

**Obstruktiivisessa uniapneassa yksittäisen
apnean, hypopnean ja happidesaturaation vakavuus
kasvaa painonpudotuksen yhteydessä**

**Timo Leppänen
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma
Fysiikan koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto, Sovelletun fysiikan laitos
25. huhtikuuta 2014**

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Luonnontieteiden ja metsätieteiden tiedekunta
Fysiikan koulutusohjelma, lääketieteellinen fysiikka
Timo Leppänen: Obstruktiivisessa uniapneassa yksittäisen apnean, hypopnean ja happidesaturaation vakavuus kasvaa painonpudotuksen yhteydessä
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma, 26 sivua
Tutkielman ohjaaja: Professori, Juha Töyräs
Maaliskuu 2014

Avainsanat: obstruktiivinen uniapnea, painon pudotus, diagnostiikka, obstruction severity, AHI, ODI.

Uniapnea on sairaus, jonka on todettu lisäävän kuolleisuutta sydän- ja verisuonitauteihin. Lihavuus on yksi merkittävimmistä uniapnean riskitekijöistä ja painonpudotuksen on havaittu lieventävän obstruktiivisen uniapnean (OSA:n) vakavuutta. Apnea hypopnea -indeksi (AHI) on yleisesti käytössä oleva parametri, jolla arvioidaan OSA:n vakavuutta. AHI ottaa huomioon kuitenkin vain unenaikasten hengitystapahutumien lukumäärän, ei niiden kestoa tai morfologiaa. Tutkimusryhmässämme on kehitetty uudet parametrit *Obstruction severity*, *Desaturation severity*, *Obstruction duration* ja *Desaturation duration*. Nämä uudet parametrit ottavat huomioon apneoiden, hypopneoiden ja happidesaturaatioiden lukumäärien lisäksi niiden kestot sekä happidesaturaation pinta-alan.

Tämän kandidaatin tutkielman tarkoituksena on selvittää, kuinka laihduttaminen vaikuttaa uniapnean vaikeuteen sekä tarkastella uusien parametrien potentiaalia obstruktiivisen uniapnean vaikeuden arvioinnissa painonpudotuksen yhteydessä. Tutkimusryhmässämme tehdyssä tutkimuksessa analysoitiin 67 potilaan yöpolygrafiaarekisteröinnit lähtötasolla ja kahden vuoden seurannan jälkeen. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään: laihtuneiden ryhmään valittiin potilaat, jotka olivat pudottaneet painoaan > 5% lähtötasosta (30 potilasta) ja loput sijoitettiin kontrolliryhmään (37 potilasta).

Uusissa parametreissa havaittuja muutoksia verrattiin AHI:ssä havaittuihin muutoksiin. Laihtuneiden ryhmässä AHI:n mediaani pieneni tilastollisesti merkitsevästi seurannan aikana. Laihduttaminen vähensi lyhytkestoisten apneoiden ja hypopneoiden lukumääriä, mutta pitkäkestoiset säilyivät, minkä seurauksena apnean keston ja hypopnean keston mediaanit kasvoivat. Tämän vuoksi uusien parametrien arvot pienivät vähemmän kuin AHI. Tämä viittaisi siihen, ettei OSA:n vakavuudessa painonpudotuksen aikana havaitut muutokset ole niin lineaarisia, kuin AHI ennustaa. Sen lisäksi, että uudet parametrit sisältävät yksityiskohtaisempaa tietoa apneoiden, hypopneoiden ja happidesaturaatioiden morfologisista ominaisuuksista, ne saattavat tarjota arvokasta lisätietoa arvioitaessa OSA:n vakavuutta. Tämän kandidaatin tutkielman tulokset on julkaista artikkelissa Kulkas et.al. *Novel parameters reflect changes in morphology of respiratory events during weight loss*, 34:1013-26, 2013 [29].

Sisältö

1 Johdanto	4
2 Obstruktiivinen uniapnea	5
2.1 Oireet ja yleisyys	5
2.2 Riskitekijät ja seuraukset	5
2.3 Diagnostiikka	6
2.3.1 Uniapnean rekisteröintimenetelmät	6
2.3.2 Yöpolygrafian analysointikriteerit	10
2.3.3 Uniapnean vaikeusasteen arviointi nykyisillä diagnostisilla parametreilla	12
2.3.4 Uudet parametrit	13
3 Tutkimusaineisto ja menetelmät	15
3.1 Potilaat	15
3.2 Menetelmät	16
4 Tulokset	17
5 Pohdinta	21
Viitteet	23

1 Johdanto

Obstruktiivinen uniapnea (Obstructive sleep apnea, OSA) on sairaus, jonka ydinoireisiin kuuluvat voimakas päiväaikainen väsymys, unenaikaiset hengityskatkokset ja kuorsaaminen [11]. OSA:a sairastavilla on todettu olevan suurempi riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. OSA:a on todettu sairastavan 4% työikäisistä miehistä ja 2% naisista, mutta sairauden arvioidaan olevan huomattavasti yleisempi [58]. Ylipainon on osoitettu olevan yksi merkittävimmistä OSA:n riskitekijöistä [57, 60].

OSA:a sairastavalla henkilöllä yöunen aikana hengityksen ilmavirtaus heikkenee (Hypopnea) tai pysähtyy kokonaan (Apnea). Apneat ja hypopneat johtavat veren happisaturaation laskuihin eli happidesaturatioihin. Yleisimmin OSA:n vakavuus määritellään Apnea hypopnea -indeksillä (AHI:llä), joka kertoo apneoiden ja hypopneoiden lukumäärän tunnissa. AHI jättää huomioimatta apneoiden ja hypopneoiden kestot. Oxygen desaturation -indeksi (ODI) on toinen yleisesti käytössä oleva parametri, jolla arvioidaan OSA:n vakavuutta. Se ottaa huomioon $\geq 4\%$ pudotukset veren happisaturaatiossa ja kertoo niiden lukumäärän tunnissa. ODI ei ota huomioon happidesaturation kestoa eikä syvyyttä [1, 2]. Potilailla, joilla on samanlainen AHI, on todettu olevan merkittäviä eroja apneoiden ja hypopneoiden kokonaiskestoissa. Lisäksi pidemmät apneat, hypopneat ja desaturatiot voivat aiheuttaa jopa pienemmän AHI:n ja ODI:n ja siten vaikuttaa OSA:n vakavuuden määrittämiseen [34]. Tutkimusryhmässämme kehitetyt uudet laskennalliset parametrit *Obstruction duration*, *Desaturation duration*, *Obstruction severity* ja *Desaturation severity* ottavat huomioon apneoiden ja hypopneoiden lukumäärien lisäksi niiden kestot sekä niihin liittyvän desaturation syvyyden ja keston [28, 29].

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, kuinka laihduttaminen vaikuttaa uniapnean vaikeuteen. Työssä perehdytään obstruktiiviseen uniapneaan liittyviin oireisiin, riskitekijöihin ja diagnostiikkaan. Lisäksi käsitellään tutkimusryhmässämme tehtyä tutkimusta, jonka tarkoituksena on selvittää, kuvaavatko uudet parametrit paremmin taudin vaikeusastetta kuin nykyisin käytössä olevat diagnostiset parametrit.

2 Obstruktiivinen uniapnea

Obstruktiivinen uniapnea (OSA) on sairaus, jossa henkilö kärsii toistuvista unenai-kaisista hengityskatkoista tai -häiriöistä. Syynä on yleensä ylempien hengitysteiden lihasten rentoutuminen ja siitä johtuva hengitysteiden osittainen tai täydellinen sul-keutuminen. Obstruktiivisen uniapnean on todettu aiheuttavan päiväaikaista väsy-mystä ja sitä sairastavilla on suurempi riski sydän- ja verisuonitauteihin [31]. Yli 10 sekuntia kestävää hengityskatkoa kutsutaan apneaksi. Hypopneaksi kutsutaan hen-gityshäiriötä, jonka seurauksena hengitysilmavirtauksen amplitudi heikkenee $\geq 30\%$ ja joka kestää yli 10 sekuntia aiheuttaen veren happisaturaatiossa $\geq 4\%$ pudotuk-sen. Desaturaatioksi kutsutaan hengityskatkon tai -häiriön aikana tapahtuvaa $\geq 4\%$ pudotusta veren happisaturaatiossa [2].

2.1 Oireet ja yleisyys

Potilas ei yleensä itse tiedä sairastavansa uniapneaa. Taudin diagnosoinnin kannalta olennaisinta onkin yleensä puolison havainnot kuorsaamisesta, hengenaukkomisesta ja hengityskatkoksista [23]. Työikäisistä miehistä obstruktiivista uniapneaa on arvioi-tu sairastavan 4% ja naisista 2%. Lisäksi on arvioitu, että 93 %:lta naisista ja 83%:lta miehistä, jotka sairastavat OSA:a puuttuu diagnoosi [58, 56]. Yleisyyden uskotaan kasvavan tulevaisuudessa [59].

Yleisimpiä OSA:n oireita ovat kuorsaus ja voimakas päiväaikainen väsymys [59, 11]. Kuorsaaminen ja väsymys ovat kuitenkin yleisiä myös henkilöillä, jotka eivät sairasta uniapneaa. Siksi puolison havainnot unenaikaisista hengityskatkoista ovatkin tärkei-tä uniapnean diagnosoinnissa. Muita OSA:an liittyviä oireita on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Yleisimmät obstruktiivisen uniapnean oireet [9, 14, 11].

päivällä	yöllä
voimakas väsymys	kuorsaus
aamuinen päänsärky	hengen haukkominen
närästys	lisääntynyt virtsaamisen tarve
erektiohäiriöt	hikoilu
keskittymishäiriöt	tukehtumiskohtaukset

2.2 Riskitekijät ja seuraukset

Lihavuus on yksi merkittävimmistä OSA:n riskitekijöistä, kaksi kolmasosaa uniapne-aa sairastavista potilaista on ylipainoisia [57, 60]. Ylipainoisilla potilailla ylempien hengitysteiden rakenne on muuttunut, minkä vuoksi hengityskyky on usein heiken-tynyt [46]. Lisäksi uniapnean on havaittu olevan itsenäinen riskitekijä sydän- ja ve-risuonitaukselle, tyypin 2 diabetekselle ja mielialahäiriöille [59, 14]. Merkittävimmät obstruktiivisen uniapnean riskitekijät on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Merkittävimmät obstruktiivisen uniapnean riskitekijät [33, 47].

Riskitekijä	suhteellinen riski	viite
liikalihavuus	***	[39, 46]
sukupuoli	**	[44, 58]
sydämen vajaatoiminta	**	[22, 24, 61, 16]
kohonnut verenpaine	**	[45, 17]
perinnöllisyystekijät	**	[40, 41]
tyypin 2 diabetes	**	[18, 42, 13]
aivohalvaus	**	[4, 12, 21, 32, 51]
keuhkoverenpainetauti	**	[10, 43]
eteisvärinä	**	[5, 20]
yölliset rytmihäiriöt	*	[25, 30]
kilpirauhasen vajaatoiminta	*	[3]
tupakointi	*	[52, 26]

Hoitamattomana OSA voi johtaa pahimmillaan jopa kuolemaan. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) eli jatkuva ylipainehoito on tällä hetkellä yleisin obstruktiivisen uniapnean hoitokeino. CPAP hoidossa potilaan sieraimiin puhalletaan kevyesti huoneilmaa pienellä paineella kasvoille asetettavan maskin kautta. Virtaava ilma pitää ylähengitystiet avoinna [19]. CPAP:n on osoitettu olevan tehokas hoitokeino. Vaikeaa uniapneaa sairastavilla henkilöillä havaittiin kuolemaan johtavia sydän- ja verisuonitapahtumia 1,06 sataa henkilövuotta kohti. CPAP hoidetuilla verrokeilla havaittujen tapahtumien määrä oli 0,35 [31].

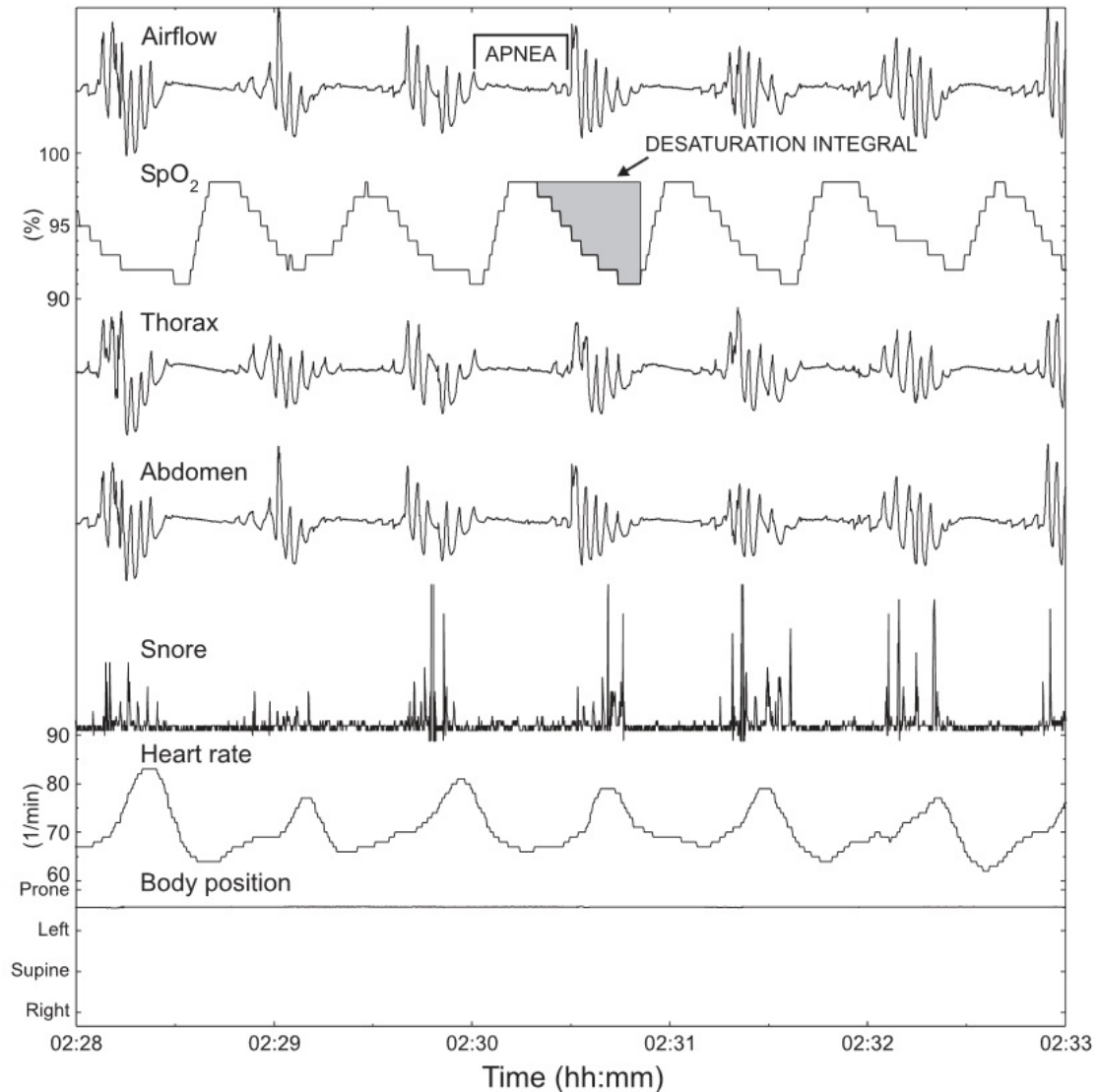
Toinen tehokas hoitokeino uniapneaan on painonpudotus [50]. Painonpudotuksella ja liikunnan lisäämisellä on suuri merkitys metabolisen oireyhtymän hoidossa ja ehkäisyssä. Niiden on osoitettu myös vähentävän OSA:n oireita. Lähtökohtaisesti paino pitäisi saada putoamaan pitkällä aikavälillä pysyvästi. Joissakin tapauksissa vakavasti ylipainoisille potilaille voidaan harkita myös laihdutusleikkausta. Painonpudotuksen on osoitettu vähentävän etenkin lyhytkestoisten apneoiden ja hypopneoiden lukumääriä, mutta sillä on suotuisa vaikutus myös sydän- ja verisuonitauteihin sekä tyypin 2 diabetekseen [49, 29, 50].

2.3 Diagnostiikka

2.3.1 Uniapnean rekisteröintimenetelmät

Obstruktiivisen uniapnean diagnostiikan kulmakivenä pidetään unipolygrafiaa. Se on yön yli kestävä tutkimus, joka tehdään unisairauksiin erikoistuneessa klinikassa. Unipolygrafiassa rekisteröidään EEG (elektroenkefalografia), EKG (elektrokardiografia), EMG (elektromyografia), EOG (elektro-okulografia), hengitysilman virtaus, valtimoveren happisaturaatio, nukkuma-asento, kuorsausäännet ja rintakehän sekä pallean liikkeet [2]. Unipolygrafia on kuitenkin suhteellisen kallis menetelmä eikä sitä ole mahdollista suorittaa kaikille potilaille. Tämän vuoksi uniapnean diagnosointi tehdään usein kannettavalla laitteella potilaan kotona. Tätä tutkimusmenetelmää kutsutaan yöpolygrafiaksi. Yksi yöpolygrafiassa yleisesti käytetty laite on Emblettä (Embla,

Broomfield, CO, USA) [35]. Emblettä PDS on digitaalinen kuusikanavainen rekisteröintilaitte, jolla mitataan nenän kautta tapahtuvaa hengitysilmanvirtausta (airflow), veren happisaturaatioita (SpO_2), rintakehän (thorax) ja pallean liikettä (abdomen), nukkuma-asentoa (body position) sekä kuorsausta (snore). Sydämen syke (heart rate) saadaan laskettua samasta kanavasta, josta määritetään SpO_2 arvo. Esimerkki mitatuista signaaleista on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1: Emblettä rekisteröidyt signaalit: nenän kautta tapahtuva hengitysilmanvirtaus (airflow), SpO_2 , hengityksestä aiheutuvat liikkeet (thorax ja abdomen), kuorsaus, sydämen syke sekä nukkuma-asento. Esimerkkinä kuvaan merkitty apnea haka-sulkuihin ja happidesaturaatio varjostamalla [29].

Nenän kautta tapahtuvan hengitysilmavirtauksen mittaaminen paineanturilla

Hengityksen ilmapvirtauksen mittamiseen käytetään yleisesti nenäpainemittausta. Nenäpaine mitataan noin senttimetrin syvyydeltä kummastakin sieraimesta. Sieraimiin asetetaan hengitysilman johtamiseen tarkoitettu putki, kanyyli, joka kytketään toisesta päästä paineanturiin. Tilavuusvirta nenäontelossa (kuva 2) voidaan määrittellä siten, että

$$\frac{dV_1}{dt} = A_1 v_1, \quad (1)$$

missä A_1 on nenäontelon poikkipinta-ala kanyylin pään kohdalla ja v_1 on infinitesimaalisen tilavuuselementin nopeus kanyylin pään kohdalla [47]. Soveltamalla Bernoullin yhtälöä kuvan 2 tilanteeseen, saadaan

$$p_1 - p_2 = \frac{1}{2}\rho(v_2^2 - v_1^2) + \rho g(y_2 - y_1), \quad (2)$$

missä p_1 ja p_2 ovat paineet, v_1 ja v_2 ovat ilmapvirtojen nopeudet, y_1 ja y_2 ovat kanyylin korkeudet tarkasteltavasta pisteestä, ρ on ilman tiheys ja g on painovoiman aiheuttama kiihtyvyys. Koska $y_1 \approx y_2$ ja ympäröivän ilman nopeus v_2 on nolla, yhtälö (2) supistuu muotoon

$$p_1 - p_2 = \frac{1}{2}\rho(-v_1^2). \quad (3)$$

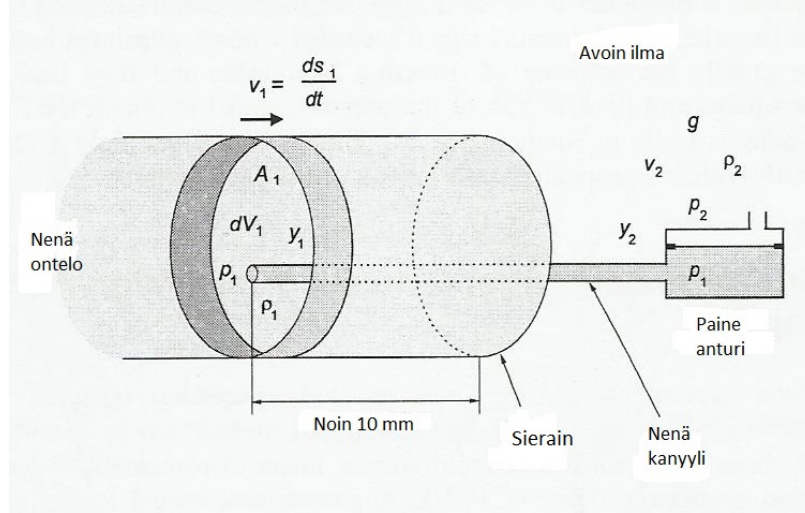
Ratkaistaan nopeus v_1 ja saadaan

$$v_1 = \sqrt{\frac{2(p_2 - p_1)}{\rho}}. \quad (4)$$

Sijoitetaan saatu nopeus v_1 yhtälöön (1), jolloin tilavuusvirraksi saadaan

$$\frac{dV_1}{dt} = A_1 \sqrt{\frac{2(p_2 - p_1)}{\rho}}. \quad (5)$$

Paineanturi mittaa siis paineiden erotusta $p_2 - p_1$ ja tilavuusvirta on verrannollinen paineiden erotuksen neliöjuureen. Mitattu paineiden erotus muunnetaan paineanturissa jännitesignaalksi, joka ylipäästösuodatetaan ja digitalisoidaan [47].



Kuva 2: Nenän kautta tapahtuvan hengitysilmavirtauksen mittauseriaate paineanturilla [47].

Pallean ja rintakehän liikkeiden mittaaminen venymäliuskoilla

Keuhkojen tilavuuden muutosta voidaan mitata joustavilla vöillä, joissa on pieni elastinen anturi [53]. Yleisimmin anturina käytetään venymäilmaisinta tai piezoelektronista anturia [36]. Venymäilmaisimet ovat kuitenkin usein herkkiä asennon muutoksille, minkä vuoksi rekisteröity signaali sisältää hengitysliikkeen lisäksi vartalon liikkeitä. Rekisteröidyt signaalit on alipäästösuodatettava, jotta signaalista saadaan poistettua vartalon liikkeitä [47].

Hengityksestä johtuvia liikkeitä voidaan mitata myös joustavien vöiden avulla käyttäen sähköimpedanssi pletysmografiaa. Joustavan vyön sisällä kulkee siksakin muotoinen johto, johon syötetään vaihtovirtaa. Vaihtovirta indusoi ympärilleen magneettikentän, joka on verrannollinen vaihtovirtaan. Rintakehän halkaisijan muutokset aiheuttavat vaihteluita induktanssissa, joita pystytään mittaamaan. Mitattu signaali on lineaarisesti riippuvainen rintakehän tilavuuden muutokseen [54].

Yksinkertainen ja karkea estimaatti keuhkojen tilavuuden muutokselle saadaan estimoimalla keuhkot sylinterin muotoisiksi [27]. Olkoon (tyhjissä keuhkoissa) sylinterin säde R_1 ja korkeus h . Näin ollen sylinterin tilavuudeksi saadaan $V_1 = \pi R_1^2 h$. Olkoon lisäksi sylinterin tilavuus sisäänhengityksen lopussa $V_2 = \pi R_2^2 h$. Tällöin sylinterin tilavuuden muutos on

$$\Delta V = \pi h(R_2^2 - R_1^2) = \pi h(R_2 - R_1)(R_2 + R_1). \quad (6)$$

Koska sylinterin säteen muutos on hengitysliikkeen aikana erittäin pieni ($R_1 \approx R_2$), saadaan kaava (6) muotoon

$$\Delta V = 2\pi h(R_2 - R_1)R_2. \quad (7)$$

Havaitaan, että $2\pi(R_2 - R_1)$ on muutos ympärysmittassa eli ΔC . Merkitään lisäksi termiä $R_2 h$ vakiolla H , jolloin kaava (7) saa muodon

$$\Delta V = H\Delta C. \quad (8)$$

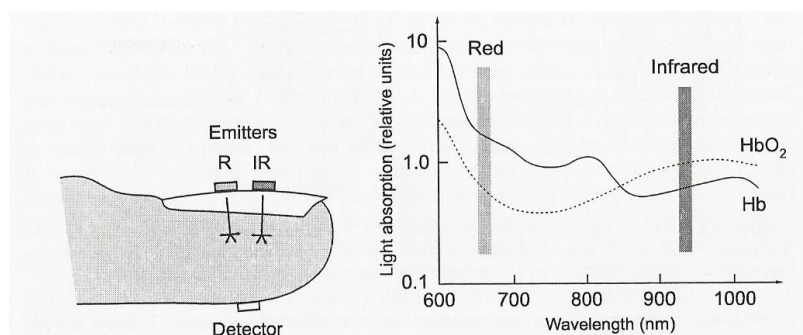
Tilavuuden muutos on siis suoraan verrannollinen ympärysmittan muutokseen. Ympärysmitta muuttuu kuitenkin eri tavalla pallean ja rintakehän kohdalla, joten niiden

ympärysmittojen muutokset on mitattava erikseen.

Veren happisaturaation mittaaminen pulssioksimetrillä

Veren happisaturaation mittaamisessa käytetään pulssioksimetriä, jonka toiminta perustuu punaisen ja infrapunaisen valon absorptioeroihin hapellisessa ja hapettomassa hemoglobiinissa (kuva 3)[55]. Hapellinen hemoglobiini absorboi enemmän infrapunaista valoa ja hapeton hemoglobiini absorboi enemmän punaista valoa. Pulssioksimetriä käytetään yleensä sormessa siten, että valonlähteet ovat kynnen päällä ja ilmaisinsormen vastakkaisella puolella [47].

Tyypillisesti oksimetri mittaa punaisen ja infrapunaisen valon intensiteettien suhdetta, vertaa saatua arvoa sisäiseen taulukkoon ja määrittää sen perusteella SpO_2 arvon. Uudemmat pulssioksimetrit havainnoivat valon absorption vaihteluita valti-mopulsaation aikana. Tästä voidaan laskea keskiarvoistettu sydämensyke [47].



Kuva 3: Pulssioksimetrin antureiden paikat ja valon absorptiospektri hapellisessa ja hapettomassa hemoglobiinissa (R = punainen, IR = infrapunainen) [47].

Nukkuma-asennon mittaaminen

Ylempien hengitysteiden kokoonpuristumiseen vaikuttaa huomattavasti nukkuma-asento [38]. Lisäksi useilla potilailla on todettu olevan unenaikaisia hengityshäiriöitä ainoastaan yhdessä asennossa [37]. Nukkuma-asennon rekisteröinti onkin tärkeää, sillä joitakin potilaita voidaan hoitaa estämällä tiettyjä nukkuma-asentoja (yleensä selkä-asento) [7]. Nukkuma-asentoa mitataan elektronisella kiihtyvyyssanturilla. Kolmiakselinen kiihtyvyyssanturi on yleisesti käytössä oleva laite, jolla voidaan mitata liikkeitä kolmessa dimensiossa. Siinä kolme toisiaan vasten kohtisuorassa olevaa akselia mitaavat painovoiman aiheuttamia kapasitanssin muutoksia. Näitä muutoksia mitataan samanaikaisesti jokaisesta akselistä ja ulostulona saadaan jännitteen muutoksia [6, 8].

Kuorsausäänten mittaaminen

Kuorsaus aiheuttaa samoja äänentaajuuksia kuin normaali puhe ja kuorsausta voidaan mitata mikrofoneilla. Kuorsaus aiheutuu unenaikana ylempien hengitysteiden pehmytkudosten rentoitumisesta. Jotta kuorsausta voidaan tallentaa, tallentimessa digitaalisen näytteenottotaajuuden on oltava vähintään 200 Hz, mutta suositeltavaa on käyttää 500 Hz näytteenottotaajuutta [2]. Alkuperäinen äänisignaali voidaan koaaltotasasuunnata sekä suodattaa, jolloin muodostunut signaali sisältää huomattavasti vähemmän kohinaa [2].

2.3.2 Yöpolygrafian analysointikriteerit

The American Academy of Sleep Medicine (AASM) kokosi vuonna 2007 yksityiskoh-
taiset suositukset yöpolygrafioiden rekisteröintiin ja analysointiin. Suositukset on
esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Hengitystapahtumien diagnostiset kriteerit [2, 33].

Event	sensor	drop of amplitude	duration (s)	associated SpO ₂	respiratory effort	arousal from EEG
apnea	oronasal termistor	≥ 90%	≥ 10			
obstructive					entire pe- riod	
central					absent	
mixed					during the last part	
hypopnea	nasal pres- sure	≥ 30%	≥ 10	≥ 4%	-	
		≥ 50%	≥ 10	≥ 3%	-	
		≥ 50%	≥ 10	-	-	effort- related
RERA	nasal pres- sure	flattening	≥ 10			effort- related
or	thoraco- abdominal RIP belts		≥ 10		increasing respi- ratory effort	effort- related

2.3.3 Uniapnean vaikeusasteen arviointi nykyisillä diagnostisilla parametreilla

Obstruktiivisen uniapnean diagnosointi perustuu potilaalle tehtävään kliiniseen tutkimukseen ja haastatteluun sekä yöpolygrafiarekisteröinnissä havaittuihin poikkeavuuksiin. Sairauden vakavuutta arvioidaan kliinisten oireiden, etenkin päiväaikaisen väsymyksen, sekä yöpolygrafiarekisteröinnistä tehtyjen havaintojen perusteella [33]. Yöpolygrafiarekisteröinneistä lasketaan AHI eli Apnea-Hypopnea -indeksi sekä ODI eli Oxygen Desaturation -indeksi. AHI:n ja ODI:n määritelmät on esitetty taulukossa 4. AHI ottaa huomioon ainoastaan hengitystapahtumien lukumäärän ja ODI happidesaturaatioiden lukumäärän. Ne eivät ota huomioon apnean, hypopnean tai happidesaturaation pituutta eivätkä happidesaturaation syvyyttä. Potilailla, joilla on samanlainen AHI, onkin todettu olevan suuria eroja apneoiden ja hypopneoiden kokonaiskestoissa. On myös havaittu, että yksittäisen apnean keskimääräinen kesto kasvaa taudin vakavuuden funktiona [34]. Samanaikainen kasvu apneoiden kestoissa ja toistumistiheydessä voi johtaa AHI:n kasvun tasoittumiseen tai jopa AHI:n pienemiseen ja siten vaikuttaa OSA:n vakavuuden määrittämiseen.

Taulukko 4: Nykyisin käytössä olevien parametrien, AHI:n ja ODI:n, määritelmät. *Apnea* ja *Hypopnea* kuvaavat yksittäisten apneoiden ja hypopneoiden lukumääriä, *Indextime* on koko analyysin kesto tunteina, *Des* kuvaa yksittäistä kriteerit täyttävää happidesaturaatiota ja L on rekisteröinnin aikana havaittujen tapahtumien kokonaismäärä.

parametri	parametrin määritelmä
AHI (1/h)	$\frac{\sum_{n=1}^L Apnea_n + \sum_{n=1}^L Hypopnea_n}{Indextime}$
ODI (1/h)	$\frac{\sum_{n=1}^L Des_n}{Indextime}$

Obstruktiivinen uniapnea jaetaan AHI:n perusteella vaikeusasteisiin, jotka on esitetty taulukossa 5. AHI:n mukainen jaottelu vaikeusasteisiin perustuu raja-arvot laatiin ryhmän yhteiseen sopimukseen, vaikka raja-arvot perustuvat huonosti kliiniseen näyttöön [1].

Taulukko 5: Obstruktiivisen uniapnean jako vaikeusasteisiin AHI:n perusteella [1].

taudin vakavuus	AHI
terve	$AHI < 5$
lievä	$5 \leq AHI < 15$
keskivaikea	$15 \leq AHI < 30$
vakava	$30 \leq AHI$

2.3.4 Uudet parametrit

Nykyisin käytössä olevat diagnostiset parametrit AHI ja ODI ottavat huomioon ai-noastaan tapahtumien lukumäärän tunnissa. Tutkimusryhmässämme on kehitetty uu-det parametrit *Obstruction severity*, *Desaturation severity*, *Obstruction duration* ja *Desaturation duration*. Parametrit ottavat tapahtumien lukumäärän lisäksi huomioon jokaisen tapahtuman keston ja tapahtumaan liittyvän happidesaturaation pinta-alan. Uudet parametrit on esitetty taulukossa 6. Laskettaessa parametreja, apnea tai hypopnea yhdistetään desaturatioon, joka alkaa alle 60 sekunnin kuluttua apnean tai hypopnean alkamisesta. Jos apnean tai hypopnean aikana desaturatioita on useita, se yhdistetään ensimmäiseen desaturatioon.

Taulukko 6: Uusien parametrien määritelmät. Yksittäisen apnean, hypopnean ja de-saturaation kestoja määritelmässä kuvaavat $ApDur$, $HypDur$ ja $DesDur$. Yksittäisen desaturatiotapahtuman pinta-alaa kuvaa $DesArea$. $Indextime$ on koko analyysin kesto tunteina ja L on rekisteröinnin aikana havaittujen tapahtumien kokonaismäärä [28].

Parameter name	Definition of parameter
Obstruction duration (%)	$\left[\frac{\sum_{n=1}^L ApDur_n + \sum_{n=1}^L HypDur_n}{Indextime} \right] \times 100\%$
Desaturation duration (%)	$\left[\frac{\sum_{n=1}^L DesDur_n}{Indextime} \right] \times 100\%$
Obstruction severity (%)	$\frac{\sum_{n=1}^L (HypDur_n \times DesArea_n) + \sum_{n=1}^L (ApDur_n \times DesArea_n)}{Indextime}$
Desaturation severity (%)	$\frac{\sum_{n=1}^L DesArea_n}{Indextime}$
Individual Apnea event duration (s)	$ApDur_n$
Individual Hypopnea event duration (s)	$HypDur_n$
Individual Desaturation duration (s)	$DesDur_n$
Individual Desaturation event severity (s ² %)	$DesArea_n$
Individual Apnea event severity (s ² %)	$ApDur_n \times DesArea_n$
Individual Hypopnea event severity (s ² %)	$HypDur_n \times DesArea_n$

3 Tutkimusaineisto ja menetelmät

3.1 Potilaat

Kulkas ym. (2013b) seurantatutkimukseen valittiin 87 potilasta, jotka täyttivät seuraavat kriteerit: ikä ≥ 18 v, BMI=26-45 kg/m² ja AHI ≥ 5 . Tutkimushenkilöiltä kerättiin potilastiedot (taulukko 7) ja heidät jaettiin satunnaisesti kontrolliryhmään ja seurantaryhmään. Seurantaryhmän potilaat saivat ravitsemusterapeutin ohjausta viikoilla 2, 4, 6, 8 ja 10. Kontrolliryhmän potilaille annettiin suulliset ja kirjalliset ohjeet ruokavaliosta ja liikuntaharjoitteista ensimmäisellä seurantakäynnillä.

Valituista 87:stä potilaasta tutkimukseen hyväksyttiin 67. Neljä potilasta hylättiin lähtötilanteessa epäonnistuneen ensimmäisen yöpolygrafiamittauksen vuoksi. Kahden vuoden seurantajakson aikana 11 potilasta jätti tutkimuksen kesken ja viisi potilasta hylättiin kahden vuoden kohdalla epäonnistuneen yöpolygrafiamittauksen vuoksi.

Kahden vuoden seurannan jälkeen alkuperäiset ryhmät yhdistettiin ja potilaat jaettiin uudelleen kontrolliryhmään (37 potilasta) ja laihtuneisiin (30 potilasta). Laihtuneiden ryhmään valittiin ne potilaat, jotka olivat kahden vuoden seurantapisteessä pudottaneet painoaan $> 5\%$ lähtötasoon verrattuna. Loput potilaat sijoitettiin kontrolliryhmään.

Taulukko 7: Kontrolliryhmän ja laihtuneiden ryhmän potilastietojen mediaanit (vaihteluvälit) [29].

	Kontrolliryhmä		Laihtuneet $>5\%$	
	lähtötaso	24 kk	lähtötaso	24 kk
Sukupuoli (n)				
Mies	28		22	
Nainen	9		8	
Paino (kg)	91,2(75,0-130,6)	90,0(75,1-125,5)	100,0(74,6-137,0)*	88,8(64,9-122,1)#
Ikä (v)	53,6(32,7-69,0)	56,0(34,8-71,2)	51,6(33,3-64,0)	53,8(35,3-66,0)
BMI (kg/m ²)	30,8(26,0-39,2)	30,9(26,8-41,3)	33,0(28,0-41,4)*	29,9(24,3-41,2)#
Vyötärön ympäryys (cm)	104(90-132)	104(88-138)	111(85-135)*	105(80-124)#
ESS (pisteet)	8(2-21)	7(1-17)	12(2-19)	7(1-18)
Tupakointi (n(%))	5(14)	5(14)	7(23)	6(20)

* Tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,05$) kontrolliryhmään lähtötasolla, Mann-Whitney U testi.

Tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,05$) lähtötason ja 24 kk välillä laihtuneiden ryhmässä, Wilcoxonin rank-testi.

3.2 Menetelmät

Kulkas ym. (2013b) yöpolygrafiamittaukset tehtiin kannettavalla Embletta -laitteella (Embla, Broomfield, CO, USA) potilaiden kotona [35]. Lähtötason ja kahden vuoden seurantapisteen rekisteröinnit analysoitiin AASM-standardien mukaisesti (taulukko 3). Yöpolygrafiarekisteröinneistä saatu data analysoitiin RemLogic 3.2 (Embla, Thornton, CO, USA) ohjelmalla käyttämällä automaattianalyysiä. Tämän jälkeen merkittiin manuaalisesti potilaan liikkeet, lisättiin puuttuvat happidesaturaatiot, apneat ja hypopneat sekä korjattiin automaatin merkitsemät tapahtumat oikean mittaisiksi. Viimeiseksi merkittiin kuorsaukset. Rekisteröinneistä laskettiin AHI:n ja ODI:n lisäksi uudet parametrit *obstruction duration*, *desaturation duration*, *obstruction severity* ja *desaturation severity* (taulukko 6). Uudet parametrit laskettiin MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA) ohjelmistossa luoduilla funktioilla.

Yksityiskohtaisemmassa tarkastelussa kaikkien potilaiden rekisteröinneistä laskettiin myös yksittäisten apneoiden, hypopneoiden ja happidesaturaatioiden kestot ja vakavuudet lähtötasolla sekä kahden vuoden seurantapisteesä (taulukko 6). Yksittäisistä tapahtumista saatu data jaettiin kahteen ryhmään. Ensimmäiseen ryhmään kerättiin tieto kontrolliryhmän potilaiden yksittäisistä tapahtumista. Toiseen ryhmään kerättiin laihtuneiden potilaiden yksittäisistä tapahtumista saatu tieto. Yksittäisten tapahtumien kestojen ja vakavuuksien lukumäärien jakaumat on esitetty kuvissa 4 ja 5. Jakaumat muodostettiin jakamalla x -akselin väli nolasta parametrin maksimiarvoon 50 yhtä leveään pylvääseen.

Lähtötason ja kahden vuoden seurantapisteen AHI:n, ODI:n ja uusien parametrien arvoja sekä yksittäisten tapahtumien tietoja verrattiin ryhmien välillä. Tilastoanalyysi tehtiin SPSS -ohjelmistolla (SPSS 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Lähtötasolla, kontrolliryhmän ja seurantaryhmän välillä, tilastollisia antropometrisia eroavaisuuksia arvioitiin Mann-Whitney U -testillä. Molemmissa ryhmissä lähtötason ja kahden vuoden seurantapisteen välillä tapahtuneen muutoksen tilastollista merkittävyyttä arvioitiin Wilcoxonin signed rank testillä. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin arvoa $p < 0,05$.

4 Tulokset

Kulkas ym. (2013b) tutkimuksessa seuranta-aika oli kontrolliryhmässä keskimäärin (vaihteluväli) 28,6 (25,0-35,3) kuukautta ja laihtuneiden ryhmässä 27,3 (24,5-36,9) kuukautta. AHI:n, ODI:n ja uusien parametrien mediaanien arvot pienenivät molemmissa ryhmissä seurannan aikana (taulukot 8, 9). Laihtuneiden ryhmässä kaikkien parametrien, poislukien *obstruction severity*, muutos oli tilastollisesti merkitsevä (taulukko 9). Kontrolliryhmässä seurannan aikana havaitut muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Tarkasteltaessa yksittäisten apneoiden, hypopneoiden ja desaturaatioiden kestoa ja morfologiaa, parametrien mediaanien arvot kasvoivat seurannan aikana molemmissa ryhmissä (taulukot 10, 11). Kummassakin ryhmässä suurin muutos havaittiin *obstruction severity* -parametrissa. Kontrolliryhmässä yksittäisten apneoiden kestojen (apnea duration) muutos oli ainoa, joka ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kontrolliryhmässä yksittäisen tapahtuman vakavuus kasvoi vähemmän kuin laihtuneiden ryhmässä. Laihtuneiden ryhmässä lyhyiden tapahtumien määrä väheni huomattavasti seurannan aikana (kuvat 4, 5). Lyhyiden tapahtumien määrän väheneminen havaittiin kaikissa parametreissa. Kontrolliryhmässä havaittiin vähäistä kasvua vakavampien tapahtumien lukumäärässä (kuvat 4, 5).

Taulukko 8: AHI:n, ODI:n ja uusien parametrien mediaanien (vaihteluvälien) arvot kontrolliryhmässä lähtötasolla ja kahden vuoden seurantapisteessä. Lisäksi taulukossa on esitetty parametrien arvojen suhteelliset muutokset seurannan aikana [29].

	0 kk	24 kk	<i>p</i> -arvo	muutos (%)
AHI (1/h)	13,5 (5,7-21,2)	9,7 (0,6-45,2)	0,316	-28
ODI (1/h)	12,9 (4,6-20,3)	8,7 (0,7-44,6)	0,402	-32
Obstruction duration (%)	10,3 (2,7-20,1)	9,9 (0,8-38,7)	0,970	-3
Desaturation duration (%)	8,4 (2,1-14,7)	7,8 (1,0-29,3)	0,874	-8
Obstruction severity (s%)	9,3 (1,3-24,0)	8,6 (0,9-51,6)	0,316	-8
Desaturation severity (%)	0,26 (0,06-0,46)	0,22 (0,03-1,20)	0,723	-14

Taulukko 9: AHI:n, ODI:n ja uusien parametrien mediaanien (vaihteluvälien) arvot laihtuneiden ryhmässä lähtötasolla ja kahden vuoden seurantapisteessä. Lisäksi taulukossa on esitetty parametrien arvojen suhteelliset muutokset seurannan aikana [29].

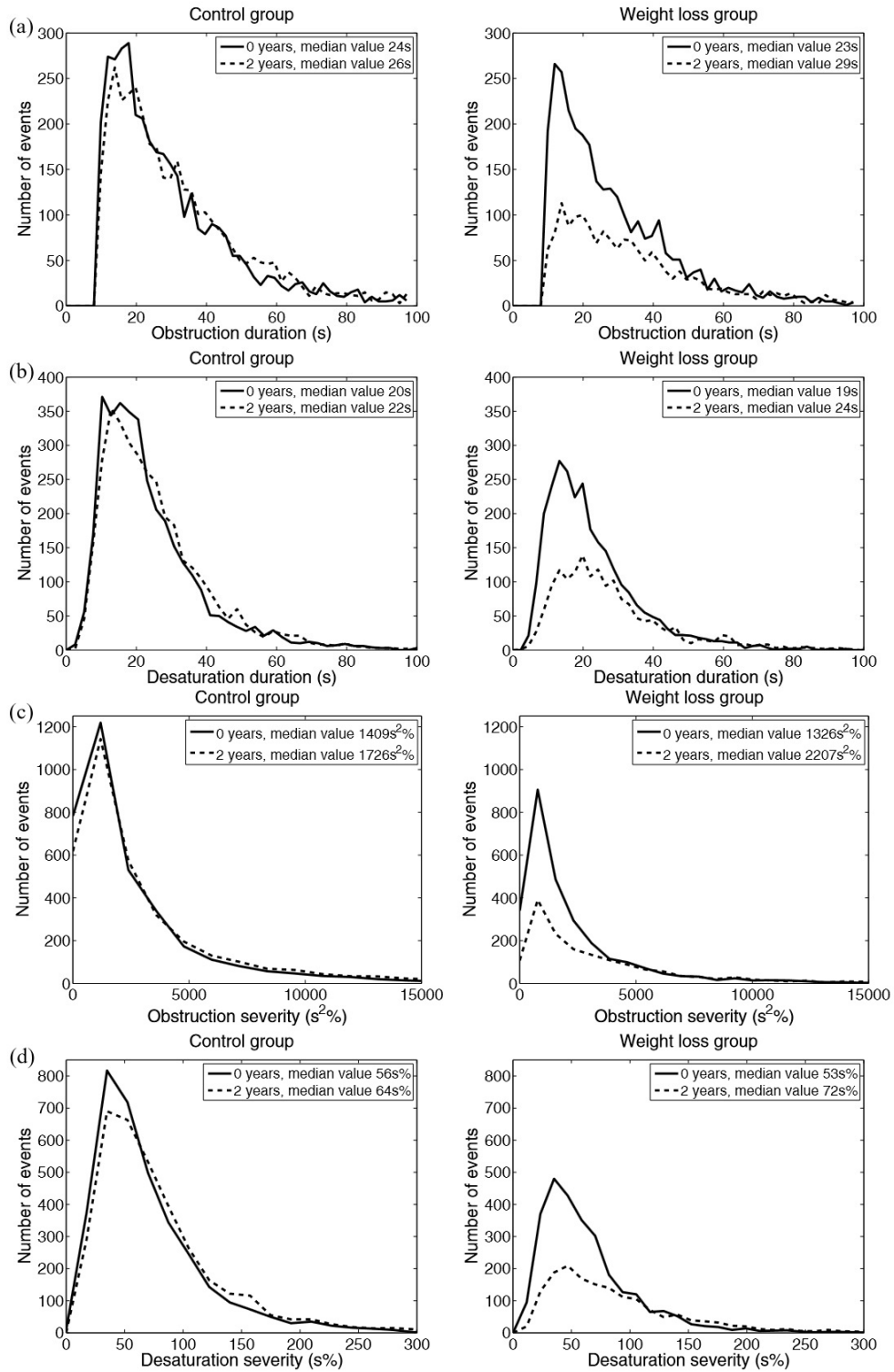
	0 kk	24 kk	<i>p</i> -arvo	muutos (%)
AHI (1/h)	12,2 (6,3-29,8)	5,1 (1,8-31,4)	<0,001	-58
ODI (1/h)	12,0 (5,9-23,9)	5,1 (1,7-29,2)	0,001	-57
Obstruction duration (%)	10,0 (4,8-20,2)	5,9 (1,2-27,4)	0,003	-41
Desaturation duration (%)	8,0 (3,3-14,4)	5,0 (1,1-20,3)	0,007	-37
Obstruction severity (s%)	8,7 (2,9-16,6)	6,2 (1,1-37,5)	0,111	-28
Desaturation severity (%)	0,22 (0,09-0,37)	0,13 (0,03-1,04)	0,010	-40

Taulukko 10: Kontrolliryhmän yksittäisten tapahtumien mediaanit (vaihteluvälit) sekä parametrien arvojen suhteelliset muutokset seurannan aikana [29].

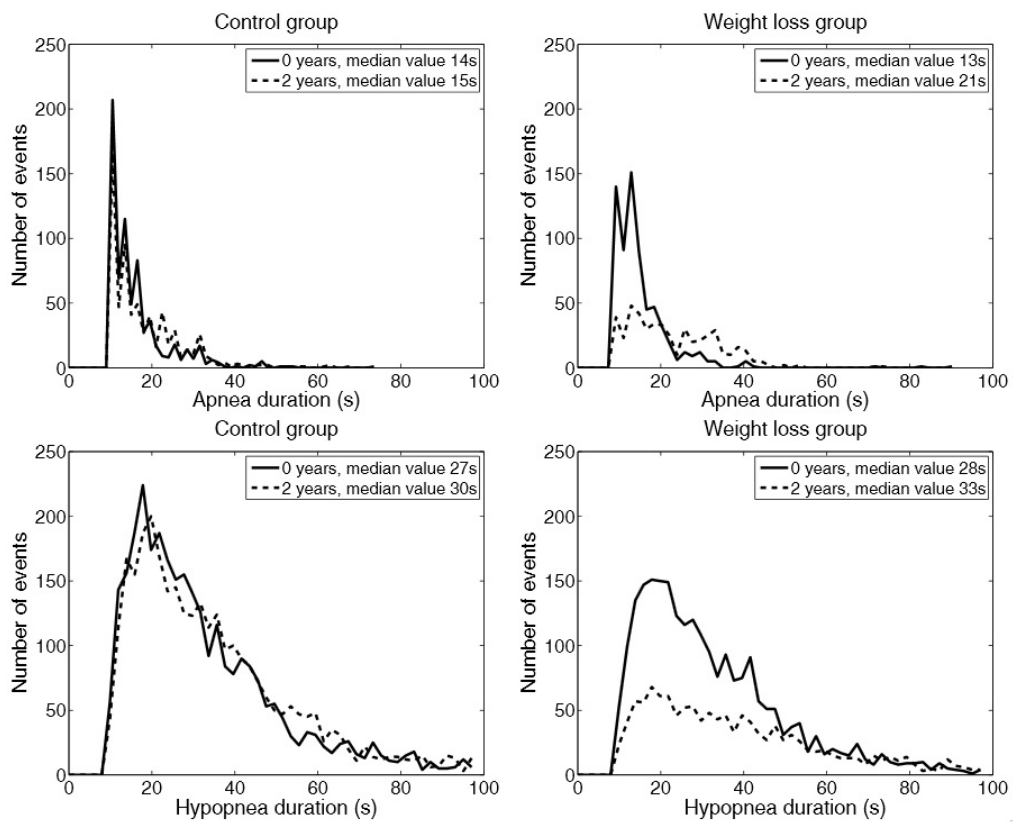
	0 kk	24 kk	<i>p</i> -arvo	muutos (%)
Apnea duration (s)	14 (10-75)	15 (10-67)	0,522	7
Hypopnea duration (s)	27 (10-99)	30 (10-99)	<0,001	11
Obstruction duration (s)	24 (10-99)	26 (10-99)	<0,001	8
Desaturation duration (s)	20 (2-122)	22 (4-128)	<0,001	9
Obstruction severity (s ² %)	1408 (42-34753)	1726 (102-59715)	<0,001	23
Desaturation severity (s%)	56 (4-874)	64 (10-843)	<0,001	14

Taulukko 11: Laihtuneiden (>5%) yksittäisten tapahtumien mediaanit (vaihteluvälit) sekä parametrien arvojen suhteelliset muutokset seurannan aikana [29].

	0 kk	24 kk	<i>p</i> -arvo	muutos (%)
Apnea duration (s)	13 (10-92)	21 (10-74)	<0,001	62
Hypopnea duration (s)	28 (10-99)	33 (10-99)	<0,001	20
Obstruction duration (s)	23 (10-99)	29 (10-99)	<0,001	26
Desaturation duration (s)	19 (4-106)	24 (3-110)	<0,001	26
Obstruction severity (s ² %)	1326 (88-29346)	2207 (100-38573)	<0,001	66
Desaturation severity (s%)	53 (9-586)	72 (10-5221)	<0,001	36



Kuva 4: Kontrolliryhmän ja laihtuneiden ryhmän yksittäisten tapahtumien *obstruction duration* (a), *desaturation duration* (b), *obstruction severity* (c) ja *desaturation severity* (d) jakaumat lähtötasolla ja kahden vuoden seurantapisteessä [29].



Kuva 5: Kontrolliryhmän ja laihtuneiden ryhmän yksittäisten apneoiden ja hypopneoiden kestojen jakaumat [29].

5 Pohdinta

Tässä tutkielmassa käsiteltiin laihduttamisen vaikutusta uniapnean vakavuuteen ja verrattiin uusien diagnostisten parametrien potentiaalia nykyisin käytössä oleviin parametreihin painonpudotuksen yhteydessä. Uudet parametrit *obstruction duration*, *desaturation duration*, *obstruction severity* ja *desaturation severity* ottavat huomioon myös apnean, hypopnean ja desaturaation keston ja morfologian. Kulkas ym. (2013b) tutkimuksessa uudet parametrit laskettiin 67 potilaalle lähtötasolla ja kahden vuoden seurannan jälkeen. Potilaat jaettiin kahden vuoden seurannan jälkeen laihtuneiden ryhmään ja kontrolliryhmään. Laihtuneiden ryhmään valittiin potilaat, jotka olivat laihtuneet $> 5\%$ (30 potilasta) ja loput potilaat sijoitettiin kontrolliryhmään (37 potilasta). Saatuja tuloksia verrattiin ryhmien välillä.

Kahden vuoden seurannan aikana AHI pieneni molemmissa ryhmissä. Laihtuneiden ryhmässä AHI pieneni enemmän kuin kontrolliryhmässä. Tulokset vastaavat aikaisempien tutkimusten tuloksia, joissa on tutkittu laihduttamisen vaikutusta AHI:iin [49, 50]. Yksityiskohtaisemmassa tarkastelussa havaittiin, että laihtuneiden ryhmässä lyhytkestoisten apneoiden ja hypopneoiden lukumäärät vähenivät, kun taas pitkäkestoisten tapahtumien lukumäärässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutoksia (kuva 5). Tästä johtuen yksittäisten tapahtumien mediaaneissa havaittiin tilastollisesti merkitsevää kasvua (taulukko 11). Kontrolliryhmässä apneoiden ja hypopneoiden kestot pysyivät lähes muuttumattomina seurannan aikana (kuva 5) [29].

Uusien parametrien ja AHI:n mediaanien arvot pienenivät kahdessa vuodessa molemmissa ryhmissä (taulukot 8-9) ja AHI:ssä havaittiin suurempi muutos kuin uusissa parametreissa. Tämä viittaisi siihen, että OSA:n vakavuuskin vähenisi. Huolimatta pienentyneestä AHI:stä, yksittäisten apneoiden, hypopneoiden ja desaturaatioiden vakavuudet kasvoivat (kuvat 4-5, taulukot 10-11). Laihtuneiden ryhmässä AHI pieneni tilastollisesti merkitsevästi ja muutos oli suurempi kuin uusissa parametreissa havaittu. Pienin muutos (ei merkitsevä) havaittiin *obstruction severity* -parametrissa (taulukko 9). Vaikka hengitystapahtumien kokonaislukumäärät pienenivät, yksittäisten tapahtumien vaikeutta kuvaavien parametrien mediaanien arvot kasvoivat. Yleisesti OSA:n vakavuuden vähenemistä perustellaan AHI:n avulla, mutta uudet parametrit viittaisivat siihen, ettei OSA:n vakavuuden väheneminen ole yhtä lineaarista kuin AHI osoittaa. Kulkas ym. (2013a) ovat osoittaneet myös, että uusilla parametreilla saatetaan pystyä erottelemaan perinteistä AHI:ä paremmin ne potilaat, joilla on lisääntynyt kuolleisuusriski. Uudet parametrit saattavat tuoda arvokasta lisätietoa arvioitaessa OSA:n todellista vakavuutta. Tulevaisuudessa tarkempi analyysi painon pudotuksen fysiologisista vaikutuksista sekä sen yhteyksistä uusien parametrien arvoihin saattaa tuoda lisänäyttöä uusien parametrien diagnostisesta merkittävydestä. Painonpudotuksen voidaan arvella lievittävän hengitystapahtumissa havaittavia poikkeavuuksia, mutta vaikutukset ilmenevät vain lyhyissä hengitystapahtumissa. Tarkasteltaessa painonpudotuksen vaikutusta OSA:an ainoastaan AHI:n perusteella, sen vaikutukset voidaan helposti yliarvioida. On tärkeää huomata, että huolimatta pienentyneestä AHI:stä, pidempikestoiset epänormaalit hengitystapahtumat näyttäsivät säilyvän [29].

Erona AHI:iin, uudet parametrit ottavat huomioon myös apnean, hypopnean ja desaturaaation keston ja morfologian. Etenkin *obstruction severity*, joka ottaa huomioon apneoiden, hypopneoiden ja desaturaaatioiden lukumäärän, keston ja morfologian, voi antaa arvokasta lisätietoa arvioitaessa OSA:n vakavuutta. Kulkas ym. (2013b) tutkimuksessa ODI:n ja *desaturation duration* parametrien arvot pienenevät laihtuneiden ryhmässä (taulukko 9). *Desaturation duration*:in pieneminen selittyy suurimmaksi osaksi lyhytkestoisten desutaraatioiden katoamisella. Pidempikestoiset desaturaaatiot säilyivät. *Desaturation severity*:n havaittiin myös pienentyneen, joskin vähemmän kuin ODI:n. *Desaturation severity* ottaa huomioon desaturaaatioiden lukumäärän lisäksi niiden keston ja syvyyden, minkä vuoksi se voi antaa arvokasta lisätietoa arvioitaessa OSA:n vakavuutta veren happisaturaatiomittausten perusteella.

On osoitettu, että ylipainoisilla OSA:a sairastavilla potilailla painonpudotus parantaa merkittävästi OSA:n oireita [39, 49]. OSA on krooninen, etenevä sairaus ja sitä sairastavilla on riski altistua kuolemaan johtaville sydän- ja verisuonitaudeille. Riskin on havaittu olevan suurempi vakavaa OSA:a sairastavilla potilailla [31]. Tutkimukset osoittavat myös, että paras tapa ehkäistä OSA:n etenemistä ylipainoisilla potilailla, on pudottaa painoa ohjatuilla elämäntapojen muutoksilla [49]. Kulkas ym. (2013b) osoittivat, että painonpudotus vähentää lyhytkestoisten hengitystapahtumien lukumäärää, mutta ei pitkäkestoisten. Tutkimuksen lähtötason potilaissa ei ollut vakavaa OSA:a sairastavia henkilöitä. Siksi tuloksia ei välttämättä voida yleistää kaikille OSA:a sairastaville potilaille. Tarvitaan lisää tutkimuksia siitä, voidaanko uusilla parametreilla arvioida OSA:n vakavuutta ja siihen liittyviä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

Viitteet

- [1] American Academy of Sleep Medicine. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*, Sleep, 1999. 22:667-89.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, Westchester, 2007.
- [3] Al Lawati NM, Patel SR ja Ayas NT *Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration*, Prog Cardiovasc Dis, 2009. 51:285-93.
- [4] Bassetti C ja Aldrich MS. *Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report on 128 patients*, Sleep, 1999. 22:217-23.
- [5] Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, Macedo D, Silva R, Tufik S ja De Paola AA. *Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation*, Sleep Med, 2009. 10:212-6.
- [6] Bouten CV, Koekkoek KT, Verduin M, Kodde R and Janssen JD. *A triaxial accelerometer and portable data processing unit for the assessment of daily physical activity*, IEEE Trans Biomed Eng, 1997. 44:136-147
- [7] Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D ja Alder G. *A comparative study of treatments for positional sleep apnea*, Sleep, 1991. 14:546-52.
- [8] Chang KM, Kiu SH. *Wireless portable electrocardiogram and a tri-axis accelerometer implementation and application on sleep activity monitoring*, Telemed J e-Health, 2011. 17:177-184
- [9] Cruz IA, Drummond M ja Winck JC. *Obstructive sleep apnea symptoms beyond sleepiness and snoring: effects of nasal APAP therapy*, Sleep Breath, 2012. 16:361-6.
- [10] Dumitrascu R, Tiede H, Eckermann J, Mayer K, Reichenberger F, Ghofrani HA, Seeger W, Heitmann J ja Schulz R. *Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension*, Sleep Med, 2013. 14:247-51.
- [11] Duran J, Esnaola S, Rubino R ja Iztueta A. *Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr.*, Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163:685-9.
- [12] Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, ja Zimmerman MB. *Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea*, Stroke, 1996. 27:401-7.
- [13] Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A ja Casal E. *Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus*, Endocr Pract, 2007. 13:355-62.
- [14] Engleman HM ja Douglas HJ. *Sleep 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome*, Thorax, 2004. 59:618-22.

- [15] Erkinjuntti M, Salmi T, Polo O ja Kirjavainen J. *Suppea yöpolygrafia unenai-kaisten hengityshäiriöiden diagnostiikassa*. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T ja Tolonen U. *Kliininen fysiologia*. 1. pianos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 653-664.
- [16] Ferreira S, Marinho A, Patacho M, Santa-Clara E, Carrondo C, Winck J ja Bettencourt P. *Prevalence and characteristics of sleep apnoea in patients with stable heart failure: Results from a heart failure clinic*, BMC Pulm Med, 2010. 10:9.
- [17] Fletcher EC, Debehnke RD, Lovoi MS ja Gorin AB. *Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension*, Ann Intern Med, 1985. 103:190-5.
- [18] Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V ja Kuna ST. *Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes*, Diabetes Care, 2009. 32:1017-9.
- [19] Frith RW ja Cant BR. *Severe obstructive sleep apnoea treated with long term nasal continuous positive airway pressure*, Thorax, 1985. 40:45-50.
- [20] Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA ja Somers VK. *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea*, Circulation, 2004. 110:364-7.
- [21] Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J ja Verhulst S. *Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke*, Stroke, 1996. 27:252-9.
- [22] Herrscher TE, Akre H, Overland B, Sandvik L ja Westheim AS. *High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function*, J Card Fail, 2011 17:420-5
- [23] Ho ML ja Brass SD. *Obstructive sleep apnea*, Neutrol Int, 2011. 3:e15.
- [24] Javaheri S. *Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report.*, Int J Cardiol, 2006. 106:21-8
- [25] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L ja Roselle GA. *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations*, Circulation, 1998. 97:2154-9.
- [26] Kashyap R, Hock LM ja Bowman TJ. *Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea*, Sleep Breath, 2001. 5:167-72.
- [27] Konno K ja Mead J. *Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing*, J Appl Physiol, 1967. 22:407-22.
- [28] Kulkas A, Tiihonen P, Julkunen P, Mervaala E ja Töyräs J. *Novel parameters indicate significant differences in severity of obstructive sleep apnea with patients having similar apnea-hypopnea index*, Med Biol Eng Comput, 2013a. 51:697-708.

- [29] Kulkas A, Leppänen T, Sahlman J, Tiihonen P, Mervaala E, Kokkarinen J, Randell J, Seppä J, Tuomilehto H ja Töyräs J. *Novel parameters reflect the changes in the morphology of respiratory events during weight loss*, *Physiol Meas*, 2013b. 34:1013-26.
- [30] Lattimore JD, Celermajer DS ja Wilcox I. *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease*, *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41:1429-37.
- [31] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E ja Agusti AG. *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*, *Lancet*, 2005. 365:1046-53.
- [32] Mohsenin V ja Valor R. *Sleep apnea in patients with hemispheric stroke*, *Arch Phys Med Rehabil*, 1995. 76:71-6.
- [33] Muraja-Murro A. *Obstruction Severity in Diagnostics of Sleep Apnea*, Väitöskirja,
- [34] Muraja-Murro A, Nurkkala J, Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Kokkarinen J, Mervaala E ja Töyräs J. *Total duration of apnea and hypopnea events and average desaturation show significant variation in patients with a similar apnea-hypopnea index*, *J. Med. Eng. Technol.* 2012. 36:393-98.
- [35] Ng SSS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FWS ja Hui DSC. *Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS)*, *Respirology*, 2010. 15:336-342.
- [36] Pennock BE. *Rib cage and abdominal piezoelectric film belts to measure ventilatory airflow*, *J Clin Monit*, 1990. 6:276-83.
- [37] Penzel T ja Canisius S. *Polysomnography*, In Randerath WJ, Sanner BM ja Somers VK (Eds.), *Sleep apnea: current diagnosis and treatment*, Basel, Karger, 2006.
- [38] Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L ja Peter JH. *Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea*, *Sleep*, 2001. 24:90-5.
- [39] Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J ja Skatrud J. *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing*, *Jama*, 2000. 284:3015-21.
- [40] Pillar G ja Lavie P. *Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome*, *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 151:688-91.
- [41] Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V ja Krejci P. *The familial aggregation of obstructive sleep apnea*, *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 151:682-7.
- [42] Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV ja Punjabi NM. *Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study*, *Diabetes Care*, 2003. 26:702-9.

- [43] Sajkov D ja Mcevoy RD. *Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension*, Prog Cardiovasc Dis, 2009. 51:363-70.
- [44] Schwab J. *Sex differences and sleep apnoea*, Thorax, 1999. 54:284-5.
- [45] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russel R, Woo M ja Young T. *Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing*, J Am Coll Cardiol, 2008. 52:686-717.
- [46] Strobel RL ja Rosen RC *Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review*, Sleep, 1996. 19:104-15.
- [47] Tiihonen P. *Novel Portable Devices for Recording Sleep Apnea and Evaluating Altered Consciousness*, Väitöskirja, Kuopion yliopiston julkaisuja C. Luonnontieteet ja ympäristötieteet, 2009.
- [48] Tiihonen P, Pääkkönen A, Mervaala E, Hukkanen T ja Töyräs J. *Design, construction and evaluation of an ambulatory device for screening of sleep apnea*, Med Biol Eng Comput, 2009. 47:59-66.
- [49] Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Sahlman J, et al. *Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet and physical activity based lifestyle intervention: postinterventional follow-up*, AM J Clin Nutr, 2010. 92:688-69.
- [50] Tuomilehto H, Seppä J ja Uusitupa M. *Obesity and obstructive sleep apnea - Clinical significance of weight loss*, Sleep Med Revie, 2013. 17:321-29.
- [51] Wessendorf TE, Tescheler H, Wang Ym, Konietzko N ja Thilmann AF. *Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke*, J Neurol, 2000. 247:41-7.
- [52] Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS ja Palta M. *Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing*, Arch Intern Med, 1994. 154:2219-24.
- [53] Whitney RJ. *The measurement of volume changes in human limbs*, J Physiol, 1953. 121:1-27.
- [54] Whyte KF, Gugger M, Gould GA, Molloy J, Wraith PK ja Douglas NJ. *Accuracy of respiratory inductive plethysmograph in measuring tidal volume during sleep*, J Appl Physiol, 1991. 71:1866-71.
- [55] Yoshiya I, Shimada Y ja Tanaka K. *Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip*, Med Biol Eng Comput, 1980. 18:27-32.
- [56] Young T, Evans L, Finn L ja Palta M. *Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women*, Sleep, 1997. 20:705-6.
- [57] Young T, Skatrud J ja Peppard PE. *Risk factors for obstructive sleep apnea in adults*, JAMA, 2004. 291: 2013-6.

- [58] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S ja Badr S. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*, N Engl J Med, 1993. 328:1230-5.
- [59] Young T, Peppard PE ja Gottlieb DJ. *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective*, Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165:1217-39.
- [60] Young T, Peppard PE ja Taheri S. *Excess weight and sleep-disordered breathing*, J Appl Physiol, 2005. 99:1592-9.
- [61] Zhao ZH, Sullivan C, Liu ZH, Luo Q, Xiong CM, Ni XH Zhang J, Zhang S ja Yang YJ. *Prevalence and clinical characteristics of sleep apnea in Chinese patients with heart failure*, Int J Cardiol, 2007 118:122-3.