

UNENSYVYYS ERI AIVOALUEILLA UNIAPNEAA SAIRASTAVILLA LAPSILLA

Juha Penttala
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen Yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Ohjaaja: Professori Sari-Leena Himanen
05/2015

Sisällys

1. JOHDANTO.....	1
1.1 normaali uni.....	1
1.2 unihäiriöt	2
1.3 unihäiriöiden esiintyvyys	2
1.4 unihäiriöiden riskitekijät.....	2
1.5 oireiden taustalla oleva patogeneesi	3
1.6 oireet	4
1.7 diagnostiikka.....	5
1.8. hoito	6
2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEITA	6
3. TUTKIMUSMETODIT	7
aineisto ja menetelmät.....	7
4. TULOKSET	8
5. POHDINTAA	10
Liitteet.....	11

1. JOHDANTO

Uni on lapsen normaalin kasvun ja kehityksen, sekä yleisen hyvinvoinnin kannalta tärkeää (1). Sen häiriöt altistavat lapsen erilaisille kognitiivisille ja emotionaalisille haasteille, joilla voi olla yllättävän kauaskantoisia vaikutuksia. (1) Obstruktiivinen uniapnea on unihäiriöistä merkittävin(2). Unenaikaisten hengitysvaikeuksien myötä lapsen normaali unirakenne pirstaloituu ja sen myötä varsinkin kasvu ja kehitykselle tärkeä syvän unen määrä ja REM-unen määrä vähenee. Vaikka tarkkoja vaikutuksia on tutkittu vain hieman, on havaittu, että riittämätön uni ja päiväaikainen väsymys aiheuttavat yleisesti keskittymisvaikeuksia, ärtyneisyyttä, tunnesäätelyn heikkoutta ja alhaista stressinsietokykyä. (3) Koulumenestys voi kärsiä keskittymisvaikeuksien myötä, kasvu voi häiriintyä, ja vaikeimmissa tapauksissa cor pulmonalen kehittymisen ja jopa kätkytkuoleman riski on lisääntynyt (4-6).

1.1 normaali uni

Jo vuonna 1982 on esitetty kahden prosessin malli unesta, jonka mukaan homeostaattinen ja sirkadiaaninen komponentti säätelevät unen rakennetta, ajoitusta ja kestoa. Sirkadiaaninen komponentti on itsenäinen ja riippuu lähinnä auringonvalosta ja homeostaattinen taas riippuu pääosin hereillä olon ja unen määrästä (7). Myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, että aivojen paikallisilla alueilla, etenkin dominantin puolen prefrontaalisella korteksilla on tärkeä rooli unen säätelyssä (8–11). Sentraalista hidasaaltounta (SWS = Slow Wave Sleep, univaiheet S3 + S4) pidetään hyvän ja virkistävän yönunen kannalta merkittävimpänä. Sitä esiintyy eniten heti nukahtamisen jälkeen ja sitä enemmän, mitä pidempään on oltu valveilla. (12,13)

Unentarve määräytyy lapsilla iän mukaan (14). Elämän alkuvaiheessa unijaksot jakautuvat tasaisesti vuorokauden ympäri, mutta jo kuukauden iästä alkaen pisin yhtenäinen uni ajoittuu yöaikaan. Ensimmäisen ikävuoden aikana päivärytmi selkeytyy ja yksivuotiaat nukkuvat jo tyypillisesti 8-9 tuntia yössä unta, joka muistuttaa rakenteeltaan karkeasti aikuisen normaalia unta (15). Vastasyntyneellä unentarve on yhteensä 16–17 tuntia, 3-4 - kuukautisella 14-15 tuntia, 1-3 - vuotiaalla 12-14 tuntia, 3-5 – vuotiaalla 11-13 tuntia, 6-12 – vuotiaalla 10-11 tuntia ja murrosikäisellä 8-9 tuntia. Päiväunet loppuvat yleensä 3-5 ikävuoden välillä (16).

Vasen aivopuolisko näyttää tarvitsevan enemmän unta, luultavasti sen vuoksi, että se on usein aktiivisempi hereillä ollessa (17). Prefrontaalinen korteksi näyttäisi myös tarvitsevan sentraalisia osia enemmän hidasaaltounta (SWS). On esitetty, että voisi olla täysin normaaliakin, että oikea aivopuolisko pysyy unen

aikana enemmän ”hereillä” ja monitoroi vaaran merkkejä kuten hengityskatkoksia samalla kun vasen puoli nukkuu. (18,19)

1.2 unihäiriöt

Unenaikainen hengitysvaikeus (Sleep-Disordered Breathing, SDB) on yläkäsite, jonka alle moni unihäiriö luokitellaan. (2) Primaari kuorsaus (ei apneoita, hypoventilaatiota, eikä unirakenteen pirstoutumista) on lievin muoto ja obstruktiivinen uniapnea (kuorsaamisen lisäksi hypoksia, hyperkapnia ja pirstaloitunut unirakenne) vakavin. (20,21) Tyypillistä näille häiriöille on ilmavirtauksen osittainen tai kokonainen katkeaminen unen aikana, joka johtaa havahtumisiin.

Obstruktiivisen uniapnean vaikeutta arvioidaan yleensä apnea-hypopnea-indeksin (AHI) avulla. Se kertoo tunnin aikana esiintyneiden apnea- ja hypopneajaksojen määrän. Apnealla tarkoitetaan hengityksen ilmavirran täydellistä taukoa ja hypopnealla 30-50 %:n virtauksen vähentymistä vähintään 10 sekunnin ajaksi. Aikuisilla AHI-arvoa 5-14 pidetään lievänä obstruktiivisena uniapneana. AHI 15–29 on keskivaikea ja AHI ≥ 30 tarkoittaa vaikeaa uniapnea. Lapsilla AHI-arvoa 1 tai 2 pidetään jo poikkeavana (22–24).

Havahtumisella tarkoitetaan elektroenkefalografialla (EEG) havaittavaa lyhytkestoista sähköistä muutosta aivokuorella, jolloin henkilö ei yleensä ole kognitiivisesti hereillä. Havahtumisen seurauksen normaali unirakenne kuitenkin pirstaloituu, joka voi johtaa tyypillisenä oireena päiväaikaiseen väsymykseen (Daytime sleepiness). (25)

1.3 unihäiriöiden esiintyvyys

Unihäiriöt koskettavat joka ikäryhmää, mutta niitä esiintyy eniten keski-ikäen ylittäneillä aikuisilla ja ne ovat yleisempiä miehillä kuin naisilla (26). Lapsilla isoloidun kuorsaamisen ja obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyshuippu on esikouluikässä, jolloin nielurisat ovat suhteellisen suuret (21). Muutkin kasvojen ja ylähengitysteiden alueen rakennepoikkeavuudet lisäävät unenaikaisten hengityshäiriöiden todennäköisyyttä (27). Lapsilla primaarin kuorsauksen esiintyvyys on 3-12 %, kun taas obstruktiivista uniapneaa sairastaa vain 0.7-2.9 % (28,29).

Ylipaino lisää merkittävästi esiintyvyyttä sekä aikuisilla, että lapsilla. Ylipainoisista aikuisista 40 % ja sairaalloisesti lihavista jopa 90 % täyttää obstruktiivisen uniapnean kriteerit. Ylipainoisilla lapsilla vastaava luku on 20–30 % (30–32).

1.4 unihäiriöiden riskitekijät

Aikuisilla ylipaino on usean tutkimuksen mukaan selkeä riskitekijä (33,34). Se lisää sairastumisriskiä 3-4 –kertaiseksi (35,26), etenkin keskivartalolihavilla miehillä (36,37). Korrelaatio on selkeämpi ylipainoisilla, joilla on lisäksi esimerkiksi ylähengitysteiden tai kasvojen alueen rakenteellinen poikkeavuus, joten suoraan

assosiaatioon ylipainon ja obstruktiivisen uniapnean välillä on syytä suhtautua varoen. Ylipainon myötä rasvoittunut ja kookas kieli sijaitsee taaempana ja saattaa ahtauttaa hengitysteitä herkemmin (38). Rakenteellisista poikkeavuuksista alhainen kieliluu on itsenäinen riskitekijä myös normaalipainoisilla aikuisilla. Sen sijaan pehmeän kitalaen pituudella tai kielen leveydellä ei todettu merkittävää yhteyttä obstruktiiviseen uniapneaan (39).

Lapsillakin ylipainon on ajateltu lisäävän obstruktiivisen uniapnean riskiä (40), joskin korrelaatio sen suhteen ei ole yhtä vahva kuin aikuisilla, jolloin muiden vaikuttavien tekijöiden merkitys korostuu. Tällaisia ovat muun muassa ikä, tietty etninen tausta ja suuret nielurisat (41). Suuret nielurisat lisäävät itsessään riskiä sairastua obstruktiiviseen uniapneaan (42), mutta suurentuneita nielurisoja löydetään ylipainoisilta normaalipainoisia useammin (43).

Syntyperältään Afrikkalais-Amerikkalaisilla ylipainoisilla lapsilla on suurin todennäköisyys muihin verrattuna sairastua obstruktiiviseen uniapneaan (44) ja heidän tapauksessaan etnisyyden on jopa suurempi riskitekijä adenotonsillektomian jälkeen uusiutuvalle uniapnealle kuin painoindeksi (BMI) (45). Tarkkoja syitä etnisen syntyperän ja OSA:n syy-yhteyden välille ei ole määritelty, mutta USA:ssa julkaistujen tutkimusten mukaan mustalla väestöllä on valkoisia suurempi riski sairastua OSA:aan. Intiaaneilla ja latino-amerikkalaisilla ylipaino on merkittävämpi riskitekijä kuin muilla ja taas aasialaisilla kasvojen rakenne vaikuttaa enemmän kuin muilla. Myös miessukupuoli on toistettavasti yhdistetty lisääntyneeseen riskiin, mutta tarpeeksi vahvaa näyttöä sukupuolen itsenäisestä vaikutuksesta taudin kehittymiseen ei ole osoitettu. Taudin vaikeusasteen on osoitettu korreloivan iän kanssa molemmilla sukupuolilla ja miehillä vaikeusaste korreloi myös BMI:n kanssa. (46)

On ehdotettu, että iän myötä ylähengitystien tonus vähentyisi (47–49), jolloin ylipainon myötä lisääntynyt massavaikutus lisäisi riskiä sairastua obstruktiiviseen uniapneaan vanhemmilla lapsilla. Tätä yhteyttä ei ole kuitenkaan yksiselitteisesti osoitettu.

1.5 oireiden taustalla oleva patogeneesi

Mekanismi oireiden taustalla on unenaikaisissa hengityshäiriöissä epäselvä. Vallalla oleva käsitys on kuitenkin, että yönaikaiset vaihteleva-asteiset hypoksiat ja toistuvat havahtumiset ovat pääosin oireiden taustalla. Havahtumiset rikkovat normaalin unirakenteen ja johtavat päiväaikaiseen väsymykseen (50-52). Hypoksioita pidetään erityisen haitallisena prefrontaalille korteksille, joka on keskeisessä roolissa toiminnanohjauksen kannalta (53). Päiväväsymys alentaa vireystilaa, hidastaa informaationkäsittelyä ja haittaa keskittymistä, mikä johtaa lopulta suurempiin kognitiivisiin ongelmiin (54). On mahdollista, että neurokognitiiviset oireet kehittyvät jo varhaisessa iässä ja kumuloidessaan aiheuttavat vaikeampia ja

laajempia oireita, etenkin ajoittuessaan keskushermoston kehityksen kannalta tärkeään ajanjaksoon, jolloin neuronaalinen kehitys on nopeaa (55).

Rottakokeissa hypoksian ja hyperkapnian on todettu aiheuttavan aivoille glutamaatin vapautumisen kautta välitöntä neuronaalista tuhoa, etenkin frontaalaisella aivokuorella (56). Vaikeaa uniapneaa sairastavilla aikuisilla on havaittu aksonikatoa ja myeliinin metaboliahäiriötä frontaalisen periventrikulaarisen valkean aineen alueella, joka voisi mahdollisesti selittää unen säätelyn häiriötä. (57)

Unirakenteen häiriintymisen teoriaa tukee se, että viimeaikaisissa toiminnallisissa MRI-kuvauksissa ei ole havaittu merkittäviä rakenteellisia poikkeamia prefrontaalaisella korteksilla, mikä voisi viitata hypoksian aiheuttamaan vaurioon (58). Lisäksi lyhyellä CPAP-hoidolla saadaan ajosimulaatiossa merkittävä vaste kognitiivisiin toimintoihin, mikä puhuisi pysyviä vaurioita vastaan (59). Obstruktiivista uniapneaa sairastavien kognitiivinen suorituskyky vastaa muutenkin suuresti henkilöitä, jotka on altistettu unideprivaatiolle (60).

Kliinisesti kognition heikentyminen tulee aikuisilla sitä vahvemmin esille, mitä vakavampiasteisesta uniapneasta on kyse (61). Keski-ikäisillä ihmisillä uniapnean on todettu aiheuttavan herkemmin kognition heikentymistä verrattuna nuorempiin aikuisiin, joilla oli yhtä vaikea sairaus. Nuori ikä ja hyvät kognitiiviset reservit näyttävät siis suojaavan aikuisia negatiivisilta vaikutuksilta (62). Lievää tai keskivaikeaa uniapneaa sairastavilla aikuisilla on todettu esiintyvän unipolygrafiassa vähemmän hidasaaltotoimintaa prefrontaalisisilla aivoalueilla terveisiin verrokeihin verrattuna (63).

1.6 oireet

Aikuisilla obstruktiiviseen uniapneaan liittyy klassisina oireina kuorsaus, unenaikaiset hengityskatkokset, tihentynyt yöllinen virtsaamistarve, voimakas päiväaikainen väsymys, taipumus nukahdella päivisin, unettomuus, päänsärky, äkkipikaisuus, sekä kognitiivisina oireina muistin ja keskittymiskyvyn heikkeneminen (26). Kognitiivisten visuaalisten toimintojen kuten numeroiden ja kuvien käsittely on heikentynyt ja syvän unen kokonaismäärä on terveitä kontrolleja vähäisempi (64).

Lasten unenaikaiset hengityshäiriöt on useassa tutkimuksessa yhdistetty vanhempien raportin perusteella hyperaktiivisuuteen, impulsiivisuuteen, tunneköyhyyteen, sekä aggressiiviseen ja vastustelevaan käytökseen (28, 65–69). Muutamassa tutkimuksessa havaittiin myös masennusta, ahdistusta, somaattisia vaivoja ja sosiaalisia ongelmia (70-72). Jo pelkkä primaari kuorsaus on yhdistetty seurannassa huonompaan koulumenestykseen (28).

Unenaikaisten hengitys vaikutuksista kognitioon eri ikäryhmillä löytyy runsaasti tutkimuksia, joiden tulokset ovat monista syistä johtuen ristiriitaisia. Varhaislapsuudessa piakkoin syntymän jälkeen alkanut isoitu

kuorsaus vähintään kolmena iltana viikossa, joka kestää ainakin ensimmäisen elinvuoden, yhdistettiin kolmen tutkimuksen mukaan lisääntyneeseen riskiin suoriutua keskimäärin viisi pistettä huonommin varhaislapsuuden kehitystä mittaavalla Bayleyn asteikolla (73). Tämä vastaa samansuuruista kognition heikentymää kuin varhaislapsuudessa sairastettu raudanpuuteanemia (74), ja on ainakin kohtuullisesti yhdistettävissä myöhemmin todettavaan alhaisempaan älykkyydosamäärään, opintomenestykseen ja työkykyyn (75, 76). Ennenaikaisen synnytyksen todettiin olevan yhteydessä myöhemmin kehittyvälle uniapnealle, ja uniapnea taas lisäsi keskittymisvaikeuksien, tunnesäätelyn ongelmien, käytöshäiriöiden ja toiminnanohjauksen ongelmien riskiä myöhemmin lapsuusiässä (77–79). Grigg-Dambergerin ja Rallsin vuonna 2012 tehdystä review-artikkelista voidaan tehdä johtopäätöksiä tiettyjen alaryhmien osalta uniapnean ja kognition heikentymisen välisestä yhteydestä. (80)

1.7 diagnostiikka

Unihäiriöiden diagnostiikassa ja vaikeusasteen arvioinnissa kultainen standardi on sekä aikuisilla, että lapsilla ollut pitkään laaja unirekisteröinti eli monikanavainen unipolygrafia. Siinä todettavat löydökset eivät kuitenkaan korreloi kovin hyvin vanhempien kertomien oireiden kanssa (81), ja potilaan kliinisen historian merkitys esimerkiksi toistuvien ylähengitystieinfektioiden osalta jää vähemmälle huomiolle. Tämän vuoksi diagnostiikan tueksi on kehitetty erilaisia oirekyselyjä vanhemmille, joista eräs on OACT (Obstructive Apnea Child Test). Se koostuu 12 kysymyksestä, joissa huomioidaan kuorsaustaipumus, sen voimakkuus, yksittäisen yön kuorsaustiheys, kuorsauksen häiritsevyys (herättääkö muita), hengityskatkokset, yölliset heräämiset, yöhikoilu, ylähengitystieinfektiot, vakavat sairaalahoitoa vaativat hengitysvaikeudet, keskittymisvaikeudet, käytöshäiriöt ja lapsen liikunta (tai sen välttäminen). (82)

OACT-kyselyn tulokset korreloivat hyvin unipolygrafian kanssa, joskin lievän uniapnean diagnoosin sai useampi lapsi, ja vaikeusasteessa oli jonkin verran variaatiota, johtuen potilaiden kliinisestä historiasta. OACT ei korvaa unipolygrafiaa, mutta sen myötä esimerkiksi toistuvista ylähengitystieinfektioista johtuvat ajoittaiset vaikeatkin hengitysvaikeudet tulevat esille ja vanhempien tärkeä mielipide tulee huomioitua, jolla saattaa olla merkitystä hoitovalinnan suhteen. Non-invasiivisena, helppokäyttöisenä, halpana, nopeana ja luotettavana se voisi olla varteenotettava seulontatesti käytettäväksi ennen unipolygrafiaa diagnostiikan tarkentamiseksi. (82)

Unitutkimuksissa mitataan EEG:tä useimmiten ainoastaan sentraalisen parietaalilohkon alueilta (kytkennät C3 ja C4) (83). Virkistävän unen kannalta merkittävän hidasaaltoaktiiviteetin on todettu olevan sentraalisia aivoalueita tehokkaampaa frontopolaarisilla alueilla, jolloin on mahdollista, että frontopolaarisilta alueilta mitataan syvää unta silloin kun sentraalisilta mitataan vain kevyttä unta (84). On ehdotettu, että uniapneapotilailla sentraalisten kytkentöjen lisäksi tulisi mitata unen syvyyttä myös frontaalisesti, koska patologiset vaikutukset kohdistuvat enemmän näille alueille (85).

1.8. hoito

Keskeisimpiä ja tehokkaita hoitomuotoja obstruktiivisen uniapnean oireiden lievitykseen aikuisilla ovat ventilaation tukeminen CPAP- (continuous positive airway pressure) tai harvemmin BiPAP – laitetta (Biphasic positive airway pressure) käyttäen (86). Molemmat laitteet pitävät yön aikana ylähengitysteitä paremmin auki paineolosuhteita muuttamalla, jolloin hengitysvajausjaksoja esiintyy vähemmän ja unirakenne ei häiriinny. Nasaalisen CPAP-hoidon on todettu lisäävän hidasaaltounta (SWS) etenkin prefrontaalisisella korteksilla (84). SWS-unen lisääntyminen painottuu alkuyöhön ja vähentyy loppuyöstä, mikä vastaa enemmän terveeseen aikuisen unirakennetta (87).

Hoitoa vaikeuttaa usein ylipaino ja huono hoitokomplianssi työstä CPAP-laitetta kohtaan (88).

Ylipainoisilla potilailla non-invasiiviset sekä invasiiviset (bariatrinen kirurgia) painonpudotusmenetelmät ovat tärkeä ja tehokas osa hoitoa optimaalisen hoitotuloksen saavuttamiseksi (86). Ylipaino heikentää itsenäisenä tekijänä lapsilla adenotonsillektomian ja aikuisilla CPAP-hoidon tehoa (45). Myös liikunnan lisäyksen on todettu lievittävän oireita ylipainon määrästä huolimatta (89).

Lapsilla adenotonsillektomia on yleensä ensilinjan hoitomenetelmä sekä normaalipainoisilla, että ylipainoisilla, joskin sen teho pienenee ylipainon lisääntyessä (45). 76 % ylipainoisista lapsista ja 28 % normaalipainoisista täytti adenotonsillektomian jälkeen edelleen obstruktiivisen uniapnean kriteerit (90). Ylipainehappihoidolla (PAP/CPAP) saadaan päiväaikaiseen väsymykseen merkittävä hyödyllinen vaste lapsilla, mutta keskittymiskykyyn, koulumenestykseen tai käytösongelmiin hyöty on vähäinen. Poikkeuksen tekevät ylipainoiset lapset, joilla CPAP-hoitoa saaneet suoriutuivat koulussa kontrolliryhmää paremmin 4 kk hoidon jälkeen. (79) Aikuisilla CPAP-hoidolla on saatu positiivinen vaste myös kognitiivisiin toimintoihin, kuten simuloituun ajokykyyn ja tarkkaavaisuuteen (54). Ylipaino ei ole lapsilla yhtä merkittävä riskitekijä, mutta bariatrisen kirurgian teho oireisiin on osoitettu myös teini-ikäisten aikuisten keskuudessa (91).

2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEITA

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää esiintyykö syvän unen määrässä paikallisia eroja lapsilla, joiden apnea-hypopnea-indeksi (AHI) oli poikkeava ($AHI \geq 1$) verrattuna lapsiin, joilla ei ollut merkittävästi apnea-hypopnea-jaksoja ($AHI < 1$). Taustalla oli ajatus, että yönaikaiset hengityshäiriöt, merkittävimpana obstruktiivinen uniapnea, vähentävät syvän unen määrää, jonka seurauksena unen normaali rakenne häiriintyy, eikä uni ole enää yhtä virkistävää. Syvän unen vähentynyt määrä voisi selittää klassisesti uniapneaan liittyvän lisääntyneen päiväväsymyksen ja lisäksi lapsille tyypillisemmät käytösoireet, ylivilkkauksen ja levottomuuden, joiden varhainen tunnistaminen ja korjaaminen voi olla lapsen normaalin

kasvun ja kehityksen kannalta erittäin tärkeää. Asiaa on tutkittu aikuisilla mm. Eskelisen ym tutkimuksessa (84), mutta lapsilla asiaa ei ole vielä selvitetty.

3. TUTKIMUSMETODIT

aineisto ja menetelmät

Tämä tutkimus on osa suurempaa tutkimuskokonaisuutta, jonka tarkoituksena on tutkia kouluikäisten lasten unta ja unenaikaisia hengityshäiriöitä. Tutkimukseen valittiin satunnaisesti Tampereen alueelta 17 ala-astetta 32:sta. Kokonaisuudessaan tutkimus kattoi 1538 6-10-vuotiasta lasta. Oppilaiden vanhemmille jaettiin suomenkieliset versiot Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) – kyselylomakkeesta, joka on kouluikäisille lapsille suunniteltu työkalu unihäiriöiden ja kuorsaamisen arvioimiseksi (92). Kyselyssä on seuraavanlainen viisiportainen asteikko kuvaamassa oireiden yleisyyttä: 1 = ei koskaan, 2 = satunnaisesti (1-2 kertaa kuukaudessa), 3 = joskus (1-2 kertaa viikossa), 4 = usein (3-5 kertaa viikossa) ja 5 = aina (joka yö). Kysely sisälsi kysymyksen kuorsaamisesta: ”Kuinka usein lapsenne kuorsaa?”. Lapset jaettiin tämän vastauksen mukaan kuorsaamattomiin (vastaukset 1 ja 2) ja kuorsaaviin (vastaukset 4 ja 5).

Kyselyjä jaettiin ensimmäisen luokan oppilaille yhteensä 831, kolmannen luokan oppilaille 707. Ykkösluokalle jaetuista lomakkeista palautui 190 (23 %) ja kolmosluokalle jaetuista 101 (14 %). Viiden lapsen tulokset jätettiin käsittelemättä. Neljässä syy oli puuttumaton tieto kuorsauksen yleisyydestä ja yhdessä oppilaan siirtyminen pois ensimmäiseltä luokalta. Analyysiin otettiin lopulta mukaan 186 ensimmäisen luokan oppilasta ja 100 kolmannen luokan oppilasta. Halukkaille vanhemmille lähetettiin kutsu osallistua kliiniseen tutkimukseen, johon kuului laaja unipolygrafia ja neurokognitiivisiä testejä. Lopulta 62 lasta osallistui tutkimuksen kliiniseen osaan Tampereen Yliopistollisen Keskussairaalan unilaboratoriossa Tampereella. Tutkimus on saanut hyväksynnän Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin Eettiseltä toimikunnalta sekä Tampereen kaupungilta. Vanhemmilta hankittiin kirjallinen informoitu suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

unipolygrafia

Tutkittaville suoritettiin TAYS:n Kliinisen neurofysiologian vastualueen unilaboratoriossa kahden yön laaja unipolygrafiaturkimus, joista ensimmäinen yö toimi totutteluyönä ja toisen yön rekisteröintiä käytettiin tutkimuksessa. Unipolygrafiassa mitattiin 6 kanavaa EEG:tä (Fp1-A2, C3-A2, O1-A2, Fp2-A1, C4-A1, O1-A2), kaksi silmänliikekanavaa (EOG sin ja dx), leuanaluslihaskäntävyys, hengitysilmavirta termistorilla, nenähengityksen paine nenäpaineanturilla, hengitysliikkeet vatsan ja rintakehän ympäriltä, kuorsaus, hengitysäni henkitorven päältä mitattuna, pulssioksimetrisignaali, Emfit-unipatjasignaali, kaksi

jalkaliikekanavaa, vatsalihasten ja pallean elektromyografia pintaelektrodeilla sekä transkutaaninen hiilidioksidipitoisuus.

analyysi

Unirekisteröinnit luokiteltiin univaiheisiin standardiohjeiden mukaisesti. Unen kuvaajasta eroteltiin unisyklit (ensimmäinen unisykli alkaa nukahtamisesta ja päättyy seuraavaan REM-univaiheeseen, seuraavat unisyklit alkavat REM-unen vaihtuessa NREM-uneksi ja loppuvat kun REM-uni taas alkaa). Automaattinen syväunianalyysi suoritettiin koko rekisteröintiajalle (TIB) ja unisykleittäin (C1-5). REM-unen aikaista dataa ei käytetty ja vain kokonaiset unisyklit huomioitiin. Kaikilla lapsilla oli ainakin neljä kokonaista unisykliä, suurimmalla osalla viisi (45/62). Automaattisessa analyysissä syvän unen kynnsarvona käytettiin 4 Hz, eli syväksi uneksi käsitettiin kaikki EEG-aallot, joiden taajuus oli 4 Hz tai sitä hitaampaa. Syväunianalyysi tehtiin erikseen kaikille vasemmanpuolisille EEG-kanaville (Fp1-A2, C3-A2, O1-A2). Syvän unen määrä laskettiin prosentuaalisena aikana koko nukuttua aikaa kohden (DS%).

Unipolygrafiatulosten perusteella lapset jaettiin kahteen ryhmään AHI-indeksin mukaan. Uniapnearyhmä, jossa koehenkilöiden AHI oli vähintään yksi tunnissa ja verrokkien ryhmä, jossa koehenkilöiden AHI oli alle 1/h. Poikkeava löydös oli 27:llä lapsella, jonka lisäksi terveistä valittiin 27 verrokkia iän ja sukupuolen mukaan kaltaistettuna.

tilastollinen analyysi

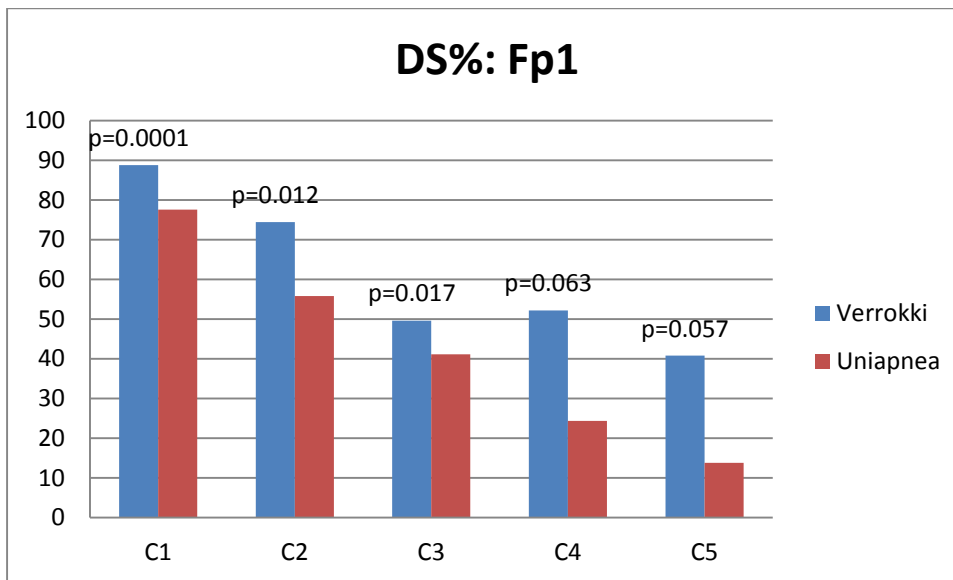
Analyysit tehtiin käyttämällä Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) – ohjelmaa (versio 21). Ryhmien välisiä eroja paikallisissa unensyvyyksissä verrattiin Mann-Whitney testillä. Toisistaan riippuvien suureiden monimuuttuja-analyysi tehtiin Friedmanin testillä ja parivertailuun käytettiin Wilcoxonin testiä, jonka antamiin p-arvoihin käytettiin asianmukaista Bonferronikorjausta. Alle 0.05 P-arvoja pidettiin tilastollisesti merkittävinä.

4. TULOKSET

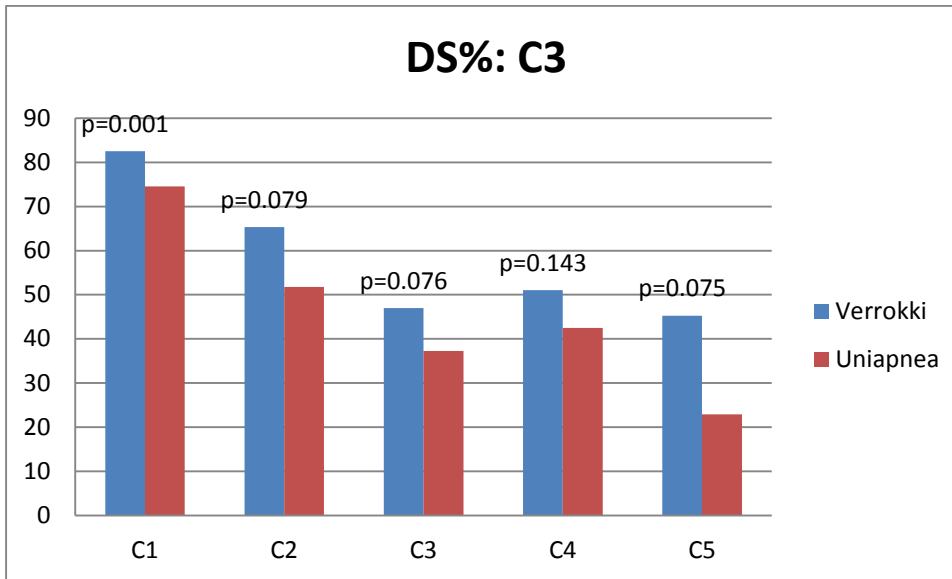
Tässä työssä keskityttiin vain vasemman isoavolohkon EEG-kanaviin. Syvää unta esiintyi verrokkilapsilla enemmän kuin uniapneaa sairastavilla ja suurimmat erot keskittyvät frontaalisiin aivoalueisiin. Kokoyön analyysissä verrokkiryhmällä oli enemmän syvää unta frontopolaarisesti (61,9 % vs 48,8 %, $p=0.002$) ja sentraalisesti (59,4 % vs 51,2 %, $p=0.022$). Okkipitaalisesti merkitsevää eroa ei havaittu (51,8 % vs 49,6 %, $p=0.441$). Sekä terveiden, että sairaiden ryhmässä syvää unta esiintyi eniten aivojen etuosissa (Kaikki etutakasuunnan vertailujen p-arvot Fp1-kytkennän kanssa alle 0.05). Aivojen etuosissa erot sairaiden ja

terveiden lasten välillä olivat selkeimmin esillä. Myöhemmissä unisykleissä erot pienevät niin, että merkittäviä unensyvyyseroja saatiin ainoastaan frontopolaarisesti kolmen ensimmäisen unisyklin ajalta (**Kuva 1**). Sentraalisesti (**Kuva 2**) ja okkipitaalisesti (**Kuva 3**) syvän unen määrä oli suurempi verrokkiryhmällä ainoastaan ensimmäisessä unisyklissä.

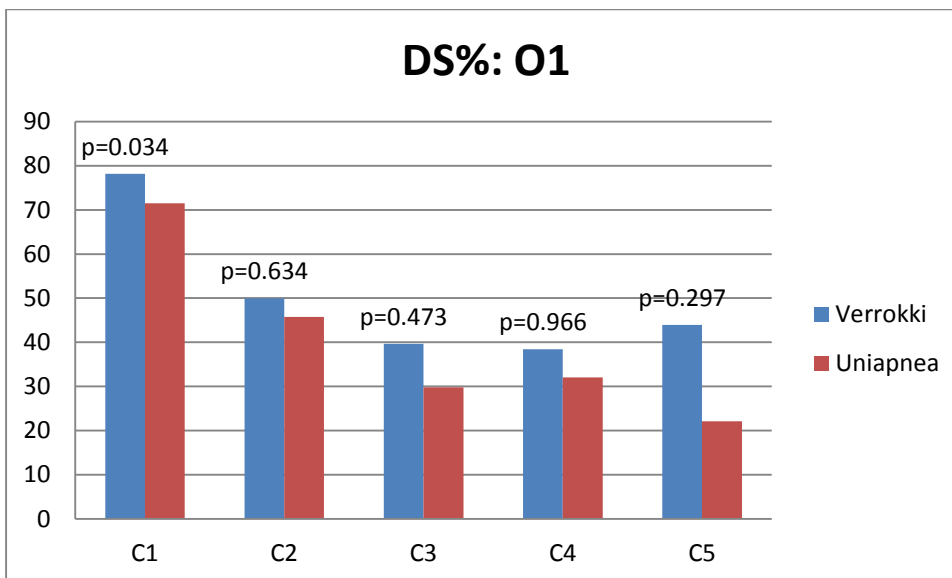
Jos tarkastellaan alkuyötä (Sykli 1 + sykli 2), havaitaan että syvää unta on verrokkiryhmällä merkitsevästi enemmän sekä Fp1- (82,2 % vs 69,9 %, $p=0.0003$), että C3-kytkennästä mitattuna (74,7 % vs 68,1 %, $p=0.008$). Loppuyöstä (Sykli 3 + sykli 4) syvää unta on merkitsevästi enemmän enää Fp1-kytkennässä (51,6 % vs 31,7 %, $p=0.012$).



Kuva 1: Syvän unen määrä (DS%) frontopolaarisesta kytkennästä mitattuna (Fp1) eri univaiheiden aikana (C1-C5) verrokkiryhmän (AHI <1) ja uniapnearyhmän (AHI > 1) lapsilla. Esitetty p-arvot ryhmien välisistä eroista (p-arvo < 0.05 katsotaan tilastollisesti merkittäväksi).



Kuva 1: Syvän unen määrä (DS%) sentraalisesta kytkennästä mitattuna (C3) eri univaiheiden aikana (C1-C5) verrokkiryhmän (AHI <1) ja uniapnearyhmän (AHI > 1) lapsilla. Esitetty p-arvot ryhmien välisistä eroista (p-arvo < 0.05 katsotaan tilastollisesti merkittäväksi).



Kuva 3: Syvän unen määrä (DS%) okkipitaalisesta kytkennästä mitattuna (O1) eri univaiheiden aikana (C1-C5) verrokkiryhmän (AHI <1) ja uniapnearyhmän (AHI > 1) lapsilla. Esitetty p-arvot ryhmien välisistä eroista (p-arvo < 0.05 katsotaan tilastollisesti merkittäväksi).

5. POHDINTAA

Ihmisen elämää ajatellen lapsuus on aikaa, jolloin hankitaan tärkeitä itsenäiseen aikuisuuteen tarvittavia tietoja ja taitoja, jotka luovat pohjan myöhemmälle kokonaisvaltaiselle hyvinvoinnille. Tämän suuren kehitystehtävän onnistuminen nostaa esiin monia haasteita ja on lopulta monien vaikuttavien tekijöiden summa. Tähän asiaan puuttuminen ei aina ole helppoa, sillä mukana on vaikuttamassa lääketieteellisten asioiden, kuten ylipainon lisäksi myös sosiaalisia ja kulttuurin mukanaan tuomia ilmiöitä, kuten lisääntyneet

ruutuaika. Terveiden keskeinen komponentti lapsen kehittymisen kannalta on uni ja sen kognitiivisia toimintoja ylläpitävä vaikutus. Tämän tutkimuksen tulos osoittaa, että uniapneasta kärsivillä lapsilla esiintyy vähemmän syvää unta frontaalisisilla aivoalueilla, jotka ovat pääosin vastuussa kognitiivisista toiminnoista, kuten muistista, tarkkaavaisuudesta ja vireystilasta. Univaikeuksista kärsivillä lapsilla uni ei siis oletettavasti ole yhtä virkistävää kuin terveillä, mikä heijastuu lopulta heikomman suoriutumiskyvyn kautta vaikeuksiin muun muassa uusien tietojen ja taitojen oppimisessa. On myös tärkeää huomioida, että unenaikaisten hengityshäiriöiden haitalliset vaikutukset voivat mahdollisesti korostua, mikäli ne ajoittuvat keskushermoston kehityksen kannalta herkkään aikaan, jolloin esimerkiksi uuden kielen oppiminen olisi luontaisinta. Tutkimuksen haasteena on käytännön sovellettavuus. Lapsilla käytetään apnea-hypopnea-indeksillä mitattua arvoa 1 poikkeavana löydöksenä, mutta sen käyttö kliinisesti sairaiden ja terveiden lapsien erotteluun ei ole nykytiedon valossa perusteltua. Myöskään jokaista kuorsaavaa lasta ei ole syytä lähettää unipolygrafiututkimukseen asian selvittämiseksi. Mahdollisen sairauden aiheuttaman haitta-asteen selvitys on siitakin syytä vaikeaa, että yksilölliset erot kognitiivisissa taidoissa ovat lasten välillä hyvin suuret. Onko siis tarpeen puuttua poikkeaviin unipolygrafialöydöksiin vai siihen, miten vahvasti oireet haittaavat lapsen toimintaa esimerkiksi koulussa. Tarvitaan siis lisätutkimuksia sen suhteen, millä oireilla ja löydöksillä lasten unenaikaisia hengityshäiriöitä olisi hyvä lähteä selvittämään tarkemmin.

Liitteet

1. Sheldon SH. Introduction to pediatric sleep medicine. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, ed. Principles and practice of pediatric sleep medicine. Philadelphia: Elsevier; 2005:1-16.
2. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al.: Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:502–507.
3. Dahl RE. The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. *Semin Pediatr Neurol*. 1996;3:44-50.
4. Rappai M, Collop N, Kemp S, et al. The nose and sleep-disordered breathing: what we know and what we do not know. *Chest* 2003; 124: 2309-2323.
5. Vera J, Ezpeleta L, Granero R, et al. Antisocial behavior, psychopathology and functional impairment: association with sex and age in clinical children and adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010; 41: 465-478.
6. Pirilä-Parkkinen K, Löppönen H, Nieminen P, et al. Cephalometric evaluation of children with nocturnal sleep-disordered breathing. *Eur J Orthod* 2010; 32: 662-671.
7. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195-204.
8. Werth E, Achermann P, Borbély AA. Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *NeuroReport* 1996; 8: 123-127.
9. Happe S, Anderer P, Gruber G, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Scalp topography of the spontaneous K-complex and of delta-waves in human sleep. *Brain Topogr* 2002; 15: 43-49.
10. Cajochen C, Foy R, Dijk DJ. Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res Online* 1999; 2: 65-69.
11. Werth E, Achermann P, Borbély AA. Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *J Sleep Res* 1997; 6: 102-112)
12. Keklund G, Akerstedt T. Objective components of individual differences in subjective sleep quality. *J Sleep Res* 1997; 6:217-220.
13. Akerstedt T, Hume K, Minors D, Waterhouse J. Good sleep - its timing and physiological sleep characteristics. *J Sleep Res* 1997; 6: 221-229.
14. Nienstedt W, Hänninen O, Arstila A, Björqvist S-E. Ihmisen fysiologia ja anatomia. 12. painos. 1999 (s. 570-573). Porvoo: WSOY.

15. Saarenpää-Heikkilä O. (2004) Unihäiriöt. *Lastenneurologia*, 2. painos. (s. 549-556). Jyväskylä: Duodecim.
16. Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatric Clinics of North America*. 29(4):1059-76; abstract x, 2006 Dec.
17. Achermann P, Finelli LA, Borbély AA. Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Res* 2001; 913: 220-223.
18. Casagrande M, Bertini M. Laterality of the sleep onset process: which hemisphere goes to sleep first? *Biol Psychol* 2008; 77: 76-80.
19. Casagrande M, Bertini M. Night-time right hemisphere superiority and day-time left hemisphere superiority: a repatterning of laterality across wake-sleep-wake states. *Biol Psychol* 2008; 77: 337-342.
20. Carroll JL, Loughlin GM. Obstructive sleep apnea syndrome in infants and children: Clinical features and pathophysiology. In: Ferber R, Kryger M, ed. *Principles and practice of sleep medicine in the child*. Philadelphia: W.B. Saunders Company;1995:163-191.
21. McColley SA. Primary snoring in children. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, ed. *Principles and practice of pediatric sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier;2005:263-267.
22. Gozal D, Kheirandish-Gozal L 2007 Neurocognitive and behavioral morbidity in children with sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med* 13:505-509.
23. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, Vlasic V, Graff G 2008 Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension* 52:841-846.
24. Bixler EO, Vgontzas AN, LinH-M, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, Fedok F, Vlasic V, Graff G 2009 Sleep-disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 32:731-736
25. Bonnet MH, Arand DL: Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2003, 7:297-310.
26. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
27. Bannink N, Mathijssen IM, Joosten KF. Can parents predict obstructive sleep apnea in children with syndromic or complex craniosynostosis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39: 421-423.
28. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*. 1993;68:360-366.
29. Brockmann PE, Urschitz MS, Schlaud M, et al. Primary snoring in school children: prevalence and neurocognitive impairments. *Sleep Breath*. 2012;16:23-29.
30. Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000; 8:262-269.
31. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:677-682.
32. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (2 Pt 1):279-289.
33. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2):S303-S309.
34. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:185-192.
35. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284:3015-3021.
36. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, et al. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003; 123:1544-1550.
37. Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42:184-197.
38. Nashi N, Kang S, Barkdull GC, et al. Lingual fat at autopsy. *Laryngoscope* 2007; 117:1467-1473.
39. Cuccia AM, Campisi G, Cannavale R, Colella G. Obesity and craniofacial variables in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: comparisons of cephalometric values. *Head Face Med* 2007; 3:41.
40. Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2008; 12:339-346.
41. Kohler MJ, vandenHeuvel CJ. Is there a clear link between overweight/obesity and sleep disordered breathing in children? *Sleep Med Rev* 2008; 12:347-361.
42. Xu Z, Jiaqing A, Yuchuan L, Shen K. A case-control study of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in obese and nonobese Chinese children. *Chest* 2008; 133:684-689.
43. Guimaraes CV, Kalra M, Donnelly LF, et al. The frequency of lingual tonsil enlargement in obese children. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:973-975.
44. Rudnick EF, Walsh JS, Hampton MC, Mitchell RB. Prevalence and ethnicity of sleep-disordered breathing and obesity in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:878-882.
45. Amin R, Anthony L, Somers V, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep-disordered breathing 1

- year after adenotonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:654–659.
46. Risk factors and treatment for obstructive sleep apnea amongst obese children and adults. Mark Kohler. 2009
 47. Marcus CL, Fernandes Do Prado LB, Lutz J, et al. Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol* 2004; 97:98–108.
 48. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004; 27:997–1019.
 49. Bandla P, Huang J, Karamessinis L, et al. Puberty and upper airway dynamics during sleep. *Sleep* 2008; 31:534–541.
 50. Owens JA. Neurocognitive and behavioral impact of sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:417-422.
 51. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*. 2002; 11: 1-16.
 52. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17:277-282.
 53. Quan SF, Chan CS, Dement WC, et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance—the Apnea Positive Pressure. Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2011; 34:303–314.
 54. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 161-166.
 55. Kohler MJ, Lushington K, Kennedy JD. Neurocognitive performance and behavior before and after treatment for sleep-disordered breathing in children. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:159-185.
 56. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997; 147: 103-114.
 57. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J* 2004; 24: 980-986.
 58. Robbins J, Redline S, Ervin A, et al.: Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. *J Clin Sleep Med* 2005, 1:159–165.
 59. Turkington PM, Sircar M, Saralaya D, Elliott MW: Time course of changes in driving simulator performance with and without treatment in patients with sleep apnoea hypopnea syndrome. *Thorax* 2004, 59:56–59.
 60. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Klemfuss Z, et al.: Increased brain activation during verbal learning in obstructive sleep apnea. *NeuroImage* 2006, 31:1817–1825.
 61. Kielb SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, Spira AP. Cognition in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAS): Current clinical knowledge and the impact of treatment. *Neuromol Med* 2012; 14:180–193.
 62. Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12:17–24.
 63. Himanen SL, Joutsen A, Virkkala J. Visual assessment of selected high amplitude frontopolar slow waves of sleep: differences between healthy subjects and apnea patients. *Clin EEG Neurosci* 2004; 35: 125-131.
 64. Saunamaki T, Jehkonen M, Huupponen E, Polo O, Himanen SL. Visual dysfunction and computational sleep depth changes in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical EEG & Neuroscience: Official Journal of the EEG & Clinical Neuroscience Society (ENCS)*. 40(3):162-7, 2009 Jul.
 65. Arman AR, Ersu R, Save D, et al. Symptoms of inattention and hyperactivity in children with habitual snoring: evidence from a community-based study in Istanbul. *Child Care Health Dev*. 2005;31:707-717.
 66. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, et al. Neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea referred for tonsillectomy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14:571-581.
 67. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics*. 2003;112:870-877.
 68. Rosen CL, Storfer-Isser A, Taylor HG, et al. Increased behavioral morbidity in school-aged children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:1640-1648.
 69. Zhao Q, Sherrill DL, Goodwin JL, et al. Association between sleep disordered breathing and behavior in school-aged children: The Tucson children’s assessment of sleep apnea study. *Open Epidemiol J*. 2008;1:1-9.
 70. Aronen ET, Liukkonen K, Simola P, et al. Mood is associated with snoring in preschool-aged children. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30:107-114.
 71. Bourke RS, Anderson V, Yang JSC, et al. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing. *Sleep Med*. 2011;12:222-229.
 72. O’Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics*. 2004;114:44-49.
 73. Piteo AM, Kennedy JD, Roberts RM, et al. Snoring and cognitive development in infancy. *Sleep Med* 2011; 12:981–987.
 74. Madan N, Rusia U, Sikka M, et al. Developmental and neurophysiologic deficits in iron deficiency in children. *Indian J Pediatr* 2011; 78:58–64.
 75. Dezoete JA, MacArthur BA, Tuck B. Prediction of Bayley and Stanford-Binet scores with a group of very

- low birthweight children. *Child* 2003; 29:367–372.
76. Blaga OM, Shaddy DJ, Anderson CJ, et al. Structure and continuity of intellectual development in early childhood. *Intelligence* 2009; 37:106–113.
 77. Hibbs AM, Johnson NL, Rosen CL, et al. Prenatal and neonatal risk factors for sleep disordered breathing in school-aged children born preterm. *J Pediatr* 2008; 153:176–182.
 78. Emancipator JL, Storfer-Isser A, Taylor HG, et al. Variation of cognition and achievement with sleep-disordered breathing in full-term and preterm children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:203–210
 79. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003; 142:383–389.
 80. Cognitive dysfunction and obstructive sleep apnea: from cradle to tomb. Madeleine Grigg-Damberger and Frank Ralls, 2012.
 81. Clinical evaluation of obstructive sleep apnea in children. 2012. Giulio Gasparini, MD, DS, Gianmarco Saponaro, MD, Francesca M.D. Rinaldo, MD
 82. Clinical evaluation of obstructive sleep apnea in children. Gasparini G. Saponaro G. Rinaldo FM. Boniello R. Marianetti TM. Torroni A. Cervelli D. Nasto V. Pelo S. *Journal of Craniofacial Surgery*. 23(2):387-91, 2012 Mar.
 83. Rechtschaffen A, Kales A, A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Washington DC: National Institute of Health; 1968.
 84. Kubicki St, Herrmann WM, Höller L. Critical comments on the rules by Rechtschaffen and Kales concerning the visual evaluation of EEG sleep records. In: Kubicki St, Herrmann WM,(eds). *Methods of Sleep Research*. Stuttgart, New York: Gustav Fisher; 1985: 19-35.
 85. nCPAP Treatment of Obstructive Sleep Apnea Increases Slow Wave Sleep in Prefrontal EEG Veera Eskelinen, Toomas Uibu and Sari-Leena Himanen
 86. Sampol G, Munoz X, Sagales MT, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 12:1156–1159.
 87. Ondze B, Espa F, Dauvilliers Y, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 867-874.
 88. Collard P, Pieters T, Aubert G. Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med Rev* 1997; 1:33–44.
 89. Quan SF, O'Connor GT, Quan JS, et al. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007; 11:149–157.
 90. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:43–48.
 91. Kalra M, Mannaa M, Fitz K, et al. Effect of surgical weight loss on sleep architecture in adolescents with severe obesity. *Obes Surg* 2008; 18:675–679.
 92. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, et al. The sleep disturbance scale for children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996;5:251-261.