

+

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Studijní program: neurovědy

MUDr. Iva Příhodová

**PORUCHY SPÁNKU A BDĚNÍ
U DĚTÍ S PORUCHOU POZORNOSTI A HYPERAKTIVITOU (ADHD)**

**SLEEP DISORDERS AND ALERTNESS IN CHILDREN WITH ATTENTION-
DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD)**

Typ závěrečné práce: disertační

Vedoucí závěrečné práce: prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Datum obhájení práce:

Praha 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije jako svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zapůjčením exempláře pro studijní účely případným zájemcům.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

V Praze 1.6.2010

Iva Příhodová

Poděkování

Mé největší poděkování patří mé školitelce paní prof. MUDr. Soně Nevšimalové, DrSc. za to, že podnítila můj zájem o vědeckou práci, za odborné vedení po celou dobu práce a za vytvoření podmínek pro mou práci.

Dále bych chtěla poděkovat panu doc. MUDr. Pacltovi, CSc. z Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN za psychiatrické vyšetření, které umožnilo výběr pacientů pro studii. Za statistické zpracování údajů z psychiatrických škál děkuji panu PhDr. Radku Ptáčkovi z Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN.

Velmi děkuji panu MUDr. Kemlinkovi z Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN za jeho pomoc při vyšetřování pacientů, při statistickém hodnocení práce a interpretaci výsledků a při zpracování údajů o mikrostruktuře spánku.

Za výcvik v hodnocení mikrostruktury spánku děkuji panu Olivieru Brunnimu, MD z Centra pro poruchy spánku u dětí, Università La Sapienza v Římě, na jehož pracovišti jsem měla možnost stážovat.

Za komplexní statistické zpracování dat patří poděkování paní Mgr. Jeleně Skibové z Oddělení lékařské statistiky Institutu pro klinickou a experimentální medicínu.

Za podporu během mé práce také velmi děkuji panu prof. MUDr. Šonkovi, DrSc.

Velmi děkuji panu prof. MUDr. Evženu Růžičkovi, DrSc. za vytvoření podmínek pro dokončení mé práce.

Moje poděkování patří také všem pacientům, kteří byli zařazeni do studie, a jejich rodičům. Velký dík patří dětem v kontrolní skupině a jejich rodičům. Děkuji i personálu spánkové laboratoře za trpělivost při vyšetřování pacientů a všem kolegům, kteří děti s ADHD na vyšetření spánku posílali a umožnili tak vznik této práce.

Práce byla vypracována s podporou Výzkumného záměru MŠM 0021620849

Obsah

1. ÚVOD	
1.1. PORUCHA POZORNOSTI S HYPERAKTIVITOU (ADHD)	6
1.1.1. Charakteristika a epidemiologie	6
1.1.2. Etiologie a patogeneze	7
1.1.3. Klinické příznaky	9
1.1.4. Léčba	10
1.1.5. Vztah mezi poruchami spánku a ADHD	11
1.2. METODY VYŠETŘENÍ SPÁNKU A JEHO PORUCH	13
1.2.1. Subjektivní hodnocení spánku	13
1.2.2. Aktigrafické vyšetření	13
1.2.3. Noční polysomnografie	13
1.2.4. Test mnohočetné latence usnutí	16
1.3. PORUCHY SPÁNKU U DĚTÍ S ADHD - PŘEHLED SOUČASNÝCH POZNATKŮ	17
1.3.1. Kvalita a délka spánku	17
1.3.2. Zvýšená ospalost, nedostatečná úroveň bdělosti (hypoarousal)	18
1.3.3. Výskyt parasomnií, bruxismu a rytmických pohybů ve spánku	19
1.3.4. Primární poruchy spánku napodobující ADHD: poruchy dýchání ve spánku	20
1.3.5. Primární poruchy spánku napodobující ADHD: syndrom neklidných nohou a porucha spánku s periodickými pohyby končetinami	22
1.3.6. Poruchy dýchání ve spánku u dětí s ADHD	25
1.3.7. Syndrom neklidných nohou a porucha spánku s periodickými pohyby končetinami u dětí s ADHD	26
2. VLASTNÍ PRÁCE	27
2.1. ÚVOD A CÍLE	27
2.2. PROSPEKTIVNÍ STUDIE. PORUCHY SPÁNKU A DENNÍ OSPALOST U DĚTÍ S ADHD: POLYSOMNOGRAFICKÁ STUDIE (2 NOCI) S TESTEM MNOHOČETNÉ LATENCE USNUTÍ	29
2.2.1. Úvod a cíle	29
2.2.2. Soubor a metodika	30
2.2.3. Výsledky	33
2.2.4. Diskuse	39

2.2.5. Závěr	42
2.3. MIKROSTRUKTURA SPÁNKU U DĚTÍ S ADHD HODNOCENÁ POMOCÍ CYKlickÝCH ALTERNUJÍCÍCH VZORCŮ	42
2.3.1. Úvod a cíle	42
2.3.2. Soubor a metodika	43
2.3.3. Výsledky	47
2.3.4. Diskuse	49
2.3.5. Závěr	50
2.4. RETROSPEKTIVNÍ STUDIE. RETROSPEKTIVNÍ HODNOCENÍ POLYSOMNOGRAFICKÝCH NÁLEZŮ U DĚTÍ S ADHD VYŠETŘOVANÝCH PRO PORUCHU SPÁNKU	50
2.4.1. Úvod a cíle	50
2.4.2. Soubor a metodika	50
2.4.3. Výsledky	51
2.4.4. Diskuse	55
2.4.5. Závěr	58
3. ZÁVĚR DISERTAČNÍ PRÁCE	59
4. CITOVANÁ LITERATURA	61
5. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	73
6. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY	75
7. PUBLIKACE IN EXTENZO	77
7.1. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder: a two-night polysomnographic study with a multiple sleep latency test	77
7.2. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood	100
7.3 Arousals in nocturnal groaning	107

1. Úvod

1. 1. Porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention-deficit/hyperactivity disorder-ADHD)

1. 1. 1. Charakteristika a epidemiologie

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) se řadí svým výskytem u 4-12% dětí k nejčastějším psychiatrickým poruchám tohoto věku (Biederman et al., 2005). Mezi základní projevy patří hyperaktivita, porucha pozornosti a impulzivita. Příznaky trvají nejméně 6 měsíců, objevují se již před 7. rokem života v míře neodpovídající danému vývojovému věku a jsou patrné v různém prostředí. ADHD je považováno za neurovývojovou poruchu začínající v časném dětství, kulminující svými příznaky ve školním věku a přetrvávající v 50-60% do dospělosti. Častější je u chlapců, a to ve variabilně udávaném poměru 3-10:1 (Paclt et al., 1996).

Diagnóza je založena na klinickém hodnocení a stanovuje se nejčastěji na základě kritérií Diagnostického a statistického manuálu psychiatrických poruch (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). Podle převládajících příznaků se rozlišují 3 podtypy ADHD: hyperaktivní/impulzivní, typ s převládající poruchou pozornosti a smíšený typ. Nejčastější je typ smíšený, který je následován typem s převládající poruchou pozornosti a nakonec typem s výraznou hyperaktivitou a impulzivitou. Podle Mezinárodní klasifikace nemocí (10. revize) je ADHD řazeno pod termín porucha aktivity a pozornosti nebo hyperkinetická porucha chování a diagnostická kritéria jsou do určité míry odlišná (kritéria DSM-IV jsou širší a „měkčí“). Použitá klasifikace také ovlivňuje údaje o prevalenci (podle údajů DSM-IV je prevalence až 18%) (Drtilková et al., 2007). Diagnostika ADHD probíhá především na základě rozhovoru s rodiči a s dítětem a na základě vyšetření dítěte. K diagnostice napomáhají dotazníky a škály včetně doplnění údajů od učitele (např. škála Connersové pro rodiče a učitele-Conners' Parent Rating Scale, Conners' Teacher Rating Scale, Dotazník o chování dítěte-Child Behavior Checklist).

1. 1. 2. Etiologie a patogeneze

Klinické příznaky ADHD jsou podmíněny strukturálními a funkčními odchylkami v prefrontálním kortexu a subkortikálních oblastech, které se podílejí na řízení exekutivních funkcí. Předpokládá se, že značná část potíží je spojena s poruchou ve fronto-striato-thalamo-kortikálních okruzích, které jsou důležité pro regulaci behaviorálních odpovědí, pozornosti a bdělosti (arousalu) (Barkley et al., 1997). Hlavními neurotransmitery v těchto oblastech jsou dopamin a noradrenalin. Katecholaminová hypotéza, která pokládala sníženou tvorbu nebo využití dopaminu a noradrenalinu v mozku za hlavní příčinu ADHD, byla vyslovena již v roce 1970 (Drtilková et al., 2007). Předpokládá se, že hypofunkční katecholaminová projekce z oblasti bazálních ganglií do prefrontálního kortexu má za následek relativní hypoaktivitu kortikálního dopaminového systému a relativní hyperaktivitu striatálního dopaminového systému (Todd et al., 2001). Důkazem katecholaminové hypotézy v klinické praxi bylo zlepšení příznaků ADHD při léčbě stimulancií a jinými léky (atomoxetin, tricyklická antidepresiva), které zvyšují dopaminergní a noradrenergní přenos. Látky, které ovlivňují pouze dopaminový systém (např. levodopa, amantadin), nebyly v léčbě ADHD účinné (Pliska, 2005). Pro poruchu v dopaminové oblasti svědčí také studie uvádějící korelaci mezi sníženou hladinou kyseliny homovanilové, která je metabolitem dopaminu, v likvoru a mírou hyperaktivity a impulzivity (Drtilková et al., 2007). U neléčených dětí s ADHD byla zjištěna zvýšená denzita receptorů dopaminového transportéru DAT1 ve striatu (o 17-70%) a její úprava po léčbě methylfenidátem, který je blokátorem receptorů pro DAT1 (Krause et al., 2000). Podezření na poruchu noradrenergního systému podporují nálezy snížené sekrece metabolitu noradrenalinu v moči, snížených hladin noradrenalinu v séru a léčebný efekt látek zvyšujících noradrenergní přenos (Drtilková et al., 2007).

Vyšetření centrální nervové soustavy (CNS) pomocí zobrazovacích a funkčních metod prokázalo řadu odchylek spojených s ADHD. Volumetrická měření pomocí magnetické rezonance (MRI) zjistila změny objemu různých částí mozku: menší objem celého mozku (o 3-8%), menší objem pravého frontálního laloku, zejména dorsolaterální části (o 8%), nucleus caudatus (o 5-19%), s převahou vpravo, globus pallidus (o 6%), corpus callosum, mozečkových hemisfér a části vermis (o 12%) (Castellanos et al., 1996, 2002, Hill et al., 2003). Tyto změny byly patrné již ve věku 6 let, korelovaly s tíží příznaků ADHD a kromě objemu nucleus caudatus, který se upravoval do 18. roku, zůstávaly od dětství do adolescence neměnné a nezávislé na léčbě psychostimulancií (Castellanos et al., 2002). Redukce objemu

mozku se týkala více struktur pravé mozkové hemisféry; nebyla tedy zjištěna fyziologická asymetrie hemisfér ve prospěch pravé hemisféry jako u zdravých dětí, což svědčí pro odchylný vývoj mozku u ADHD (Castellanos et al., 1996, 2002, Hill et al., 2003). Někteří autoři (Shaw et al., 2006) prokázali také opožděnou kortikální maturaci u dětí s ADHD o tři roky s nejvýraznějším opožděním opět v oblasti frontálního laloku.

Funkční MRI přináší důkazy o tom, že důsledkem odchylné maturace CNS je pozměněný vzorec mozkové aktivity u ADHD nejen v oblasti prefrontálního laloku a bazálních ganglií (Rubia et al., 1999), ale i v dalších strukturách - mozečku a parietálním laloku. Průkazem nedokonalé motorické inhibice a abnormálního spojení mezi různými regiony CNS jsou nálezy na funkční MRI, kde je při motorických (ale také při pozornostních) testech patrná snížená neuronální aktivita ve fronto-striálních okruzích, zejména v dorsolaterálním frontálním kortexu, a současně abnormní aktivace v parietálním kortexu a ventrálním prefrontálním kortexu (Silk et al., 2005, Konrad et al., 2006, Vance et al., 2007). Změny klidové i funkční aktivity byly také prokázány v předním cingulu, které moduluje pozornost a selekci podnětů (Tian et al., Bush et al., 1999). Zkoumá se úloha mozečku, který hraje roli v kognitivních funkcích a pozornosti a je spojen s prefrontálním okruhem. Dysfunkce cerebello-thalamo-prefrontálních okruhů může přispívat k poruše exekutivních funkcí u ADHD (Berquin et al., 1998, Anderson et al., 2002).

Podle současných poznatků je ADHD multifaktoriálně podmíněnou chorobou danou interakcí mezi genetickými faktory a faktory prostředí. Jedná o onemocnění s výraznou genetickou predispozicí (50-60%) s předpokládanou polygenní dědičností (Faraone et al., 2001, Paclt et al., 1996). Studie identifikovaly řadu kandidátních genů (nejméně 18), které se vyskytují u jedinců s ADHD významně častěji (Curatolo et al., 2009). Tyto geny mohou specificky ovlivňovat mozkovou neurotransmisi a některé fyziologické funkce. Alely spojené s ADHD byly popsány na chromozómech 2q24, 5p13, 6q14, 6q13, 17p11. Zkoumány byly především geny, které mají souvislost s dopaminovým systémem (gen pro dopaminový receptor DRD2, DRD4, dopaminový transportér DAT1, dopamin- β -hydroxylázu, katechol-O-methyltransferázu), ale také geny související s noradrenergním a serotoninergním systémem (gen pro monoaminoxidázu, serotoninový a noradrenalinový přenašeč). Nejvýraznější se ukazuje asociace s genem pro dopaminový receptor DRD4 a dopaminový přenašeč DAT1, což rovněž svědčí pro podstatnou úlohu dopaminu v patogenezi ADHD (Faraone et al., 2001). Dopaminový transportér zabezpečuje zpětné vychytávání dopaminu ze synaptické štěrbině a dopaminový receptor D4 ovlivňuje postsynaptické působení dopaminu. Na zvířecích

modelech je patrné, že myši postrádající gen pro DAT1 jsou výrazně hyperaktivní a nereagují na podávání psychostimulancií (Maher et al., 2002).

Z faktorů prostředí je za rizikové považována expozice alkoholu a kouření během těhotenství, nízká porodní hmotnost, úrazy hlavy v časném postnatálním období, okrajově je zmiňován také vliv toxinů prostředí (umělých barviv v potravinách, radioaktivity, těžkých kovů).

Expozice alkoholu během těhotenství působí zejména strukturální odchylky v mozečku; expozice nikotinu vede ke stimulaci nikotinových receptorů, které modulují dopaminergní aktivitu (Curatolo et al., 2009). Vnější faktory se pravděpodobně uplatní u jedinců s genetickou predispozicí, která obnáší sklon k selektivnímu vyčerpání dopaminu.

1.1.3. Klinické příznaky

U dětí s ADHD dochází k narušení exekutivních (seberegulujících) kognitivních funkcí, které jsou úzce spojeny s funkcí prefrontálního kortexu a modulovány subkortikálními strukturami. Hlavní příznaky ADHD (hyperaktivita, porucha pozornosti a impulzivita) jsou klinickým vyjádřením této poruchy. Exekutivní funkce zahrnují schopnost plánování, řešení problémů, schopnost sebeovládání, včetně inhibice nepřiměřených odpovědí a řízení emocí. Zahrnují také pracovní paměť a pozornost a jsou úzce spojeny s udržováním bdělosti. Podle konceptu Barkleyho (Barkley, 1997) je podkladem ADHD porucha inhibičních mechanismů. Porucha pozornosti je pak chápána jako důsledek této nedostatečné inhibice. Pacienti s ADHD nejsou schopni potlačit rušivé myšlenky a podněty, odložit akci a odměnu, podřizovat své chování vnitřní kontrole. Mají problémy s výběrem informací a s jejich dalším zpracováním. Výrazem nedostatečného útlumu v chování je také impulzivita, nízká frustrační tolerance, hledání nových podnětů. ADHD je spojeno také s odchylkou emocí a afektů, se zvýšenou dráždivostí a s emoční labilitou. V motorických projevech dominuje hyperaktivita jako neřízená, nadměrná, bezúčelná pohybová aktivita, trvalý hlasový a pohybový neklid. Často je patrná porucha pohybové koordinace (neobratnost) a poruchy v oblasti percepční (porucha vizuomotorické koordinace, taktilní, sluchové a zrakové diskriminace).

ADHD je spojeno s výskytem řady komorbidních poruch jako jsou specifické poruchy učení, vývojová dysfázie, emoční poruchy (anxieta, deprese, poruchy chování) a tiková porucha. Nejčastější je porucha opozičního vzdoru (50-60%), okolo 50% tvoří úzkostná porucha a vývojové poruchy učení, asi 20% dětí má depresivní poruchu a tiky (Paclt e al., 1996). Výskyt komorbidních onemocnění může zhoršovat prognózu pacienta.

Příznaky ADHD způsobují problémy v řadě oblastí a snižují kvalitu života. V důsledku ADHD není dosahováno i při dobrém intelektu adekvátních školních výsledků, stupně vzdělání a následně pracovního uplatnění. ADHD je spojeno s poruchou sociální adaptace (až v 50%), užíváním návykových látek (ve 20-30%) a delikventním chováním (v 60-75%) (Malá, 2002). Protože ADHD není jen onemocněním dětského věku, ale přetrvává až ve 2/3 případů do dospělosti, je významným zdravotním problémem.

1.1.4. Léčba

V léčbě se používají psychostimulancia, především methylfenidát, který zlepšuje příznaky ADHD u 70-90% dětí. Methylfenidát se váže selektivně na dopaminový transportér a zabraňuje zpětnému vychytávání dopaminu, ale má také určitou afinitu k transportéru pro noradrenalin. První úspěch s podáním stimulační látky zaznamenal již v roce 1937 Bradley, který podával dětem s ADHD benzedrin na zmírnění bolestí hlavy po pneumoencefalografii. Jako nečekaný efekt se projevilo zlepšení chování a školního výkonu (Bradley et al., 1941). Účinek psychostimulancií byl vysvětlován jejich působením na zvýšení bdělosti a následnému zlepšení pozornosti a zmírnění neklidu. Podle současných názorů spíše stimulancia příznivě ovlivňují neurotransmiterovou poruchu v oblasti katecholaminů, upravují sníženou dopaminergní transmissi v prefrontální oblasti a kompenzatorní dopaminovou hyperfunkci ve striatu (Drtílková et al., 2007). Pravděpodobně snižují noradrenergní aktivitu locus coeruleus a mohou také touto cestou ovlivňovat funkci prefrontálního kortexu, zlepšovat pozornost, bdělost a kognitivní funkce.

Dalším lékem je atomoxetin, který není klasické psychostimulans. Má účinek především na noradrenergní systém (jako inhibitor presynaptického noradrenalinového transportéru), ale pravděpodobně zvyšuje také koncentraci dopaminu v prefrontálním kortexu (Bymaster et al., 2002). Podle některých studií se jeví úspěšné také použití modafinilu v léčbě ADHD (Biedermann et al., 2005, Kahbazi et al., 2009). Modafinil se používá na léčbu hypersomie, zvyšuje centrální aktivitu sympatiku agonistickým působením na adrenergní alfa₁- receptory, ale zřejmě stimuluje také dopaminergní přenos, protože má slabou afinitu pro DAT1. Nejedná se o centrální stimulans v pravém slova smyslu a mechanismus jeho účinku není zcela jasný.

1.1.5. Vztah mezi poruchami spánku a ADHD

Poruchy spánku jako součást ADHD

Poruchy spánku se u dětí s ADHD vyskytují tak často (u 50-60% dětí) (Corkum et al., 1998, Owens et al., 2000), že údaje o neklidném a přerušovaném spánku byly dříve součástí diagnostických kritérií (American Psychiatric Association, 1980), ale jako nespecifické stížnosti byly pak z diagnostických kritérií vyřazeny. Nejčastější potíže jsou prodloužené usínání, opakovaná noční probuzení, neklidný spánek, změny trvání spánku, obtížné ranní probouzení, zvýšená denní spavost (Corkum et al., 1998, Cohen-Zion et al., 2004). Poruchy rytmu spánku a bdění v kojeneckém a batolecím věku mohou být prvním projevem ADHD (u těchto dětí byl později patrný 3x častější výskyt ADHD) (Thunstrom et al., 2002). Vystává proto otázka, zda stejná funkční a strukturální abnormalita je podkladem jak pro ADHD, tak pro poruchy spánku (Dahl et al., 1991, O'Brien et al., 2004a).

ADHD je spojeno s abnormitou neurotransmiterů, které se účastní také na regulaci spánku a bdění. Noradrenalin se spolu se serotoninem podílí na udržování bdělosti. Aktivita obou systémů klesá v NREM spánku na polovinu a během REM spánku téměř vymizí.

Noradrenergní neurony v locus coeruleus a serotoninergní neurony v nucleus raphé (REM-off neurony) tak působí jako permissivní systém, který vypnutím své činnosti umožňuje nástup REM spánku. Pokles jejich aktivity je spojen s utlumením určitých mozkových struktur, zejména dorzolaterálního prefrontálního kortexu. Toto postupné vypínání noradrenalinem modulovaného dorsolaterálního kortexu během spánku je spojeno se specifickou aktivací předního cingula (přenášenou dopaminem), která je nízká během NREM spánku, ale výrazně se zvyšuje během REM spánku, kdy se blíží hodnotám v bdělosti. Oba systémy jsou v těsné interakci, přední cingulum se podílí na motivaci, vyhodnocování impulsů a dorsolaterální kortex rozhoduje o jejich selekci. Dopaminergní okruhy mají velký význam zejména při regulaci REM spánku a spoluúčastní se na řízení bdělosti a pozornosti (Cabral et al., 2006).

Odchytky noradrenergní a dopaminergní transmise spolu s ovlivněním struktur dorzolaterálního prefrontálního kortexu a cingula tak vytvářejí možný společný etiopatogenetický podklad i pro poruchy spánku.

Výrazem společné abnormality může být také nedostatečná úroveň bdělosti (hypoarousal), která je podle některých autorů základní poruchou u ADHD (Weinberg et al., 1993). Adekvátní úroveň bdělosti je důležitá pro průběžné zpracování informací, učení, paměť, pro orientaci a pozornost. Hypotéza vznikla na základě pozorování, že děti s ADHD selhávají hlavně

při opakovaných úkolech, ale v jednotlivém krátce trvajícím úkolu mají dobré výsledky. Tuto teorii potvrzuje také úspěšná léčba ADHD stimulacii, která zvyšují hladinu katecholaminů v CNS a navozují bdělost (Pliszka, 2005). Zvýšená motorická aktivita i časté střídání objektů pozornosti slouží u dětí jako stimulační mechanismus k překonávání ospalosti a udržování bdělosti, která má v tomto věku zvláště nepostradatelný význam pro učení a paměť (Lecendreux et al., 2000). Farmakologické a magnetickorezonanční studie ukazují, že snížení bdělosti je spojeno s abnormitami v prefrontálním kortexu, locus coeruleus a současnou noradrenergí a dopaminergní dysfunkcí (Rubia et al., 1999, Rowe et al., 2005) a může být tedy podloženo stejnými odchylkami jako ADHD.

Poruchy spánku jako příčina ADHD

Primární poruchy spánku (insomnie, poruchy dýchání ve spánku, syndrom neklidných nohou, periodické pohyby končetinami ve spánku) spojené s nekvalitním nebo nedostatečně dlouhým spánkem se v dětském věku projevují příznaky, které mohou napodobovat ADHD (Fallone et al., 2002, Van der Heijden et al., 2005a). Spánková deprivace a nekvalitní spánek ovlivňují zejména oblast prefrontálního kortexu; tedy stejnou oblast, jejíž hypofunkce je odpovědná za projevy ADHD. Vliv spánkové deprivace a přerušovaného spánku na exekutivní kognitivní funkce, zvláště u mladších dětí, byl dokumentován řadou prací (Randazzo et al., 1998, Fallone et al., 2001, Sadeh et al., 2002). Nedostatek spánku vede k projevům hyperaktivity, nesoustředěnosti, ospalosti, poruchám paměti a učení, modulace impulzů (Dahl et al., 1996). Vyskytují se také změny nálady (zvýšená dráždivost, emoční labilita, úzkostnost), problematické chování (agresivita, porucha opozičního vzdoru) (Fallone et al., 2002). V souvislosti s léčbou spánkové poruchy bylo popsáno zlepšení nebo vymizení těchto příznaků (Ali et al., 1996, Walters et al., 2000, Huang et al., 2007). Významný překryv mezi příznaky ADHD a poruch spánku vedl k hypotéze, že část dětí trpících primární poruchou spánku je mylně diagnostikovaná jako ADHD. Je také pravděpodobné, že současný výskyt ADHD a poruchy spánku může symptomy zhoršovat (Chervin et al., 2002a,b, O'Brien et al., 2004a, Gruber et al., 2009, Huang et al., 2007). Podle některých autorů mohou mít poruchy spánku také podstatnou úlohu v patogenezi ADHD (Picchiatti et al., 1998, 1999a,b, Chervin et al., 2001a, 2002, Huang et al., 2004).

1. 2. Metody vyšetření spánku a jeho poruch

1.2.1. Subjektivní hodnocení spánku

Nejjednodušším způsobem vyšetření použitelným v širokém měřítku jsou dotazníky, sebeposuzovací škály a spánkové deníky. Poskytují základní informace o spánkovém režimu, výskytu poruch spánku a denních potížích. U dětí se poměrně často používá dotazník podle Chervina (Chervin et al., 2000), jehož validita pro dotazy týkající se periodických pohybů končetinami (PLMS, periodic limb movements in sleep), zvýšené denní spavosti a poruch dýchání ve spánku (SDB, sleep disordered breathing) byla ověřována. Spolehlivost dotazníků ve srovnání s objektivními metodami vyšetření je omezená. Základní údaje o rozložení spánku a bdění poskytuje také spánkový deník, což je záznamník, ve kterém rodiče dítěte po dobu 2 týdnů zaznamenávají dobu spánku a bdělosti dítěte.

1.2.2. Aktigrafické vyšetření

Aktigrafie pomocí snímače ve formě náramkových hodinek zaznamenává pohybovou aktivitu (počet pohybů ve zvolených intervalech-např. 1 minuta) a umožňuje sledovat rozložení spánku a bdění po dobu několika dní až týdnů. Snímač se nejčastěji připevňuje na zápěstí nedominantní horní končetiny. Interpretace vychází ze zjednodušení, že ve spánku je na rozdíl od bdělosti pohybů málo nebo nejsou žádné. Výsledkem vyšetření je grafické zobrazení počtu pohybů ve zvolených intervalech v průběhu doby registrace. Aktigrafie tak umožňuje sledovat v relativně dlouhém období a v přirozených podmínkách spánkový režim. Informuje především o délce spánku a počtu probouzení. Má význam zejména při vyšetření nespavosti a poruch cirkadiálního rytmu, ale uplatňuje se také v diagnostice periodických pohybů končetinami ve spánku. Její nevýhodou je, že nedokáže odlišit spánek od klidného bdění (Šonka et al., 2007).

1.2.3. Noční polysomnografie

Metodika

Nejpřesnějším vyšetřením spánku je noční polysomnografie (PSG), při níž se vždy sledují parametry nutné k rozlišení jednotlivých spánkových stadií tj. elektroencefalogram (EEG), elektromyogram (EMG) svalů brady, elektrookulogram (EOG), ale většinou také elektrokardiogram, dechové parametry (dýchací pohyby hrudníku a břicha, proud vzduchu

před nosem a ústy), saturace hemoglobinu kyslíkem a pohyby dolních končetin pomocí EMG svalů bérce. Průběh spánku je zaznamenáván videokamerou schopnou registrace při infračerveném světle.

Vyšetření se provádí ve spánkové laboratoři, což samozřejmě mění přirozený spánkový režim a může zhoršovat kvalitu spánku během první noci („efekt první noci“), proto se pro výzkumné účely doporučuje považovat první noc za adaptační a hodnotit až výsledky z druhé noci. Pravidla registrace a interpretace jsou standardizována (Rechtschaffen a Kales, 1968). Noční PSG umožňuje stanovit délku a kvalitu spánku, latenci usnutí, zastoupení jednotlivých spánkových stadií, počet a délku probouzení, výskyt SDB, parasomnií, PLMS a jiných abnormních pohybů během spánku. Spánková stadia se standardně hodnotí ve 30 sekundových intervalech neboli epochách.

Makrostruktura spánku

Základní zjišťované hodnoty, které představují informace o tzv. makrostruktuře spánku, jsou: celková doba spánku (TST, total sleep time), doba na lůžku (TIB, time in bed), trvání jednotlivých stadií spánku (vyjádřené v časových jednotkách nebo jako procenta TIB), trvání bdělosti během noci (WASO, wake after sleep onset), latence usnutí (měřená od zhasnutí do první epochy skórované jako NREM 2 spánek), latence REM spánku (měřená od začátku NREM 1 spánku do výskytu REM spánku), počet probuzení za hodinu (počet epoch skórovaných jako bdělost za hodinu spánku). Jako probuzení se hodnotí projevy bdělosti v EEG trvající déle než 15 sekund následující po epoše jakéhokoliv stadia spánku. Grafické uspořádání spánkových stadií (hypnogram) umožňuje hodnotit také cyklizaci spánku tj. počet NREM-REM cyklů, které se během noci opakují po 90-110 minutách. Cyklické uspořádání spánku je jedním z charakteristik makrostruktury spánku (Šonka et al., 2007).

Mikrostruktura spánku

Je známo, že vyšetření makrostruktury spánku neposkytuje dostatečnou informaci o jeho kvalitě. Projevy spánkové poruchy mohou být patrné až na úrovni tzv. mikrostruktury spánku, která se nejčastěji posuzuje podle počtu probouzecích reakcí. Probouzecí reakce (arousal) je definována výskytem bdělosti v EEG trvající déle než 3 sekundy a méně než 15 sekund, během REM spánku doprovázené svalovou aktivací. Podmínkou je, že alespoň 10 sekund před začátkem probouzecí reakce byl patrný spánek jakéhokoliv stadia. Vypočítává se počet probouzecích reakcí za hodinu spánku (arousal index), jehož hodnota se mění s věkem. Zvýšený počet probouzecích reakcí je průkazem přerušovaného spánku a koreluje s denními

potížemi pacientů (Roehrs et al., 1989). Pravidla pro skórování probouzecích reakcí jsou definována Americkou asociací pro poruchy spánku (American Sleep Disorders Association, ASDA, 1992).

Další, komplexnější metodou pro hodnocení mikrostruktury spánku je stanovení cyklických alternujících vzorců (CAP). Jsou vyjádřením nestability spánku z hlediska možnosti probuzení. Tato periodická EEG aktivita během NREM spánku je charakterizovaná opakovanými spontánními sekvencemi transientů (fáze A), které se liší od základního rytmu spánkového stadia svou frekvencí a amplitudou (amplituda musí být o 1/3 vyšší než amplituda záznamu v předchozích 2 sekundách). Návrat k základní aktivitě se označuje jako fáze B. Každá fáze může mít trvání 2-60 sekund. Fáze A a B tvoří společně cyklus CAP. Jestliže jsou za sebou nejméně 2 cykly CAP, popisuje se sekvence CAP. Pokud v grafu nejsou známky CAP déle než 60 sekund, označuje se tato část křivky jako non-CAP.

Fáze A odráží různou úroveň probouzecích mechanismů během NREM spánku. Podle zastoupení pomalé a rychlé aktivity (míry desynchronizace) se dělí na 3 podtypy, z nichž podtyp A2 a A3 odpovídají probouzecím reakcím skórovaným podle ASDA. Podtyp A1, tvořený pomalými vlnami, je důležitý pro udržení spánku a představuje nejmenší oscilaci úrovně probouzení.

CAP jsou výrazem schopnosti mozku přijímat a vyhodnocovat ve spánku informace a projevem dynamické rovnováhy mezi zachováním stability spánku (podtyp A1) a schopností probuzení při zevních nebo vnitřních podnětech (podtyp A2, A3). CAP tak umožňují posuzovat stabilitu spánku i jeho fragmentaci. Pravidla pro jejich hodnocení byla vypracována skupinou odborníků vedených Terzannem (Terzanno et al., 2001).

Poruchy dýchání ve spánku

Diagnostiku SDB umožňuje snímání proudu vzduchu před nosem a ústy pomocí termistorů a sledování dýchacích pohybů hrudníku a břicha pomocí roztažitelných pásů se senzory. Ke stanovení nejmírnější formy SDB, syndromu zvýšeného odporu v horních cestách dýchacích (UARS, upper airway resistance syndrome), se doporučuje měření nitrohruďního tlaku jícnovou manometrií. Protože měřicí sonda je zavedena do jícnu nosem, je toto vyšetření spojeno s určitým nepohodlím a možným narušením spánku pacienta. Alternativou je registrace nitronosných tlaků, které se měří v nosních průchodech kanylami. Tato metoda je citlivá a informuje nepřímě také o nitrohruďním tlaku jako míře respiračního úsilí, proto je

doporučena pro diagnostiku UARS jako metoda srovnatelná s jícnovou manometrií (Šonka et al., 2007).

Porucha dýchání se hodnotí podle počtu apnoe za hodinu (AI, apnoe index), apnoe a hypopnoe za hodinu (AHI, apnoe/hypopnoe index) a počtu desaturací za hodinu spánku (ODI, oxygen desaturation index) (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2, 2005).

Periodické pohyby končetinami ve spánku

K posouzení PLMS slouží povrchové EMG ze svalů bérce. Standardně se stanovuje počet PLMS za hodinu spánku (PLMI, periodic limb movement index), přesnější formou hodnocení je počet probouzecích reakcí související s PLMS za hodinu spánku (PLMAI, periodic limb movement arousal index) (ICSD-2, 2005).

1.2.4. Test mnohočetné latence usnutí

Denní spavost se objektivně hodnotí pomocí testu mnohočetné latence usnutí (MSLT, multiple sleep latency test). Před vyšetřením pacient zaznamenává 2 týdny údaje o spánku do spánkového deníku. MSLT následuje po noční PSG, která slouží k posouzení délky a kvality spánku. Při MSLT se registrují jen základní polysomnografické parametry (2 svody EEG, EOG a EMG svalů brady). MSLT se začíná vyšetřovat 1,5-3 hodiny po ranním probuzení. Provádí se pět měření ve dvouhodinových intervalech za standardních podmínek. Pacient je uložen v tmavé místnosti a instruován, aby ležel se zavřenýma očima a nebránil se spánku. Sleduje se doba mezi začátkem měření a začátkem první epochy skórované jako spánek. Pokud pacient neusne, latence se počítá 20 minut a měření se skončí. Pokud pacient usne, měření pokračuje ještě 15 minut od momentu usnutí. Vypočítává se průměrná latence usnutí ze všech testů, která je u zdravých dospělých delší než 10 minut (Carscadon et al., 1986). Sleduje se také výskyt REM spánku během usnutí, což může být důležité pro diagnostiku narkolepsie. V dětském věku se test používá u školních dětí, jeho spolehlivost u dětí pod 8 let věku nebyla ověřena. Průměrná latence usnutí se u starších dětí pohybuje mezi 16-23 minutami (Fallone et al., 2002). Někteří autoři považují za abnormní u prepubertálních dětí již kratší průměrnou latenci usnutí než 15 minut (Gozal et al., 2001a).

1.3. Poruchy spánku u dětí s ADHD - přehled současných poznatků

1.3.1. Kvalita a délka spánku

Ačkoliv až polovina dotazníkových studií prokázala delší latenci usnutí, častější noční probouzení, změny trvání spánku a problematické ranní probuzení, nebyly překvapivě tyto údaje polysomnograficky potvrzeny (Cohen-Zion et al., 2004, van der Heijden et al., 2005a, Sadeh et al., 2006, Cortese et al., 2006, 2009). Předpokládá se, že tyto stížnosti uváděné rodiči jsou podmíněny spíše chováním dítěte a nesprávným spánkovým režimem (Corkum et al., 1998). Mohou se na nich podílet přidružené emoční poruchy a poruchy chování (zejména anxieta a porucha opozičního vzdoru) (Corkum et al., 1999, Mick et al., 2000, Cortese et al., 2006). I při absenci komorbidní psychiatrické poruchy mají rodiče dětí s ADHD tendenci potíže se spánkem nadhodnocovat, protože chování dětí před usnutím a během usínání vnímají jako problematické (Owens et al., 2009). Podle této studie lépe objektivním výsledkům odpovídaly údaje od dětí než od rodičů.

Narozdíl od polysomnografických nálezů přineslo aktigrafické vyšetření částečné potvrzení o poruchách spánku uváděných rodiči. Některé aktigrafické studie našly u dětí s ADHD nestabilní rytmus spánku a bdění s velkou variabilitou času usnutí, délky usínání a trvání spánku (Gruber et al., 2000, 2004, Crabtree et al., 2003a, Hvolby et al., 2008). Variabilita spánkového rytmu může být také jedním z důvodů rodiči uváděných stížností na poruchu usínání (Hvolby et al., 2008). Tyto nálezy vedly ke spekulacím o poruše cirkadiánní rytmicity u dětí s ADHD a následné chronické spánkové deprivaci (Gruber et al., 2009, Miano et al., 2006). V současné době však není zcela jasné, zda jsou tyto odchylky spánkového rytmu podmíněné převážně organicky anebo zevními faktory - interakcí dítěte a rodiče v domácím prostředí a nevhodnými spánkovými návyky (Owens et al., 2009). Podle některých autorů mají děti s ADHD problém s rozeznáním a zpracováním podnětů ze zevního prostředí, které jsou důležité pro ustanovení pravidelného rytmu spánku a bdění (Crabtree et al., 2003a). Nestabilita cirkadiánní rytmicity mohla být v některých studiích ovlivněna psychiatrickými komorbiditami (Gruber et al., 2000, Crabtree et al., 2003a), ale podobné nálezy byly zjištěny i v aktigrafických studiích, které komorbidní psychiatrická onemocnění vylučovaly (Hvolby et al., 2008).

Rozdílné nálezy polysomnografického a aktigrafického vyšetření jsou zdůvodňovány tím, že spánek se může během jedné noci v prostředí spánkové laboratoře přechodně upravovat anebo že se během jedné noci ve spánkové laboratoři nemusí porucha spánku manifestovat (Cooper et al., 2004).

Hodnocením makrostruktury spánku u dětí s ADHD se zabývala celá řada studií a jejich výsledky se často výrazně liší. Několik autorů souhlasně popsalo změny REM spánku, jeho redukci a prodlouženou latenci (Ramos Platon et al., 1990, Lecendreux et al., 2000, O'Brien et al., 2003a,b,c, Gruber et al., 2009). Tento nálezn hodnotili jako specifickou odchylku, jejímž podkladem je porucha dopaminergní transmise u ADHD. Zároveň redukci REM spánku považovali za projev chronické spánkové deprivace u dětí s ADHD (Gruber et al., 2009). Podle O'Brien et al., 2003a,b,c dokonce pokles REM spánku odpovídal tíži příznaků ADHD. Na základě přehledových a metaanalytických studií však lze shrnout, že v současné době nebyla jednoznačně potvrzena změna struktury, trvání nebo časování spánku specifická pro ADHD (Cohen-Zion et al., 2004, van der Heijden et al., 2005a, Sadeh et al., 2006, Cortese et al., 2006, 2009).

Vyšetřování mikrostruktury spánku se zabývalo převážně hodnocením probouzecích reakcí ze spánku a ve většině studií nepřineslo odchylky proti kontrolní skupině (O'Brien et al., 2003a,b,c, Huang et al., 2004, Golan et al., 2004). Pouze Silvestri et al., 2009 zjistili u dětí s ADHD větší počet probouzecích reakcí. Jediná studie, která se dosud zabývala hodnocením mikrostruktury spánku pomocí CAP, našla změny stability NREM spánku. Tento nálezn autoři považují za projev odchýlného řízení probouzecích mechanismů a přiklání se k teorii o primární poruše bdělosti jako podkladu ADHD (Miano et al., 2006).

1.3.2. Zvýšená ospalost, nedostatečná úroveň bdělosti (hypoarousal)

Zvýšená denní spavost byla prokázána dotazníkovými studiemi (Cortese et al., 2006, 2009) a objektivně ve dvou studiích pomocí MSLT (Lecendreux et al., 2000, Golan et al., 2004). Výsledky je nutno interpretovat opatrně, zejména u dětí s ADHD, protože vyšetření probíhá v prostředí, kde jsou deprivovány od přirozených podnětů (Cortese et al., 2009). V první studii (Lecendreux et al., 2000) nebyly hodnoceny během PSG primární poruchy spánku, které mohou ovlivnit denní spavost. Golan et al., 2004 sice prokázali zvýšenou denní ospalost u dětí s ADHD, které neměly primární poruchu spánku, avšak nevyklučovali psychiatrické komorbidity. Lecendreux et al., 2000 zjistili dokonce korelaci mezi výsledky jednotlivých indexů psychiatrických škál a výsledky MSLT. Zkrácená latence usnutí byla patrná zejména u hyperaktivního/impulzivního typu a děti s nepozorným typem usínaly během MSLT častěji. Počet a latenci usnutí během MSLT autoři považovali za stabilní fyziologické ukazatele, které by se daly využít pro klasifikaci jednotlivých podtypů ADHD.

Teorii o snížené úrovni bdělosti podporují také autoři výše uvedených studií, které našly redukcii REM spánku (Gruber et al., 2009) nebo změněnou stabilitu NREM spánku (Miano et al., 2006).

Pro tuto hypotézu může svědčit také efekt léčby modafinilem, který se používá k léčbě hypersomnie a který potencuje účinek noradrenalinu na navození spánku ve ventrolaterálním preoptickém jádře hypothalamu (Gallopín et al., 2004).

Také nálezy na EEG (zmnožení theta vln zejména ve frontálních oblastech, redukce alfa a beta aktivity) u dětí s ADHD by mohly odpovídat snížené úrovni bdělosti (Barry et al., 2003).

1.3.3. Výskyt parasomnií, bruxismu a rytmických pohybů ve spánku

Dotazníkové studie zjistily častější výskyt noční enurézy, nočních můr, skřípání zuby a somnambulismu u dětí s ADHD. Polysomnografické nálezy potvrdily tyto údaje především u noční enurézy (Cohen-Zion et al., 2004, van der Heijden et al., 2005a). Většina objektivních studií se však o výskytu parasomnií ve svých závěrech nezmiňuje a soustřeďuje se především na hodnocení spánkové struktury, SDB a PLMS.

V nedávné studii Silvestri et al., 2009 byl u dětí s ADHD výskyt parasomnie s poruchou probuzení z NREM spánku (náměsíčnosti, nočních děsů nebo probuzení se zmateností) poměrně vysoký (52%). Tento nález autoři přičítali zvýšenému množství probouzecích reakcí a následné nestabilitě delta spánku, která je známým podkladem této parasomnie (Guilleminault et al., 2005). Cohen-Zion et al., 2004 se domnívají, že společným jmenovatelem výskytu ADHD a parasomnie by mohla být zvýšená úzkostnost anebo vyšší práh probuzení. Jednoznačné potvrzení pro spojení mezi ADHD a parasomniemi zatím chybí (Walters et al., 2008) stejně jako vysvětlení pro jejich společný výskyt.

Ve studii Silvestri et al., 2009 byl také patrný zvýšený výskyt bruxismu u dětí s ADHD (32%) a poruchy spánku s rytmickými pohyby (22%) (RMD, rhythmic movement disorder). Asociaci mezi RMD a ADHD jsme našli také v naší práci (Stepanova et al., 2005).

1.3.4. Primární poruchy spánku napodobující ADHD:

Poruchy dýchání ve spánku

SDB vede k narušení spánku opakovanými probuzeními a k intermitentní chronické hypoxii během spánku (O'Brien et al., 2004b). Fragmentace spánku a poruchy krevních plynů znemožňují regeneraci tkání a mohou navozovat funkční nebo strukturální poškození nervových buněk. Chronická hypoxie v experimentálních studiích na zvířecích modelech narušuje u vyvíjejícího se mozku především vyžívání prefrontální oblasti (Gozal et al., 2001b, Beebe et al., 2002). Není jisté, zda změny CNS vznikající v tomto kritickém věkovém období jsou po léčbě zcela reverzibilní (Gozal et al., 2001c). Dysfunkce prefrontálního kortexu se projevuje poruchou exekutivních funkcí a poruchami chování, které mohou napodobovat příznaky ADHD (Gozal et al., 2001c, O'Brien et al., 2003c).

Tyto klinické příznaky u dětí se SDB byly dokumentovány řadou prací. SDB je spojeno s téměř 3x vyšším výskytem kognitivních a behaviorálních poruch jako je hyperaktivita, porucha pozornosti a ospalost (Schechter et al., 2002). Gozal et al., 1998 našli u dětí se špatným školním prospěchem 6x vyšší výskyt SDB oproti ostatní dětské populaci. Dalším projevem mohou být změny emocí a nálady (deprese, nízká frustrační tolerance, labilita nálad, podrážděnost, anxiety). Po léčbě je patrné zlepšení kognitivních funkcí i chování (Ali et al., 1996, Gozal et al., 1998). Denní příznaky jsou někdy v popředí klinického obrazu a mohou vést k mylné diagnóze ADHD. Bez cílených dotazů na průběh nočního spánku může údaj o poruše dýchání u školních dětí, jejichž spánek není již tak rodiči sledován, uniknout.

Mezi SDB patří obstrukční spánková apnoe (OSA), UARS a habituální chrápání. Nejtěžší poruchou je opakované přerušování dýchání (apnoe) nebo snížení proudu vdechovaného vzduchu na 50% a méně (hypopnoe) v důsledku úplné nebo částečné obstrukce horních cest dýchacích (HCD) během spánku. Pro stanovení diagnózy SDB u dětí je nutná noční PSG (American Academy of Pediatrics, 2002). Apnoe se hodnotí podle délky jejich trvání (≥ 2 respirační cykly). Hypopnoe jsou významné, pokud jsou spojeny s poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem o více než 3% proti výchozí hodnotě anebo s probouzecí reakcí (ICSD-2, 2005). O závažnosti apnoe informuje hodnota AI a AHI. U zdravých dětí jsou obstrukční apnoe ojedinělé, za statisticky významný je považován $AI > 1$, podle přísnějších kritérií $AHI > 1$ (Marcus et al., 1992, American Thoracic Society, 1999). Není však zatím zcela jasné, jaká hodnota AI a AHI je významná z hlediska klinických příznaků a zdravotního rizika. Někteří autoři proto doporučují mírnější normu pro diagnostiku OSA-AHI > 5 (Tang et

al., 2002, Sangal et al., 2005). Diagnostická kritéria nejsou v dětském věku tedy zatím jednotná. Podle současných doporučení má být léčeno každé dítě s $AI > 5$ a $AHI > 10$ (American Academy of Pediatrics, 2002).

Mírnější formu SDB představuje UARS. Projevuje se probouzecími reakcemi a fragmentací spánku bez výraznější hypoxémie a hyperkapnie. Pravděpodobně je u dětí častější než OSA a je poddiagnostikován, neboť k vyšetření je potřeba měření nitrohruďního tlaku esofageální sondou nebo měření nitronosních tlaků.

Za nejmírnější formu SDB je některými autory považováno i prosté (habituální) chrápání. Podle některých studií je také spojeno se snížením intelektové výkonnosti, zhoršenou pozorností, hyperaktivitou, sociálními problémy, anxiózními nebo depresivními příznaky (Ali et al., 1993, Chervin et al., 1997, O'Brien et al., 2004d, Crabtree et al., 2004).

OSA se vyskytuje u 1-3% dětí, habituální chrápání asi u 8% dětí, nejvíce mezi 3.-8. rokem věku (ICSD-2, 2005). I když patofyziologické mechanismy nejsou zcela objasněny, pravděpodobně se na vzniku OSA u dětí podílí více faktorů, z nichž nejvýznamnějším je hypertrofie adenoidní vegetace a tonsil. Zvětšení mandlí vyvolává obstrukci pouze při odchylkách struktury a funkce HCD. Tyto změny jsou zřejmě zčásti podmíněny geneticky. Většina dětí s OSA měla statisticky významně menší objem HCD a prodloužené měkké patro podle nálezů na magnetické rezonanci ve srovnání s kontrolami (Arens et al., 2001). U dětí s OSA je také patrná zvýšená tendence HCD ke kolapsu během spánku způsobená pravděpodobně lehkými abnormitami inervace.

Noční příznaky OSA zahrnují chrápání přerušované zástavami dechu, neklidný spánek, častější probouzení, lapání po dechu, zatahování hrudníku, zvýšené noční pocení, obtížné ranní probouzení, častější výskyt enurézy a parasomnií s poruchou probuzení z NREM spánku (Příhodová, 2007).

Léčbou první volby je ve většině případů adenotomie a tonsilektomie, která vede u 70-90% dětí k úpravě dýchání i ke zlepšení chování a kognitivních funkcí (American Academy of Pediatrics, 2002). Léčba kontinuálním pozitivním přetlakem v dýchacích cestách se používá v případech, kdy není chirurgický výkon indikován nebo OSA po výkonu přetrvává, nejčastěji při jiném základním onemocnění.

1.2.5. Primární poruchy spánku napodobující ADHD:

Syndrom neklidných nohou (RLS, restless legs syndrome) a porucha spánku s periodickými pohyby končetinami (PLMD, periodic limb movement disorder)

RLS a PLMD jsou zařazeny podle Mezinárodní klasifikace poruch spánku do kategorie abnormní pohyby související se spánkem (ICSD-2, 2005). Narušují usínání a noční spánek a mají za následek chronickou spánkovou deprivaci. Jejimi projevy je v dětském věku hyperaktivita, nepozornost, impulzivita. Narušení nočního spánku u dětí s RLS/PLMD popsala řada autorů (Pichietti et al., 1998, 1999a,b, Chervin et al., 1997, 2002a, Corkum et al., 1998, 2001).

Syndrom neklidných nohou

RLS je onemocnění charakterizované senzitivními a motorickými příznaky. Projevuje se nucením k pohybu dolními končetinami spojeným většinou s velmi nepříjemnými vjemy. Pohyb postiženou končetinou přináší částečnou nebo úplnou úlevu. Potíže se vyskytují nebo zhoršují při delším klidu během dne. Typické je pak zhoršení večer nebo v noci, kdy brání usnutí nebo vedou k opakovaným probuzením (Allen et al., 2003). RLS je pravděpodobně nejčastější organickou příčinou nespavosti. Výskyt u dospělé populace je 7-11% (Šonka et al., 2007). Klinicky významné příznaky se objevují u 0,5% dětské populace a u 1% dospívajících (Pichietti et al., 2008). Výskyt RLS je často rodinný, 50-60% nemocných s RLS má nejméně jednoho příbuzného prvního řádu postiženého touto chorobou. Segregační analýzy u velkého počtu nemocných naznačují autozomální způsob přenosu. Dědičné formy RLS začínají dříve (do 30 let věku) (Šonka et al., 2007). Podobně jako u dospělých, byl i u dětí s RLS zaznamenán častý výskyt PLMS, a to u 63%-74% dětí (Kotagal et al., 2004, Pichietti et al., 2009).

U dospělých je diagnóza založena na klinických příznacích. Diagnostická kritéria pro děti ve věku 2-12 let jsou odlišná od dospělosti. Zahrnují výše uvedené klinické příznaky a schopnost dítěte popsat vlastními slovy stav, který odpovídá nepříjemným pocitům v končetinách. Pokud dítě má příznaky RLS, ale nepopisuje pocity svými slovy, musí splňovat alespoň dvě z dalších tří kritérií (má poruchu spánku vzhledem k věku, biologický rodič nebo sourozenec má jistý RLS, na PSG byly prokázány PLMS ≥ 5 za hodinu) (ICSD-2, 2005). Je pravděpodobné, že RLS je v dětském věku výrazně poddiagnostikován (40% dospělých udává začátek potíží před 20. rokem věku) (Wagner et al., 2004). Částečným důvodem je omezená schopnost dětí popsat potíže.

Výrazný motorický neklid během dne spojený s RLS může napodobovat příznaky ADHD (Pichietti et al., 1998). Hodnocením příznaků hyperaktivity a nepozornosti u dětí s RLS se zabývalo několik studií. Vyšší skóre hyperaktivity a nepozornosti u dětí s RLS našli Chervin et al., 2002a. Podle Kotagal et al., 2004 mělo 25% dětí s RLS příznaky nepozornosti. Významný rozdíl výskytu ADHD u RLS (26%) oproti kontrolní skupině (5%) prokázali u dospělých Wagner et al., 2004. Nacházeli však korelaci mezi RLS a příznaky ADHD začínajícími až v dospělosti. V této studii byly také u pacientů s ADHD příznaky RLS výraznější. Autoři předpokládají, že RLS může způsobovat pozdní vznik ADHD nebo zhoršovat jeho projevy. Obě onemocnění se zřejmě mohou ovlivňovat - zhoršuje příznaky RLS a naopak (Cortese et al., 2005).

Periodické pohyby končetinami ve spánku

PLMS jsou krátké (0,5-10 sekund) flekční, rytmicky se opakující pohyby nejčastěji jedné dolní končetiny. Objevují se v intervalu 5-90 sekund (obvykle 20-40 sekund) a v sérii nejméně 4 pohybů (ICSD-2, 2005).

PLMS se mohou objevovat jako izolovaný příznak nejasného významu. Pokud jsou spojené s narušením spánku opakovanými probouzecími reakcemi a s denními příznaky spánkové deprivace, jedná se poruchu spánku - PLMD.

PLMS se vyskytují ve spojení s jinými chorobami, nejčastěji s RLS, ale také s narkolepsií nebo SDB. Mohou být vyvolány užíváním medikace (nejčastěji antidepresivy) (Šonka et al., 2007). PLMS bez klinických příznaků jsou v současné době hodnoceny kontroverzně. Někteří autoři je považují za nevýznamný fenomén (Mahowald et al., 2007). Jiní se domnívají, že PLMS vzhledem k probouzecím reakcím, které mohou být pouze na autonomní úrovni, mají zdravotní důsledky a je tedy třeba je léčit (Hogl et al., 2007). Vztah probouzecích reakcí a PLMS není zcela jasný. Karadeniz et al., 2000 prokázali, že probouzecí reakce ve 49% procentech předcházely PLMS a ve 31% se objevovaly současně. Je tedy možné, že PLMS jsou projevem, nikoliv příčinou narušeného spánku (Hornyak et al., 2006).

PLMS se vyskytují u 4-11% zdravých lidí a jejich výskyt stoupá s věkem (nad 65 let až 44%). Předpokládá se, že PLMS jsou ukazatelem funkce dopaminergního systému a jejich zvýšení během života může znamenat zhoršení dopaminergního přenosu (Hornyak et al., 2006).

Výskyt PLMS se v dětské populaci pohybuje mezi 12-16% (Crabtree et al., 2003b, O'Brien et al., 2007). Údaje o výskytu PLMD nejsou přesně známy, jediný údaj z dotazníkové studie je výskyt u 4% dospělých a 3% adolescentů (Ohayon et al., 2002).

Klinické příznaky PLMD jsou u dětí ve většině případů velmi nespecifické. Rodiče udávají poruchu usínání, přerušovaný spánek a denní únavu (Martin et al., 2008, Martinez et al., 2004). Podle Chervina et al., 2001 měly prediktivní hodnotu pro výskyt PLMD údaje o růstových bolestech, neklidu nohou, insomnií a ranních bolestech hlavy, v další studii tento vztah však nepotvrdil (Chervin et al., 2006). Martinez et al., 2004 našli pouze významnou spojitost mezi údajem o bolesti nohou po ránu a výskytem PLMS (Martinez et al., 2004). Výskytu PLMS během noci si spontánně všimlo jen 19% rodičů, po instruktáži 30% (Pichietti et al., 1999b). Z chudých klinických příznaků vyplývá význam noční PSG pro diagnostiku PLMS/PLMD. Registrace EMG svalů bérce je proto během PSG doporučována u všech dětí (Martin et al., 2008). Za patologický je u dětí považován PLMI >5 (ICSD-2, 2005). Protože z klinického hlediska jsou významné především PLMS spojené s probouzecími reakcemi, doporučuje se hodnotit také počet probouzecích reakcí spojených s PLMS za hodinu spánku (PLMAI) (Hornyak et al., 2006).

Praděpodobnou etiologií RLS a PLMS je porucha přenosu dopaminu v bazálních gangliích spojená s deficitem železa (Trenkwalder et al., 2005). Nemocní s idiopatickým RLS mají nižší plasmatický a likvorový ferritin a vysoký likvorový transferin, což jsou ukazatele nedostatku nitrobuněčného železa. MRI prokázala snížené zásoby železa v bazálních gangliích, zejména v substantia nigra. Železo je kofaktorem enzymu tyrosinhydroxylázy, který je důležitý pro tvorbu dopaminu z tyrosinu (Šonka et al., 2007). Na zvířecích modelech železo ovlivňovalo také denzitu a senzitivitu D1a D2 receptorů (Erickson et al., 2001). Cirkadiánní distribuce příznaků RLS je pravděpodobně ovlivněna kolísáním hladiny železa v séru, zejména jejím nočním poklesem (Cortese et al., 2005).

Terapie RLS a PLMD spočívá v úpravě režimu, substituci železa, podávání agonistů dopaminu, levodopy či clonazepamu.

Studie, které hodnotí výskyt ADHD u PLMS nebo PLMD, uvádějí velmi rozdílné výsledky. Pichietti et al., 1999a popsali výskyt ADHD u 91% pacientů s PLMD, nižší procento uvádějí Crabtree et al., 2003b (44%) či Bokkala et al., 2008 (13%). Někteří autoři se domnívají, že příznaky ADHD u PLMD souvisejí s redukcí REM spánku (Picchietti et al., 1998, Crabtree et al., 2003b).

1.2.6. Poruchy dýchání ve spánku u dětí s ADHD

Na vzájemný vztah SDB a ADHD upozornily zejména dotazníkové studie Chervina et al., 1997, 2002b. Habituaální chrápání se vyskytovalo u ADHD 3x častěji než v běžné populaci. Autoři předpokládali, že 15-25% dětí s ADHD může mít SDB a že léčba by mohla zlepšit příznaky až u 25% dětí s ADHD a snížit potřebu stimulancí. V 4-leté prospektivní studii bylo SDB spojeno s významně vyšším rizikem rozvoje nebo zhoršení hyperaktivního chování, zejména u dětí do 8 let věku. Neléčená porucha dýchání ve spánku tak výrazně přispívala k rozvoji hyperaktivity (Chervin et al., 2005a).

Většina polysomnografických studií však zvýšený výskyt SDB u dětí s ADHD nenašla (Cohen-Zion et al., 2004, van der Heijden., 2005a, Sadeh et al., 2006). Podle závěrů metaanalytické studie je u dětí s ADHD signifikantně vyšší AHI (Cortese et al., 2009, 2006) oproti kontrolám, avšak klinický význam tohoto nálezu je nejasný. Autoři polysomnografické studie, která našla vyšší výskyt SDB u ADHD (50 % u dětí s ADHD vs 22% u kontrol), soudili, že příčinou této diskrepance jsou nejednotná a příliš benevolentní kritéria pro hodnocení SDB (Golan et al., 2004). Výrazný výskyt SDB prokázala ještě studie Huanga et al., 2004 (57% u ADHD vs 4% u kontrol). Stejní autoři povrdili u dětí s ADHD a SDB zlepšení příznaků nepozornosti a hyperaktivity po léčbě adenotonsilektomií ve srovnání s ostatními skupinami, které byly léčeny methylfenidátem nebo byly bez léčby (Huang et al., 2007). Protože tyto studie hodnotily SDB jako AHI >1 nebo 2, potvrzují předpoklad, že ADHD je spojeno spíše s výskytem mírných forem SDB (Chervin et al., 2005b, Walters et al., 2008). Podle Chervina et al., 2001a se SDB podílí na hyperaktivitě jen v kombinaci s PLMS. O'Brien et al., 2003a,b,c opakovaně našli výskyt SDB u dětí s výraznou hyperaktivitou stejný jako u kontrol, ale vyšší u dětí s mírnými příznaky hyperaktivity.

Kauzální vztah mezi SDB a ADHD zatím nebyl potvrzen a v současné době spíše převládá názor, že příznaky hyperaktivity a nepozornosti u SDB mají jiný charakter než u ADHD a že se tedy jedná o dvě rozdílné nosologické jednotky (Mick et al., 2000, O'Brien et al., 2003a,b,c, Gruber et al., 2004, Sangal et al., 2005). SDB je spojeno převážně s příznaky mírné hyperaktivity, které napodobují ADHD (O'Brien et al., 2003a,b,c, Chervin et al., 2005b).

1.2.7. Syndrom neklidných nohou a porucha spánku s periodickými pohyby končetinami u dětí s ADHD

Častější výskyt RLS a PLMS/PLMD u dětí s ADHD je patrný na základě dotazníkových a některých polysomnografických studií (Cohen-Zion et al., 2004, Sadeh et al., 2006, Cortese et al., 2006, 2009). Na významnou souvislost ADHD a PLMS upozornili jako první Picchietti et al., kteří prokázali PLMD u 26% až 64 % dětí s ADHD ve srovnání s kontrolními skupinami (5% a 0%) (Picchietti et al., 1998, 1999a). Další nálezy nebyly již tak výrazné (10-36%) (Crabtree et al., 2003b, Golan et al., 2004, Huang et al., 2004) a řada studií zvýšený výskyt PLMS/PLMD u dětí s ADHD nepotvrdila vůbec (O'Brien et al. 2003a,b,c, Cooper et al., 2004, Kirov et al., 2004, Sangal et al., 2005, Gruber et al., 2009).

Výsledky některých prací mohou být ovlivněny nedostatečným testováním na psychiatrické komorbidity, které zhoršují výskyt PLMS (zejména anxieta a deprese) nebo výběrem pacientů ze spánkových center (Picchietti et al., 1998, 1999a). Přesto je podle závěrů metaanalytických studií (Sadeh et al., 2006) právě vyšší výskyt PLMS/PLMD u dětí s ADHD v současné době jediným signifikantním rozdílem proti ostatní dětské populaci.

O'Brien et al., 2003a zjistili vyšší výskyt PLMS u dětí s ADHD odeslaných na vyšetření spánku (32%) oproti ostatním dětem s ADHD (15%), u nichž byl výskyt PLMS srovnatelný kontrolami (18%). U dětí s ADHD odeslaných na vyšetření spánku byl však významně vyšší PLMAI oproti oběma ostatním skupinám. Význam probouzecích reakcí ve vztahu mezi PLMS a ADHD zdůraznili také Crabtree et al., 2003b, kteří našli u dětí s ADHD a PLMD vyšší PLMAI než jenom u dětí s PLMD. Předpokládali také význam redukce REM spánku u dětí s PLMD na příznacích ADHD.

Výskyt RLS u ADHD pohybuje od 11% do 44% (Harnish et al., 2001, Konofal et al., 2003). Spekuluje se o jejich společné genetické podmíněnosti (rodiče dětí s ADHD a RLS mají velmi často také příznaky RLS) (Picchietti et al., 1999b, Konofal et al., 2003) a etiologii spočívající v dopaminergním deficitu či deficitu železa, který je zjišťován také u ADHD i RLS (Chervin et al., 2002a, Konofal et al., 2003, 2004, Cortese et al., 2005). Někteří autoři udávají významné zlepšení příznaků ADHD při dlouhodobé léčbě RLS a PLMD agonisty dopaminu a železem (Walters et al., 2000, Konofal et al., 2005). Vzájemný vztah mezi ADHD, RLS a PLMD není v současné době jasný. Zůstává otázkou, zda jde o komorbidní poruchy nebo o onemocnění, která mají společnou etiopatogenezi a mohou se svými příznaky vzájemně napodobovat (Walters et al., 2008).

2. Vlastní práce

2.1. Úvod a cíle

Především na základě dotazníkových studií se předpokládá, že ADHD je spojena s častějším výskytem poruch spánku (nespavost, změny cirkadiánní rytmicity, parasomnie, SDB, PLMS). Projevy hyperaktivity jsou podle některých teorií považovány za známku nedostatečné úrovně bdělosti (hypoarousalu). Vzhledem k výrazné asociaci mezi ADHD a poruchami spánku se předpokládá, že může existovat porucha spánku specifická pro ADHD podložená stejnými strukturálními nebo funkčními změnami.

Podle některých polysomnografických studií je patrný zvýšený SDB a PLMS u dětí s ADHD. Protože samy tyto poruchy spánku mohou zároveň způsobovat příznaky napodobující ADHD, je vzájemný příčinný vztah zatím nejasný.

Výsledky hodnocení makrostruktury spánku a spánkových poruch jsou v dosud provedených objektivních polysomnografických studiích výrazně nesourodé. Tyto odlišnosti mohou být ovlivněny výběrem skupiny vyšetřovaných dětí (různá diagnostická kritéria pro ADHD, nedostatečné vyloučení komorbidních poruch, které mohou ovlivňovat spánek - především poruch chování a nálady, současná medikace psychostimulancií nebo jinými léky, velký věkový rozptyl), nezařazením adaptační noci při polysomnografickém vyšetření anebo chyběním kontrolního souboru

Studie hodnotící mikrostrukturu spánku jsou zatím ojedinělé a s malým počtem pacientů.

Práce byla cílená na nejasnosti vzájemného vztahu mezi spánkem a ADHD, které lze shrnout do několika okruhů.

1. Významné procento dětí s ADHD má poruchu spánku, která se podílí na příznacích ADHD.
2. ADHD je podmíněno poruchou bdělosti (hypoarousalem) a je spojeno s abnormitami spánku a bdění.
3. Strukturální a funkční odchylky podmiňující ADHD jsou současně podkladem poruchy spánku, která je specifická pro ADHD a má svůj odraz ve velmi častých subjektivních stížnostech na kvalitu a kvantitu spánku.
4. Poruchy spánku jsou ovlivněny domácím prostředím (chováním dítěte, nesprávným spánkovým režimem), psychiatrickými komorbiditami nebo medikací.

5. Poruchy spánku jsou dalším komorbidním onemocněním u ADHD a nehrají podstatnou roli v patogenezi.

Cíle práce

Cílem práce bylo zjistit

1. Zda je výskyt poruch spánku u dětí s ADHD vyšší ve srovnání s ostatní dětskou populací.
2. Zda existuje specifická změna makrostruktury nebo mikrostruktury spánku u ADHD.
3. Zda je u dětí s ADHD patrná porucha denní bdělosti (zvýšená denní ospalost).
4. Jaké jsou nejčastější poruchy spánku u dětí s ADHD odeslaných k polysomnografickému vyšetření.

K hodnocení těchto cílů bylo použito jak prospektivní, tak retrospektivní studie.

Prospektivní studie:

1. Objektívni zhodnocení makrostruktury spánku, úrovně denní bdělosti a výskytu poruch spánku u dětí s ADHD bez komorbidních psychiatrických onemocnění pomocí noční polysomnografie (2 noci) následované testem mnohočetné latence usnutí. Srovnání objektívni výsledků se subjektivním hodnocením spánku prostřednictvím dotazníku.

Posouzení vztahu mezi úrovní denní bdělosti a poruchami spánku.

Porovnání výsledků s kontrolní skupinou odpovídající věkem a pohlavím.

2. Posouzení mikrostruktury spánku u dětí s ADHD bez současné poruchy spánku pomocí hodnocení cyklických alternujících vzorců.

Porovnání výsledků s kontrolní skupinou odpovídající věkem a pohlavím.

Retrospektivní studie:

Retrospektivní zhodnocení souboru dětí s ADHD odeslaných na vyšetření pro poruchu spánku. Hodnocení se týkalo důvodů vyšetření, subjektivních stížností, polysomnografických nálezů (jedna noční PSG) a závěrečné diagnózy.

Metodika

Prospektivní studie probíhala v letech 2005-2009 v rámci dětského oddělení a spánkové laboratoře Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN ve spolupráci s doc. MUDr. Pacltem, CSc. z Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN. Pacienti s ADHD byli na vyšetření odesílání

dětskými neurology nebo dětskými lékaři. Všichni rodiče pacientů s ADHD podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena etickou komisí 1. LF UK a VFN.

Do prospektivní studie byly zavzaty děti s ADHD, které nebyly dosud farmakologicky léčeny pro ADHD. Všechny děti s ADHD měly provedené neurologické, psychiatrické a psychologické vyšetření. Podrobným psychiatrickým vyšetřením byla potvrzena diagnóza ADHD a vyloučeny psychiatrické komorbidity. Kontrolní skupina dětí byla získána z řad přátel, spolupracovníků a z řad spolužáků dětí s ADHD. Děti neměly žádné chronické onemocnění a neužívaly v době vyšetření žádné léky. Kontrolní skupina byla testována na výskyt ADHD a poruchy chování. Rodiče dětí z obou skupin vyplnili spánkový dotazník. Obě skupiny absolvovaly dvě noci polysomnografického vyšetření. Po druhé noci následovalo vyšetření denní spavosti pomocí MSLT. Hodnoceny byly výsledky PSG z obou nocí, i když první noc byla chápána jako adaptační. Byla posouzena makrostruktura spánku, výskyt poruch spánku a denní ospalost. Z obou skupin byly vybrány děti s normálním nálezem na noční PSG a u nich pak byla hodnocena mikrostruktura spánku pomocí CAP.

Při vyšetřování pacientů a vyplňování spánkových dotazníků mi poskytoval pomoc MUDr. David Kemlink, PhD. U všech vyšetřovaných jsem sama hodnotila polysomnografické záznamy z obou nocí a MSLT. Rovněž jsem prováděla vyhodnocení mikrostruktury spánku pomocí CAP ve vybraných skupinách. Technickou pomoc při vyhodnocování CAP zajišťoval MUDr. David Kemlink, PhD. Na statistickém vyhodnocení údajů se podíleli Mgr. Jelena Skibová, MUDr. David Kemlink, PhD a PhDr. Radek Ptáček, PhD.

Do retrospektivního hodnocení ADHD a poruch spánku byli zařazeni pacienti, kteří byli vyšetřováni pro poruchu spánku na oddělení dětské neurologie a ve spánkové laboratoři Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v období posledních osmi let. Hodnocení bylo založeno na analýze anamnestických údajů a polysomnografických nálezů.

2.1. Prospektivní studie. Poruchy spánku a denní ospalost u dětí s ADHD: polysomnografická studie (2 noci) s testem mnohočetné latence usnutí

2.1.1. Úvod a cíle

Výrazná diskrepance mezi výsledky polysomnografických vyšetření u dětí s ADHD může být ovlivněna výskytem komorbidních psychiatrických onemocnění (zejména anxiety a deprese), užíváním medikace, nepřesnými diagnostickými kritérii pro ADHD anebo metodologickými

nedostatky jako je chybění adaptační noci a chybění kontrolního souboru (Cohen-Zion et al., 2004).

Cílem této studie bylo zhodnocení spánkové makrostruktury se zařazením adaptační noci, zjištění výskytu poruch spánku a denní ospalosti u dětí s ADHD bez psychiatrických komorbidit a dosud nikdy farmakologicky pro ADHD neléčených. Výsledky byly porovnány s kontrolní skupinou odpovídající věkem a pohlavím.

2.1.2 Soubor a metodika

Soubor

Do skupiny ADHD bylo zařazeno 31 dětí (26 chlapců, 5 dívek, průměrný věk $9,3 \pm 1,7$, věkové rozmezí 6-12 let, body mass index-BMI $18,1 \pm 2,5$). Pacienti byli odesláni dětskými lékaři nebo dětskými neurology k vyšetření na neurologickou nebo psychiatrickou kliniku 1. LF UK a VFN. Do studie byli zařazeni před zahájením farmakologické léčby ADHD. Vstupní kritéria zahrnovala 1) diagnózu ADHD stanovenou podle kritérií DSM-IV, 2) nepředcházela žádná farmakologická léčba ADHD, 3) pacienti neměli v anamnése žádné chronické onemocnění (včetně obezity), nebyli vyšetřováni nebo léčeni pro chronickou spánkovou poruchu, neurologické nebo jiné psychiatrické onemocnění (včetně mentální retardace a autizmu), 4) neužívali žádné jiné léky, 5) pacienti a jejich rodiče souhlasili s účastí ve studii a podepsali informovaný souhlas.

Všichni pacienti byli vyšetřeni dětským psychologem, psychiatrem a neurologem. Diagnóza ADHD byla stanovena na základě podrobného klinického vyšetření, které zahrnovalo strukturované psychiatrické testování a diagnostická kritéria DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Tato kritéria byla použita také pro klasifikaci subtypů ADHD. Převládá smíšený typ ADHD (27 pacientů), u 4 dětí byl převážně nepozorný typ. Pro posouzení tíže ADHD byla použita škála Connersové pro rodiče (skóre nejméně 2 SD od průměru a hodnoty ADHD indexu byly považovány za významné) (Conners, 1997). K vyloučení poruch chování a nálady byly použity následující dotazníky: Dotazník o chování dítěte (Child Behavior Checklist for Parents), Škála zjevné úzkosti pro děti (Children's Manifest Anxiety Scale) a Škála dětské deprese (Children's Depression Inventory). K hodnocení intelektu byl použit Wechslerův test (WISC-III). Všichni pacienti měli $IQ > 80$, hodnoty WISC-III se pohybovaly mezi $104,9 \pm 12,3$.

Údaje o spánkovém režimu, průběhu spánku a jeho poruchách byly získávány podrobnou anamnézou a vyplněním Dětského spánkového dotazníku (Pediatric Sleep Questionnaire) (Chervin et al., 2000). Zjištěné problémy se spánkem jsme nepovažovali za důvod k vyřazení ze studie.

Kontrolní skupinu tvořilo 26 zdravých dětí, odpovídajících věkem a pohlavím (22 chlapců a 4 dívky, věkové rozmezí 6-12 let, průměrný věk $9,2 \pm 1,5$, BMI $17,5 \pm 1,4$). Neměly žádné chronické onemocnění a neužívaly žádné léky. Diagnóza ADHD byla vyloučena na základě kritérií DSM-IV. Rodiče vyplnili škálu Connersové pro rodiče a Dotazník o chování dítěte. Intelekt nebyl vyšetřován, ale všechny děti v kontrolní skupině měly nejméně průměrné školní hodnocení. Údaje o spánkovém režimu, průběhu spánku a jeho poruchách byly získávány podrobnou anamnézou a vyplněním Dětského spánkového dotazníku. Výsledky psychiatrických testů jsou uvedeny v tabulce číslo 1.

Metodika

U obou skupin byla provedena ve spánkové laboratoři v průběhu dvou nocí videopolysomnografie. První noc byla považována za adaptační. Po druhé noční PSG následoval MSLT. Čas uléhání a probouzení odpovídal zvyklostem dítěte v domácím prostředí během všedních dní (probuzení mezi 6:30 a 7:00).

Polysomnografická vyšetření byla provedena na přístroji Schwarzzer se standardním zapojením: EEG (F4-C4, C4-P4, F3-C3, C3-P3, C4-A1, C3-A2), horizontální elektrookulografie, EMG svalů brady a obou svalů bérce, elektrokardiografie a současném videozáznamu při infračerveném světle. Monitorace dýchání zahrnovala sledování proudu vzduchu před nosem a ústy pomocí termistoru a registraci pohybů hrudníku a břicha pomocí pásů s piezosenzory. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla hodnocena transkutánní pulzní oxymetrií. Z technických důvodů nebyla použita žádná metoda umožňující sledování nitrohručního tlaku (jícnová manometrie nebo registrace nitronosního tlaku).

Vzhledem k udávané variabilitě spánkového rytmu u dětí s ADHD jsme hodnotili makrostrukturu spánku také během první (adaptační noci). Spánková stadia byla vizuálně skórována podle standardních kritérií (Rechtschaffen and Kales, 1968) po 30 sekundových epochách. Hodnotili jsme standardní parametry (celková doba spánku, efektivita spánku, latence usnutí, latence REM spánku, procentuální zastoupení jednotlivých stadií). Apnoe a hypopnoe byly skórovány podle obvyklých kritérií pro dětský věk a byl vypočítán AI a AHI (American Thoracic Society, 1996). Za abnormální jsme považovali $AHI > 1$ (Marcus et al.,

1992). Zvolili jsem toto kritérium pro hodnocení s ohledem na popisovanou souvislost mezi lehkými formami SDB a příznaky ADHD (O'Brien et al., 2003a,b,c, Chervin et al., 1997, 2005b, Walters et al., 2008).

PLMS byly skórovány podle standardních kritérií (ICSD-2, 2005). Kritérium pro trvání bylo 0,5-10 sekund (Zucconi et al., 2006). Za patologickou hodnotu jsme považovali PLMI > 5 (ICSD-2, 2005). Do hodnocení PLMS nebyly zavzaty pohyby spojené s respiračními událostmi. PLMS byly hodnoceny během obou nocí vzhledem k jejich možné variabilitě mezi jednotlivými nocemi. Ostatní poruchy spánku (SDB, parasomnie- poruchy probuzení z NREM spánku a bruxismus) byly hodnoceny jenom v průběhu druhé noci.

MSLT následoval během dne po druhé noční PSG u všech dětí s ADHD a 25 kontrol (1 dítě z kontrolní skupiny vyšetření nedokončilo). Pro hodnocení MSLT byla použita standardní metodika – latence usnutí byla měřena jako doba mezi začátkem měření a výskytem první epochy spánku kteréhokoliv stadia. Byla stanovena průměrná latence usnutí ve všech testech. MSLT probíhal v těchto časech: 10:00, 12:00, 2:00, 4:00 a 6:00, každý test trval 20 minut. Zvolili jsme dvacetiminutové trvání testu, protože tato délka byla použita ve většině studií hodnotících denní spavost u dětí (Fallone et al., 2002).

Statistická analýza

Pro kvantitativní veličiny byly vypočteny základní statistické charakteristiky tj. průměry a standardní odchylky. Pro kvalitativní veličiny bylo zastoupení jednotlivých kategorií vyjádřeno v procentech. K testování rozdílu středních hodnot sledovaných veličin mezi skupinou ADHD a kontrol jsme použili nepárový dvojstranný t-test. Pro srovnání relativních četností znaků mezi skupinami byl použit chi-kvadrátový test nebo Fisherův přesný test pro porovnání frekvencí v tabulkách. Výsledky MSLT byly hodnoceny pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) s opakováním a faktorem skupiny. Pro analýzu podskupin s nízkými počty subjektů byly použity adekvátní neparametrické testy pro analýzu malých podskupin (Mann-Whitneyův test).

Pro statistické zpracování byl použit Microsoft Excel, BMDP Statistical Software, MedCalc a STATISTICA 8.0. K porovnání výsledků polysomnografie a MSLT s výsledky psychiatrických škál (Škála Connersové pro rodiče, Dotazník o chování dítěte) byla použita Pearsonova korelační analýza. Data z psychiatrických škál byla před zpracováním konvertována do hodnot T-skóre.

Tabulka 1. Charakteristika souboru: výsledky psychiatrických škál

Psychiatrická škála	ADHD (n=31)	Kontroly (n=26)	P t-test
CPRS Global index total	76.9 ±13.1	46,7±5.3	p<0.001
ADHD index	86.5 ± 17	46.4±2	p<0.001
CBCL total	73.8 ±17.3	47.5±8.1	p<0.001

Hodnoty (T-skóre) jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka.

CPRS- Conners' Parent Rating Scale, Škála Connersové pro rodiče, CBCL- Child Behavior Checklist, Dotazník o chování dítěte

2.1.3. Výsledky

Noční polysomnografie

Základní parametry spánkové makrostruktury během první i druhé noci nevykazovaly žádné rozdíly mezi skupinami (Tabulka 2). Doba uléhání a usínání se mezi oběma skupinami rovněž nelišila.

Při porovnání polysomnografických hodnot mezi první a druhou nocí uvnitř každé skupiny byly patrné signifikantně odlišné trendy mezi skupinou ADHD a kontrolní v následujících parametrech: bdělost ($p=0,04$), efektivita spánku ($p=0,03$), latence usnutí ($p=0,03$) a PLMI ($p=0,015$). U dětí s ADHD byla během první noci významně zvýšená bdělost ($p=0,0002$), snížená efektivita spánku ($p=0,00016$) a prodloužená latence usnutí ($p=0,002$) v porovnání s druhou nocí. V kontrolní skupině žádné významné rozdíly mezi oběma nocemi pozorovány nebyly.

Výskyt poruch spánku (SDB, parasomnie- poruchy probuzení z NREM spánku) hodnocený během druhé noci rovněž nevykazoval žádný statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami (Tabulka 3). Hodnoty AI a AHI byly v obou skupinách podobné. Výskyt PLMS vykazoval variabilitu výskytu mezi oběma nocemi – první noc převládaly PLMS ve skupině ADHD: 29% vs 15%, druhou noc byl tento poměr opačný 16% vs 31%. Tento rozdíl však nedosahoval statistické významnosti, stejně jako hodnoty PLMI. Signifikantní rozdíl byl

patrný v trendu PLMI mezi oběma nocemi (pokles PLMI ve skupině ADHD a vzestup PLMI v kontrolní skupině během druhé noci).

19 dětí s ADHD a 15 dětí z kontrolní skupiny mělo normální polysomnografický záznam (bez výskytu SDB nebo PLMS). Současný výskyt SDB a PLMS byl ve skupině s ADHD u tří dětí, v kontrolní skupině u dvou dětí. Srovnání spánkové makrostruktury mezi podskupinami s normálním polysomnografickým nálezem, podskupinou se SDB a PLMS neprokazovalo také žádné významné rozdíly (Tabulka 4), i když statistické hodnocení podskupin bylo limitováno jejich malou velikostí.

Tabulka 2. Polysomnografické parametry ve skupině ADHD a control

Spánkové parametry	První noc		P t-test	Druhá noc		P t-test
	ADHD (n=31)	Kontroly (n=26)		ADHD (n=31)	Kontroly (n=26)	
* Latence usnutí (min)	23.2 ± 18.6	16.4 ± 13.9	p=0.512	13.0 ± 11.0	14.9 ± 10.6	p=0.512
Čas usnutí (hodiny:min)	21:56	22:09	N/A	21:55	21:40	N/A
Spánkové cykly (počet)	5.2 ± 0.9	5.2 ± 0.6	p=0.25	5.3 ± 0.6	5.5 ± 0.7	p=0.25
Latence REM (min)	119.8 ± 49.4	111.0 ± 43.1	p=0.98	102.3 ± 36.9	102.5 ± 42.6	p=0.98
Celková doba spánku (min)	505.5 ± 56.2	481.9 ± 37.4	p=0.61	520.5 ± 33.7	524.4 ± 29.5	p=0.61
* Efektivita spánku (%)	89.2 ± 6.4	91.2 ± 5.1	p=0.42	94.6 ± 3.5	93.8 ± 3.9	p=0.42
* Bdělost (%)	6.6 ± 5.7	4.3 ± 4.4	p=0.42	2.4 ± 1.8	2.9 ± 2.8	p=0.42
NREM 1 (%)	5.1 ± 4.7	3.1 ± 2.3	p=0.056	2.9 ± 3.0	1.7 ± 1.1	p=0.056
NREM 2 (%)	40.8 ± 8.9	43.5 ± 6.7	p=0.56	43.1 ± 4.8	43.8 ± 4.2	p=0.56
NREM 3,4 (%)	26.9 ± 9.1	26.3 ± 7.0	p=0.93	27.0 ± 4.0	27.1 ± 3.9	p=0.93
REM (%)	20.5 ± 4.6	21.6 ± 3.7	p=0.83	24.0 ± 3.8	23.8 ± 3.3	p=0.83
Epochy pohybu (%)	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.3	p=0.50	0.4 ± 0.7	0.3 ± 0.3	p=0.50
AHI	1.8 ± 3.2	1.3 ± 1.2	p=0.83	1.4 ± 3.1	1.0 ± 1.07	p=0.83
AI	1.1 ± 1.5	0.5 ± 0.8	p=0.88	0.6 ± 1.0	0.6 ± 0.7	p=0.88
PLMI	4.2 ± 4.3	2.8 ± 3.5	p=0.26	2.9 ± 4.6	4.8 ± 7.8	p=0.26

Údaje jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka

* Signifikantně významné trendy byly patrné mezi první a druhou nocí ve skupině dětí s ADHD v těchto parametrech: bdělost (p=0,04), efektivita spánku (p=0,03), latence usnutí (p=0,03) a PLMI (p=0,015)

Tabulka 3. Výskyt poruch spánku

Poruchy spánku	ADHD (n=31)	Kontroly (n=26)	P Fisherův test
Porucha dýchání ve spánku (AHI>1)	10 (32.2)	5 (19,2)	p=0.37
Periodické pohyby končetinami ve spánku (PLMI > 5) 1.noc	9 (29.0)	4 (15.3)	p=0.34
Periodické pohyby končetinami ve spánku (PLMI > 5) 2.noc	5 (16.1)	8 (30.7)	p=0.22
Parasomnie	8 (25.8)	3 (11.5)	p=0.20
Bruxismus	2 (6.4)	2 (7.6)	p=1.00

Údaje jsou uvedeny jako počet a procenta

Tabulka 4. Polysomnografické parametry v jednotlivých podskupinách

Spánkové parametry	Normální polysomnografie		SDB		PLMS	
	ADHD (n=19)	Kontroly (n=15)	ADHD (n=10)	Kontroly (n=5)	ADHD (n=5)	Kontroly (n=8)
Latence usnutí (min)	15.7±13.0	10.4±8.4	10.4±6.5	16.9±9.1	7.4±6.5	22.6±10.3
Latence REM (min)	97.7±37.3	104.4±47.5	108.7±32.9	88.5±38.1	108.6±40.9	109.7±40.1
Celková doba spánku (min)	522.7±33.7	525.6±34.8	525.0±27.3	510.8±19.3	498.4±38.8	529.0±24.5
Efektivita spánku (%)	94.1±4.0	95.3±2.5	95.8±2.6	90.7±6.3	94.4±2.9	91.6±4.6
Bdělost (%)	2.4±1.9	2.9±2.1	2.3±2.0	4.4±4.7	3.8±2.4	3.4±4.4
NREM 1 (%)	2.5±2.3	1.5±0.9	2.8±3.1	2.7±1.2	5.8±5.3	2.1±1.3
NREM 2 (%)	43.4±4.2	44.3±4.2	43.1±5.6	42.2±2.3	41.0±7.4	43.7±5.6
NREM 3/4 (%)	26.3±4.4	27.3±3.4	28.4±3.0	26.6±4.0	26.7±3.5	26.5±2.9
REM (%)	25.0±3.5	23.5±2.5	22.9±3.9	23.7±4.0	22.4±3.7	24.0±5.2
Epocha pohybu (%)	0.4±0.5	0.5±0.3	0.6±1.1	0.3±0.3	0.2±0.2	0.0±0.3

Údaje jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka

Výsledky MSLT

Hodnoty průměrné latence usnutí se významně nelišily při srovnání mezi celou skupinou ADHD a kontrol (Tabulka 5) ani při srovnání mezi jednotlivými podskupinami (Tabulka 6), i když statistické hodnocení podskupin bylo limitováno jejich malou velikostí. Stejně tak se nelišil počet dětí, které během jednotlivých testů usnuly (Tabulka 5). REM spánek byl zaneprázděn jen v jednom testu v obou skupinách.

Ve skupině ADHD byla však patrná významná variabilita mezi jednotlivými testy. Latence usnutí vykazovala statisticky významné rozdíly mezi některými testy: mezi testem 1 a 2, 1 a 4, 1 a 5 ($p < 0,01$). Hraniční rozdíly byly mezi testem 3 a 4, 3 a 5 ($p=0,061$) (Obrázek 1).

Podobné změny byly patrné také ve skupině dětí s ADHD a normální PSG: signifikantní rozdíl mezi testy 1 a 2, 1 a 4 ($p < 0,01$), mezi testy 1 a 5, 3 a 5 ($p < 0,05$), hraniční rozdíly mezi testy 3 a 4 ($p < 0,07$) (Obrázek 2). Latence usnutí během MSLT u dětí s ADHD tedy vykazovala statisticky významné rozdíly v čase. Tyto rozdíly nebyly v kontrolní skupině zaznamenány.

Tabulka 5. Výsledky MSLT ve skupině ADHD a kontrol

MSLT	Latence usnutí* (minuty)			Počet (procento) dětí, které usnuly		
	ADHD (n=31)	Kontroly (n=25)	P t-test	ADHD (n=31)	Kontroly (n=25)	P Fisherův test
Průměrná latence usnutí	16.1 ± 3.4	17.1 ± 2.4	p=0.23	-----	-----	-----
1.test	13.2 ± 6.6	16.0 ± 5.3	p=0.087	20 (64.5)	11 (42.3)	p=0.18
2.test	16.9 ± 5.1	17.4 ± 4.3	p=0.69	11 (35.4)	8 (30.7)	p=1.00
3.test	15.3 ± 5.8	17.2 ± 4.5	p=0.18	14 (45.1)	8 (30.7)	p=0.41
4.test	17.3 ± 4.5	17.9 ± 3.5	p=0.58	10 (32.2)	8 (30.7)	p=1.00
5.test	17.9 ± 4.8	17.1 ± 2.4	p=0.44	6 (20.0)	8 (30.7)	p=0.36

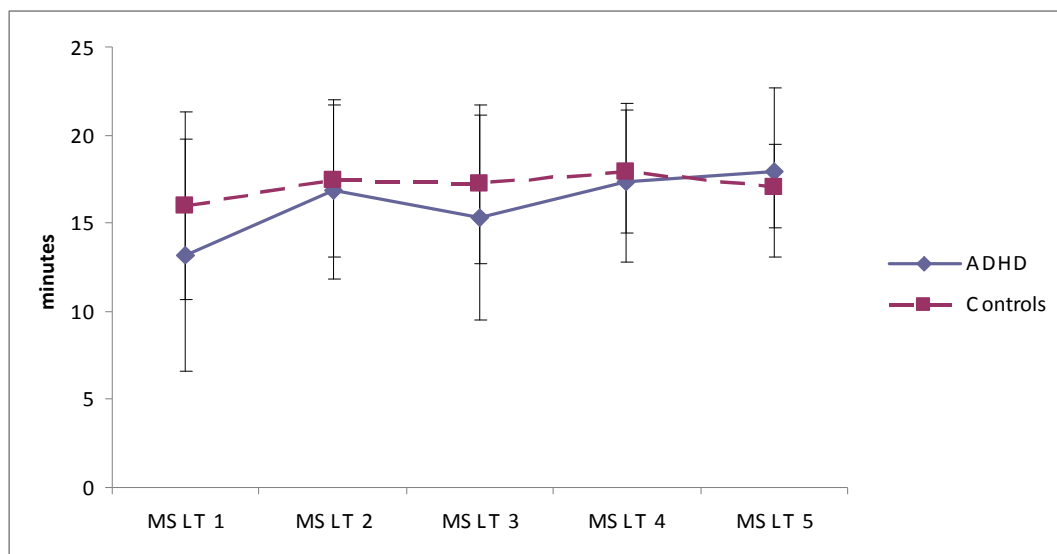
*Údaje jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka

Tabulka 6. Výsledky MSLT v podskupinách

Latence usnutí	Normalní PSG		SDB		PLMS	
	ADHD (n=19)	Kontroly (n=15)	ADHD (n=10)	Kontroly (n=5)	ADHD (n=5)	Kontroly (n=8)
Průměrná latence	15.8±4.1	17.3±2.6	16.9±2.0	16.4±2.4	16.6±2.6	17.7±2.1
1.test	12.6±7.3	16.1±4.8	15.5±5.1	12.5±7.9	14.0±5.5	19.3±1.7
2.test	16.4±5.7	16.9±4.9	17.7±4.5	19.7±0.7	17.2±2.7	17.5±3.8
3.test	14.8±5.9	17.7±4.3	16.9±4.9	17.5±3.5	13.9±8.4	16.7±5.6
4.test	17.3±5.2	18.1±3.9	17.8±3.7	14.5±5.3	18.3±2.3	16.7±4.6
5.test	18.1±4.7	17.8±3.7	16.9±5.9	18.0±4.5	16.6±2.6	18.5±2.7

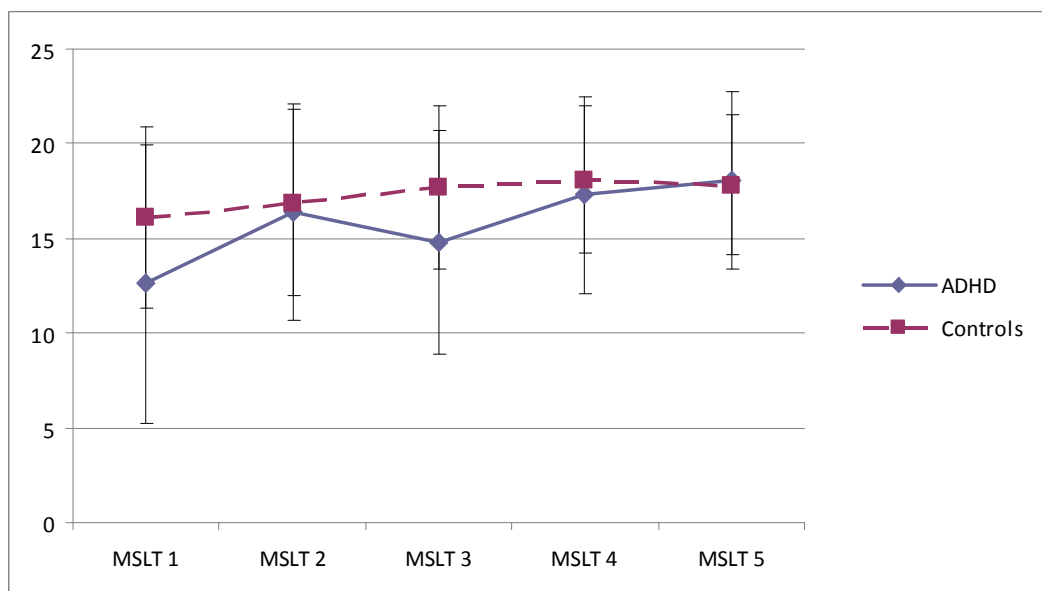
Údaje jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka

Obrázek 1. Výsledky MSLT – srovnání ADHD a kontrolní skupiny



Ve skupině dětí s ADHD byly signifikantní změny v latenci usnutí mezi testem 1 a 2, 1 a 4, 1 s 5 ($p < 0,01$), hraniční změny byly mezi testy 3 a 4, 3 a 5 ($p=0,061$)

Obrázek 2. Výsledky MSLT – srovnání ADHD a kontrolní skupiny s normálním polysomnografickým nálezem



Ve skupině dětí s ADHD byly signifikantní změny v latenci usnutí mezi testem 1 a 2, 1 a 4 ($p < 0,01$), mezi testem 1 a 5, 3 a 5 ($p < 0,05$) a hraniční změny mezi testy 3 a 4 ($p < 0,07$).

Porovnání mezi hodnotami PSG, MSLT a skóry psychiatrických dotazníků

Korelační analýza neprokázala žádný statisticky významný vztah mezi latencemi usnutí během MSLT a skóry psychiatrických dotazníků (Škála Connersové pro rodiče, Dotazník o chování dítěte), ani mezi parametry spánkové makrostruktury a skóry psychiatrických dotazníků.

Subjektivní hodnocení spánku

Subjektivní údaje o spánku a jeho poruchách (získané na základě podrobné anamnézy a Dětského spánkového dotazníku) ukázaly u dětí s ADHD významně vyšší výskyt neklidného spánku ($p=0,001$), nespavosti s usínáním trvajícím 1-1,5 hodiny ($p=0,047$) a kopání nohama ve spánku ($p=0,013$) oproti kontrolní skupině (Tabulka 7). Tyto subjektivní údaje neodpovídaly nálezům na noční PSG. Ačkoliv u deseti dětí s ADHD se vyskytoval údaj o obtížném a prodlouženém usínání, žádné z nich nemělo latenci usnutí delší než 30 minut, což vylučuje diagnózu insomnie. Jenom dvě z pěti dětí, u nichž se vyskytoval údaj o kopání nohama během spánku mělo PLMI >5 .

Tabulka 7. Problémy se spánkem udávané rodiči

Stížnost	ADHD (n=31)	Kontroly (n=26)	P Fisherův test
Neklidný spánek	15	2	$p=0.001$
Insomnie (porucha usínání)	10	2	$p=0.047$
Obtížné ranní probouzení	9	3	$p=0.19$
Noční probouzení	1	1	$p=1.00$
Odpor k ulehnutí	2	0	$p=0.49$
Parasomnie (somnambulismus, noční děsy)	6	3	$p=0.49$
Bruxismus	3	2	$p=1.00$
Ronchopatie	11	7	$p=0.58$
Spánková apnoe	1	0	$p=1.00$
Kopání nohama	7	0	$p=0.013$
Mluvení ze spánku	7	4	$p=0.74$
Noční můry	2	3	$p=0.65$
Sucho v ústech poránu	2	0	$p=0.49$
Neklid před spaním, pohyby nohama	2	0	$p=0.49$
Růstové bolesti nohou	0	1	$p=1.00$

Údaje jsou uvedeny jako počet

2.1.4. Diskuze

Cílem studie bylo objektivní zhodnocení makrostruktury spánku v průběhu dvou po sobě následujících nocí, výskytu poruch spánku a stanovení denní spavosti u dětí s ADHD bez psychiatrických nebo jiných komorbidit a bez předchozí farmakologické léčby.

Ačkoliv subjektivní údaje o spánku a jeho poruchách obsahovaly u dětí s ADHD signifikantně více stížností na neklidný spánek, poruchu usínání a kopání nohama během spánku, polysomnografické vyšetření tyto údaje nepotvrdilo. Skutečnost, že subjektivní údaje o kvalitě a délce spánku a o jeho poruchách u dětí s ADHD neodpovídají objektivně zjištěným údajům, byla již opakovaně pozorována jinými autory (Corkum et al., 1998, Owens et al., 2000, O'Brien et al., 2003a,b,c).

K posouzení efektu první (adaptační) noci na spánkovou architekturu a k posouzení variability spánku jsme zhodnotili výsledky z obou nocí. Během obou nocí nebyly patrné žádné významné rozdíly v základních spánkových parametrech mezi oběma skupinami, ani po rozdělení na jednotlivé skupiny podle výskytu poruch spánku (SDB a PLMS). U dětí s ADHD jsme nezaznamenali žádné změny v době uléhání nebo usínání, které by mohly svědčit pro zpožděnou fázi spánku. Ve skupině dětí s ADHD se projevil efekt první noci v podobě signifikantního zvýšení bdělosti, snížení efektivity spánku a prodloužení latence usnutí ve srovnání s druhou nocí, nebyly však zaznamenány žádné změny v zastoupení REM spánku nebo v jeho latenci. Nepotvrzujeme tedy hypotézu, že redukce REM spánku zjištěná v některých studiích u dětí s ADHD (Ramos Platon et al., 1990, O'Brien et al., 2003a,b,c, Gruber et al., 2009) je způsobená efektem první noci na spánkovou architekturu. Je možné, že odchylky REM spánku mohly být ovlivněny zařazením dětí s psychiatrickými komorbiditami (O'Brien et al., 2003a,b), které jsme v naší studii vylučovali.

Výrazná variabilita spánkového režimu a spánkového rytmu v průběhu času byla u dětí s ADHD zaznamenána dotazníkovými studiemi a posléze potvrzena aktigrafickými vyšetřeními (Gruber et al., 2000, Corkum et al., 2001, Crabtree et al., 2003a, Hvolby et al., 2008). Tyto nálezy vedly ke spekulacím o poruše cirkadiánní rytmicity u dětí s ADHD (Gruber et al., 2009). V současné době je však nejasné, zda tato variabilita spánkového rytmu a chronická spánková deprivace je podmíněná organicky nebo je spíše ovlivněná zevními faktory - chováním dítěte a rodiče v domácím prostředí. Naše hodnocení je omezeno na rozdíl od aktigrafických záznamů na dvě noci, mezi nimi jsme však nenašli významné odchylky v spánkovém rytmu. Proto předpokládáme spíše výrazný vliv zevních faktorů, které se v prostředí spánkové laboratoře neuplatní. Nestabilita rytmu spánku a bdění mohla být v

některých studiích také ovlivněna psychiatrickými komorbiditami (Gruber et al., 2000, Crabtree et al., 2003a), ale podobné nálezy byly zjištěny i v aktigrafické studii, která komorbidní psychiatrická onemocnění vylučovala (Hvolby et al., 2008).

Výsledky naší práce tedy podporují tvrzení, že ADHD není spojeno se specifickými změnami spánkové makrostruktury, celkové doby spánku nebo časováním spánku. Nejasný zůstává v současné době vztah mezi ADHD a poruchami spánku, zejména SDB a PLMS/PLMD.

Tyto poruchy spánku vedou k jeho fragmentaci opakovanými probouzeními, což má za následek podobné poruchy kognitivních funkcí a chování jako v případě ADHD (van der Heijden et al., 2005a). Někteří autoři spekulují o možném společném etiopatogenetickém podkladu ADHD a PLMS/PLMD spočívajícím v dopaminergní dysfunkci (Picchietti et al., 1998, 1999a,b, Golan et al., 2004, Walters et al., 2008). V naší studii jsme nevyřadili děti, u kterých na podkladě anamnézy a spánkového dotazníku vzniklo podezření na poruchu spánku. Proto se domníváme, že i když vyšetřované skupiny nejsou početně velké, může zjištěný výskyt SDB a PLMS odpovídat skutečnému výskytu těchto poruch spánku u dětí s ADHD bez dalších komorbidit a v ostatní dětské populaci.

Výskyt SDB definovaný jako $AHI > 1$ nevykazoval mezi skupinami žádný signifikantní rozdíl, stejně jako hodnoty AI a AHI. Ačkoliv vztah mezi SDB a ADHD byl zjištěn dotazníkovými (Chervin et al., 1997, 2002b, 2005a) i některými objektivními studiemi (Golan et al., 2004, Huang et al., 2004), většina polysomnografických studií toto spojení nepotvrdila (O'Brien et al., 2003a,b,c, Cooper et al., 2004, Kirov et al., 2004, Sangal et al., 2005, Miano et al., 2006, Gruber et al., 2009). Podle některých autorů je patrný zejména výskyt lehkých forem SDB u dětí s ADHD (O'Brien et al., 2003a,b,c, Chervin et al., 2005b, Walters et al., 2008). Zvolili jsme proto přísnější kritérium pro hodnocení SDB u dětí ($AHI > 1$), ale rozdíly mezi skupinami jsme nenašli. Určitým omezením v hodnocení SDB byla skutečnost, že jsme z technických důvodů nemohli měřit nitrohruční tlak, a tudíž diagnostikovat UARS jako nejmírnější formu SDB.

Vztah mezi PLMS/PLMD a ADHD zachytili především Picchietti et al., 1998, 1999a,b, kteří našli významně zvýšený výskyt PLMD u dětí s ADHD. Tyto nálezy posléze potvrdili další autoři (Chervin et al., 2002a, Crabtree et al., 2003a, Golan et al., 2004, Huang et al., 2004). Podle závěrů metaanalytických studií je právě vyšší výskyt PLMS/PLMD u dětí s ADHD jediným signifikantním rozdílem proti ostatní dětské populaci (Sadeh et al., 2006). V naší práci jsme vyšší výskyt PLMS u dětí s ADHD ve srovnání s kontrolami nezaznamenali stejně

jako jiní autoři (O'Brien et al., 2003a,b,c, Kirov et al., 2004, Sangal et al., 2005, Gruber et al., 2009). I když jsme použili nově doporučená kritéria pro hodnocení trvání PLMS (0,5 až 10 sekund), výskyt PLMS v kontrolní skupině první noc přibližně odpovídal nejvyšším uváděným hodnotám v dětské populaci (12%-16,5%) (Crabtree et al., 2003b, O'Brien et al., 2007). Pozorovaná variabilita výskytu PLMS během obou nocí nedosahovala statistické významnosti. Zaznamenali jsme však významný rozdíl v trendu PLMI mezi oběma nocemi (snížení PLMI ve skupině ADHD a zvýšení PLMI u kontrol během druhé noci). Variabilita PLMS mezi jednotlivými nocemi byla již dříve popsána u dospělých, zejména u pacientů s RLS jako pravděpodobný příznak nestabilní centrální dopaminergní aktivity (Hornyak et al., 2006). Podobné nálezy byly zachyceny i v dětské populaci (Picchiatti et al., 2009). Nelze vyloučit, že zvýšený výskyt PLMS u dětí s ADHD ve většině výše uvedených studií mohl být ovlivněn také tímto faktem (hodnocením PLMS pouze během jedné noci).

Hypotéza o nedostatečné úrovni bdělosti (hypoarousalu) jako základním etiopatogenetickým podkladem ADHD byla formulována Weinbergem et al., 1993. Nadměrná motorická aktivita je považována za strategii sloužící k potlačení ospalosti a udržení bdělosti. Porucha bdělosti může být způsobena stejnými mechanismy jako hlavní příznaky ADHD tj. katecholaminovou (hlavně dopaminergní) dysfunkcí, funkčními a strukturálními odchylkami prefrontálního kortexu a jeho spojení s ostatními částmi mozku.

Zvýšená denní spavost byla potvrzena dvěma objektivními studiemi pomocí MSLT (Lecendreux et al., 2000, Golan et al., 2004). V naší práci jsme zvýšenou denní ospalost u dětí s ADHD neprokázali (ani při rozdělení na podskupiny podle výskytu SDB a PLMS). Trvání MSLT bylo stanoveno na 20 minut, stejně jako ve většině studií, které hodnotily denní spavost u dětí, včetně studie Lecendreux et al., 2000, kteří zjistili zvýšenou denní spavost u ADHD. Někteří autoři však upřednostňují u dětí použití 30 minutového testu vzhledem k delší latenci usnutí v tomto věku a zdůrazňují, že 20 minutový test nemusí zachytit jemné odchylky v denní spavosti (Palm et al., 1989, Golan et al., 2004). Palm et al., 1992 však rovněž nepotvrdili u ADHD zvýšenou denní spavost ani větší počet dětí, které během MSLT usnuly, i při použití 30 minutového testu. Dalším důvodem, proč se naše výsledky lišily, mohla být absence adaptační noci v obou studiích, které našly zkrácenou latenci usnutí u dětí s ADHD. Prokázali jsme významný efekt první noci pouze ve skupině dětí s ADHD a tato skutečnost může ovlivňovat hodnoty MSLT prováděného po jedné noci polysomnografického záznamu. Podobný efekt první noci zaznamenali Palm et al., 1992, kteří také nenašli rozdíly v latencích usnutí mezi skupinou ADHD a kontrol (i když skupiny byly malé a nebyly diagnostikovány

podle kritérií DSM). Na druhé straně nemůžeme vyloučit, že protokol naší studie zahrnující dvě noci PSG a následný MSLT mohl ovlivnit zkrácení latencí usnutí v obou skupinách (vliv prostředí spánkové laboratoře během dvou nocí, deprivace obvyklých podnětů).

Vliv na výsledky MSLT mohlo mít také složení skupiny s ADHD, protože Lecendreux et al., 2000 zjistili zkrácenou latenci usnutí zejména u dětí s hyperaktivním-impulzivním typem. V naší studii byla skupina ADHD relativně homogenní s prevalencí kombinovaného subtypu.

I když jsme neprokázali zvýšenou denní spavost u dětí s ADHD, byly v této skupině ve srovnání s kontrolami patrné signifikantní rozdíly mezi některými testy (1 a 2, 1 a 4, 1 a 5). Tento nálezn může svědčit pro významnou fluktuaci úrovně denní bdělosti u dětí s ADHD s jejím poklesem v testu 1 a 3 (v 10:00 a 14:00) a podporuje tak hypotézu o narušeném řízení bdělosti u dětí s ADHD.

2.1.5. Závěr

V naší studii jsme vyloučili ovlivnění spánku u ADHD psychiatrickými komorbiditami, léčbou psychostimulancií nebo jinými léky a efektem první noci. Neprokázali jsme ani rozdíly v základních polysomnografických parametrech, časování spánku ani ve výskytu poruch spánku. Na základě těchto výsledků se domníváme, že ačkoliv některé děti s ADHD trpí poruchou spánku jako dalším komorbidním onemocněním, obecně nehrají poruchy spánku (SDB a PLMS) podstatnou nebo příčinnou roli v tomto onemocnění. Variabilita výskytu PLMS by měla být v budoucnu zohledněna při hodnocení PLMS v dětské populaci. Ačkoliv jsme neprokázali zvýšenou denní spavost u dětí s ADHD, bylo v této skupině patrné významné kolísání denní bdělosti, což podporuje hypotézu o nedostatečné úrovni bdělosti (hypoarousalu) u ADHD.

2.2. Mikrostruktura spánku u dětí s ADHD hodnocená pomocí cyklických alternujících vzorců

2.2.1 Úvod a cíle

Podle většiny polysomnografických studií a podle závěru metaanalytických studií nebyly v současné době přesvědčivě prokázány žádné konsistentní změny časování spánku a spánkové makrostruktury specifické pro ADHD (Cohen-Zion et al., 2004, Sadeh et al., 2006, Cortese et al., 2006, 2009).

Je však známo, že hodnocení spánku jenom na základě jeho makrostruktury poskytuje nekompletní informaci pro posouzení jeho kvality a funkce. U některých poruch spánku (OSA, PLMS) je makrostruktura nezměněna, přesto je u pacientů patrná řada denních projevů, které jsou důsledkem přerušovaného spánku (Bonnet et al., 1989, 2003).

Mikrostrukturu odráží hodnocení probouzecích reakcí, jejichž počet signalizuje míru narušení spánku a koreluje s denními potížemi (Roehrs et al., 1989). Hodnocení mikrostruktury spánku má význam zejména u dětí, u nichž je práh probuzení vysoký a k probouzením a změnám makrostruktury tak dochází méně často než u dospělých (NcNamara et al., 1996, Scholle et al., 2001, O'Brien et al., 2004e). Komplexní hodnocení mikrostruktury umožňuje stanovení CAP (Terzanno et al., 2001), které se považují za citlivý ukazatel fragmentace spánku u dětí (Brunni et al., 2002, Ferri et al., 2005).

Cílem naší práce bylo zhodnocení mikrostruktury spánku pomocí CAP po zařazení adaptační noci u skupiny dětí s ADHD bez současné poruchy spánku, bez psychiatrických komorbidit a dosud neléčených pro ADHD.

2.2.2. Soubor a metodika

Soubor tvořilo 14 dětí s ADHD (12 chlapců a 2 dívky, věkové rozmezí 7-12 let, průměrný věk $9,6 \pm 1,6$), které se účastnily předchozí studie a které neměly během noční PSG zjištěnou žádnou poruchu spánku. 12 dětí mělo smíšený typ ADHD a 2 děti nepozorný typ.

Výsledky byly porovnány s kontrolní skupinou 12 dětí (8 chlapců, 4 dívky, věkové rozmezí 7-12 let, průměrný věk $9,0 \pm 1,6$) rovněž vybranou z předchozí studie, s normálním polysomnografickým nálezem.

Noční PSG probíhala způsobem popsaných v předchozí práci. Hodnocen byl záznam z druhé noci. Vyhodnotili jsme základní spánkové parametry (celkovou dobu spánku, latenci usnutí, latenci REM spánku, zastoupení jednotlivých spánkových stadií, AI, AHI, PLMI).

Každý spánkový záznam byl převeden edf formátu, konvertován a pak hodnocen pomocí softwaru Somnologica TM, Flaga-Medcare, Iceland, který umožňuje vizuální skórování podtypů A fáze. Textový soubor s výsledky byl pak hodnocen pomocí software HypnoLab vers.1.2.177, SWS-Soft, který automaticky generuje analýzu jednotlivých komponent CAP. CAP byly skórovány podle doporučených pravidel (Terzanno et al., 2001).

CAP je periodická EEG aktivita během NREM spánku charakterizovaná opakovanými spontánními sekvencemi transientů (fáze A), které se liší od základního rytmu spánkového stadia svou frekvencí a amplitudou (amplituda musí být o 1/3 vyšší než amplituda záznamu v předchozích 2 sekundách). Návrat k základní aktivitě se označuje jako fáze B. Každá fáze má trvání 2-60 sekund. Fáze A a B tvoří společně cyklus CAP. Jestliže jsou za sebou nejméně 2 cykly CAP, popisuje se sekvence CAP. Pokud v grafu nejsou známky CAP déle než 60 sekund, popisuje se tato část křivky jako non-CAP.

Fáze A je rozdělena do 3 podtypů, které odrážejí různou úroveň probouzečích mechanismů během NREM spánku (Obrázek 3, 4):

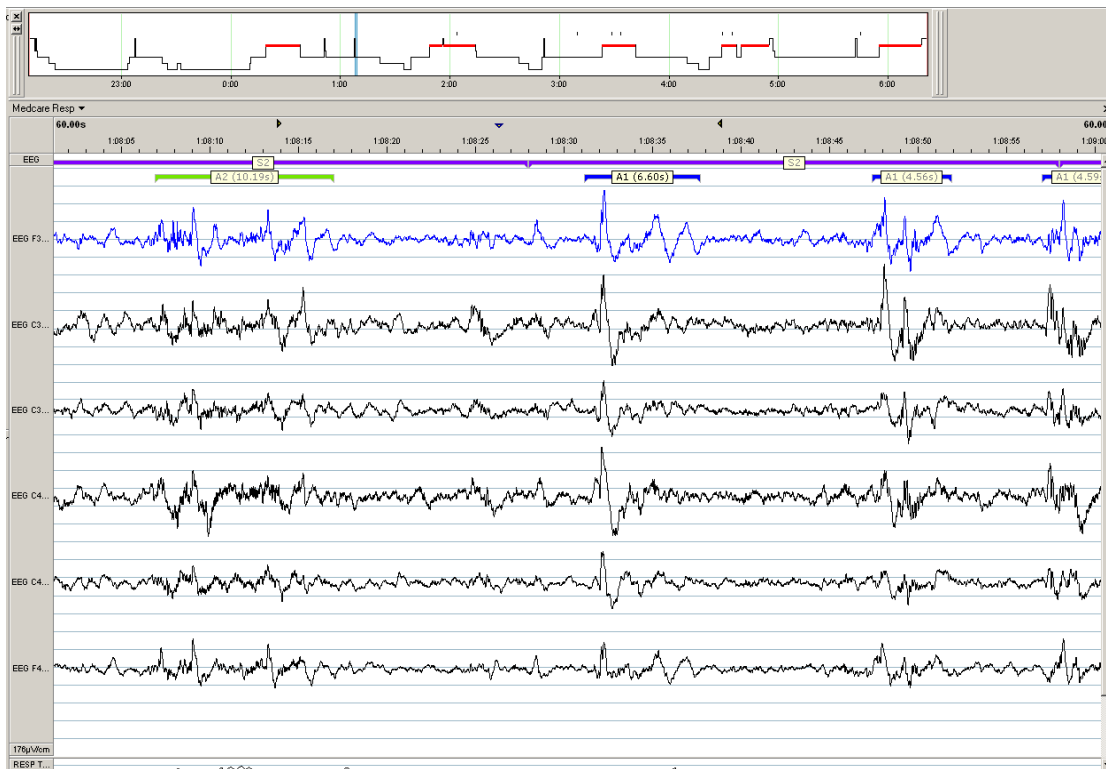
A1 - převážně synchronní EEG aktivita (vysokovoltážní alfa v NREM 1, vertexové vlny, sekvence K-komplexů, delta výboje, polyfázické výboje pomalých a rychlých vln), obsahuje méně než 20% nesynchronní aktivity.

A2- částečně desynchronizovaný vzorec (pomalá vysokovoltážní aktivita sledovaná rychlou nízkovoltážní aktivitou, K-komplex následovaný alfa nebo beta aktivitou, polyfázické výboje) spojený s aktivací autonomního systému (aktivace svalového tonu, srdeční a dechové frekvence), obsahuje 20-50% desynchronizované aktivity.

A3- desynchronizovaný vzorec s aktivací autonomního systému, více než 50% tvoří rychlý, nízkovoltážní rytmus, K- alfa komplexy, polyfázické výboje.

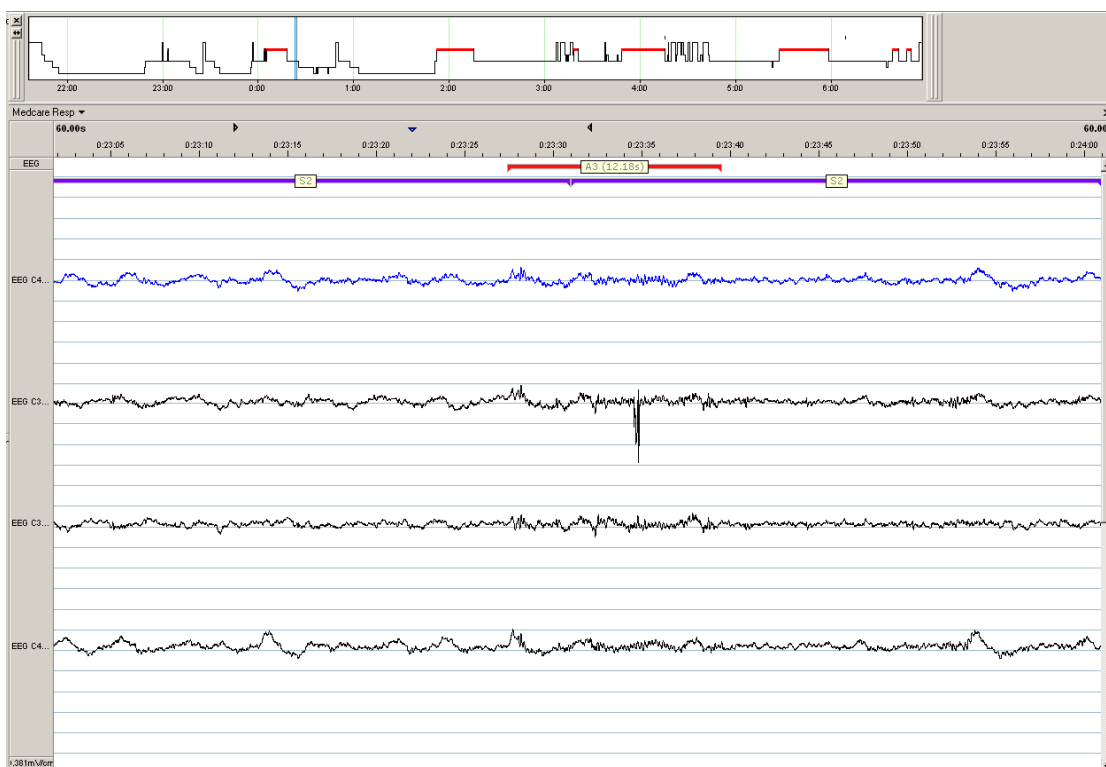
Byly stanoveny tyto parametry CAP: trvání CAP (součet všech CAP sekvencí), poměr CAP (procento NREM spánku tvořené CAP sekvencemi), počet a trvání CAP cyklů, počet a trvání CAP sekvencí, počet, trvání a procento fáze A (včetně podtypů), A1 index (počet podtypů A1 za hodinu NREM spánku), A2 index (počet podtypů A2 za hodinu NREM spánku), A3 index (počet podtypů A3 za hodinu NREM spánku), počet a trvání B fáze.

Obrázek 3. CAP – ukázky podtypů A1 a A2 (stránka 60 sekund)

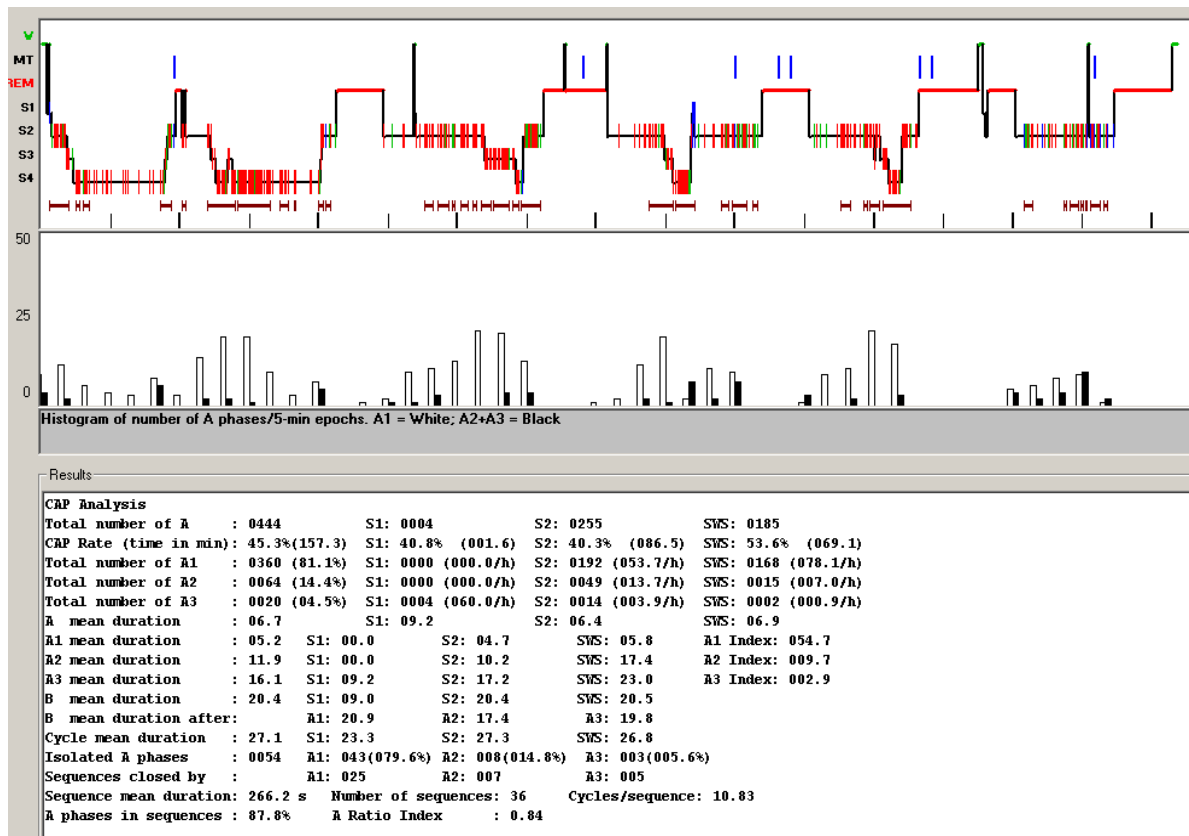


Zapojení na obou obrázcích je odshora F3-C3, C3-A2, C3-P3, C4-P4, C4-A1, F4-C4.

Obrázek 4. CAP – ukázka podtypu A3 (stránka 60 sekund)



Obrázek 5. Ukázka rozložení CAP ve spánkových stadiích (HypnoLab)



Statistické zpracování

Pro kvantitativní veličiny byly vypočteny základní statistické charakteristiky tj. průměry a standardní odchylky. Pro kvalitativní veličiny bylo zastoupení jednotlivých kategorií vyjádřeno v procentech. K testování rozdílu středních hodnot sledovaných veličin mezi skupinou ADHD a kontrol jsme použili nepárový dvojitý t-test. Pro srovnání relativních četností znaků mezi skupinami byl použit chi-kvadrátový test.

2.2.3. Výsledky

Porovnání spánkové makrostruktury (Tabulka 8) ani mikrostruktury (Tabulka 9) se mezi oběma skupinami nelišilo.

Tabulka 8. Polysomnografické parametry

Spánkové parametry	ADHD (n=14)	Kontroly (n=12)	P t-test
Latence usnutí (min)	13,9 ± 9,0	11,5 ± 6,3	Ns
Latence REM (min)	99,7 ± 37,6	92,9 ± 49,9	Ns
Celková doba spánku (min)	530,4 ± 27,1	520,3 ± 36,6	Ns
Efektivita spánku (%)	95,1 ± 2,7	91,2 ± 5,1	Ns
Bdělost (%)	2,3 ± 2,2	3,1 ± 2,3	Ns
NREM 1 (%)	2,2 ± 2,6	1,6 ± 1,1	Ns
NREM 2 (%)	44,8 ± 4,8	44,3 ± 5,3	Ns
NREM 3,4 (%)	24,5 ± 3,7	26,6 ± 3,4	Ns
REM (%)	25,6 ± 4,0	24,0 ± 3,3	Ns
Epocha pohybu (%)	0,5 ± 1,0	0,4 ± 0,3	Ns
AHI	0,7 ± 0,4	0,8 ± 0,7	Ns
AI	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,3	Ns
PLMI	1,1 ± 1,6	2,0 ± 4,0	Ns

Údaje jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka

Tabulka 9 Parametry CAP

Parametry CAP	Kontroly (n=12)	ADHD (n=14)	P t-test
Poměr CAP NREM (%)	33,8 ± 5,9	34,7 ± 6,7	Ns
NREM 1	12,2 ± 16,1	20,4 ± 21,4	Ns
NREM 2	25,4 ± 7,0	22,4 ± 8,4	Ns
NREM3/4	40,1 ± 10,4	47,3 ± 11,7	Ns
Trvání CAP (min)	131,1 ± 28,9	135,0 ± 29,4	Ns
Počet CAP cyklů	378, 6 ± 73,5	394 ± 61,5	Ns
A1 (%)	79,4 ± 3,6	78,2 ± 5,0	Ns
A2 (%)	14,6 ± 2,7	15,1 ± 5,0	Ns
A3 (%)	6,0 ± 2,1	6,7 ± 2,9	Ns
A1 index (počet/hod)	39,2 ± 9,1	40,0 ± 7,0	Ns
NREM 1	5,1 ± 4,2	8,2 ± 11,0	Ns
NREM 2	32,0 ± 9,2	28,0 ± 8,7	Ns
NREM 3/4	58,7 ± 15,3	68,1 ± 16,2	Ns
A2 index (počet/hod)	6,9 ± 1,8	7,5 ± 3,2	Ns
NREM 1	4,3 ± 6,5	4,7 ± 10,8	Ns
NREM 2	11,5 ± 2,5	11,8 ± 4,6	Ns
NREM 3/4	3,7 ± 2,0	4,9 ± 1,8	Ns
A3 index (počet/hod)	2,2 ± 1,0	2,9 ± 1,6	Ns
NREM 1	15,6 ± 16,4	24,3 ± 18,9	Ns
NREM 2	4,4 ± 1,2	5,0 ± 2,3	Ns
NREM3/4	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,7	Ns
A průměrné trvání (sec)	7,9 ± 1,9	6,9 ± 0,7	Ns
A1 průměrné trvání (sec)	5,8 ± 1,3	5,2 ± 0,6	Ns
NREM 1	1,6 ± 3,3	1,7 ± 2,6	Ns
NREM 2	5,6 ± 1,2	5,0 ± 0,7	Ns
NREM 3/4	6,3 ± 1,6	5,4 ± 0,8	Ns
A2 průměrné trvání (sec)	14,2 ± 5,1	11,7 ± 2,0	Ns
NREM 1	7,6 ± 12,1	3,5 ± 6,0	Ns
NREM 2	12,9 ± 3,9	10,3 ± 1,5	Ns
NREM 3/4	20,6 ± 10,0	18,1 ± 5,5	Ns
A3 průměrné trvání (sec)	20,8 ± 6,8	16,4 ± 2,9	Ns
NREM 1	9,7 ± 7,0	8,1 ± 5,4	Ns
NREM 2	20,5 ± 6,0	16,6 ± 2,9	Ns
NREM 3/4	23,2 ± 22,8	19,6 ± 14,2	Ns
B průměrné trvání (sec)	22,1 ± 4,1	22,1 ± 1,5	Ns
Průměrné trvání cyklu (sec)	29,8 ± 3,1	28,8 ± 1,7	Ns
Sekvence CAP (počet)	38,9 ± 7,2	40,2 ± 4,7	Ns
Průměrné trvání sekvence (sec)	206,8 ± 27,0	204,3 ± 35,1	Ns
Počet cyklů v sekvenci	8,0 ± 1,4	8,1 ± 1,2	Ns

Údaje jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka

2.3.4. Diskuse

Protože údaje rodičů o prodlouženém usínání, opakovaných nočních probouzeních, zkrácené nebo variabilní době spánku nebyly většinou polysomnografických studií potvrzeny, stejně jako nebyly nalezeny odchylky v makrostruktuře spánku (anebo byly výsledky jednotlivých studií výrazně heterogenní až protichůdné), zaměřují se současné snahy o nalezení poruchy spánku specifické pro ADHD na hodnocení mikrostruktury spánku.

Poměr CAP se považuje za fyziologický ukazatel stability spánku a vyjádření jeho kvality (Terzanno et al., 2000). Koreluje se subjektivním hodnocením kvality spánku – čím je vyšší, tím horší je kvalita spánku (Terzanno et al., 1990). Je zvýšený u různých poruch spánku (insomnie, PLMS, OSA) a fyziologicky stoupá s věkem. Normální hodnoty jsou u školních dětí 33 %, u starších lidí až 45% (Parrino et al., 1998). Během noci se poměr CAP zvyšuje s prohlubováním spánku. Nejvyšší hodnoty jsou v delta spánku, kdy přibývá zejména podtypu A1. Podtyp A1 se podílí na udržování hlubokého spánku, představuje nejmenší oscilaci úrovně probouzení. Je odrazem úspěšného pokusu mozku udržet NREM spánek navzdory potenciálním vnitřním a vnějším probouzecím podnětům, které aktivují retikulární formaci. Když tato snaha selže, objeví se podtyp A2 nebo A3, neboli dojde k probouzecí reakci. Flexibilita mikrostruktury spánku tak zajišťuje stabilní makrostrukturu (Terzanno et al., 2000).

Komplexním hodnocením mikrostruktury spánku pomocí CAP u dětí s ADHD se zabývala zatím pouze jediná práce, jejíž výsledky podporují hypotézu o narušeném řízení bdělosti a probouzecích mechanismů u dětí s ADHD. Miano et al., 2006 prokázali u 20 dětí s převážně smíšeným typem ADHD signifikantní redukcí poměru CAP. Nález se týkal výhradně podtypu A1, který byl snížený v povrchním spánku (NREM 1 a 2) a měl delší trvání. Děti s ADHD měli také menší počet CAP sekvencí a zkrácenou celkovou dobu spánku. Autoři spekulují o tom, že chronická částečná spánková deprivace u dětí s ADHD vede ke zvýšenému homeostatickému spánkovému tlaku a tedy ke snížení poměru CAP. Domnívají se, že snížení A1 v NREM 2 spánku je specifický nález pro ADHD. Srovnávají tyto nálezy s narkoleptickými pacienty a považují je za abnormitu probouzecích mechanismů.

V naší práci jsme u dětí s ADHD nenašli významné odchylky v žádném z parametrů CAP. Na úrovni mikrostruktury spánku se nám tedy nepodařilo potvrdit domněnku o chronické spánkové deprivaci u dětí s ADHD či o poruše probouzecích mechanismů. Příčina diskrepance našeho nálezu proti studii Miano et al., 2006 je nejasná. Interpretace sníženého výskytu podtypu A1 v povrchním spánku není zcela jednoznačná, protože již v delta spánku

bylo zastoupení A1 normální. Není zřejmé, proč změna stability spánku zahrnuje selektivně NREM 1/2 fázi, a nikoliv rovněž hluboký spánek, v němž fáze A1 převládá. Nedávná práce Silvestri et al, 2009 naopak přinesla nálezy o zvýšeném počtu probouzecích reakcích u dětí s ADHD, které v hodnocení CAP mají ekvivalent v podtypech A2 a A3.

Příčina odlišných výsledků naší práce může také spočívat ve variabilitě skórování CAP. Na rozdíl od skórování makrostruktury spánku, kde je shoda velmi pravděpodobná, se skórování parametrů mikrostruktury spánku (probouzecích reakcí) může mezi jednotlivými pracovišti lišit (Bonnet et al., 2007). O variabilních výsledcích CAP mezi jednotlivými pracovišti svědčí práce Brunniho et al., 2002 a Lopez et al., 2005, kteří vyšetřovali CAP u zdravé populace v podobném věkovém rozmezí a došli k výrazně rozdílným výsledkům. Brunni et al., 2002 našli ve věkové skupině 6-10 let poměr CAP 33%, kdežto Lopez et al., 2005 zjistili u dětí ve věku 8-12 let poměr CAP 65%. I když Ferri et al., 2005 prokázali mezi pracovišti shodu při skórování základních parametrů CAP, v detailní analýze (zastoupení jednotlivých subtypů ve spánkových stadiích a trvání) tato shoda byla již méně vyjádřená.

2.2.5. Závěr

U neléčených dětí s ADHD bez psychiatrických komorbidit a bez poruchy spánku jsme neprokázali žádné specifické změny spánkové mikrostruktury. Nálezy nepodporují teorii o chronické spánkové deprivaci u dětí s ADHD a o poruše řízení bdělosti a probouzecích mechanismů. Vzhledem k diskrepanci našeho nálezu se současnou jedinou studií, která se zabývala tímto hodnocením, jsou nutné další práce s větším počtem pacientů k ověření výsledků.

2.3. Retrospektivní studie

Retrospektivní hodnocení polysomnografických nálezů u dětí s ADHD vyšetřovaných pro poruchu spánku

2.3.1. Úvod a cíle

Někteří autoři se domnívají, že děti s ADHD odesílané do spánkového centra tvoří specifickou skupinu a jejich polysomnografické nálezy se liší od dětí s ADHD vyšetřovaných v prospektivních studiích (O'Brien et al, 2003a,b,c).

Cílem práce bylo retrospektivní hodnocení pacientů s ADHD vyšetřovaných polysomnograficky během posledních osmi let ve spánkové laboratoři pro poruchu spánku. Hodnotili jsme důvody vyšetření, spektrum subjektivních stížností na poruchy spánku, polysomnografické nálezy a konečné diagnózy v tomto souboru. Stanovili jsme také, jaký podíl tvořily děti s ADHD na jednotlivých diagnózách poruch spánku v tomto časovém období.

2.3.2. Soubor a metodika

Během osmi let jsme vyšetřili 80 dětí s ADHD (60 chlapců a 20 dívek, věkové rozmezí 3-18 let, průměrný věk $10 \pm 4,2$). Většina pacientů měla jednu noční PSG; pokud měl pacient dvě PSG, hodnotili jsme parametry z první noci. Všichni pacienti byli neurologicky vyšetřeni v rámci pobytu na našem oddělení. Psychologické nebo psychiatrické vyšetření ke stanovení diagnózy ADHD proběhlo před odesláním k PSG nebo během pobytu na oddělení. Stížnosti na poruchy spánku byly zjišťovány podrobným a cíleným pohovorem s rodiči a pacientem. Žádný z pacientů neměl mentální retardaci. 4 pacienti byli léčeni pro epilepsii (3 užívali valproát, 1 sultiam). 5 pacientů bylo léčeno methyfenidátem, který byl 3-5 dní před PSG vysazen. Z komorbidních psychiatrických poruch byla zaznamenána úzkostná porucha (4 pacienti) a deprese (2 pacienti). Psychologické nebo psychiatrické vyšetření u některých pacientů proběhlo s různým časovým odstupem od vyšetřování poruchy spánku, proto jsme nebyli schopni hodnotit aktuální výskyt komorbidních psychiatrických poruch.

Statistické hodnocení

Celá skupina pacientů s ADHD a podskupiny s jednotlivými diagnózami byly porovnávány pomocí nepárového studentova t-testu s dvoustranným rozdělením. U parametrů, které nespĺňovaly normalitu rozdělení či homogenitu rozptylů, tedy základní předpoklady t-testu (hodnoceno pomocí Kormogolova-Smirnovova testu normality a Levenova testu homogenity), byl použit Mann-Whitneyův neparametrický test.

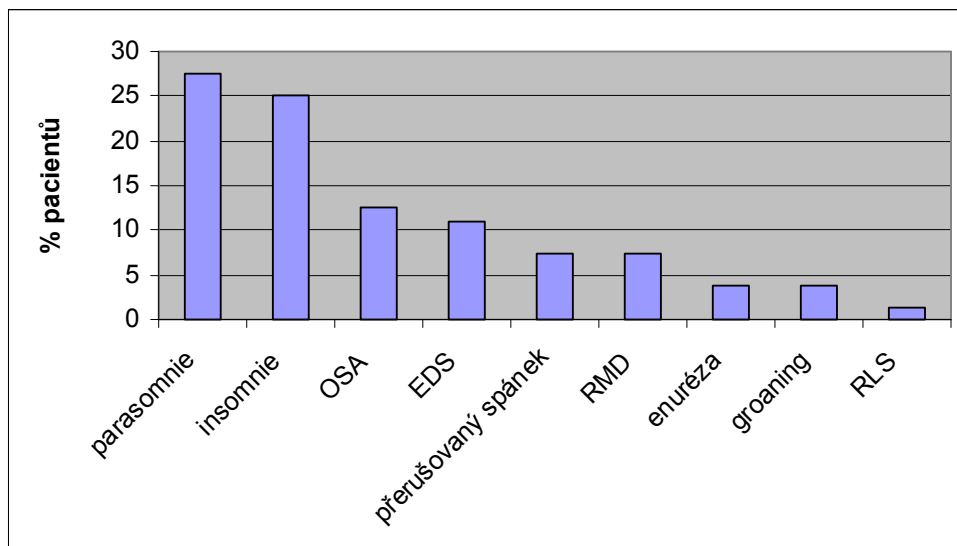
2.3.3. Výsledky

Důvod polysomnografického vyšetření

Důvodem k vyšetření byla parasomnie (porucha probuzení z NREM spánku-somnambulismus, noční děsy, probuzení se zmateností) u 27,5 % dětí, insomnie s poruchou

večerního usínání (25%), OSA (12,5%), zvýšená denní spavost (EDS, excessive daytime sleepiness) (11 %), přerušovaný spánek (7,5%), RMD (7,5%), noční enuréza (4%), noční groaning (4%) a RLS (1%) (Obrázek 6).

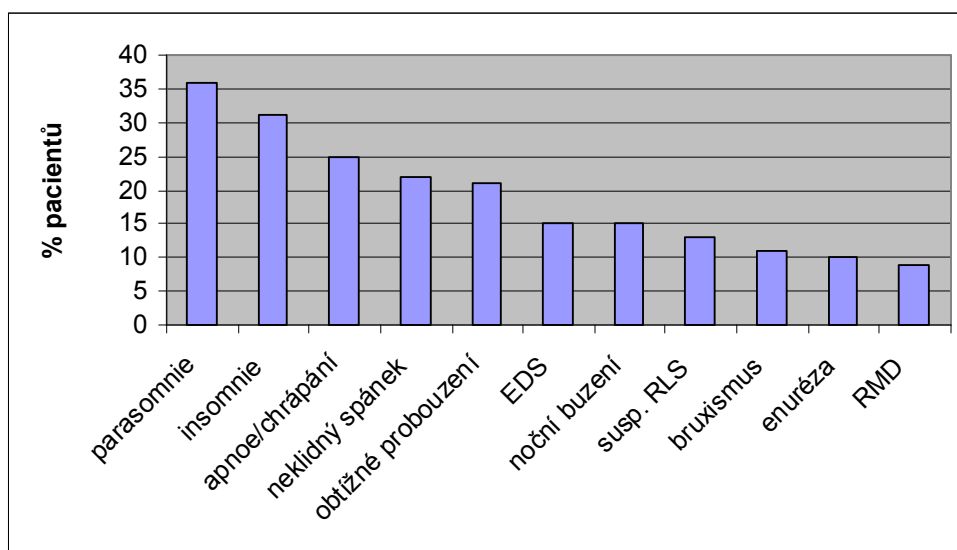
Obrázek 6. Důvod k polysomnografickému vyšetření



Subjektivní údaje o poruchách spánku

Subjektivní údaje o poruchách spánku zjištěné podrobnou anamnézou byly podle četnosti: parasomnie (36%), insomnie (31%), poruchy dýchání ve spánku - OSA nebo chrápání (25%), neklidný spánek (22%), obtížné ranní probouzení (21%), EDS (15%), opakované noční probouzení (15%), kopání nohama a neklid před usnutím – suspektní RLS (13%), bruxismus (11%), primární noční enuréza (10%), RMD (9%), kopání nohama ve spánku (6%), noční groaning (4%), spánková obrna a hypnagogické halucinace (3%), noční můry (3%) a růstové bolesti nohou (1%). U některých pacientů se vyskytovalo více stížností (Obrázek 7).

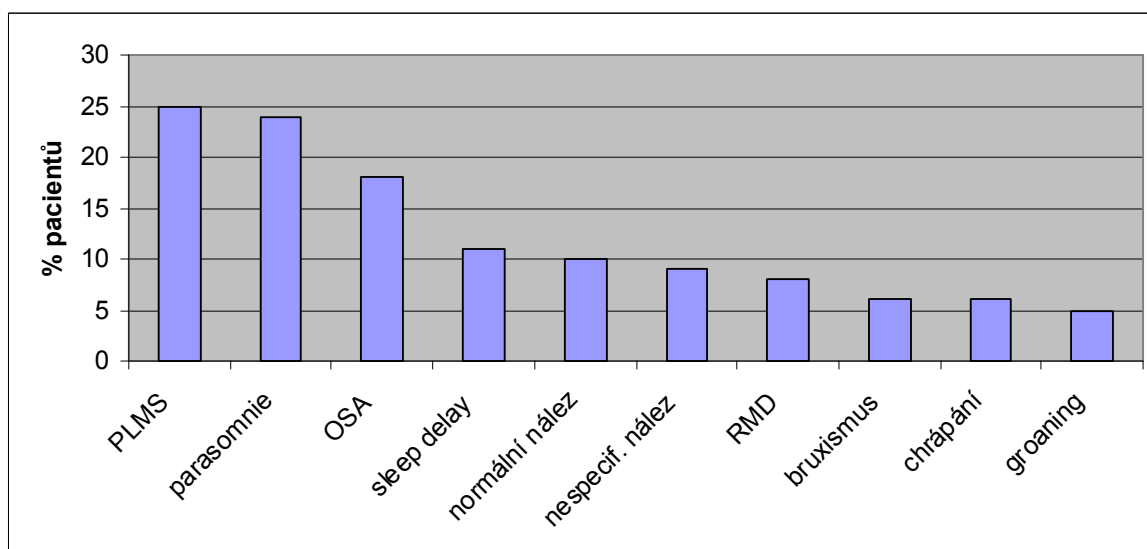
Obrázek 7. Stížnosti na poruchy spánku



Polysomnografické nálezy – výskyt poruch spánku

U 25% pacientů byly zjištěny PLMS (PLMI > 5). Parasomnie byla potvrzena u 24 % pacientů, OSA definovaná jako AHI >5 byla zjištěna u 18% pacientů, zpožděná fáze spánku (sleep delay) u 11%, RMD u 8%, prosté chrápání u 6%, bruxismus u 6%, noční groaning u 5% a centrální apnoe v 1%. Někteří pacienti měli více diagnóz. Normální PSG mělo pouze 10% pacientů, 9% pacientů mělo nespecifický nález- fragmentaci spánku z nejasné příčiny (Obrázek 8).

Obrázek 8. Přehled závěrečných diagnóz



Ve skupině 20 pacientů s PLMS (PLMI > 5) byly u 9 z nich přítomny stížnosti opravňující diagnózu PLMD, a to insomnie (4 pacienti), EDS (3 pacienti), přerušovaný spánek (2

pacienti). U 2 pacientů byla stanovena diagnóza RLS/PLMS. U 9 pacientů byla základním důvodem vyšetření parasomnie (v 6 případech), primární noční enuréza (ve 2 případech) a OSA v 1 případě.

Ve skupině pacientů se stížnostmi na insomnii (celkem 20 pacientů) mělo 6 pacientů PLMS > 5, z toho u 2 v kombinaci s RLS. U 8 pacientů z této skupiny byla stanovena diagnóza zpožděné fáze spánku. U 1 pacienta byl patrný přerušovaný spánek. U 5 pacientů byl normální polysomnografický nálezn.

Ve skupině pacientů s EDS (celkem 9 pacientů) byly zjištěny PLMS ve 3 případech, OSA ve 2 případech, ronchopatie u 1 pacienta, zpožděná fáze spánku u 1 pacienta, u 2 pacientů byl normální nálezn.

OSA byla zjištěna u 14 pacientů, z toho 11 pacientů mělo lehkou a 3 těžkou OSA. Lehkou OSA jsme definovali jako AHI > 5 a AI > 1, těžkou jako AHI > 10 a AI > 5.

Polysomnografické nálezy - makrostruktura spánku

Vypočítali jsem spánkové parametry v celé skupině ADHD a ve skupinách s jednotlivými poruchami spánku – PLMS, parasomnie a OSA (Tabulka 10). Při porovnání těchto skupin navzájem jsme nenašli žádné statisticky významné rozdíly v polysomnografických výsledcích.

Tabulka 10. Polysomnografické parametry

Spánkové parametry	ADHD (n=80)	ADHD + PLMS (n=20)	ADHD + parasomnie (n= 19)	ADHD + OSA (n=14)
Latence usnutí (min)	32,1 ± 34,0	32,2 ± 36,4	18,7 ± 19,3	22,1 ± 23,2
Latence REM (min)	99,5 ± 39,3	88,6 ± 7,5	95,1 ± 34,6	112,5 ± 43,9
Celková doba spánku (min)	456,2 ± 71,7	482,8 ± 66,2	489,8 ± 51,2	473,6 ± 62,6
Efektivita spánku (%)	85,1 ± 11,4	87,4 ± 10,9	91,4 ± 3,4	88,1 ± 9,1
Bdělost (%)	7,4 ± 7,5	8,3 ± 8,2	5,3 ± 4,3	7,6 ± 7,0
NREM 1 (%)	4,7 ± 3,2	5,6 ± 3,7	4,4 ± 3,1	5,8 ± 4,4
NREM 2 (%)	37,7 ± 8,9	34,9 ± 9,2	37,8 ± 6,6	37,3 ± 9,0
NREM 3,4 (%)	29,7 ± 8,3	30,4 ± 11,1	30,2 ± 9,6	30,9 ± 8,3
REM (%)	19,6 ± 5,8	19,4 ± 5,3	20,1 ± 4,9	18,1 ± 5,0
Epocha pohybu (%)	0,6 ± 2,7	0,2 ± 0,8	0,0 ± 0,1	0,4 ± 0,9
AHI	2,7 ± 4,9	2,2 ± 5,4	1,7 ± 2,1	8,1 ± 8,3
AI	1,9 ± 4,3	0,8 ± 1,4	0,8 ± 1,3	4,8 ± 7,4
PLMI	5,7 ± 7,3	13,8 ± 7,5	6,5 ± 8,2	3,5 ± 6,5

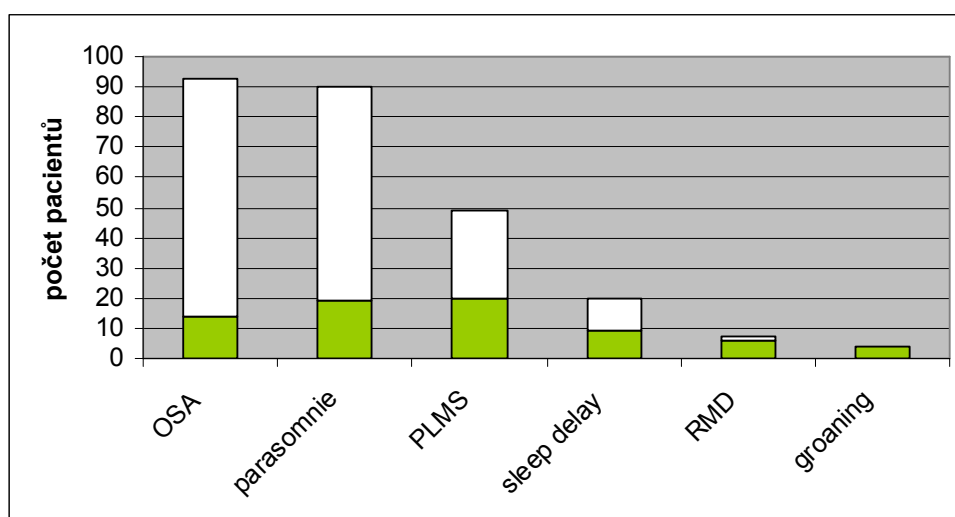
Údaje jsou uvedeny jako průměr ± standardní odchylka

Podíl pacientů s ADHD na jednotlivých diagnózách

V celkovém počtu vyšetřovaných pacientů s diagnózami spánkové poruchy (celkem 263 pacientů) jsme stanovili zastoupení pacientů s ADHD na jednotlivých diagnózách. Podíl pacientů s ADHD byl výrazný zejména na diagnóze PLMS/PLMD (41%) a zpožděné fáze spánku (44%). Ve skupině pacientů s parasomnií tvořili pacienti s ADHD 21% všech vyšetřovaných a ve skupině OSA 15%.

Na vzácných poruchách spánku, kde jsme vyšetřovali pouze malé množství pacientů, byl podíl dětí s ADHD velmi výrazný, u RMD 88% a u nočního groaningu 100% (Obrázek 9).

Obrázek 9. Podíl dětí s ADHD na jednotlivých vyšetřovaných diagnózách



2.3.4. Diskuse

Nejčastějším důvodem vyšetření u dětí s ADHD byla parasomnie s poruchou probuzení z NREM spánku (27%). Anamnestické údaje svědčily o jejím výskytu u většího procenta dětí (36%). Diagnostické potvrzení se podařilo u 24 % dětí. Výskyt této parasomnie u školních dětí je udáván 17% (ICSD-2, 2005). V naší předchozí studii jsme ji zachytili u dětí s ADHD ve 26% proti 12% v kontrolní skupině, což však nebylo statisticky významné. Zvýšený výskyt parasomnií u ADHD byl zaznamenán na základě údajů rodičů (Owens et al., 2000). Většina polysomnografických studií se tímto hodnocením nezabývala kromě nedávné práce Silvestri et al, 2009, kteří našli parasomnií s poruchou probuzení z NREM spánku u 52% dětí s ADHD. Protože děti s ADHD měly zvýšený počet probouzecích reakcí, přikládali příčinu vysokého výskytu parasomnie fragmentaci spánku a chronické spánkové deprivaci. Jednoznačné potvrzení pro spojení mezi ADHD a parasomniemi zatím chybí (Walters et al., 2008), stejně

jako vysvětlení pro jejich společný výskyt. Celkově tvořily děti s ADHD 21 % z počtu pacientů s diagnostikovanou parasomnií.

Druhým nejčastějším důvodem vyšetření byla insomnie (25%), v podobě prodlouženého usínání. Stížnosti na nespavost byly ale častější (31%). U pacientů vyšetřovaných pro insomnii (celkem 20) mělo 5 pacientů zcela normální nález a u 1 byl patrný přerušovaný spánek. U ostatních pacientů s insomnií (u 70%) jsme zjistili poruchu spánku – zpožděnou fázi spánku (8 pacientů), PLMD (4 pacienti), RLS/PLMS (2 pacienti). Toto procento pozitivních nálezů poruchy spánku při vyšetření pro insomnii je v našem souboru poměrně vysoké. Většina studií našla výraznou diskrepanci mezi údaji rodičů o potížích se spánkem (zejména s nespavostí) a objektivním vyšetřením (Cohen-Zion et al., 2004, Sadeh et al., 2006, Cortese et al., 2006). Také v naší prospektivní studii jsme nepotvrdili výskyt insomnie u žádného z vyšetřovaných dětí, i když podle dotazníků byly problémy s nespavostí uváděny u 32% dětí. Vzhledem k tomu, že zde se jednalo o skupinu dětí odeslaných již k vyšetření spánku, je pravděpodobné, že intenzita potíží byla výraznější, a proto vedla k vyhledání lékařského vyšetření. V předchozí studii byly posuzovány děti s ADHD, u nichž porucha spánku nedosahovala takového významu, aby pro ni rodiče spontánně vyhledali lékařskou konzultaci. U všech pacientů s insomnií proběhlo psychologické vyšetření k vyloučení poruchy nálady nebo chování jako příčiny insomnie.

Insomnie byla u 8 pacientů spojena s posunem usínání do pozdějších hodin, což vedlo k podezření na zpožděnou fázi spánku. Van der Heijden et al., 2005b prokázali, že děti s ADHD a chronickou insomnií měly opoždění v nástupu večerní sekrece melatoninu o 45 minut proti dětem s ADHD, které netrpěly nespavostí. Zároveň v další práci zjistili (van der Heijden et al., 2006), že tato chronická insomnie u dětí s ADHD nebyla závislá na spánkovém režimu. Předpokládali proto, že část dětí s ADHD trpí chronickou insomnií na podkladě poruchy cirkadiálního rytmu.

Léčba chronické insomnie melatoninem u dětí s ADHD má zatím nejednoznačné výsledky. Van der Heijden et al., 2007 zaznamenali sice zlepšení usínání, ale nebyl patrný vliv na kognitivní funkce, chování a kvalitu života. Naopak další studie popsala zlepšení chování u 71% a nálady u 61% dětí při dlouhodobé léčbě melatoninem (Hoebert et al., 2009).

Podíl dětí s ADHD na celkovém počtu pacientů se zpožděnou fází spánku byl 44%, což podporuje představu, že se v této skupině pacientů může jednat také o poruchu na úrovni biologických hodin. Kissling et al., 2008 našli polymorfismus Clock genu u dospělých s ADHD a považují ho za faktor, který může přispívat k rozvoji ADHD.

Dalším nálezem u dětí s insomnií byly PLMS, což spolu se stížnostmi nespavost vedlo k diagnóze PLMD a RLS/PLMS. Podle Chervina et al., 2001b má údaj o insomnii prediktivní hodnotu pro výskyt RLS/PLMS, ale další práce tuto souvislost nenalezly (Martinez et al., 2004, Martin et al., 2008, Chervin et al., 2006).

Celkově byly PLMS/PLMD nejčastější závěrečnou diagnózou u dětí s ADHD (u 25% pacientů). Výskyt PLMS/PLMD u ADHD byl popsán řadou studií. Nejvíce jsou citovány práce Picchiettiho et al. 1998,1999a,b, kteří zaznamenali PLMS/PLMD u 26-64% dětí s ADHD a kteří také zdůraznili souvislost mezi fragmentací spánku a příznaky ADHD. Některé polysomnografické studie zvýšený výskyt PLMS u ADHD nepotvrdily vůbec (O'Brien et al., 2003a,b,c, Cooper et al, 2004, Kirov et al, 2004, Sangal et al, 2005, Gruber et al, 2009) nebo našly nižší procenta (10-15%) (Huang et al, 2004, Golan et al, 2004). Práce analyzující retrospektivně pacienty s ADHD vyšetřované ve spánkovém centru, udávaly výskyt PLMS u ADHD ve 36% (Crabtree et al, 2003a) a ve 30% (Goraya et al., 2009). V naší předchozí studii jsme našli během první noci PLMS u 29% dětí s ADHD a 15% kontrol, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný. Prokázali jsme významný rozdíl v trendu PLMI mezi první a druhou nocí, s patrným poklesem ve skupině ADHD a vzestupem u kontrol. Tato skutečnost může ovlivňovat i výsledky polysomnografických studií, z nichž většina probíhala během jedné noci.

Význam PLMS u dětí s ADHD není zcela jasný. Řada autorů považuje nález PLMS u ADHD automaticky za ekvivalent PLMD vzhledem k tomu, že příznaky hyperaktivity a nepozornosti lze dát do vztahu s denními příznaky narušeného spánku. Otázkou je, zda se PLMS u dětí s ADHD nemohou také vyskytovat jako nález bez klinického významu stejně jako u běžné populace (Sangal et al., 2005). V našem souboru byly u 10 pacientů s PLMS > 5 kromě projevů ADHD stížnosti opravňující diagnózu PLMD (insomnie, EDS, přerušovaný spánek). U 2 pacientů byla stanovena diagnóza RLS. U 8 pacientů byla základním důvodem vyšetření parasomnie (v 5 případech), primární noční enuréza (ve 2 případech) a OSA v 1 případě. Není zřejmé, zda v těchto 8 případech je příčinná souvislost mezi ADHD a PLMS. Výskyt PLMS u poruch dýchání je dobře znám, stejně tak role PLMS jako spouštěcího faktoru parasomnie (Guilleminault et al., 2005).

Třetí nejčastější důvod vyšetření a třetí nejčastější diagnózu představovala OSA, která byla potvrzena u 18% dětí. Převažovala lehká OSA, což je v souladu se zjištěním některých autorů, že u dětí s ADHD se vyskytují mírné formy SDB (O'Brien et al., 2003a,b,c, Chervin et al., 1997, 2005b). V naší předchozí studii, kde jsme měli přísnější kritérium pro hodnocení

závažnosti apnoe, byl výskyt SDB u 32% dětí s ADHD proti 19% u kontrol. Tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Vyšší výskyt odpovídal jiné hranici AI považované za abnormitu. Podobné rozdíly závislé na hodnotě AI byly patrné i ve dvou retrospektivních studiích ze spánkových center: při $AI > 5$ výskyt SDB u dětí s ADHD 7% (Crabtree et al., 2003a) a při $AI > 1$ byl 64% (Goraya et al., 2009).

Výrazné zastoupení dětí s ADHD bylo patrné na některých vzácných poruchách spánku. U RMD tvořily děti s ADHD 88% a u nočního groaningu 100% pacientů. Zvýšený výskyt RMD byl popsán také v nedávné studii Silvestri et al., 2009 (22%). V naší práci o RMD u 10 pacientů, z nichž 7 byly děti, jsme u 6 z nich našli příznaky ADHD, především nepozorného typu (Stepanova et al., 2005, viz strana 100). Není jasné, zda tato asociace je ovlivněna možnou společnou etiopatogenezí, stejně jako v případě PLMS, anebo příznaky ADHD u RMD jsou spíše důsledkem narušeného nočního spánku. Výskyt PLMS a RMD u ADHD může být projevem zvýšené motorické aktivity při dysfunkci prefrontálních a striatálních okruhů (Stepanova et al., 2005, Walters et al., 2008). Narušení spánku u nočního groaningu jsme popsali v souboru 8 pacientů, z nichž 2 byly děti s ADHD/ADD (Prihodova et al., 2009, viz strana 107). Nelze opět vyloučit, že noční groaning může fragmentací spánku v dětském věku způsobovat příznaky ADHD.

2.3.5. Závěr

Poruchy spánku, zejména PLMS/PLMD, chronická insomnie jako obraz zpožděné fáze spánku a parasomnie představují častá komorbidní onemocnění u dětí s ADHD. Stížnosti na insomnii byly v našem souboru v 70% spojeny s prokázanou poruchou spánku, převážně se zpožděnou fází spánku, PLMD nebo RLS. Předpokládá se, že část dětí s ADHD trpí chronickou insomnií na podkladě narušené cirkadiánní rytmicity. Diagnózu PLMS/PLMD mělo 25% dětí s ADHD. Význam této asociace v současné době není plně objasněn. Výrazné zastoupení dětí s ADHD je na vzácných poruchách spánku (RMD a nočním groaningu). PLMS a RMD mohou být výrazem společné poruchy u ADHD v oblasti řízení motoriky. Pacienti s ADHD v období 8 let tvořili 30% pacientů vyšetřovaných pro poruchy spánku. Poruchy spánku jsou tedy významným komorbidním onemocněním u dětí s ADHD, po němž je potřeba pátrat.

3. Závěr dizertační práce

Na základě prospektivní studie u dětí s ADHD jsme neprokázali žádnou odchylku časování spánku, makrostruktury ani mikrostruktury spánku. Ačkoliv naše hodnocení bylo omezeno na dvě noci, nenašli jsme mezi nimi významné odchylky v spánkovém rytmu, které byly pozorovány v aktigrafických studiích. Domníváme se, že na poruchách cirkadiánní rytmicity podílí výrazný vliv zevních faktorů, které se v prostředí spánkové laboratoře neuplatní. Výsledky naší studie tedy podporují tvrzení, že ADHD není spojeno se specifickými změnami spánkové makrostruktury, celkové doby nebo časováním spánku.

I když jsme neprokázali zvýšenou denní ospalost u dětí s ADHD, zaznamenali jsme signifikantní kolísání bdělosti mezi jednotlivými testy během dne. Tento nálezn může podporovat hypotézu o poruše řízení bdělosti.

Nezaznamenali jsme žádné významné rozdíly ve výskytu poruch spánku (SDB, PLMS a parasomnií) mezi oběma skupinami. Nedomníváme se, že poruchy spánku tvoří součást ADHD a mají podstatnou úlohu v patogenezi.

Předpokládáme, že na zjišťovaném vyšším výskytu PLMS u dětí s ADHD se může podílet variabilita výskytu PLMS mezi nocemi. Prokázali jsme signifikantní trend ve výskytu PLMS mezi oběma nocemi, a to ve skupině ADHD s poklesem PLMS během druhé noci, na rozdíl od kontrolní skupiny, kde byl trend opačný. Nálezy mohou souviset se změnou dopaminergní regulace, za jejíž ukazatel jsou PLMS považovány.

Vzhledem k tomu, že jsem vyloučili psychiatrické komorbidity, předpokládáme jejich možný podíl na insomnii, výskytu PLMS a změnách makrostruktury spánku popisovaných některými studiemi. Zdůrazňujeme nutnost pečlivého vyšetření poruch nálady a chování, které se vyskytují až u 50% dětí s ADHD, neboť je pravděpodobné, že přispívají k poruchám spánku.

V retrospektivní studii u pacientů s ADHD vyšetřovaných ve spánkové laboratoři byly nejčastějšími diagnózami PLMS, parasomnie, OSA a zpožděná fáze spánku. Pacienti s ADHD tvořily 1/3 pacientů vyšetřovaných pro poruchu spánku. Diagnostice insomnie u ADHD je potřeba věnovat pozornost, protože u 70% pacientů jsme zjistili poruchu spánku - zpožděnou fázi spánku, PLMD nebo RLS/PLM. Význam PLMS u dětí s ADHD není zcela jasný; domníváme se, že PLMS se u některých dětí s ADHD mohou vyskytovat také jako nálezn bez klinického významu stejně jako u běžné populace.

Výrazný podíl měly děti s ADHD na vzácných poruchách spánku (RMD a nočním groaningu). PLMS a RMD mohou být výrazem společné poruchy u ADHD v oblasti řízení motoriky.

Z naší práce je patrný rozdíl mezi vyšetřením dětí s ADHD vybraných z ambulantních pacientů oproti dětem vyšetřovaných ve spánkovém centru. U pacientů s ADHD odeslaných na vyšetření pro poruchu spánku byl významný počet patologických nálezů (81%). Je nepochybné, že poruchy spánku tvoří významnou komorbiditu ADHD, která se vzhledem k působení na stejná místa v mozku může podílet na projevech hyperaktivity. Cílená anamnéza na poruchy spánku je tedy u dětí s ADHD nutná, aby z nich byla vybrána a odeslána k vyšetření riziková skupina s poruchami spánku.

4. Citovaná literatura

Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, Schwab RJ, Pack AI. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:698-703.

Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisier J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4:101-119.

Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr* 1996;155:56-62.

American Sleep Disorders Association Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:173-184.

American Academy of Pediatrics, Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on obstructive sleep apnea: clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:704-712.

American Thoracic Society. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*.1999;160:1381-1387.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association;1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association;1994.

Anderson CM, Polcari A, Lowen SB, Renshaw PF, Teicher MH. Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *Am J Psychiatry* 2002;159:1322-1328.

Barkley RA: Behavioral inhibition, sustained attention, and executive function: constructing an unifying theory of ADHD. *Psychological Bull* 1997;121:65-94.

Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003;114:171-183.

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.

Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50:1087-1093.

Biederman J. Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.

Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boellner SW, Earl CQ, Jiang J, Greenhill L. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005;116:e777-784.

Bokkala S, Napalinga K, Pinninti N, Carvalho KS, Valencia I, Legido A, Kothare SV. Correlates of periodic limb movements of sleep in the pediatric population. *Pediatr Neurol* 2008;39:33-39.

- Bonnet MH. Infrequent periodic sleep disruption: effects on sleep, performance and mood. *Physiol Behav* 1989;45:1049-1055.
- Bonnet MH, Arand D. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2003;7:297-310.
- Bonnet MH, Doghramji K, Roehrs T, Stepanski EJ, Sheldon SH, Walters AS, Wise M, Chesson AL Jr. The scoring of arousal in sleep: reliability, validity, and alternatives. *J Clin Sleep Med* 2007;3:133-145.
- Bradley G, Bouen M. Amphetamine (benzedrine) therapy of children's behavior disorders. *Am J Orthopsychiatry* 1941;11:92-103.
- Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E, Vittori E, Della Marca G, Farina B, Mennuni G. Sleep cyclic alternating pattern in normal school-age children. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1806-1814.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999;45:1542-1552.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:699-711.
- Cabral P. Attention deficit disorders: Are we barking up the wrong tree? *Eur J Pediatr Neurol* 2006;10:66-77.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607-616.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288:1740-1748.
- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519-524.
- Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, Ganoczy DA, Pituch KJ. Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep* 1997;20:1185-1192.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1:21-32.
- Chervin RD, Archbold KH. Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. *Sleep* 2001a;24:313-320.

- Chervin RD, Hedger KM. Clinical prediction of periodic leg movements during sleep in children. *Sleep Med* 2001b;2:501-510.
- Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, Guilleminault C. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002a;25:213-218.
- Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Panahi P, Pituch KJ, Dahl RE, Guilleminault C. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2002b;109:449-456.
- Chervin RD, Ruzicka DL, Archbold KH, Dillon JE. Snoring predicts hyperactivity four years later. *Sleep* 2005a;28:885-889.
- Chervin RD. How many children with ADHD have sleep apnea or periodic leg movements on polysomnography? *Sleep* 2005b;28:1041-1042.
- Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, Burns JW, Giordani BJ, Dillon JE, Marcus CL, Garetz SL, Hoban TF, Guire KE. Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care. *Sleep* 2006;29:495-503.
- Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev* 2004;8:379-402.
- Conners CK. *Conners' Rating Scales- Revised*. North Tonowanda, NY: Multi-Health Systems Publishing;1997.
- Cooper J, Tyler L, Wallace I, Burgess KR. No evidence of sleep apnea in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:609-614
- Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:637-646
- Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1285-1293.
- Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T. Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Sleep* 2001;24:303-312.
- Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf A, Mouren MC, Darra F, Dalla Bernardina B: Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorders: a review of the literature. *Sleep* 2005;28:1007-1113.
- Cortese S, Konofal E, Tatrman N, Mouren M, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder: A systematic review of the literature. *Sleep* 2006;29:504-511.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:894-908.

Crabtree VM, Ivanenko A, Gozal D. Clinical and parental assessment of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder referred to a pediatric sleep medicine center. *Clin Pediatr (Phila)* 2003a;42:807-813.

Crabtree VM, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Periodic limb movement disorder of sleep in children. *J Sleep Res* 2003b;12:73-81.

Crabtree VM, Varni JW, Gozal D. Health-related quality of life and depressive symptoms in children with suspected sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:1131-1138.

Curatolo P, Paloscia C, D'Agati E, Moavero R, Pasini A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J pediatr Neurol* 2009;13:299-304.

Dahl RE, Pelham WE, Wierson M. The role of sleep disturbances in attention deficit disorder symptoms: a case study. *J Pediatr Psychol* 1991;16:229-239.

Dahl RE. The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. *Semin Pediatr Neurol* 1996;3:44-50.

Drtílková I. Klasifikace hyperkinetických porucha a terminologie. In: Drtílková et al. *Hyperkinetická porucha*. Praha, Galén 2007:21-27.

Drtílková I. Současné názory na biologické příčiny hyperkinetické poruchy. In: Drtílková et al. *Hyperkinetická porucha*. Praha, Galén 2007:41-54.

Drtílková I. Farmakologická léčba hyperkinetické poruchy. In: Drtílková et al. *Hyperkinetická porucha*. Praha, Galén 2007:131-166.

Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69:409-418.

Fallone G, Acebo C, Arnedt JT, Seifer R, Carskadon MA. Effects of acute sleep restriction on behavior, sustained attention, and response inhibition in children. *Percept Mot Skills* 2001;93:213-229.

Fallone G, Owens JA, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. *Sleep Med Rev* 2002;6:287-306.

Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2001;10:299-316.

Ferri R, Bruni O, Miano S, Smerieri A, Spruyt K, Terzano MG. Inter-rater reliability of sleep cyclic alternating pattern (CAP) scoring and validation of a new computer-assisted CAP scoring method. *Clin Neurophysiol* 2005;116:696-707.

Gallopín T, Luppi PH, Rambert FA, Frydman A, Fort P. Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. *Sleep* 2004;27:19-25.

Golan N, Shadar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* 2004;127:261-266.

Goraya JS, Cruz M, Valencia I, Kaleyias J, Khurana DS, Hardison HH, Marks H, Legido A, Kothare SV. Sleep study abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2009;40:42-46.

Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102:616-620.

Gozal D, Wang M, Pope DW. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2001a;108:693-697.

Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci* 2001b;21:2442-2450.

Gozal D, Pope JW Jr. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 2001c;107:1394-1399.

Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:495-501.

Gruber R, Sadeh A. Sleep and neurobehavioral functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and no reported breathing problems. *Sleep* 2004;27:188-189.

Gruber R, Tong X, Frenette S, Robert M, Vannasinh P, Carrier J. Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep* 2009;32:343-350.

Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes MC, Huang YS, da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Med* 2005;6:515-521

Harnish MJ, Boyer S, Kukas L, Bowles AM, Orr WC. The relationship between sleep disorders and attention deficit hyperactivity disorder(ADHD):objective findings. *Sleep* 2001;24:A14.

van der Heijden KB, Smits MG, Gunning WB. Sleep-related disorders in ADHD: a review. *Clin Ped* 2005a;44:201-210.

van der Heijden KB, Smith MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int* 2005b;22:559-570.

van der Heijden KB, Smiths Mg, Gunning WB. Sleep hygiene and actigraphically evaluated sleep characteristics in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Sleep Res* 2006;15:55-62.

van der Heijden KB, Smith MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233-241.

Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology* 2003;17:496-506.

Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009;47:1-7.

Högl B. Periodic limb movements are associated with disturbed sleep. *Pro. J Clin Sleep Med*. 2007;3:12-14.

Hornyak M, Feige B, Reimann, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: a prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:169-177.

Huang YS, Chen NH, Li HY, Wu YY, Chao CC, Guilleminault C. Sleep disorders in Taiwanese children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res* 2004;13:269-277.

Huang YS, Guilleminault C, Li HY, Yang CM, Wu YY, Chen NH. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med* 2007; 818-830.

Hvolby A, Jorgensen J, Bilenberg N. Actigraphic and parental reports of sleep difficulties in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:323-329.

The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding manual, 2nd ed. Westchester, IL:American Academy of Sleep Medicine;2005.

Kahbazi M, Ghoreishi A, Rahiminejad F, Mohammedi MR, Kamalipour A, Akhondzadeh S. A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 2009;234-237.

Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res* 2000;9:273-277.

Kirov R, Kinkelbur J, Heipke S, Kostanecka-Endress T, Westhoff M, Cohrs S. Is there a specific polysomnographic sleep pattern in children with attention deficit/hyperactivity disorder? *J Sleep Res* 2004;13:87-93.

Kissling C, Retz W, Wiemann S, Coogan AN, Clement RM, Hünnerkopf R, Conner AC, Freitag CM, Rösler M, Thome J. A polymorphism at the 3'-untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:333-338

Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Restless legs syndrome and serum ferritin levels in ADHD children. *Sleep* 2003;26:A136.

- Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1113-1115.
- Konofal E, Arnulf I, Lecendreux M, Mouren MC. Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome. *Pediatr Neurol* 2005;32:350-351.
- Konrad K, Neufang S, Hanisch C, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006;59:643-651.
- Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:803-807.
- Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000;285:107-110.
- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren- Siméoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:803-812.
- Lopez MC, Rosa A, Roizenblatt S, Guilleminault C, Passarelli C, Tufik S, Poyares D. Cyclic alternating patterns in peripubertal children. *Sleep* 2005;28:215-219.
- Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2002;12:207-215.
- Mahowald MW. Periodic limb movements are NOT associated with disturbed sleep. *Con. Clin Sleep Med* 2007;3:15-17.
- Malá E. Hyperkinetické poruchy. *Pediatric pro praxi* 2002;14-17.
- Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, Keens TG, Ward SL. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1235-1239.
- Martin BT, Williamson BD, Edwards N, Teng AY. Parental symptom report and periodic limb movements of sleep in children. *J Clin Sleep Med* 2008;4:57-61.
- Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1596-1601.
- Martinez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:765-770.
- Miano S, Donfrancesco R, Bruni O, Ferri R, Galiffa S, Pagani J, Montemitto E, Kneirandish L, Gozal D, Villa MP. NREM sleep instability is reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep* 2006;29:797-803.
- Mick E, Biederman J, Jetton J, Faraone SV. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10:223-231.

- McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol* 1996;81:2651-2657.
- O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ, Rutherford J, Mehl RC, Wang M, Tuell A, Hume BC, Gozal D. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003a;111:554-563.
- O'Brien LM, Ivanenko A, Crabtree VM, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Gozal D. Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Res* 2003b;54:237-243.
- O'Brien LM, Ivanenko A, Crabtree VM, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Gozal D. The effect of stimulans on sleep characteristics in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med* 2003c;4:309-316.
- O'Brien LM, Gozal D. Sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Minerva Pediatr* 2004a;56:585-601.
- O'Brien LM, Gozal D. Neurocognitive dysfunction and sleep in children: from human to rodent. *Pediatr Clin North Am* 2004b;51:187-202.
- O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Smith NH, McNally N, McClimment MC, Gozal D. Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. *J Sleep Res* 2004c;13:165-172.
- O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, Raffield TJ, Gozal D. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004d;114:44-49.
- O'Brien LM, Taumann R, Gozal D. Sleep pressure correlates of cognitive and behavioral morbidity in snoring children. *Sleep* 2004;e27:279-282.
- O'Brien LM, Holbrook CR, Faye Jones V, Gozal D. Ethnic difference in periodic limb movements in children. *Sleep Med* 2007;8:240-246.
- Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-554.
- Owens J, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:549-555.
- Owens J, Sangal RB, Sutton VK, Bakken R, Allen AJ, Kelsey D. Subjective and objective measures of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med* 2009;10:446-456.
- Paclt I, Florian J. Deficit pozornosti u hyperaktivních dětí. *Ces Slov Psychiatr* 1996;Suppl 1:23-40.
- Palm L, Persson E, Elmqvist D, Blennow G. Sleep and wakefulness in normal preadolescent children. *Sleep* 1989;12:299-308.

- Palm L, Persson E, Bjerre I, Elmqvist D, Blennow G. Sleep and wakefulness in preadolescent children with deficits in attention, motor control and perception. *Acta Paediatr* 1992;81:618-24
- Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *EEG Clin Neurophysiol* 1998;107:439-450.
- Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:588-594.
- Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep* 1999a;22:297-300.
- Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, Trubnick LJ, Bertocci MA, Wagner M, Hening WA. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 1999b;14:1000-1007.
- Picchietti MA, Picchietti DL. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Semin Paediatr Neurol* 2008;15:91-99.
- Picchietti MA, Picchietti DL, England SJ, Walter AS, Couvadelli BV, Lewin DS. Children show individual night-to-night variability of periodic limb movements in sleep. *Sleep* 2009;32:530-535.
- Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention- deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1385-1390.
- Příhodová I. Obstrukční spánková apnoe v dětském věku. *Čes.-slov. Paediatr.* 2007;11:631-637.
- Prihodova I, Sonka K, Kemlink D, Volna J, Nevsimalova S. Arousals in nocturnal groaning. *Sleep Med* 2009;10:1051-1055.
- Randazzo AC, Muehlbach MJ, Schweitzer PK, Walsh JK. Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10-14. *Sleep* 1998;21:861-868.
- Ramos Platon MJ, Vela Bueno A, Espinar Sierra J, Kales S. Hypnopolygraphic alternations in attention deficit disorder (ADD) children. *Int J Neurosci* 1990;53:87-101.
- Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardised Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Washington DC: National Institute of Health, Government Printing Office;1968.
- Roehrs T, Zorick F, Witting R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest* 1989;95:1202-1206.
- Rowe DL, Robinson PA, Gordon E. Stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): inference of neurophysiological mechanisms via quantitative modelling. *Clin Neurophysiol* 2005;116:324-335.

- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999;156:891-896.
- Sadeh A, Gruber R, Raviv A. Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children. *Child Dev* 2002;73:405-417.
- Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 2006;10:381-398.
- Sangal RB, Owens JA, Sangal J. Patients with attention-deficit/hyperactivity disorder without observed apneic episodes in sleep or daytime sleepiness have normal sleep on polysomnography. *Sleep* 2005;28:1143-1148.
- Schechter MS; Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:e69.
- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:540-549.
- Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol* 2001;112:984-991.
- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:540-549.
- Silk T, Vance A, Rinehart N, Egan G, O'Boyle M, Bradshaw JL, Cunnington R. Frontoparietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2005;187:282-283.
- Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, Conduro R, Germanò E, Gervasi G, Siracusano R, Vita G, Bramanti P. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med* 2009;10:1132-1138.
- Smith AB, Taylor E, Brammer M, Toone B, Rubia K. Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1044-1051.
- Stepanova I, Nevsimalova S, Hanusova J. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood. *Sleep* 2005;28:715-721.

- Šonka K, Nevšimalová S. Abnormní pohyby související se spánkem. In: Nevšimalová S et al. Poruchy spánku a bdění, Praha, Galén, 2007:243-264.
- Šonka K, Jakoubková M, Paul K. Vyšetřování poruch spánku a bdění. In: Nevšimalová S et al. Poruchy spánku a bdění, Praha, Galén, 2007:59-86.
- Tang JP, Rosen CL, Larkin EK, DiFiore JM, Arnold JL, Surovec SA, Youngblut JM, Redline S. Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition. *Sleep* 2002;25:72-79.
- Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, Sui M, Cao Q, Hu S, Peng M, Zhuo Y. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2006;400:39-43.
- Thunstrom M Severe sleep problems in infancy associated with subsequent development of attention-deficit/hyperactivity disorder at 5.5 years of age. *Acta Paediatr* 2002;91:584-592.
- Terzano MG, Parrino L. Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med Rev* 2000;4:101-123.
- Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, Hirshkowitz M, Mahowald M, Moldofsky H, Rosa A, Thomas R, Walter A. Consensus report. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001;2:537-553.
- Terzanno MG, Parrino L, Dioritu G, Orofiamma B, Depoortere H. Modification of sleep structure induced by increasing levels of acoustic perturbation in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:29-38.
- Todd RD, Botteron KN. Attention deficit/hyperactivity disorder and energy deficiency syndrome? *Soc Biol Psychiatr* 2001;50:151-158.
- Trenkwalder C, Paulus W, Walter AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4:465-475.
- Vance A, Silk TJ, Casey M, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Bellgrove MA, Cunnington R. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry* 2007;12:826-832.
- Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol* 2000;22:182-186.
- Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, Chandrashekariah R, Konofal E. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias and circadian rhythm disorders. *J Clin Sleep Med* 2008;4:591-600.
- Wagner ML, Walters AS, Fisher BC. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:1499-1504.

Weinberg WA, Harper CR. Vigilance and its disorders. *Neurol Clin* 1993;11:59-78

Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-183.

5. Seznam použitých zkratek

ADHD - porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention-deficit/hyperactivity disorder)

AHI - apnoe/hypopnoe index, počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku

AI - apnoe index

ASDA - Americká společnost pro poruchy spánku (American Sleep Disorders Association)

CAP - cyklický alternující vzorec (cyclic alternating pattern)

CNS - centrální nervový systém

DSM - Diagnostický a statistický manuál duševních poruch

EDS - nadměrná denní spavost (excessive daytime sleepiness)

EEG - elektroencefalografie

EMG - elektromyografie

EOG - elektrokulografie

HCD - horní cesty dýchací

ICSD - Mezinárodní klasifikace poruch spánku (International Classification of Sleep Disorders)

MRI - magnetická rezonance

MSLT - test mnohočetné latence usnutí (multiple sleep latency test)

ODI - počet desaturací za hodinu (oxygen desaturation index)

OSA - obstrukční spánková apnoe (obstructive sleep apnea)

PLMD - porucha spánku s periodickými pohyby končetinami (periodic limb movement disorder)

PLMS - periodické pohyby končetinami ve spánku (periodic limb movement in sleep)

PLMI - index periodických pohybů končetinami (periodic limb movement index)

PLMAI – index periodických pohybů končetinami s probouzecími reakcemi (periodic limb movement with arousal index)

PSG - noční polysomnografie

RMD - porucha spánku s rytmickými pohyby (rhythmic movement disorder)

RLS - syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome)

SDB - porucha dýchání ve spánku (sleep disordered breathing)

TIB - doba na lůžku (time in bed)

TST - celková doba spánku (total sleep time)

WASO - trvání bdělosti během noci (wake after sleep onset)

6. Seznam publikací autorky

Původní práce v časopisech s IF

Příhodová I, Šonka K, Kemlink D, Volná J, Nevšimalová S. Arousals in nocturnal groaning. *Sleep Med* 2009; 9:1051-1055. IF 3,163

Jech R, Bares M, Urgosík D, Cerná O, Klement P, Adamovicová M, Růzicka E, **Příhodová I**, Oslejsková H. Deep brain stimulation in acute management of status dystonicus. *Mov Disord* 2009;24:2291-2292. IF 3,898

Příhodová I, Kemlink D, Veselá K, Mihálová R, Nevšimalová S. Syndrom Smithové-Magenisové: kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104:223-227.

IF 0,045

Nevšimalova S, **Prihodova I**, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8:784-786. IF 2,926

Příhodová I, Šonka K, Pretl M, Klement P, Jakoubková M, Kemlink D, Jiroutek P, Nevšimalová S. Léčba spánkové apnoe malých dětí dvojúrovňovým přetlakem v dýchacích cestách. *Cesk Slov Neurol N* 2007;70/103:429-434. IF 0,045

Stepanova I, Nevšimalova S, Hanusova J. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood. *Sleep* 2005; 28: 851-857. IF 3,547

Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, **Stepanova I**, Nevsimalova S. Análisis espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco y activación cardíaca durante el despertar en el sonambulismo. Rev Neurol 2005; 41:338-343. IF 0,391

Nevsimalova S, Vankova J, **Stepanova I**, Seemanova E, Mignot E, Nishino S. Hypocretin deficiency in Prader- Willi syndrome. Eur J Neurol 2005;12:70-72 IF 2,0

Vankova J, **Stepanova I**, Jech R, Elleder M, Ling L, Mignot E, Nishino S, Nevsimalova S. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann- Pick disease type C: Sleep 2003;26:427-430. IF 3,547

Štěpánová I, Racek P, Havlová M, Nevšimalová S, Jakoubková M. Subakutní sklerotizující panencefalitida. Ces Slov Neurol N 2002; 65/98:359-364 IF 0,047

Původní práce v časopisech bez IF

Nevšimalová S, Havlová M, Tauberová A, **Příhodová I**. Alternující hemiplegie dětského věku. Cas Lek Cesk 2005;144:692-696.

Příhodová I, Koumarová L, Kochanová S, Nevšimalová S. Narkolepsie v dětském věku. Pediatrie po promoci 2005;2:56-58.

Ostatní publikace (přehledové články)

Příhodová I. Farmakoterapie nadměrné denní spavosti. Psychiatrie pro praxi 2009;10:44.

Příhodová I. Noční groaning (catathrenia)- neobvyklá parasomnie. Neurol pro praxi 2008; 9:47-48.

Příhodová I. Obstrukční spánková apnoe dětského věku. Ces Slov Pediatr 2007;11:631- 637.

Příhodová I. Poruchy spánku v pediatrické praxi. Pediatr pro praxi 2006;5:276-280.

Příhodová I, Nevšimalová S. Spánek a porucha pozornosti s hyperaktivitou- souhrn současných poznatků. Ces Slov Psychiatr 2006;2:80-84.

Příhodová I. Poruchy spánku ve vývoji dítěte. Vox Pediatrae 2005;5:24.

Štěpánová I. Poruchy spánku v dětském věku. Pediatrie po promoci 2005; 2:47-52.

Štěpánová I, Havlová M. Svalová onemocnění v dětském věku. Forum Medicinae 2001; 3:70-73.

Kapitola v monografii

Pretl M, **Příhodová I**. Insomnie. In: Nevšimalová S et al. Poruchy spánku a bdění. Praha: Galén, 2007; 87-115.

Šonka K, **Příhodová I**. Poruchy dýchání vázané na spánek. In: Nevšimalová S et al. Poruchy spánku a bdění. Praha:Galén, 2007;117-165.

Příhodová I, Šonka K. Parasomnie. In: Nevšimalová S et al. Poruchy spánku a bdění. Praha:Galén, 2007;209- 241.

Štěpánová I. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku v dětském věku. In: Šonka K et al. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánkuPraha: Grada, 2007;209-223.

7. PUBLIKACE IN EXTENZO

From: "Sleep Medicine" <sleep@elsevier.com>
Sender: ees.sleep.0.76ba9.36015fc6@eesmail.elsevier.com
To: iprih@lf1.cuni.cz
Date: 03 Mar 2010, 07:48:40 AM
Subject: Your Submission

Ref.: Ms. No. SLEEP-D-09-00294R2
SLEEP DISORDERS AND DAYTIME SLEEPINESS IN CHILDREN WITH ATTENTION-
DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER: A TWO-NIGHT POLYSOMNOGRAPHIC STUDY WITH A
MULTIPLE SLEEP LATENCY TEST
Sleep Medicine

Dear MD Prihodova,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Sleep Medicine. Upon completion of the editing process I will send your manuscript to the publisher.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards,

Oliviero Bruni, MD - Field Editor
Sleep Medicine

7.1. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a two-night polysomnographic study with a multiple sleep latency test

Iva Prihodova, MD^{1,*}, Ivo Paclt, MD, PhD², David Kemlink, MD, PhD¹, Jelena Skibova³,
Radek Ptacek, PhD², Sona Nevsimalova, MD, DSc¹

¹ Dpt. of Neurology, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General Teaching

Hospital, Prague, Czech Republic

² Dpt. of Psychiatry, 1st Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

³ Dpt. of Medical Statistics, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

Address correspondence to: Iva Prihodova, MD, Department of Neurology, 1st Medical Faculty, Katerinska 30, 128 08 Praha 2, Czech Republic; Tel. 4202249655432; Fax 420224922678; e-mail: iva.prihodova@lf1.cuni.cz

Abstract

Objective: To evaluate sleep macrostructure, sleep disorders incidence and daytime sleepiness in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) affected children compared with controls.

Methods: 31 patients (26 boys, 5 girls, mean age 9.3 ± 1.7 , age range 6-12 years) with ADHD diagnosed according to DSM-IV criteria, without comorbid psychiatric or other disorders, as yet never before pharmacologically treated for ADHD. The controls - 26 age- and sex-matched children (22 boys, 4 girls, age range 6-12 years, mean age 9.2 ± 1.5). Nocturnal polysomnography (PSG) was performed for two nights followed by the multiple sleep latency test (MSLT).

Results: No differences between the two groups comparing both nights were found in the basic sleep macrostructure parameters or in the time (duration) of sleep onset. A

first-night effect on sleep variables was apparent in the ADHD group. Occurrence of sleep disorders (sleep-disordered breathing- SDB, periodic limb movements in sleep- PLMS, parasomnias) did not show any significant differences between the investigated groups. A statistically significant difference ($p=0.015$) was found in the trend of the periodic limb movement index (PLMI) between two nights (a decrease of PLMI in the ADHD group and an increase of PLMI in the control group during the second night). While the mean sleep latency in the MSLT was comparable in both groups, children with ADHD showed significant (sleep latency) inter-test differences (between test 1 and 2, 1 and 4, 1 and 5, $p < 0.01$).

Conclusion: After the inclusion of adaptation night and exclusion of psychiatric comorbidities, PSG showed no changes in basic sleep parameters or sleep timing, or in the frequency of sleep disorders (SDB, PLMS) in children with ADHD compared with controls, thus not supporting the hypothesis that specific changes in the sleep macrostructure and sleep disturbances are connected with ADHD. A first-night effect on sleep variables was apparent only in the ADHD group. Though we found no proof of increased daytime sleepiness in children with ADHD against the controls, we did find significant vigilance variability during MSLT in the ADHD group, possibly a sign of dysregulated arousal.

Keywords: attention-deficit/hyperactivity disorder, sleep macrostructure, daytime sleepiness, nocturnal polysomnography, multiple sleep latency test, sleep-disordered breathing, periodic limb movements in sleep, hypoarousal

1. Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most frequent neurobehavioral disorder of childhood with an estimated prevalence of 3-5 % of all schoolchildren [1]. It is characterised by developmentally inappropriate symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity that begin in early childhood. According to the American Psychiatric Association diagnostic guideline (Diagnostic and Statistical Manual, version IV, DSM-IV) [2] ADHD is classified into three subtypes: predominantly inattentive, predominantly hyperactive-impulsive and combined. The diagnosis of ADHD is based on clinical evaluation of a child's behavior and on the criteria of DSM-IV [2].

According to questionnaire studies, sleep problems are so common in children with ADHD (in 50 to 60%) [3-5] that they were also included in the diagnostic criteria of the previous Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) [6]. This fact inspired the hypothesis that sleep disorders in ADHD might be caused by the same neurochemical and structural abnormality responsible for the development of ADHD, i.e., a disorder of neurotransmitters (mainly dopamine and noradrenaline) as well as by structural abnormalities in the prefrontal cortex and those subcortical areas which are important for the control of behavioral responses such as attention and executive function but also for the control of arousal [7].

The results of objective studies for the detection of ADHD-specific sleep disorders are rather heterogeneous. Some authors accordingly found rapid eye movement (REM) sleep reduction and longer REM sleep latency in children with ADHD in what they believe is an ADHD-specific feature [8-12]. However, according to overviews and meta-analytic studies, no specific sleep macrostructure change has yet been proved [13-17], while changes in the duration and timing of sleep (as reported in questionnaire studies) appear to be influenced rather by emotional and behavioral factors [13,15]. To go by other studies, the specific intrinsic problem of underlying ADHD rests in arousal dysregulation [12,18]. This idea is supported in two studies which found evidence of hypoarousal state in increased daytime sleepiness in children with ADHD [19,20], and in another study which discovered abnormalities in the microstructure of sleep – reduced cyclic alternating patterns in patients with ADHD [21].

Currently under discussion is the relationship between ADHD and sleep disturbances, especially sleep-disordered breathing (SDB) and periodic limb movements in sleep/periodic limb movement disorder (PLMS/PLMD) as these disorders of sleep coupled with its disruption are known to cause behavioral and cognitive disorders that may mimic ADHD [16,22]. Present-day studies fall into those which find a higher rate of SDB [20,23-25] and PLMS/PLMD [20,25-31] in children with ADHD to speculate about their crucial significance in this disease, and those in which ADHD is seen as an independent entity different from ADHD-like symptoms caused by sleep disorders connected with sleep fragmentation [8,14-16,22,32-34]. Authors of latter studies presume that sleep disorders in most patients with ADHD have no major role to play in the pathogenesis of this disorder.

The outcome of PSG studies of ADHD depends on the choice of the cohort, on the presence of comorbidities, current medication with psychostimulants and other drugs, on methodological limitations such as the absence of the adaptation night, on insufficient testing for concomitant psychiatric disorders (particularly: anxiety, depression) such as can influence sleep, or on the absence of controls [13-16].

The aim of our study was to evaluate the sleep macrostructure including an adaptation night, but also the rate of sleep disorders and level of daytime wakefulness in the ADHD group, without concurrent psychiatric involvement and without pharmacological treatment. The data obtained were compared with controls.

2. Subjects and methods

Participants

Our study subjects were recruited from among outpatients of paediatric neurologists and psychiatrists and referred to our departments of psychiatry and neurology where the study was conducted. Recruitment was aimed at children with ADHD coming for initial psychiatric assessment before stimulant or other pharmacotherapy was started. In total, 31 children with diagnosed ADHD (26 boys, 5 girls, mean age 9.3 ± 1.7 , age range 6-12 years, body mass index-BMI 18.1 ± 2.5) were enrolled. The enrollment criteria were as follows: 1) ADHD diagnosed on the basis of DSM-IV [2], 2) no previous pharmacological treatment for ADHD, 3) no history of any chronic physical condition (including obesity), chronic sleep disorder, neurological or other psychiatric disorders (including mental retardation and autism) based on a complete pediatric report and on a neurological and psychiatric examination, 4) no current medication (psychotropic or general), 5) the patient's and his/her parents' willingness to participate in the study and informed consent signed by the parents.

All participants were in the prepubertal or early pubertal stages as assessed by Tanner scale (Tanner stage 1-2) [35]. All were of Caucasian origin. They underwent psychological, psychiatric and neurological testing. Information about their sleep habits and sleep disturbances was collected from the parents and children by means of a detailed clinical interview and Pediatric Sleep Questionnaire [36]. Reported sleep problems were not taken as a reason for exclusion.

The diagnosis of ADHD was established by means of a detailed clinical interview which included a structured psychiatric examination (Children's Psychiatric Rating Scale) [37] and DSM-IV diagnostic criteria for ADHD [2]. These criteria were also used for the classification of ADHD subtypes. A combined-type of ADHD was predominant (27 patients), four had inattentive type of ADHD. Parentally reported onset of symptoms was between 4-6 years in all children. The Conners' Parent Rating Scale [38] was also employed to assess the severity of ADHD symptoms (a score of at least 2 SD above the mean on this scale and ADHD index were used to classify the children as having significant ADHD symptoms). To exclude emotional and behavioral problems the following additional tools were employed: Child Behavior Checklist for parents, Children's Manifest Anxiety Scale and Children's Depression Inventory. The IQ level was assessed by means of the Wechsler Intelligence Scale for Children –Revised (WISC-III); all children had IQ >80, WISC-III full scale values were 104.9 ± 12.3 .

The control group was recruited from the same district area (through schoolmates of participants with ADHD, children of friends and relatives of medical staff) and was made up of 26 healthy non-obese prepubertal or early pubertal (Tanner stage 1-2) children matched for age and sex, 22 boys and 4 girls, age range 6-12 years, mean age 9.2 ± 1.5 , BMI 17.5 ± 1.4 . All were without any chronic disease (as established from a complete pediatric report) and without any medication. The diagnosis of ADHD was ruled out according to DSM- IV criteria. The Conners' Parent Rating Scale and Child Behavior Checklist were also administered. The IQ level was not examined in the control group (all children in the control group had moderate or above moderate school achievements). Information on the subjects' sleep habits and disorders was obtained from the Pediatric Sleep Questionnaire and in detailed clinical interviews with the parents and children. The results of psychiatric scales are summarized in Table 1.

Measures

Children with ADHD and the controls had nocturnal video-polysomnography (PSG) performed for 2 consecutive nights in the sleep laboratory followed by a multiple sleep latency test (MSLT). The first one was rated as an adaptation night. The children's bedtime was very much like their usual bedtime back home as was their usual weekday regimen rising time after each PSG - i.e., between 6:30 and 7 a.m.

A Schwarzer polygraph was used for all polysomnography studies with standard electroencephalographic montage (F4-C4, C4-P4, F3-C3, C3-P3, C4-A1, C3-A2), horizontal electrooculography, submental and bilateral anterior tibialis electromyography, electrocardiography and videorecording using an infrared-light camera. Oronasal airflow was monitored with thermistors. Thoracic and abdominal respiratory movements were recorded using belts with piezosensors. Respiratory sounds were microphone-monitored. Oxyhemoglobin saturation was measured using pulse oximetry. Neither esophageal pressure measurement nor nasal cannula/pressure transducer were used. The employment of nasal cannula/pressure transducer offers more accurate method for the evaluation of subtle forms of SDB, i.e. for the detection of upper airway resistance syndrome.

Taking into account possible night-to-night variability of sleep pattern in children with ADHD [12] and potential first-night effect on sleep architecture, a sleep analysis of the adaptation night was also obtained. Sleep stages were visually scored according to the Rechtschaffen and Kales standard criteria in 30-second epochs [39].

Conventional sleep parameters were evaluated (total sleep time, sleep efficiency, sleep-onset latency, REM sleep latency, percentage of sleep stages, movement time). Apneas and hypopneas were scored following definitions to determine the apnea index (AI) and apnea-hypopnea index (AHI) in children [40]. $AHI > 1$ was considered abnormal on the basis of normative data [41]. This more conservative criterion for SDB assessment was chosen mainly with regard to reported connection between mild forms of SDB and symptoms of ADHD [8, 22, 23, 42]. Periodic limb movements were scored according to standard ICSD-2 criteria [43], except for the duration, which we defined as 0.5-10 sec following recommendations from American Academy of Sleep Medicine and the International Restless Legs Syndrome Study Group [44]. The periodic limb movement index (PLMI) was calculated as the number of PLM per hour of sleep. As a cut-off for abnormality we chose $PLMI > 5$ per hour of sleep, a value generally considered abnormal in children [43]. PLMS associated with breathing events were not scored, only those independent of apnea/hypopnea were considered. PLMS were evaluated during both nights with respect to their potential night-to-night variability. The other sleep disorders i.e. SDB and parasomnia (disorders of arousal from NREM sleep) were assessed only in the second night.

The multiple sleep latency test was performed during the day following the second PSG in all children with ADHD and in 25 controls (1 of the controls missed the test). Standard methods were used for MLST evaluation where the occurrence of one epoch of sleep of any stage was rated as sleep onset [45]. The mean sleep onset latency was calculated. MLST recording times were at 10 a.m., 12 a.m., 2 p.m., 4 p.m. and 6 p.m., each test lasting 20 minutes. We chose 20-minute MSLT tests because that duration was used in most of the studies of daytime sleepiness in children [46-49].

Data analysis

Basic statistical characteristics – means and standard deviations – were calculated for continuous variables. As for discrete variables, the share of each of the categories was expressed in percent. To test the difference in the mean values between the ADHD and controls, the two-sample t-test was employed. The chi-square test or Fisher's exact test in frequency tables were used for comparisons of the relative frequencies. MSLT measurements were assessed by ANOVA (analysis of variance) with repeated measures and grouping factor because of the possibility to analyse in one model simultaneously the effects of the grouping factor i.e. ADHD and repetition during MSLT as well as interaction between these two factors. Microsoft Excel, BMDP Statistical Software, MedCalc and STATISTICA 8.0 were used for statistical analysis. Pearson's correlation analysis was used for comparison between the polysomnographic/MSLT parameters and the data from psychiatric scales (Conners' Parent Rating Scale, Child Behavior Checklist).

3. Results

Polysomnographic findings

The basic sleep macrostructure parameters revealed no differences between the groups neither the first nor the second night (Table 2). The same applied to bedtime/sleep onset.

Comparing the first and the second night for sleep variables within each group, significantly different trends were apparent between the ADHD and the control group in following parameters: wakefulness ($p=0.04$), sleep efficiency ($p=0.03$), sleep latency ($p=0.03$) and PLMI ($p=0,015$) by means of the first step in repeated measures ANOVA. In the ADHD group a significant increase in wakefulness ($p=0.0002$), a reduced sleep efficiency ($p=0.00016$) and a prolonged sleep onset latency ($p= 0.002$)

were observed during the first night when compared with the second night. In the control group no significant inter-night changes were apparent.

The occurrence of sleep disorders (SDB, parasomnias) rated during the second night revealed no significant inter-group differences (Table 3). The AI and AHI were similar in both groups. Though PLMS did show discernible inter-night variability of occurrence, the differences never reached any statistical significance, nor did the PLMI values. The significant difference was found in the trend of PLMI between the two nights (a PLMI decrease in the ADHD group and a PLMI rise in the control group during the second night).

19 children with ADHD and 15 controls had no PSG evidence of either SDB or PLMS. Comparisons of the sleep macrostructure parameters between these groups did not also reveal any significant differences.

MSLT results

The MSLT-established mean sleep latency showed no inter-group differences on comparing the whole ADHD and control group (Table 4). Comparisons between subgroups without SDB/PLMS revealed no such differences either. Nor did the two groups (ADHD and controls) show any difference in the number of children who fell asleep while being tested (Table 4). REM sleep was noted in only one test in either group.

As for the ADHD group, a significant inter-test variability was observed. Sleep latency values displayed statistically significant differences between some of the tests during the day such as between tests 1 and 2, 1 and 4 and 1 and 5 ($p < 0.01$).

Borderline changes were noted between tests 3 and 4 and 3 and 5 ($p=0.061$) (Graph 1). Similar changes were also apparent in children with ADHD and normal PSG: a significant change between tests 1 and 2, 1 and 4 ($p < 0.01$), between tests 1 and 5, 3 and 5 ($p < 0.05$), and a borderline change between tests 3 and 4 ($p < 0.07$) (Graph 2).

In other words, sleep latency during MSLT in children with ADHD exhibited significant time-related changes compared with the control group. No such changes were noted in the controls.

Comparison between polysomnographic variables, MSLT results and psychiatric scales

Correlation analysis of the study cohort revealed no statistically significant interdependence between the sleep onset latencies during MSLT and the scores of the psychiatric scales used (Conners' Parent Rating Scale, Child Behavior Checklist). Nor was any significant correlation found between the scores of these psychiatric scales and the sleep variables.

Subjective sleep assessment

Subjective data on sleep habits and disturbances (as extracted from detailed clinical interviews and Pediatric Sleep Questionnaire) provided mainly information on restless sleep ($p=0.001$), sleeplessness with sleep onset coming as late as 1-1.5 hours ($p=0.047$) and leg kicking in sleep ($p=0.013$) in the ADHD group compared with controls (Table 5). These subjective complaints were inconsistent with the actual PSG findings. Although ten of the ADHD-affected children reported difficult and prolonged getting off to sleep, none of them had a sleep onset latency longer than 30 minutes, which rules out sleep onset insomnia. As for leg kicking, only two of the ADHD group with this problem had a PLMI >5 on PSG.

4. Discussion

Our study was aimed at an objective evaluation of the sleep macrostructure during two nights of polysomnography, sleep disorders and daytime sleepiness in children with ADHD without psychiatric or other comorbidities and never before pharmacologically treated for ADHD.

Although subjective reports on sleep disturbances revealed significantly more complaints of restless sleep, difficulties in initiating sleep, and leg kicking in ADHD children than in the controls, these reported data were not consistent with the actual PSG findings. The fact that subjective data on the quality and length of sleep and its disorders in children with ADHD are at variance with objectively established facts and figures was repeatedly observed [3,4,10]. This is quite logical because objective methods measure variables which are deeply different from those assessed with subjective ones.

The data from both PSG were analysed in order to evaluate the first-night effect on sleep architecture in both groups, and to assess night-to-night variability of the sleep pattern previously reported in children with ADHD [18,31,50,51]. PSG during both nights showed no changes in conventional sleep parameters while comparing the whole ADHD group under study with the controls or the subgroups without the occurrence of SDB/PLMS. There was no evidence of any significant changes in either bedtime or sleep onset such as tendency to sleep delay in children with ADHD. A first-night effect was apparent in the ADHD group as a significant increase in wakefulness, reduced sleep efficiency and prolonged sleep latency compared to the second night, but no changes of REM sleep or its latency were marked. Thus, we were unable to prove the hypothesis that REM sleep reduction such as some authors found in children with ADHD [8-12] might be possibly attributable to the first night-effect. But then, these REM sleep changes may have been influenced by psychiatric comorbidities [8-10,12] which we had excluded from our cohort.

The high degree of night-to-night variability in sleep-related behavior and sleep pattern in ADHD children observed in questionnaire-based and actigraphic studies [18,31,50,51] lead Gruber et al [12] to speculate an intrinsic circadian rhythm disorder there. The moot point is to what extent intrinsic as distinct from behavioral and environmental factors are coresponsible for chronic sleep deprivation and irregular sleep pattern. Although our evaluation is limited to two nights, with regard to the normal sleep pattern found in children with ADHD in our cohort we can presume a rather strong impact of extrinsic home-based factors such as hardly come into play during a mere two nights of a PSG study. Instability of sleep-wake schedule can be also influenced by psychiatric comorbidities which were not excluded in some studies [18,31], nevertheless similar findings were also described after excluding psychiatric disorders [51].

Though our results corroborates the preponderant view that ADHD is unrelated to any specific sleep macrostructure changes, total sleep time or sleep timing, the difference between the results of some PSG studies – whether comprising one or two nights – is not quite clear as well as the main factors underlying possible sleep-wake irregularity in children with ADHD.

Also under discussion is the relationship between ADHD and sleep disturbances, especially SDB and PLMS/PLMD as these sleep disorders associated with sleep

disruption are known to lead to behavioral and cognitive consequences such as may mimic ADHD [16]. As for PLMS/PLMD, a possible shared neurobiological mechanism of dopaminergic dysfunction is envisioned [20,52]. In our study we refrained from excluding children with sleep disorders suspected on the basis of subjective data; hence, we believe that despite the relatively small size of our cohort the data on the presence of SDB and PLMS may well reflect their rate of occurrence in ADHD children free from any other comorbidities as well as in the rest of the child population.

The incidence of SDB defined as $AHI > 1$ showed no significant difference between the groups or between the total AI and AHI. Although a correlation of ADHD and SDB was found mainly in questionnaires [23,24,53] and even PSG studies [19,24], most objective studies stop short of corroborating such connection [10,12,21,28,34,54,55]. Some authors [8, 22,23,42] reported particularly the milder forms of SDB rather than the more severe ones to be more common in children with ADHD. Since we chose $AHI > 1$ as the cut-off value for abnormality and yet found no difference between children with ADHD and controls, we cannot support this hypothesis. In what is a certain limitation of our effort, neither esophageal pressure measurement nor nasal cannula/pressure transducer were used for SDB rating; consequently, we could not rule out the upper airway resistance syndrome.

An association between PLMS/PLMD and ADHD was emphasized by Picchiatti et al, who found a significantly higher incidence of PLMD among children with ADHD [27,28], and corroborated by other authors [20,25,30,31]. To go by the conclusions of a meta-analysis of ADHD and sleep, the only significant difference between children with ADHD and controls is exactly in a greater incidence of PLMS/PLMD in ADHD [14]. In our cohort, we found no increased incidence of PLMS ($PLMI > 5$) in children with ADHD compared to the controls, which is in agreement with some other studies [8-10,12,34]. Taking into account that we made use of the newly recommended criteria for PLM duration (0.5 up to 10 sec) the rate of PLMS in the controls during the first night was approximately consistent with the highest reported prevalence in children population (i.e.12%-16.5%) [56,57]. Even though night-to-night variability of PLMS was observed in the groups under study the differences never reached significance. However a significant difference in the inter-night trend of PLMI was apparent (a PLMI decrease in the ADHD group and a PLMI increase in the control

group during the second night). PLMS variability across the nights had been described previously in adults [58-60], mainly in patients with the restless leg syndrome (RLS) as a sign of presumably unstable central dopaminergic activity [58]. Based on our own observation, we can suggest that night-to-night variability of PLMS may well occur also in children with ADHD, indeed, throughout the child population as only recently described in a study of PLMS in children [61]. Future studies should assess the possible influence of this phenomenon on reported increased incidence of PLMS in children with ADHD.

The hypothesis of insufficient vigilance being the underlying pathology in ADHD was postulated by Weinberg [62]. In this concept, excessive motor activity is seen as a strategy to stay awake and alert. Hypoarousal could be induced via the same mechanisms as the core ADHD symptoms, it means through catecholamine (mainly dopaminergic) dysfunction, functional and structural abnormalities of prefrontal cortex and its networks with other brain regions. Corroboration of this theory can be seen in successful treatment for ADHD with central nervous system stimulants which increase catecholamine activity in the brain and induce alertness. Increased daytime somnolence in ADHD was proved in two studies using the MSLT [19,20]. In our study we were not able to replicate these results. The MSLT duration was set at 20 minutes as it was used in most studies of daytime sleepiness in children [46-49] including a study which proved increased daytime somnolence in patients with ADHD [19]. While we cannot rule out that slight differences in daytime sleepiness may have been missed by using a 20-minute instead of a 30-minute nap as recommended by some authors at this age [20,63], there is also another study of ADHD which fell short of proving a longer sleep latency or increased number of children who would fall asleep even during the 30-minute MSLT [64]. Another reason why our results come out different may lie in the absence of an adaptation night (with polysomnographic recording) in either of the two studies showing shortened sleep onset latency in children with ADHD [18,19]. In our study a significant first-night effect was observed in the ADHD group. This fact could possibly influence sleep latencies on MSLT in children with ADHD if measured after a single night of polysomnography. A similar first-night effect was reported by Palm et al [64], who also reported finding no significant inter-group changes in MSLT results (although their study group was rather small and not defined according to

DSM criteria). On the other hand, this protocol of our study may have had a bearing on the relatively shorter sleep latencies in both study groups (the impact of sleep laboratory environment for two nights, deprivation of natural stimuli).

With respect to the MSLT results, a potential limitation of our study could be seen in the ADHD group composition. Using a detailed analysis of MSLT results and the indices of Conners' Parent Rating Scale, Lecendreux et al. [19] reported that especially children with the hyperactive-impulsive subtype of ADHD had a tendency to fall asleep rapidly. The authors conclude that the number and rapidity of MSLT-measured sleep onset are pertinent physiological indices to discriminate between ADHD subtypes. In our study, the ADHD group had a relatively homogeneous makeup (with a prevalence of the combined subtype). Hence, we cannot rule out that this had an impact on the MSLT results or on the lack of a significant correlation between the MSLT outcome and the scores of psychiatric scales. Future research should be aimed at the potential uses of the MSLT as a diagnostic tool for ADHD patients and for the identification of ADHD subtypes.

Even if we were unable to detect increased daytime sleepiness in children with ADHD, significant variation of daytime vigilance expressed in terms of time-related sleep-latency differences between some MSL tests were observed in this group compared with the controls (significant sleep latency differences between tests 1 and 2, 1 and 4, 1 and 5). Thus, these findings as evidence of variable daytime wakefulness in ADHD with discernible declines in tests 1 and 3 (at 10 a.m. and 14 p.m.) may point to hypothetical arousal dysregulation in children with ADHD.

In compliance with other studies proving the hypoarousal state or dysregulation of arousal [19,20,21] these findings can substantiate the use of wakefulness-promoting agents in ADHD patients as an alternative therapeutic option. Modafinil, a noradrenergic agent used for the treatment of narcolepsy, was well tolerated and efficient for improvement in the core symptoms of ADHD in some studies [65,66] although its effect during long-term use and in comparison with stimulant treatment has yet to be established [67].

5. Conclusion

In our study, we aimed to exclude potential confounding factors such as psychiatric comorbidities, use of medication or first-night effect. We proved neither changes in the basic sleep parameters, nor in the incidence of sleep disorders. Based on these data we believe that despite the fact that some children with ADHD may suffer from sleep disorders as another comorbidity, generally SDB or PLMS/PLMD have no substantial or causative role to play in ADHD. Night- to-night variability of the rate of PLMS observed in our cohort should be possibly taken into account in the future PLMS assessment in children population. While we fell short of proving increased daytime sleepiness, we did find evidence of significant daytime vigilance variability in children with ADHD – in support of the theory of hypoarousal in ADHD.

Acknowledgments

The study was supported from the Czech Ministry of Education (research program MŠM 0021620849) and from the Czech Ministry of Health (research grant NR 9534-3/2007).

References

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association;1994
3. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbance in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:637-6
4. Owens J, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:549-55

5. Owens JA. The ADHD and sleep conundrum: a review. *Behav Pediatr* 2005;26:312-20
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association;1980
7. O'Brien LM, Gozal D. Sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Minerva Pediatr* 2004;56:585-601
8. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ, et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003;111:554-63
9. O'Brien LM, Ivanenko A, Crabtree VM, Holdbrook CR, Bruner JL, Kalus CJ, et al. Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Res* 2003;54:237-43
10. O'Brien LM, Ivanenko A, Crabtree VM, Holdbrook CR, Bruner JL, Klaus CL, et al. The effect of stimulans on sleep characteristics in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med* 2003;4:309-16
11. Ramos Platon MJ, Vela Bueno A, Espinar Sierra J, Kales S. Hypnopolygraphic alternations in attention deficit disorder (ADD) children. *Int J Neurosci* 1990;53:87-101
12. Gruber R, Tong X, Frenette S, Robert M, Vannasinh P, Carrier J. Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep* 2009; 32:343-50
13. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev* 2004;8:379-402
14. Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 2006;10:381-98
15. Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mouren M, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with attention- deficit/hyperactivity disorder: A systematic review of the literature. *Sleep* 2006; 29:504-11

16. Van der Heijden KB, Smits MG, Gunning WB. Sleep-related disorders in ADHD: a review. *Clin Ped* 2005;44:201-10
17. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:894-908
18. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:495-501
19. Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:803-12
20. Golan N, Shadar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* 2004;127:261-66
21. Miano S, Donfrancesco R, Bruni O, Ferri R, Galiffa S, Pagani J, et al. NREM sleep instability is reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep* 2006;29:797-803
22. Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, Chandrashekariah R, Konofal E. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias and circadian rhythm disorders. *J Clin Sleep Med* 2008; 4:591-600
23. Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, Ganoczy DA, Pituch KJ. Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep* 1997;20:1185-92
24. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Panahi P, Pituch KJ, Dahl RE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2002; 109:449-56
25. Huang YS, Chen NH, Li HY, Wu YY, Chao CC, Guilleminault C. Sleep disorders in Taiwanese children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res* 2004;13:269-77
26. Pichietti DL, Walter AS. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents: comorbidity with attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1996;5:729-40

27. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:588-94
28. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walter SA, Shah MM, Dahl RE, et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 1999;14:1000-7
29. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, et al. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002;25:213-8
30. Chervin RD, Archbold KH. Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. *Sleep* 2001;24:313-20
31. Crabtree VM, Ivanenko A, Gozal D. Clinical and parental assessment of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorders referred to a pediatric sleep medicine center. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:807-13
32. Mick E, Biederman J, Jetton J, Faraone SV. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:223-31
33. Gruber R, Sadeh A. Sleep and neurobehavioral functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and no reported breathing problems. *Sleep* 2004;27:188-9
34. Sangal RB, Owens JA, Sangal J. Patients with attention-deficit/hyperactivity disorder without observed apneic episodes in sleep or daytime sleepiness have normal sleep on polysomnography. *Sleep* 2005;28:1143-8
35. Tanner JM. *Growth at Adolescence*. 2nd ed Oxford: Blackwell 1962
36. Chervin RD, Hedger KM, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric Sleep Questionnaire: validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1:21-32
37. Fish B. Children psychiatric Rating Scale. *Psychopharm Bull* 1985;21:753-64
38. Conners CK. *Conners' Rating Scales- Revised*. North Tonowanda, NY: Multi-Health Systems Publishing; 1997

39. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardised Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington DC: National Institute of Health, Government Printing Office;1968
40. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:866-78
41. Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, Bailey SL, Rachel AB, Keens TG, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;156:1235-9
42. Chervin RD. How many children with ADHD have sleep apnea or periodic leg movements on polysomnography? *Sleep* 2005;28:1041-2
43. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding manual, 2nd ed. Westchester, IL:American Academy of Sleep Medicine;2005
44. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006; 7:175-83
45. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519-24
46. Fallone G, Owens JA, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. *Sleep Med Rev* 2002;6:287-306
47. Carscadon MA, Harvey K, Duke P, Anders TF, Litt IF, Dement WC. Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep* 1980;2:453-60
48. Fallone G, Acebo C, Arnedt TA, Seifer R, Carscadon MA. Effects of acute sleep restriction on behavior, sustained attention, and response inhibition in children. *Perceptual and Motor Skills* 2001;93:213-21
49. Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, Burns JW, Giordani JB, Diplom JE, et al. Subjective sleepiness nad polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs.other surgical care. *Sleep* 2006;29:495-503

50. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T. Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Sleep* 2001;24:303-12
51. Hvolby A, Jorgensen J, Bilenberg N. Actigraphic and parental reports of sleep difficulties in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:323-9
52. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol* 2000;22:182-6
53. Chervin RD, Ruzicka DL, Archbold KH, Dillon JE. Snoring predicts hyperactivity four years later. *Sleep* 2005; 28: 885-9
54. Cooper J, Tyler L, Wallace I, Burgess KR. No evidence of sleep apnea in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:609-14
55. Kirov R, Kinkelbur J, Heipke S, Kostanecka-Endress T, Westhoff M, Cohrs S, et al. Is there a specific polysomnographic sleep pattern in children with attention deficit/hyperactivity disorder? *J Sleep Res* 2004;13:87-93
56. Crabtree VM, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Periodic limb movement disorder of sleep in children. *J Sleep Res.* 2003;12:73-81
57. O'Brien LM, Holbrook CR, Faye Jones V, Gozal D. Ethnic difference in periodic limb movements in children. *Sleep Med* 2007;8:240-6
58. Hornyak M, Kopasz M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiologic studies. *Sleep* 2005;28:331-5
59. Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr* 1988;7:273-9
60. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988;11:340-8

61. Picchiatti MA, Picchiatti DL, England SJ, Walter AS, Couvadelli BV, Lewin DS, et al. Children show individual night-to-night variability of periodic limb movements in sleep. *Sleep* 2009; 32:530-5
62. Weinberg WA, Harper CR. Vigilance and its disorders. *Neurol Clin* 1993;11:59-78
63. Palm L, Persson E, Elmqvist D, Blennow G. Sleep and wakefulness in normal preadolescent children. *Sleep* 1989;12:299-308
64. Palm L, Persson E, Bjerre I, Elmqvist D, Blennow G. Sleep and wakefulness in preadolescent children with deficits in attention, motor control and perception. *Acta Paediatr* 1992;81:618-24
65. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boellner SW, Earl CQ, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible dose study. *Pediatrics* 2005;116:e777-e84
66. Kahbazi M, Ghoreishi A, Rahiminejad F, Mohammadi MR, Kamalipour A, Akhondzadeh S. A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 2009;168:234-7
67. Turner D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2006; 6:455-68

Table 1. Characteristics of participants: results of psychiatric scales

Psychiatric scale	ADHD (n=31)	Controls (n=26)	P value t-test
CPRS Global index total	76.9±13.1	46,7±5.3	p<0.001
ADHD index	86.5±17	46.4±2	p<0.001
CBCL total	73.8±17.3	47.5±8.1	p<0.001

T-scores are provided. Data are presented as mean ± standard deviation
 CPRS- Conners' Parent Rating Scale, CBCL- Child Behavior Checklist

Table 2. Polysomnographic characteristics

Sleep variables	First night		P value t-test	Second night		P value t-test
	ADHD (n=31)	Controls (n=26)		ADHD (n=31)	Controls (n=26)	
*Sleep latency (min)	23.2 ± 18.6	16.4 ± 13.9	p=0.512	13.0 ± 11.0	14.9 ± 10.6	p=0.512
Sleep onset time (hours: min)	21:56	22:09	N/A	21:55	21:40	N/A
Sleep cycles (no)	5.2 ± 0.9	5.2 ± 0.6	p=0.25	5.3 ± 0.6	5.5 ± 0.7	p=0.25
REM latency (min)	119.8 ± 49.4	111.0 ± 43.1	p=0.98	102.3 ± 36.9	102.5 ± 42.6	p=0.98
Total sleep time (min)	505.5 ± 56.2	481.9 ± 37.4	p=0.61	520.5 ± 33.7	524.4 ± 29.5	p=0.61
*Sleep efficiency (%)	89.2 ± 6.4	91.2 ± 5.1	p=0.42	94.6 ± 3.5	93.8 ± 3.9	p=0.42
*Wakefulness (%)	6.6 ± 5.7	4.3 ± 4.4	p=0.42	2.4 ± 1.8	2.9 ± 2.8	p=0.42
NREM 1 (%)	5.1 ± 4.7	3.1 ± 2.3	p=0.056	2.9 ± 3.0	1.7 ± 1.1	p=0.056
NREM 2 (%)	40.8 ± 8.9	43.5 ± 6.7	p=0.56	43.1 ± 4.8	43.8 ± 4.2	p=0.56
NREM 3,4 (%)	26.9 ± 9.1	26.3 ± 7.0	p=0.93	27.0 ± 4.0	27.1 ± 3.9	p=0.93
REM (%)	20.5 ± 4.6	21.6 ± 3.7	p=0.83	24.0 ± 3.8	23.8 ± 3.3	p=0.83
Movement time (%)	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.3	p=0.50	0.4 ± 0.7	0.3 ± 0.3	p=0.50
AHI	1.8 ± 3,2	1.3 ± 1,2	p=0.83	1.4 ± 3,1	1.0 ± 1,07	p=0.83
AI	1.1 ± 1.5	0.5 ± 0.8	p=0.88	0.6 ± 1.0	0.6 ± 0.7	p=0.88
PLMI	4.2 ± 4.3	2.8 ± 3.5	p=0.26	2.9 ± 4.6	4.8 ± 7.8	p=0.26

Data are presented as mean ± standard deviation

* Significantly different trends were apparent between the first and second night in the ADHD group: wakefulness (p=0.04), sleep efficiency (p=0.03), sleep latency (p=0.03) and PLMI (p=0,015) by means of ANOVA with repeated measures

Table 3 Occurrence of sleep disorders

Sleep disorders	ADHD (n=31)	Controls (n=26)	P value Fisher's test
Sleep-disordered breathing (AHI>1)	10 (32.2)	5 (19,2)	p=0.37
Periodic limb movements in sleep (PLMI > 5) 1 st night	9 (29.0)	4 (15.3)	p=0.34
Periodic limb movements in sleep (PLMI > 5) 2 nd night	5 (16.1)	8 (30.7)	p=0.22
Parasomnia	8 (25.8)	3 (11.5)	p=0.20
Bruxisms	2 (6.4)	2 (7.6)	p=1.00

Data are presented as number (percentage)

Table 4. Results of multiple sleep latency test

MSLT	Sleep onset latencies* (minutes)			Children who fell asleep** (number/percentage)		
	ADHD (n=31)	Controls (n=25)	P value t-test	ADHD (n=31)	Controls (n=25)	P value Fisher's test
Mean sleep latency (min)	16.1± 3.4	17.1 ± 2.4	p=0.23	-----	-----	-----
1 st test	13.2 ± 6.6	16.0 ± 5.3	p=0.087	20 (64.5)	11 (42.3)	p=0.18
2 nd test	16.9 ± 5.1	17.4 ± 4.3	p=0.69	11 (35.4)	8 (30.7)	p=1.00
3 rd test	15.3 ± 5.8	17.2 ± 4.5	p=0.18	14 (45.1)	8 (30.7)	p=0.41
4 th test	17.3 ± 4.5	17.9 ± 3.5	p=0.58	10 (32.2)	8 (30.7)	p=1.00
5 th test	17.9 ± 4.8	17.1 ± 2.4	p=0.44	6 (20.0)	8 (30.7)	p=0.36

* Data are presented as mean ± standard deviation

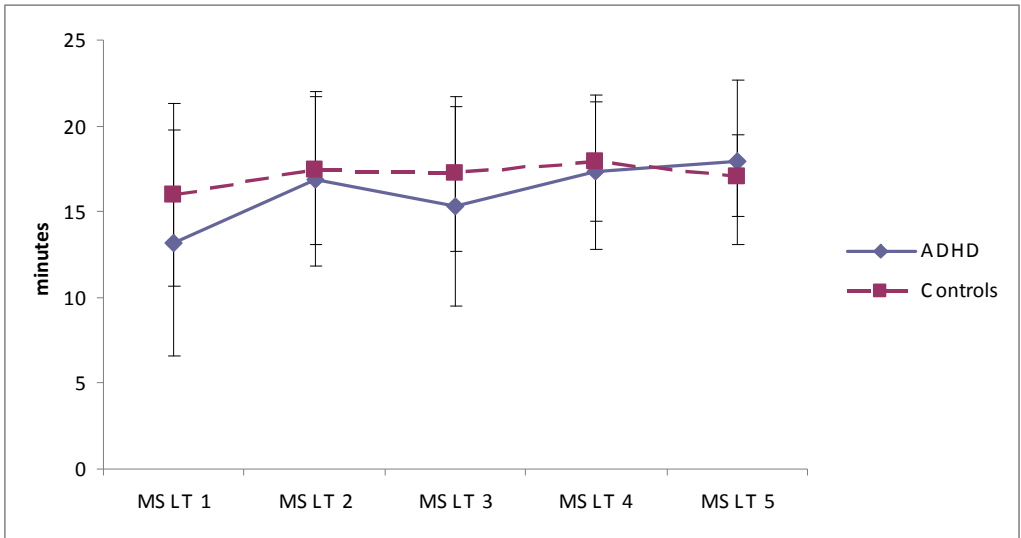
** Data are presented as number (percentage)

Table 5 Subjectively reported sleep problems

Complaints	ADHD (n=31)	Controls (n=26)	P value Fisher's test
Restless sleep	15	2	p= 0.001
Insomnia (difficulty in falling asleep)	10	2	p=0.047
Difficult morning awakening	9	3	p=0.19
Nocturnal awakening	1	1	p=1.00
Bedtime resistance	2	0	p=0.49
Parasomnia (somniaambulism, sleep terrors)	6	3	p=0.49
Bruxisms	3	2	p=1.00
Ronchopathy	11	7	p=0.58
Sleep apnea	1	0	p=1.00
Leg kicking	7	0	p=0.013
Sleep talking	7	4	p=0.74
Nightmares	2	3	p=0.65
Dry mouth in the morning	2	0	p=0.49
Restlessness before sleep, leg movements	2	0	p=0.49
Growing pains	0	1	p=1.00

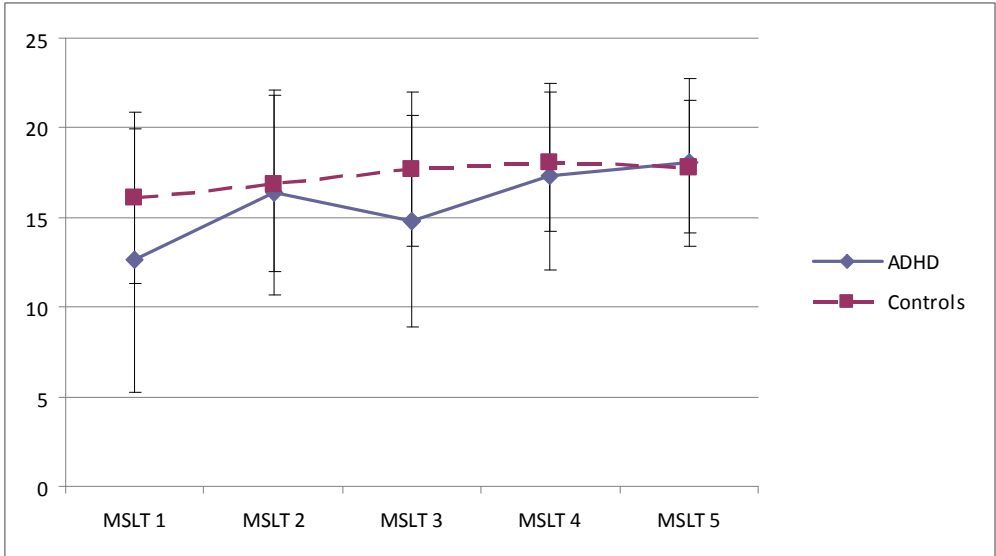
Data are presented as number

Graph 1 Results of multiple sleep latency test – intergroup comparison between the ADHD and control group



Significant sleep latency changes between tests 1 and 2, 1 and 4, 1 and 5 ($p < 0.01$) and borderline changes between tests 3 and 4, 3 and 5 ($p=0.061$) were apparent in the ADHD group

Graph 2 Results of multiple sleep latency test – intergroup comparison between the ADHD and control group with normal polysomnography



Significant sleep latency changes between tests 1 and 2, 1 and 4 ($p < 0.01$), between test 1 and 5, 3 and 5 ($p < 0.05$) and a borderline change between tests 3 and 4 ($p < 0.07$) were apparent in the ADHD group

Rhythmic Movement Disorder in Sleep Persisting into Childhood and Adulthood

Iva Stepanova, MD; Sona Nevsimalova, MD, DrS; Jaroslava Hanusova, MD

Department of Neurology, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Study Objectives: To evaluate the type, duration, and distribution of rhythmic movements in sleep stages in school-aged children and young adults; to find out if cases of rhythmic movement disorder persisting beyond infancy are associated with any daytime symptoms or psychopathology.

Design: All participants underwent neurologic examination, biochemical screening, electroencephalography, neuroimaging, overnight videopolysomnography, and psychologic examination.

Setting: Department of Neurology and Sleep Laboratory, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague

Patients or Participants: Ten subjects referred to the sleep disorders center because of rhythmic movement disorder. Five males, 5 females; age range, 7-24 years; mean age 14.7 ± 5.69 years.

Interventions: None.

Measurements and Results: Biochemical screening, electroencephalogram, and neuroimaging were unremarkable in all cases. According to duration, 2 types of rhythmic movements were observed on polysomnography: longer episodes appeared in wakefulness and in non-rapid eye movement stage 1 sleep, while shorter episodes (2-80 seconds) occurred during non-rapid eye movement stage 2, non-rapid eye movement stage 3-4, and rapid eye movement sleep. According to sleep-stage distribution,

we defined (a) rhythmic movements prevailing in the first half of the night and in the morning hours, usually associated with wakefulness or superficial sleep; (b) rhythmic movements occurring throughout the night in all sleep stages; (c) rhythmic movements prevailing in the second half of the night and mainly associated with rapid eye movement sleep. Psychologic examination showed symptoms of the attention-deficit/hyperactivity disorder in 6 cases.

Conclusions: According to our study, rhythmic movement disorder persisting beyond infancy may be connected with various daytime symptoms; a strong association between rhythmic movement disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder was found in school-aged children. We speculate that pathogenetic mechanisms similar to those in attention-deficit/hyperactivity disorder are involved in rhythmic movement disorder or that symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder may be secondary to rhythmic movement disorder.

Keywords: Rhythmic movement disorder, sleep architecture, polysomnography, attention-deficit/hyperactivity disorder

Citation: Stepanova I; Nevsimalova S; Hanusova J. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood. *SLEEP* 2005;28(7): 851-857.

INTRODUCTION

RHYTHMIC MOVEMENT DISORDER (RMD) DURING SLEEP IS, ACCORDING TO THE *INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS*, DEFINED AS A GROUP of stereotyped repetitive movements involving large muscles usually of the head and neck that typically occur prior to sleep onset and are sustained into light sleep.¹⁻⁴ RMD is observed in 9-month-old infants at a rate of up to 66%, decreasing dramatically to the age of 4 years (8%).⁵

Seen as a benign condition, it is likely to resolve in preschool-aged children.^{6,7} In rare cases (particularly those associated with mental retardation), violent movements can cause head or eye injuries.^{8,9} In infancy, rhythmic movements are suspected to be a learned "self-stimulating" or "autoerotic" behavior connected with pleasurable feelings, apparently a tension-releasing maneuver of considerable hypnogenic potential.^{10,11} Other hypotheses refer to the maturational role of rhythmic movements in early psychomotor development by means of vestibular apparatus stimulation and to a connection with central nervous system rhythmicity.¹⁰⁻¹³

Disclosure Statement

This was not an industry supported study. Drs. Stepanova, Nevsimalova, and Hanusova have indicated no financial conflicts of interest.

Submitted for publication July 2004

Accepted for publication March 2005

Address correspondence to: Iva Stepanova, MD, Department of Neurology, 1st Medical Faculty, Katerinska 30, 128 08 Praha 2, Czech Republic; Tel: 420224965542; Fax 420224922678; E-mail: istep@lf1.cuni.cz

SLEEP, Vol. 28, No. 7, 2005

In the past decades, sporadic cases of RMD have been described that do not meet the criteria of the sleep-wake transition parasomnia as defined by *International Classification of Sleep Disorders*. The clinical picture of RMD is the same, but movements persist in all sleep stages, possibly even prevailing in rapid eye movement (REM) or slow-wave sleep.^{11,14-28} In such cases, RMD persists from early childhood until school age or even adulthood. It may underlie a major psychosocial handicap and even daytime symptoms.^{11,21-23} In these cases, however, RMD is not associated with significant mental retardation, autism, or other severe psychiatric disorders, as has been previously thought. Pathophysiologic factors causing the incorporation of rhythmic movements into different sleep stages remain obscure.

The aims of our study were to evaluate the type, duration, and distribution of rhythmic movements in sleep stages in school-aged children and young adults and to find out if cases of RMD persisting beyond infancy are associated with any daytime symptoms or psychopathology.

SUBJECTS AND METHODS

In a 6-year period, we evaluated 10 subjects (5 male, 5 female) aged 7 to 24 years (mean age 14.7 ± 5.69 years) with RMD persisting from infancy and occurring daily during different parts of the night. The follow-up period ranged from 2 months to 6 years.

During the period, all patients underwent neurologic examination, biochemical tests, neuroimaging (computed tomography or magnetic resonance imaging of the brain), electroencephalography (EEG), nocturnal video-polysomnography, and psychologic examination. All patients or their parents were asked to sign an

informed consent for neuroimaging examination.

Standard nocturnal videopolysomnography was performed in all cases. The number of nights of recording depended on the occurrence of rhythmic movements (2-3 consecutive nights).

A Schwarzzer polygraph was used for all polysomnography studies with standard EEG montage (F8-T4, T4-T6, F4-C4, C4-P4, F3-C3, C3-P3, F7-T3, T3-T5, T6-C3, T5-C4), submental electromyography, and horizontal electrooculography. Electrocardiogram, bilateral anterior tibialis electromyogram, and videorecording using an infrared-light camera were also studied. The respiratory air flow, effort parameters, and transcutaneous oxygen saturation were monitored. Respiratory parameters were evaluated with standard techniques. Neither esophageal pressure measurement nor nasal cannula/pressure transducer was used for technical reasons. Sleep stages were visually scored according to the Rechtschaffen and Kales standard criteria in 30-second epochs.²⁹

Sleep-stage scoring during rhythmic movements was difficult because of pervasive motor artifacts in all polygraphic channels. If a rhythmic-movement episode lasted more than a half an epoch, precluding sleep-stage identification, or if it extended over more epochs, it was scored as movement time; if sleep preceded and followed, it was scored according to the standard scoring rules. It was also classified as movement time if sleep only preceded and if the rhythmic-movement episode was followed by wakefulness. This was because it was impossible to tell at exactly which time vigilance appeared in rhythmic movements. If the rhythmic-movement episode was shorter than an epoch, the epoch was scored according to the apparent sleep stage.

The duration, the number of rhythmic-movement periods, and their relation to sleep stages were measured in each patient separately. Each episode was classified according to the stage marking the onset of episode.

Psychologic examination included for Children-III and Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, drawing tests, Children's Manifest Anxiety Scale, Trail Making Test, Complex Figure Test, and a direct interview.

RESULTS

Historical Data

Two patients had a positive family history of RMD. Five had a positive perinatal history (high-risk pregnancy and prematurity in 3 cases, hyperbilirubinaemia with phototherapy in 2 cases). Psychomotor development was generally normal except in 1 patient with slightly retarded development. Medical history revealed allergic symptoms in 7 subjects.

The age at rhythmic-movement onset varied from 0.5 to 3 years (in 2 children after hospitalization without parents).

At the time of investigation, the reported types of movements were headbanging (4 patients); bodyrolling (2); headbanging and headrolling (1); headrolling and bodyrolling (1); headbanging and bodyrolling (1); and headbanging, headrolling and bodyrolling (1).

The movements were present almost every night. Based on parents' reports, 6 patients suffered from the movements at sleep onset as well as in the second half of the night. In 4 patients, rhythmic movements occurred mostly in the second half of the night. Three patients also experienced occasional rhythmic movements during the day. Rhythmic-movement episodes lasted from a few up to 30 minutes, with a tendency to recur several times during

the night. The children were fully asleep and difficult to wake up; a partial and temporary abatement of rhythmic movements was reported on being forced to change their body position, being touched, or hearing a loud sound. Five patients were partly aware of the movements.

One patient described a strong urge to behave like this before falling asleep and had feelings of aggression when he was prevented from it. He tried to alleviate rhythmic movements by moving his legs instead.

All parents of school-aged children complained of being disturbed in sleep by the children's potentially injurious violent noisy movements. Adolescent and adult patients felt uncomfortable having to sleep in a room shared with other people. Other sleep disturbances were apparent in the history of 3 patients: pavor nocturnus in 2 and difficulty in falling asleep in 1.

Parental and subjective reports showed various daytime complaints in all patients: attention difficulties (n, 7), hyperactivity (5), neurotic symptoms (5), tiredness and sleepiness during the day (4), morning headache (5), and compulsive behaviour (1).

Neurological and Psychologic Examination

Neurological investigation was normal in all subjects. Biochemical tests were unremarkable, including iron, transferrin, and ferritin levels. Brain imaging (computed tomography in 8, magnetic resonance imaging in 2 patients) revealed no pathologic findings. Electroencephalogram was normal in 6 patients, and 4 had nonspecific abnormalities (in 3 cases, there was irregular background activity with slow waves; in 1 case, diffuse theta activity).

On applying the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV,³⁰ 4 patients fulfilled the criteria for the attention-deficit/hyperactivity disorder of the inattentive type (ADHD-I), and 2 patients for the combined type of ADHD (ADHD-C).

Psychologic examination revealed depression in 1 patient and obsessive-compulsive disorder in another 1. Neurotic symptoms were present in 6, and specific learning difficulties in 3 cases (dyslexia in 2 cases, dysgraphia in 1 case). Neurotic symptoms included increased anxiety in 3; mood disturbances in 2, affective lability in 2; onychophagia in 2; and stress-related difficulties in falling asleep, intrapsychic tension, anxiety with prominent vegetative symptoms, and tics in 1 case each.

Intellectual level was within the normal range in 8 patients and borderline in 2 patients.

Nocturnal Videopolysomnography

Several types of rhythmic movements were recorded during overnight videopolysomnography (Table 1). Headbanging was as frequent as bodyrolling (both in 5 cases), headrolling was found in 2 cases. Two patients exhibited 2 types of rhythmic movements (headbanging and bodyrolling, headrolling and bodyrolling). In REM sleep, rolling movements alone were observed. The frequency of rhythmic movements varied from 0.5 Hz to 2 Hz, with 1 Hz as the prevailing frequency. The reported occurrence of rhythmic movements during the night was much greater under home conditions, as were combinations of various rhythmic-movement types. Rhythmic movements were reported to be present in all patients almost every night at home, but on the night of polysomnography, they appeared during the first night in

Table 1—Overview of Patients

Pts	Age, y	Sex	Age of onset, y	Type of Rhythmic Movement	Sleep Stage*	Results of Psychologic Examination
1	14	M	2	BR	W; NREM 1, 2, 3/4; REM	ADHD-I, neurotic symptoms, dysgraphia
2	24	M	2	HB	W; NREM 1, 2, 3/4	Depression, neurotic symptoms
3	7	F	1.5	HB, BR	W; NREM 1, 2; REM	Normal
4	14	F	1	HR	NREM 1, 2; REM	ADHD-I, neurotic symptoms
5	13	F	2	HB	W, NREM 1	ADHD-I, dyslexia
6	14	M	3	HB	W	ADHD-I, dyslexia
7	9	M	3	HB	W	ADHD-C, neurotic symptoms
8	10	F	1	HR, BR	W; NREM 1, 2, 3/4; REM	ADHD-C, neurotic symptoms
9	19	M	1	BR	NREM 1, 2	Obsessive-compulsive disorder
10	23	F	0.5	BR	REM	Neurotic symptoms

*Sleep stage in which rhythmic movements occurred.
 Pt refers to patient number; HB, heabanging; HR, headrolling; BR, bodyrolling; W, wakefulness; NREM, non-rapid eye movement sleep; REM, rapid eye movement sleep; ADHD-I, attention-deficit hyperactivity disorder of the inattentive type; ADHD-C, ADHD of the combined type.

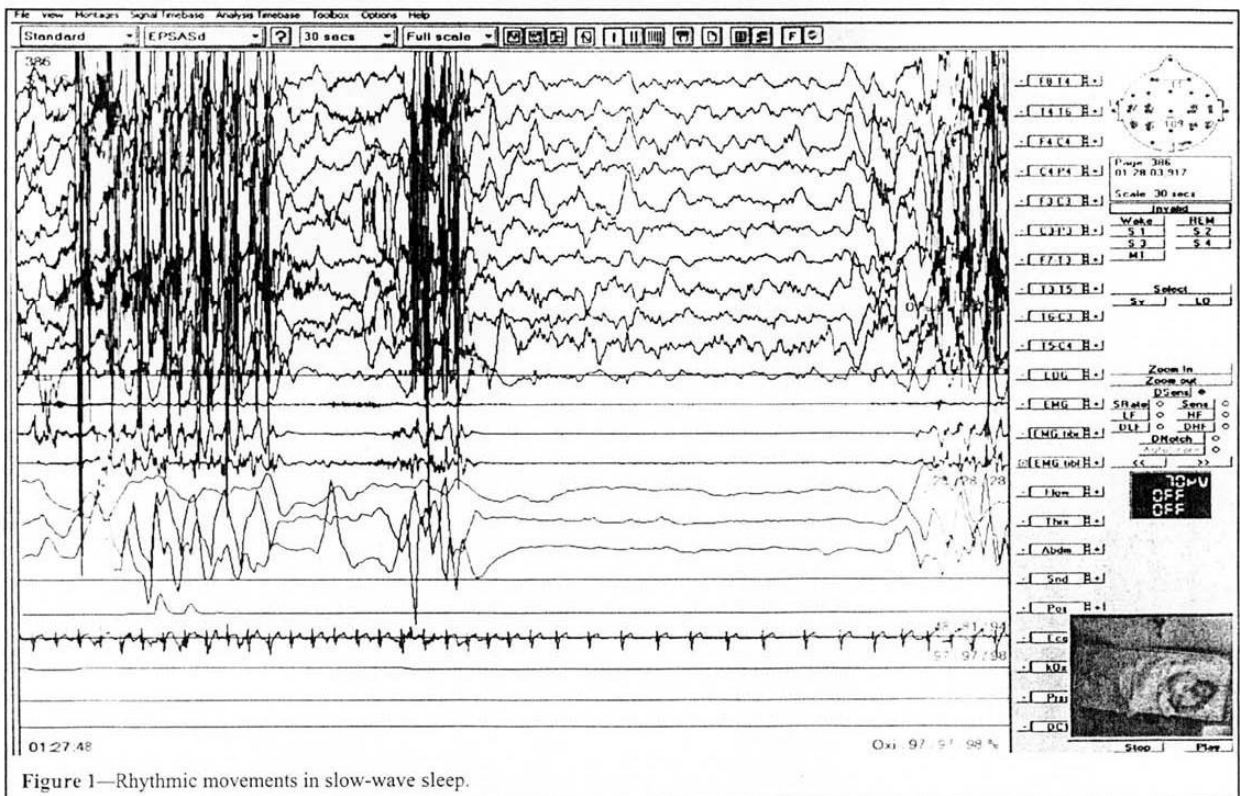


Figure 1—Rhythmic movements in slow-wave sleep.

5 patients, during the second in 2 patients, or even during the third night of monitoring in 3 patients.

The distribution of rhythmic movements according to the part of the night and sleep stages varied (Table 2). Rhythmic movements were observed in wakefulness before falling asleep, during the night, or in the morning hours in 7 patients; in non-REM (NREM) stage 1 sleep in 7 patients; in NREM stage 2 sleep in 6 patients; in NREM stage 3/4 sleep in 3 patients; and in REM sleep in 5 patients.

According to the distribution of rhythmic movements, we de-

finied 3 groups: (1) patients 2, 4, 5, 6, 7, 9, who showed rhythmic movements prevailing on sleep onset, in the first half of the night, and in the early-morning hours—usually associated with wakefulness or superficial sleep (patients 2 and 4 showed sporadic rhythmic movements in slow-wave sleep or in REM sleep); (2) patients 1 and 8 showed rhythmic movements throughout the night in all sleep stages (Figure 1); and (3) patients 3 and 10 showed rhythmic movements prevailing in the second half of the night, mostly in REM sleep (Figure 2).

Total time spent during the night in rhythmic-movement epi-

isodes ranged from 6 seconds to 85 minutes. Longer episodes appeared in wakefulness and NREM stage 1 sleep, while shorter episodes (2-80 seconds) occurred mostly during NREM stage 2, NREM stage 3/4, and REM sleep. Tending to occur in clusters, these shorter episodes were mostly neither preceded nor followed by arousal, as defined by American Sleep Disorders Association.³¹

Some of the rhythmic-movement episodes during REM sleep were preceded and followed by loss of muscle atonia (preceding rhythmic movements by 30-60 seconds and lasting another 30-50 seconds afterward) in 3 patients (patients 3, 8, 10). In 1 patient (patient 5), this short loss of muscle atonia was found without any rhythmic movements. (Figure 3)

Table 2—Episodes of Rhythmic Movements in Sleep Stages

Pt	Events in sleep stages					Total	Duration, min:sec
	NREM 1	NREM 2	NREM 3/4	REM	W		
1	0	65	43	4	4	116	13:00
2	16	14	4	0	9	43	29:00
3	4	8	0	13	6	31	14:00
4	6	10	0	2	0	18	2:00
5	5	0	0	0	1	6	2:30
6	0	0	0	0	1	1	23:00
7	0	0	0	0	16	16	2:30
8	25	24	3	20	2	71	85:00
9	1	1	0	0	0	2	0:06
10	0	0	0	2	0	2	0:17

Pt refers to patient number; W, wakefulness; NREM, non-rapid eye movement sleep; REM, rapid eye movement sleep.

The usual sleep parameters were analyzed (Table 3). In 3 patients (patients 2, 6, 9), sleep fragmentation with frequent arousals from all sleep stages was evident without any connection with rhythmic movements.

Polysomnography also showed repeated arousals from delta-wave sleep, suggestive of parasomnia, in 3 patients; bruxism in 2 patients; somniloquy in 3 patients; ronchopathy in 2 patients; slight obstructive apnea syndrome in 1 patient; epileptic discharges during NREM stage 2 sleep in 2 patients; and short and nonperiodic leg movements in 2 cases. There were no significant respiratory, cardiovascular, or EEG changes preceding rhythmic movements. During rhythmic movements, tachycardia was observed in most cases. As neither esophageal pressure measurement nor nasal cannula/pressure transducer was used, we cannot exclude subtle breathing-pattern changes.

DISCUSSION

Recent reports support the idea that not only RMD is a type of parasomnia of early childhood likely to resolve in preschool age, but that in some cases it lasts long into school age, adolescence, or adulthood in a rather troublesome fashion. In these cases, rhythmic movements not only are associated with superficial sleep stages during falling asleep, but will occur in any sleep stage through the night,^{11,14,28} as we also observed in some of our patients. These findings raise the question of whether rhythmic movements of infancy and persistent rhythmic movements belong in the same pathophysiologic category.^{11,26,28} However, polysomnography studies of infantile RMD are too few to prove that rhythmic movements are exclusively related to the superficial sleep.²⁸

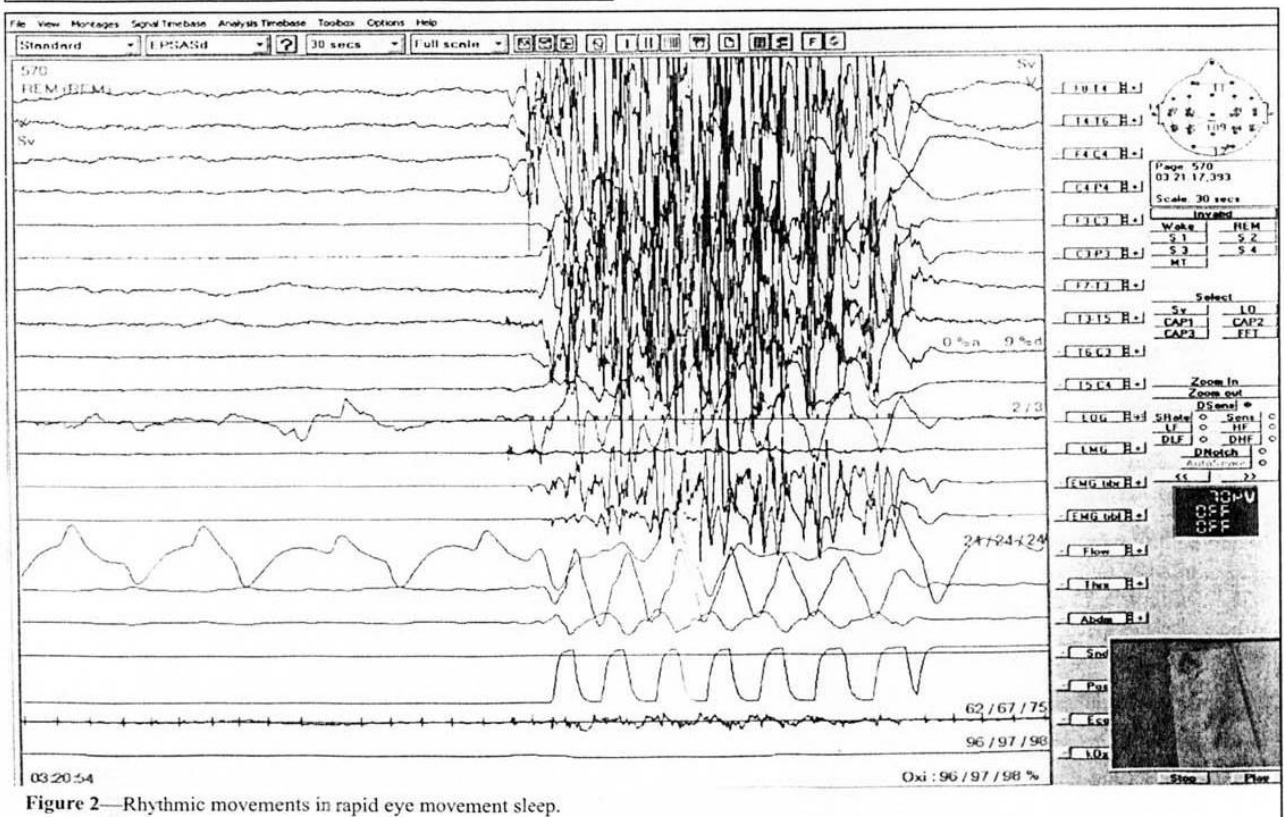


Figure 2—Rhythmic movements in rapid eye movement sleep.

Table 3—Sleep Parameters

	Patients									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Time in bed, h:min	7:53	7:16	9:54	8:52	9:05	9:14	9:39	8:30	9:11	7:58
Sleep period time, h:min	7:48	6:22	9:32	8:23	8:56	8:25	9:25	8:28	8:47	7:49
Total sleep time, h:min	7:41	6:10	9:18	8:12	8:46	7:12	9:05	7:57	8:06	7:46
Sleep-onset latency, min	4.5	39	21.5	29	5	48.5	16	2.5	24	9
Sleep efficiency, %	97	85	94	93	96	78	94	93	88	97
Sleep stage, % of total sleep time										
Wake	1.6	3.1	2.4	2.2	2.0	14.4	3.5	6.2	7.7	0.7
NREM 1	0.3	4.3	3.1	3.7	3.7	13.5	5.0	4.0	17.2	1.1
NREM 2	24.0	49.3	30.9	35.6	44.9	27.2	36.6	21.7	39.9	45.7
NREM 3	22.9	12.0	11.3	10.0	12.1	7.0	12.4	9.6	5.0	8.3
NREM 4	31.4	2.4	25.2	27.2	15.8	21.2	22.9	23.5	9.7	15.7
REM	19.6	28.8	25.4	21.4	21.5	16.7	19.6	23.4	20.5	28.5
REM latency, min	97	93	80.5	131	87	134	260	90.5	324	65
Movement time, %	0.1	0	1.7	0	0	0	0	11.5	0	0

W refers to wakefulness; NREM, non-rapid eye movement sleep; REM, rapid eye movement sleep.

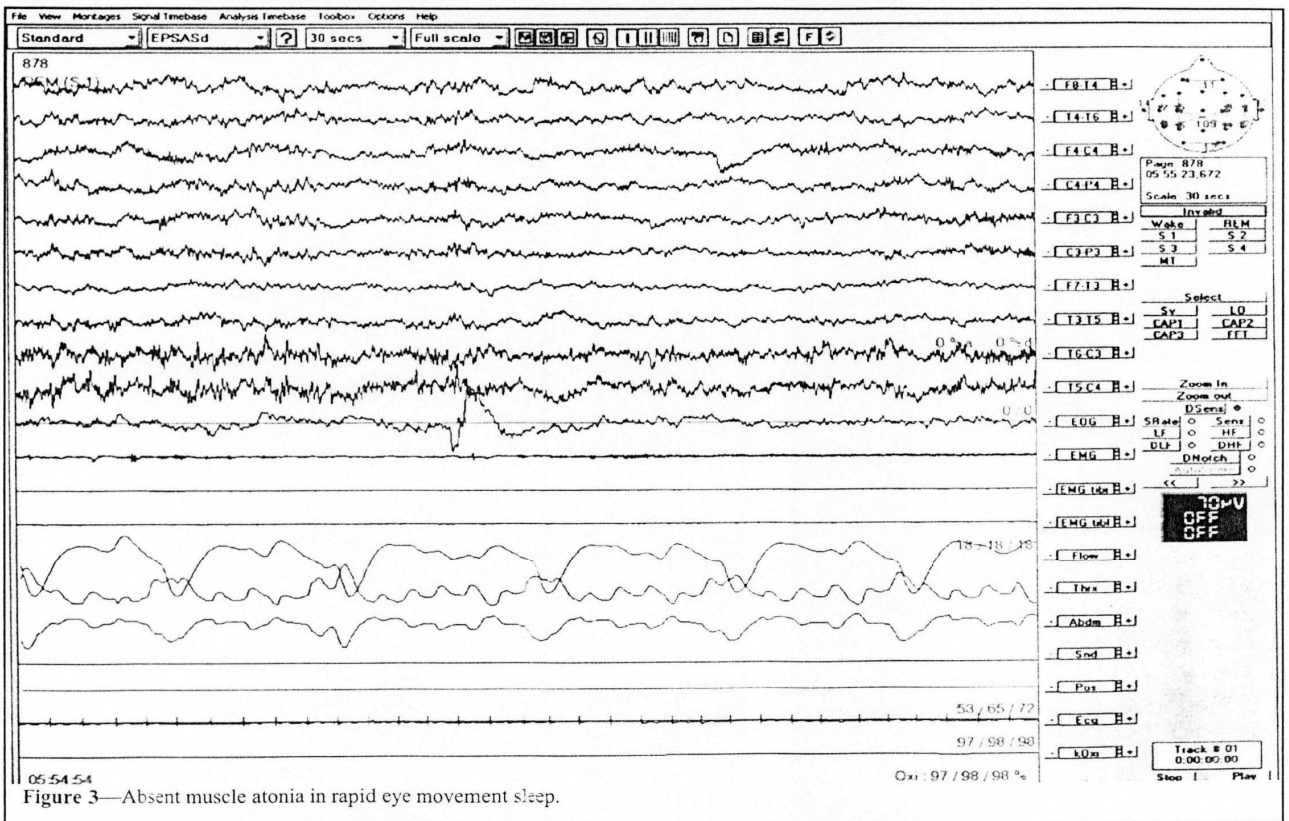


Figure 3—Absent muscle atonia in rapid eye movement sleep.

The diagnosis of RMD seldom poses a problem because of the stereotyped nature of the movements. RMD may be confused in infants with bruxism or thumb sucking, and, rarely, periodic leg movement disorder may produce similar features.^{2,3}

As for epileptic disorders, infantile spasms and nocturnal frontal lobe epilepsy might resemble rhythmic movements.³ For this reason, we used more leads to monitor EEG activity. We found epileptic discharges during NREM stage 2 sleep in 2 patients without any connection with rhythmic movements. Rhythmic movement episodes were never preceded by autonomic function or EEG changes, as nocturnal seizures characteristically are.^{32,33}

The age of onset was also atypical for nocturnal frontal lobe epilepsy and so was the occurrence of rhythmic movements in REM sleep in some patients.

However, some authors believe that RMD has such typical anamnestic and clinical data that no real differential diagnosis is needed there.¹³

Basically, as to the duration of movements, we observed 2 types of rhythmic movements: longer rhythmic movements occurred in wakefulness or NREM stage 1 sleep, while shorter rhythmic movements occurred during NREM stage 2, NREM stage 3/4, and REM sleep. Although the shorter episodes were

not usually preceded or followed by arousals, we observed that some rhythmic movements were preceded by a very short period (1-2 seconds) of faster EEG activity that could not be rated as an arousal according to standard scoring rules defined by American Sleep Disorders Association.

Our observation of short periods of electromyogram activation in REM sleep, whether or not connected with rhythmic movements (as found in 4 cases), is in contrast with other reported cases of rhythmic movements during REM sleep, in which no muscle-atonias changes were noted.^{11,23,24,28} Nevertheless, some authors speculate that cases with rhythmic movements predominating in REM sleep may be a variant of REM sleep behavior disorder.¹¹

According to some studies, the prevailing type of rhythmic movements varies with age. Bodyrocking is the most frequent before 12 months of age. It is then followed by headbanging, and, at the age of 2 to 3 years, by headrolling.⁵ In our series, headbanging was as frequent as bodyrolling. During REM sleep, rolling movements alone were observed. Similar findings have been reported by some authors,^{11,26} although others have also found headbanging and bodyrocking in REM sleep.^{14,27,28}

The pathophysiologic mechanisms of rhythmic movements remain obscure. The hypothesis of the origin of rhythmic movements of infancy includes learned "self-stimulating" or "autoerotic" behavior connected with pleasurable feelings in what is thought to be a tension-releasing maneuver of a high hypnogenic potential.^{10,11} The maturational role of rhythmic movements in early psychomotor development by means of vestibular apparatus stimulation¹⁰⁻¹³ is also hypothesized, although this only applies to bodyrockers.¹²

However, these hypotheses do not explain how these voluntary or at least partly voluntary movements become integrated in the sleep process as involuntary movements not preceded or followed by arousals as defined by American Sleep Disorders Association. This is a feature similar to tic movements, which are also incorporated into all sleep stages—especially REM sleep—yet do not lead to arousals. The described significant drive and urge to perform rhythmic movements also resembles tics except that there are no rhythmic movements in the latter. The pathophysiologic mechanism of tics can be traced to decreased motor-inhibition control.^{34,36}

This lack of the correlation between American Sleep Disorders Association-defined arousals and tic movements supports the idea of the subcortical part of corticostriato-thalamocortical circuits as having a role to play here. A similar motor-pathway involvement may conceivably account for rhythmic movements. The role of basal ganglia in rhythmic movements has been considered.^{3,37} Speculating on the subject, Kohyama et al²⁴ examined the frequency of gross movements during sleep in 2 patients with RMD but failed to find any changes. Obviously, more studies are necessary.

However, a recent case report has demonstrated a close relationship between phases A2 and A3 of the cycling alternating pattern and rhythmic movements during NREM sleep.³⁸ Therefore, with a different kind of analysis, we probably could have revealed more clearly the relationship between rhythmic movements and cortical or subcortical arousals.

Another moot question concerns factors causing the persistence of rhythmic movements beyond infancy. Familial forms have been described at a rate of up to 20%.^{6,16,20} We also found positive family history in 2 patients. Perinatal history was positive

in 5 patients, raising the suspicion of possible functional brain damage sustained during this period.

RMD in its typical form is considered to be a benign and self-limited disorder marked by no daytime symptoms, except in cases of violent rhythmic movements, which can lead to head and eye injuries. The results of our investigation suggest a different idea. All patients had some daytime complaints: attention difficulties, hyperactivity, neurotic symptoms, morning headache, fatigue, and sleepiness. A similar observation has been made by other authors who have reported a number of problems, mostly in adult patients with rhythmic movements: anxiety, depression, daytime sleepiness, irritability, fatigue, poor concentration, and poor sleep quality.^{11,21,22,26,38} Hence, it is doubtful that persistent RMD is really a benign condition; instead it may also have some health consequences. Thus, careful evaluation of daytime symptoms, especially in children, and detailed psychologic investigation seem to be very important. Whether these symptoms are connected to insufficient sleep quality caused by rhythmic movements or constitute an independent feature remains unclear. More reports are necessary for evaluation.

In the age group of 19 to 24 years, we found neurotic symptoms, depression, and obsessive-compulsive disorder, while 6 out of 7 school children had ADHD, predominantly of the inattentive type. The occurrence of ADHD in children with RMD has also been previously reported in 3 patients.²³

Although a relationship between periodic limb movement disorder and ADHD has been reported,³⁹⁻⁴³ the common pathogenetic mechanism is not yet clearly elucidated. We can hypothesize that functional impairment or immaturity of premotor and striatal circuits may be involved in RMD, as well as periodic limb movement disorder and ADHD, or that rhythmic movements might be another type of sleep disorder similar to sleep-disordered breathing, snoring, or periodic limb movement disorder causing ADHD-like symptoms (secondary ADHD).^{44,45}

Concurrently with recent reports, the need arises to revise the definition of this type of parasomnia and to continue research into its pathogenetic mechanisms and possible subtypes in relation to sleep stages and conceivable health risks.

REFERENCES

1. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association; 1990.
2. Thorpy MJ, Glovinsky PB. Headbanging (jactatio capitis nocturna). In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1989:648-54.
3. Thorpy MJ. Sleep/wake transition disorders. In: Chokroverty S, Hening WA, Walters AS, eds. Sleep and Movement Disorders. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2003: 260-4.
4. Mahowald MW, Thorpy MJ. Non-arousal parasomnias in the child. In: Ferber R, Kryger M, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine in the Child. Philadelphia: WB Saunders; 1995:115-23.
5. Klackenberg G. Rhythmic movements in infancy and early childhood. Acta Paediatr Scand 1971; Suppl 224:74-83.
6. Kravitz H, Rosenthal V, Teplitz Z, et al. A study of headbanging in infants and children. Dis Nerv Syst 1960;21:203-8.
7. De Lissovoy V. Headbanging in early childhood. J Pediatr 1961;58:803-5.
8. Stuck KJ, Hernandez RJ. Large skull defect in a headbanger. Pediatr Radiol 1979;8:257-8.
9. Bemporad JR. Cataracts following chronic headbanging: A report of two cases. Am J Psychiatry 1968;125:245-9.

10. Lourie RS. The role of rhythmic patterns in childhood. *Am J Psychiatry* 1949;105:653-60
11. Kempnaers C, Bouillon E, Mendlewicz J. A rhythmic movement disorder in REM sleep: A case report. *Sleep* 1994;17:274-9.
12. Sallustro C, Atwell F. Jactatio capitis. *J Pediatr*. 1978;93:704-8.
13. Vecchierini MF. Parasomnias. In: Billiard M, ed. *Sleep: Physiology, Investigations and Medicine*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003:513-43.
14. Baldy-Moulinier M, Levy M, Passouant P. A study of jactatio capitis during night sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;28:85.
15. Regenstein QR, Hartman E, Reich P. A head movement disorder occurring in dreaming sleep. *J Nerv Ment Dis* 1977;164:432-6.
16. Kavey NB, Jewitch DE, Bloomingdale E, Gidro-Frank S. Jactatio capitis nocturna: a longitudinal study of a boy with familial history. *Sleep Res* 1981;10:208.
17. Walsh JK, Kramer M, Skinner JE. A case report of jactatio capitis nocturna. *Am J Psychiatry* 1981;138: 524-6.
18. Gagnon P, De Koninck J. Repetitive head movements during REM sleep. *Biol Psychiatry* 1985;20:176-8.
19. Thorpy MJ, Spielman AJ. Persistent jactatio nocturna. *Neurology* 1984;34(Suppl. 1):208-9.
20. Reimao R, Lemmi H. Jactatio capitis nocturnus: report of a case in an adult. *Arq Neuropsiquiatr* 1985;43:86-90.
21. Bastuji H. Rhythms of falling asleep persisting in adults. Two cases without mental deficiency. *Neurophysiol Clin* 1994;24:160-6.
22. Chisholm T, Morehouse RL. Adult headbanging: sleep studies and treatment. *Sleep* 1996;19:343-6.
23. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Yamada T. Diagnosing rhythmic movement disorder with video- polysomnography. *Pediatr Neurol* 1997;16:37-41.
24. Alves RS, Aloe F, Silva AB, Tavares SM. Jactatio capitis nocturna with persistence in adulthood. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:655-7.
25. Kaneda R, Furuta H, Kazuto K, Arayama K, Sano J, Koshino Y. An unusual case of rhythmic movement disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:348-9.
26. Mayer G, Tracik F, Wilde J. Rhythmic movement disorder revisited. *J Sleep Res* 2000;9:127.
27. Hashizume Y, Yoshijima H, Uchimura A, Maeda H. Case of head banging that continued to adolescence. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:255-6.
28. Kohyama J, Matsukura F, Kimura K, Tachibana N. Rhythmic movement disorder: polysomnographic study and summary of reported cases. *Brain Dev* 2002;24:33-8.
29. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Washington: Government Printing Office; 1968. Pub No. 204.
30. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
31. American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society. EEG arousals: Scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:173-84.
32. Provini F, Plazzi G, Lugaresi E. From nocturnal paroxysmal dystonia to nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;111(Suppl 2):S2-8.
33. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999;122:1017-31.
34. Glaze DG, Frost JD, Jankovic J. Sleep in Gilles de la Tourette syndrome: disorder of arousal. *Neurology* 1983;33:586.
35. Cohrs S, Rasch T, Altmeyer S, et al. Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:192-7.
36. Kostanecka-Endress T, Banaschewski T, Kinkelbur J, et al. Disturbed sleep in children with Tourette syndrome: a polysomnographic study. *J Psychosom Res* 2003;55:23-9.
37. Freund HJ, Hefter H. The role of the basal ganglia in rhythmic movement. *Adv Neurol* 1993;60:88.
38. Manni R, Terzaghi M, Sartori I, Veggiotti P, Parrino L. Rhythmic movement disorder and cyclic alternating pattern during sleep: a video-polysomnographic study in a 9-year old boy. *Mov Disord* 2004;19:1186-90.
39. Picchetti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:588-94.
40. Picchetti DL, Underwood DJ, Farris WA et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 1999;14:1000-7.
41. Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, Ganoczy DA, Pituch KJ. Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep* 1997;20:1185-92.
42. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002;25:213-8.
43. Crabtree VM, Ivanenko A, Gozal D. Clinical and parental assessment of sleep in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder referred to a pediatric sleep medicine center. *Clin Pediatr* 2003;42:807-13.
44. Chervin RD, Archbold KH. Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. *Sleep* 2001;24:313-20.
45. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention- deficit/ hyperactive disorder. *Sleep* 2004;27:261-6.



Original Article

Arousals in nocturnal groaning

I. Prihodova*, K. Sonka, D. Kemlink, J. Volna, S. Nevsimalova

Department of Neurology, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Katerinska 30, 128 08 Praha 2, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 July 2008

Received in revised form 3 September 2008

Accepted 8 September 2008

Available online 31 March 2009

Keywords:

Nocturnal groaning

Catathrenia

Parasomnia

Bradypnea

Arousals

REM sleep

ABSTRACT

Background and objective: Nocturnal groaning (catathrenia) is a chronic sleep disorder classified as parasomnia with unclear effects on sleep and life quality. It is characterized by repeated episodes of monotonous vocalization in prolonged expiration (episodes of bradypnea) occurring mostly in REM sleep. We sought to assess its impact on sleep microstructure, i.e., the frequency of arousals relative to the groaning episodes. The frequency, duration and sleep-stage distribution of the groaning episodes were also studied.

Methods: Eight patients with nocturnal groaning (5 male, 3 female, age range 11–32 years, mean age 23 ± 7.1) were evaluated. All underwent standard neurologic examination and nocturnal videopolysomnography for two consecutive nights. The second night polysomnography data were used to evaluate sleep parameters. The groaning episodes (bradypneic events) were counted separately, not as clusters.

Results: Sleep macrostructure revealed no specific changes. The number of groaning episodes/bradypneic events during the night varied from 40 to 182 (total number 725). The duration of bradypnea was from 2 to 46 s (mean duration 12.5 s). Groaning episodes prevailed in REM sleep (76.5%). The rate for NREM 2 was 21.5%, and only sporadic episodes were noted in delta sleep (1.9%); 63.3% of the events were associated with arousals, and in 94% of them an arousal occurred before or together with the onset of bradypnea. The arousal index was increased in 5 patients (mean 20.4). Bruxism was present in 4 cases, in 1 patient appearing in close association with groaning episodes. Ronchopathy was noted in 4 cases.

Conclusion: Almost two-thirds of the groaning episodes were connected with arousals. Hypothetically, nocturnal groaning may well be a source of sleep disruption (mainly REM) in some cases. Because an arousal mostly preceded or coincided with groaning we believe that arousal mechanisms may be involved in the pathogenesis of nocturnal groaning.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Nocturnal groaning (catathrenia) has only recently been described as a new distinct type of sleep disorder classified according to the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) as a parasomnia [1]. It is characterized by repeated episodes of monotonous vocalization in prolonged expiration preceded by deep inspiration. This change in respiratory rhythm is called an episode of bradypnea [2]. These episodes tend to appear in clusters mostly in REM sleep [2–5], although their occurrence in all sleep stages has also been reported in some cases [6,7]. Catathrenia is not continuous during sleep; patients shift between normal and bradypneic breathing, the latter associated with groaning sounds. Bradypneic episodes are not connected with any significant oxygen desaturation. There are no known health consequences so far, which is why catathrenia is considered to be a social rather than medical problem [1].

The etiology of nocturnal groaning remains unclear. Several mechanisms have been proposed – from central respiratory system

involvement (impairment of respiratory center or persistent neonatal ventilatory pattern) to upper airways obstruction during expiration [4,5,7,8]. Thus, some authors believe that nocturnal groaning is a sleep-related breathing disorder rather than a parasomnia [6–8].

The aim of our study was to assess the frequency of arousals in subjects with nocturnal groaning, and their relationship to groaning episodes. The frequency, duration and sleep-stage distribution of the episodes were also studied.

2. Subjects and methods

Eight patients with nocturnal groaning (5 males, 3 females, age range 11–32 years, mean age 23 ± 7.1) were studied over a period of 6 years. All had standard neurological examination and nocturnal video-polysomnography carried out for 2 consecutive nights. A Schwarz polygraph was used for all polysomnography studies with standard electroencephalographic montage (F4–C4, C4–P4, F3–C3, C3–P3, C4–A1, C3–A2), horizontal electrooculography, submental and bilateral anterior tibialis electromyography, electrocardiography and videorecording using an infrared-light camera. Oronasal

* Corresponding author. Tel.: +420 2249655432; fax: +420 224922678.
E-mail address: iva.prihodova@lf1.cuni.cz (I. Prihodova).

airflow was monitored with thermistors. Thoracic and abdominal respiratory movements were recorded using belts with piezosensors. Respiratory sounds were recorded with microphones. Oxyhemoglobin saturation was measured using pulse oximetry. Neither esophageal pressure measurement nor nasal cannula/pressure transducer were used. Polysomnographic recordings of the second night were used for data analysis. Sleep stages were visually scored according to the Rechtschaffen and Kales standard criteria in 30-second epochs [9]. The scoring of arousals was based on the American Sleep Disorder Association guidelines [10]. The arousal index (AI) as the number of arousals per hour of sleep was calculated. Apneas and hypopneas were scored following definitions to determine the apnea-hypopnea index (AHI) [11,12]. Standard polysomnographic criteria for scoring bruxism were used [13]. Parameters published by Pevnagie et al. [2] were applied to study the groaning/bradypneic events (BE). BE were counted as separate events, not as whole clusters. A BE was defined as cessation of breathing, registered as a central apnea in respiratory monitoring, preceded by deep inspiration and accompanied by a groaning sound. The minimal duration of a BE was set at 2 s according to the ICSD-2 definition [1]. The frequency of BE per hour of NREM and REM sleep (bradypneic event index; BEI), their duration, sleep-stage distribution and connection with arousals were ascertained. The duration of BE with an arousal and BE without arousal was compared using analysis of covariance (ANCOVA) with two categories (8 patients, 2 categories).

3. Results

3.1. Historical data

The clinical data are summarized in Table 1. The age at the onset of groaning was between 4 and 21 years. The precise age of onset was recalled by six patients and coincided with the mean age of onset 12.5 ± 7.0 years. Medical advice was sought in all subjects on the bed partner's or parents' recommendation. None of the patients reported any familial cases of groaning or other parasomnias. Two patients had no subjective complaints, 5 reported daytime somnolence, fatigue and unrefreshing sleep, and 1 patient had difficult morning awakenings. As for sleep disturbances, 3 patients reported rhonchopathy, 2 nocturnal dyspnea, and 2 insomnia. Six patients had other diverse disorders. Three patients were on chronic medication at the time of nocturnal polysomnography.

3.2. Results of nocturnal polysomnography

The sleep macrostructure showed no significant differences in the conventional sleep parameters (Table 2). Only patient No. 5 had a low REM sleep ratio. REM sleep latency was shortened in pa-

tients 1 and 2. The AI was increased in 5 patients (range 18.2–23.3, mean 20.4) compared with published reference data in healthy young subjects (AI 13.8–14.7) [14,15].

The parameters of bradypneic events are presented in Table 3. The count of groaning episodes/bradypneic events during the night varied from 40 to 182 (total number 725). The episodes prevailed in REM sleep (555, i.e., 76.5%; 95% confidence interval, CI 73.5–79.6%). In NREM 2 sleep there were 156 episodes (21.5%, CI 18.5–24.5%) and only sporadic episodes in delta sleep (14, i.e., 1.9%, CI 0.9–2.9%). As for individual patients, only two (No. 2 and 7) had more bradypneic events in NREM than in REM sleep. The number of BE per hour of REM sleep varied from 7 to 89. The occurrence of BE related to REM sleep was greater in the second part of the night (Fig. 1).

Prolonged expiration lasted for 2–46 s (mean duration 12.5 s). The total duration of groaning during the night varied from 6:00 to 26:19 min:sec (mean 15:29 min:sec). The distribution of duration is in Fig. 2.

A total number of 459 BE (63.3%, CI 59.8–66.8%) was associated with an arousal. In a rate of 94.8% an arousal appeared shortly before or coincided with the onset of bradypnea (Fig. 3). In individual patients the percentage of BE with arousal varied from 24.7% to 95.0%. We have proven a significant difference of BE duration with both factors – interindividual difference and presence of arousals ($F(7.695) = 2.5208$, $p = 0.01451$). A comparison between BE duration with arousal and BE without arousal revealed a statistically significant difference ($p < 0.001$, HSD post-hoc test). The mean duration of BE with arousal was 12.8 ± 0.28 , that of BE without arousal was 9.2 ± 0.82 . The interindividual variation was also significant ($p < 0.001$, HSD post-hoc test).

Rhonchopathy was noted in 4 cases. The apnea-hypopnea index was slightly elevated in one case (AHI 9). Polysomnographic signs of bruxism [13] were present in four patients, while only one met the criteria for sleep-related bruxism [16,17]. In this patient (No. 2) bruxism appeared in close association with bradypneic events (82.6% of BE were connected with bruxism, 96% of them with arousals). In three other patients only sporadic episodes of bruxism were noted without any constant relationship to groaning.

4. Discussion

Nocturnal groaning was first reported as a REM sleep related phenomenon by De Roeck [18]. Other authors confirmed the REM predominance of nocturnal groaning, although sporadic occurrence in NREM 2 sleep was also noted [2–5]. According to the International Classification of Sleep Disorders, nocturnal groaning is classified as a parasomnia. Two recent reports [6,7] (with description of groaning in all stages) suggest to classify it as a

Table 1
Overview of patients.

Pts	Age	Sex	Age of onset	Other sleep problems	Subjective complaints	Other diseases/disorders	Therapy
1	22	F	21	Somnambulism, bruxism in history	Daytime somnolence, fatigue, unrefreshing sleep	Cranio-cerebral trauma (contusion) at 20ys	None
2	17	M	4	None	None	None	None
3	11	M	4	Rhonchopathy, sleep onset insomnia	Difficult morning awakening	Mild mental retardation, ADHD	Methylphenidate
4	23	M	14	None	Fatigue, unrefreshing sleep	None	None
5	16	F	School age	None	Daytime somnolence, fatigue	Focal epilepsy, mild mental retardation, ADHD	Valproate, sulthiam
6	30	F	Puberty	Insomnia, nocturnal dyspnea	Daytime somnolence, fatigue, unrefreshing sleep	Depression	Citalopram
7	32	M	15	Rhonchopathy, nocturnal dyspnea	Daytime somnolence, fatigue, unrefreshing sleep, irritable mood	Depression in history	None
8	30	M	17	Rhonchopathy, nocturnal awakenings	None	Allergic rhinitis	None

Pts, patient number; F, female; M, male; ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder.

Table 2
Sleep parameters.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8
Sleep latency (min)	4.5	7.5	28	18	9.5	17.5	8.5	6.5
REM sleep latency (min)	58	64	112	87	90	84	98	72
Total sleep time (min)	434	504	527	393	433	442	434	453
Sleep efficiency (%)	95	95	91	91	89	92	94	97
Wakefulness (%)	3.7	3.7	2.4	4.5	7.3	3.4	3.3	1.2
NREM 1 + 2 (%)	45.2	55.7	39.9	46.4	41.1	40.4	48.6	42.2
NREM 3 + 4 (%)	19.3	19.8	32.7	27.8	34.4	27.5	25.4	26.9
REM (%)	31.8	20.8	25	21.3	17.2	28.7	22.7	29.7
Arousal index (no/h)	19.8	23.3	8.8	18.2	10.1	20.7	20.0	12.7
Apnea-hypopnea index (no/h)	1.8	4.8	2.3	1.8	1.2	2.5	9.0	1.0
Other findings	None	Bruxism	Bruxism, ronchopathy	Ronchopathy	Bruxism	None	Bruxism, ronchopathy	Ronchopathy

Table 3
Parameters of groaning episodes/bradypneic events.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8
BE (no)	86	121	53	66	82	95	40	182
BE + arousal (% of BE)	87.2	85.9	58.4	57.5	62.1	84.2	95.0	24.7
REM BE (no)	86	46	38	58	49	86	14	178
NREM 2 BE (no)	0	71	13	8	27	9	24	4
NREM 3/4 (no)	0	4	2	0	6	0	2	0
BEI (no/h)	12	14	6	10	11	14	5	24
REM BEI (no/h)	34	22	19	38	32	43	7	89
NREM 2 BEI (no/h)	0	15	3	2	9	3	6	1
Total duration of BE (min:sec)	20:27	26:19	6:00	13:40	9:40	23:34	10:38	13:39
Range of duration of BE (s)	3–41	5–35	2–11	4–22	3–18	3–44	19–46	2–17
Mean duration of BE (s)	14	14	7	12	7	15	26	5
Mean duration of BE + AR (s)	15.4	13.0	7.3	12.6	7.3	15.8	24.0	6.7
Mean duration of BE without AR (s)	8.6	14.9	6.6	10.2	4.9	11.0	13.0	3.9

BE, bradypneic event; BEI, bradypneic event index; AR, arousal.

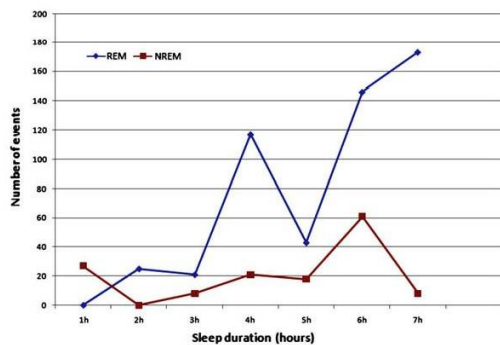


Fig. 1. Distribution of bradypneic events during the night and sleep stages.

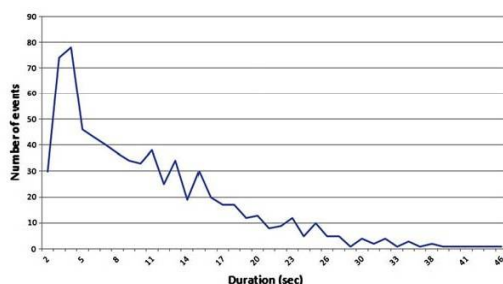


Fig. 2. Distribution of bradypneic events duration.

respiratory disorder responsive to treatment with continuous positive airway pressure or with surgical methods [7].

In our patients as well as in cases reported by Pevernagie et al., Vetrugno et al. and Oldani et al. [2–5], association with REM sleep clearly prevailed (76.5% of the episodes appeared in REM sleep). An increasing frequency of groaning episodes, especially in REM sleep, during the second part of the night was also prominent in our cases, as already reported previously [2]. In our study 63.3% of all the groaning episodes were associated with arousal, at a range varying between 24.7% and 95% in individual patients. The presence of arousal depended on the groaning episode duration. Episodes associated with arousal were significantly longer than those without arousal. Our data are similar to those of Pevernagie et al. who found that in 7 out of 10 cases 40–90% of the bradypneic events were associated with arousals [2].

The AI was increased compared to normative values for young adults in 5 out of 8 patients. This finding should be interpreted with caution because we cannot exclude influence on the total arousal number of other factors in this heterogeneous group (comorbid disorders, chronic medication). The frequency of arousals in nocturnal groaning has been assessed with variable results so far. Pevernagie et al. [2] found an increased AI (>20) in 7 out of 10 cases. Their study is also the only one which examined the correlation of groaning and arousal. In another study [5] the AI was normal in 10 subjects though, admittedly, the groaning episodes were often associated with arousals. Also other reports mention a connection between groaning and arousals [19].

Subjective complaints of daytime somnolence, fatigue and unrefreshing sleep appeared in 5 patients (62%) in the cohort. Similar subjective complaints were reported by Pevernagie et al. [2] in 80% of their patients, while in another study [4] 50% had abnormal Epworth Sleepiness Scale (ESS) scores. In contrast, other studies found no such complaints, and the ESS was normal in all patients [5,7]. Taking into account the number of groaning episodes per hour of REM sleep and their association

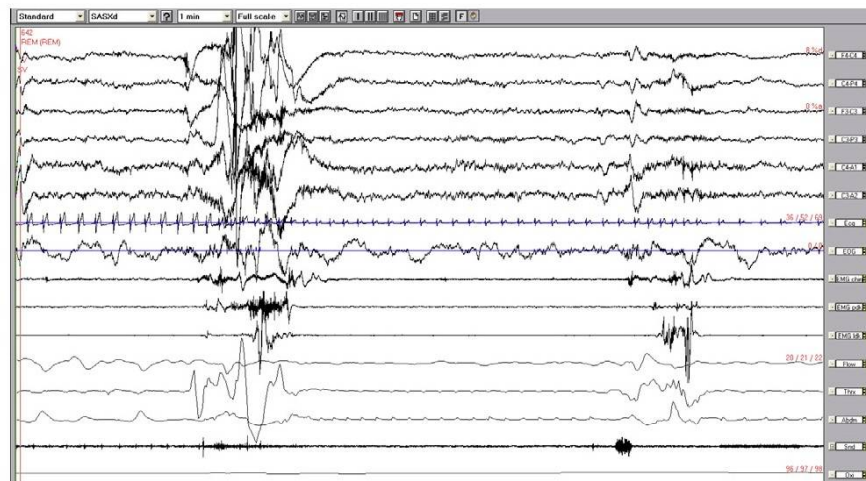


Fig. 3. Groaning episodes connected with arousals in REM sleep (1 min example of polysomnographic recording). Abnormal breathing pattern: deep inspiration followed by prolonged expiration associated with groaning sounds. Arousals are apparent at the beginning of groaning episodes. Channels from top to bottom are: EEG (6 channels), EKG, electrooculogram, submental EMG, tibialis EMG (2 channels), oronasal flow, thoracic and abdominal movements, microphone, oxygen saturation.

with arousals, we hypothesize that in some patients groaning might lead to sleep fragmentation, mainly REM, without causing excessive daytime sleepiness.

According to a large body of evidence, fragmentation diminishes the restorative value of sleep and is connected with decreased psychomotor performance in a number of tasks including tasks involving short term memory, reaction time and with mood disturbances [20,21]. Whether subjective reports of poor sleep quality and daytime fatigue or somnolence in some patients with catathrenia are nonspecific complaints or related to any subtle consequences of sleep disruption remains to be established. Like other sleep disorders (e.g., bruxism, periodic limb movements), nocturnal groaning might be a heterogeneous clinical condition with variable associations with arousals, while sleep disruption can be hypothesized in isolated cases.

Bruxism on nocturnal polysomnography was present in 4 of our patients with only one meeting the diagnostic criteria for sleep-related bruxism [16,17]. In this patient bruxism was closely associated with bradypneic events prevailing in NREM 2 and mostly accompanied by arousals. A similar finding was described by Manconi et al. [22], who speculated about groaning as an arousal-related phenomenon. Three other patients of our study experienced sporadic episodes of bruxism unassociated with groaning.

The close connection between groaning episodes and arousals apparent in some of our patients raises the question of whether a respiratory change leads to arousal or whether the arousal itself helps to set off groaning. Because arousals mostly (in 94.7%) appeared before or during the beginning of bradypnea it could mean that some mechanisms of arousal activation have a role to play in nocturnal groaning, which would seem to classify groaning as a parasomnia. Arousal functions as a gate to various sleep pathologies associated with motor phenomena in NREM sleep (bruxism, periodic limb movements) [23–25]. Here, we can also consider its conceivable role in nocturnal groaning as a factor opening the way to some primitive stereotypic behavior.

In conclusion, almost two-thirds of the groaning episodes were associated with an arousal in our study. We hypothesize that in some cases nocturnal groaning can lead to sleep disruption, predominantly in the REM stage. If arousal can function as a triggering mechanism of groaning in some cases or if a respiratory change is responsible for the arousal remains to be clarified. The relationship between arousals and groaning should be further addressed in fu-

ture studies centered on not only cortical but also subcortical arousals in larger and more homogenous groups of patients.

Acknowledgement

The study was supported from the Czech Ministry of Education (research programme MSM 0021620849).

References

- [1] The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual, 2nd ed. Westchester, (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2005. p. 165–7.
- [2] Pevernagie DA, Boon PA, Mariam AN, Verhaeghen DB, Pauwels RA. Vocalization during episodes of prolonged expiration: a parasomnia related to REM sleep. *Sleep Med* 2001;2:19–30.
- [3] Vetrugno R, Provini F, Plazzi G, Vignatelli L, Lugaresi E, Montagna P. Catathrenia (nocturnal groaning): a new type of parasomnia. *Neurology* 2001;56:681–3.
- [4] Oldani A, Manconi M, Zucconi M, Castronovo V, Ferrini-Strambi L. Nocturnal groaning: just a sound or parasomnia? *J Sleep Res* 2005;14:305–10.
- [5] Vetrugno R, Lugaresi E, Plazzi G, Provini F, D'Angelo R, Montagna P. Catathrenia (nocturnal groaning): an abnormal respiratory pattern during sleep. *Eur J Neurol* 2007;14:1236–43.
- [6] Iriarte J, Alegre M, Urrestarazu E, Viteri C, Arcocha J, Artieda J. Continuous positive airway pressure as a treatment for catathrenia (nocturnal groaning). *Neurology* 2006;66:609–10.
- [7] Guilleminault C, Hagen CC, Khaja AM. Catathrenia: parasomnia or uncommon feature of sleep disordered breathing? *Sleep* 2008;31:132–9.
- [8] Ortega-Albás JJ, Diaz JR, Serrano AL, de Entrambasaguas M. Letter to the editor. Continuous positive airway pressure as a treatment for catathrenia (nocturnal groaning). *Neurology* 2006;67:1103.
- [9] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardised terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington DC: National Institute of Health, Government Printing Office; 1968.
- [10] American Sleep Disorders Association Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:173–84.
- [11] American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667–89.
- [12] American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:866–78.
- [13] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr A, Juan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events, rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- [14] Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Effects of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep* 1998;21:351–7.
- [15] Marthur R, Douglas NJ. Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep* 1995;18:3303.
- [16] The international classification of sleep disorders. Diagnostic and Coding manual, 2nd ed. Westchester, (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2005. p. 189–92.

- [17] Lavigne GJ, Rompré PH, Montplaisir JY. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res* 1996;75:546–52.
- [18] De Roeck J, van Hoof E, Cluydts R. Sleep-related expiratory groaning. A case report. *J Sleep Res* 1983;12:237.
- [19] Brunner DP, González HL. Catathrenia: a rare parasomnia with prolonged groaning during clusters of central or mixed apneas. *J Sleep Res* 2004;13(Suppl. 1):107.
- [20] Bonnet MH, Doghramji K, Roehrs T, Stepanski EJ, Sheldon SH, Walters AS, et al. The scoring of arousal in sleep: reliability, validity and alternatives. *J Clin Sleep Med* 2007;3:133–45.
- [21] Bonnet MH, Arand D. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2003;7:297–310.
- [22] Manconi M, Zucconi M, Carrot B, Ferri R, Oldani A, Ferrini-Strambi L. Association between bruxism and nocturnal groaning. *Mov Disord* 2008;23:737–9.
- [23] Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, Boselli M, Parrino L, Terzano MG. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res* 1998;77:565–73.
- [24] Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:314–23.
- [25] Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Arico D, Rizzo P, et al. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Med* 2004;5:407–12.