

Cambios en el Patrón Alternante Cíclico en un Paciente con Síndrome de Prader-Willi con Terapia de Presión Aérea Positiva Continua y sin ella

Débora Arana-Lechuga

Clínica de Trastornos de sueño, Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Iztapalapa. Distrito Federal, México

Oscar Sánchez-Escandón

Clínica de Trastornos de sueño, Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Iztapalapa. Departamento de Neurofisiología Clínica, Hospital ABC, Campus Santa Fé. México.

Rafael Santana-Miranda & Javier Velázquez-Moctezuma

Clínica de Trastornos de sueño, Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Iztapalapa. Distrito Federal, México

Correspondencia: Dra. Débora Yoaly Arana Lechuga. San Rafael Atlixco 186 Col. Vicentina, delegación Iztapalapa, CP 09340. Dentro de la Universidad Autónoma Metropolitana. Edificio M primer piso en la Clínica de sueño. Distrito Federal, México. Teléfono: (+52) 55 58044600 ext. 2727, Fax (+52) 55 58044600 ext. 2559. Correo electrónico: yoalysoph@hotmail.com

Resumen

Introducción. El síndrome de Prader-Willi es un trastorno genético, causado por la falta de expresión de algunos genes del cromosoma 15. Los pacientes presentan hipotonía al nacer, retraso en el lenguaje y en desarrollo en general, hiperfagia, obesidad, conductas auto-agresivas y trastornos del sueño. Respecto a estos últimos, uno de los síntomas más reportados es la somnolencia excesiva diurna, que en parte puede deberse a la presencia de otros trastornos de sueño como: insomnio, trastornos del ritmo circadiano, apneas de sueño entre otras. Es importante considerar que algunas estructuras cerebrales dañadas en estos pacientes, como el núcleo hipotalámico, están íntimamente relacionadas con el sueño y la sincronización de éste. **Método.** En el presente estudio se realizaron dos registros polisomnográficos a una paciente de 8 años con diagnóstico de Prader-Willi, un estudio basal y uno con titulación de equipo de presión aérea positiva continua (CPAP), para controlar las alteraciones respiratorias durante el sueño. Se analizó la arquitectura de sueño, el patrón alternante cíclico y la presencia de actividad epiléptica en ambos registros, comparándolos con un estudio control apareado por edad y género. **Resultados.** Se observaron cambios en la proporción de subtipos del patrón alternante cíclico antes y después del uso del equipo CPAP, principalmente un aumento del subtipo A1 tras el control de las pausas respiratorias. Estos hallazgos son equivalentes a los cambios que presentan los pacientes bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Durante ambas noches se registró actividad paroxística irritativa tanto en vigilia como en sueño.

Palabras clave: Patrón alternante cíclico, Prader-Willi, presión aérea positiva continua, apneas de sueño, paroxismos.

Changes in Cyclic Alternating Patterns in Patient with Prader-Willi Syndrome with and without Continuous Positive Air Pressure Therapy

Summary

Introduction. Prader-Willi syndrome is a genetic disorder caused by the unexpression of some genes on chromosome 15. Patients affected with these diseases display neonatal hypotonia, developmental delay, hyperphagia, obesity, and sleep disorders. However it is important to consider that some brain structures affected in these patients, are involve in sleep control. So it is important assess sleep stability evaluating the Cyclic Alternating Pattern. *Method.* There were two consecutive nights of polysomnographic recording to a female 8 years old patient diagnosed with Prader-Willi. The second was done with positive pressure to control sleep. Sleep architecture, cyclic alternating pattern and the presence of seizure activity was analysed. Data were compared with a healthy subject. *Results.* Changes in the proportion of Cyclic Alternating Pattern subtypes before and after the use of CPAP were observed, mainly an A1 subtype increase in the second sleep recording. These findings are equivalent to those seen in growth hormone treated patient. During both nights paroxysmal irritative activity was recorded in both wakefulness and sleep.

Keywords: Cyclic alternating pattern, Prader-Willi syndrome, continuous positive airway pressure, sleep apnea, paroxysms.

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (PW) es un complejo trastorno neurogenético causado por la ausencia de expresión de determinados genes en el brazo largo del cromosoma 15. En el 70% de los casos esta falta de expresión se debe a una delección del brazo largo del cromosoma 15 paterno, un 28% se le atribuye a una disomía uniparental materna y el 2% restante a una alteración de la impronta o imprinting (Chamberlain & Lalonde, 2010).

Esta irregularidad genética afecta el funcionamiento del hipotálamo que, entre otras cosas, está involucrado en el control del apetito y del sueño. Los pacientes presentan hipotonía neonatal, que mejora en los primeros años de vida; hiperfagia, que les genera obesidad mórbida a partir de los 2 años; hipogonadismo (Jin, 2012), baja talla, comportamiento obsesivo-compulsivo, rasgos autistas, retraso en el neurodesarrollo, falta de saciedad y trastornos del sueño (Dagli & Williams 1998; Driscoll, Miller, Schwartz, & Cassidy, 1998).

Los pacientes con PW reportan somnolencia excesiva diurna, misma que se atribuye a los trastornos respiratorios durante el sueño, frecuentes en pacientes con obesidad (Richdale, Cotton, & Hibbit, 1999); sin embargo, esta no es la única alteración de sueño que manifiestan. Algunos autores han reportado que comparten ciertos síntomas con pacientes con narcolepsia, como son la disminución a latencia a sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) (Bruni, Verillo, Novelli, & Ferri 2010a), el aumento del tiempo total del sueño MOR, la presencia de sueño MOR durante la prueba de latencias múltiples y cataplexia (Tobias, Tolmiem, & Stephenson, 2002).

Siendo la narcolepsia un trastorno de sueño donde se encuentran disminuidos los niveles de hipocretina (orexinas) en líquido céfalo raquídeo (LCR), los investigadores han dirigido su atención al estudio tanto de neuronas hipocretinérgicas en el hipotálamo lateral como al conteo de niveles de hipocretina en LCR. Existen controversias en este sentido, ya que algunos autores han reportado disminución de hipocretina (Mignot et al., 2002; Nevsimalova et al., 2005), pero no se han encontrado diferencias en el número de neuronas hipocretinérgicas con respecto a sujetos sanos; no obstante, sí se ha reportado una significativa correlación negativa entre la cantidad de estas neuronas y la edad en pacientes con PW (Fronczek, Lammers, Balesar, Unmehopa, & Swaab, 2005).

Por otro lado, los pacientes con PW presentan problemas respiratorios durante el sueño, tales como: apneas obstructivas durante el sueño y apneas centrales (Nixon & Brouillette, 2002). Las primeras, puede deberse a distintos factores, entre ellos la obesidad, el dismorfismo facial y la hipotonía. Mientras que las apneas centrales se han asociado a una disminución en la respuesta del sistema del despertar ante la hipoxia y la hipercapnia, misma que podría deberse a las alteraciones hipotalámicas; dado el papel que éste juega en la modulación de la respuesta tanto a la hipoxia como a la hipercapnia (Arens et al., 1994).

Algunos estudios han descrito una correlación positiva entre la hipoxia y el índice de masa corporal del paciente (Lin et al., 2007; O'Donoghue et al., 2005) y con el índice de apneas de sueño, tanto obstructiva como central (Festen et al., 2007). Algunos autores han buscado correlacionar la presencia de apneas con la

severidad en el retraso del desarrollo psicomotor, refiriendo que el Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS) puede contribuir a las deficiencias psicosociales y neurocognitivas que caracterizan a estos pacientes (Camfferman, Lushington, O'Donoghue, Doug, & McEvoy, 2006).

Estudios recientes han observado que los pacientes con SAOS más severa presentan más inmovilidad durante el día, mayor conducta autista e impulsividad (O'Donoghue et al., 2005), pero también existen trabajos donde no se ha podido establecer dicha correlación (Festen et al., 2007).

El análisis de la actividad electroencefalográfica durante el sueño también ha generado controversias. Por un lado, se ha descrito que es frecuente que los pacientes con PW presenten actividad epiléptica, dicha anomalía consiste principalmente en la presencia de actividad lenta (4-6 Hz) persistente tanto en vigilia como en sueño (Wang, Hou, Sue, & Lee, 2005). En contraste, en un estudio reciente se encontró actividad anormal únicamente en 8 de 50 pacientes con diagnóstico de PW.

El análisis de la microestructura de sueño, ha revelado información importante en pacientes con somnolencia excesiva y otros trastornos de sueño. El Patrón Alternante Cíclico (CAP), ha sido descrito como un signo de inestabilidad cerebral durante el sueño, son cambios (brotos) en la frecuencia y la amplitud de la actividad eléctrica cerebral que sobresalen de la actividad de fondo. Estos cambios electroencefalográficos están compuestos de frecuencias lentas (A1), rápidas (A3) o mixtas (A2), y se van a presentar de forma periódica durante el sueño no MOR. Los subtipos A2 y A3 (frecuencias rápidas y

mixtas) constituyen a una activación del sistema nervioso central por lo que se han relacionado con inestabilidad en el sueño. (Terzano et al., 2002) El estudio del CAP en distintas patologías se ha incrementado en los últimos años. Se ha postulado que en pacientes que presentan fragmentación de sueño, a causa de factores tanto internos como externos, tales como ruido, insomnio, paroxismos, movimientos periódicos de las extremidades, etc., el rango de CAP está aumentado (Parrino et al., 2004; Terzano & Liborio, 1993).

Los hallazgos localizados del patrón alterante cíclico (CAP) en pacientes con PW son pocos. Se ha reportado una correlación negativa entre la presencia de CAP y la prueba de latencias múltiples de sueño, es decir, mientras mayor número de CAP es menor la latencia a sueño en dicha prueba. Finalmente se ha señalado que los pacientes con menor deficiencia en la secreción de hormona de crecimiento, tienen una mayor proporción del subtipo A1 del CAP (Priano et al., 2006).

Una de las razones de continuar estudiando el patrón de sueño en pacientes con PW radica en definir las características polisomnográficas atribuibles a un trastorno respiratorio de sueño secundario a la obesidad, de las características que presentan estos pacientes de forma independiente; sugiriendo un origen central, dada la participación del hipotálamo en el sueño. Por ello, en esta investigación se analizan las diferencias que presenta un paciente con PW una primera noche sin tratamiento para la apnea de sueño y una segunda noche donde el equipo de presión aérea positiva continua (CPAP) controla dicho trastorno. Por otro lado, es necesario aportar información de las posibles anomalías electroencefalográficas que

presentan estos pacientes durante el sueño.

Método

Se realizaron dos estudios polisomnográficos a una paciente de 9 años de edad con diagnóstico de PW confirmado genéticamente a los 8 años. La paciente se encontraba bajo tratamiento con hormona de crecimiento (3ml por día) y sibutramina (10mg por día) mismos que inició seis meses previos al análisis. En el primer estudio no se hizo ninguna intervención, mientras que en el segundo se le colocó el equipo de Presión Aérea Positiva Continua (CPAP) a 10cm³ de agua (presión en la que los pausas respiratorias fueron controladas) Finalmente se le realizó una polisomnografía en las mismas condiciones a un voluntario sano pareado por edad y género.

Los registros se llevaron a cabo en la Clínica de Trastornos de Sueño de la Universidad Autónoma Metropolitana. Ambas pruebas comenzaron a las 10:00 p.m. y terminaron a las 6:00 a.m. del día siguiente y fueron videograbadas.

Para la obtención de la señal electroencefalográfica, se utilizó un montaje bipolar de acuerdo al Sistema 10-20 Internacional, refiriéndose de la siguiente manera: FP1-F3, F3 -C3, C3-P3, P3-O1, F7-T3, T3-T5, T5-O1, FP2-F4, F4-C4, P4-O2, F8-T4, T4-T6, T6-O2. Además de la actividad cerebral, se registraron las variables estándar para un estudio polisomnográfico (electromiografía de mentón ojos y piernas; flujo de aire, bandas en tórax y abdomen y oximetría digital).

La calificación de las etapas de sueño se realizó siguiendo los criterios del Manual de Calificación de la American Academy of

Sleep Medicine ([AASD], 2005). Se evaluaron la cantidad y los subtipos de los eventos CAP, según los criterios de manual de Terzano (Terzano et al., 2002), y finalmente se realizó un análisis de la actividad electroencefalográfica obteniendo el índice de descargas anormales durante el sueño.

Resultados

Durante el primer estudio polisomnográfico la paciente presentó alteraciones respiratorias durante el sueño. Se registraron 168 apneas-hipopneas durante

el estudio, con índice de 21 eventos por hora de sueño. Se presentaron tanto apneas centrales, como apneas con componentes obstructivos (Tabla 1, Figura 1). La saturación de oxígeno promedio durante la vigilia fue de 92.8%, mientras que durante el sueño fue de 78.4% presentando 4 desaturaciones por debajo de 60%.

En el primer estudio se registró latencia a sueño de 15.5 minutos, mientras que la latencia a sueño MOR fue de 176 minutos. Respecto a la arquitectura de sueño, la paciente permaneció el 48.3% en sueño ligero, 39.2% en sueño de ondas lentas y 12.3% en sueño MOR.

Tabla 1
Alteraciones Respiratorias. Se Describen la Proporción de Apneas e Hipopneas de Sueño Durante el Primer Estudio Polisomnográfico

	Número total	Porcentaje (%)
Hipoapneas	66	39.2
Apneas centrales	46	27.3
Apneas mixtas	27	16.3
Apneas obstructivas	29	17.2

Durante el segundo estudio (noche de titulación de CPAP), la latencia a sueño registrada fue de 1 minuto y la latencia a sueño MOR fue de 107 minutos. Del tiempo total de sueño, la paciente permaneció dormida el 47.2% en sueño ligero, el 41.1% en sueño de ondas lentas y 11.5% en

sueño MOR (Tabla 2). Respecto a los niveles de saturación de oxígeno, el porcentaje promedio durante la vigilia fue de 92.9%, mientras que durante el sueño fue de 91.3% para sueño no MOR, y de 90.6% para sueño MOR. No se registraron desaturaciones por debajo de 60%.

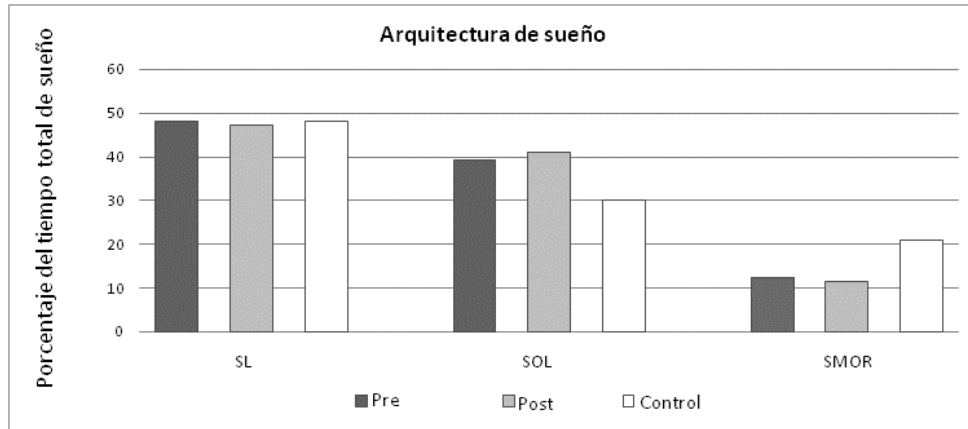


Figura 1. Variables PSG. Se describe el porcentaje (respecto al tiempo total de sueño) de las diferentes etapas de sueño en los tres estudios. SL: Sueño Liger, SOL: Sueño de ondas lentas, SMOR: sueño de movimientos oculares rápidos.

Tabla 2
Variables PSG

PSG	Estudio sin CPAP	Estudio con CPAP	PSG NORMAL (edad/genero)
TTS (min)	437	442	470
LS(min)	15.5	1	8
LSMOR(min)	176	107	175
%SL	48.3	47.2	48
%SOL	39.2	41.1	30
%SMOR	12.3	11.5	21

Se observan las variables polisomnográficas durante el estudios diagnóstico, el terapéutico y los valores del sujeto control. TTS: Tiempo Total de sueño, LS: Latencia a sueño, LSMOR Latencia a sueño de Movimientos Oculares rápidos, %SL: porcentaje del sueño ligero (respecto al tiempo total de sueño), %SOL: porcentaje del sueño de ondas lentas (respecto al tiempo total de sueño), %SMOR: porcentaje del sueño de movimientos oculares rápidos (respecto al tiempo total de sueño).

En relación a la actividad muscular, durante el primer estudio se registraron 292 movimientos de las extremidades, mientras que en el segundo estudio se registraron 110 movimientos durante toda la noche.

El número de arousal registrados durante el primer estudio fue de 366 durante todo el

estudio, mientras que en el segundo se registraron 182.

En el análisis de la actividad electroencefalográfica, en ambos estudios se presentaron alteraciones electrocerebrales, tanto en sueño como en vigilia. Durante la vigilia se registraron puntas

agudas y complejos en inversión de fase de puntas en región parietal izquierda.

Durante el sueño se presentaron de manera persistente brotes de puntas y ondas agudas en inversión de fase, en región parietal izquierda con rápida propagación a regiones temporales, anterior y posterior, ipsilaterales así como a región parietal contralateral.

De manera independiente y con menor frecuencia se registraron complejos de ondas agudas, y puntas en región parietal derecha. Ocasional e independientemente se presentaron paroxismos generalizados de ondas agudas y puntas, entremezclados con ondas lentas, las cuales provocaron cambios en frecuencia cardíaca, respiratoria, microdespertares y despertares mayores (Figura 2).



Figura 2. Se muestran épocas de 10 segundos con actividad de fondo en banda theta mal organizada, ondas agudas y puntas centro-parietales bilaterales con predominio derecho.

Finalmente, respecto al patrón alternante cíclico, durante el primer estudio la paciente presentó 172 eventos del subtipo A1 y 38 eventos de los subtipos A2+A3. En el segundo estudio la paciente presentó 335

eventos del subtipo A1 y 53 eventos de los subtipos A2+A3. El estudio del sujetos control presentó 252 eventos del subtipo A1, así como 73 de los subtipos A2+A3 (Tabla 3, Figura 3).

Tabla 3

Patrón Alternante Cíclico. Se observa la Proporción de los Eventos CAP Identificados por Subtipos en ambos Estudios de la Paciente con PW y del Estudio Control

	A1	A2	A3
Primer estudio	172	25	13
Segundo Estudio	335	27	26
Estudio control	252	44	29

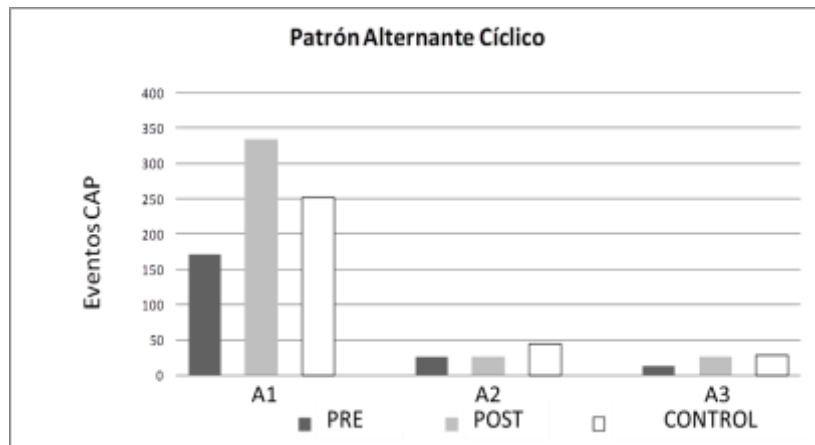


Figura 3. Se observan los cambios en el CAP antes y después del tratamiento con CPAP.

Discusión

Los pacientes con Prader-Willi (PW) presentan múltiples alteraciones de sueño, siendo la más común la somnolencia diurna. Aunque hoy sabemos que la SED no es causada únicamente por los trastornos respiratorios desarrollados por la obesidad característica de pacientes con PW, aún existen controversias sobre el

papel que juegan en su sueño las estructuras centrales que se encuentran lesionadas en ellos.

A finales de los 80's se demostró en estudios post-mortem que enfermos de PW presentaban deterioro en el núcleo hipotalámico, incluyendo el núcleo supraquiasmático (Swabb et al., 1987); las lesiones de éste último, podrían ser las

responsables de trastornos como el insomnio y del ritmo circadiano (Gibbs, Wiltshire, & Elder, 2013). En nuestra paciente encontramos, por un lado, evidencias de alteraciones relacionadas con el sistema del despertar (CAP) y, por el otro, presencia de eventos anormales que alteran la arquitectura de sueño y la continuidad del mismo (apneas y descargas paroxísticas)

El objetivo principal de éste estudio es valorar el patrón alternante cíclico, como un marcador de activación cerebral, antes y después de la terapia con el CPAP. Sabemos que los pacientes adultos con constantes apneas de sueño presentan aumento en el tiempo CAP, a expensas de los subtipos A2 y A3, lo que podemos traducir como periodos de inestabilidad de sueño, la cual está relacionada con la somnolencia excesiva diurna en estos pacientes.

El estudio del fenómeno CAP en la población pediátrica con PW ha evidenciado un subdesarrollo de subtipo A1 de CAP (Bruni, Novelli et al., 2010), pero este hallazgo se presenta también en el SAHOS y trastornos genéticos que cursan con déficit cognitivo en edades pediátricas (Kheirandish-Gozal et al., 2007). Investigaciones subsecuentes en población PW han mostrado el efecto de la terapia con hormona de crecimiento (HC): se observa un incremento en el índice del subtipo A1 de CAP en los pacientes tratados con HC y una correlación entre el efectos cognitivos positivos, en comparación con pacientes que padecen PW sin tratamiento hormonal (Verrillo et al., 2009).

Estos cambios son similares que los que observamos con el tratamiento con CPAP, es decir, dos abordajes terapéuticos para

procesos fisiopatológicos diferentes de una misma entidad nosológica, provocan cambios en la microestructura de sueño similares que mejoran el funcionamiento del complejo sueño NMOR, y ello posiblemente repercute en diversas funciones, entre ellas las cognitivas.

El análisis del fenómeno CAP en el caso de nuestra paciente sirve de punta de lanza para la evaluación de los efectos del tratamiento con CPAP sobre la microestructura del sueño de la población pediátrica con PW. Se observó una significativa disminución en la presencia de los subtipos A1 y A3 de CAP previo al tratamiento con CPAP, así como un incremento en ambos subtipos post tratamiento, siendo el incremento del subtipo A1 superior al caso control y el incremento del subtipo A3 similar a los valores del caso control.

Existen estudios controversiales sobre la presencia de actividad epiléptica en pacientes con PW. Aunque en nuestra investigación la paciente no mostró crisis clínicas, asociadas a la actividad electrocerebral anormal, sí presentó actividad electrocerebral de tipo irritativa, principalmente en el hemisferio izquierdo, la cual le provocaba despertares y microdespertares. Esta actividad irritativa podría estar contribuyendo a la mala calidad de sueño que refieren los pacientes con PW y, como consecuencia, la presencia de SED, por lo que considerar un tratamiento es pertinente (Arana et al., 2011).

Respecto a las variables polisomnográficas, nuestra paciente no presentó aumento del tiempo total de sueño MOR ni disminución de la latencia a sueño MOR, en ninguno de los registros polisomnográficos (con y sin CPAP), a diferencia de lo reportado en la

literatura (Tobias et al., 2002); contrariamente, el porcentaje de sueño MOR se obtuvo disminuido respecto al estudio control, en ambos registros de sueño. Cabe señalar que clínicamente nuestra paciente no refería cataplexia o ningún otro síntoma asociado con narcolepsia.

Conclusiones

Consideramos necesario realizar estudios electroencefalográficos nocturnos, con montaje 10/20 de rutina en pacientes con Prader-Willi, incluso en aquellos que no presenten crisis clínicas, ya que esto podría ayudar a identificar la presencia de actividad irritativa y controlarla, incrementando así la calidad de sueño.

Asimismo, identificamos claramente la necesidad de realizar estudios en poblaciones mayores y con seguimiento a largo plazo, con la finalidad de observar los cambios con el uso del CPAP una vez que el paciente se haya adaptado a la presión positiva.

Referencias

American Academy of Sleep Disorders. (2005) *International classification of sleep disorder. Diagnostic and coding manual*. (2a. ed.). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.

Arana, L., Sánchez, E., Collado, C., Castillo, M., González, R., Jiménez, A., & Prospero, G., & Velázquez, M. Electroencephalographic abnormalities in patients with idiopathic insomnia. *Neuroscience & Medicine*, 2, 178-184.

Arens, R., Gozal, D., Omlin, K. J., Livingston, F. R., Liu, J., Keens, T. G., &

Ward, S. L. (1994). Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *Journal of Appl Physiol*, 77, 2224-2230.

Bruni, O., Novelli, L., Miano, S., Parrino, L., Terzano, M. G., & Ferri, R. (2010). Cyclic alternating pattern: A window into pediatric sleep. *Sleep Medicine*, 11(7), 628-636.

Bruni, O., Verrillo, E., Novelli, L., & Ferri, R. (2010a). Prader-Willi syndrome: Sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 16(6), 568-573.

Camfferman, D., Lushington, K., O'Donoghue, F., Doug R., & McEvoy, R. (2006). Obstructive sleep apnea syndrome in Prader-Willi Syndrome: An unrecognized and untreated cause of cognitive and behavioral deficits? *Neuropsychology Review*, 16(3), 123-129.

Chamberlain, S. J., & Lalande, M. (2010b). Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome15q11-q13. *Neurobiology of Disease*, 39, 13-20.

Dagli A. I., & Williams, C. A. (1998). Angelman syndrome. En R. A. Pagon, M. P. Adam, T. D. Bird, C. R. Dolan, et al. (Eds.), *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle, W. A.: University of Washington. Recuperado Junio 16, 2011, desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>

Driscoll, D. J., Miller, J. L., Schwartz, S., & Cassidy, B. S. (1998). Prader-Willi syndrome. En R. A. Pagon, M. P. Adam, T. D. Bird, C. R. Dolan, et al. (Eds.),

GeneReviews™ [Internet]. Seattle, W. A.: University of Washington. Recuperado Octubre 11, 2012, desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

Festen, D. A., Wevers, M., de Weerd, A. W., Bossche, R. A., Duivenvoorden, H. J., Otten, B. J., Wit, J. M., & Hokken-Koelega, A. C. (2007). Psychomotor development in infants with Prader-Willi syndrome and associations with sleep-related breathing disorders. *Pediatric Research*, 62(2), 221-224.

Fronczek, R., Lammers, G. J., Balesar, R., Unmehopa, U. A., & Swaab, D. F. (2005). The number of hypothalamic hypocretin (orexin) neurons is not affected in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(9), 5466-5470.

Gibbs, S., Wiltshire, E., & Elder, D. (2013). Nocturnal sleep measured by actigraphy in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatrics*, 162(4), 765-769.

Jin, D. K. (2012). Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: Special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean Journal of Pediatrics*, 55, 224-231.

Kheirandish-Gozal, L., Miano, S., Bruni, O., Ferri, R., Pagani, J., Villa, M. P., & Gozal, D. (2007). Reduced NREM sleep instability in children with sleep disordered breathing. *Sleep*, 30(4), 450-457.

Lin, H. Y., Lin, S. P., Lin, C. C., Tsai, L. P., Chen, M. R., Chuang, C. K., & Huang, C. Y. (2007). Polysomnographic characteristics in

patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 42(10), 881-887.

Mignot, E., Lammers, G. J., Ripley, B., Okun, M., Nevsimalova, S., Overeem, S., et al. (2002). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of Neurology*, 59(10), 1553-1562.

Nevsimalova, S., Vankova, J., Stepanova, I., Seemanova, E., Mignot, E., & Nishino, S. (2005). Hypocretin deficiency in Prader-Willi syndrome. *European Journal of Neurology*, 12(1), 70-72.

Nixon, G. M., & Brouillette, R. T. (2002). Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics Pulmonology*, 34, 209-217.

O'Donoghue, F. J., Camfferman, D., Kennedy, J. D., Martin, A. J., Couper, T., Lack, L. D., Lushington, K., & McEvoy, R. D. (2005). Sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome and its association with neurobehavioral abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 147(6), 823-829.

Parrino, L., Ferrillo, F., Smerieri, A., Spaggiari, M., Palomva, V., Rossi, M., & Terazno, M. (2004). Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. *Brain Research Bulletin*, 63(5), 377-383.

Priano, L., Grugni, G., Miscio, G., Guastamacchia, G., Toffolet, L., Sartorio, A., & Mauro, A. (2006). Sleep cycling alternating pattern (CAP) expression is associated with hypersomnia and GH secretory pattern in Prader-Willi syndrome. *Sleep Medicine*, 7(8), 627-633.

Richdale, A. L., Cotton, S., & Hibbit, K. (1999). Sleep and behaviour disturbance in Prader-Willi syndrome: A questionnaire study. *Journal of Intellectual Disability Research, 43*(5), 380-392.

Swabb, D. F., Roosendaal, B., Ravid, R., Velis, D. N., Gooren, L., & Williams, R. S. (1987). The suprachiasmatic nucleus in aging, Alzheimer's disease, transsexuality and Prader-Willi syndrome. En E. R. de Kloet, V. M. Wiegant, & D. de Vied (Eds.), *Neuropeptides and brain function, progress in brain research* (Chapter 26, pp. 301-310). Amsterdam: Elsevier.

Terzano, M., & Liborio, L. (1993). Clinical applications of cyclic alternating pattern. *Physiology & Behavior, 54*, 807-813.

Terzano, M., Parrino, L., Smerieria, A., Chervinb, R., Chokrovertyc, S., &

Guilleminaultd, C. (2002). Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine, 3*, 187-199.

Tobias, E. S., Tolmiem, J. L., & Stephenson, J. B. (2002). Cataplexy in the Prader-Willi syndrome. *Archives of Disease in Childhood, 87*(2), 170.

Verrillo, E., Bruni, O., Franco, P., Ferri, R., Thiriez, G., Pavone, M., et al. (2009). Analysis of NREM sleep in children with Prader-Willi syndrome and the effect of growth hormone treatment. *Sleep Medicine, 10*(6), 646-650.

Wang, P. J., Hou, J. W., Sue, W. C., & Lee, W. T. (2005). Electroclinical characteristics of seizures-comparing Prader-Willi syndrome with Angelman syndrome. *Brain & Development, 27*(2), 101-107.