

LASTEN UNIHÄIRIÖT JA KORTISOLI

Maija Repo
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
CHILD-SLEEP-tutkimusryhmä

REPO MAIJA: LASTEN UNIHÄIRIÖT JA KORTISOLI

Kirjallinen työ, 16 s.
Ohjaaja: Outi Saarenpää-Heikkilä, Marja-Terttu Saha

Elokuu 2017

Avainsanat: leikki-ikä, taaperoikä, yöheräily, kuorsaaminen, stressi

Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää unihäiriöiden (kuorsaaminen ja yöheräily) yhteyttä päiväaikaisiin kortisolitasoihin sekä kortisolivasteeseen stressireaktion jälkeen kaksivuotiailla lapsilla. Hypoteesinamme oli, että huonosti nukkuvilla lapsilla päiväaikaiset kortisolitasot olisivat korkeammat ja stressireaktion jälkeinen kortisolivaste voimakkaampi kuin paremmin nukkuvilla ikätovereillaan.

Aineisto on kerätty Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella pitkittäistutkimus CHILD-SLEEP -hanketta varten. Aineiston lapset ovat syntyneet TAYS:ssa 1.4.2011-18.2.2013 ja muodostavat kohortin 1678 perheen perusjoukon. Perusjoukon lapset osallistuivat seurantakyselyyn 3kk:n, 8kk:n ja 24kk:n iässä. Perusjoukosta ja siitä erikseen muodostetusta uniohjantaryhmästä kerättiin kyselylomakkeella kahdeksan kuukauden iässä unihäiriöiset (kuorsaajat perusjoukosta ja yöheräilijät uniohjantaryhmästä) ja heille ikä- ja sukupuolivakioidut verrokkit (kuorsaajaverrokkit perusjoukosta ja yöheräilijäverrokkit uniohjantaryhmästä). Kortisolin vuorokausieritysnyytteet saatiin 21 yöheräilijältä sekä 24 yöheräilijäverrokilta sekä seitsemältä kuorsaajalta ja viideltä kuorsaajaverrokilta. Stressivasteen näytteet saatiin 34 yöheräilijältä ja 35 yöheräilijäverrokilta sekä 25 kuorsaajalta ja 15 kuorsaajaverrokilta.

Lasten syljen päiväaikaisia kortisolinäytteitä sekä näytteitä ennen ja jälkeen stressireaktiota verrattiin unihäiriöisten ja heidän verrokkiensa kesken epäparametrisella Mann-Whitneyn U -testillä. Tutkimuksessamme ei tullut esiin tilastollisesti merkitsevää eroa unihäiriöisten ja hyvin nukkuvien lasten kortisoliarvojen välillä minään hetkenä päivän aikana eikä stressireaktion jälkeen (kaikki $p > 0,35$). Tuloksissamme on kuitenkin nähtävissä aikaisempia havaintoja mukailevia trendejä. Mahdollisesti oman aineistomme pieni tutkittavien määrä on vaikuttanut siihen, että tilastolliset merkitsevyydet jäivät saavuttamatta.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

SISÄLLYS

1. <u>Johdanto</u>	<u>1</u>
2. <u>Tavoitteet</u>	<u>4</u>
3. <u>Aineisto ja menetelmät</u>	<u>4</u>
4. <u>Eettiset näkökulmat</u>	<u>5</u>
5. <u>Tulokset</u>	<u>6</u>
6. <u>Pohdinta</u>	<u>11</u>
7. <u>Lähteet</u>	<u>15</u>

1 JOHDANTO

Useat lapset kärsivät riittämättömästä unen määrästä ja huonosta unen laadusta. Arviot unihäiriöiden yleisyydestä vauvoilla, leikki-ikäisillä sekä kouluikäisillä lapsilla vaihtelevat 20–30 % välillä.^{1, 2} Yleisimpiä ongelmia lapsilla ovat vaikeus nukahtaa sekä ylläpitää unta³. Unihäiriöiden määrä vähenee yleisesti iän lisääntyessä, mutta yksilötasolla unihäiriöt voivat olla myös pysyvä ominaisuus⁴.

Tutkimukset eläimillä ja ihmisillä viittaavat siihen, että hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisen kuori -toiminnalla ja unihäiriöillä on kaksisuuntainen yhteys. Muutokset hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisen kuori -akselin (HPA-akseli) toiminnassa vaikuttavat uneen ja muutokset unessa vaikuttavat akselin toimintaan.⁵

HPA-akselin normaalissa toiminnassa hypotalamuksen paraventrikulaarisen tumakkeen parvosellulaarisolut erittävät kortikotropiinin eritystä lisäävää hormonia, kortikoliberiiniä. Hypotalamuksen lisäksi kortikoliberiiniä eritetään myös esimerkiksi limbisestä järjestelmästä.⁶ Kortikoliberiini aikaansaa kortikotropiinin erityksen aivolisäkkeen etulohkosta. Kortikotropiini vapautuu verenkiertoon ja aiheuttaa kortikosteroidien erityksen lisämunuaisen kuorikerroksista. Lisämunuaisen kuoresta erittyvällä kortisolilla on useita eri vaikutuksia elimistössä, mukaan lukien negatiivinen palautejärjestelmä hypotalamuksen ja aivolisäkkeen tasolla, jossa kortisoli inhiboi kortikoliberiinin sekä kortikotropiinin eritystä. Sen lisäksi HPA-akseli saa palautesignaaleja esimerkiksi hippokampuksesta sekä mantelitumakkeesta.⁷

HPA-akseli ja ihmisen kortisolieritys noudattavat normaalia päivärytmiä. Kortisolierityksen päivärytmi johtuu paraventrikulaarisen tumakkeen ja suprakiasmaattisen tumakkeen yhteyksistä. Suprakiasmaattinen tumake on ihmisen tärkein sisäisen vuorokausirytmien määrittäjä. Kortisolin erityksen aallonpohja ilmenee ihmisellä noin puolen yön aikaan. Kortisolitasot alkavat nousta noin 2-3 tunnin kuluttua nukahtamisesta ja nousevat siitä aina heräämiseen saakka. Kortisolitasot nousevat vielä heräämisenkin jälkeen saavuttaen korkeimman arvonsa noin klo 9. Päivän mittaan kortisoliarvot laskevat takaisin kohti aallonpohjaa.^{8, 9} Suprakiasmaattisesta tumakkeesta on myös hypotalamuksen paraventrikulaarisen tumakkeen ohittavia suoria yhteyksiä lisämunuaisen kuorelle¹⁰.

Elektroenkefalografiassa (EEG) taajuus kasvaa, kun henkilön vireystila nousee ja matala taajuus kuvaa lisääntyneen syvyyttä¹¹. Näin ollen EEG:n taajuutta lisäävät tekijät vaikuttavat negatiivisesti uneen ja aikaansaavat kevyempää unta sekä suurentavat taipumusta herätä. Sekä rotilla että terveillä miehillä eksogeenisen kortikoliberiinin on todettu nostavan uni-EEG:n taajuutta ja täten keventävän unta ja lisäävän heräämistä^{12, 13}.

Kortikosteroidien ja kortisolin vaikutus uneen riippuu sen aktivoimasta reseptorista. Kortisoli voi joko vähentää tai lisätä syvää unta.^{14, 15, 16} Pienet kortisolimäärät sitoutuvat suurempiaffiniteettisiin mineralokortikoidireseptoreihin (MR), mutta suuremmat kortisolimäärät aktivoivat myös glukokortikoidireseptoreja (GR). Suurilla kortisolimäärillä sidottujen glukokortikoidireseptorien määrä kasvaa suuremmaksi kuin sidottujen mineralokortikoidireseptorien.¹⁷ Eksogeenista kortisolia käyttävissä tutkimuksissa pienet annokset lisäsivät syvän unen määrää ja suuret annokset taas inhiboivat unta ja lisäsivät heräämistä^{12, 13, 14}. Paraventrikulaarisessa tumakkeessa MR:n ja GR:n aktivoituminen inhiboi kortikoliberiinin eritystä, mutta mantelitumakkeessa GR:n aktivoituminen aikaansaa kortikoliberiinin erittymisen. Näin ollen suurilla kortisolimäärillä sekä stressitilanteissa mantelitumakkeen erittämä kortikoliberiinin aiheuttaa positiivisen palautteen paraventrikulaariseen tumakkeeseen. Tämä hillitsee MR:n ja GR:n aiheuttamaa inhiboivaa vaikutusta, jolloin kortikoliberiinin erityks paraventrikulaarisesta tumakkeesta lisääntyy.⁴

Lisämunuaisen kuorikerroksen erittämän kortisolin tiedetään vaikuttavan myöskin psyykkiseen terveyteen¹⁸, jolloin se voisi olla vastuussa myös huonon unen aiheuttamista terveysvaikutuksista¹⁹. Koholla olevat kortisolitasot ovat toistuva löydös masentuneilla potilailla, ja heillä tavataankin paljon samoja oireita, kuin Cushingin syndroomaa sairastavilla¹⁸. Kortisolilylimäärä on yhdistetty myös kognition heikkenemiseen ja eksogeeniset kortikosteroidit saattavat liittyä hippokampuksen ja prefrontaalikorteksin hoitamien deklarativisen ja työmuistin puutteisiin^{20, 21, 22}.

Unihäiriöt voidaan jakaa unen jatkuvuuden häiriöihin, parasomnioihin, hypersomnioihin, uneen liittyviin hengityshäiriöihin, uneen liittyviin liikehäiriöihin, sirkadiaanisen uni-valve-rytmin häiriöihin sekä muiden tilojen sekundaarisesti aiheuttamiin häiriöihin. Unen jatkuvuuden häiriöihin kuuluu esimerkiksi insomnia eli unettomuus sekä yölliset heräilyt. Parasomniat ovat uneen liittyviä erityishäiriöitä, joihin kuuluu esimerkiksi unissakävely, yölliset kauhukohtaukset sekä unissa

puhuminen. Parasomniat ovat lieviä unihäiriöitä, eivätkä yleensä aiheuta unen rikkoutumista siinä määrin, että aiheuttaisivat päiväaikaista oireita. Hypersomniat ovat päiväaikaista liikaunisuutta, jotka eivät ole seurausta muista unihäiriöistä. Ne ovat unihäiriöistä vaikeimpia, ja niihin liittyy lähes aina unen laadun huonontumista sekä valveaikaista ongelmia. Hypersomnioihin lasketaan kuuluvaksi esimerkiksi narkolepsia. Uneen liittyviä hengityshäiriöitä on esimerkiksi obstruktiivinen uniapnea. Hengityshäiriöihin liittyy usein hengityskaasujen vaihdon ongelmia ja unen rikkonaisuutta. Uneen liittyviä liikehäiriöitä ovat esimerkiksi levottomat jalat -syndrooma sekä bruksismi, eli hampaiden narskuttelu. Sirkadiaanisen uni-valve-rytmin häiriöihin kuuluu esimerkiksi aikaerorasiuksesta johtuvat unihäiriöt.^{23, 24} Myös erilaiset psyykkiset ja fyysiset tilat kuten astma, epilepsia sekä ahdistuneisuushäiriö voivat aiheuttaa unihäiriöitä²⁵.

Tässä tutkimuksessa mukana olevat unihäiriöt ovat yöheräily sekä kuorsaaminen. Kuorsaamisen vallitsevuuden arviot lapsilla (6kk – 6v) vaihtelevat 3,2 %–17 %^{26, 27}. Toistuva ja voimakas kuorsaaminen voi olla merkinä obstruktiivisesta uniapneasta, joka heikentää unen laatua. Uniapneassa unen laatu kärsii, kun hengityskatkokset aiheuttavat havahtumista, jolloin henkilö siirtyy syvästä unesta kevyempään uneen tai valveeseen ja unen rakenne rikkoutuu. Erityisesti REM-uni kärsii unen rikkonaisuudesta, pahimmassa tapauksessa myös syvä uni. Obstruktiivisella uniapnealla voi olla useita seurauksia kuten päiväaikaista uneliaisuutta, kasvun häiriöitä, käyttäytymishäiriöitä sekä keuhkosydänsairaus²⁸. Pelkkä kliininen historia ei ole tarpeeksi herkkä ja tarkka erottamaan uniapneaa primaarista kuorsaamisesta lapsilla, mutta kuorsaaminen on obstruktiivisen hengityshäiriön yleisin oire²⁹. Kuorsaamisen ilmetessä yhdessä päiväaikaisten oireiden kanssa on kyse todennäköisemmin obstruktiivisesta häiriöstä kuin primaarista kuorsaamisesta.

Poikkeavien kortisolitasojen ja unihäiriöiden yhteyksiä lapsilla ja nuorilla selvittäviä tutkimuksia on vähän, ja niistä useissa raportoidaan kortisoliarvot vain yhdeltä hetkeltä päivästä^{30, 31} tai ainoastaan stressireaktion jälkeen³². Sekä viisi-³⁰ että yhdeksänvuotiailla³¹ lapsilla huono uni on yhdistetty korkeampiin syljen kortisoliarvoihin päivällä ja 13-vuotiailla nuorilla uniongelmat on voitu yhdistää korkeampiin syljen kortisolitasoihin stressireaktion jälkeen³². Kahdeksanvuotiailla lapsilla matalampi unen tehokkuus eli unen määrän osuus sängyssä vietetystä ajasta on voitu yhdistää korkeampiin päiväaikaisiin kortisolipitoisuuksiin sekä voimistuneeseen kortisolineritykseen stressireaktion jälkeen ja lyhyempi unen kesto on voitu yhdistää korkeampiin kortisoliarvoihin herätessä³³.

2 TAVOITTEET

Tutkimus on osa *CHILD-SLEEP: lapsen uni ja terveys* -hanketta, jossa tutkitaan pitkittäisasetelmassa varhaislapsuudesta koulu- ja murrosikään asti unen kehitystä häiriöineen ja unihäiriöiden merkitystä lapsen psyykkiseen ja somaattiseen hyvinvointiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää kortisolin mahdollisesti poikkeavien tasojen yhteyttä unihäiriöihin (yöheräily ja kuorsaaminen). Yhteyttä tutkitaan vertaamalla päivän mittaan otettujen sylkinäytteiden kortisoliarvoja unihäiriöisillä ja hyvin nukkuvilla lapsilla, sekä vertaamalla samojen ryhmien syljen kortisolipitoisuuksia stressireaktiossa. Hypoteesina on, että huonosti nukkuvilla lapsilla kortisolin vuorokausieritys on voimakkaampaa, sekä että unihäiriöisillä tapahtuu stressireaktion aiheuttamana suurempi nousu kortisolipitoisuuksissa.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineisto on osa CHILD-SLEEP -hankkeen kohorttia, joka on kerätty Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella. Kohortin perusjoukko muodostuu 1678 perheen systemaattisesta otoksesta Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueelta. Näihin perheisiin syntyi lapsi 1.4.2011-18.2.2013 välisenä aikana TAYS:ssa.

Perusjoukon lapsien vanhemmille lähetettiin kyselylomakkeet kolmen, kahdeksan ja 24 kuukauden iässä. Perusjoukosta ja siitä muodostetusta uniohjantaryhmästä valittiin unihäiriöiset (yöheräilijät uniohjantaryhmästä ja kuorsaajat perusjoukosta) sekä vertailuryhmän lapset kahdeksan kuukauden iän kyselylomakkeella.

Yöheräilijäryhmään valittiin perusjoukosta erikseen kerätystä uniohjantaryhmästä ja sen verrokkiryhmästä (197+207) lapset, joilla oli havaittu kahdeksan kuukauden iässä yöheräilyä vanhemman arvioimana enemmän kuin kaksi kertaa yössä (84 lasta). Lisäksi näille lapsille valittiin samasta uniohjantaryhmästä verrokkit (71 lasta). Näistä 71/57 osallistui jatkoarvioon 24 kuukauden iässä. Yöheräilijöille annettiin unikuohjeita, ja heidän oireidensa vähenemistä seurattiin.

Kuorsaajaryhmään valittiin perusjoukosta kahdeksan ja 24:n kuukauden kyselystä lapset, jotka vanhemman arvion mukaan kuorsasivat vähintään kolmena yönä viikossa (32 lasta). Perusjoukosta valittiin myös ikä- ja sukupuolivakioidut vertailuryhmän lapset (20 lasta), jotka kuorsasivat vain vähän tai eivät ollenkaan.

Unen laadun ja metabolisten yhteyksien tutkimiseksi lapsilta otettiin 24kk:n iässä syljen kortisolimääritykset. Lapsilta tutkittiin kotiooloissa normaali kortisolin vuorokausieritys neljästä sylkinäytteestä. Sylkinäytteet otettiin pitämällä pumpulipuikkoa suussa heti heräämisen jälkeen, 15 minuuttia heräämisestä, päivällä sekä illalla ennen nukkumaanmenoa. Laboratoriossa otettiin kortisolinäyte syljestä pumpulipuikolla ennen verinäytteen ottoa ja heti sen jälkeen. Verinäytteen otto toimi stressitilanteena, joten laboratoriossa otetuista syljen kortisolinäytteistä tutkittiin lasten kortisolivastetta stressireaktiossa.

Täydelliset kortisolimittaukset saatiin 50:lta lapselta, 54:ltä pelkät stressinäytteet ilman kotimittauksia ja kuudelta pelkät kotinäytteet ilman laboratoriomittauksia. Tapauksia suljettiin pois puutteellisten näytteiden takia, sekä yksi loogisesti liian suuren arvon takia. Poissulkujen jälkeen kortisolin vuorokausieritysnäytteet saatiin 21 yöheräilijältä ja 24 yöheräilijäverrokilta sekä seitsemältä kuorsaajalta ja viideltä kuorsaajaverrokilta. Stressivasteen näytteet saatiin 34 yöheräilijältä ja 35 yöheräilijäverrokilta sekä 25 kuorsaajalta ja 15 kuorsaajaverrokilta.

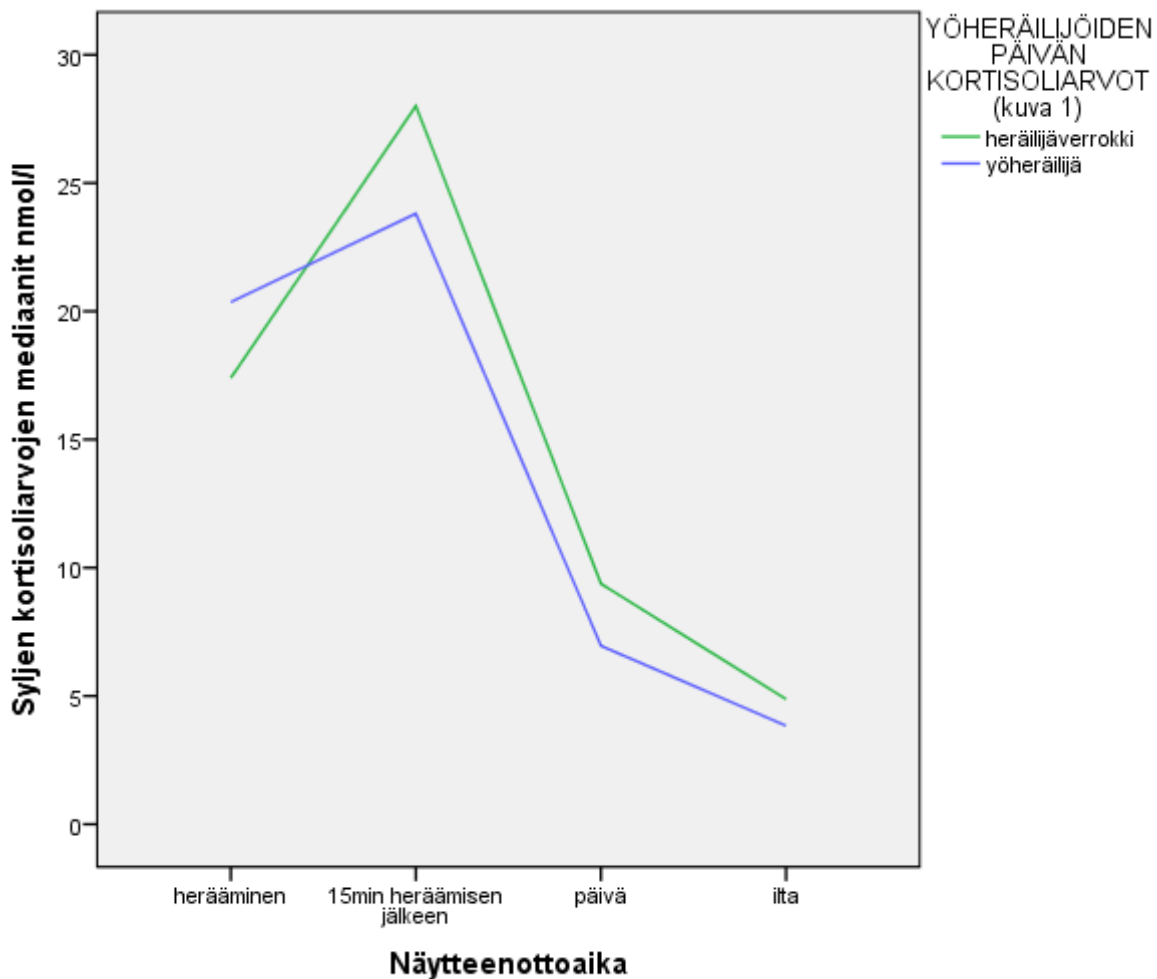
Aloitimme tutkimalla testeissä käytettyjen muuttujien jakaumia. Päivän kortisoliarvot eivät olleet normaalijakautuneita, joten jokaista neljää arvoa testattiin tapaus vs. verrokki –ryhmissä epäparametrisella Mann-Whitneyn U-testillä. Sen lisäksi vuorokausierityksen mediaaneista piirrettiin kuvaajat eri ryhmillä. Stressinäytteiden arvot eivät olleet myöskään normaalijakautuneita. Ennen verinäytteen ottoa otettuja kortisolinäytteitä verrattiin tapaus vs. verrokki –ryhmissä Mann-Whitneyn U-testillä ja sama testi suoritettiin myös verinäytteen oton jälkeen tehdyille näytteille. Stressivasteen tutkimiseksi luotiin uusi muuttuja vähentämällä ennen verinäytettä otetun kortisolinäytteen arvo verinäytteen ottamisen jälkeen otetun kortisolinäytteen arvosta. Tämä uusi muuttujakaan ei ollut normaalijakautunut, joten vertailu ryhmässä suoritettiin Mann-Whitneyn U-testillä. Tilastotieteelliset analyysit tehtiin käyttäen SPSS-ohjelmaa (versio 23). P:n arvoa <0,05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

4 EETTISET NÄKÖKULMAT

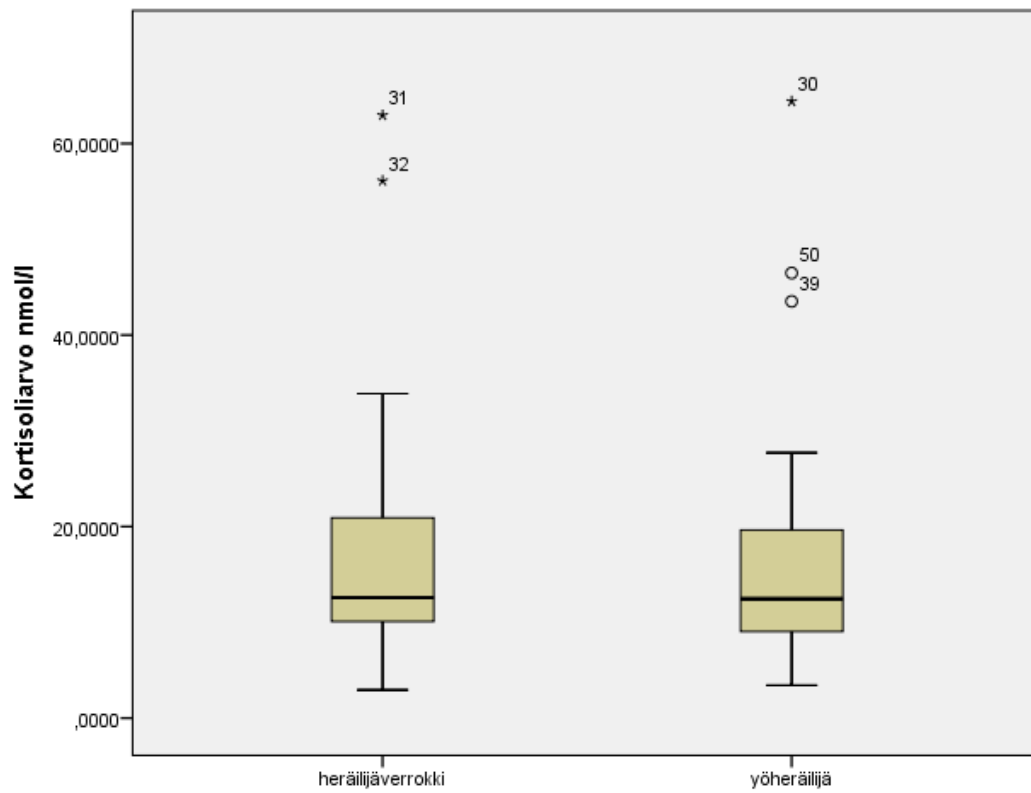
Tutkimus on osa CHILD-SLEEP hanketta, jonka eettisyys on arvioitu PSHP:n eettisessä toimikunnassa 3.2.2011 ja lopullinen lupa täydennyksien jälkeen on myönnetty 9.3.2011 (ETL-koodi R11032). Tutkimusrekisteriä säilytetään voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti ja kaikki yksilötason tieto käsitellään tutkimuskoodinumeroin.

5 TULOKSET

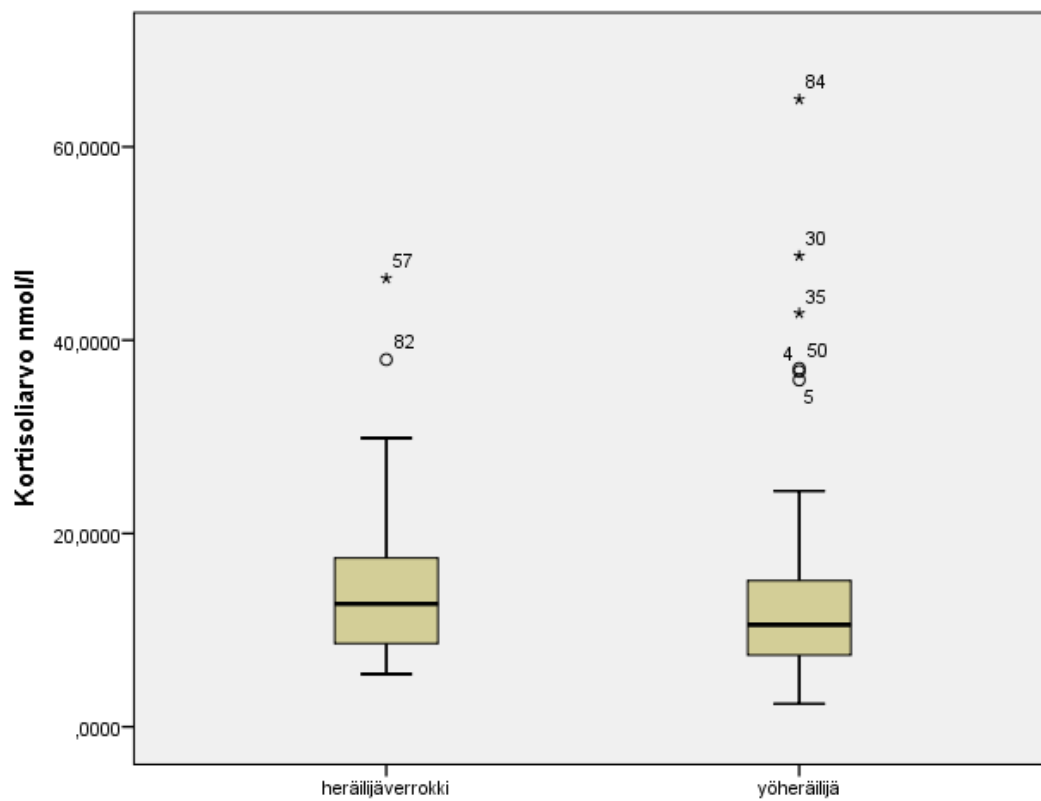
Yöheräilijöillä ja heidän verrokeillaan ei ollut päivän kortisoliarvojen mediaaneissa tilastollisesti merkitsevää eroa missään neljästä mittauspisteestä (heti heräämisen jälkeen, 15 min heräämisen jälkeen, päivällä, illalla). Mann-Whitneyn U-testillä p:n arvoiksi saatiin 0,375 (herääminen), 0,317 (15min heräämisen jälkeen), 0,633 (päivä) sekä 0,524 (ilta). Yöheräilijöiden ja verrokkien päivän kortisoliarvojen mediaanit näkyvät kuvassa 1.



Yöheräilijöiden ja heidän verrokkiansa kortisolinäytteiden mediaaneja ennen ja jälkeen verinäytteen ottamisen verrattiin Mann Whitneyn U-testillä, josta ennen näytteenottoa $p = 0,990$ ja näytteenoton jälkeen $p = 0,368$. Arvoissa ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa. Yöheräilijöiden ja heidän verrokkiansa kortisoliarvojen tunnusluvut (mediaanit, alakvartiilit, yläkvartiilit, minimiarvot ja maksimiarvot) ennen ja jälkeen stressireaktiota näkyvät laatikko-janakuvioissa (kuvat 2 ja 3).

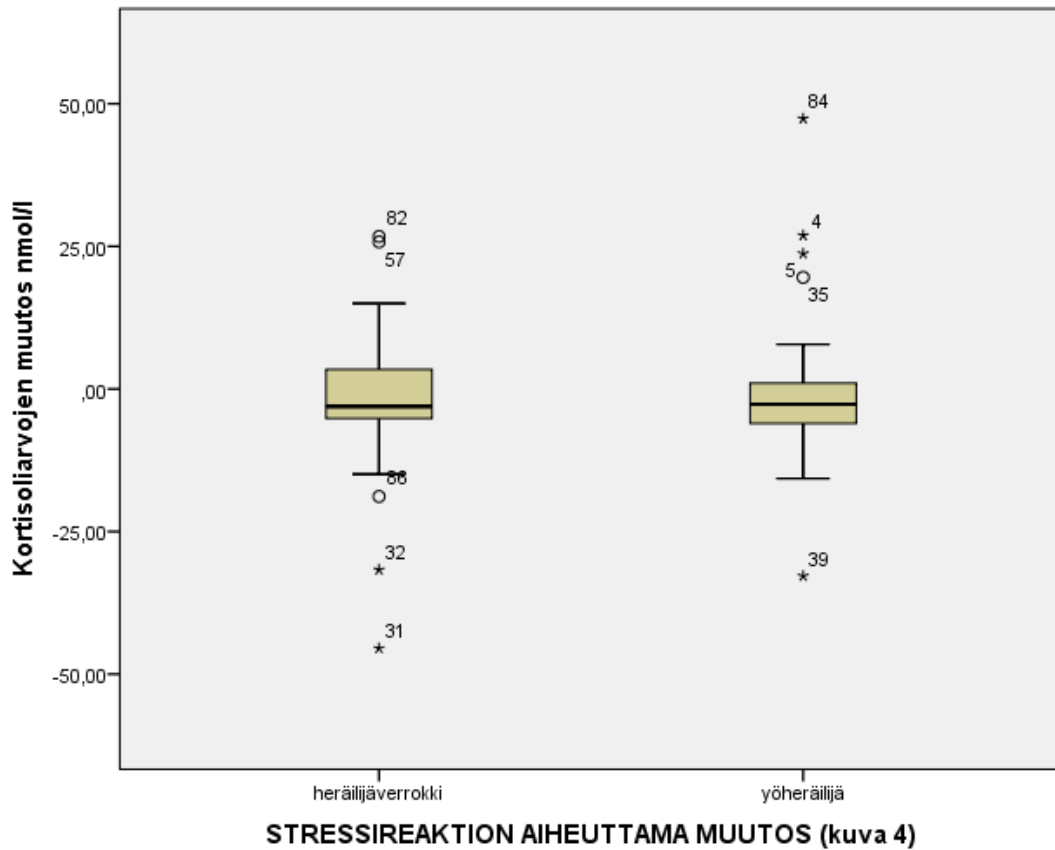


ENNEN STRESSIREAKTIOTA OTETTU KORTISOLINÄYTE (kuva 2)

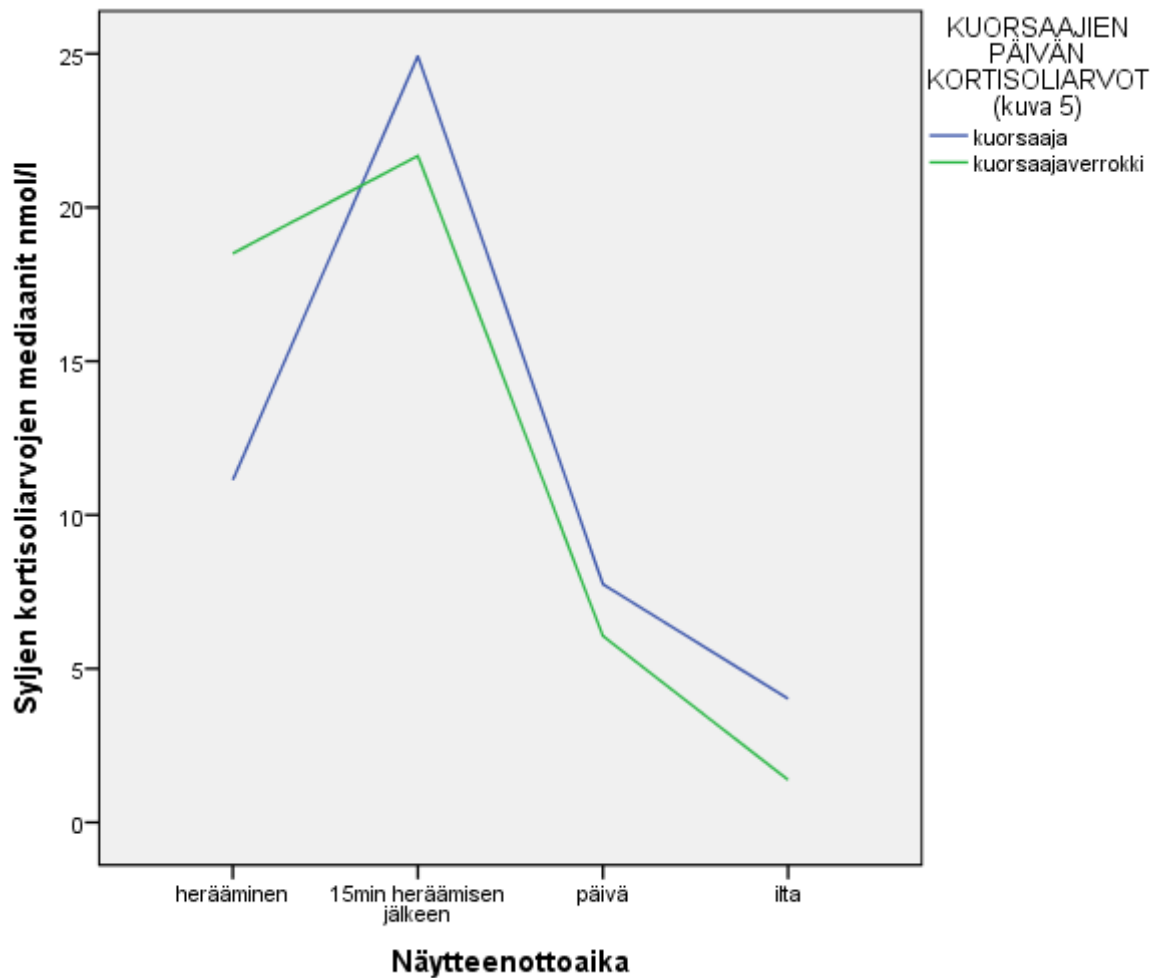


STRESSIREAKTION JÄLKEEN OTETTU KORTISOLINÄYTE (kuva 3)

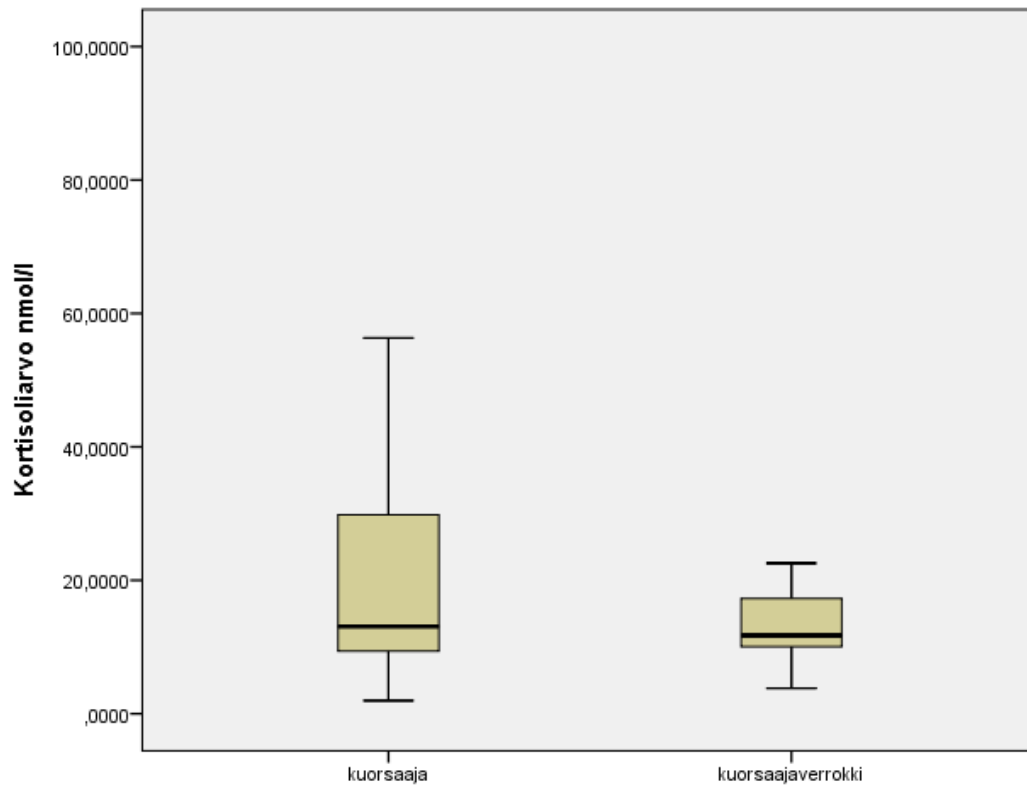
Verrattaessa Mann-Whitneyn U-testillä stressireaktion aiheuttaman kortisoliarvojen muutosta kuvaavan uuden muuttujan mediaaneja yöheräilijöiden ja heidän verroksiensa välillä, ei muutoksessa havaittu tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,589$). Stressimuutoksen kortisoliarvojen tunnusluvut yöheräilijöillä ja verrokeilla näkyvät laatikko-janakuviossa (kuva 4).



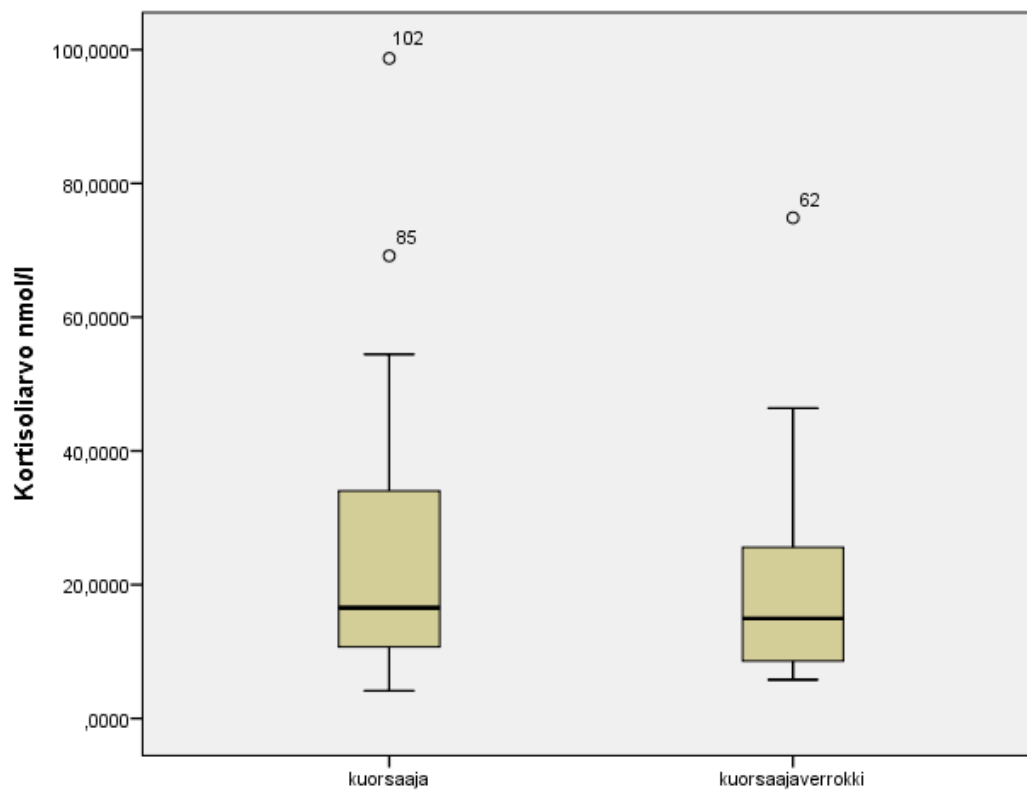
Kuorsaajilla ja heidän verrokeillaan ei löytynyt myöskään päivän kortisoliarvojen mediaaneissa tilastollisesti merkitsevää eroa missään neljästä mittauspisteessä. Mann-Whitneyn U-testillä p:n arvoiksi saatiin 0,685 (herääminen), 0,465 (15min heräämisen jälkeen), 0,372 (päivä) sekä 0,808 (ilta). Päivän kortisoliarvojen mediaanit kuorsaajilla ja heidän verrokeillaan näkyvät kuvassa 5.



Kuorsaajien ja heidän verrokkiensa kortisolinäytteiden mediaaneja ennen ja jälkeen verinäytteen ottoa verrattiin Mann Whitneyn U-testillä, josta ennen näytteenottoa $p = 0,494$ ja näytteenoton jälkeen $p = 0,665$. Arvoissa ei siis myöskään ole tilastollisesti merkitsevää eroa. Kortisoliarvojen tunnusluvut ennen ja jälkeen stressireaktiota näkyvät laatikko-janakuvioissa (kuva 6 ja kuva 7).

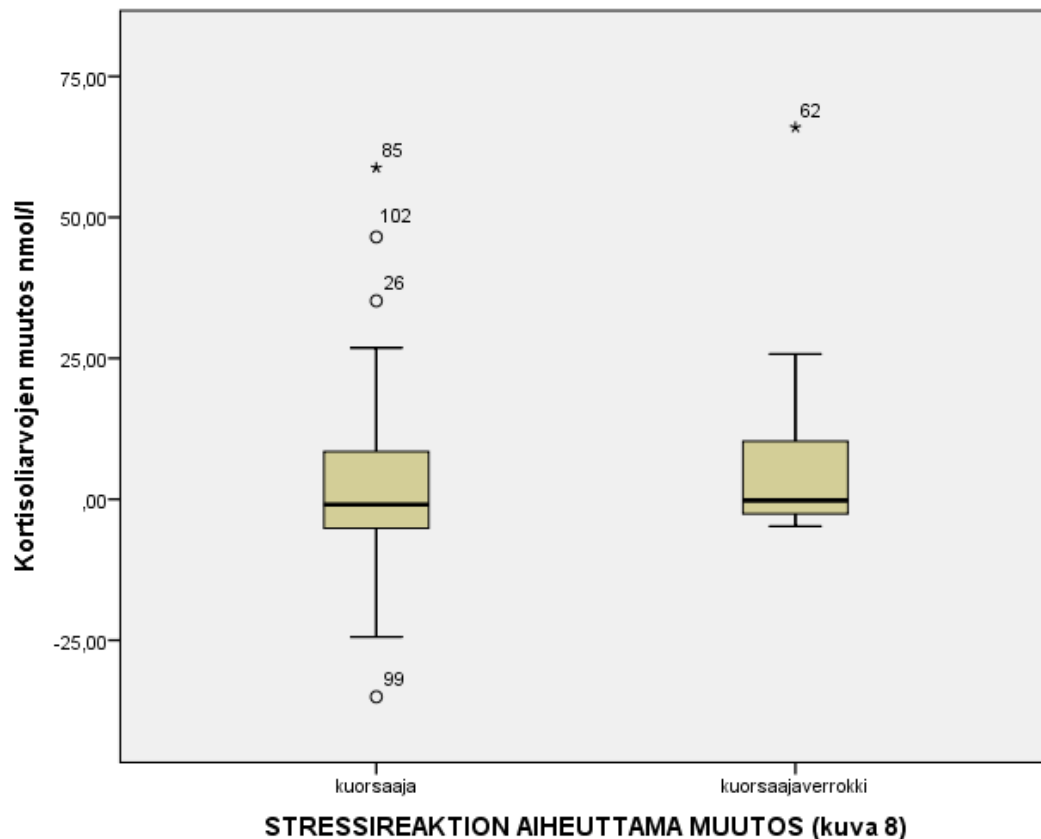


ENNEN STRESSIREAKTIOTA OTETTU KORTISOLIARVO (kuva 6)



STRESSIREAKTION JÄLKEEN OTETTU KORTISOLINÄYTE (kuva 7)

Stressireaktion aiheuttamia kortisoliarvojen muutoksen mediaaneja verrattiin Mann-Whitneyn U-testillä kuorsaajien ja heidän verrokkiensa välillä, tässäkin ei havaittu tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,567$). Stressimuutoksen kortisoliarvojen tunnusluvut kuorsaajilla ja heidän verrokeillaan näkyvät laatikko-janakuviassa (kuva 8).



6 POHDINTA

Lasten unihäiriöiden on raportoitu liittyvän korkeampiin päiväaikaisiin kortisolitasoihin, sekä HPA-akselin voimistuneeseen toimintaan vasteena stressireaktiolle³². Hypoteesinamme oli, että myös kaksivuotiailla yöheräilijöillä ja kuorsaajilla olisi merkitsevästi korkeammat päivän kortisolitasot sekä kohonnut kortisolieritys stressireaktion jälkeen verrattuna hyvin nukkuviin ikätovereihinsa.

Omassa aineistossamme ei kuitenkaan voitu osoittaa unihäiriöiden ja poikkeavien kortisolitasojen yhteyttä kaksivuotiailla lapsilla. Vaikka tilastollisesti merkitsevää eroa ei löytynyt, näkyy kummankin unihäiriöryhmän ja verrokkien päivän kortisolitasoja esittävien kuvaajien (kuva 1 ja kuva 5) tarkastelussa tietynlaista trendiä. Yöheräilijöillä kortisolinin arvo heti heräämisen jälkeen on korkeammalla kuin verrokeilla, mutta muuten päivän aikana yöheräilijöiden verrokeilla pysyvät

kortisolitasot korkeammalla. Kuvaajat kulkevat kuitenkin päinvastaisesti kuorsaajien sekä kuorsaajaverrokkien kuvaajassa verrattuna yöheräilijöihin ja heidän verrokkeihinsa.

Kuorsaajaverrokkien kortisoliarvo heti heräämisen jälkeen on korkeampi kuin kuorsaajien, mutta sen jälkeen kuorsaajien kortisoliarvo nousee verrokkeja korkeammalle ja pysyy korkeamana koko päivän. Kuorsaajilla havaitsemamme kuvaaja (kuva 5) muistuttaa enemmän hypoteesin kaltaista tilannetta sekä aikaisempia tutkimustuloksia vanhemmilla lapsilla³².

Tilastollisen merkitsevyyden puuttuminen päivän kortisolierityksessä ryhmien välillä omassa tutkimuksessamme voi johtua ainakin osittain tutkittavien pienestä määrästä, erityisesti kuorsaajilla ja heidän verrokeillaan. Yöheräilijöillä kuvaajan päinvastaista trendiä saattaa selittää se, että kahdeksan kuukauden iässä öisin heräilleistä lapsista monen yöheräilyoireet olivat vähentyneet kahden vuoden ikään mennessä, joten yöheräilijäryhmän uni ei ollut tällä tutkimushetkellä enää yhtä häiriöistä kuin aikaisemmin.

Stressireaktion aiheuttamassa kortisolierityksessä ei myöskään todettu olevan tilastollisesti merkitseviä eroja unihäiriöisillä ja verrokeilla. Yöheräilijöillä sekä heidän verrokeillaan kortisoliarvot olivat hyvin lähellä toisiaan sekä ennen että jälkeen verinäytteen ottoa. Kortisoliarvojen mediaanit sekä jakaumat ennen ja jälkeen verinäytteen ottoa ovat lähes samat molemmissa ryhmissä, josta johtuen myös kortisolitasojen muutokset ovat erittäin samanlaiset yöheräilijöillä ja heidän verrokeillaan (kuva 4). Tulokset olivat samansuuntaisia myös verrattaessa kuorsaajia ja heidän verrokkejaan (kuva 6, kuva 7 ja kuva 8), joskin kuorsaajien verrokeilla kortisoliarvojen jakauma ei ollut ennen verinäytteen ottoa yhtä suuri kuin kuorsaajien. Kuorsaajien verrokeilla stressireaktion aiheuttama muutos kortisoliarvoissa on myös jakaumaltaan epätasaisempi. Kuorsaajien verrokeilla ei tapahtunut yhtä suuria laskuja kortisolimäärissä kuin kuorsaajilla, joten kuorsaajaverrokeista useammalla verinäytteen otto sai aikaan stressireaktiolle ominaista kortisolitasojen nousua.

Stressireaktion trendi ei vastannut hypoteesia eikä aikaisempia tutkimuksia, koska kortisoliarvojen muutoksen mediaanit olivat sekä yöheräilijöillä että kuorsaajilla verrokeineen erittäin lähellä nollaa, jopa negatiivisen puolella. Aikaisemmissa tutkimuksissa kortisoliarvojen on todettu nousevan stressireaktiossa voimakkaammin huonosti nukkuvilla lapsilla³² ja nuorilla³¹, aikuisilla, joiden unta on rajoitettu³⁴ sekä stressireaktiotestiä edeltävänä yönä huonosti nukkuneilla terveillä aikuisilla naisilla³⁵. Itsearvioidut unihäiriöt on kuitenkin 10–17-vuotiailla nuorilla yhdistetty

vaimentuneeseen kortisolivasteeseen stressireaktion jälkeen³⁶, joten asiasta on myös ristiriitaista tutkimustietoa. Kuitenkin unihäiriöillä on todettu olevan yhteys kortisolierityksen määrään stressireaktiossa, vaikka tässä tutkimuksessa yhteyttä ei voitu osoittaa.

Omassa tutkimuksessamme havaitsimme, että lasten syljen kortisolipitoisuus oli suurempi ennen verinäytteen ottoa kuin sen jälkeen. Tämä saattaa johtua siitä, että kaksivuotiaalle lapselle uuteen paikkaan tuntemattomien ihmisten luokse saapuminen voi jo olla jännittävämpää ja aiheuttaa suuremman stressitilan kuin verinäytteen ottaminen. Lapset ovat saattaneet myös jännittää, jos heille on kerrottu kohta otettavasta verinäytteestä, jolloin kortisolitasot ovat kohonneet jo ennen näytteen ottamista. Tällöin kortisolitasot voisivat laskea jännityksen purkautuessa verinäytteen ottamiseen. Lapset saivat myös puuduterasvaa ennen verinäytteen ottoa, jolloin itse toimenpide on tuskin aiheuttanut kovin paljon kipua. Päivän normaalin kortisolitasojen vaihtelun vaikutusta stressivasteen kortisolimitauksiin on pyritty minimoimaan siten, että laboratorinäytteet otettiin kaikilta lapsilta aamulla heräämisen jälkeen lähes samaan kellonaikaan. Stressireaktiota olisi voitu myös tutkia tarkemmin ottamalla useampia sylkinäytteitä verinäytteen ottamisen jälkeen, jolloin mahdolliset myöhemmät nousut kortisolitasoissa olisivat tulleet esiin.

Tämän tutkimuksen heikkous on tutkittavien pieni määrä. Alkuperäiseen pitkittäistutkimukseen osallistuneista oli kahdeksan kuukauden iän jälkeen osa jäänyt pois, eivätkä kaikki jatkaneistakaan osallistuneet sekä koti- että laboratoriomittauksiin. Lisäksi useat kotimittauksista täytyi jättää huomiotta riittämättömien sylkinäytteiden tai epätäydellisten merkintöjen takia. Sylkinäytteiden ottamiseen kotona olisi ehkä tarvittu tarkempaa ohjeistusta tai varmistuspuhelua kotiin, jotta mahdollisimman suuri määrä näytteitä olisi saatu analyysiin mukaan. Kotinäytteiden ottamisessa oli tapahtunut myös jonkin verran unohduksia.

Tutkimuksen pitkittäisen luonteen takia ryhmät eivät myöskään olleet täysin ajan tasalla. Suuri osa kahdeksan kuukauden iässä yöheräilleistä oli lopettanut heräilyn 24 kuukauden ikään mennessä. Yöheräilijöiden ja verrokkien välillä oli ryhminä kuitenkin edelleen tilastollisesti merkitsevä ero heräilyn suhteen, joten yöheräilijäiden ja heidän verrokkiensa ryhmät pidettiin samoina, kuin kahdeksan kuukauden ikäisinä. Yöheräilijöistä heräilyn lopettaneita ei siirretty toiseen ryhmään, koska koko ryhmällä heräily erosi edelleen tilastollisesti merkitsevästi verrokeista. Yksilötasolla useat yöheräilijäryhmään kuuluneista eivät kuitenkaan enää juurikaan heräilleet öisin, joten tällä saattaa olla vaikutusta siihen, että emme löytäneet merkitsevää eroa kortisoliarvoissa yöheräilijöiden ja heidän verrokkiensa välillä.

Vaikka unihäiriöiden ja poikkeavien kortisolitasojen yhteyttä on tutkittu aikuisilla, nuorilla ja lapsilla, ei aikaisempia tutkimuksia nuoremmilla lapsilla juurikaan ole. Koska tutkimuksemme ei voinut osoittaa yhteyksiä, joita aikaisemmissa tutkimuksissa on löydetty, tulisi aihetta tutkia lisää pikkulapsilla käyttäen suurempaa otoskokoja. Unihäiriöiden esiintyvyyttä voitaisiin lisäksi arvioida kyselylomakkeen sijaan objektiivisemmilla mittareilla, esimerkiksi aktrigrafilla. Kortisolinäytteiden kotikeräysten ohjeistukseen kannattanee kiinnittää erityishuomiota.

7 LÄHTEET

- ¹ Fricke-Oerkermann L; Plück J; Schredl M; Heinz K; Mitschke A; Wiater A; Lehmkuhl G. 2007 Prevalence and course of sleep problems in childhood. *SLEEP* 2007;30(10):1371-1377
- ² Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, Meltzer LJ, Sadeh A. 2006 Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep* 1;29(11):1380
- ³ Kraenz S, Fricke L, Wiater A, Mitschke A, Breuer U, Lehmkuhl G. 2004 Prevalence and influencing factors of sleep disturbances in children just starting school. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*; 53:3–18
- ⁴ Gregory AM, O'Connor TG. 2002 Sleep problems in childhood: a longitudinal study of developmental change and association with behavioral problems. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*; 41:964–71
- ⁵ Buckley TM, Schatzberg AF 2005 On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3106–3114
- ⁶ Tsigos C, Chrousos GP 2002 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 53:865–871
- ⁷ Hauger RL, Datzenberg FM 2000 Regulation of the stress response by corticotropin-releasing factor receptors. In: Conn PM, Freeman ME, eds. *Neuroendocrinology in physiology and medicine*. Totowa: Humana Press; 261–287
- ⁸ Van Cauter E, Turek FW 1995 Endocrine and other biological rhythms. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2497–2548
- ⁹ Van Cauter E, Spiegel K 1999 Circadian and sleep control of hormonal secretions. In: Turek FW, Zee P, eds. *Regulation of sleep and circadian rhythms*. New York: Marcel Dekker; 397–425
- ¹⁰ Thorn L, Hucklebridge F, Esgate A, Evans P, Clow A 2004 The effect of dawn simulation on the cortisol response to awakening in healthy participants. *Psychoneuroendocrinology* 29:925–930
- ¹¹ Carskadon MA, Dement WC 2000 Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, RT, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders; 15–25
- ¹² Ehlers CL, Reed TK, Henriksen SJ 1986 Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. *Neuroendocrinology* 42:467–474
- ¹³ Holsboer F, von Bardenleben U, Steiger A 1988 Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 48:32–38
- ¹⁴ Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL 1989 Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 68:904–911
- ¹⁵ Vazquez-Palacios G, Retana-Marquez S, Bonilla-Jaime H, Velazquez-Moctezuma J 2001 Further definition of the effect of corticosterone on the sleep-wake pattern in the male rat. *Pharmacol Biochem Behav* 70:305–310
- ¹⁶ Bradbury MJ, Dement WC, Edgar DM 1998 Effects of adrenalectomy and subsequent corticosterone replacement on rat sleep state and EEG power spectra. *Am J Physiol* 275:R555–R565
- ¹⁷ Reul JM, de Kloet ER 1985 Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117:2505–2511
- ¹⁸ Brown ES, Varghese FP, McEwen BS 2004 Association of depression with medical illness—does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 55:1–9
- ¹⁹ Saldone A, Honig JC, Byrne MW 2007 Sleepless in America: inadequate sleep and relationships to health and well-being of our nation's children. *Pediatrics* 119(Suppl 1):S29–S37
- ²⁰ Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A, et al. 1990 Cognitive effects of corticosteroids *Am J Psychiatry*, 147, pp. 1297–1303
- ²¹ Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Mayes MD, Stress ME, Yaldoo DT 1996 The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease *Neurology*, 47, pp. 1396–1402
- ²² Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, Alderson AL 1999 Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment *Arch Gen Psychiatry*, 56, pp. 527–533

-
- ²³ Sateia MJ 2014 International Classification of Sleep Disorders-Third Edition: Highlights and Modifications. *Chest*. 146(5):1387-1394
- ²⁴ Saarenpää-Heikkilä O 2012 Lasten neurologiset inihäiriöt haittaavat päivän toimintoja. *Suomen Lääkärilehti* 40/2012 vsk 67
- ²⁵ Blum NJ, Carey WB 1996 Sleep problems among infants and young children. *Pediatr Rev*. 17(3):87-92; quiz 93
- ²⁶ Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. 1993 Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4–5 year olds. *Arch Dis Child*; 68:360–366
- ²⁷ Gislason T, Benediktsdottir B. 1995 Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: an epidemiological study of lower limit of prevalence. *Chest*; 107:963–966
- ²⁸ Schechter MS, Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. 2002 Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*; 109:4:704–712
- ²⁹ Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, et al. 1995 Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*; 108:610–618
- ³⁰ Hatzinger M, Brand S, Perren S, Stadelmann S, von Wyl A, von Klitzing K, Holsboer-Trachsler E 2008 Electroencephalographic sleep profiles and hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA)-activity in kindergarten children: early indication of poor sleep quality associated with increased cortisol secretion. *J Psychiatr Res* 42:532–543
- ³¹ El-Sheikh M, Buckhalt JA, Keller PS, Granger DA 2008 **Children's objective and subjective sleep** disruptions: links with afternoon cortisol levels. *Health Psychol* 27:26–33
- ³² Mrug S, Tyson A, Bulent T, Granger DA 2016 Sleep problems predict cortisol reactivity to stress in urban adolescents *Physiology & Behavior*, 155, 95-101
- ³³ K. Raikkonen, K.A. Matthews, A.K. Pesonen, R. Pyhala, E.J. Paavonen, K. Feldt, *et al.* 2010 Poor sleep and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical and sympatho-adrenal-medullary system activity in children *J Clin Endocrinol Metab*, 95, pp. 2254–2261
- ³⁴ Minkel J, Moreta M, Muto J, Htaik O, Jones C, Basner M, Dinges D 2014 Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Health Psychology*, Vol 33(11), 1430-1434
- ³⁵ Wright CE, Valdimarsdottir HB, Erblich J, Bovbjerg DH 2007 Poor sleep the night before an experimental stress task is associated with reduced cortisol reactivity in healthy women *Biological Psychology* 74, 3, 319-327
- ³⁶ Capaldi li VF, Handwerger K, Richardson E, Stroud LR 2005 Associations between sleep and cortisol responses to stress in children and adolescents: a pilot study. *Behav Sleep Med* 3:177–192