

**DR. EDOARDO BERNKOPF**

**VICENZA 36100- Via Garofolino, 1 - Tel. 0444/545509**

**Fax 0444/543104**

PARMA 43100-c/o Studio Dr.ssa V. Broia - Via Petrarca, 3

- Tel. e Fax 0521/236426

ROMA 00100- Via Massaciuccoli, 19 (P.zza Annibaliano)

Tel. 06/86213428

E-mail: [edber@studiober.com](mailto:edber@studiober.com) Sito internet:

[www.studiober.com](http://www.studiober.com)



Lavoro pubblicato su *Il Medico Pediatra* 10-4 Agosto 2001

## STRUTTURA E FUNZIONE NEI RAPPORTI FRA SIDS OSAS E GER . IPOTESI DI LAVORO: TRATTAMENTO CON SPECIALE ORAL DEVICE DI UN GRUPPO DI NEONATI GIUDICATI A RISCHIO

Bernkopf.E \* Broia V.\*\* Bertarini A.Maria \*\*\*Gualerzi M. \*\*\*\*

\*Specialista in Odontostomatologia – Vicenza- \*\*Specialista in Odontostomatologia – Parma \*\*\* Logopedista

Vicenza \*\*\*\*Istituto Don Gnocchi, Parma

[edber@studiober.com](mailto:edber@studiober.com)

[www.studiober.com](http://www.studiober.com)

### Riassunto.

Una possibile interpretazione delle relazioni che in letteratura sembrano legare la SIDS e l'ALTE con l' OSAS e il GER potrebbe essere costituita dalla presenza di una struttura fenotipica per certi aspetti comune, che possa predisporre all'insorgenza di tutti questi quadri patologici, pur in assenza di una causalità diretta.

Sempre dalla letteratura emergerebbe un ruolo centrale dell'OSAS, in grado di sostenere a sua volta alcune alterazioni simpatovagali e cardiocircolatorie spesso riscontrate anche nella SIDS.

Nell'adulto la struttura fenotipica è presa in considerazione non solo come elemento diagnostico o motivo di rischio per OSAS , ma anche a livello terapeutico, sia con approccio chirurgico maxillo-facciale e otorinolaringoiatrico, sia con quello occlusale, come accade nella terapia con Oral Devices.

In età pediatrica la struttura fenotipica può essere modificata con l'intervento di adenotonsillectomia e con un approccio ortodontico che, su precise indicazioni , può essere attuato anche in età precoce.

Tutti questi tipi di approccio con la problematica strutturale non sono però praticabili nel neonato, pur essendo già presente spesso anche a questa età un aspetto fenotipico considerato a rischio, sia per OSAS che per SIDS e ALTE.

L'allestimento di uno speciale oral device adatto all'impiego in età neonatale potrebbe costituire una interessante ipotesi di lavoro, sia come terapia di OSAS e GER indotto da OSAS, sia come prevenzione della SIDS.

### Introduzione

Viene definita SIDS (Sudden Infant Death Syndrome "la morte improvvisa di un lattante, che risulta inattesa in base alla storia clinica ed in cui un minuzioso esame autoptico non consente di evidenziare una chiara causa di morte". Con questa definizione, ormai definitivamente adottata dalla comunità scientifica internazionale, nel 1970 Beckwith , diede alla SIDS, autonomia nosologica nell'ambito delle cause di morte improvvisa ed inattesa tra il primo mese ed il primo anno di vita (6).

### Epidemiologia

La SIDS rappresenta, nei paesi industrializzati, la prima causa di morte nell'età compresa tra 1 e 12 mesi, con un rapporto femmine/maschi di 1:1,6. L' 80% dei decessi si verifica nei primi cinque mesi di vita con un picco di massima incidenza tra il secondo e il quarto. La mortalità media mondiale, stimata intorno al 2 per mille prima della fine degli anni 80 (7), fra il 1988 ed il 1992, con l'inizio delle campagne di prevenzione, ha visto un sensibile calo di tale tasso, ridotto a circa l' 1 per mille, e concentrato prevalentemente nella fascia di età tra il primo ed il quinto mese di vita (8)

### Rapporti fra SIDS, OSAS e GER

A tutt'oggi sulla SIDS regnano una notevole incertezza interpretativa a livello scientifico ed un senso di impotenza a livello tecnico: al di là di alcuni consigli comportamentali, siamo in sostanziale assenza di ipotesi concrete per un piano di intervento preventivo.

Può forse risultare utile , a questo riguardo, inquadrare la SIDS in un contesto più allargato, che comprenda cioè altri quadri patologici che con la SIDS condividono alcuni aspetti clinici e patogenetici: per questa via è forse possibile intravedere un'ipotesi di intervento, utile quale terapia delle patologie collegate e forse efficace quale prevenzione della stessa SIDS

La relazione più stretta riguarda certamente il quadro che con la SIDS costituisce praticamente un continuum, denominato ALTE " Apparent Life-Threatening Events" (9), acronimo che ha sostituito, a partire dal 1986, il termine "near miss for SIDS", perché il forte coinvolgimento emotivo dell'osservatore non dava la certezza che l'episodio denunciato fosse stato realmente così grave da poter essere considerato una SIDS fortunatamente mancata. L'incidenza di ALTE nei lattanti oscilla ampiamente (dallo 0,05 al 6 %), e questi episodi sembrano precedere una SIDS nel 5-10% dei casi (10).

Oltre al logico rapporto con l'ALTE, dalla letteratura sembrerebbe emergere anche una correlazione tra la SIDS ( e ALTE) con l'OSAS (Sindrome dell'Apnea Ostruttiva nel Sonno): i familiari dei bambini morti di SIDS o con ALTE presentano spesso OSAS, quasi a suggerire che se il bambino fosse scampato alla SIDS, avrebbe probabilmente presentato OSAS (11). Un altro rapporto che sembra emergere è quello tra GER (Reflusso Gastro Esofageo) e SIDS (16) e fra GER e ALTE (22). Un cerchio sembra chiudersi rilevando che esiste anche un rapporto tra OSAS e GER (17) e fra OSAS e ALTE (22)

Più controverso appare il rapporto fra UARS e SIDS. Alcuni Autori (18) sottolineano il ruolo della ristrettezza delle vie aeree superiori nella patogenesi della SIDS, altri (19) inseriscono l'UARS nel rapporto fra OSAS e SIDS (19 bis), in linea con altri che considerano l'UARS come parte di un continuum che va dal russare all'OSAS (13). Altri Autori, per contro, considerano invece l'UARS una patologia a sé stante.

Il rapporto che lega questi quadri patologici sembra essere almeno triplice : oltre a rivelare spesso una comune familiarità, non si limita alla spesso rilevata concomitanza clinica, ma riguarda anche un elemento che riteniamo molto importante: l'aspetto fenotipico (a sua volta, peraltro, riconducibile almeno in parte anche alla familiarità).

#### Concomitanza clinica

Se da un lato l'incrociarsi di questi quadri patologici sembra evidenziare uno status multifattoriale in cui è arduo ricercare se esistano e quali siano gli effettivi nessi di causalità, dalla letteratura ci sembra di poter trarre la sensazione di un ruolo centrale dell'OSAS.

Un primo legame fra OSAS e SIDS è comprovato da esami autoptici di bambini morti per SIDS, e dal riscontro di emorragie subpleurali, compatibili con cronici e ripetuti arresti del flusso aereo (4) (5).

Un altro legame fra OSAS e rischio di SIDS è costituito dalla presenza in entrambi questi quadri di alterazioni a livello cardiovascolare. In particolare è possibile dimostrare nei bambini a rischio di SIDS alterazioni della ripolarizzazione ventricolare (QT lungo) (1) (3) e periodi di bradicardia notturna (30).

Anche nell'adulto con OSAS sono presenti le suddette alterazioni- (26) che, è bene ricordarlo, predispongono a rischi di morbilità e mortalità cardiovascolari (21). Nell'OSAS dell'adulto si è potuto dimostrare che queste alterazioni rappresentano solo un epifenomeno delle più complesse alterazioni neurovegetative (alterazioni della bilancia simpato-vagale) che sono conseguenze delle OSAS (21) e responsabili della loro prognosi negativa. Tali importanti correlazioni non sono state ancora documentate nella SIDS, sebbene sembri logico ipotizzarle.

Anche nei rapporti fra OSA e GER, ovviamente nei casi in cui i due fenomeni siano correlati, sembra emergere un ruolo preponderante della prima sul secondo (17), piuttosto che viceversa. In un recente lavoro su casi con ALTE Arad-Cohen , Cohen e Tirosch, considerando la correlazione tra apnea e GER, hanno osservato che negli episodi in cui apnea e GER coincidono, l'apnea precede il GER (22), e che in questi casi l'apnea è di tipo ostruttivo. Infatti l'apnea di tipo centrale non è in relazione temporale con il GER, concetto confermato anche da Ariano, Guilleminault e Coll. (32). Più che l'apnea dunque, sarebbe l'ostruzione a livello faringeo ad avere un ruolo centrale, a causa della depressione che si genera negli sforzi inspiratori e che interessa anche l'esofago e lo stomaco. IL GER viene riconosciuto anche come possibile causa di ALTE e di SIDS, peraltro in concomitanza con altre concause, come i disturbi dell'arousal e l'immaturità dei meccanismi della deglutizione. (16)

Infine in un lavoro viene rilevata l'interessante correlazione fra la presenza di GER e frequenti episodi di otite secretiva (23).

La correlazione tra OSAS e GER è sottolineata anche da Gullerminault e coll (22), che considerano di grande importanza per un corretto inquadramento diagnostico, associare alla polisonnografia il rilevamento della pressione intraesofagea, ritenuta addirittura uno dei parametri chiave nell'OSAS nei bambini prima della pubertà. In alcuni casi , infatti il numero delle apnee e la desaturazione di ossigeno possono risultare non particolarmente significativi, pur in presenza di un quadro sintomatologico generale importante.

La centralità dell'OSAS sembrerebbe confermata anche da alcuni aspetti che riguardano la terapia: infatti il controllo terapeutico dell'OSAS porta spesso alla regressione dei problemi cardiologici, neurologici e di GER, ma non accade il contrario. Ing e Coll. riferiscono infatti che la terapia antireflusso è efficace sul GER , ma non sull'OSAS nei pazienti che li presentano entrambi (31) . A parere degli stessi Autori, peraltro, il ruolo patogenetico dell'OSAS sul GER rimane comunque poco chiaro, giacché la terapia con CPAP riduce il GER sia nei pazienti con OSAS (peraltro percentualmente maggiori ) che in quelli con GER senza OSAS (31); (la soluzione del problema potrebbe essere, a nostro parere, trovata considerando il meccanismo di azione della CPAP, che induce una pressione positiva nelle vie aeree, ma anche nell'esofago, e può effettivamente essere efficace sia nei confronti dell'OSAS che del GER, e quindi non solo come terapia indiretta del secondo attraverso la terapia diretta della prima

Appare dunque logico ipotizzare che risolvendo il problema OSAS e rimuovendo per questa via anche i quadri patologici in qualche modo all'OSAS collegati e i fattori di rischio che l'OSAS induce, anche il rischio di SIDS, che con i medesimi quadri patologici presenta numerosi elementi in comune, dovrebbe risultarne abbassato.

#### Aspetti terapeutici

Le terapie di elezione dell'OSAS vengono universalmente individuate nella ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) e, nel bambino, nell'intervento di l'adenotonsillectomia Secondo alcuni Autori, per la verità, anche la terapia corticosteroidica endonasale (29) ha successo nelle forme lievi, e la associazione di corticosteroidi per via generale può essere utile nelle forme gravi, ma la sospensione della terapia induce la ricomparsa dei sintomi in tempi relativamente brevi. Inoltre non ci sono comunque dati di letteratura che diano indicazioni sull'uso prolungato della terapia corticosteroidica e sulla sua efficacia nel tempo.

L'impiego della CPAP rivela spesso qualche problema di compliance, specie nel bambino (24), per cui è solitamente riservata ai casi più gravi.

L'intervento di adenotonsillectomia, da molti considerato elettivo e risolutore in età pediatrica (26) presenta peraltro alcuni rischi postoperatori (27) e a volte delle recidive (28): vedremo oltre come l'interpretazione di questi aspetti sfavorevoli della terapia chirurgica secondo alcuni Autori sono da ricercarsi in alcuni aspetti fenotipici caratteristici.

Rimane comunque la CPAP la terapia che più si presta a considerazioni sugli effetti per così dire "allargati" della terapia dell'OSAS. Infatti la Letteratura riporta che il paziente che, a seguito della terapia con CPAP, non presenta più OSAS, trae beneficio non solo respiratorio: dopo alcuni mesi anche la bilancia simpato-vagale (30) e le alterazioni elettrocardiografiche (30) (25) si normalizzano, ed anche il GER ne trae beneficio (31).

Rimane però il problema di come trattare l'OSAS nel neonato, giacché in rischio di SIDS si concentra nei primi mesi di vita: nessuna delle terapie risultate efficaci possono agevolmente essere trasferite sul lattante, tantomeno in un'ottica preventiva della SIDS, in sostanziale assenza di esami marker o predittivi, sull'intera popolazione neonatale.

#### Aspetto fenotipico

Di recente alcuni dati della letteratura (39) hanno dimostrato che esiste un fenotipo a rischio per SIDS e che tale fenotipo è rappresentato in particolare dal bambino con retrognazia. La retrognazia sarebbe responsabile di una retroposizione della lingua con conseguente ostruzione del rinofaringe, che diviene particolarmente grave durante il sonno

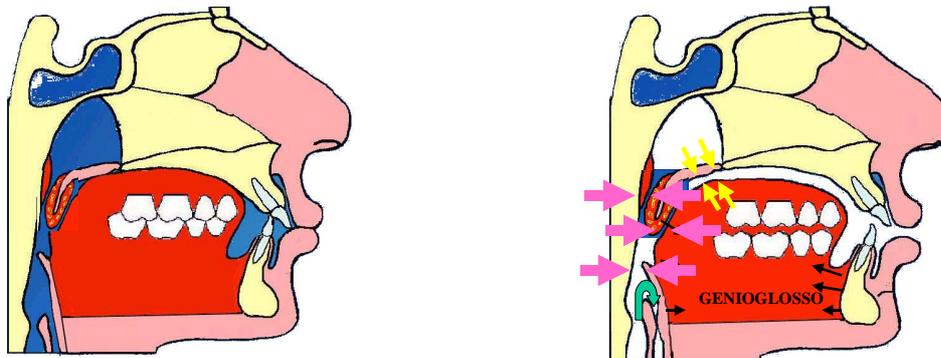


Fig.1 la malocclusione di seconda classe (secondo Angle) con morso profondo favorisce la distalizzazione della mandibola, e quindi della lingua., con ostruzione funzionale delle vie aeree nasali. Ciò determina l'acquisizione di uno schema respiratorio orale e può favorire (fig.2) l'insorgenza dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS). L'ostruzione a livello faringeo e la conseguente depressione inspiratoria favoriscono il GER.

Sono anche apparsi in letteratura un gran numero di lavori che sottolineano l'importanza del fenotipo, sia a riguardo delle parti molli, che relativamente alla struttura ossea craniomandibolare quali elementi predisponenti all'insorgenza dei disturbi respiratori e dell'OSAS in particolare (13-14, come anche di altre patologie in qualche modo collegate all'OSAS, come GER (33) e UARS (48). E' importante sottolineare che anche in tutte queste patologie ricorrono in gran parte caratteristiche fenotipiche uguali o comunque assimilabili: retrognazia, micrognazia, biretrusione maxillo mandibolare vie aeree strette a livello faringeo, posizione disto caudale dello Joide, postura linguale in relazione alla forma del palato e alla distanza intermolare, parametro quest'ultimo che indica sostanzialmente il diametro trasversale della bocca (66).

Lofstrand e Al. (41) individuano una significativa presenza di mascella stretta, di palato ogivale, di arcata inferiore accorciata e di morso inverso nei bambini che presentano ostruzione delle vie aeree e OSAS rispetto ai controlli. Inoltre, alcuni autori hanno rilevato che alcune caratteristiche anatomiche, sia dello scheletro che delle parti molli accomunano bambini che presentano OSAS e adulti con lo stesso problema, tanto da dedurre la relatività del successo terapeutico dell'adenotonsillectomia, vista l'inevitabile permanenza di queste caratteristiche dopo l'intervento (A4)

Mathur e Dougias (51) individuano nell'ipomaxillia un significativo elemento di rischio per SIDS, in quanto questo parametro cefalometrico, rispetto ad un gruppo di controllo non OSAS, è presente in maniera significativa in pazienti adulti che presentano OSAS e che riferiscono positività familiare per SIDS contro la totale mancanza di questo elemento nel gruppo di controllo non OSAS.

Sforza, Bacon e Al (43) individuano due determinanti elementi patogenetici dell'OSAS in una anomalia dei tessuti molli faringei e nella posizione caudale dell'osso ioide.

Miyao e al. (44) sottolineano anche l'importanza della discrepanza sagittale tra mascella e mandibola e del morso aperto e, relativamente ai tessuti molli, della macroglossia.

Miro Castello e al. (45) confermano la correlazione fra l'OSAS e un'anomala posizione dell'osso joide, che, secondo gli Autori, spinge la lingua in posizione sfavorevole.

Zucconi, Ferini Strambi e coll (42) si sono posti il problema di quale elemento, fra le caratteristiche craniometriche sfavorevoli e la conformazione delle parti molli, avesse ruolo prioritario nella patogenesi dell'OSAS. Questi Autori propendono per un ruolo primario della ristrettezza dello spazio orofaringeo legata alla dimensione linguale e alla distanza PNS-P (spina nasale posteriore- palato), e quindi delle parti molli: le conseguenze respiratorie che una sfavorevole conformazione delle parti molli induce sarebbero responsabili dei dismorfismi scheletrici, che secondo gli Autori, sarebbero conseguenze. E' necessario comunque rilevare che gli Autori mantengono sulla questione un prudente atteggiamento possibilista.

Alcuni Autori, peraltro, oltre che nella ristrettezza dello spazio epifaringeo individuano nell'iposviluppo del mascellare, alla retrusione mandibolare una possibile causa di insuccesso chirurgico ai fini OSAS (34) spostando quindi l'attenzione piuttosto alla conformazione della componente scheletrica.

E' forse il caso di sottolineare che è ben difficile che possa essere un osso privo di rapporti articolari diretti come lo Joide ad influenzare la postura di un organo muscolare qual è la lingua, e non viceversa.

In realtà l'attività linguale è un importante motore che stimola lo sviluppo del terzo medio del cranio. La scorretta postura e l'alterata funzione della lingua possono essere responsabili di anomalie mandibolari (36), in particolare la micrognazia e la retrognazia, che inevitabilmente si ripercuotono sulla posizione dell'osso Joide.

A questo proposito può anche essere utile sottolineare che, nell'adulto, è stata descritta una tecnica di terapia chirurgica dell'OSAS proprio per mezzo dell'ancoraggio chirurgico della lingua in posizione avanzata. (37)

E' necessario peraltro sottolineare che il termine "fenotipo" non esprime solo la risultante di un patrimonio genetico, ma subisce anche l'influenza dell'ambiente e della funzione, che concorrono a formare la struttura anatomica di un individuo, sia per quel che riguarda la componente scheletrica che i tessuti molli, sia normali che alterati (come avviene, in particolare, nell'ipertrofia adenotonsillare).

L'importanza della struttura è sottolineata dal fatto che essa viene presa in considerazione non solo a livello di inquadramento diagnostico o di allarme (specie nell'ALTE 38), ma anche in sede terapeutica: infatti ne viene comunemente prevista la manipolazione per via chirurgica, sia per quel che riguarda le parti molli (in particolare di pertinenza ORL (37) (42) che i tessuti duri, di competenza ORL o maxillo facciale (41).

Riley, Powell, Guillemainault e AL sottolineano anche (46) che in sede chirurgica alcuni elementi costituiscono frequenti cause di complicanze: oltre a rilevare che i pazienti con OSAS necessitano di particolari attenzioni in quanto spesso ipertesi, significativa appare la correlazione rilevata tra la difficoltà di intubazione e la retrognazia (individuata anche cefalometricamente in un angolo sella-nasion-punto mandibolare B inferiore a 75 gradi), oltre che con la larghezza del collo: la soluzione del problema viene peraltro indicata nella tecnica di intubazione con l'ausilio delle fibre ottiche. Da notare che Archdeacon J e Brimacombe J (44) sottolineano l'opportunità di dislocare la lingua prima di procedere all'intubazione: ci permettiamo di osservare che la preliminare risoluzione della retrognazia andrebbe automaticamente per via naturale in questa direzione.

Anche l'intercettazione ortognatodontica, abitualmente meno considerata, peraltro, può essere efficace nel modificare una struttura sfavorevole.

L'efficacia di questa via è dimostrata anche da numerosi studi sperimentali che comprovano l'efficacia terapeutica sull'OSAS dell'uso di Oral Devices nell'adulto.

Questo tipo di terapia, che presenta caratteristiche di tipo "protesico", non sembrerebbe praticabile nel bambino, per il quale può invece essere proponibile, quando indicata, un'intercettazione anche precoce della malocclusione e della disgnazia di cui fosse portatore.

Il rapido miglioramento del quadro respiratorio dopo adenotonsillectomia., peraltro, ha fino ad ora limitato la considerazione dell'ipotesi terapeutica ortognatodontica, a favore, appunto, a quella chirurgica. Questa opzione è anche giustificata dal fatto che l'abituale età di intervento ortodontico è spostata tendenzialmente verso i 12 anni, mentre le problematiche respiratorie possono interessare il bambino in un'età precoce e anche precocissima.

## Famigliarità.

Molti autori sottolineano il ruolo dell'obesità (45), che è spesso un elemento costituzionale familiare.

L'obesità è spesso correlata con maggiori spessori dei tessuti molli faringei, e quindi fattore favorente la ristrettezza delle vie aeree.

L'obesità può dunque sommarsi quale fattore di rischio per OSAS indipendente da altri fattori di rischio anche su base familiare, ma non solo, quali ad esempio la tipologia scheletrica. Infatti accanto al già menzionato fattore di rischio per OSAS legato alla prognazia, alla retrognazia e alla sfavorevole conformazione delle parti molli e della postura dell'osso joide, Hierl T, Humpfner-Hierl H hanno riscontrato la predisposizione all'OSAS degli individui obesi, pur normognatici (49).

Va però anche sottolineato che la familiarità, spesso riscontrata come substrato predisponente nell'OSAS e nei quadri patologici collegati (11, 40, 47, 48, 50), potrebbe essere interpretabile non come una generica e non meglio definibile caratteristica genetica, ma come il logico effetto della somiglianza strutturale, specie a livello craniomandibolare e occlusale, che spesso accomuna i componenti di un unico ceppo familiare (40). Potrebbe essere dunque una struttura fenotipica familiare sfavorevole, specie a livello di micrognazia e retrognazia, a sostenere la maggior incidenza di SIDS e di patologie collegate in alcune famiglie.

## LA PREVENZIONE DEL RISCHIO DI SIDS

A tutt'oggi al bambino a rischio di SIDS (ma in realtà a tutti i bambini, visto che lo screening è incerto) si può solo fornire le raccomandazioni abitualmente suggerite e da tutti accettate come corrette: dormire supini (52), evitare il fumo di sigaretta (53) e il caldo (54). Su queste raccomandazioni non sarà inutile sottolineare alcuni aspetti di, per così dire, "rilevanza occlusale"

Al bambino che dorme prono, fra le altre cose, il cuscino spinge la mandibola e la lingua all'indietro. Al bambino che dorme supino questo non succede, ma ciò non annulla il rischio di SIDS, ma lo diminuisce soltanto: infatti nel sonno anch'egli può ritrovarsi nella stessa posizione mandibolare sfavorevole, non per spinta del cuscino, ma semplicemente a causa della caduta della mandibola per gravità (anche gli adulti, che rarissimamente dormono proni, russano in particolare dormendo supini anziché sul fianco). Addirittura Shemie e coll. in un recentissimo articolo (64), hanno rilevato che in posizione prona migliora drasticamente l'ossigenazione in bambini con gravi problemi respiratori.

E' interessante notare che Hoffman e Lister (4) hanno ipotizzato che la diversa postura (supina o prona) possa essere coinvolta nelle variazioni di QT, proponendo di valutare questa relazione. Forse potrebbe essere altrettanto significativa la valutazione della postura mandibolare , spontanea o indotta, a lato di quella corporea.

Il fumo, dopo la nascita, può nuocere al bambino solo per via inalatoria: il bambino che per motivi occlusali risultasse un respiratore orale sarebbe inevitabilmente il più esposto al rischio, e non solo, a nostro parere, relativamente all'inalazione di fumo. Anche la terza raccomandazione , se per caldo si intendesse caldo-secco, potrebbe essere rafforzata dall'eventuale riscontro di uno schema respiratorio orale , che non consentisse l'umidificazione dell'aria nel transito attraverso le vie nasali (gli adulti russatori lamentano spesso la secchezza notturna della gola).

Da tutto ciò conseguirebbe che questi consigli comportamentali, al di là delle stesse intenzioni di coloro che li hanno proposti, vanno nella direzione in cui si muoverà l'ortodontista al raggiungimento dell'età ortodontica ideale , il chirurgo maxillo facciale in età adulta e il dentista che, sempre in età adulta, applica un oral device . Infatti impedire la retrusione mandibolare tipica del decubito prono si coniuga idealmente con l'avanzamento della mandibola retrusa nella terapia funzionale delle seconde classi secondo Angle: è il caso di sottolineare che questo tipo di terapia si rivolge all'aspetto fenotipico di gran lunga più significativo, tanto nell'OSAS come nel rischio di SIDS, vale a dire la retrognazia.

Anche l'avanzamento mandibolare attuato dalla maggior parte degli Oral Devices proposti con successo nella terapia dell'OSAS nell'adulto procede in fondo in questa direzione. Infine, la chirurgia maxillo facciale propone, ovviamente nell'adulto, l'intervento di avanzamento maxillo-mandibolare come uno dei più efficaci rimedi per l'OSAS (58).

Allo stesso modo il fatto di evitare che il bambino inali dalla bocca, e quindi saltando i filtri nasali, aria secca o addirittura inquinata dal fumo di sigaretta potrebbe in fondo coniugarsi idealmente con lo scopo abitualmente perseguito in ortodonzia e in terapia miofunzionale e logopedica di correggere la respirazione orale.

### IPOTESI DI LAVORO

Da quanto fin qui esposto, sembra di poter dedurre che la SIDS potrebbe trovare una efficace possibilità di prevenzione se si riuscisse ad agire contemporaneamente su più d'uno dei fattori di rischio che vari autori hanno evidenziato, e che si riassumono nelle tre categorie:

- 1) Patologie concomitanti (OSAS e sue conseguenze: GER, alterazioni cardiovascolari e neurologiche in particolare)
- 2) Aspetti fenotipici sfavorevoli.
- 3) Familiarità, riferita in particolare alla somiglianza della struttura craniomandibolare e occlusale.

Un approccio di questo genere supererebbe il punto di debolezza tipico di altre ipotesi di lavoro sul rischio di SIDS, quale quella recentemente proposta dello screening neonatale del QT lungo (59), legato al fatto di estrapolare un unico elemento di rischio, riscontrabile solo su una parte dei casi di SIDS ( e presente peraltro anche in bambini sani) e quindi non considerabile come soluzione del problema.

Questa ipotesi di lavoro sembrerebbe scontrarsi però con la sostanziale inapplicabilità in età neonatale, tantopiù a livello preventivo di massa, delle terapie tradizionali dell'OSAS, (che si sono rivelate efficaci anche nei confronti del GER e delle alterazioni cardiocircolatorie quali il QT lungo) e cioè la CPAP e l'intervento di adenotonsillectomia.

Allo stesso modo non è pensabile di affrontare in età neonatale con gli interventi di chirurgia maxillo facciale dimostratisi efficaci nell'adulto quegli aspetti fenotipici sfavorevoli da tutti considerati a rischio, se non in alcuni casi sindromici.

La terapia dell'OSAS ha però da qualche anno aperto una nuova pagina, prendendo in considerazione un approccio che , anche secondo la letteratura, nell'adulto risulta efficace: l'uso di oral devices (55, 56). Un'ampia review di un gran numero di lavori sulla terapia dell'OSAS con oral devices (57), redatta da Schmidt-Nowara, Lowe e Al., approvata dell'American Sleep Disorders Association, conclude" Comparison of the risk and benefit of oral appliance therapy with the other available treatments suggests that oral appliances present a useful alternative to continuous positive airway pressure (CPAP), especially for patients with simple snoring and patients with obstructive sleep apnea who cannot tolerate CPAP therapy."

Schwab e altri, grazie all'impiego della risonanza magnetica, hanno dimostrato che l'avanzamento mandibolare é in grado di aumentare le dimensione antero posteriori e latero-laterali dell vie aeree (61).

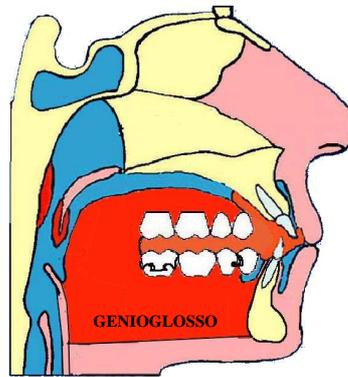
Per parte nostra siamo molto critici su come viene abitualmente affrontato questo tema, ma è comunque indiscutibile un messaggio di sostanziale efficacia terapeutica di questo tipo di approccio: pressoché tutti i lavori che ne trattano sembrano confermare che per via occlusale l'OSAS può essere sconfitta , anche se non è ancora ben definito in quali casi e secondo quali criteri .

L'aspetto particolarmente significativo che caratterizza la terapia dell'OSAS con Oral Devices è costituito dal fatto che la soluzione del problema OSAS viene attuata attraverso la correzione di un aspetto fenotipico, la retrognazia, da alcuni autori considerato forse il più rischioso anche relativamente alla SIDS:

Nell'intento di trasferire questa problematica nel neonato a rischio di SIDS, ci siamo posti alcuni obbiettivi preliminari:

- 1) Verificare l'attuabilità di un approccio intercettivo occlusale dell'OSAS in età pediatrica
- 2) Confermare l'efficacia della terapia occlusale sulle alterazioni cardiovascolari conseguenti all'OSAS, similmente a quanto in letteratura è dimostrato essere ottenibile con la CPAP.
- 3) Verificare l'efficacia della terapia occlusale sul GER

Relativamente al primo punto , recentemente riteniamo di aver dimostrato, in specifici studi sperimentali (60, 62)., che attraverso l'applicazione di un dispositivo similortodontico di personale disegno, è possibile trattare con successo l'OSAS anche in età pediatrica.



Vedasi , successivamente pubblicato: E.Bernkopf , Rossi F.P., Macrì F.Broia V. Reflusso gastroesofageo e malocclusione dentale. Il Medico Pediatra 2002 Vol.11,4 Agosto, 286-7

Fig. 3. Caso clinico di malocclusione di seconda classe con morso profondo, prima e dopo il riposizionamento mandibolare.  
 Fig.4 Il riposizionamento mandibolare ripristina la pervietà delle vie nasali e consente il ripristino della respirazione nasale anziché orale e si è rivelato efficace nella terapia dell'OSAS. Anche il GER sostenuto dall'OSAS ne può trarre beneficio.

In collaborazione con la II Cattedra di Pediatria dell'Università La Sapienza di Roma, abbiamo applicato il nostro dispositivo intraorale, realizzato ad personam su impronta individuale in ragione della diversa malocclusione che i bambini presentavano, a 22 su 40 bambini che erano stati sottoposti a polisonnografia con apparecchiatura Grass per accertare la presenza e la gravità dell'OSAS che risultava dall'anamnesi.

Ventidue bambini scelti casualmente sono stati trattati con il dispositivo intraorale, individualmente allestito, mentre 18 hanno costituito il gruppo di controllo.

In cinque soggetti il trattamento è stato sospeso (2 hanno rifiutato di portare il dispositivo, 2 lo smarrivano ripetutamente ed 1 non lo tollerava). Tutti i soggetti sono stati rivalutati 6 mesi dopo.

Casi trattati con placca di riposizionamento mandibolare

Gruppo

di controllo

Sleep  
AI (n  
AHI (Mcar  
Mcar  
RDI

N:B: I risultati definitivi di questo lavoro sono stati pubblicati nel seguente articolo:  
**RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF AN ORAL JAW POSITIONING APPLIANCE FOR THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN CHILDREN WITH MALOCCLUSION** Villa MP, Bernkopf E \*, Pagani J, Broia V\*, Montesano M, B Paggi, Ronchetti R .\*Consultant orthodontist **Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 165, Number 1, January 2002, 123-127**

AI: Indice di apnea, AHI: Indice di Apnea+Ipopnea; RDI(numero di desaturazioni per ora, desaturazioni definite come caduta della saturazione di oltre il 4% rispetto al valore precedente).

Da : Villa MP., Pagani J., Bernkopf E., Bertarini A., Broia V., Massa F., Montesano B., Paggi B., Ronchetti R., "A new therapeutic approach in pediatric obstructive sleep apnea syndrome" 6 th World Congress on Sleep Apnea, Sydney March 12-15 2000

Nessun bambino del gruppo di lavoro si è dovuto sottoporre a intervento di adenotonsillectomia, che in alcuni casi era giudicato imminente al momento dell'arruolamento.

Relativamente al secondo punto, reso di particolare attualità dalla proposta ministeriale sullo screening neonatale del QT lungo (59), abbiamo effettuato uno studio sull'adulto in collaborazione con il Centro Don Gnocchi di Parma (12).

Oltre alla scomparsa o alla netta diminuzione delle OSA, abbiamo anche sostanzialmente ottenuto quegli stessi benefici sulle alterazioni della bilancia simpato-vagale e dei parametri cardiovascolari ottenibili con la CPAP (62).

E' stato valutato l' AHI (Indice di Apnea Ipopnea), l'analisi spettrale dell'intervallo RR e l' HRV (Variabilità della frequenza cardiaca) in 10 pazienti con lieve-moderata OSA privi di altra patologia e in 10 soggetti sani di controllo, prima e a distanza di 3 mesi dall'inizio della terapia effettuata mediante riposizionamento mandibolare con un Oral Device di nostro disegno.

Nei pazienti con lieve-moderata OSA valutati basalmente, la varianza totale dell'intervallo RR è risultata ridotta nei confronti del gruppo di controllo (p=0.02) Sempre nel gruppo con OSA l'analisi spettrale dell'intervallo RR ha evidenziato una diminuzione delle HF (134±84 vs 470±158),(p<0.001) e un aumento nel rapporto LF/HF (3,11±2,76 vs 1,27±0,6),(p=ns). A tre mesi dall'inizio della terapia l'indice apnea ipopnea nel gruppo OSA è risultato significativamente ridotto (P=<0.001). L'intervallo RR, l'HRV e il rapporto

LF/HF sono risultati sovrapponibili al gruppo di controllo, in particolare si è avuto, rispetto alla base, una diminuzione del rapporto LF/HF (da  $3,11 \pm 2,7$  a  $1,5 \pm 1,7$ ) ed un incremento all'analisi spettrale delle HF (da  $134 \pm 84$  a  $501 \pm 151$ ) ( $p < 0.001$ ).

In conclusione, nei soggetti con lieve/moderata sleep apnea, in cui la variabilità della frequenza cardiaca e l'analisi spettrale dell'intervallo RR risultano alterati, il trattamento con il nostro dispositivo di riposizionamento mandibolare sembra in grado, grazie alla diminuzione dell'AHI, di ridurre tali alterazioni. Anche i casi pediatrici (pochi purtroppo, in quanto la struttura in cui è avvenuto il trial non è rivolta alla patologia pediatrica) ai quali abbiamo applicato lo stesso protocollo, non hanno fatto emergere sostanziali differenze rispetto all'adulto.



Su argomento analogo si segnala la prossima di questo lavoro:

EditorialOffice@chestnet.org 26-Apr-2006 CHEST - Decision on Manuscript ID CHEST-06-0400.R1

Dear Doctor, It is a pleasure to accept your revised manuscript entitled "AUTONOMIC CARDIAC MODULATION IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: EFFECT OF AN ORAL JAW-POSITIONING APPLIANCE" for publication in CHEST.

You will be provided with proofs to review before your article is published.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of CHEST, we look forward to your continued contributions to the Journal. Sincerely, Richard S. Irwin, MD, FCCP Editor-in-Chief, CHEST

#### AUTONOMIC CARDIAC MODULATION IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: EFFECT OF AN ORAL JAW-POSITIONING APPLIANCE

Paolo Coruzzi, MD a ; Massimo Gualerzi, MD a,\*; **Edoardo Bernkopf, MD b**; Lorenzo Brambilla, MD a; Valerio Brambilla, MD a; **Vanna Broia, MD b**; Carolina Lombardi MD c and Gianfranco Parati, MD c

a Fondazione Don C.Gnocchi – ONLUS and Dept of Clinical Sciences, University of Parma, Italy.

**b Consultant Orthodontic, Parma and Vicenza, Italy.**

c Dept of Clinical Medicine, Prevention and Applied Biotechnologies, University of Milano-Bicocca; Cardiology II, S.Luca Hospital, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy

Infine, abbiamo attualmente in corso un trial terapeutico sul GER, i cui dati preliminari sembrano confermare l'efficacia del nostro dispositivo endoorale anche sul GER. Nella maggior parte dei casi trattati, rispetto ai controlli, ai benefici relativi al russare notturno e all'OSAS si è associata una netta diminuzione della sintomatologia dispeptica legata al GER. L'interpretazione del successo terapeutico si basa sul fatto che quei bambini che, per retroposizione mandibolare legata alla malocclusione, "retroposizionano" di conseguenza anche la lingua, sono per questo perennemente stimolati nel retrobocca. Complici alcune concause (automobile, barca, emozioni, pasti abbondanti o con qualche alimento cui risultano intolleranti), rigurgitano e vomitano facilmente. Inoltre la malocclusione genera uno schema respiratorio orale, con ipoventilazione nasale, il che favorisce l'insorgenza di rinosinusiti: ciò fa loro deglutire molto muco e molta aria. Lo schema respiratorio è per lo più clavicolare: il diaframma ha scarsa motilità. La postura è cadente, con aumento della pressione intraaddominale. Di notte russano e vanno spesso in apnea, con episodi di respiro paradossale che generano una depressione a livello delle vie aeree: tele caduta di pressione, a causa dell'ostruzione a livello faringeo, si trasmette all'esofago e allo stomaco e favorisce il GER, che a sua volta può promuovere il laringospasmo per meccanismi riflessi vago-mediati o di inalazione.

Questo schema interpretativo renderebbe ragione dell'ininfluenza, nella patogenesi del GER, dell'apnea centrale non ostruttiva (22 e 31), come anche dell'efficacia terapeutica della CPAP (31) quando il GER sia conseguente all'OSAS.

Queste positive esperienze ci hanno portato a ritenere che, se da un lato lo schema respiratorio orale, la struttura cranica e la postura mandibolare possono essere coinvolti, con grado di incisività diverso da caso a caso, nella problematica, da un altro essi costituiscono non già l'ineluttabile espressione fenotipica di un patrimonio genetico immodificabile, ma anche e soprattutto, se considerate anche da un punto di vista ortognatodontico, quadri di malocclusione dentale e scheletrica intercettabili anche precocemente con adeguati approcci occlusali, potenzialmente in grado di agire, attraverso le modifiche strutturali, anche sulle conseguenze patologiche che un aspetto fenotipico sfavorevole può sostenere.

Più che di fenotipi, sarebbe quindi corretto parlare di "struttura", giacché non è solo il patrimonio genetico, ma anche l'ambiente e la funzione a formare l'anatomia di un individuo, sia che questa sia di esclusiva origine genetica sia che si tratti di una sfavorevole evoluzione legata a traumi da parto o abitudini viziate.

E' possibile che l'aspetto funzionale, nella determinazione del fenotipo a rischio di SIDS sia forse fino ad oggi sfuggito: infatti la problematica del fenotipo, pur sottolineata da molti Autori quale fattore di rischio in sede diagnostica, scompare del tutto in sede terapeutica. Probabilmente ciò accade per il fatto che nei primissimi mesi di vita, quando più alta è l'epidemiologia della SIDS, se da

un lato preponderante sembra essere il ruolo del genoma e modestissimo quello dell'ambiente, ancor più ininfluenza può sembrare il ruolo della funzione, che sembrerebbe necessitare di tempi lunghi per esercitare un effetto plastico sulla struttura fenotipica. Non è così però per quanto riguarda la retrognazia, aspetto fenotipico fra i più significativi, e per gran parte influente nella determinazione di molti altri elementi potenzialmente determinanti, sia anatomici ( ristrettezza degli spazi faringei, posizione dell'osso Joide, discrepanze sagittali maxillo-mandibolari, retrusione della lingua) che disfunzionali (disturbi della deglutizione legati alla scorretta postura linguale e della respirazione legati all'inefficienza contrattile del muscolo genio glosso, deterriminante nel mantenere pervio il faringe: nella retrognazia, infatti, il genio glosso è già contratto passivamente) .

La retrognazia, infatti, é anzitutto un'espressione della postura mandibolare e quindi un aspetto puramente funzionale, specie in età neonatale , in assenza dei denti e del loro ruolo stabilizzatore dei rapporti intermascellari. L'assenza dei denti in età neonatale ha peraltro lasciato questa problematica fuori dall'ambito di interesse dell'Odontoiatria, che pure se ne occupa con successo in età posteriori.

## CONCLUSIONE

In conclusione, riteniamo di proporre la seguente ipotesi di lavoro:

La SIDS potrebbe inquadrarsi nei fenomeni in parte neurologici (alterazione della bilancia simpatovagale) in parte cardiologici (bradicardia, dispersione e allungamento del QT) in parte dispeptici (GER), che sono spesso in rapporto con l' OSAS e che dalla terapia dell'OSAS traggono vantaggio: la soluzione del problema SIDS difficilmente potrà scaturire dalla considerazione specialistica di uno solo di questi fenomeni.

Importanti fattori di rischio per SIDS risultano essere alcuni aspetti fenotipici sfavorevoli, in particolare la retrognazia.

In considerazione del fatto che sia la chirurgia maxillo facciale, sia le terapie con Oral Devices nell'adulto, oltre a correggere , definitivamente o estemporaneamente, la retrognazia, sembrano ricalcare non solo nei confronti dell'OSAS, ma anche dei sopraddetti quadri che all'OSAS si accompagnano, la già ampiamente accertata efficacia della CPAP., ma che queste terapie non possono evidentemente essere impiegate in epoca neonatale quale prevenzione della SIDS, ci proponiamo di studiare la realizzazione di uno speciale oral device adeguatamente conformato e adatto all'impiego in età neonatale. Qualora, in una prima fase sperimentale si rivelasse efficace nella terapia in età neonatale di OSAS, di ALTE e di GER indotto da OSAS, trasferendo la medesima problematica in un succhiotto, questo potrebbe essere proposto quale mezzo di prevenzione della SIDS, in bambini giudicati a rischio, in presenza di familiarità per SIDS, OSAS e disgrazia. Il basso costo, l'assenza di rischio biologico, la compatibilità con qualunque eventuale necessità terapeutica, la facilissima applicabilità a livello di una popolazione pediatrica già sostanzialmente orientata a dotarsi comunque di un qualche succhiotto, renderebbero l'ipotesi di lavoro facilmente proponibile.

Recapiti dell'Autore

**DR. EDOARDO BERNKOPF**

**VICENZA 36100- Via Garofolino, 1 - Tel. 0444/545509 Fax 0444/543104**

PARMA 43100-c/o Studio Dr.ssa V. Broia - Via Petrarca, 3 - Tel. e Fax 0521/236426

ROMA 00100- Via Massaciuccoli, 19 (P.zza Annibaliano) Tel. 06/86213428

E-mail: [edber@studiober.com](mailto:edber@studiober.com) Sito internet: [www.studiober.com](http://www.studiober.com)

## BIBLIOGRAFIA

- 1-Schwartz P.J, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G, Giorgetti R.: The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study *Circulation* Vol.66, 496-501
- 2-Okin P.M, Devereux R,Howard B, Fabsitz R, Lee E, Welty T: Assessment of QT Interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in american indians, *Circulation* 2000;101:61-66
- 3-Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, AustoniP, Bosi G., Giorgetti R., Grancini F., Marni ED, Perticone F. Rosti D. Salice P. : Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome *New England Journal of Medicine*. 338(24): 1709-14 1998 Jun 11.
- 4-Hoffman J.I.E Lister G..The implication of a relationship between prolonged QT interval and the Sudden Infant Death Syndrome, *Pediatrics*. 1999 Apr;103(4 Pt 1):815-7.
- 5-Valdes-Dapena M.: The postmortem examination *Pediatrics*. Am. 1995, 2A 365-372
- 6-Hunt CE 2000 Sudden Infant Death Syndrome, In: Nelson, *Textbook of Pediatrics*,16th Edition, WB Saunders Company, 2139-43
- 7- Fitzgerald K, et al: Sudden Infant Death Syndrome new trends in the nineties. *Scandinavian University Press*, 1995 - 333-342
- 8- Jorch G. Postneonatal Mortality reflects changes of SIDS-mortality quite well. 1998. *Proceedings of the 5th SIDS International Conference Rouen*.
- 9- Ward Platt M et al: SIDS Infants How Healthy and how normal? A clinical comparison with explained Sudden Unexpected Deaths in Infancy. *Proceedings Sixth SIDS. 2000 International Conference Auckland New Zealand*.
- 10- (Brooks J G 1992 Apparent Life Threatening Event and Apnea of Infancy. *Clinics in Perinatology*, 19, 4: 809-838
- 11- McNamara F, Sullivan CE Obstructive sleep apnea in infants: relation to family history of sudden infant death syndrome, apparent life-threatening events, and obstructive sleep apnea. *Pediatr* 2000 Mar;136(3):318-23
- 12- Bernkopf E, Gualerzi M, Broia V. Effetti della terapia con placca di riposizionamento mandibolare sulla variabilità cardiovascolare nell'OSAS.
- 13- Guillemainault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996;98(5):871-882

- 14- Zucconi M, Caprioglio A, Calori G, Ferini Strambi L, Oldani A, Castronovo C, Smirne S. Craniofacial modifications in children with habitual snoring and obstructive sleep apnoea: a case-control study. *Eur Respir J* 1999;13(2):411-417
- 15- Villa M.P. Ronchetti R. Variabilità clinica ed eziopatogenetica dei disturbi respiratori nel sonno. *Riv. Ital. Pediatr. (IJP)* 1999, 25: 867-872
- 16- Page M, Jeffery H " The role of gastro-oesophageal reflux in the aetiology of SIDS.". *Early Hum Dev* 2000 Aug 1;59(2):127-149
- 17- Teramoto S, Ohga E, Matsui H, Ishii T, Matsuse T, Ouchi Y "Obstructive sleep apnea syndrome may be a significant cause of gastroesophageal reflux disease in older people". *J Am Geriatr Soc* 1999 Oct;47(10):1273-4
- 18 Guilleminault C, Stoohs R, Skrobal A, Labanowski M, Simmons J Upper airway resistance in infants at risk for sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1993 Jun;122(6):881-6
- 19-R Mathur, N J Dougias "Relation between sudden infant death syndrome and adult sleep apnoea/hypopnoea syndrome". *THE LANCET* Vol. 344 17September 1994
- 20 Meny RG, Carroll JL, Carbone MT, Kelly DH. Respiratory recordings from infants dying suddenly and unexpectedly at home. *Pediatrics* 1994; 93: 44-49.
- 21 Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Van de Borne P, Dyken M.E, Somers VK: Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;89:1071-1077.
- 22 Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000 Sep;137(3):321-6
- 23 Velepici M, Rozmanic V, Velepici M, Bonifacic M Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanic Disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000 Oct 16;55(3):187-90
- 24 Rains JC. Treatment of obstructive sleep apnea in pediatric patients. Behavioral intervention for compliance with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Pediatr (Phila)* 1995;34(10):535-541
- 25 Jevaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101:392-397
- 26 Study on the effects of adenoid-tonsillar operation in infants under 2 years of age  
Sasamura Y, Kudo F *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1999 Sep;102(9):1022-7
- 27: McColley SA, April MM, Carrol JL, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(9):940-
- 28 Guilleminault C. Treatments in obstructive sleep apnea. In: Guilleminault C, Partinen M, editor. *Obstructive sleep apnea syndrome*. New York: Raven Press; 1990, p.99-118.
- 29 Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oodjane K, Earle LG, Ladan S, Morielli A. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea due to adenotonsillar hypertrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3):A701
- 30 Narkiewicz K, Somers VK: Nocturnal continuous airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;100:2332-2335.
- 31 Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB:" Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux"*Am J Med* 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:120S-125S
- 32 Ariagno RL, Guilleminault C, Baldwin R, Owen-Boeddiker M Movement and gastroesophageal reflux in awake term infants with "near miss" SIDS, unrelated to apnea. *J Pediatr* 1982 Jun;100(6):894-7
- 33 Mamede RC, De Mello-Filho FV, Vigario LC, Dantas RO Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Apr;122(4):607-10
- 34 Shintani T, Asakura K, Kataura A. The effect of adenotonsillectomy in children with OSA. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;44(1):51-58
- 35 Yehuda Finkelstein, MD; David Wexler, MD; Gilead Berger, MD; Ariela Nachmany, MA; Myra Shapiro-Feinberg, MD; Dov Ophir, MD Anatomical Basis of Sleep-Related Breathing Abnormalities in Children With Nasal Arch *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:593-600
- 36 Straub WJ. Malfunction of the tongue. Part I. The abnormal swallowing habit: its causes, effect and results in relation to orthodontic treatment and speech therapy. *Am J Orthod* 1960;46(6):404-424
- 37: DeRowe A, Gunther E, Fibbi A, Lehtimaki K, Vahatalo K, Maurer J, Ophir D Tongue-base suspension with a soft tissue-to-bone anchor for obstructive sleep apnea: preliminary clinical results of a new minimally invasive technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Jan;122(1):100-3
- 38 Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Philip P Apparent life-threatening events, facial dysmorphism and sleep-disordered breathing. *Eur J Pediatr* 2000 Jun;159(6):444-9
- 39 Rees K, Wright A, Keeling JW, Douglas NJ Facial structure in the sudden infant death syndrome: case-control study.: *BMJ* 1998 Jul 18;317(7152):179-80
- 40 Guilleminault C, Heldt G, Powell N, Riley R. Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants' and their families. *Lancet* 1986; i: 402~07.
- 41 Lofstrand-Tidestrom B, Thilander B, Ahlqvist-Rastad J, Jakobsson O, Hultcrantz E Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children *Eur J Orthod* 1999 Aug;21(4):323-32
- 42 Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, Orena C, Zonta S, Smirne S Habitual snoring with and without obstructive sleep apnoea: the importance of cephalometric variables *Thorax* 1992 Mar;47(3):157-61

- 43 Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J Upper Airway Collapsibility and Cephalometric Variables in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Feb 1;161(2):347-352
- 44 Archdeacon J, Brimacombe J. Anterior traction of the tongue--a forgotten aid to awake fiberoptic intubation. *Anaesth Intensive Care* 1995 Dec;23(6):750-1
- 45 Miro Castillo N, Roca-Ribas Serda F, Perello Scherdel E Comparative cephalometric study in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), simple snorers and controls]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1998 Mar;49(2):111-8. Spanish.
- 46 Riley RW, Powell NB, Guilleminault C, Pelayo R, Troell RJ, Li KK: 68Obstructive sleep apnea surgery: risk management and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Dec;117(6):648-52 .
- 47 Guilleminault C. Partinen M. Holiman K. Powel N Stoohs R : " Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome" *Chest* 1995 107 1545-51.
- 48 Guilleminault C, Heldt G, Powell N, Riley R. Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants' and their families. *Lancet* 1986; i: 402~07.
- 49 Hierl T, Humpfner-Hierl H, Frerich B, Heisgen U, Hemprich A, Bosse-Henck A: Severity of obstructive sleep apnea syndrome--correlation with cephalometric parameters *Wien Med Wochenschr*1996;146(13-14):361-3.
- 50 Peterson DR, Chinn NM, Fisher LD. Sudden infant death syndrome: repetition in families. *Y Pediatr* 1980; 97: 265-67
- 51 R Mathur, N J Dougias Relation between sudden infant death syndrome and adult sleep apnoea/hypopnoea syndrome *The Lancet* Vol. 344 17September 1994
- 52 Thach BT Unpaired ventilation in infants sleepings face down: Potential significance for SIDS. *J. Pediatr*1993 123: 686-692)
- 53 Lewis KW, Bosque EM Deficient hypoxia awakening response in infants of smoking mothers: Possible relationship to sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 127: 1995 691-699
- 54 Nelson EAS. Hyperthermia: A mechanism of sudden infant death. In *Sudden Infant Death Syndrome new trends in the nineties.* 1995 Rognum TO ed. Scandinavian University Press 20:1
- 55 Kato J, Isono S: Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disorder breathing. *Chest.* 2000; 117(4):1065-72.
- 56 Bernkopf E, Broia V, Bertarini A.: Malocclusioni e patologie respiratorie ostruttive. *Riv Ita Stomatologia* 10 1994.
- 57 Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995 Jul;18(6):501-10
- 58 Prinsell JR Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. *Chest* 1999 Dec;116(6):1519-29
- 59 Ministero della Sanità, Ufficio stampa, Comunicato n° 237 Ecocardiogramma gratis nel primo mese di vita. Roma, 11 ottobre 2000
- 60 Villa MP., Pagani J., Bernkopf E., Bertarini A., Broia V., Massa F., Montesano B., Paggi B., Ronchetti R.,: "A new therapeutic approach in pediatric obstructive sleep apnea syndrome" 6 th World Congress on Sleep Apnea, Sydney March 12-15 2000
- 61 Schwab RJ, Gupta KB, Duong D, Schmidt-Nowara WW, Pack AJ, Gefter WB. Upper airway soft tissue structural changes with dental appliance in apneics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(4):A719
- 62 Bernkopf.E Gualerzi M. Broia V.: La terapia con placca di riposizionamento mandibolare nella variabilità cardiovascolare nell'AOSAS" 10° Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana Medicina del Sonno, Udine 1-4 Ottobre 2000.
- 63 Guilleminault C, Stoohs R.: Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Pediatrician* 1990;17(1):46-51
- 64 Shemie S.D. e coll. Prone Position Improves Oxygenation in Children With Acute Respiratory Failure *Chest* 2001;119:211-218.
- 65 Miyao E, Miyao M, Ohta T, Okawa M, Inafuku S, Nakayama M, Goto S Differential diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome patients and snorers using cephalograms *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000 Dec;54(6):659-64
- 66 Clete A. Kushida, MD, PhD; Bradley Efron, PhD; and Christian Guilleminault, MD A Predictive Morphometric Model for the Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Annals of Internal Medicine* 15 1997. 27:581-587October.