordozó eszközön, valamint az alváslaboratórium számítógépén tároltuk.

5.4. A gyermekkorban fennálló alvászavar hatásának feltérképezése különböző emlékezeti rendszerek működésére.

Vizsgálatunkban 20 gyermek vett részt. Az együttműködés korlátozottsága miatt a 6 év alatti betegeket kizártuk a vizsgálatból. Minden beteg éjszakai poliszomnográfias vizsgálaton esett át a Heim Pál Gyermekkorház alváslaboratóriumában.

Az alvásfüggő légzésszavarok (SDB) csoportjába és a kontroll csoportba is 10-10 fő tartozott. Az SDB csoportba tartozó betegek közül 4 esetben OSAS, 6 esetben habituális horkolás volt az éjszakai alvászvizsgálat eredménye. (VI. táblázat) A kontroll csoportba tartozó gyermekeknek nem volt sem fejlődésbeli, sem pszichiátria, sem neurológiai,

sem alvással kapcsolatos betegségük. A szülőket írásban tájékoztattuk a vizsgálatról és beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

VI. Táblázat: Beteganyag

	Kontroll	SDB	T (df)	P
Életkor (év)	9,3 (SD: 2,45)	8,8 (SD: 1,68)	-0,531 (18)	0,602
Nem	3 lány/7 fiú	5 lány/5 fiú		
Iskolai évfolyam	3,3 (SD: 2,54)	2,1 (SD: 1,66)	-1,25 (18)	0,22
AHI index	0,14 (SD: 0,22)	1,96 (SD: 2,81)	2,037(9,11)	0,07**
Horkolás	0,1 (SD: 0,06)	11,00(SD:11,97)	2,87 (9)	0,01**

A pszichológiai tesztfelvételre mindkét csoport esetében egy alkalommal, az éjszakai alvást megelőzően került sor

A vizsgálatban használt tesztek a következők voltak.

1. *Alternáló Szeriális Reakcióidő teszt (Alternating Serial Reaction Time-ASRT)*

A nem-deklaratív/implicit tanulás mérésének egyik módszere az ASRT feladat. Kutatásunkban ennek a feladatnak egy módosított változatát használtuk. Az eredeti verzióban a képernyőn négy üres kör jelenik meg, a vizsgálatban résztvevőknek pedig annak megfelelő gombot kell lenyomnia, ahol a kör elsötétül (Howard & Howard, 1997). Az általunk használt ASRT feladatban egy kutyafej jelent meg az üres körök valamelyikén és az ennek megfelelő gomb lenyomásával kellett válaszolnia a személyeknek (Németh, 2010). A feladathoz egy erre a célra speciálisan kialakított billentyűzetet használtunk, ahol az Y, C, B, és M gombokat kellett használniuk a résztvevőknek. A teszt megkezdése előtt elmondtuk a gyerekeknek, hogy mi a feladat, és arra kértük őket, hogy legyenek olyan gyorsak és pontosak, amennyire csak tudnak. Az ASRT feladat összesen 25 blokkot tartalmazott, blokkonként 85 leütést. Az első öt inger random, ami a gyakorlást szolgálta, majd ezt követően egy 9 váltakozó elemű szekvencia (például: 2r1r4r3) ismétlődött 10 alkalommal. Németh és munkatársai (2010) nyomán az ingerek az előző választ követően 120 másodperc elteltével jelentek meg. Egy blokk megközelítőleg másfél percig tartott, a feladat elvégzése körülbelül 25-30 percet vett igénybe. A blokkok között a vizsgált személyeknek lehetőségük volt

pihenni, mielőtt elkezdődött az újabb blokk, illetve visszajelzést kaptak arról, hogy mennyire voltak gyorsak és pontosak az előző blokkban. Minden egyes résztvevő más szekvenciát kapott a feladat során, összesen 6 különböző szekvenciát használtunk.

Az ASRT-ben egy fix szekvencia váltakozik random elemekkel (például 2r1r4r3, ahol a számok jelzik az inger megjelenésének a helyét a képernyőn, az r pedig a random elemeket, amelyek bárhol megjelenhetnek a 4 lehetséges helyen). Vannak olyan ingerhármások vagy tripletek, amelyek gyakrabban fordulnak elő, mint mások. Például, a már korábban említett 2_1, 1_4, 4_3 és 3_2 gyakrabban fordulnak elő, mert a harmadik elem lehet a szekvencia része, de lehet random elem is. Korábbi tanulmányok alapján ezeket magas és alacsony gyakoriságú tripleteknek nevezzük (Németh, 2010; Howard & Howard, 1997; Song, 2007). A 64 lehetséges triplet közül a 16 magas gyakoriságú triplet 62,5%-os gyakorisággal jelenik meg, amíg a 48 alacsony gyakoriságú triplet 37,5%-os gyakorisággal. A magas gyakoriságú tripleteket éppen ezért jobban be lehet jósolni az előző inger alapján, mint az alacsony gyakoriság tripleteket. Korábbi kutatások azt mutatják, hogy a személyek jobban begyorsulnak a magas, mint az alacsony gyakoriságú tripletekre, ez jelzi a szekvencia-specifikus tanulást (Howard, 2004; Janacsek, 2012; Németh, 2010; Song, 2007). Emellett megjelenik egy általános gyorsulás is a feladat során, a triplet típusától függetlenül, ami pedig az általános készségtanulás jellemzője. Így az ASRT feladat alkalmas arra, hogy egyszerre, de egymástól szeparáltan tudjuk vizsgálni az általános motoros, illetve a szekvencia-specifikus tanulást.

2. *Szellemek háborúja* teszt, „*The War of the Ghosts*” test

A deklaratív, vagy explicit memóriát a Szellemek háborúja tesztel vizsgáltuk (Bergman, 1999; Marsh, 2007) Ez egy mesére való azonnali és késleltetett felidézési feladat. A gyerekeknek egy 36 mondatból álló mesét olvastunk fel, majd megkértük őket, hogy mondják el, amit meg tudtak jegyezni belőle, közvetlenül a felolvasást követően, majd megközelítőleg 30 perces késleltetéssel. 1 pontot kaptak minden mondatra, amire szó szerint, teljesen emlékeztek, fél pontot pedig arra, amikor csak részlegesen adtak jó választ vagy tartalmilag ismételték meg azt. Mindkét tesztet este az alvásvizsgálat előtt 19 és 22 óra között vettük fel.

Statisztikai módszereink

A Szellemek háborúja teszt esetében egymintás t-próbával elemeztük csoportonként, hogy a résztvevők teljesítménye eltér-e a 0-tól (azaz egyáltalán tanultak-e). A két csoport teljesítményét pedig független mintás t-próbával hasonlítottuk össze. Az ASRT vizsgálatban a pontossági adatok és a reakció idő elemzését összetartozó mintás varianciaanalízis segítségével készítettük, ahol a TRIPLET (magas vagy alacsony) és az EPOCH (1-5) az összetartozó mintás faktor, a CSOPORT (SBD vagy kontroll) pedig a független mintás faktor.

5.5. Statisztikai módszereink

Vizsgálatainkban a normál eloszlású adatok elemzésére független mintás t próbát használtunk, az adatokat átlag szórás (\pm SD) formában adtuk meg. A kategoriális változókat Chi négyzet próbával hasonlítottuk össze, azokat az adatokat pedig, amelyek nem mutattak normál eloszlást a Mann-Whitney és Wilcoxon teszttel valamint Spearman rangkorrelációs módszerrel elemeztük és mértani középértékben (median /min-max/) adtuk meg. 0,05-nél kisebb p-értéket tekintettük szignifikánsnak. A kilélegzett levegő mintázat vizsgálatánál az elektronikus orr szenzor válaszainak mintázatának elemzésére főkomponens analízist használtunk. Két statisztikai módszert alkalmaztunk arra, hogy megállapítsuk, mely főkomponensek használhatók legjobban a beteg és kontroll csoport elkülönítéséhez. Először a Mahalanobis féle módszer segítségével kategorizáltuk adatainkat, majd F-tesztet végeztünk, hogy az elkülönítő modellünk szignifikáns különbséget mutat-e a csoportok között. Ezután ROC (Receiver Operating Characteristic) görbe analízissel meghatároztuk a módszer szenzitivitását, specificitását, a pozitív és negatív prediktív értékeket. A memória funkciók vizsgálata során a Szellemek háborúja teszt esetében egymintás t-próbával elemeztük csoportonként, hogy a résztvevők teljesítménye eltér-e a 0-tól (azaz egyáltalán tanultak-e). A két csoport teljesítményét pedig függetlenmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Az ASRT vizsgálatban a pontossági adatok és a reakció idő elemzését összetartozó mintás varianciaanalízis segítségével készítettük, ahol a TRIPLET (magas vagy alacsony) és az EPOCH (1-5) az összetartozó mintás faktor, a CSOPORT (SBD vagy kontroll) pedig a független mintás faktor.

6. Eredmények

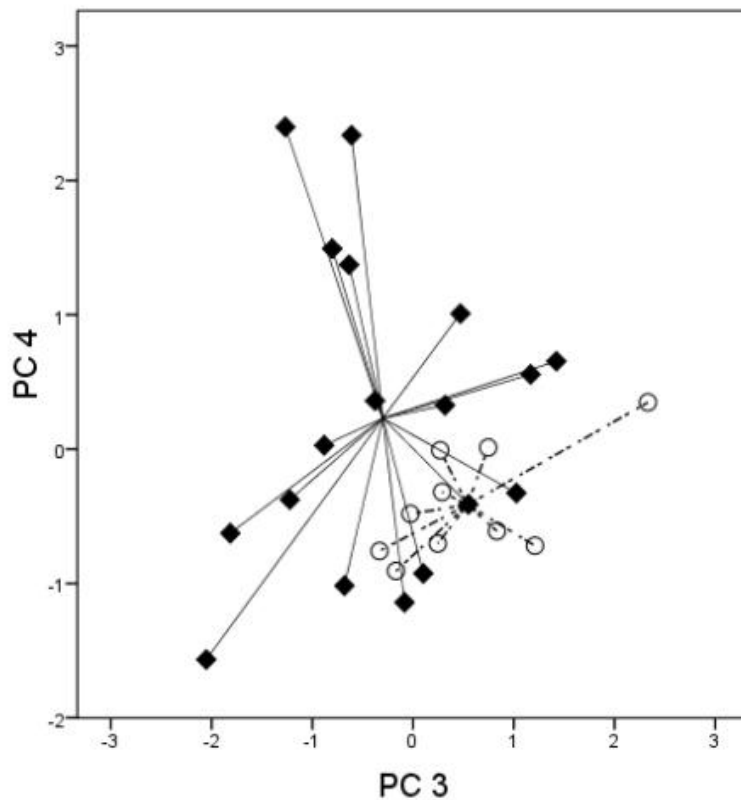
6.1. **A kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázatának vizsgálata obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben**

Az éjszakai nyolc órás poliszomnográfias vizsgálat során betegeink közül 15 esetben enyhe, 3 esetben pedig közép súlyos alvási apnoe szindrómát diagnosztizáltunk.

Az alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek apnoe/hipopnoe indexe magasabb, deszaturációjuk súlyosabb volt, a deszaturációs indexük (az óránkénti deszaturációk száma) is magasabb értéket mutatott a kontroll, habituális horkoló csoporthoz képest. Nem találtunk különbséget a betegek kora, a szívritmus abnormalitások előfordulása, a mandulák mérete, valamint a betegek BMI értékeit illetően a két csoport között.

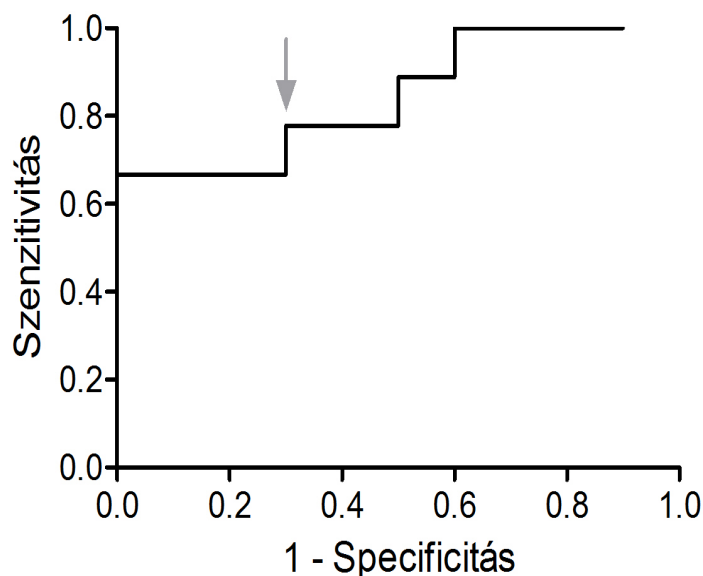
A kilélegzett levegő elektronikus orr mintázatának vizsgálata

Az elektronikus orr által regisztrált szenzorjeleket a további statisztikai analízis előtt négy független főkomponenssé alakítottuk, amely az összes szenzorjel 99%-át képviselte. Diszkriminancia analízissel megvizsgáltuk, hogy csoportjainkat a főkomponensek alapján el tudjuk-e különíteni. A főkomponensek által leírt szagmintázat szignifikánsan eltért az OSAS-ban szenvedő gyermekekben a kontroll habituális horkolókhöz képest (Wilks' lambda=0,833, p=0,03). Eredményeink validálásához a leave-one-out keresztvalidációs vizsgálatot végeztünk, melynek pontosságát 64%-osnak találtuk. Ez azt mutatja, hogy a szagmintázat alapján az alanyokat 64%-ban tudtuk helyesen besorolni a beteg, ill. kontroll csoportba. (3. ábra)



3. ábra. Az ábra grafikusán ábrázolja a kilélegzett illékony szerves komponensek profiljának összehasonlítását betegek (■) és kontrollok (○) között diszkriminancia analízis segítségével. Az X-tengelyen a 3-as (PC3), az Y-tengelyen a 4-es főkomponens értékeit (PC4) ábrázoltuk. A 3-as főkomponenshez tartozó ételek szignifikánsan eltérnek a tengely 0 pontjához viszonyítva a két csoport tagjai között ($p=0.03$), azaz a PC3 alapján különíthető el a két csoport egymástól.

A szagmintázat diagnosztikus hatékonyságát OSAS-ban hatásfok mérő karakterisztika segítségével (ROC-receiver operating characteristic analízis) vizsgáltuk ($p=0,003$, görbe alatti terület: 0,84). A szagmintázat diagnosztikus szenzitivitása és specificitása 78% illetve 70%, a pozitív és negatív prediktív érték 82% illetve 64% volt. (4. ábra)



4. Ábra A szagmintázat vizsgálat diagnosztikus hatékonyságának grafikus ábrázolása (Receiver operating characteristic (ROC) görbe a logisztikus regressziós modellben)

A nyíl a görbe alatti területet jelöli, ennek értéke vizsgálatunkban 0.84. (A görbe alatti terület elméleti maximális értéke 1, ebben az esetben a betegek és a kontrollok 100 %-ban elkülöníthetők egymástól a használt diagnosztikai teszt alapján)

6.2. Az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthetők a posztoperatív respiratórikus komplikációk

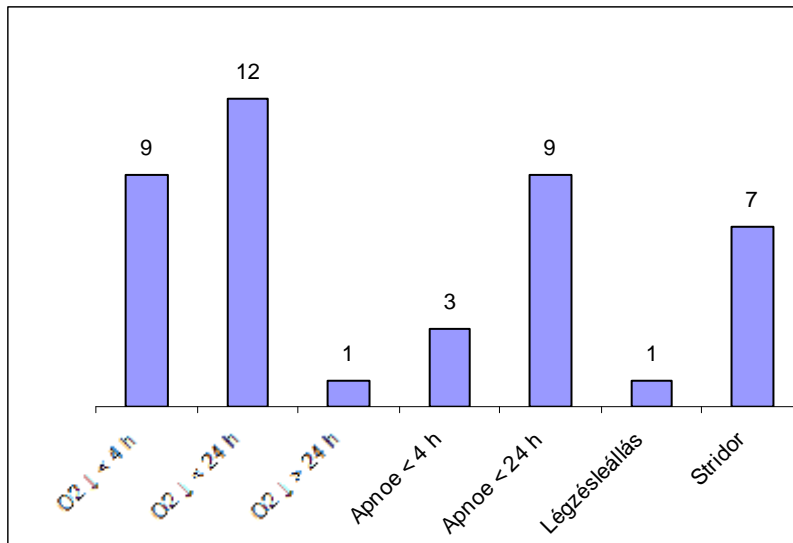
A posztoperatív respiratórikus komplikációk előfordulási gyakorisága, valamint azok OSAS súlyosságával való korrelációjának vizsgálata kapcsán a 142 betegből súlyos obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS III) miatt 47 beteg került műtétre. Középsúlyos obstruktív alvási apnoéja 50 betegnek volt (OSAS II), enyhe OSAS-t 45 esetben diagnosztizáltunk (OSAS I). Beavatkozást igénylő posztoperatív komplikáció az OSAS I. csoportban nem volt, spontán rendeződő deszaturációkat észleltünk a műtétet követő első négy órában. A posztoperatív első négy órán túl deszaturáció sem volt megfigyelhető ebben a csoportban. Az OSAS II csoportban beavatkozást nem

igénylő deszaturáció az első 24 órán belül volt észlelhető. Beavatkozást igénylő komplikáció az 50 esetből 6 alkalommal lépett fel (12%), 2 esetben az első 4 órában fordult elő apnoe és deszaturáció, mely spontán nem, de oxigén adására megszűnt, 4 alkalommal az apnoe és deszaturáció az első 12 órát meghaladóan is jelentkezett, de az első 24 órán belül minden betegünk állapota rendeződött. Egy betegünkönél elhúzódó laringeális stridor alakult ki, mely micronephrin adására rendeződött, deszaturációt nem okozott.

A súlyos OSAS csoportba tartozó 47 betegből 24 alkalommal (51%) fordult elő beavatkozást igénylő komplikáció műtét után. Az első 4 órában 8 beteg ejtette a szaturációját, mely spontán nem, csak oxigén adására rendeződött. Apnoéja 3 betegnek volt az első 4 órában. Az első 24 órában 11 betegnek volt deszaturációja és 6 betegnek apnoéja. 1 esetben csak CPAP terápia mellett rendeződött a beteg légzése. 1 alkalommal észleltünk 24 órán túli beavatkozást igénylő deszaturációt. 1 alkalommal légzésleálláshoz vezető légzési elégtelenség alakult ki, mely miatt 10 napig gépi lélegeztetésre szorult a beteg. 7 esetben fordult elő laringeális stridor, ami önmagában deszaturációt nem okozott és micronephrin adására rendeződött.(VII. táblázat, 5. ábra)

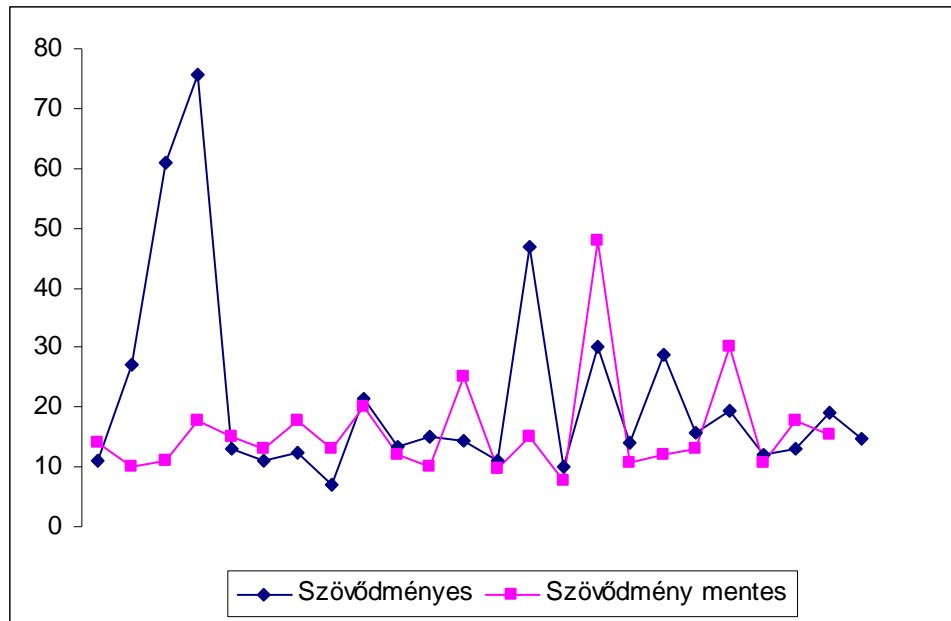
VII. Táblázat: A súlyos OSAS csoportban a komplikációk előfordulása szignifikánsan nagyobb ($p < 0,001$) Független mintás t próbát használva

	Enyhe	Középsúlyos 12%	Súlyos 51%
Deszaturáció <4 óra	0	2	9
Deszaturáció > 4 óra	0	3	12
Deszaturáció > 24 óra	0	0	1
Apnoe <4	0	0	3
Apnoe > 4	0	0	9
Stridor	0	1	7
Légzésleállítás	0	0	1



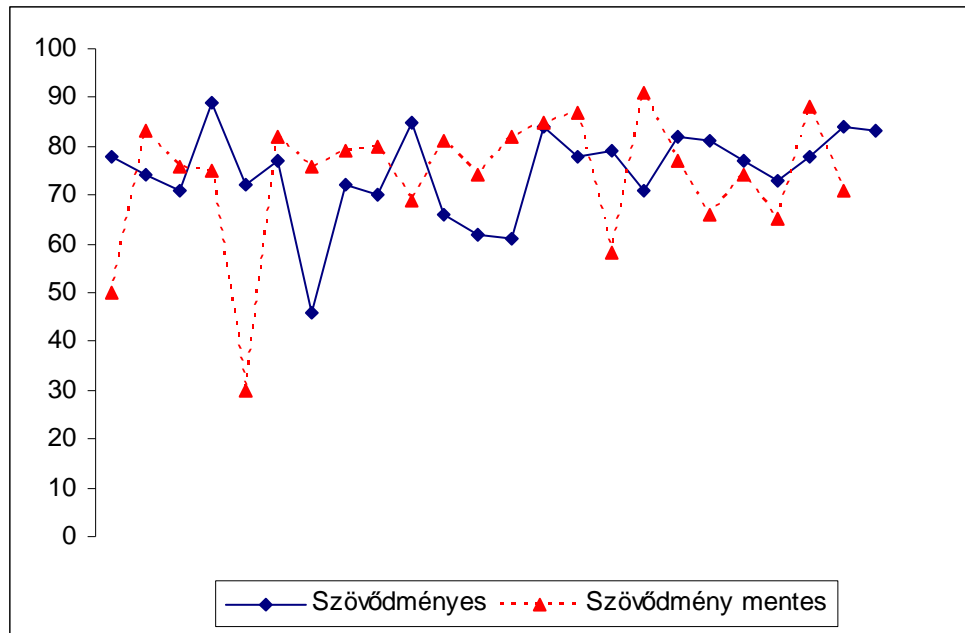
5. ábra: A posztoperatív respiratórikus komplikációk előfordulása a súlyos OSAS betegek között (X tengely: posztoperatív respiratórikus komplikáció, Y tengely: betegek száma)

A súlyos OSAS-ban szenvedő betegek esetén a posztoperatív komplikációval bíró betegcsoport átlagéletkora 5,15 (SD:2,98) év, a komplikáció nélküli betegké 4,8 (SD: 2,02) év volt. Szignifikáns különbséget a betegek kora alapján a két csoport között nem találtunk $p=0,67$. A preoperatív fizikális vizsgálat alapján az elzáródás helye három alkalommal az epifarinxban volt, 36 alkalommal többszintű elzáródást találtunk az epi- és a mezofarinxban. Alvás alatti endoszkópos vizsgálatot a 47 betegből 8 esetben végeztünk. Ez azt jelenti, hogy a betegek 15,6 %-ánál fizikális vizsgálattal nem volt egyértelmű az elzáródás helye. A betegek átlag AHI értéke a súlyos OSAS csoportban 18,43 volt. Azon betegek esetén, akiknek posztoperatív komplikációja alakult ki, az AHI átlag 20,85 (SD:16,95), a komplikáció mentes esetekben ugyanez az érték 15,69 (SD: 9,26) volt. A két csoport között szignifikáns különbség az AHI értékben nem volt. ($p=0,21$) (6. ábra)



6. ábra: Az Apnoe-hipopnoe index összehasonlítása szövődményes és szövődmény mentes súlyos OSAS csoportok között (X tengely: az OSAS III csoportba tartozó betegek, Y tengely: AHI index)

Az átlag deszaturáció (az oxigén szaturáció minimum értékeinek átlaga) 74,7% volt. Azon betegeknél, akiknél komplikáció alakult ki az átlag deszaturáció 74,17% volt, (SD: 9,58), a komplikáció nélküli betegeknél 75,35% (SD: 14,68) volt műtét előtt. A két csoport között a deszaturáció mértékét illetően sem találtunk szignifikáns különbséget. ($p=0,79$). (7. ábra)



7. ábra: A legalacsonyabb oxigén szintek összehasonlítása a szövődményes és szövődmény mentes súlyos OSAS csoportok között (X tengely: az OSAS III csoportba tartozó betegek Y tengely: a legalacsonyabb oxigén szintek %-ban

Összehasonlítva az OSAS II és OSAS III csoportot a komplikációk előfordulási gyakoriságának függvényében, szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között. Miközben az OSAS II csoportban 51 betegből 6-nál fordult elő beavatkozást igénylő posztoperatív komplikáció, addig az OSAS III csoportban 47 betegből 24 alkalommal volt szükség beavatkozásra légúti szövődmény miatt ($p < 0,001$).

6.3. Az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak

Az alvás alatti endoszkópia gyermekkori alkalmazásának vizsgálata során 213 OSAS-ban szenvedő gyermek közül 21 (9,8%) esetben nem volt egyértelmű az elzáródás helye. E betegek nemi megoszlása a következő volt: 15 fiú és 6 lány. 6 beteg tartozott a *Marcus* szerinti beosztás alapján a súlyos, 8 beteg a közepesen súlyos, és 7 beteg az

enyhe OSAS csoportba. Alvás alatti endoszkópos vizsgálatunk során 4 alkalommal (19%) találtuk a garatfal légzés alatti komplex elzáródását. Ilyenkor a be- és kilégzés alatt egyaránt azt figyeltük meg, hogy döntően a mesofarinx területén, az oldalsó és a hátsó garatfal az áramló levegő hatására (a Bernoulli törvénynek megfelelően) összeesett, és ezáltal nehezítetté vált a gázcsere. Az ebbe a csoportba tartozó négy gyermek poliszomnográfias lelete alapján egyaránt a „súlyos” OSAS kategóriába esett.

6 esetben (28,5 %) laringomaláciát találtunk, közülük 4 betegnek omega alakú epiglottisza volt, laza gégeporcok mellett. 1 esetben ptózist, egy esetben ary-porc gyengeséget találtunk. E 6 gyermek közül kettő a súlyos, négy a középsúlyos csoportba tartozott. A nyelv hátraesését 1 (4,8 %) esetben állapítottuk meg. A gyermek nem volt mikrognátiás, de jelentősen túlsúlyos volt, kifejezetten horkolt, OSAS besorolása alapján a középsúlyos kategóriába tartozott. 10 (47,6 %) esetben a tonsilla alaki eltérést találtuk, az alsó pólus hipertrófiájával. A Brodsky-féle beosztás szerint e gyermekek a G2+ tonsilla hipertrófia állapotát mutatták, azaz nem volt jelentős betekintéskor a mandula megnagyobbodása. Az alsó pólus hipertrófia ugyanakkor alvási apnoét okozhat, ahogy az betegeinknél is előfordult: 7 esetben enyhe, 3 esetben középsúlyos OSAS formájában. (VIII. táblázat)

VIII. Táblázat: Alvás alatti endoszkópiás vizsgálataink eredményei

Okok	Enyhe: AHI <5	Kp súlyos: AHI 5-10	Súlyos: AHI > 10	Megoldás	Kontroll 1 Hónap múlva
Laringomalácia		4	2	Ariepiglottopl. GERD terápia	4 Gyógyult 2 Javult
Garatfal összeesés			4	CPAP terápia	Gyógyult
Tonzilla alsó pólus hipertrófia	7	3		RF tonzillotomia	Gyógyult
Nyelv hátraesése		1		Szájprotézis	Gyógyult

Betegeinknél az alvás alatti endoszkópia során megállapított oknak megfelelő terápiás tervet készítettünk. Laringomaláciás eseteink közül 1 betegnél végeztünk ariepiglottoplastikát. 5 beteg esetében, ahol a gasztroözofagealis reflux (GERD) képe

is jelen volt a laringomalácia mellett, a GERD konzervatív kezelését állítottuk be. Légsín terápiát alkalmaztuk a garatfal komplett összeesésével járó eseteink kezelésekor. A tonzilla alsó pólusának hipertrófiáját rádiófrekvenciás (RF) tonzillotomiával kezeltük. Egy beteg alvás alatti endoszkópos vizsgálata kapcsán a nyelv hátraesését találtuk a nyelvgyöki mandula hipertrófiája nélkül. A vizsgálat során az Esmarch-Heiberg féle manővert alkalmazva (a mandibula kiemelése) láthatóvá vált, hogy a szájprotézis alkalmazása alvás közben az obstrukciót megakadályozza. Gyermekes esetekben a folyamatosan növekvő arckoponya miatt a szájprotézis alkalmazása minden esetben gondos ortodontiai ellenőrzés mellett lehetséges. Betegünk ennek megfelelően egyedileg készített protézist kapott.

6.4. A gyermekkorban fennálló alvászavar különböző emlékezeti rendszerek működésére gyakorolt hatásának feltérképezése.

1. Nem-deklaratív emlékezet vizsgálata- ASRT teszt

Az egyszerűbb elemzés érdekében a blokkokat ötösével epochok-ba vontuk össze. Tehát az első epoch tartalmazta az első 5 blokkot, a második epoch a blokkokat 6-tól 10-ig és így tovább. A pontosság esetén átlaggal számoltunk, a reakció idő tekintetében pedig mediánnal. Minden résztvevő, minden epoch, illetve a magas és alacsony gyakoriságú tripletek esetében csak a helyes válaszokat vettük figyelembe. Korábbi tanulmányok alapján (Howard & Howard, 1997; Németh, 2010; Song, 2007) az elemzés során kihagytuk a trilleket (például: 212, 343) és az ismétlődéseket (például: 222, 333). Ezekre irreálisan begyorsulnak a vizsgált személyek, mellyel torzítanák a reakcióidőre és pontosságra vonatkozó eredményeket. Így ténylegesen csak a magas és alacsony gyakoriságú tripletek közötti különbséget és a tanulás mértékét vizsgáltuk (Howard & Howard, 1997; Howard, 2004).

Pontossági adatok

A pontossági adatok elemzését összetartozó mintás varianciaanalízis segítségével elemeztük, ahol a TRIPLET (magas vagy alacsony) és az EPOCH (1-5) az összetartozó mintás faktor, a CSOPORT (SBD vagy kontroll) pedig a független mintás faktor.

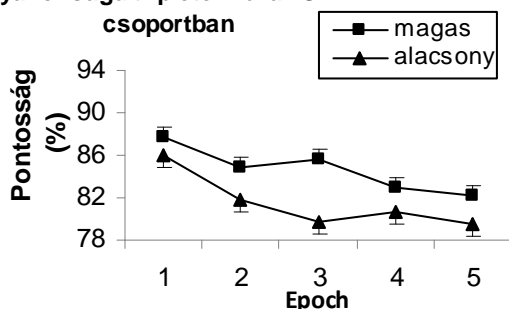
A TRIPLET főhatás szignifikáns szekvencia-specifikus tanulást mutatott (TRIPLET főhatás: $F(1,18) = 33,50$, $\eta_p^2 = 0,65$, $p < 0,001$), azaz a vizsgált személyek

pontosabbak voltak a magas és alacsony gyakoriságú tripletekre. Viszont nincs szignifikáns különbség az SBD és a kontroll csoport között a szekvencia-specifikus tanulás mértékében (TRIPLET x CSOPORT interakció: $F(1,18) = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,002$, $p = 0,87$).

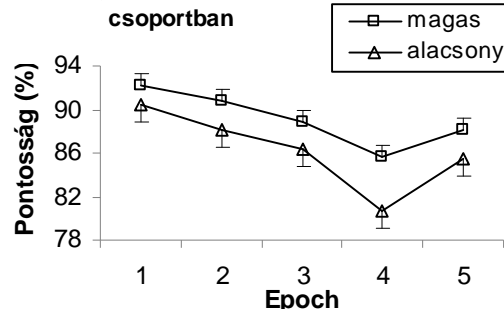
Tendencia szintű változás jelent meg az általános készségtanulásban (amit az EPOCH főhatás mutat: $F(4,72) = 3,07$, $\eta_p^2 = 0,15$, $p = 0,07$), azaz a pontosság csökkent a feladat előrehaladtával. SDB és a kontroll csoport ugyanolyan szinten teljesített (EPOCH x CSOPORT interakció: $F(4,72) = 0,45$, $\eta_p^2 = 0,02$, $p = 0,58$).

A TRIPLET x EPOCH és a TRIPLET x EPOCH x CSOPORT interakciók nem szignifikánsak ($F(4,72) = 1,43$, $\eta_p^2 = 0,07$, $p = 0,23$; $F(4,72) = 1,73$, $\eta_p^2 = 0,08$, $p = 0,15$), ami azt jelzi, hogy a két csoport tanulási mintázata azonos volt. A CSOPORT főhatás nem szignifikáns ($F(1,18) = 0,66$, $\eta_p^2 = 0,04$, $p = 0,42$), ami arra utal, hogy mindkét csoport azonos arányú pontossággal válaszolt (SBD csoport: 83%, Kontroll csoport: 87%). (8. ábra)

a) Pontosság a magas és alacsony gyakoriságú tripleteknél az SDB csoportban



b) Pontosság a magas és alacsony gyakoriságú tripleteknél a kontroll csoportban



8. ábra: Eredmények (pontosság) – nem-deklaratív emlékezet

Szignifikáns szekvencia-specifikus tanulás és tendencia szintű változás az általános készségtanulásban mindkét csoportnál (TRIPLET x GROUP: $F(1,18) = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,002$, $p = 0,87$; EPOCH x GROUP: $F(4,72) = 0,45$, $\eta_p^2 = 0,02$, $p = 0,58$)

Nincs szignifikáns különbség a csoportok között, a tanulási mintázat azonos (TRIPLET x EPOCH x GROUP: $F(4,72) = 1,73$, $\eta_p^2 = 0,08$, $p = 0,15$).

Reakcióidő adatok

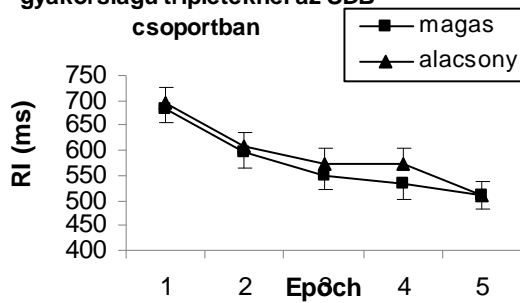
Hasonlóan a pontossági adatok elemzéséhez, a reakcióidő adatok elemzésénél is összetartozó mintás variancia analízist alkalmaztunk, ahol a TRIPLET (magas vagy alacsony) és az EPOCH (1-5) az összetartozó mintás faktor, a CSOPORT (SBD vagy kontroll) pedig a független mintás faktor.

Az eredmények szignifikáns szekvencia-specifikus tanulást mutattak (TRIPLET főhatás: $F(1,18) = 38,57$, $\eta_p^2 = 0,68$, $p < 0,001$), azaz a válaszadási idő gyorsabb volt a magas, mint az alacsony gyakoriságú tripletekre. Nem jelent meg szignifikáns különbség a csoportok között a szekvencia-specifikus tanulás mértékében (TRIPLET x CSOPORT interakció: $F(1,18) = 0,01$, $\eta_p^2 = 0,001$, $p = 0,92$).

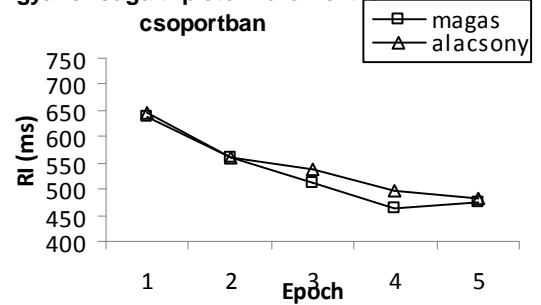
Szignifikáns javulás jelent meg az általános készségtanulásban is (EPOCH főhatás: $F(4,72) = 20,06$, $\eta_p^2 = 0,32$, $p < 0,001$), ami azt jelzi, hogy a triplet típusától függetlenül egyre gyorsabban lettek a résztvevők a feladat alatt. Az SDB és a kontroll csoport ugyanúgy teljesített (EPOCH x CSOPORT interakció: $F(4,72) = 0,31$, $\eta_p^2 = 0,02$, $p = 0,66$).

A TRIPLET x EPOCH és a TRIPLET x EPOCH x CSOPORT interakciók nem szignifikánsak ($F(4,72) = 2,07$, $\eta_p^2 = 0,10$, $p = 0,14$; $F(4,72) = 0,16$, $\eta_p^2 = 0,009$, $p = 0,87$), ami azt jelzi, hogy az SDB és a kontroll csoport tanulási mintázata azonos. Az általános reakcióidőben nincs szignifikáns különbség a csoportok között (CSOPORT főhatás: $F(1,18) = 1,09$, $\eta_p^2 = 0,06$, $p = 0,31$). (9. ábra)

c) Reakcióidő az alacsony és magas gyakoriságú tripleteknél az SDB csoportban



d) Reakcióidő a magas és alacsony gyakoriságú tripleteknél a kontroll csoportban



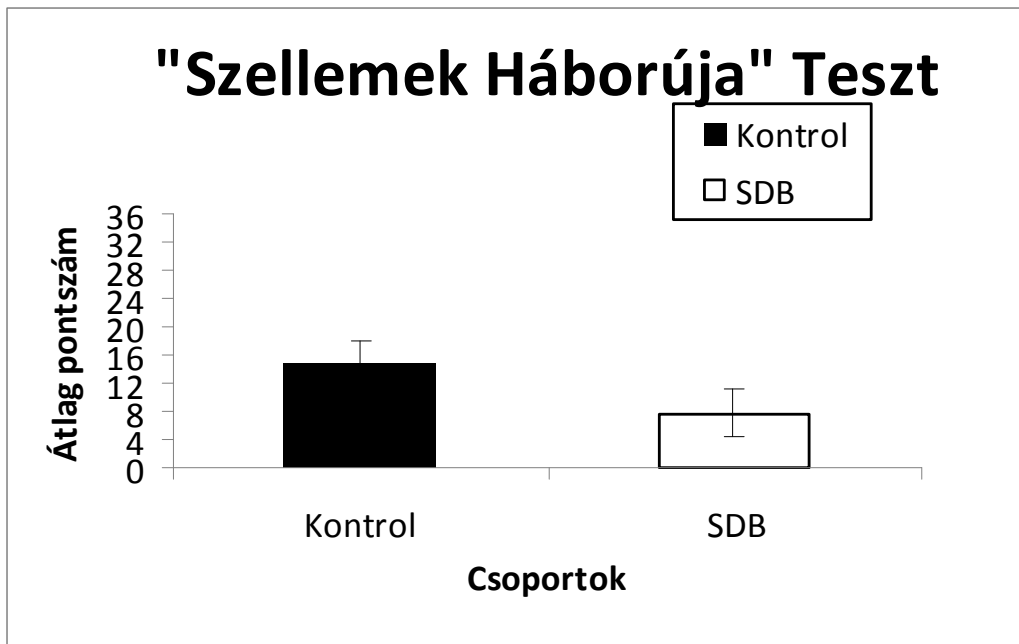
9. ábra: Eredmények (reakcióidő) – nem-deklaratív emlékezet

Szignifikáns általános készség és szekvencia-specifikus tanulás mindkét csoportnál (TRIPLET x GROUP: $F(1,18)=0,01$, $\eta_p^2=0,001$, $p=0,92$; EPOCH x GROUP: $F(4,72)=0,31$, $\eta_p^2=0,02$, $p=0,66$).

Nincs szignifikáns különbség a csoportok között, a tanulási mintázat azonos (TRIPLET x EPOCH x GROUP: $F(4,72)=0,16$, $\eta_p^2=0,009$, $p=0,87$).

2. A deklaratív emlékezet vizsgálata a „War and the Ghost” Szellemek háborúja teszt

A Szellemek háborúja teszt esetében egymintás t-próbával elemeztük csoportonként, hogy a résztvevők teljesítménye eltér-e a 0-tól (azaz egyáltalán tanultak-e). A két csoport teljesítményét pedig függetlenmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Eredményeink azt mutatják, hogy mindkét csoport esetében a teljesítmény szignifikánsan jobb volt, mint 0 ($t(9) = 11,00$, $p < 0,001$ az SDB csoport esetében és $t(9) = 12,51$, $p < 0,001$ a kontroll csoport esetében). Az SDB csoport szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt mutatott a deklaratív emlékezeti teljesítményben (7,7 (SD: 2,21) vs. 14,7 (SD: 3,71) a kontroll csoporthoz képest ($t(18) = -5,12$, $p < 0,001$). (10. ábra)



10. ábra: Eredmények – deklaratív emlékezet

Szignifikáns különbség van a csoportok között, az **SDB csoport alacsonyabb** szinten teljesített, mint a kontroll csoport ($t(18) = -5,12$, $p < 0,001$, $7,7$ (SD: $2,21$) vs. $14,7$ (SD: $3,71$)).

7. Megbeszélés

7.1 A kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázatának vizsgálata obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben

A kilélegzett levegőben lévő illékony szerves komponensek vizsgálata elektronikus orral egy új, nem invazív módja a szisztémás és légúti gyulladással járó folyamatok által generált kilélegzett illékony gázok mérésének. Vizsgálatunkban azt mutattuk be, hogy a kilélegzett levegő összegyűjtése és annak analízise elektronikus orral gyermekek esetében is megvalósítható, valamint a kilélegzett levegő illékony szerves komponenseinek mintázata eltérő obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegeknél a kontroll habituális horkoló betegekhez képest. Az elektronikus orral elkülöníthető az asztma bronchiálisban szenvedő betegek, a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők, valamint az obstruktív alvási apnoe szindrómás felnőttek levegőmintája. (Dragonieri S, 2007, Fens N, 2009) A nemzetközi irodalomban fellelhető adatok alapján ez volt az első olyan vizsgálat, amelyben gyermek OSAS-ban szenvedő betegek levegőmintájának analízise történt elektronikus orral. Amint azt a bevezetésben említettem, az obstruktív alvási apnoe szindróma patofiziológiájában jelentős szerepet játszik mind a szisztémás, mind a felső légúti gyulladás. Az illékony szerves komponensek (VOCs) oxidatív stressz hatására a zsírsavak peroxidációjával keletkezett celluláris metabolitok. Nem csak a légúti gyulladásban felszabadult illékony szerves gázok jelennek meg a kilélegzett levegőben, ugyanis szisztémás gyulladás, illetve a szervezet egészét érintő, a légutaktól független betegségek során felszabaduló illékony anyagok a véráramból az alveoláris térbe kerülve, szintén megjelennek a kilélegzett levegőben. A felső légúti gyulladás elősegíti a légutak összeesését, ami az OSAS kialakulásához illetve súlyosbodásához vezethet. Az alvásdepriváció illetve az alvás fragmentálódása pedig reaktív oxigén szabadgyökök fokozott felszabadulásához

valamint emelkedett gyulladási válaszreakciók létrejöttéhez vezet, amit a hipoxia-reoxigenációs folyamat következményének tartanak. (Wang, 2010)

Vagyis az alvás folyamatában bekövetkező, fentebb említett változások elősegítik, valamint súlyosbítják a különböző szerveket károsító folyamatokat (végszervi károsodásokat), mint ateroszklerózis, metabolikus, neurokognitív, viselkedésbeli zavarok. Tanulmányok sora bizonyítja, hogy az OSAS és az endotel diszfunkció között kapcsolat van. Ez az endotel diszfunkció pedig a szubklinikus kardiovaszkuláris elváltozásokra jellemző. A szisztémás hipertenzió, a bal kamra hipertrófia, súlyos esetben a pulmonális hipertenzió az OSAS ismert szövődményei, mivel az obstruktív alvási apnoe következtében aktiválódott gyulladási kaszkádok központi szerepet játszanak a végszerveket érintő megbetegedések kialakulásában. (Gozal, 2008)

Vizsgálatunkban az alsó légutakból származó illékony szerves komponenseket analizáltuk és kimutattuk, hogy a reggeli kilélegzett levegő mintázata eltér obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben a habituális horkolókhöz képest. Bár a próbánk alapján szignifikáns különbséget találtunk a kilélegzett levegő mintázatában, a módszer diagnosztikus szenzitivitása és specificitása 78% és 70%, a pozitív és negatív prediktív érték 82% és 64% volt. Vagyis az E-orr 78% valószínűséggel állapítja meg az OSAS meglétét, valamint 70%-ban szűri ki az OSAS-ban nem szenvedő gyermekeket. Eredményeink azt mutatják, hogy amennyiben az E-orr OSAS-ra jellemző mintázatot mutat, akkor 82%-ban valóban szenved a betegségben a vizsgált gyermek, ellenben ha tesztünk negatív, annak a valószínűsége, hogy a vizsgált egyén egészséges, csak 64%.

További vizsgálatok szükségesek tehát annak megállapítására, hogy az elektronikus orr, mint nem invazív módszer, alkalmas-e az obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő, valamint a habituális horkoló gyermekek elkülönítésére. Jelen tudásunk szerint a két állapot egymástól csak éjszakai polyszomnográfias vizsgálattal különíthető el. Ez azonban egy drága, nehezen elérhető, csak centrumokban kivitelezhető eljárás. Ezzel szemben az elektronikus orr egy költséghatékony, gyors, könnyen használható eszköz, melynek alkalmazása segítséget nyújthat az obstruktív alvási apnoe szindróma felismerésében. Ezen előzetes vizsgálatunk feltételezésünket nem igazolta teljes mértékben, mert bár a szagmintázat szignifikánsan eltér a két csoport között, mégis nagy az átfedés a vizsgált obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekek és

a habituális horkolók csoportja között. Ennek oka egyrészt a kis esetszám lehet, valamint, bár kizártuk az egyéb klinikailag manifeszt gyulladással járó folyamatokat, a habituális horkolók csoportjában is előfordulhat szubklinikai formában légúti illetve szisztémás gyulladás. Betegeink a kisiskolás korban voltak, ahol a közösségben szerzett felső légúti fertőzések sok esetben klinikai tünetek nélkül zajlanak, de ezen fertőzések az érzékeny illékony szerves komponensek összetételében változást idézhetnek elő. Az obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegeink az enyhe és középsúlyos OSAS csoportba tartoztak. Az eredményt az OSAS súlyossági foka is befolyásolja, valószínűsíthető, hogy a betegség súlyosabb formáját vizsgálva a két csoportot nagyobb biztonsággal különítené el az elektronikus orr.

7.2. Az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokoll kidolgozása, melynek segítségével a csökkenthető a posztoperatív respiratórikus komplikációk

A gyermekkori OSAS terápia, ahogy azt az irodalmi áttekintésben említettem, a felnőttkori formától eltérően, az esetek jelentős részében fül-orr-gégészeti, műtéti beavatkozás. Gyermekkorban oki terápia törekszünk, a felnőtt korban első vonalbeli CPAP terápia csak azon esetekben alkalmazzuk, ha a betegség hátterében egyértelmű organikus okot nem találunk. A betegség leggyakoribb oka az adenoid illetve a tonsilla palatina hipertrófiája, melynek műtéti eltávolítása a betegek 85%-ban a betegség megoldásához vezet. (Ye, 2010) Fontos megjegyezni, hogy az obstruktív alvási apnoe szindrómás betegek esetén egészséges, a krónikus gyulladás jeleit nem mutató tonsilla eltávolítása történik. A tonsillektómia a leggyakoribb fül-orr-gégészeti műtéti beavatkozás világszerte. A statisztikák szerint 1/10000 és 1 /35000 közötti a beavatkozás mortalitási rátája (Cohen, 2008). Mivel egy alapvetően „banális” betegség miatt kerül sor a műtetre, akár a tonsillitis, akár az OSAS az indikáció („csak időnként lázas a gyerek, illetve csak horkol”) a letális szövődmény elfogadhatatlan, érthetetlen a társadalom számára. A leggyakoribb posztoperatív komplikációk tonsillektómiát követően (Cohen, 2008):

1. 1/10 000 – 35 000 exitus
2. posztoperatív vérzés: 1-3%
3. több napig tartó fájdalom
4. diszfágia, dehidráció
5. posztoperatív pulmonális ödéma (OSAS esetén)
6. Grisel szindróma
7. parapharyngealis tályog

Mivel ezek a komplikációk súlyosak, a tonsillektómia indikációja az utóbbi években egyre szorosabb lett. A nemzetközi ajánlásokhoz hasonlóan hazánkban is szigorúbbak lettek a kritériumok. Az országszerte alkalmazott indikáció nemzetközi ajánlásokon (Osztrák Fül-Orr-Gégegyógyász és Gyermekorvos Társaság, Mayo Klinika, USA) alapszik. (Sarny 2012) (IX. táblázat)

IX. Táblázat: A tonsillektómia indikációi

Indikációk	Kiegészítő kritériumok
5 vagy több tonsillitisz follikuláris évente az utóbbi két évben vagy 7 vagy több tonsillitisz follikuláris az elmúlt 1 évben	tonsilla exszudátum
	Láz > 38,3 °C
	megnagyobbodott állszegleti nyirokcsomók
	korrekt orvosi dokumentáció
	kielégítő előzetes antibiotikum kezelés

Az obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek ezeknek a kritériumoknak nem felelnek meg, éppen ezért, valamint a komplikációk súlyossága miatt fejlesztették ki az intrakapszuláris tonsillektómia vagy más néven a tonsillotomia eljárását. A módszer előnye a tonsillektómiával szemben abból adódik, hogy megőrzi a tonsilla palatinát körülvevő tok épségét. Ebből adódóan kevesebb lesz a vérzés, a szövődmény, kisebb a fájdalom, gyorsabban visszatérhetnek a betegek a normál életmódhoz, étkezéshez, rövidebb a gyógyulási idő. Hamarabb visszatérhetnek a közösségbe, a szülők a munkába, és nem utolsó sorban megőrzi a tonsilla állományának egy részét, annak immunológiai funkcióival együtt. A módszer az utóbbi évek kutatásainak

központi témája lett. A legtöbb tanulmány a posztoperatív komplikációkat vizsgálta, összehasonlítva a módszert a tonsillektómiával. Solares és munkatársai azt találták, hogy míg a tonsillectomia során a késői utóvérzés gyakorisága 1-3%, addig tonsillotomia esetén ez a szám 0,7%, valamint a dehidráció miatti kórházi visszavételek száma is jelentősen csökkent. (Solares, 2005.) A másik jelentős előnye a tonsillotómiának, hogy kisebbnek találták a posztoperatív fájdalmat műtét után. Hultcrantz és munkatársai vizsgálatában az első fájdalommentes nap, az utolsó fájdalomcsillapító igénye, valamint a műtét utáni első közösségben eltöltött nap is szignifikánsan hamarabb következett be, mint tonsillektómia után. (Hultcrantz, 2004)

Friedmann és munkatársai még hozzátették a normál étkezéshez való visszatérés vizsgálatát is, ahol szintén azt találták, hogy a betegek hamarabb térhetnek vissza a normál étrendhez tonsillotómiát követően, mint tonsillektómia után. (Friedman, 2003)

Fontos kérdés még a tonsillotómia kapcsán hogy a megmaradt tonsilla palatina mennyire hajlamos hipertrófiára. Sorin és munkatársai 278 esetből 9 alkalommal találtak visszánövést, ebből 2 alkalommal volt újabb operációra szükség. (Sorin, 2004) Magyarországon először 2008-ban a Heim Pál Gyermekkórházban végeztünk tonsillotómiát obstruktív alvási apnoe szindróma miatt. Az évek során ez a módszer osztályunkon az obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek esetén a tonsilla palatina redukciójának vezető módszerévé vált. 2009 és 2013 között alvásvizsgálaton 2203 beteg esett át alvásfüggő légzészavar gyanúja miatt. Műtét 1621 esetben történt. Míg 2009-ben a 95%-ban tonsillectomiát végeztünk, 2013-ban már a tonsilla sebészetének 41%-a tonsillotómia volt. Az elmúlt 5 évben tízszeresére nőtt a tonsillotómiák száma osztályunkon. Tapasztalataink megegyeznek a nemzetközi irodalmi adatokkal. Tonsillotómia esetén 0,7%-ban fordul elő utóvérzés, szemben a tonsillektómiánál tapasztalt 1-3%-kal. A betegek 4-5 napig igényelnek fájdalomcsillapítót a tonsillektómia 7-9 napos periódusa helyett, visszatérnek 3-4 nap után a normál étrendhez, szemben a tonsillektómia után tapasztalható 7-10 napos nyelési nehezítettséggel. Tonsillotómia után közösségben a betegek 6 nap után biztonsággal mehetnek, ez a szám tonsillektómia után 9-14 nap. A tonsillotómia szövődménye lehet a tonsilla „visszánövése”, ami 1-3%-ban fordul elő.

A tonsilloadenotomiát követően azonban előfordulhatnak légzési komplikációk is, akár több órával a műtét után. Ezen komplikációk - melyek az OSAS-ban szenvedő betegek 16-27%-ban fordulnak elő - az apnoék és deszaturációk súlyosbodásától az életet veszélyeztető tüdőödémáig, légzésleállásig terjedhetnek. (Rosen, 1994). A krónikus felső légúti obstrukció következménye ezen betegeknél az erőltetett légzési munka, a magasabb kilégzési végnyomás. Tartós hipoxia valamint hiperkapnia alakul ki, ami megváltoztatja légzőközpont regulációját. A légzőközpont egy magasabb CO₂ szintre áll be, adaptálódva a krónikus hiperkapniához. A műtét során adott narkotikumok, valamint a műtéti területen - ami ezekben az esetekben a felső légutak területe, tehát megegyezik a betegség kialakulásának helyével - fellépő ödéma miatt az apnoék a posztoperatív időszakban súlyosbodnak. Emiatt a deszaturációk mértéke is megnő. A légzésregulációs zavar miatt (krónikus hiperkapnia) a légzőközpont a hirtelen lecsökkent CO₂ miatt nem kapcsol be, légzésleállítás következhet be. A tartós hiperkapnia mellett a légzőközpont elsődleges ingere a hipoxia, melyet iatrogén módon, nagy koncentrációban adott oxigénnel gátolhatunk, fokozva a hiperkapniát. Amint a krónikus obstrukciót oldjuk, csökken az intratorakális nyomás, nő a pulmonális hidrosztatikus nyomás, a folyadék kiáramlik az erekből, pulmonális ödémát idézve elő. A hirtelen lecsökkent pulmonális végnyomás nem tudja nyitva tartani az alveolusokat, így atelektázia alakulhat ki. Ezen komoly szövődmények miatt egy szoros posztoperatív monitorizálási rendszerre van szükség. Jelen vizsgálatunk azokra az esetekre helyezte a hangsúlyt, akiknek az alvásvizsgálat alapján súlyos alvási apnoe szindrómájuk volt, ezért a posztoperatív légúti komplikáció veszélyét nagyobbak ítéltük. Eredményeink azt mutatják, hogy az általunk ismert, mérhető paraméterek segítségével nem különíthetők el biztonságosan egymástól azon betegek, akiknél ezek az életet veszélyeztető komplikációk előfordulási valószínűsége nagy, azoktól a betegektől, akik esetében ugyanezen szövődmények valószínűsége kisebb.

Mivel a szövődmények gyakorisága az OSAS súlyossági fokával nő, ezért osztályunkon a következő rendszert dolgoztuk ki.

Enyhe OSAS esetén (AHI: 5 alatt) vizsgálatunkban beavatkozást igénylő komplikáció nem alakult ki, a betegeknél a műtétet követő első négy órában fordult elő deszaturáció, mely spontán oldódott, ezért véleményünk szerint az első 4 órában a beteget ébredő

szobában kell megfigyelni, a vitális paramétereket (szaturáció, légzésszám, pulzus) folyamatosan monitorozva alvás közben.

Középsúlyos OSAS esetén (AHI: 5 - 10 között) betegeinknél az első 24 órában fordult elő légúti komplikáció, mely oxigén ill. micronephrin adására rendeződött, ezért az első 24 órában kell a betegnek ébredő szobában tartózkodni, és alvás közben monitorozni a vitális paramétereit.

Súlyos OSAS betegnek (AHI: 10 felett) gyermek intenzív osztályos megfigyelés szükséges az első 24 órában. Tanulmányukban 2 esetben fordult elő olyan komplikáció, mely 24 órán túl is fennállt. Ezen szövődmények már az első 24 órában, de az első 12 órán túl jelentkeztek. (X. táblázat)

X. Táblázat: Posztoperatív monitorizálási ajánlás

Stádium beosztás	AHI érték	Teendő
Enyhe (OSAS I.)	< 5	4 órás megfigyelés ébredő szobában, Pulzoximéterrel
Középsúlyos (OSAS II.)	5 – 10	24 órás megfigyelés ébredő szobában, Pulzoximéterrel
Súlyos (OSAS III.)	10 <	24 órás megfigyelés intenzív osztályon

Ez a posztoperatív monitorizálás nem csökkenti ugyan a komplikációk előfordulását, de jelentősen elősegíti azok időben történő felismerését és a szükséges beavatkozások mielőbbi elvégzését. Mivel vizsgálatunk adatai alapján a súlyos OSAS-ban szenvedő gyermekek 51 %-ában fordult elő posztoperatív komplikáció, valamint méréseink alapján nem találtunk olyan mérhető változót a preoperatív kivizsgálásban, ami előrevetítené, mely betegek esetében nagyobb a műtét utáni respiratórikus szövődmények előfordulásának valószínűsége, ezért ezeket a betegeket olyan intézményben kell ellátni, ahol gyermek intenzív osztályos megfigyelés biztosítható.

7.3. Az obstrukció szintjének megállapítása, valamint a megfelelő terápia kiválasztása alvás alatti endoszkópia segítségével azokban az esetekben, ahol az OSAS oka nem volt egyértelmű, vagy a tünetek a műtét követően is fennálltak

Jelen vizsgálatunk azokra az esetekre fókuszált, amelyeknél nem a mandula megnagyobbodására volt visszavezethető az obstruktív alvási apnoe szindróma. Az elváltozás helyének tisztázására alvás alatti endoszkópiát végeztünk flexibilis nazofaringoszkóppal. A módszert először Croft és Pringle írták le 1991-ben. (Croft, 1991). A gyermekkori alkalmazásáról Myatt és Beckenham írt először 2000-ben (Myatt, 2000). A felnőttkori obstruktív alvási apnoe kivizsgálásának azóta szerves részét képezi a módszer külföldön. Bírálóinak legfőbb érve, hogy gyógyszerindukcióban történik és nem fiziológias alvás alatt vizsgálja a légutakat. A vizsgálat hívei szerint ugyanakkor nagy előnye, hogy láthatóvá teszi az obstrukció helyét, segítségével tervezhető, és monitorozható a terápia, illetve segíti a légsín terápia indikációjának felállítását is, ami gyermekkorban nagy segítséget jelent az alvásszakértőnek. A felnőttek vizsgálata során több klasszifikációs rendszert is kidolgoztak az eredmények standardizálása céljából. A legjobban használható és széleskörűen elterjedt az ún VOTE klasszifikációs rendszer, melyet 2011-ben tett közzé Kezirian és munkacsoportja (Kezirian, 2011). A klasszifikációs rendszer neve egy betűszó, mely az obstrukció lehetséges helyének elnevezéséből adódik. (XI. táblázat)

XI. Táblázat: VOTE klasszifikációs rendszer

V-velum	Az obstrukció a lágyszájpad és uvula szintjében van
O - oropharynx	Az obstrukció az orofarinx szintjében van
T- tongue base	Az obstrukció a nyelvgyök szintjében van
E-epiglottis	Az obstrukció az epiglottis szintjében van

Gyermekkora ez a klasszifikációs rendszer nem teljesen adaptálható, további vizsgálatok szükségesek a gyermekkori klasszifikáció egységes kialakításához.

Jól használható azonban Koltai munkacsoportja által kidolgozott egyszerű a VOTE klasszifikációhoz hasonló az obstrukció szintjének megnevezésén alapuló rendszere. (Lin, 2012). Az obstrukció mértékének meghatározására, Durr és munkacsoportja által

alkalmazott klasszifikáció a leginkább használatos. A klasszifikációs rendszer megfelel a VOTE rendszernek, de 3 további kritériumot is felállít. Ennek alapján az epifarinx szintjében kórosnak tekintendő, ha az adenoid az epifarinx több mint 25%-át elzárja, az alsó orrkagyló hipertrófia pedig akkor kóros, ha az orrüreg 50%-nál nagyobb részét foglalja el. A harmadik pedig a laringomalácia jelenléte. (Durr, 2012)

A vizsgálat során a gyermekek altatószert kaptak, de nem relaxáltuk őket, így a természetes alváshoz hasonló állapotban vizsgálhattuk a légutakat. A kapott eredmények során látható volt, hogy a betegek egy részénél a légyszájpad és a garatfal izomgyengesége a légvétel alatt a légút kollapszusához vezetett. Ezen gyermekek később neurológiai vizsgálaton estek át, az OSAS kezelésére légsín terápiát állítottunk be, megfelelő nyomástitrálás után (CPAP/BIPAP lélegeztetés). Kiemelendő, hogy eseteink közel felénél – jóllehet a tonsilla hipertrófia a szájba való betekintéskor nem volt feltűnő -, alvás alatti endoszkópiával igazolható volt, hogy az alsó pólusok megnagyobbodása alvás alatt apnoékhöz vezet. A rezekció ezekben az esetekben is eredményre vezetett. 3 betegünknel a tonzilloadenotómia nem oldotta meg a betegséget, ezért végeztük el az újabb poliszomnográfias vizsgálatot és az alvás alatti endoszkópiát. Két esetben a garatfal komplex elzáródását találtuk, ők légsín terápiás készüléket kaptak, egy beteg esetén pedig a nyelv hátraesése volt az ok.

A gyermekkori OSAS kezelése során törekednünk kell az oki terápiára. Az elsődlegesen választandó megoldás a szűkület megszüntetése. Ez a kiváltó oknak megfelelően az esetek nagy részében a tonzilloadenotómia, illetve tonzillotómia. Amennyiben az elzáródás helyét fizikális vizsgálattal nem tudjuk tisztázni, az alvás alatti endoszkópia alkalmas az elzáródás helyének, valamint mértékének (részleges vagy teljes) meghatározására, segítségével pontos terápiás tervet tudunk felállítani, segíti a légsín terápia szükségességének, lehetséges hatékonyságának megítélését, valamint könnyen kivitelezhető, gyors diagnosztikus eljárás.

7.4 A gyermekkorban fennálló alvászavar különböző emlékezeti rendszerek működésére gyakorolt hatásának feltérképezése.

Az emlékezet különböző rendszerek, tanulási folyamatok együttese. (Németh, 2012) Két alapvetően különböző emlékezeti forma létezik, az explicit, vagy deklaratív emlékezet, és az implicit, vagy nem-deklaratív emlékezeti forma. (Graf, 1985) Ez a két rendszer különbözik egymástól az információk tartalmában, valamint azok megszerzésének, hozzáférésének módjában, és a működésüket meghatározó agyi területeket illetően is. (Destrebecqz, 2001, Squire, 2004). Az explicit memória a tudatos, figyelmet igénylő tanulással megszerzett ismereteket, tényanyagokat tartalmazza, működése a kérgi területekhez kötött (temporális kérgi területek, főleg a hippocampus, prefrontális kéreg, valamint a talamikus magvak). Az implicit, nem tudatos emlékezet estében az információ megszerzése szintén lassú, de a hozzáférés már automatikus, gyors. A kevesebb figyelmet igénylő tanulással megszerezhető ismereteket tartalmazza, ilyen pld. a készségtanulás, a kéreg alatti területekhez kapcsolódik, a bazális ganglionok (nucleus caudatus, putamen), és a cerebellum területéhez (Daselaar, 2003, Kincses, 2008, Rieckmann, 2010, Sefcsik, 2009).

Az alvásfüggő emlékezeti konszolidációs elmélet szerint az ébrenlét alatt történő gyors tanulás után szükség van egy lassabb rekonszolidációs folyamatra, mely alvás alatt megy végbe. Ehhez a folyamathoz legszükségesebb a REM és a mélyalvás megfelelő jelenléte, ugyanis mélyalvásban újraaktiválódnak az emléknyomok, integrálódnak a már megszerzett emléknyomok közé, REM fázisban pedig stabilizálódnak a fontos, releváns emléknyomok, a kevésbé fontosak pedig törlődnek. (Csábi, 2014, Diekelmann, 2010) Bizonyított, hogy az alvás felnőttekben szerepet játszik a deklaratív folyamatok konszolidálásban. (Gais, 2006, Lahl, 2008) Az implicit, nem-deklaratív tanulással kapcsolatban az alvás szerepe nem tisztázott. A nem megfelelő minőségű és mennyiségű alvás szintén hatással van az emlékezeti rendszerekre. Alvásmegvonás után megváltozik az agyi aktivitás. Alvásvesztésre a prefrontális kérgi területeket találták a legérzékenyebbnek, ezért legjobban a figyelem, a végrehajtó funkciók és a munkamemória érintettek. (Gosselin, 2005) A különböző

alvásfázisok eltérő emlékezeti rendszereket támogatnak. A REM fázis, valamint a NREM 2. stádium csökkenésekor romlik az implicit, nem-deklaratív memória funkció, míg a NREM 3. és 4. stádium, vagyis a mélyalvás csökkenése az explicit, deklaratív funkciók romlásához vezet (Fischer, 2002., Fogel, 2007, Gais, 2004). Az obstruktív alvási apnoe szindrómában megjelenő alvásfragmentáció miatt a felnőtt OSAS betegek 75%-nál mutattak ki kognitív deficitet, ami elsősorban a figyelem, a végrehajtó funkciók, valamint a rövid és hosszú távú verbális és vizuális emlékezet károsodását jelenti (Gosselin, 2006, Engelman, 2000, Pierobon, 2008). A neurokognitív működészavar vizsgálata alvásfüggő légzészavarban szenvedő gyermekek esetén is egyre inkább a figyelem középpontjába kerül (, Ashworth, 2013).

Kutatásunk célja annak vizsgálata, hogy a hosszú ideje fennálló alvászavarnak milyen hatása van a deklaratív és nem-deklaratív memória funkciókra obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben. A nem-deklaratív memória vizsgálatára az ASRT tesztet használtuk, amely segít különbséget tenni az általános készségtanulás és a szekvencia specifikus tanulás között. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy az alvásfüggő légzészavarban szenvedő gyermekek és az egészséges kontroll csoport esetében az általános képesség tanulás, valamint a probabilsztikus (valószínűségi) szekvenciák implicit tanulása hasonló. Ugyanakkor az SDB-ben szenvedő gyermekek explicit memóriáját gyengébbnek találtuk, mint a kontroll csoportét a Szellemek háborúja tesztrel mérve. Vagyis különbséget találtunk a deklaratív és nem-deklaratív memória funkciók között.

Kevés vizsgálat foglalkozik SDB-ben szenvedő gyermekek esetén szekvencia tanulás vizsgálatával. Tudomásunk szerint ebben a betegcsoportban nem-deklaratív probabilsztikus szekvencia tanulást előttünk még nem vizsgáltak. A permanens alvásdepriváció kisebb hatással van a szekvencia specifikus tanulásra gyermekkorban is, hasonlóan a felnőtt vizsgálatok eredményéhez. A deklaratív – nem-deklaratív összehasonlításban nem tudjuk kizárni azt a magyarázatot, hogy a deklaratív teszt alacsonyabb teljesítésében szerepet játszik a fáradtság és az álmoság, mivel ennél a típusú memóriánál a figyelemnek nagyobb a szerepe, mint a nem-deklaratív tanulás esetén. Ennek tisztázására további kutatások szükségesek. Az eredményeket összegezve azt találtuk, hogy míg a deklaratív memória funkció károsodott, addig a nem-deklaratív memória intakt maradt az alvászavar ellenére is. Ez azt jelenti, hogy amíg a kéréghöz

kötött, több figyelmet igénylő folyamatokra a megzavart alvásstruktúra hatással van, addig a kevesebb figyelmet követelő folyamatok, melyek a szubkortikális struktúrákhoz kapcsolódnak, nem változnak.

Egészeben és egységében vizsgálva a négy kutatási témát jól látható, hogy az alvásmedicina egy nagyon szerteágazó, az orvostudomány számos szakterületét jelentős mértékben érintő diszciplína. Olyan, látszólag igen távoli tüneteket és panaszokat képes összekapcsolni, mint a horkolás és a gyenge iskolai teljesítmény, a visszatérő felső légúti hurutos epizódok és a tölcsérmellkas kialakulása. De nem csak összekapcsolni képes, hanem operatív vagy konzervatív terápiával kezelni és gyógyítani is ezeket az állapotokat. A mai orvostudomány szakterületei folyamatosan specializálódnak, az adott szakterület egyre szűkebb és szűkebb szegmensét vizsgálják folyamatos fejlesztés alatt álló módszerekkel és eszközökkel. Ezekhez a specializációkhoz képest a szomnológia szinte polihisztorként ötvözi a különböző területek vizsgálati és terápiás megoldásait, egyre újabb és újabb összefüggéseket feltárva az „álmok világában”.

8. Következtetések

Vizsgálataim alapján a következő megállapításokat tettem:

1. A kilélegzett levegő illékony szerves komponenseinek szagmintázata eltér obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek esetén a habituális horkolókhöz képest. Ebből arra következtethetünk, hogy az alsó légúti gyulladásnak szerepe lehet az OSAS kialakulásában. A két kórállapot kapcsolata további vizsgálatokat igényel.
2. Az obstruktív alvási apnoe miatt tonsilloadenotomián átesett betegek magasabb posztoperatív respiratórikus komplikációs rátája miatt általam kidogozott monitorizálási rendszer elősegíti a komplikációk időben való felismerését, a szükséges beavatkozások elvégzését, segítségével elkerülhetővé válik ezen komplikációk miatt létrejövő súlyosabb, akár fatális kimenetel.
3. A gyermekkori OSAS kivizsgálása során az alvás alatti endoszkópia alkalmazásával korrekt képet kapunk a légúti elzáródás szintjéről és mértékéről, a terápia a módszer használatával tervezhetőbbé válik, pontos terápiás terv felállítását teszi lehetővé. Széles körű alkalmazása a gyermekkori OSAS kivizsgálásában ajánlott.
4. Az OSAS-ban szenvedő gyermekek viselkedészavarának, tanulási nehézségeink oka a memória károsodása. A deklaratív memória funkciók károsodnak a megzavart alvásstruktúra, valamint az éjszakai szaturáció esései miatt, szemben a nem-deklaratív memória funkciókkal, melyekre a fragmentált alvásnak nincs hatása.

9. Összefoglalás

Az alvásfüggő légzészavarok a gyermekpopuláció 10%-át érinti. Ismereteink hiányosak az etiológiát, a patomechanizmust illetően.

Munkám során négy kérdésre kerestem a választ.

1. Vizsgáltam, hogy a kilélegzett levegőben lévő illékony gázok mintázata megváltozik-e obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben. A kilélegzett illékony szerves komponensek mintázatát elektronikus orral vizsgáltuk. Az alsó légutakból származó illékony szerves komponenseket analizáltuk és kimutattuk, hogy a reggeli kilélegzett levegő mintázata eltér obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekekben a habituális horkolókhöz képest.

2. A posztoperatív respiratórikus komplikációk az OSAS-ban szenvedő gyermekek esetén 16-27%-ban fordulnak elő, szemben az OSAS-ban nem szenvedő gyermekek esetén kimutatott 1%-kal. Munkám során kidolgoztam az OSAS súlyossági fokával összefüggő posztoperatív monitorizálási protokollt, melynek segítségével csökkenthetők a műtét utáni respiratórikus komplikációk.

3. Előfordul, hogy az operáció nem oldja meg az alvás alatti légzészavart, illetve fizikális vizsgálattal nem találjuk az elzáródás okát, amelyet a polyszomnográfias vizsgálat egyértelműen igazol. Munkám során alvás alatti endoszkópos vizsgálat segítségével határoztam meg az obstrukció helyét. Azt tapasztaltam, hogy az alvás alatti endoszkópia alkalmas az elzáródás helyének, valamint mértékének meghatározására, segítségével pontos terápiás tervet tudunk felállítani.

4. A deklaratív és nem-deklaratív memória folyamatokat a megzavart alvás eltérő módon befolyásolja felnőttkorban. Azt feltételeztük, hogy a károsodott frontális lebeny miatt a több figyelmet igénylő, elsősorban a kérgi területekhez kapcsolódó deklaratív folyamatokra hatással van a megzavart alvásstruktúra, míg az automatikus, kevesebb figyelmet igénylő, inkább kéreg alatti struktúrákhoz kapcsolódó nem-deklaratív mechanizmusok megtartottak az alvászavar ellenére. Kutatásunk alapján elmondhatjuk, hogy a deklaratív memória funkciók károsodnak a megzavart alvásstruktúra, valamint az éjszakai szaturáció esései miatt, szemben a nem-deklaratív memória funkciókkal, melyekre a fragmentált alvásnak nincs hatása.

10. Summary

The sleep related breathing disorders can be observed in 10% of the pediatric population. There is a lack of knowledge about the etiology, and the pathophysiology.

Four questions were raised in my work.

1. Electronic noses (E-noses) represent an innovative and non-invasive method of volatile compound analysis via composite sensor arrays allowing the online recognition of complex volatile organic compounds mixtures using learning algorithms. We analyzed the biomarker profile of breath collected from the lower airways in children with verified obstructive sleep apnea and showed that the morning exhaled biomarker pattern can be distinguished in OSAS from non-OSAS habitual snorers.

2. The incidence of postoperative respiratory complications in this population is 16-27% compared with 1 % of patients without OSAS. During my work I elaborated a recommendation for the postoperative monitoring related to the severity of the OSAS to diminish the incidence of the postoperative respiratory complications.

3. 15-20% of the patients will have persistent OSAS after the surgery. In many cases the level of the obstruction is not clear however the disease was confirmed by polysomnography. In my study I utilized the sleep endoscopy to identify the site of the obstruction. Our experience was that sleep endoscopy provides accurate data on the location of obstruction in children with OSAS. Together with the “gold standard” diagnostic method (polysomnography), sleep endoscopy can enable the physician to achieve the correct diagnosis and identify the most appropriate individual therapeutic plan.

4. Declarative and non declarative memory functions are influenced in different way by disturbed sleep in adults. I examined the effects of sleep disorders on different aspects of memory functions by testing children with sleep-disordered breathing (SDB), which is characterized by disrupted sleep patterns. We hypothesized that the frontal-lobe-related executive functions and the attention-demanding declarative memory are affected by SDB, while the less attention-demanding nondeclarative learning functions remain intact. We have found that declarative memory functions deteriorated due to the sleep disruption and desaturations while the nondeclarative form of learning was preserved, in spite of permanent sleep disruption in SDB.

11. Irodalomjegyzék

Amin, R.S., Kimball, T.R., Bean, J.A., Jeffries, J.L., Willging, J.P., Cotton, R.T., Witt, S.A., Glascock, B.J., and Daniels, S.R. (2002). Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *165*, 1395–1399.

Ashworth, A., Hill, C.M., Karmiloff-Smith, A., and Dimitriou, D. (2014). Sleep enhances memory consolidation in children. *J Sleep Res* *23*, 302–308.

Bar, A., Tarasiuk, A., Segev, Y., Phillip, M., and Tal, A. (1999). The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J. Pediatr.* *135*, 76–80.

Beck, S.E., and Marcus, C.L. (2009). PEDIATRIC POLYSOMNOGRAPHY. *Sleep Med Clin* *4*, 393–406.

Beebe, D.W., Wells, C.T., Jeffries, J., Chini, B., Kalra, M., and Amin, R. (2004). Neuropsychological effects of pediatric obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc* *10*, 962–975.

Benedek, P. (2009). A gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma. *Gyermekgyógyászat* *60*, 103–105.

Benedek, P., Sáringer, A., Katona, G., and Czinner, A. (2002). A gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindrómás gyermekek kivizsgálása és kezelése kórházunkban. *Fül-orr-gégegyógy* *48*, 156–159.

Bergman, E.T., and Roediger, H.L. (1999). Can Bartlett's repeated reproduction experiments be replicated? *Mem Cognit* *27*, 937–947.

Blunden, S., Lushington, K., Kennedy, D., Martin, J., and Dawson, D. (2000). Behavior and neurocognitive performance in children aged 5-10 years who snore compared to controls. *J Clin Exp Neuropsychol* *22*, 554–568.

Boyd, J.H., Petrof, B.J., Hamid, Q., Fraser, R., and Kimoff, R.J. (2004). Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *170*, 541–546.

Brodsky, L. (1989). Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr. Clin. North Am.* *36*, 1551–1569.

- Bruni, O., Ottaviano, S., Guidetti, V., Romoli, M., Innocenzi, M., Cortesi, F., and Giannotti, F. (1996). The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res* 5, 251–261.
- Carpagnano, G.E., Kharitonov, S.A., Resta, O., Foschino-Barbaro, M.P., Gramiccioni, E., and Barnes, P.J. (2002). Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 122, 1162–1167.
- Casale, M., Pappacena, M., Rinaldi, V., Bressi, F., Baptista, P., and Salvinelli, F. (2009). Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr. Genomics* 10, 119–126.
- Cohen, D., and Dor, M. (2008). Morbidity and mortality of post-tonsillectomy bleeding: analysis of cases. *J Laryngol Otol* 122, 88–92.
- Croft, C.B., and Pringle, M. (1991). Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 16, 504–509.
- Csábi, E., and Németh, D. (2014). [The role of sleep in the implicit learning processes]. *Ideggogy Sz* 67, 9–18.
- Daselaar, S.M., Rombouts, S.A.R.B., Veltman, D.J., Raaijmakers, J.G.W., and Jonker, C. (2003). Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiol. Aging* 24, 1013–1019.
- Dayyat, E., Kheirandish-Gozal, L., Sans Capdevila, O., Maarafeya, M.M.A., and Gozal, D. (2009). Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy. *Chest* 136, 137–144.
- Destrebecqz, A., and Cleeremans, A. (2001). Can sequence learning be implicit? New evidence with the process dissociation procedure. *Psychon Bull Rev* 8, 343–350.
- Diekelmann, S., and Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 114–126.
- Dragonieri, S., Schot, R., Mertens, B.J.A., Le Cessie, S., Gauw, S.A., Spanevello, A., Resta, O., Willard, N.P., Vink, T.J., Rabe, K.F., Bel E.H., Sterk P.J. (2007). An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 856–862.

- Durr, M.L., Meyer, A.K., Kezirian, E.J., and Rosbe, K.W. (2012). Drug-induced sleep endoscopy in persistent pediatric sleep-disordered breathing after adenotonsillectomy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138, 638–643.
- Engleman, H.M., Kingshott, R.N., Martin, S.E., and Douglas, N.J. (2000). Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 23 *Suppl* 4, S102–108.
- Entzian, P., Linnemann, K., Schlaak, M., and Zabel, P. (1996). Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 1080–1086.
- Fens, N., Zwinderman, A.H., van der Schee, M.P., de Nijs, S.B., Dijkers, E., Roldaan, A.C., Cheung, D., Bel, E.H., and Sterk, P.J. (2009). Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180, 1076–1082.
- Fernandes do Prado, L.B., Li, X., Thompson, R., and Marcus, C.L. (2002). Body position and obstructive sleep apnea in children. *Sleep* 25, 66–71.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A.L., and Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 11987–11991.
- Fogel, S.M., Smith, C.T., and Cote, K.A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav. Brain Res.* 180, 48–61.
- Franco, R.A., Rosenfeld, R.M., and Rao, M. (2000). First place--resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123, 9–16.
- Friedman, M., LoSavio, P., Ibrahim, H., and Ramakrishnan, V. (2003). Radiofrequency tonsil reduction: safety, morbidity, and efficacy. *Laryngoscope* 113, 882–887.
- Gais, S., and Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 2140–2144.
- Gais, S., Lucas, B., and Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learn. Mem.* 13, 259–262.
- Gosselin, A., De Koninck, J., and Campbell, K.B. (2005). Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning. *Clin Neurophysiol* 116, 211–222.

- Gosselin, N., Mathieu, A., Mazza, S., Décary, A., Malo, J., and Montplaisir, J. (2006). Deficits in involuntary attention switching in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurosci. Lett.* *408*, 73–78.
- Gottlieb, D.J., Chase, C., Vezina, R.M., Heeren, T.C., Corwin, M.J., Auerbach, S.H., Weese-Mayer, D.E., and Lesko, S.M. (2004). Sleep-disordered breathing symptoms are associated with poorer cognitive function in 5-year-old children. *J. Pediatr.* *145*, 458–464.
- Gozal, L., and Gozal, D. (2012). *Sleep Disordered Breathing in Children A Comprehensive Clinical Guide to Evaluation and Treatment* (Springer).
- Gozal, D., Kheirandish-Gozal, L., Serpero, L.D., Sans Capdevila, O., and Dayyat, E. (2007). Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* *116*, 2307–2314.
- Gozal, D., Serpero, L.D., Sans Capdevila, O., and Kheirandish-Gozal, L. (2008). Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* *9*, 254–259.
- Graf, P., and Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* *11*, 501–518.
- Greulich, T., Hattesoht, A., Grabisch, A., Koepke, J., Schmid, S., Noeske, S., Nell, C., Wencker, M., Jörres, R.A., Vogelmeier, C.F., Köhler U., Koczulla A. R. (2013). Detection of obstructive sleep apnoea by an electronic nose. *Eur. Respir. J.* *42*, 145–155.
- Grigg-Damberger, M., Gozal, D., Marcus, C.L., Quan, S.F., Rosen, C.L., Chervin, R.D., Wise, M., Picchiatti, D.L., Sheldon, S.H., and Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med* *3*, 201–240.
- Guilleminault, C., Tilkian, A., and Dement, W.C. (1976). The Sleep Apnea Syndromes. *Annual Review of Medicine* *27*, 465–484.
- Guilleminault, C., Partinen, M., Praud, J.P., Quera-Salva, M.A., Powell, N., and Riley, R. (1989). Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J. Pediatr.* *114*, 997–999.
- Guilleminault, C., Lee, J.H., and Chan, A. (2005). Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* *159*, 775–785.
- Halász, P. (1982). *Alvás és alvászavarok* (Budapest: Medicina).

- Hernádi, M., and Horváth, I. (2010). Az elektronikus orr használata az orvosi diagnosztikában. *Medicina Thoracalis* 63, 73–78.
- Horváth, I., Lázár, Z., Gyulai, N., Kollai, M., and Losonczy, G. (2009). Exhaled biomarkers in lung cancer. *Eur. Respir. J.* 34, 261–275.
- Howard, D.V., Howard, J.H., Japikse, K., DiYanni, C., Thompson, A., and Somberg, R. (2004). Implicit sequence learning: effects of level of structure, adult age, and extended practice. *Psychol Aging* 19, 79–92.
- Hultcrantz, E., and Ericsson, E. (2004). Pediatric tonsillotomy with the radiofrequency technique: less morbidity and pain. *Laryngoscope* 114, 871–877.
- Hultcrantz, E., Linder, A., and Markström, A. (2005). Long-term effects of intracapsular partial tonsillectomy (tonsillotomy) compared with full tonsillectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 69, 463–469.
- Iber, C., and American Academy of Sleep Medicine (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* (American Academy of Sleep Medicine).
- Janacsek, K., Fiser, J., and Nemeth, D. (2012). The best time to acquire new skills: age-related differences in implicit sequence learning across the human lifespan. *Dev Sci* 15, 496–505.
- Jaryszak, E.M., Shah, R.K., Vanison, C.C., Lander, L., and Choi, S.S. (2011). Polysomnographic variables predictive of adverse respiratory events after pediatric adenotonsillectomy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 137, 15–18.
- Juvin, P., Lavaut, E., Dupont, H., Lefevre, P., Demetriou, M., Dumoulin, J.-L., and Desmots, J.-M. (2003). Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth. Analg.* 97, 595–600, table of contents.
- Katz, E.S., and D'Ambrosio, C.M. (2008). Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5, 253–262.
- Katz, E.S., and D'Ambrosio, C.M. (2010). Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Clin. Chest Med.* 31, 221–234.
- Katz, E.S., Lutz, J., Black, C., and Marcus, C.L. (2003). Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep-disordered breathing. *Pediatr. Res.* 53, 580–588.

- Kennedy, J.D., Blunden, S., Hirte, C., Parsons, D.W., Martin, A.J., Crowe, E., Williams, D., Pamula, Y., and Lushington, K. (2004). Reduced neurocognition in children who snore. *Pediatr. Pulmonol.* 37, 330–337.
- Kezirian, E.J., Hohenhorst, W., and de Vries, N. (2011). Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268, 1233–1236.
- Kleitman, N. (1963). *Sleep and Wakefulness* (University of Chicago Press).
- Köves, P. (2008). *Alvásmedicina : Alvás-ébredési zavarok ellátása házi orvosoktól az alvász centrumokig* (Budapest: Bookmaker).
- Kunos, L., Bikov, A., Lazar, Z., Korosi, B.Z., Benedek, P., Losonczy, G., and Horvath, I. (2014). Evening and morning exhaled volatile compound patterns are different in obstructive sleep apnoea assessed with electronic nose. *Sleep Breath.*
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., and Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J Sleep Res* 17, 3–10.
- Li, A.M., Hung, E., Tsang, T., Yin, J., So, H.K., Wong, E., Fok, T.F., and Ng, P.C. (2007). Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 62, 75–79.
- Li, Y., Chongsuvivatwong, V., Geater, A., and Liu, A. (2009). Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 10, 95–103.
- Lin, A.C., and Koltai, P.J. (2012). Sleep endoscopy in the evaluation of pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr* 2012, 576719.
- Lipton, A.J., and Gozal, D. (2003). Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev* 7, 61–80.
- Lopes, M.C., and Guilleminault, C. (2006). Chronic snoring and sleep in children: a demonstration of sleep disruption. *Pediatrics* 118, e741–746.
- Marcus, C.L. (2000). Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol* 119, 143–154.
- Marcus, C.L., Omlin, K.J., Basinki, D.J., Bailey, S.L., Rachal, A.B., Von Pechmann, W.S., Keens, T.G., and Ward, S.L. (1992). Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 1235–1239.

Marcus, C.L., McColley, S.A., Carroll, J.L., Loughlin, G.M., Smith, P.L., and Schwartz, A.R. (1994). Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J. Appl. Physiol.* 77, 918–924.

Marcus, C.L., Greene, M.G., and Carroll, J.L. (1998). Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1098–1103.

Marcus, C.L., Ward, S.D., Lutz, J.M., Bolduc, D.B., and Rosen, G. (2004). Compliance with CPAP vs bilevel pressure in children. *Am J Respir Crit Care Med* 169, A732.

Marsh, E.. (2007). Retelling Is Not the Same as Recalling. *Current Direction in Psychological Science* 16, 15–20.

McNamara, F., Issa, F.G., and Sullivan, C.E. (1996). Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J. Appl. Physiol.* 81, 2651–2657.

Miekisch, W., Schubert, J.K., and Noeldge-Schomburg, G.F.E. (2004). Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clin. Chim. Acta* 347, 25–39.

Montuschi, P., Mores, N., Trové, A., Mondino, C., and Barnes, P.J. (2013). The electronic nose in respiratory medicine. *Respiration* 85, 72–84.

Myatt, H.M., and Beckenham, E.J. (2000). The use of diagnostic sleep nasendoscopy in the management of children with complex upper airway obstruction. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 25, 200–208.

Nandalike, K., Shifteh, K., Sin, S., Strauss, T., Stakofsky, A., Gonik, N., Bent, J., Parikh, S.R., Bassila, M., Nikova, M., Muzumdar H., Arens R. (2013). Adenotonsillectomy in obese children with obstructive sleep apnea syndrome: magnetic resonance imaging findings and considerations. *Sleep* 36, 841–847.

Nemeth, D., Janacsek, K., Londe, Z., Ullman, M.T., Howard, D.V., and Howard, J.H. (2010). Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Exp Brain Res* 201, 351–358.

Nemeth, D., Csábi, E., Janacsek, K., Várszegi, M., and Mari, Z. (2012). Intact implicit probabilistic sequence learning in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 21, 396–401.

O'Brien, L.M., Mervis, C.B., Holbrook, C.R., Bruner, J.L., Smith, N.H., McNally, N., McClimment, M.C., and Gozal, D. (2004). Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. *J Sleep Res* 13, 165–172.

- Pierobon, A., Giardini, A., Fanfulla, F., Callegari, S., and Majani, G. (2008). A multidimensional assessment of obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): a study of psychological, neuropsychological and clinical relationships in a disabling multifaceted disease. *Sleep Med.* 9, 882–889.
- Rieckmann, A., Fischer, H., and Bäckman, L. (2010). Activation in striatum and medial temporal lobe during sequence learning in younger and older adults: relations to performance. *Neuroimage* 50, 1303–1312.
- Roffwarg, H.P., Muzio, J.N., and Dement, W.C. (1966). Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152, 604–619.
- Rosen, G.M., Muckle, R.P., Mahowald, M.W., Goding, G.S., and Ullevig, C. (1994). Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 93, 784–788.
- Rubinstein, I. (1995). Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 105, 175–177.
- Salorio, C.F., White, D.A., Piccirillo, J., Duntley, S.P., and Uhles, M.L. (2002). Learning, memory, and executive control in individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 24, 93–100.
- Sarny, S., Ossimitz, G., Habermann, W., and Stammberger, H. (2012). [The Austrian tonsil study 2010--part 1: statistical overview]. *Laryngorhinootologie* 91, 16–21.
- Sefcsik, T., Nemeth, D., Janacsek, K., Hoffmann, I., Scialabba, J., Klivenyi, P., Ambrus, G.G., Haden, G., and Vecsei, L. (2009). The role of the putamen in cognitive functions — A case study. *Learning & Perception* 1, 215–227.
- Sekosan, M., Zakkar, M., Wenig, B.L., Olopade, C.O., and Rubinstein, I. (1996). Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 106, 1018–1020.
- Sheldon, S.H., Kryger, M.H., Ferber, R., and Gozal, D. (2014). *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine* (Elsevier Health Sciences).
- Solares, C.A., Koempel, J.A., Hirose, K., Abelson, T.I., Reilly, J.S., Cook, S.P., April, M.M., Ward, R.F., Bent, J.P., Xu, M., Koltai P. (2005). Safety and efficacy of powered intracapsular tonsillectomy in children: a multi-center retrospective case series. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 69, 21–26.

Song, S., Howard, J.H., and Howard, D.V. (2007). Sleep does not benefit probabilistic motor sequence learning. *J. Neurosci.* 27, 12475–12483.

Sorin, A., Bent, J.P., April, M.M., and Ward, R.F. (2004). Complications of microdebrider-assisted powered intracapsular tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope* 114, 297–300.

Spruyt, K., Cluydts, R., and Verleye, G.B. (2004). Pediatric sleep disorders: exploratory modulation of their relationships. *Sleep* 27, 495–501.

Spruyt, K., Sans Capdevila, O., Serpero, L.D., Kheirandish-Gozal, L., and Gozal, D. (2010). Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. *J. Pediatr.* 156, 724–730, 730.e1–730.e3.

Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 82, 171–177.

Tal, A., Leiberman, A., Margulis, G., and Sofer, S. (1988). Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr. Pulmonol.* 4, 139–143.

Tamás Kincses, Z., Johansen-Berg, H., Tomassini, V., Bosnell, R., Matthews, P.M., and Beckmann, C.F. (2008). Model-free characterization of brain functional networks for motor sequence learning using fMRI. *Neuroimage* 39, 1950–1958.

Tan, H.-L., Gozal, D., and Kheirandish-Gozal, L. (2013). Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep* 5, 109–123.

Thorpy, M.J. (2012). Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics* 9, 687–701.

Wang, Y., Zhang, S.X.L., and Gozal, D. (2010). Reactive oxygen species and the brain in sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 174, 307–316.

Ye, J., Liu, H., Zhang, G., Li, P., Yang, Q., Liu, X., and Li, Y. (2010). Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 119, 506–513.

Zanello, S.B., Jackson, D.M., and Holick, M.F. (2000). Expression of the Circadian Clock Genes *clock* and *period1* in Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology* 115, 757–760.

12. Publikációk listája

12.1. A témához kapcsolódó cikkek listája

1. Benedek, P. (2009). A gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma. *Gyermekgyógyászat* 60, 103–105.
2. Benedek, P., and Katona, G. (2011). A sleep endoscopy helye a gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma diagnosztikájában. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 57, 84–88.
3. Benedek, P., Sáringer, A., Katona, G., and Czinner, A. (2002). A gyermekkori obstruktív alvási apnoe syndromás gyermekek kivizsgálása és kezelése kórházunkban. *Fül-orr-gégegyógy* 48, 156–159.
4. Benedek, P., Lázár, Z., Bikov, A., Kunos, L., Katona, G., and Horváth, I. (2013). Exhaled biomarker pattern is altered in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77, 1244–1247. **IF: 1,35**
5. Benedek, P., Kiss, G., Csábi, E., and Katona, G. (2014). Obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekek posztoperatív monitorozása. *Orvosi Hetilap* 155, 703–707.
6. Csábi, E., Benedek, P., Janacsek, K., Katona, G., and Nemeth, D. (2013). Sleep disorder in childhood impairs declarative but not nondeclarative forms of learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 35, 677–685. **IF: 1,862**
7. Ricz, Z., Benedek, P., and Axmann (2002). Az obstructív alvási apnoe szindróma (OSAS) áttekintése egy súlyos esetünk kapcsán. *Gyermekgyógyászat* 53, 153–167.

12.2. A témához nem kapcsolódó cikkek listája

1. Farkas, Z., Katona, G., Késmárszky, R., Benedek, P., Majoros, T., Pataki, L., and Csákányi, Z. (2001). A gyermekkori otitis media acuta purulenta (AOM) és a sinusitis maxillaris acuta purulenta (SM) kezelésének megváltozása. *Medicus Universalis* 34, 309–311.

2. Farkas, Z., Lőrincz, A., Csákányi, Z., Sultész, M., Majoros, T., Benedek, P., Dános, K., and Katona, G. (2013). Idegentest (IT) eltávolítás gyermekkorban. *Gyermekorvos Továbbképzés 12*, 9–11.
3. Katona, G., Benedek, P., Csákányi, Z., Farkas, Z., Majoros, T., and Pataki, L. (2002a). A radiofrekvenciás sebészet gyermek-fül-orr-gégészeti alkalmazása. *Fül-Orr-Gégegyógyászat 48*, 39–42.
4. Katona, G., Benedek, P., Csákányi, Z., Farkas, Z., Majoros, T., and Pataki, L. (2002b). Aryepiglottoplasztika : a laryngomalacia műtéti kezelése. *Fül-Orr-Gégegyógyászat 48*, 79–83.
5. Kunos, L., Bikov, A., Lazar, Z., Korosi, B.Z., Benedek, P., Losonczy, G., and Horvath, I. (2014). Evening and morning exhaled volatile compound patterns are different in obstructive sleep apnoea assessed with electronic nose. *Sleep Breath*.

IF: 2,256

13. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom prof. Dr. Katona Gábornak, témavezetőmnek, aki erre a területre irányította figyelmemet, kutatásaimhoz pedig nem csak szakmai, de baráti segítségét is megkaptam. Olyan szemléletet és szakmai igényességet tanulhattam tőle, melyet nemcsak tudományos munkámban és hivatásom során, de egész életemben hasznosíthattam. Köszönöm Dr. Nagy Anikó főigazgató asszonynak, hogy támogatta kutató munkámat a Heim Pál Gyermekkórházban. Nagy köszönettel tartozom Kékesné Takács Tünde és Molnár Erika alvásasszisztenseimnek kitartó, áldozatos munkájukért, mely nélkül ezt a munkát nem tudtam volna elvégezni. Mindig számíthattam segítségükre, szeretetük és barátságuk sokat jelent számomra.

Köszönöm prof. Dr. Losonczy Györgynek, hogy programvezetőként lehetővé tette tudományos tevékenységemet a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolájában. Köszönöm Dr. Horváth Ildikó professzor asszonynak a lehetőséget, hogy részt vehettem az általa vezetett kutatócsoport munkájában. Köszönöm Dr. Bikov András segítségét és az elektronikus orral végzett kutatásaim során adott szakmai tanácsait. Szeretettel köszönöm Dr. Lázár Zsófiának, hogy munkám során, még külföldről is mindig számíthattam rá, időt és energiát nem kímélve segítette munkámat. Hálásan köszönöm Dr. Németh Dezsőnek és Csábi Eszternek, hogy bevezettek engem a memória kutatás számomra új és rendkívül titokzatos világába.

Köszönöm Dr. Kiss Gabriella főorvosnőnek szakmai és baráti segítségét. Köszönöm a Heim Pál Gyermekkórház Fül-Orr-Gégészeti Osztályán dolgozó összes kollégának, a műtő személyzetének, az endoszkópos diagnosztikai egység dolgozóinak felém irányuló szeretetét és támogatását.

Hálával tartozom Czinner Antal professzor Úrnak, hogy mindig támogatta, segítette munkámat. Emlékét szeretettel őrzöm.

Szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet férjemnek, aki végtelen türelmével, szeretetével, valamint szakmai segítségével munkám során végig mellettem állt, segített és bátorított. Köszönöm gyermekeimnek, hogy megértették, miért fordítok annyi energiát és időt munkámra a velük való együttlét helyett. Hálásan köszönöm Édesanyámnak, hogy egész életemben számíthatok rá, hogy megteremtette azt a családi alapot, amire ezt a tudományos munkát felépíthettem, és olyan példát mutatott, melyet szeretnék gyermekeimnek is átadni. Munkámat Édesapám emlékének ajánlom.