

Evaluacija strukture i organizacije spavanja te procjena poremećaja disanja u spavanju u djece s epileptičkim encefalopatijama cjelonoćnom video-polisomnografijom

Nenadić Baranašić, Nataša

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:799336>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nataša Nenadić Baranašić

**Evaluacija strukture i organizacije spavanja
te procjena poremećaja disanja u spavanju
u djece s epileptičkim encefalopatijama
cjelonoćnom video-polisomnografijom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nataša Nenadić Baranašić

**Evaluacija strukture i organizacije spavanja
te procjena poremećaja disanja u spavanju
u djece s epileptičkim encefalopatijama
cjelonoćnom video-polisomnografijom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena na Odjelu za poremećaje spavanja Dječje bolnice Srebrnjak.

Voditeljice rada:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med. i Doc. dr. sc. Romana Gjergja Juraški, dr. med.

Zahvaljujem

svojoj obitelji na ljubavi i inspiraciji,

mentoricama Prof. dr. sc. Nini Barišić, dr. med. na podršci svojim znanjem i iskustvom te Doc. dr. sc. Romani Gjergji Juraški, dr. med. na posvećenom vremenu te stručnom i strpljivom vodstvu,

Ravnatelju Dječje bolnice Srebrnjak Doc. dr. sc. Bori Nogalu, dr. med. i Zamjenici ravnatelja Prof. dr. sc. Mirjani Turkalj, dr. med. na stvorenim tehničkim preduvjetima za izvođenje istraživanja,

kolegama na Zavodu za neuropedijatriju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb, posebno Dr. Ivanu Lehmanu, na pomoći kod odabira bolesnika,

bolesnicima u studiji i njihovim roditeljima od kojih sam puno naučila,

PSG-tehničarima na Odjelu za poremećaje spavanja Dječje bolnice Srebrnjak: Ivani Marušić, dipl. physioth.; Mariji Miloš, bacc. med. techn.; Dariji Ordulj-Aničić, bacc.med.techn.; Hrvoju Papu, med.techn. na tehničkoj pomoći, savjetima i komentarima prilikom izvođenja studije i nakon nje,

dipl. ing. Vedranu Čučeku na tehničkoj podršci,

kolegi Doc. dr. sc. Milanu Miloševiću, dr. med. na pomoći u statističkoj obradi podataka,

članovima Povjerenstva za ocjenu disertacije Medicinskog fakulteta u Zagrebu Doc. dr. sc. Vlasti Đuranović, dr. med., Prof. dr. sc. Ervini Bilić, dr.med. i Prof. dr. sc. Vlatki Mejaški Bošnjak, dr.med. na komentarima i konstruktivnim savjetima

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

1. UVOD.....	1
1.1. Spavanje.....	1
1.1.1. Definicija spavanja.....	1
1.1.2. Teorije spavanja.....	1
1.1.3. Struktura i organizacija spavanja.....	1
1.1.4. Sazrijevanje spavanja.....	3
1.1.5. Neurobiologija budnosti i spavanja.....	5
1.1.5.1. Anatomija i fiziologija budnosti.....	5
1.1.5.2. Anatomija i fiziologija REM spavanja.....	7
1.1.5.3. Anatomija i fiziologija NREM spavanja.....	8
1.1.5.4. Međudjelovanje centara za budnost i spavanje.....	9
1.1.5.5. Cirkadijurna regulacija spavanja.....	10
1.2. Klasifikacija poremećaja spavanja.....	10
1.3. Dijagnostika poremećaja spavanja.....	11
1.3.1. Cjelonoćna video-polisomnografija.....	11
1.3.1.1. Indikacije za cjelonoćnu video-polisomnografiju (V-PSG).....	13
1.3.1.2. Kriteriji za određivanje faza spavanja, poremećaja pokreta nogu i respiratornih događaja u spavanju.....	14
1.3.1.2.1. Pravila za određivanje stadija budnosti i spavanja.....	14
1.3.1.2.2. Pravila za određivanje pokreta nogu u spavanju.....	15
1.3.1.2.3. Pravila za određivanje respiratornih događaja u spavanju za djecu (osobe mlađe od 18 godina).....	15
1.4. Epilepsija u djece.....	16
1.4.1. Definicija epilepsije.....	16
1.4.2. Epidemiologija epilepsija.....	17
1.4.3. Klasifikacija epilepsija.....	17
1.4.4. Epileptički sindromi.....	18
1.4.4.1. Epileptičke encefalopatije.....	18
1.4.4.1.1. Rana mioklona encefalopatija.....	20
1.4.4.1.2. Westov sindrom.....	21
1.4.4.1.3. Dravetin sindrom.....	22
1.4.4.1.4. Lennox-Gastatutov sindrom.....	23
1.4.4.1.5. Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima.....	24

1.4.4.1.6. Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak- valom tijekom spavanja	25
1.4.4.1.7. Landau-Kleffnerov sindrom	26
1.5. Međusobna povezanost spavanja i epilepsije	27
2. HIPOTEZA	30
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	31
3.1. Opći cilj	31
3.2. Specifični ciljevi	31
4. ISPITANICI I METODE	32
4.1. Kriteriji uključivanja	32
4.2. Kriteriji isključivanja.....	32
4.3. Plan istraživanja.....	33
4.4. Istraživačke metode.....	33
4.4.1. Anamneza	33
4.4.2. Klinički pregled	34
4.4.3. Cjelonoćna video-polisomnografija (V-PSG)	34
4.5. Parametri ishoda	38
4.6. Statističke metode.....	38
4.7. Određivanje veličine uzorka	39
4.8. Suglasnosti	39
5. REZULTATI.....	40
5.1. Demografske karakteristike djece s EE	40
5.2. Kliničke karakteristike djece s EE.....	40
5.3. Demografske i kliničke karakteristike ovisno o vrsti EE.....	44
5.4. Usporedba demografskih i antropometrijskih karakteristika djece s EE i djece iz kontrolne skupine	49
5.5. Evaluacija strukture i organizacije spavanja ovisno o vrsti EE.....	49
5.6. Evaluacija disanja u spavanju ovisno o vrsti EE.....	56
5.7. Evaluacija strukture i organizacije spavanja i disanja u spavanju ovisno o dobi početka EE	58
5.8. Evaluacija strukture, organizacije spavanja i disanja u spavanju ovisno o komorbiditetima u djece s EE.....	61
5.9. Usporedba polisomnografskih parametara u djece s EE i kontrolnoj skupini.....	65
5.9.1. Usporedba polisomnografskih parametara strukture i organizacije spavanja u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini	65
5.9.2. Usporedba polisomnografskih parametara buđenja u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini	67

5.9.3.	Usporedba respiratornih događaja u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini.....	67
5.9.4.	Saturacija hemoglobina kisikom u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini.....	70
5.9.5.	Pokreti nogu u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini.....	72
5.9.6.	Srčana akcija u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini.....	72
5.10.	Povezanost odabranih V-PSG parametara i vrsta poremećaja spavanja u djece s EE.....	73
5.11.	Povezanost polisomnografskih parametara s pokazateljima aktivnosti i tvrdokornosti epilepsije (učestalosti napadaja, trajanja napadaja, promjena na EEG-u i broja antiepileptika) u djece s epileptičkim encefalopatijama	74
6.	RASPRAVA	78
6.1.	Struktura i organizacija spavanja te disanje u spavanju ovisno o vrsti EE.....	78
6.2.	Struktura i organizacija spavanja te disanje u spavanju ovisno o dobi početka bolesti	79
6.3.	Struktura i organizacija spavanja i disanje u spavanju ovisno o komorbiditetima	79
6.4.	V-PSG parametri strukture i organizacije spavanja te vrste poremećaja spavanja u djece s EE.....	80
6.5.	Respiratorni V-PSG parametri i poremećaji spavanja u djece s EE	82
6.7.	Povezanost polisomnografskih parametara s pokazateljima aktivnosti i tvrdokornosti epilepsije (učestalosti napadaja, trajanja napadaja, promjena na EEG-u i broja antiepileptika) u djece s EE	84
6.8.	Ograničenja studije.....	85
7.	ZAKLJUČCI.....	86
8.	SAŽETAK	88
9.	SUMMARY	89
10.	LITERATURA.....	90
11.	ŽIVOTOPIS	103

POPIS OZNAKA I KRATICA

Ach	– acetilkolin
AHI	– apneja-hipopneja indeks
BF	– <i>engl. basal forebrain</i> , bazalni dio prednjeg mozga
CAI	– <i>engl. central apnea index</i> , indeks centralnih apneja
DA	– dopamin
DS	– Dravetin sindrom
DR	– <i>engl. dorsal raphe</i> , dorzalna rafe jezgra
EE	– epileptička encefalopatija
EME	– <i>engl. Early myoclonic epilepsy</i> , Rana mioklona encefalopatija
ECSWS	– <i>engl. Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike-Wave during Sleep</i> , Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja
ESES	– epileptički status epileptikus u spavanju
EOG	– elektrookulogram
GABA	– <i>engl. gamma amino-butyric acid</i> , gama aminobutirična kiselina
HA	– histamin
HI	– <i>engl. hypopnea index</i> , indeks hipopneja
HIE	– hipoksično-ishemijska encefalopatija
IED	– interiktalna izbijanja
ITM	– indeks tjelesne mase
IQR	– interkvartilni raspon
IVH	– intraventrikularna hemoragija
LC	– lokus ceruleus
LDT	– <i>engl. latero-dorsal tegmentum</i> , laterodorzalni tegmentum
LGS	– Lennox-Gastautov sindrom
LHA	– lateralni hipotalamus
LKS	– Landau-Kleffnerov sindrom
LRZ	– lakše razvojno zaostajanje

MAE	– <i>engl. Myoclonic-atonic epilepsy</i> , Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima
MR	– magnetska rezonanca
N1	– faza 1 NREM spavanja
N2	– faza 2 NREM spavanja
N3	– faza 3 NREM spavanja
NE	– noradrenalin
OAI	– <i>engl. obstructive apnea index</i> , indeks opstruktivnih apneja
ORX	– <i>engl. orexin</i> , oreksin
5-HT	– 5-hidroksitriptamin (serotonin)
PPT	– pedunkulopontini tegmentum
RAS	– retikularni ascedentni sustav
REM	– <i>engl. rapid eye movements</i> – brzi pokreti očiju
RL	– <i>engl. REM latency</i> , latencija REM spavanja
SCL	– subkortikalna leukomalacija
SE	– <i>engl. sleep efficiency</i> , efikasnost spavanja
SD	– standardna devijacija
SL	– <i>engl. sleep latency</i> , latencija spavanja
TMN	– tuberomamilarni neuroni
TRT	– <i>engl. total recording time</i> , ukupno vrijeme snimanja
TRZ	– teško razvojno zaostajanje
TST	– <i>engl. total sleep time</i> , ukupno vrijeme spavanja
URZ	– umjereno razvojno zaostajanje
WASO	– <i>engl. wake after sleep onset</i> – ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja
WS	– Westov sindrom
VLPO	– ventrolateralna preoptička (jezgra)
vPAG	– <i>engl. ventral periaqueductal gray (matter)</i> , ventralna periakveduktalna siva tvar
V-PSG	– video-polisomnografija

1. UVOD

1.1. Spavanje

1.1.1. Definicija spavanja

Spavanje je reverzibilno fiziološko stanje privremenog prekida budne svjesnosti, smanjenog odgovora na podražaje iz okoline i smanjene motorne aktivnosti (1).

1.1.2. Teorije spavanja

Postoji više teorija zašto nam je potrebno spavanje (2): 1) *restorativna teorija* govori u prilog oporavka biokemijskih i fizioloških procesa koji se u budnosti troše (3); 2) *teorija čuvanja energije* kaže da se tijekom spavanja smanjuje brzina metabolizma i tjelesne temperature i čuva za razdoblje budnosti (4); 3) *teorija učenja i memorije* govori o važnosti spavanja za održavanje plastičnosti mozga u procesu učenja i pamćenja, što se u slučaju deprivacije spavanja može negativno odraziti na više kortikalne funkcije npr. kogniciju, pažnju i memoriju (5). Deklarativno pamćenje se poboljšava „sporovalnim (dubokim) spavanjem“ a proceduralno pamćenje REM spavanjem (6) u okviru plastičnosti mozga, kojim se povećava ili smanjuje sinaptička umreženost (7). Spavanje dovodi sinapse u početno stanje (tj. utječe na gustoću i jačinu sinapsi). Smanjenjem gustoće sinapsi, sinaptičke veze postaju jače i samo najčvršće sinapse ostaju netaknute.

1.1.3. Struktura i organizacija spavanja

Normalno spavanje je strukturiran proces koji uključuje izmjenu REM i NREM spavanja. Noćno spavanje kod odraslih ljudi počinje NREM spavanjem koje prosječno traje oko 80 minuta, iza kojeg slijedi 10 minuta REM spavanja. Taj ciklus od 90 minuta NREM-REM spavanja se ponavlja. Ukupno vrijeme budnosti obično nije dulje od 5 % od početka spavanja do buđenja. Pravila za određivanje stadija spavanja mijenjala su se tijekom vremena (8,9). NREM spavanje se dijeli u 3 faze (N1, N2, N3), koje se temelje na elektroencefalografskim (EEG) aktivnostima. NREM spavanje karakterizira pokretanje tijela, aktivna regulacija mozga, a prag budnosti je promjenjiv, ovisno o fazi NREM spavanja.

Prvi ciklus spavanja u zdravog normalnog mladog odraslog čovjeka počinje N1 fazom spavanja – najpovršnijom fazom NREM spavanja, kojeg karakterizira smanjenje alfa EEG aktivnosti, koje postaju niže voltažne i miješanih frekvencija, u rasponu 3-7 Hz. Na elektrookulogramu (EOG) mogu se javiti i spori pokreti očiju (SEM, *engl. slow eye movements*), a elektromiografska (EMG) aktivnost je srednjih do nižih amplituda. Daljnja karakteristika N1 faze spavanja su tzv. *verteks valovi* (koji mogu biti prisutni i u N2 fazi spavanja), a predstavljaju ušiljene elektronegativne aktivnosti visokih amplituda (do 250 μ V) koje traju kraće od 0,5 sekundi, najvidljivije su iznad centralnih regija mozga, razlikuju se od pozadinske aktivnosti i javljaju se prvi put od 4.-6. mjeseca nakon terminskog poroda.

NREM spavanje se dalje „produbljuje“ u N2 fazu spavanja, koju karakteriziraju niže voltažne miješane theta (3-7 Hz) i delta (0,5-2 Hz) aktivnosti te izbijanjem sinusoidalnih aktivnosti s najvišim amplitudama iznad centralnih regija, frekvencije 11-16 Hz (najčešće 12-14 Hz), duljeg trajanja od 0,5 sekundi, koje se zovu *vretena spavanja*. Vretena spavanja predstavljaju oscilacije neurona jezgri talamusa (prije svega retikularne jezgre), usmjeravaju se prema korteksu talamo-talamičkim i talamo-kortikalnim putevima, reguliranim GABA-ergičkim i glutamatergičkim (NMDA) prijenosom. Vretena spavanja imaju važnu ulogu u senzoričkom provođenju i učvršćivanju dugoročnog pamćenja (10). U N2 fazi spavanja pokreti očiju su rijetki, a EMG signal je umjeren do nizak. Dodatno obilježje N2 faze spavanja su i K-kompleksi, koji se sastoje od ušiljenog elektronegativnog vala na koji se nastavlja elektropozitivan val. K-kompleks traje najmanje 0,5 sekundi i često iza njega slijede vretena spavanja. Verteks valovi i K-kompleksi se javljaju u kratkim spontanim izbijanjima, ali se mogu javiti i kao odgovor na senzorni stimulus.

NREM spavanje se dalje produbljuje u „duboko“ ili „sporovalno“ spavanje, tzv. N3 fazu spavanja (ranije se N3 faza spavanja dijelila još na N3 i N4 fazu spavanja) i karakterizirana je tzv. „sporim“ visoko-voltažnim ($>75 \mu$ V) delta (0,5-2 Hz) aktivnostima. „Spore“ aktivnosti N3 faze spavanja stvaraju kortikalni neuroni uz pomoć neurona dorzalnog talamusa povezanih talamokortikalnim putevima. Stupanj NREM spavanja je povezan s pragom za buđenje - N1 faza ima najniži prag, a N3 najveći prag za buđenje.

REM spavanje je slično budnosti po izgledu EEG valova i metaboličkom stupnju. EEG se vraća u niže-voltažne i više-frekventne aktivnosti s iregularnom aktivnosti. Osobitost REM spavanja su grupiranja (3 i više) pilastih (*engl. sawtooth*) valova, frekvencije 2-5 Hz i amplituda 20-100 μ V. Na EOG se vide sakade brzih konjugiranih pokreta očiju (*engl. REM -rapid eye movements*). Signal na EMG je odsutan zbog mišićne atonije s intermitentnim mišićnim trzaje-

vima. U REM spavanju se razlikuje tonička i fazička faza, iako se REM spavanje službeno ne dijeli na podfaze. Fazički REM događaji u spavanju su karakterizirani intermitentnim brzim pokretima očiju i mišićnim trzajevima prstiju ruku i nogu, a tonički REM događaji odgovaraju desinkroniziranom EEG zapisu i mišićnoj inhibiciji (11).

Prag buđenja iz REM spavanja je niži, neuronalna aktivnost je povećana, ponekad i veća nego u budnosti i označava aktivno mentalno stanje. U REM spavanju smanjena je termoregulacija i dominira simpatička aktivnost, povećava se temperatura mozga i ubrzava se moždana cirkulacija (12). Srčana akcija, brzina disanja i tlak su nestabilniji u REM spavanju nego u NREM spavanju. Djeca do mlade odrasle dobi često „preskoče“ prvu epizodu REM spavanja, vjerojatno zbog količine i jačine N3 faze spavanja.

Mlada odrasla osoba bez poteškoća spavanja ima sljedeća obilježja spavanja: u spavanje ulazi NREM spavanjem; NREM i REM spavanje se kroz noć izmjenjuju u ukupno 4-6 ciklusa spavanja od kojih svaki traje oko 90 minuta; N3 faza spavanja dominira u prvoj trećini noći, u srednjoj trećini noći podjednako je zastupljeno NREM i REM spavanje, a u zadnjoj trećini noći dominira REM spavanje; budnost traje do 5 % ukupnog vremena boravka u krevetu; N1 faza spavanja traje 2-5 % ukupnog vremena spavanja; N2 faza spavanja 45-55 %, N3 faza 15-25 %, a REM spavanje čini 20-25 % ukupnog vremena spavanja (11). Nakon deprivacije spavanja kroz nekoliko noći, prvo se povećava udio N3 faze u ukupnom vremenu spavanja. U slučaju kronične deprivacije noćnog spavanja ili iregularnog rasporeda spavanja, moguća je pojava prijevremenog REM spavanja, čak i uspavlivanjem s tzv. *sleep onset REM sleep* (SOREMP), koje može biti povezano s hipnagognim halucinacijama i paralizom spavanja (11).

1.1.4. Sazrijevanje spavanja

Tijekom djetinjstva mijenja se struktura i organizacija spavanja (13). Spavanje se razlikuje od budnosti na temelju EEG aktivnosti i ponašanja već od 26. tjedna nakon začeća. Od 30. tjedna postkonceptijske dobi mogu se razlikovati prve aktivnosti NREM spavanja (prethodni naziv *Mirno spavanje* - engl. *Quiet sleep*) i prvi oblici REM spavanja (prethodni naziv *Aktivno spavanje* - engl. *Active sleep*). Prije 40. tjedna postkonceptijske dobi, REM spavanje čini oko 80 % ukupnog vremena spavanja i sastoji se od iregularnih aktivnosti, miješanih frekvencija 4-8 Hz nižih od 50 μ V. NREM spavanje se prije 40. tjedna postkonceptijske dobi sastoji od izbijanja simetričnih visoko voltažnih sporih valova kroz 4-5 sekundi, koji se izmjenjuju s razdobljima aktivnosti niskih amplituda. Pred kraj pune gestacije, udio aktivnog spa-

vanja pada na oko 50 % ukupnog vremena spavanja, tj. povećava se udio mirnog (NREM) spavanja. U dobi oko 40. postkonceptijskog tjedna, spavanje generalno počinje REM spavanjem.

U novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, posebno je važna poligrafija u određivanju faza spavanja (evaluacija disanja, EOG, EMG na bradi). U REM spavanju disanje je iregularno, mišićni tonus je nizak ili odsutan, uz povremene kratke mišićne trzajeve. U NREM spavanju disanje je regularno, nema pokreta očiju, a mišićni tonus je održan.

Jedan ciklus REM/NREM spavanja oko 40. tjedna gestacije traje 50-60 minuta i postupno se produljuje do 5. godine života do 90 minuta i tako traje do odrasle dobi. Oko 3. mjeseca nakon terminskog poroda uspostavlja se posteriorni dominantni ritam s dobro definiranim stanjem budnosti. U ranoj dojenačkoj dobi noćno spavanje postaje sve dulje i cirkadijurni obrazac spavanje-budnost postaje sve jasniji. NREM spavanje poprima zreli oblik stvaranjem vretena spavanja već od 44. tjedna nakon začeća, a prisutna su u sve zdrave dojenčadi od 48 tjedana postkonceptijske dobi, koji fiziološki mogu biti asimetrični do 18 mjeseci života. Od 6. mjeseca života mogu se dobro razlikovati zrele aktivnosti NREM spavanja: verteks valovi, K-kompleksi i visoko-voltažne delta aktivnosti.

U predškolskoj dobi sve faze spavanja postaju dobro prepoznatljive i slične fazama spavanja odraslog čovjeka, iako su tada kod djece amplitude više nego u odraslih ljudi. N3 faza spavanja je najdulja kod mlađe djece i udio mu se smanjuje s dobi. Nadalje, kod novorođenčeta REM spavanje može trajati dulje od 50 % vremena spavanja (13), vjerojatno zbog važne uloge REM spavanja u maturaciji mozga i sinaptičkoj plastičnosti. Krajem prve godine života udio REM spavanja pada na 30 % ukupnog vremena spavanja, a zatim na 25 % od 3.-5. godine života. Morfologija REM spavanja također sazrijeva s dobi povećanjem miješanih frekvencija, smanjenjem amplituda te razvoja pilastih valova od 3.-12. mjeseca života. Sakadni pokreti očiju (*engl. rapid eye movements, REM*) u spavanju ne trebaju retinalni razvoj ili svjesnu fiksaciju, ali trebaju razvoj vestibularnog sustava (14). Povećanje fazičkih pokreta u REM spavanju može biti prisutno do 18 mjeseci života i odražava sazrijevanje moždanog debla (15). Prag za buđenje se povećava s dobi (11), s dobi rastu produljene epizode buđenja, kako onih kojih je pojedinac svjestan, tako i onih kojih se ne može sjetiti.

1.1.5. Neurobiologija budnosti i spavanja

1.1.5.1. Anatomija i fiziologija budnosti

Budnost se stvara u glutamatnim neuronima retikularnog ascedentnog sustava (RAS-a) (16) i njihovim vezama s neuronima talamusa i korteksa. Ti uzlazni putevi polaze iz moždanog debla i bazalnog dijela prednjeg mozga (*engl. basal forebrain, BF*) i uključuju specifične neurotransmitere i veze (17).

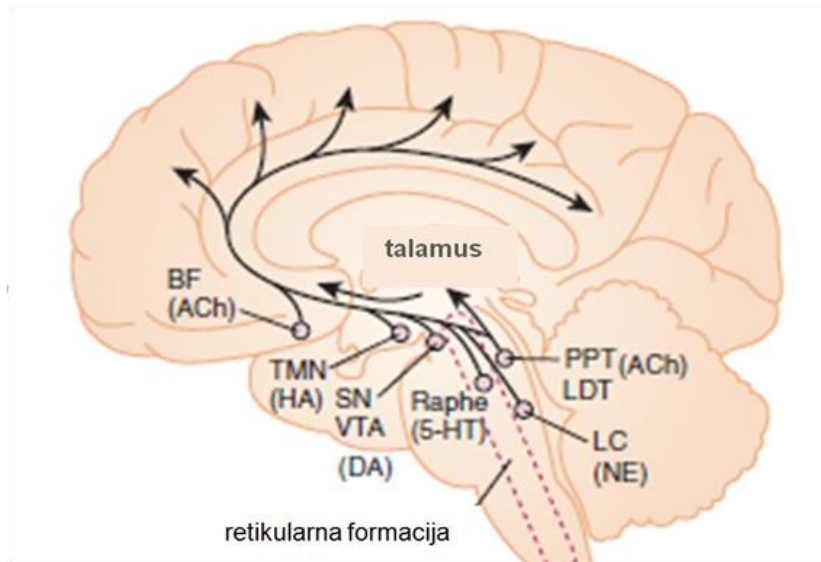
Put za budnost ima dvije grane (18):

- 1) *Stražnja grana* uzlazi do talamusa i aktivira retikularnu jezgru i relejnu jezgru za talamo-kortikalni prijenos. Glavni izvori poticaja talamičkih jezgri su dvije grupe kolineričkih stanica u mezopontinom tegmentumu: laterodorzalna tegmentalna (LDT) i pedunkulopontina tegmentalna (PPT) jezgra, no talamusi signal primaju i iz lokus ceruleusa (LC) te iz dorzalne i medijalne rafe jezgre (DR/MR) (19).
- 2) *Prednja grana* RAS-a zaobilazi talamus i aktivira neurone u lateralnoj hipotalamičkoj jezgri (LHA), bazalnom dijelu prednjeg mozga i cerebralnom korteksu.

Signal ide od:

a) gornjeg dijela moždanog debla (noradrenergičkog lokus ceruleusa, LC; dopamineričke ventralne periakveduktalne sive tvari, vPAG; te serotoninergičke dorzalne i medijalne rafe jezgre (DR/MR) i

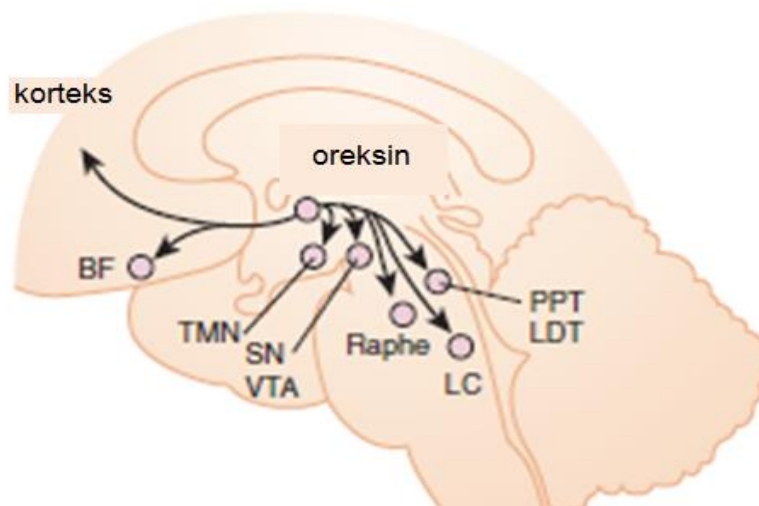
b) kaudalnog hipotalamusa (histaminskih tubero-mamilarnih neurona, TMN). Oni uzlaze preko lateralnog hipotalamusa (LHA) i završavaju na neuronima u BF. Lezijom kolineričkih neurona BF usporava se kortikalna aktivnost i gubi se budnost (20). Navedenim signalima iz moždanog debla pridružuju se i dvije populacije neurona u LHA koje pridonose regulaciji budnosti – to su oreksin/hipokretin (ORX) u perifornikalnom području LHA te melanin-koncentirajući hormon (MHC). Ti signali se pridružuju kolineričkim i GABA-ergičkim signalima u neuronima BF koji onda daju direktan signal u korteks (21). Oreksinski neuroni se projeciraju u LC, TMN, DR/MR, ventralni tegmentum i kolineričke jezgre moždanog debla te imaju važnu ulogu u moduliranju ili učvršćivanju sustava budnosti. Funkcionalna važnost oreksinskog sustava u sustavu buđenja vidi se u narkolepsiji, stanju koje je povezano s manjkom ili nedostatkom oreksina i ubacivanjem REM spavanja u budnost.



Slika 1. Sagitalni prikaz mozga sisavca koji prikazuje neuronske mreže za kontrolu budnosti u gornjem dijelu moždanog debla, stražnjem/lateralnom hipotalamusu i bazalnom dijelu prednjeg mozga (BF). U tim se mrežama nalaze serotoninske (5-HT), noradrenalinске (NE), acetilkolinске (ACh), dopaminske (DA) i histaminske (HA) grupe neurona.

Preuzeto i prilagođeno prema: Siegel J. Sleep Mechanisms and Phylogeny. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. Str. 78.

Ostale kratice: LC– lokus ceruleus, LDT- laterodorzalni tegmentum, PPT - pedunkulopontini tegmentum, SN- substancija nigra, TMN– tuberomamilarni neuroni, VTA- *engl. ventral tegmentum area*, ventralni tegmentum



Slika 2. Sagitalni presjek moždanog debla i diencefalona s oreksinskim sustavom i njihove projekcije prema prednjem dijelu mozga i moždanom deblu.

Preuzeto i prilagođeno prema: Siegel J. Sleep Mechanisms and Phylogeny. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. Str. 78.

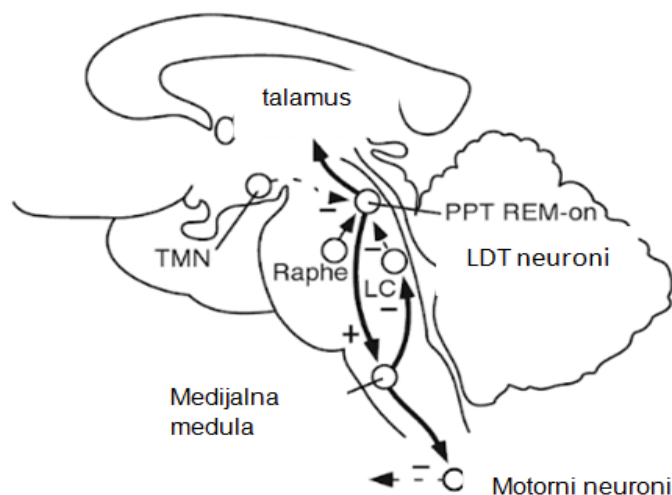
Oznake i kratice: BF – *engl. basal forebrain*; bazalni dio prednjeg mozga, LC – lokus ceruleus, LDT – laterodorzalni tegmentum, PPT – pedunkulopontini tegmentum, SN – substancija nigra, TMN – tuberomamilarni neuroni, VTA – *engl. ventral tegmentum area*; ventralni tegmentum

1.1.5.2. Anatomija i fiziologija REM spavanja

REM spavanje nastaje u mezopontinom spoju aktivacijom *REM-on* kolinergičkih neurona smještenih u laterodorzalnoj tegmentalnoj/pedunkulopontinoj jezgri (LDT/PPT) (22). Povećana razina okidanja *REM-on* neurona iznad praga budnosti aktivira talamus, proizvodi kortikalnu deksinkronizaciju (10) i karakterističnu mišićnu atoniju u REM spavanju, koja nastaje oslobađanjem glicina u medijalnoj meduli i inhibicijom motornih neurona moždanog debla i kralješnične moždine. Atonije su pošteđene samo dijafragma, očni mišići i mišići srednjeg uha. Tijekom budnosti i NREM spavanja, *REM-on* neuroni su ugašeni norepinefrinom, serotoninom i histaminom iz moždanog debla (23).

REM-off neuroni se nalaze u mezopontinom tegmentumu i uključuju ventrolateralnu periakveduktalnu sivu tvar (vPAG), laterodorzalni pontini tegmentum (LDT), dorzalnu raphe nuclei (DR) i lokus ceruleus (LC) (24). Izbijanja *REM off* neurona se smanjuju tijekom tranzicije od spavanja do budnosti, djelomično zbog aktivne inhibicije od GABAergičkih interneurona, dok je pontini aminergički sustav aktivan i inhibira pontini kolinergički sustav tijekom budnosti.

U REM spavanju srčana akcija se povećava 35 %, srčana decelarecija tijekom REM spavanja prethodi pokretima očnih jabučica reguliranih vagusom. Respiratorni odgovor na kemijske stimulse (npr. hiperkarbija) su inhibirani u REM spavanju. Nepravilni obrazac disanja u REM spavanju ne ovisi o kemoreceptorima ili vagusu, nego je pod utjecajem moždanog debla. Za sada se smatra da uzlazna kolinergička aktivacija i manjak aminergičke kontrole tijekom REM spavanja proizvodi snove (bizarne, hiperasocijativne elemente, emocije i epizodički gubitak pamćenja) (25).



Slika 3. REM spavanje. *REM-on* kolinergički neuroni u LDT/PPT jezgri se aktiviraju kad se deaktiviraju aminergički neuroni. *REM-on* neuroni: 1) aktiviraju talamus i proizvode kortikalnu desinkronizaciju, 2) proizvode atoniju u REM spavanju oslobađanjem glicina u medijalnoj meduli koji inhibiraju motorne neurone u kralješničnoj moždini i moždanom deblu te inhibiraju ekscitatorne signale iz LC koji bi inače u budnosti ili NREM spavanju povećali tonus

Preuzeto i prilagođeno prema: España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. Sleep. 2004;27(4):811-20.

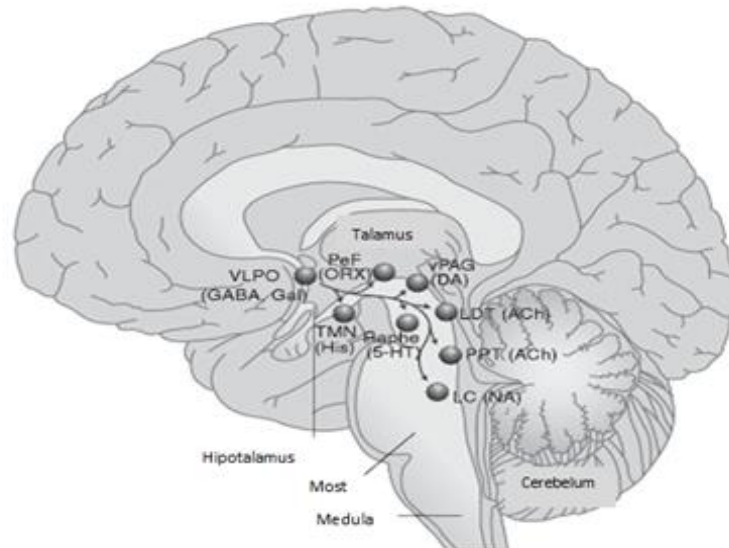
Kratice i oznake: LC – lokus ceruleus, LDT – laterodorzalni tegmentum, PPT – pedunkulopontini tegmentum, TMN – tuberomamilarni neuroni

1.1.5.3. Anatomija i fiziologija NREM spavanja

Neuroni koji su uključeni u proizvodnju NREM spavanja nalaze se u sredini moždanog debla, dorzolateralom dijelu medularne retikularne formacije, prednjem hipotalamusu, ventrolateralnoj preoptičkoj jezgri (VLPO) i bazalnom dijelu prednjeg mozga (BF) (26). Smirivanje aktivnosti moždanog debla, hipotalamusa i bazalnog dijela prednjeg mozga aktivira i hiperpolarizira talamus koji premješta svoj način rada od brzih toničkih izbijanja prema sporim izbijanjima, koji se vide kao vretena spavanja i sporovalno spavanje na EEG-u. Neuroni monoaminergičkog sustava, kolinergički neuroni u PPT/LDT i oreksinski neuroni u LHA koji se brzo prazne u budnosti, usporit će svoju aktivnost tijekom NREM spavanja.

Prijenos GABA-e iz hipotalamusa i korteksa počinje i održava N3 fazu spavanja, inhibirajući aktivacijski sustav, dok prijenos GABA-e iz retikularne jezgre talamusa počinju i održavaju spino-kortikalna izbijanja zadužena za vretena spavanja i spore aktivnosti (27). Adenozin je prisutan u izvanstaničnom prostoru kao nusprodukt ATP-a i povećava se budnošću i smanjuje se spavanjem. Neuroni koji potiču spavanje preklapaju se s autonomnim parasimpatičkim regulatornim neuronima. Neuroni u prednjem hipotalamusu projiciraju se izravno u soli-

tarni nukleus i susjedne regije medule koje sadrže parasimpatičke kontrolne centre, tako da se smanjuje tlak, puls i nastaje mioza zjenica (26, 28).



Slika 4. Djelovanje VLPO jezgre. GABA-ergička VLPO jezgra jače izbija što se spavanje više produbljuje. VLPO djeluje na monoaminergičke jezgre TMN, DR/LR, LC. VLPO također inervira LHA, uključujući ORX grupu neurona, Ach interneurone, PPT i LTD jezgre.

Preuzeto i prilagođeno prema: Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;27;437(7063):1257-63.

Kratice i oznake: Ach-acetilolin; DR/LR – dorzalna i lateralna rafe jezgra; GABA- γ aminobutirička kiselina; Gal-galanin; His – histamin, LHA – lateralni hipotalamus; LC – lokus ceruleus; 5-HT – 5-hidroksitriptamin (serotonin); NA – noradrenalin; ORX – oreksin; PPT – pedunkulopontini tegmentum; TMN – tuberomamilarni neuroni, VLPO-ventrolateralna preoptička jezgra

1.1.5.4. Međudjelovanje centara za budnost i spavanje

Međusobno inhibirajuće djelovanje centara za budnost i spavanje djeluje po principu sklopke – strana koja dobije prednost, isključuje drugu i tako aktivira samu sebe. Tijekom budnosti RAS inhibira izbijanja iz VLPO jezgre, a tijekom spavanja neuroni iz VLPO jezgre inhibiraju izbijanja iz RAS-a.

U spavanju se stupanj izbijanja VLPO neurona povećava i ubrzava kako se spavanje produbljuje (29). Tranzicija prema REM-u se dogodi tijekom NREM spavanja kad GABA-ergički neuroni aktiviraju *REM-on* neurone u LDT/PPT. Acetilolin se tada oslobađa prema talamusu producirajući kortikalnu desinkronizaciju i aminergički neuroni TMN, rafe i LC su utišani signalima VLPO neurona. Oreksinski neuroni locirani u lateralnom i stražnjem hipotalamusu imaju važnu ulogu u stabiliziranju ciklusa budnost-spavanja. Oreksin inervira LC, TMN, medialnu RF i mezopontinu RF. Oreksinski neuroni stabiliziraju sklopku u poziciju budnosti, primarno kroz poboljšanje podraživosti monoaminergičkih neurona. Zauzvrat, VLPO neuroni in-

hibiraju oreksinske neurone, stvarajući negativnu povratnu spregu kako bi promovirali spavanje (30, 31).

1.1.5.5. Cirkadijurna regulacija spavanja

Cirkadijurni raspored po kojem su neuroni aktivni u 24-satnom ritmu je organizirano u hijerarhijskoj strukturi smještenoj u cijelom tijelu. Ti ritmovi su koordinirani od strane suprahijazmatskog nukleusa (SCN) hipotalamusa koji služi kao glavni sat (*engl. master clock*). Taj je sat sinkroniziran sa svjetlom iz okoline i endogenim melatoninom. Retinalne ganglijske stanice koje sadrže melanopsin primaju signal koji zatim povećava aktivnost SCN-a. Melatonin se izlučuje u pinealnoj žlijezdi u posterodorzalnom dijelu 3. komore i odlazi u cerebralne sinuse kao odgovor na svjetlo primljeno putem očiju. Melatonin se smanjuje u kontaktu sa svjetlom koji primi SCN putem simpatičkog intermedio-lateralnog stupa stanica u torakalnoj kralješničnoj moždini, koja ima negativnu povratnu spregu s pinealnom žlijezdom (32).

Satni geni (npr. Clock, Bmal1, Per, Cry i ostali) formiraju kompleksnu transkripcijsko-translacijsku mrežu i povezani su sa funkcijom SCN (33). Proizvodi tih gena se nižu u promotore efektorskih gena kako bi stvorili centralni sat (34).

1.2. Klasifikacija poremećaja spavanja

Prema trećem izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja iz 2014.g, Američke akademije za medicinu spavanja, **poremećaji spavanja** su grupirani u 7 glavnih kategorija (35) (AASM ICSD-3, 2014):

- A) **Insomnija** (teškoće uspavljivanja ili održavanja spavanja ili pak loša kvaliteta spavanja)
- B) **Poremećaji disanja povezani sa spavanjem** koji uključuju: 1) *Sindrome centralne apneje u spavanju* (Centralna apneja u spavanju sa Cheyne-Stokesovim disanjem, Centralna apneja zbog medicinskog poremećaja bez Cheyne-Stokesovog disanja, Centralna apneja u spavanju zbog periodičnog disanja na visokoj nadmorskoj visini, Centralna apneja u spavanju zbog medikamentozne terapije ili druge tvari, Primarna centralna apneja u spavanju, Primarna centralna apneja u dojenjačkoj dobi, Primarna centralna apneja u prijevremeno rođene djece, Centralna apneja koja zahtjeva hitnu terapiju), 2) *Sindrome opstruktivne apneje u spavanju*, 3) *Hipoventilacijski poremećaji povezani sa spavanjem* (Hipoventilacijski sindrom u

- pretilih osoba, Kongenitalni centralni alveolarni hipoventilacijski sindrom, Centralna hipoventilacija s hipotalamičkom disfunkcijom i kasnim početkom, Idiopatska centralna alveolarna hipoventilacija, Hipoventilacija u spavanju zbog medicamentozne terapije ili druge tvari, Hipoventilacija u spavanju zbog medicinskog poremećaja), 4) Poremećaji hipoksemije u spavanju
- C) **Centralna hipersomnija** (poremećaj održavanja dnevne budnosti koji nije posljedica poremećaja spavanja ili cirkadijurnog ritma – tu su uključene dijagnoze: Narkolepsija tip 1,2, Idiopatska hipersomnija, Klein-Levinov sindrom, Sindrom nedovoljnog spavanja, Hipersomnija zbog psihijatrijskog / nekog drugog medicinskog poremećaja, lijeka / druge tvari)
- D) **Poremećaji cirkadijurnog ritma spavanje-budnost** (poremećaji u kojima je vrijeme spavanja i buđenja pomaknuto kasnije ili ranije u odnosu na konvencionalno vrijeme): poremećaji pomaka faza spavanje-budnost, „*jet lag syndrome*“ zbog brze promjene vremenskih zona, poremećaj ritma budnost-spavanje zbog smjenskog rada, poremećaj iregularnog cirkadijurnog ritma spavanje-budnost, poremećaji ne-24h ritma spavanje-budnost, ostali poremećaji cirkadijurnog ritma spavanje-budnost
- E) **Parasomnije** (povezane s REM fazom spavanja, povezane s NREM fazom spavanja, ostale parasomnije)
- F) **Poremećaji pokreta u spavanju** (sindrom nemirnih nogu u spavanju, poremećaj periodičnih pokreta ekstremiteta, bruksizam, poremećaj ritmičkog pokretanja u spavanju, benigni mioklonus u spavanju dojenčadi, propriospinalni mioklonus na početku spavanja, ostali poremećaji pokreta u spavanju)
- G) **Ostali** (koji se ne mogu svrstati drugamo, oni koji se preklapaju u više kategorija)

1.3. Dijagnostika poremećaja spavanja

1.3.1. Cjelonoćna video-polisomnografija

Cjelonoćna video-polisomnografija (V-PSG) je metoda za dijagnostiku poremećaja spavanja, koja se najčešće provodi tijekom noći, u posebno opremljenim laboratorijima uz prisutnost educiranog tehničara (36). Izvođenje polisomnografije vrlo često predstavlja izazov jer djeca često slabije surađuju i imaju poteškoće spavanja u stranom okruženju. Najbolji način za smanjenje tereta pretrage za dijete i obitelj, jest ostanak roditelja uz dijete i primjena najmanje moguće traume za dijete. Čekaonica i laboratorij za spavanje bi trebale biti ugodne

za dijete. Roditelj bi trebao imati krevet u istoj sobi gdje se dijete snima, kao i dodatne uvjete uz sobu, kao WC i tuš. Kod postavljanja senzora, prvo se stavljaju najmanje invazivne (elektrode za noge), a one koje više smetaju na kraju, ili čak nakon što dijete zaspe (npr. nosna kaniila). Tijekom cijelonoćnog snimanja, trebao bi biti prisutan jedan ili dva tehničara tijekom cijele noći, ovisno o tipu snimanja.



Slika 5. Laboratorij za poremećaje spavanja u Dječjoj bolnici Srebrnjak s krevetom za dijete i dodatnim krevetom za roditelja u istoj sobi.

Tijekom snimanja PSG, koriste se različite elektrode, senzori i kamera:

- elektroencefalografija (EEG – minimalno 6 kanala: 2 frontalna, 2 centralna, 2 okcipitalna), elektrookulogram (EOG) te elektromiografska (EMG) aktivnost ispod brade, kako bi se mogle odrediti faze spavanja, tj. prepoznati mogući poremećaj strukture i organizacije spavanja
- respiratorna induktivna pletizmografija, nosni tlačni i toplinski sensor te sensor saturacije hemoglobina kisikom za evaluaciju disanja
- mikrofona za audiozapis (hrkanje i druge vokalizacije)
- EMG na *m. tibialis anterior* za evaluaciju pokreta nogu (površinskom elektrodom)
- II. odvod elektrokardiograma (EKG-a) za mjerenje srčanog ritma

- sensor za položaj tijela
- infracrvena kamera (pokreti, ponašanje u spavanju)

1.3.1.1. Indikacije za cjelonoćnu video-polisomnografiju (V-PSG)

Indikacije za cjelonoćnu video-polisomnografiju u djece uključuje:

- 1) Sindrom opstruktivne apneje u spavanju (OSAS). OSAS ima oko 2 % djece (37) i može se prezentirati u vidu hrcanja, otežanog disanja, prekidima disanja, disanjem na usta ili spavanje u neobičnom položaju. U teškim slučajevima OSAS se može prezentirati nenapredovanjem ili znakovima zatajenja desnog srca, hiperaktivnosti, smetnjama koncentracije i učenja. Klinički nalaz retrognacije, visokog nepca, adenotonzilarna hipertrofija, disanje na usta indikacija su za daljnju obradu u smjeru OSAS-a. Djeca koja su rođena kao prematurusi, djeca s hipotonijom i kraniofacijalnim anomalijama imaju povećani rizik razvoja OSAS.
- 2) Centralna apneja, Periodično disanje i Centralni hipoventilacijski sindrom. Ta se djeca mogu prezentirati cijanozom, apnejom u spavanju, dnevnim simptomima, respiratornom depresijom nakon anestezije, plućnim srcem. Ključno je monitorirati i tlak CO₂ na kraju ekspirija (*engl. end tidal CO₂*) za evaluaciju hipoventilacije.
- 3) Neuromuskularne bolesti. Polisomnografija je korisna za evaluaciju kardiorespiratorne funkcije u djece s neuromuskularnim bolestima. Pored evaluacije disanja u budnosti, polisomnografija je indicirana za dijagnostiku poremećaja disanja u spavanju ukoliko je bilo promjene u brzini rasta djeteta, pojave dnevnih simptoma (pospanost, glavobolje), evaluacije plućne funkcije (38) dnevne hiperkapnije, policitemije ili zatajenje srca. Djeca sa slabošću dišne muskulature ne moraju pokazivati znakove otežanog disanja tijekom spavanja i ne moraju hrcati.
- 4) Kronične plućne bolesti. Djeca s kroničnim plućnim bolestima mogu imati normalnu arterijsku saturaciju kisikom u budnosti i imati sniženu saturaciju kisikom tijekom spavanja.
- 5) Titracija aparata za asistiranu ventilaciju (npr. aparata za CPAP, *engl. continuous positive airway pressure*, Bi-PAP aparati, *engl. bilevel positive airway pressure*)
- 6) Parasomnije. Cjelonoćna video – polisomnografija (V-PSG) nije indicirana ukoliko su jasni anamnestički i klinički podatci za parasomnije, tj. dovoljno je uzeti podatke kojima bi se npr. razlikovali noćni strahovi, smetena pobuđenost ili insomnija drugog uzroka. V-PSG ipak može biti korisna u slučaju postojanja noćnih događaja ko-

ji dovode do buđenja, npr. gastroezofagealnog refluksa, OSAS-a, epileptičkih napadaja i ne-epileptičkih paroksizmalnih događaja.

- 7) Sindrom nemirnih nogu i Poremećaj periodičnih pokreta nogu (*engl. periodic limb movement disorders, PLMD*)
- 8) Prekomjerna dnevna pospanost. U najvećem broju slučajeva, anamneza, dnevnik spavanja ili aktigrafija (neinvazivna metoda određivanja cirkadijurnog ritma spavanja-budnost putem aparata najčešće postavljenog na nedominantnu ruku i koji se može nositi danima/tjednima) otkriju uzrok prekomjerne dnevne pospanosti i u tim slučajevima polisomnografija nije potrebna. No, polisomnografija je indicirana u slučaju postojanja kliničke sumnje na OSAS, narkolepsiju, PLMD ili noćne epileptičke napadaje.
- 9) Epilepsije povezane sa spavanjem (*engl. sleep related epilepsies*). V-PSG je indicirana u slučaju nedovoljno razjašnjene semiologije, etiologije te slabije kontrole epilepsija povezanih sa spavanjem te u slučaju sumnje na ne-epileptičke noćne događaje, tj. komorbiditete.

1.3.1.2. Kriteriji za određivanje faza spavanja, poremećaja pokreta nogu i respiratornih događaja u spavanju

Godine 1968. Rechtschaffen and Kales su prvi postavili pravila za evaluaciju spavanja u zdravih odraslih ljudi (8). U današnje vrijeme većina laboratorija za poremećaje spavanja u svijetu koristi pravila za određivanje događaja u spavanju koje je propisala Američka akademija za medicinu spavanja (9).

1.3.1.2.1. Pravila za određivanje stadija budnosti i spavanja

Za potrebe ove disertacije bit će kratko navedena pravila za određivanje stadija budnosti i spavanja, dok su detaljna pravila navedena u referenci (9):

- Budnost (*W, engl. wake*) > 50 % epoha (prikaza na ekranu) čine alfa aktivnosti ili druge karakteristike budnosti (treptaji 0,5 – 2 Hz), brzi pokreti očiju (*engl. rapid eye movements, REM*) uz visoki signal EMG brade ili pokreti očiju kod čitanja.

NREM faza spavanja se dijeli na N1, N2 i N3 fazu

- N1 stadij spavanja karakterizira tranzicija iz budnosti prema spavanju, niska amplituda EEG-a, frekvencija u rasponu 4 – 7 Hz najmanje 50 % epoha (ili smanjenje

frekvencije više od 1 Hz u odnosu na stanje budnosti), verteks ušiljeni valovi, spori pokreti očiju (engl. *slow eye movements*, SEM).

- N2 stadij spavanja: daljnje usporavanje EEG frekvencije te povišenje amplitude u usporedbi s N1 fazom, uz prisutnost posebnih obilježja: vretena spavanja i K-kompleksa
- N3 stadij spavanja: EEG frekvencija u delta rasponu 0.5-2 Hz, visoke amplitude EEG valova > 75 μ V najmanje 20 % epoha, a na EMG-u tonička aktivnost
- R (REM) stadij spavanja: na EEG-u niska voltaža, brza frekvencija (3 Hz -7 tj., 4-5 Hz – 5 mj. pojava pilastih valova (engl. *sawtooth waves*); 4-6 Hz – 9 mj., 5-7 Hz s 1-5 g; kao odrasli > 5 g); na EOG – konjugirani, iregularni, ušiljeni pokreti očiju s početnom fazom < 500 ms; niska EMG aktivnost na bradi, atonija sve voljne muskulature osim ekstraokularnih mišića i dijafragme.

1.3.1.2.2. Pravila za određivanje pokreta nogu u spavanju

- najkraće trajanje pokreta nogu: 0,5 sekundi; najdulje trajanje pokreta nogu: 10 sekundi; pokreti nogu se ne bi trebali označiti ukoliko se unutar 0,5 sekundi dogodila apneja, hipopneja ili drugi oblik poremećaja disanja u spavanju; serija periodičkih pokreta nogu uključuje minimalno 4 uzastopna pokreta nogu s razmacima 5-90 sekundi, pokreti nogu na dvije različite noge unutar 5 sekundi između pokreta se računaju kao jedan pokret noge.

1.3.1.2.3. Pravila za određivanje respiratornih događaja u spavanju za djecu (osobe mlađe od 18 godina)

- **opstruktivna apneja:** pad signala oronazalnog termalnog senzora za >90 % dulje od 10 sekundi ili dulje od dva ciklusa disanja, uz povećani inspiratorni rad tijekom odsutnosti protoka zraka
- **centralna apneja:** pad signala za više od 90 % oronazalnog termalnog senzora uz odsutnost inspiratornog rada tijekom odsutnosti protoka zraka (airflow) i još najmanje jedno od sljedećeg: a) događaj traje najmanje 20 sekundi, b) događaj traje najmanje 2 ciklusa disanja i povezana je s buđenjem ili >3 % desaturacijom kisika; c) događaj traje najmanje 2 ciklusa disanja i povezana je s padom u frekvenciji srca <50/min najmanje 5 sekundi ili manje od 60/min kroz 15 sekundi (samo za dojenčad)

- hipopneja: pad signala nazalnog tlačnog senzora (ili alternativnog senzora) za više od >30 % dulje od 2 ciklusa disanja + desaturaciju >3 % od početne linije ili je događaj povezan s buđenjem
- opstruktivna apneja: hrkanje tijekom događaja ili postoji povećano inspiratorno zaravnanje nazalnog tlačnog signala ili je povezano s torako-abdominalni paradoksom tijekom događaja ali ne tijekom disanja prije događaja
- centralna apneja: ako se ništa od sljedećeg nije dogodilo: nije bilo hrkanja, nije bilo povećanog zaravnanja signala nazalnog tlačnog senzora/PAP aparata i nije bilo torako-abdominalnog paradoksa tijekom događaja
- Cheyne-Stokesovo disanje ako postoje 3 epizode: više od 3 uzastopne centralne apneje i/ili centralne hipopneje po tipu crescendo/decrescendo obrascu u duljini ciklusa od 40 sekundi i postoji > 5 centralnih apneja i/ili hipopneja po satu spavanja koje su povezane s crescendo/decrescendo obrasca disanja dulje od 2 h monitoriranja
- Periodično disanje ako je bilo više od 3 epizode centralnih pauza u disanju (odsutnost airflowa i inspiratornog rada) koje traje dulje od 3 sekunde i odvojeno je s razdobljima od < 20 sekundi normalnog disanja
- hipoventilacija u spavanju: ako je >25 % ukupnog vremena spavanja $pCO_2 >50$ mmHg

1.4. Epilepsija u djece

1.4.1. Definicija epilepsije

Epilepsija je prema definiciji Internacionalne lige protiv epilepsije (ILAE) iz 2014.g. poremećaj mozga karakteriziran predispozicijom za stvaranje epileptičkih napadaja i neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posljedicama tog stanja (39).

Epilepsija je karakterizirana jednim od sljedećih stanja:

- 1) najmanje dva neprovocirana (ili refleksna) napadaja u razmaku većem od 24 h
- 2) jedan neprovocirani (ili refleksni napadaj) i vjerojatnost sljedećih napadaja kao što pojedinci iz opće populacije imaju nakon dva neprovocirana napadaja tijekom 10 godina (najmanje 60 %)
- 3) dijagnosticiran epileptički sindrom (39).

Ukoliko je pojedinac prešao dob koja je karakteristična za određeni dobno-ovisni epileptički sindrom ili ako nije imao napadaj zadnjih 10 godina i ne treba antiepileptičku terapiju zadnjih 5 godina, smatra se da je epilepsija riješena (*engl. solve*) (što nije sinonim za izlječenje) (39).

Epileptički napadaj nastaje zbog pretjerane ili sinkrone aktivnosti neurona mozga (40). Uzrok epileptičkog napadaja na staničnoj razini je genetski ili stečeni poremećaj ionskih kanala membrana neurona, koja nije u mogućnosti održati ravnotežu elektrokemijskog gradijenta iona.

Farmakorezistentna (tvrdokorna) epilepsija definirana je prema ILAE kao izostanak odgovarajućeg odgovora na dvije pravilno izabrane antiepileptičke terapije (monoterapije ili kombinacije antiepileptičkih lijekova), koju je bolesnik dobro podnosio i uzimao je u namjeri postizanja kontinuiranog izostanka napadaja (41).

1.4.2. Epidemiologija epilepsija

Prevalencija aktivne epilepsije u svjetskoj populaciji je 5-10 /1000 stanovnika (42), a u Europi se kreće od 5,4 / 1000 ljudi u Francuskoj (43) do 14,2/1000 ljudi u Albaniji (44). Prevalencija aktivne epilepsije u Hrvatskoj za sve dobne skupine iznosi 5,5/1000 stanovnika, za djecu od 0-7 godina 3,5/1000, a za djecu od 8-18 godina 6,45 / 1000 (45). Smatra se da 50 % slučajeva epilepsije počinje u dojenačkoj ili adolescentnoj dobi, a ostalih 50 % u starijim populacijama (46).

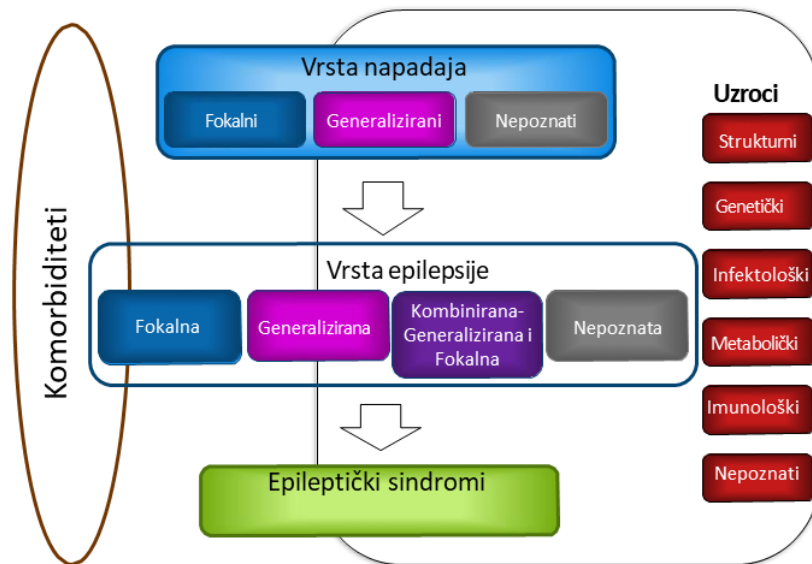
Incidencija izoliranog neprovociranog napadaja je 56,8 – 61,0 na 100 000 osoba godišnje (47,48). Kumulativna incidencija, tj. rizik razvoja epilepsije tijekom cijelog života iznosi oko 3 % (47), a rizik za jedan napadaj u životu je oko 8 %.

1.4.3. Klasifikacija epilepsija

Prvu klasifikaciju epileptičkih napadaja i korelaciju s EEG nalazom napravio je Gastaut 1970. godine (49), a od tada je napravljeno više izmjena – Klasifikacija iz 1981., 1989., 2001., (50), 2010. godine (51). Godine 2017. ILAE je predstavila novu klasifikaciju epileptičnih napadaja (52) koja se prezentira na tri razine:

- 1) dijagnoza napadaja prema mjestu početka napadaja (fokalni početak, generalizirani početak, nepoznat početak)
- 2) dijagnoza epilepsije (fokalna, generalizirana, kombinirano generalizirana i fokalna, nepoznata),
- 3) dijagnoza epileptičkog sindroma.

Etiologija epilepsija je prema klasifikaciji iz 2017. g. razvrstana u 6 podgrupa temeljenih na terapijskim implikacijama: strukturna, genetska, infektološka, metabolička, imunološka i nepoznata. Nova klasifikacija uključuje i komorbiditete epilepsija, npr. smetnje učenja, intelektualne teškoće, autistički spektar poremećaja i rizik za SUDEP.



Slika 6. Klasifikacija epilepsija prema ILAE iz 2017.g. (52)

1.4.4. Epileptički sindromi

Epileptički sindromi su definirani skupom kliničkih obilježja, znakova i simptoma koji zajedno obilježavaju klinički poremećaj. Karakterizira ih određena dob početka, vrsta napadaja, EEG karakteristike, etiologija. Postoji više dobro definiranih sindroma, iako treba reći da nikad nije učinjena fomalna ILAE klasifikacija epileptičkih sindroma (51).

1.4.4.1. Epileptičke encefalopatije

Epileptičke encefalopatije (EE) su epileptički sindromi u kojima epileptička aktivnost doprinosi teškom kognitivnom i bihevioralnom oštećenju u većoj mjeri nego što bi se očekivalo od same podležee patologije (npr. kortikalne malformacije). Rezultirajuće neurokognitivno oštećenje se može pogoršati vremenom (51). Ta se oštećenja mogu vidjeti u širokom spektru težine bolesti, duž svih epilepsija i mogu se javiti u bilo kojoj dobi. Kognitivno oštećenje je teže kada se epileptički napadaji jave u ranoj dojenačkoj dobi, dok je kasnija pojava napadaja povezana sa selektivnijom neuropsihološkom disfunkcijom (50, 51).

Iz definicije proizlazi da: a) epileptička encefalopatija može biti statička ili progresivna, b) napadaji i/ili abnormalnosti u EEG-u mogu direktno pogoršati kogniciju ili ponašanje, c) liječenje napadaja i/ili EEG abnormalnosti bi trebale dovesti do smanjenja kognitivnih ili bihevioralnih deficita, kao i smanjenje učestalosti napadaja (53).

EE su rijetki poremećaji s incidencijom od 1/10,000 to 1/1,000,000 živorođene djece i sve zajedno čine 25 % svih epilepsija u djece (54, 55). Većina bolesnika s EE su izolirani slučajevi i pretpostavlja se povezanost s genetičkom mutacijom, iako u nekim slučajevima mogu biti uzrokovani metaboličkim ili strukturnim anomalijama (56). Genetičku podlogu kao uzroku EE dala su istraživanja blizanaca koje su pokazale veću stopu podudarnosti kod monozigotnih nego kod dvozigotnih blizanaca (57). Novija istraživanja na temelju sekvencioniranja sljedeće generacije i analiza varijanti broja kopija (*engl. copy number variant, CNV*) cijelog genoma, upućuju na postojanje *de novo* dominantnih mutacija (što govori u prilog sporadičnoj prirodi EE) (58), iako postoje dokazi i za bolesnike s EE s genetičkim mutacijama koje se nasljeđuju X-vezano, AR i mitohondrijski. Novije spoznaje upućuju da su EE u genetičkom smislu krajnje heterogene, što zahtjeva velike kohorte ispitanika. Uzrok može biti disfunkcija ionskog kanala ili disregulacija sinaptičkog prijenosa.

Koncept EE se može primijeniti na poremećaje jednog gena (npr. CDKL5 encefalopatija) sa spektrom težine epilepsije tj. u nekih se bolesnika može manifestirati kao EE, a u drugih kao samolimitirajuća epilepsija (npr. kao u slučaju mutacije gena SCN1A ili KCNQ2).

EE, pored epileptičke komponente, ima i svoju razvojnu komponentu i obje se događaju na podležućoj genetičkoj mutaciji. U prvoj su skupini genetički poremećaji koji se istovremeno manifestiraju razvojnim platoom/regresijom i učestalom epileptičkom aktivnosti. U drugim genetičkim poremećajima, dijete se u početku normalno razvija, potom kreće razvojno usporavati, a nakon toga se javi epileptička aktivnost. U trećoj skupini epileptiformna aktivnost na EEG-u kreće prva i relativno se rano smanji ili nestane uz prestanak napadaja, ali razvojno zaostajanje se nastavlja (npr. KCNQ2 encefalopatija).

EE se, obzirom na dob početka bolesti (51), mogu razvrstati na one koje počinju u:

- *novorođenačkoj dobi*: Rana mioklona epileptička encefalopatija, Ohtaharin sindrom
- *dojenčkoj dobi*: Epilepsija dojenačke dobi s migrirajućim parcijalnim napadajima, Westov sindrom, Dravetin sindrom i Mioklona encefalopatija u neprogresivnim poremećajima
- *djetinjstvu*: Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima, Lennox-Gastautov sindrom, Landau-Kleffnerov sindrom, Epilepsija s kontinuiranim šiljak-valom u spavanju (CSWS).

Zajedničko obilježje ovih epileptičkih sindroma je i tvrdokornost na standardnu antiepileptičku terapiju, stoga se u terapiji osim različitih antiepileptika, pokušava primijeniti i imunomodulatorna terapija (kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini i plazmafereza), ketogena dijeta, stimulator, neurokirurške operacije (59).

U nastavku će biti prikazan kratak elektroklinički opis EE oboljele djece koja su sudjelovala u istraživanju.

1.4.4.1.1. Rana mioklona encefalopatija

Rana mioklona encefalopatija (*engl. Early myoclonic encephalopathy*) je epileptički sindrom karakteriziran učestalim tvrdokornim napadajima i teškom ranom encefalopatijom koja rezultira ograničenim razvojem i skraćenom očekivanom životnom dobi (60).

Obiteljska anamneza na epilepsije je najčešće negativna. Perinatalna anamneza je uredna, a neurološki status je abnormalan koji ukazuje na teško neurološko (kognitivno i psihomotorno) oštećenje i može biti prisutan i prije početka napadaja. Napadaji počinju u prva dva mjeseca života. Svi bolesnici kao obavezan tip napadaja imaju česti (gotovo kontinuirani) fragmentarni eratički mioklonus (60, 61) koji migriraju u obliku asinkronih, asimetričnih obrazaca. Bolesnici dodatno mogu nakon početka mioklonih napadaja, razviti i fokalne napadaje i kasnije epileptičke spazme ili toničke napadaje. EEG je abnormalan u svim stanjima sa *supression-burst* obrascem. Visokovoltazna izvijanja (150-300 uV) šiljaka ili ušiljenih valova sa sporim valovima, trajanja 1-5 sekundi se izmjenjuju s intervalima supresije od 3-10 sekundi. Eratički mioklonus najčešće nema iktalni obrazac ali može pratiti izbijanja na EEG-u. Fokalni napadaji su povezani s fokalnim iktalnim izbijanjima, često superponiran na obrazac *supression-burst*. Opseg glave je normalan na početku, a mikrocefalija se može razviti tijekom bolesti. Teško početno neurološko zaostajanje se može, ali i ne mora dodatno pogoršavati. Postoji preklapanje uzroka Ohtahara sindroma i Rane mioklone encefalopatije. Potrebno je rano isključiti metaboličke uzroke koji se mogu liječiti (posebno nedostatak piridoksina i piridoksal-5 fosfata). Metabolički uzroci su česti (neketotička hiperglicinemija je najčešći uzrok (62), zatim amino i organske acidopatije, poremećaji ureja ciklusa, mitohondrijski poremećaji, nedostatak piridoksina i piridoksal-5 fosfata, deficijencija molibdenskog kofaktora, sulfitne oksidaze, Menkesov sindrom, Zellwegerov sindrom (60). Neuroslikovna obrada je normalna na početku, a tijekom vremena se često razvije cerebralna atrofija. Genetički uzroci su mogući, između mnogih mutacija gena, može se naći i mutacija gena KCNQ2 (63) kao kod bolesnice u kohorti ovog istraživanja. Vigabatrin i blokatori natrijevih kanala nisu indicirani u mioklo-

noj fazi EME nego kad napadaji prijeđu u fokalne napadaje. Fokalni se napadaji mogu smanjiti lidokainom i karbamazepinom. Kod sve djece s dijagnosticiranom EME, treba rano probati s piridoksinom. U slučaju ne-ketotičke hiperglicinemije, može se probati s ketaminom, triptofanom, dekstrometorfanom. Eratički mioklonus spontano vremenom prijeđe u fokalne napadaje, a u dobi 3-5 mjeseci *supression-burst* obrazac u EEG-u zamijeni atipična hipsaritmija (različita od one u Westovom sindromu) ili multifokalnim izbijanjima. Prognoza je loša – oko polovice bolesnika premine unutar nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci od početka bolesti, a ostatak oboljele djece razvije teška psihomotorna odstupanja (60, 64).

1.4.4.1.2. Westov sindrom

Westov sindrom je najčešći oblik epileptičke encefalopatije s prevalencijom od 1/2000-6000 živorođene djece (65) i vrhuncem početka od 4.-7. mjeseca života. Karakterizira ga trijada: 1) napadaji u obliku epileptičkih spazama s početkom u dojenačkoj dobi ili ranom djetinjstvu, 2) hipsaritmija u EEG-u i 3) usporavanje ili regresija psihomotornog razvoja (66). Hipsaritmija je ikterikalni obrazac u EEG-u koji se sastoji od aritmičnih i asinkronih sporih i ušiljenih valova i multifokalnih šiljaka. Epileptični spazmi koji se javljaju u Westovom sindromu su serije kratkotrajnih fleksija ili ekstenzija ruku i nogu i/ili glave i trupa koji se često javljaju neposredno nakon buđenja. Uzroci Westovog sindroma mogu biti strukturne anomalije mozga (npr. hipoksično-ishemijska encefalopatija, cerebrovaskularni incidenti, intrakranijske infekcije, Aicardi sindrom, lisencefalija, tuberozna skleroza), kromosomski poremećaji (npr. Down sindrom i Miller-Dieker sindrom), mutacije gena (npr. ARX, CDKL5, SPTAN1, STXBP1..), metabolički uzroci. Oboljela djeca s Westovim sindromom razvijaju farmakorezistentnu epilepsiju i teško kognitivno zaostajanje u 70-90 % slučajeva. U 20-50 % oboljelih s Westovim sindromom, bolest evoluirala u Lennox-Gastautov sindrom (65). Iako je prognoza Westovog sindroma loša i ovisi prvenstveno o uzroku bolesti, povoljniju prognozu imaju djeca kojoj je dijagnoza postavljena ranije te ona s ranije započetim liječenjem (67). U terapijskom smislu, rezultati sustavne analize sugeriraju prednost hormonske terapije (ACTH, kortikosteroidi) u odnosu na vigabatrin kod kratkotrajnog liječenja (do 2 tjedna) djece s Westovim sindromom svih uzroka osim ako je uzrok Westovog sindroma tuberozna skleroza (68). Mogu se primijeniti i drugi antiepileptici (valproati, zonisamid, topiramata, lamotrigin) – no njihova uspješnost (osim vigabatrina) nije konzistentno dokazana (67), ketogena dijeta (69), a u slučaju strukturne anomalije i kirurško liječenje (70).

Prognoza Westovog sindroma je loša (posebno u bolesnika sa strukturnim anomalijama) – u studiji (71) smrtnost je bila 31 % od dobi 3 mjeseca do 30 godina života. Spazmi prestanu do 3. godine života u 50 % djece, a rijetko traju iza 5. godine života (72). Hipsaritmija u pravilu evoluira u druge obrasce u EEG-u (73). Većina bolesnika (50-90 %) razvije drugi tip napadaja, posebno bolesnici sa strukturnim anomalijama. Oko 27-50 % bolesnika s Westovim sindromom (i to oni sa strukturnim anomalijama) razviju Lennox Gastautov sindrom (74). Razvojnu regresiju razvija 85-100 % (75) bolesnika: 45 % ih ima teško odstupanje (<50) i 28 % blaže odstupanje (<70) ili su bili normalnog razvoja. Od ostalih komorbiditeta može se javiti motorno oštećenje, poteškoće vida i sluha.

1.4.4.1.3. Dravetin sindrom

Dravetin sindrom (DS), prethodno poznat pod nazivom *Teška mioklona epilepsija dojenačke dobi* javlja se u incidenciji 1/15 000 do 1/40 000 djece (76) tj. u 1,4 % djece s epilepsijom. U 70-80 % bolesnika bolest je uzrokovana *de novo* mutacijama ili varijantom broja kopija (*engl. copy number variants*) gena SCN1A koji kodira za alfa-1 podjedinicu natrijskog voltažnog kanala na 2q24 kromosomu (77). Ukoliko postoje nositelji unutar obitelji, oni su najčešće nezahvaćeni ili blago zahvaćeni s fenotipom Generalizirane/genetičke epilepsije s febrilnim konvulzijama plus (GEFS+) (78). Prvi se napadaji jave u prvoj godini života (obično između petog i osmog mjeseca života), najčešće u obliku ponavljajućih prolongiranih toničko-kloničkih napadaja (često hemikloničkih) tijekom febrilne bolesti (58 %), unutar 48h od cijepjenja (7 %), nakon tople kupke (2 %), a u 33 % slučajeva okidač je nepoznat (78). Opseg glave, neurološki status te početni EEG nalazi su najčešće normalni u prvo vrijeme. Razvoj je normalan u prvoj godini života s platoon razvoja ili regresije u kasnijem tijeku (ataksija, piramidni i ekstrapiramidni znakovi, dizartrija, kognitivno oštećenje, smetnje ponašanja). Neuroslikovna obrada je najčešće normalna na početku bolesti. Abnormalnosti se mogu naći kasnije u životu u 10 % slučajeva uključujući generaliziranu atrofiju, hipokampalnu sklerozu, ventrikulomegaliju i povišeni signal bijele tvari (79). Antikonvulzivi koji blokiraju natrijeve kanale mogu pogoršati napadaje. Od 1.-5. godine života počinje faza pogoršanja, tijekom koje se javljaju drugi tipovi napadaja refrakterni na antiepileptičku terapiju (mioklonički uz korelirane generalizirane polišiljke na EEG-u; atipični apsansni napadaji uz spori šiljak-val 3 Hz ili manje; obtundacijski status uz fokalne ili difuzne šiljke i spore valove na EEG-u; ili fokalne napadaje (80). Tonički napadaji se rijetko javljaju a epileptički spazmi se ne javljaju u Dravetin sindromu. Krajem prve dekade nastupa stabilizacijska faza u kojoj su napadaji rjeđi, kraći,

javljaju se u spavanju i tonički su u manjem broju slučajeva. U toj je fazi dominantan problem intelektualni razvoj. Vezano za terapiju bolesnika s DS, potrebne su simptomatske mjere snižavanja tjelesne temperature, izbjegavanje stimulacije svjetlom i obrascima. Od antiepileptičke terapije, u obzir dolaze valproati, klobazam, topiramata, stiripentol, levetiracetam. Treba izbjegavati karbamazepin i njegove analoge, lamotrigin i fenitoin. Od dodatne terapije, može se primijeniti ketogena dijeta (81) i stimulator n. vagusa (82). Bolesnici s DS imaju povećani rizik prijevremene smrti u sklopu SUDEP-a i epileptičkog statusa (83).

1.4.4.1.4. Lennox-Gastautov sindrom

Lennox-Gastautov sindrom (LGS) je epileptička encefalopatija koja se javlja u 0.1-0.28 /1000 živorođenih, s incidencijom od 2/100 000 djece godišnje i čini 3-5 % epilepsija u djece. Javlja se u 7 % djece s intelektualnim teškoćama (84). Prvi napadaji javljaju se najčešće od 1.-8. godine života (84) i karakteriziraju je tri različita entiteta:

- a) više vrsta napadaja: tonički napadaji su uvijek prisutni (iz spavanja u sporovalnom spavanju ili kod buđenja, često uz autonomnu komponentu), a javljaju se i atonički napadaji, atipični apsansi, miokloni, fokalni i generalizirani toničko-klonički napadaji. Ukoliko predominiraju miokloni napadaji u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti Dravetin sindrom (posebno ako su prisutni i produljeni hemiklonički napadaji). Ukoliko predominiraju mioklono-atonički napadaji, treba razmotriti dijagnozu epilepsije s mioklono-atoničkim napadajima.
- b) u EEG-u interiktalna difuzna izbijanja sporih šiljak-val kompleksa 1.5-2.5 Hz u budnom stanju i paroksizmalne brze aktivnosti (>10 Hz) u spavanju
- c) intelektualne poteškoće i smetnje ponašanja (84).

LGS može biti uzrokovan genetičkim poremećajima, neurokutanim sindromima (npr. tuberoznom sklerozom), hipoksično-ishemijskom encefalopatijom, meningitisom ili traumama glave. U 20-30 % oboljelih prethodio je Westov sindrom (84). Kod 40 % oboljelih uzrok je nepoznat, iako se sve više otkrivaju genetički poremećaji, posebno kromosomski sindromi ili *de novo* mutacije.

Nalazi neuroslikovnih pretraga ovise o etiologiji, a strukturne anomalije mozga su česte. Većina slučajeva sa strukturnim anomalijama mozga su sporadične, dok genetska etiologija je moguća uslijed *de novo* mutacija. Nije nađeno uzročnih gena za slučajeve bez strukturnih anomalija mozga. Obiteljska anamneza na epilepsije je rijetka. U diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolazi: Dravetin sindrom, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima, Atipična epi-

lepsija dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima, Epileptička encefaloptija s kontinuiranim šiljak-val kompleksima tijekom spavanja, Landau-Kleffnerov sindrom.

Terapija Lennox-Gastautovog sindroma ovisi o podležućoj patologiji. U literaturi se pokazalo da nijedan antiepileptik nije visoko uspješan, iako u određenoj mjeri mogu pomoći valproati, lamotrigin, topiramid, rufinamid, felbamat i klobazam (85). Može se primijeniti ketogena dijeta (86) kanabidioli, stimulacija n. vagusa (87), a u određenih bolesnika indicirano je i kirurško liječenje (88).

1.4.4.1.5. Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima

Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima (MAE, *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*) (51) (prethodno poznata pod nazivom *Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima ili Doose sindrom*) (89) je epileptički sindrom s incidencijom 1/10 000 djece, što čini 1-2 % epilepsija u djece. Karakteriziran je s više vrsta napadaja (atonički, mioklonički, mioklono-atonički kao obavezni tip napadaja, zatim apsantni napadaji, tonički i generalizirani toničko-klonički napadaji) koji se počinju javljati od 6 mjeseca do 6 godine života, u prethodno zdravog djeteta, koje može imati anamnezu febrilnih ili afebrilnih konvulzija. Napadaji koji isključuju dijagnozu su epileptički spazmi i fokalni napadaji (90).

Bolest se nasljeđuje kompleksno (poligenski) s varijabilnom penetracijom, a neki se slučajevi mogu objasniti mutacijama gena SCN1A, SCN1B, SLC2A1 i GABRG2 (91). Često postoji pozitivna obiteljska anamneza na febrilne konvulzije (u 50 % slučajeva). Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima se može pojaviti u obiteljima s Generaliziranom/genetičkom epilepsijom s febrilnim konvulzijama plus. Oba spola su uključena s predominacijom muškog spola. Pre/perinatalna anamneza je neupadljiva. Neurološki status i opseg glave su normalni. U dvije trećine slučajeva, febrilne konvulzije i generalizirani epileptički napadaji prethode pojavi mioklono-atoničkim i atoničkim napadajima. Neuroslikovna obrada je normalna. Razvoj i kognicija su normalni, iako se razvojna odstupanja mogu pojaviti u vrijeme ili nakon nastupa napadaja (89, 92).

U EEG-u se tipično vide bi-parijetalne theta aktivnosti, a ukoliko se konstantno vidi usporavanje iznad jedne regije, treba razmišljati o strukturnoj anomaliji mozga. Interiktalno se mogu vidjeti generalizirani šiljak-val kompleksi i polišiljak-val kompleksi. Intermitentna fotostimulacija može biti okidač za generalizirane šiljak-val komplekse i polišiljak-val uz korelirane mioklono-atoničke napadaje. Mioklona komponenta iktalnog događaja je povezana s generaliziranim šiljcima ili polišiljcima, a atonička komponenta sa sporim visokovoltaznim valom. EEG abnormalnos-

ti mogu biti potaknute deprivacijom spavanja i spavanjem. U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti na Benignu mioklonu epilepsiju, Dravetin sindrom, Atipičnu epilepsiju s centrotemporalnim šiljcima dječje dobi i Lennox-Gastautov sindrom. Ova vrsta epilepsije se teško liječi. Terapijski se može probati s ketogenom dijetom (92) te antiepilepticima ovisno o predominirajućem tipu napadaja – etoskucimidom, valproatima, lamotriginom (90). Prognoza bolesti je varijabilna u smislu kontrole napadaja i kognitivnog razvoja. Lošiji prognostički faktori uključuju pojavu generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u prve 2 godine, rani razvoj mioklonog statusa, toničke napadaje, abnormalna theta osnovna cerebralna aktivnost (90).

1.4.4.1.6. Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja

Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja (ECSWS) je sindrom karakteriziran kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja, napadajima i progresivnim zaostajanjem u kognitivnom razvoju, smetnjama ponašanja i psihijatrijskim poremećajima (87). Važno je naglasiti da su Epilepsija dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima, ECSWS i Landau-Kleffnerov sindromi sindromi koji imaju određena zajednička EEG obilježja, varijabilnu težinu fokalnih napadaja i neurokognitivno odstupanje. Mogu se promatrati kao spektar, s tim da jedno dijete može pokazivati obilježja više od jednog sindroma ili tranziciju od jednog do drugog sindroma kroz vrijeme.

ECSWS je klinički karakteriziran početkom napadaja između druge i dvanaeste godine s vrhom pojavnosti od četvrte do pete godine života. Bolest se nasljeđuje kompleksno, tj. više se gena povezuje navedenim sindromom (npr. mutacija GRIN2A gena (93)). Obiteljska anamneza na epilepsije je pozitivna u oko 15 % slučajeva. Oba spola su zahvaćena. Pre/perinatalna anamneza je najčešće normalna, a prethodne strukturne anomalije mozga mogu biti prisutne. Opseg glave, neurološki status i razvojno napredovanje mogu biti normalni ili biti rezultat podeljeće strukturne abnormalnosti mozga. Uzroci mogu uključivati razvojne ili stečene strukturne anomalije mozga (npr. perinatalne lezije talamusa) (94), kromosomske ili genetičke abnormalnosti (npr. Rettov sindrom), metaboličke bolesti (npr. mitohondrijski poremećaji) (94). Bolesnici mogu imati rijetke, noćne napadaje, s fokalnim motornim obilježjima (npr. hemiklonički napadaji). Povećana učestalost napadaja i pojava drugih tipova napadaja se često dogode u vrijeme pojave kognitivnog oštećenja. Mogu se pojaviti sljedeći tipovi napadaja: fokalni napadaji s diskognitivnim obilježjima, fokalni napadaji s auditornom austom, apsansni napadaji, atipični apsansni napadaji, atonički napadaji, fokalni napadaji s prelaskom u bilateralne konvulzije. Tonički napadaji nisu prisutni. Progresivno zaostajanje u kognitivnom raz-

voju, smetnje ponašanja i psihijatrijski simptomi su glavne značajke ovog sindroma. Rezidualni razvojni deficit ostaje nakon remisije napadaja i remisije EEG abnormalnosti koja se obično dogodi unutar 7 godina od početka napadaja.

U EEG nalazu osnovna cerebralna aktivnost može biti normalna ili može biti fokalno (npr. frontalno) ili difuzno usporena. U interiktalnom EEG nalazu vidi se gotovo kontinuirana spora (tipično 1.5-2 Hz) izbijanja šiljak-val kompleksa, u sporovalnom spavanju su promjene difuzne (električki status epileptikus u spavanju), ali se mogu javiti i fragmentirano ili fokalno (tipično frontalno) ili multifokalno. Neki autori određuju postotak vremena u sporovalnom spavanju koji treba biti prekriven kontinuiranim izbijanjima šiljak-val kompleksima npr. >50 % ili >85 % (95). Normalni grafoelementi spavanja NREM spavanja (verteks valovi, vretena spavanja i K-kompleksi) se teže nalaze, dok se abnormalnosti u REM spavanju vide kao manje učestala izbijanja ili difuzni šiljak-valovi (predominantno frontalno). Preporučuje se napraviti cjelonoćni snimak EEG monitoriranja jer se kontinuirani obrazac šiljak-valova ne mora vidjeti tijekom kratkih perioda spavanja. Uvjet za dijagnozu električnog status epileptikusa u spavanju je potenciranje patološke EEG aktivnosti u sporovalnom spavanju. Neuroslikovna obrada može biti normalna i može odražavati razvojne ili stečene strukturne anomalije mozga.

U diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolazi Lennox-Gastautov sindrom ukoliko su prisutni generalizirani tonički napadaji, dok su fokalni motorni napadaji rijetki u Lennox-Gastautovom sindromu. Landau-Kleffnerov sindrom uključuje stečenu afaziju kao dominantno obilježje bolesti, s temporalnim interiktalnim fokusom u EEG nalazu.

Evolucija bolesti je samoograničavajuća, dok su kognitivni razvoj i ponašanje najčešće teško oštećeni, ovisno o dobi početka, trajanju i prethodnom razvoju. Pokazalo se da je trajanje ESES obrazca (2-5 godina) povezano s lošijim ishodom (96). Podatci iz literature pokazuju da su steroidi i kirurško liječenje najefikasniji oblici liječenja u ovom epileptičkom sindromu. Drugi oblici efikasnog liječenja uključuju levetiracetam, lakozamid, acetazolamid, sulti-am, ketogenu dijetu i vagusni stimulator (97).

1.4.4.1.7. Landau-Kleffnerov sindrom

Landau-Kleffnerov sindrom (LKS) je epileptička encefalopatija karakterizirana subakutnim početkom stečene afazije (kao posljedice stečene verbalne auditorne afazije) s prethodno normalnim razvojem i kognicijom djeteta. Početak bolesti je tipično od 2.-8. godine života (s vrhom pojavnosti od pete do sedme godine). Oba spola su zahvaćena. Pre/perinatalna a-

namneza je normalna. Neurološki status i opseg glave su normalni. Dijagnoza se tipično odgađa jer se smatra da djeca imaju stečenu gluhost, autistički poremećaj ili mutizam. Često se uočavaju smetnje ponašanja (smetnje pažnje i hiperaktivnost, agresivnost), psihijatrijski i kognitivni poremećaji. Oštećenje jezičnog razvoja je varijabilno.

Napadaji se ne moraju pojaviti u svim slučajevima i kad se dogode, obično su rijetki i samo-ograničavajući. Postoji veliki rizik značajnog rezidualnog oštećenja jezično-govornog razvoja. Važno je napomenuti da Epilepsija dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima, Atipična epilepsija dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima i Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja i Landau-Kleffnerov sindrom imaju dosta zajedničkih EEG obilježja s varijabilnom težinom fokalnih napadaja i neurokognitivnog oštećenja (98). Navedene se epilepsije mogu smatrati spektrom iako jedno dijete može tijekom svoje bolesti prelaziti iz jednog u drugi epileptički sindrom.

Napadaji i EEG abnormalnosti nestanu u većini slučajeva, iako kod većine (>80 % slučajeva) bude prisutno ostatno oštećenje govorno-jezičnih teškoća. Napadaji nisu obavezni za ovaj sindrom i u 20-30 % oboljelih ne pojavljuju se napadaji. Kad se dogode, napadaji nisu učestali (mogu se dogoditi samo jednom), noćni su i skloni spontanoj regresiji (remisija je česta do 10. godine života). Bolesnici mogu imati fokalne napadaje, atipične apsanse i atoničke napadaje; isključujući napadaji su generalizirani tonički napadaji.

EEG obrazac je karakteriziran fokalnim ili multifokalnim šiljak-valocima i ostrim valovima s aktivacijom u spavanju. LKS ima normalnu osnovnu cerebralnu aktivnost u budnosti i tijekom REM spavanja ali paroksizmalne abnormalnosti mogu postati subkontinuirane ili kontinuirane (ESES), dominantno iznad temporalnih regija u NREM spavanju. Postoji korelacija s duljinom trajanja ESES obrasca i manje vjerojatnosti oporavka jezika u djece s ESES obrascem koji traje dulje od 3 godine. U terapiji se najčešće koristi klobazam, etosuksimid, sultiam i visoke doze kortikosteroida (99).

1.5. Međusobna povezanost spavanja i epilepsije

Još u 19. stoljeću Gowers je izvijestio da 21 % oboljelih od epilepsije ima napadaje samo tijekom spavanja, 42 % samo u budnosti, a 37 % ima napadaje tijekom spavanja i u budnosti (100). Daljnja istraživanja su pokazala da se 20-30 % epileptičkih napadaja događa u spavanju, na prijelazu između faza spavanja ili na prijelazu iz spavanja prema budnosti (101).

Oboljeli od epilepsije žive začarani krug u kojem napadaji u spavanju remete spavanje, što snižava prag za nove napadaje u spavanju i dovodi do povećanog broja novih napadaja (102, 103). Napadaji se najčešće događaju tijekom NREM spavanja (104) i to tijekom N2 faze spavanja a oko 20 % napadaja u spavanja dolazi iz N3 faze spavanja (101, 104). Obje studije su pokazale da je paroksizmalna aktivnost češće obostrana u NREM spavanju a manje učestala u REM spavanju.

Povezanost spavanja i epileptogeneze može se objasniti na više razina i različitim mehanizmima:

- a) sinkronizacijom neuronskih mreža u NREM spavanju, čime se olakšava prijenos interiktalnih i iktalnih izbijanja;
- b) smanjenim inhibitornim mehanizmima tijekom spavanja, što dovodi do povišene podražljivosti neurona;
- c) desinkronizacijom neuronskih mreža tijekom REM spavanja, čime se smanjuje interhemisferalni prijenos epileptiformnih izbijanja preko korpus kalozuma;
- d) sniženim mišićnim tonusom tijekom REM spavanja, što smanjuje mogućnost motoričke manifestacije epileptičkih napadaja (105).

Dvije trećine epilepsija povezanih sa spavanjem (engl. *sleep related epilepsy*) događa se u dječjoj dobi i adeolescenciji. Epilepsije povezane sa spavanjem se obično manifestiraju napadajima s fokalnim početkom ili fokalnim napadajima s prijelazom u obostrane toničko-kloničke napadaje. Prognoza epilepsija povezanih sa spavanjem je varijabilna u Landau-Kleffner sindromu (LKS) i Epilepsiji s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja (ECSWS), a uglavnom dobra u Epilepsiji dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima. Kod frontalnih i temporalnih epilepsija tijekom spavanja, napadaji su kontinuirano povezani sa spavanjem. *Random* ili difuzne epilepsije su najčešće epilepsije s prepoznatljivom etiologijom, koje uključuju strukturalne, metaboličke i genetičke abnormalnosti (106). Dob početka je varijabilan, ali većina počinje u ranoj djetinjstvu i povezana je s kongenitalnim anomalijama ili perinatalnim oštećenjima i česti primjeri epileptičkih sindroma u ovoj grupi nemaju dobru prognozu – to su Westov i Lennox-Gastautov sindrom te Progresivna mioklona epilepsija (107).

Literatura o međusobnom djelovanju između spavanja i epilepsije u pedijatrijskoj populaciji je manjkava (108). Djeca s epilepsijom, a posebno ona s lošijom kontrolom napadaja, imaju veću prevalenciju tegoba sa spavanjem nego zdrava djeca (109) promijenjenu strukturu spavanja i poremećaje disanja u spavanju (110). Pokazalo se da liječenje poremećaja spavanja

koji koegzistiraju s epilepsijom poboljšava kvalitetu spavanja i smanjuju vjerojatnost novih napadaja (111).

Porijeklo poremećaja spavanja u djece s epilepsijom je multifaktorijalna: zbog same epilepsije, učestalosti napadaja i utjecaja antiepileptičke terapije (108).



Slika 7. Poremećaj spavanja u bolesnika s epilepsijom. Preuzeto i prilagođeno prema: Kothare SV, Kotagal S, ur. Sleep in neurological disorders. New York: Demos Medical Publishing; 2011. Str. 80.

2. HIPOTEZA

Djeca s epileptičkim encefalopatijama imaju poremećaj strukture i organizacije spavanja te poremećaj disanja u spavanju.

Poremećena struktura i organizacija spavanja te poremećaj disanja u spavanju u djece s epileptičkim encefalopatijama su značajno povezani s mlađom dobi u vrijeme početka bolesti te prisutnosti više komorbiditeta.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Opći cilj

Opći cilj:

- 1) odrediti vrstu poremećaja strukture i organizacije spavanja te vrstu poremećaja disanja u spavanju u djece s epileptičkim encefalopatijama u odnosu na: vrstu epileptičke encefalopatije, dob početka bolesti, komorbiditete te u odnosu na kontrolnu skupinu zdrave djece.

3.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi:

- 1) istražiti povezanost odabranih polisomnografskih parametara i vrsta poremećaja spavanja u bolesnika s epileptičkim encefalopatijama,
- 2) istražiti povezanost polisomnografskih parametara s pokazateljima aktivnosti i tvrdokornosti epilepsije (broj, učestalost i trajanje napadaja, broj antiepileptičkih lijekova u terapiji, prisutne promjene na EEG nalazu).

4. ISPITANICI I METODE

Provedeno je prospektivno, opservacijsko istraživanje skupina djece s epileptičkim encefalopatijama i skupine zdrave djece, s ciljem usporedbe strukture i organizacije spavanja te procjene disanja u spavanju.

Istraživanje je provedeno na Odjelu za poremećaje spavanja Dječje bolnice Srebrnjak od 2015.-2017. godine.

Ispitanici, djeca od rođenja do 18. godine života, razvrstani su u dvije skupine:

- 1) skupina: djeca s epileptičkim encefalopatijama (*EE skupina*) N = 25
- 2) skupina: zdrava djeca (*Kontrolna skupina*) N = 25

4.1. Kriteriji uključivanja

Kriteriji uključivanja u EE skupini bili su djeca s dijagnozom epileptičke encefalopatije, koja se liječe i prate u Zavodu za dječju neurologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb i Odjelu neuropedijatrije/Odjelu za poremećaje spavanja Dječje bolnice Srebrnjak. Dijagnozu određene epileptičke encefalopatije postavio je iskusan neuropedijatar temeljem kliničke slike i dijagnostičke obrade. Djeca s epileptičkim encefalopatijama prije snimanja nisu imala znakove akutne bolesti (npr. respiratorne ili probavne). Sva djeca s epileptičkim encefalopatijama mogla su dobiti prije snimanja ranije propisanu terapiju.

Kriteriji uključivanja u Kontrolnoj skupini bila su djeca bez akutnih i kroničnih bolesti, koji su upućeni na obradu temeljem anamneze o prošloj nutritivnoj alergiji. Djeca iz kontrolne skupine uparena su prema dobi, spolu i indeksu tjelesne mase s djecom iz EE skupine. Djeca iz obje skupine su imala jedno noćno snimanje. Sudjelovali su samo ispitanici čiji su roditelji ili zakonski skrbnici potpisali informirani pristanak i nisu imali kriterije isključivanja.

4.2. Kriteriji isključivanja

Niti jedno dijete iz obje skupine nije adenotonzilektomirano prije izvođenja V-PSG. Djeca iz obje skupine koja su imala evidenciju povećanja adenoida i/ili tonzila od strane ORL specijaliste su isključena iz studije. Djeca iz kontrolne skupine koja su imala anamnezu poremećaja disanja u spavanju, paroksizmalne noćne događaje, dijagnozu poremećaja spavanja ili su uzimali farmakoterapiju, su isključeni iz studije.

4.3. Plan istraživanja

U prvoj fazi istraživanja, ispitanicima iz obje skupine su uzeti anamnestički podatci te mjere tjelesne duljina/visina, tjelesna masa i opseg glave. Zdrava djeca koja nisu imala isključujuće kriterije, uparena su djeci iz EE skupine prema dobi, spolu i indeksu tjelesne mase. Djeci iz EE skupine još je dodatno pregledana medicinska dokumentacija, radi evaluacije podataka o dobi početka bolesti, komorbiditetima, rezultatima psihologijskog testiranja, nalazima iktalnih i interiktalnih EEG-a, broja i vrsti antiepileptičke terapije i nalaza MR mozga. Uključivanje bolesnika trajalo je dok obje skupine nisu imale 25 ispitanika.

Nakon uključivanja, učinjena je druga faza istraživanja, tj. snimanje cjelonoćne video polisomnografije.

4.4. Istraživačke metode

4.4.1. Anamneza

Anamneza djece s EE je uključivala sljedeće podatke iz medicinske dokumentacije te heteroanamnestičke podatke od roditelja: dob u vrijeme snimanja PSG, spol, dob početka bolesti, vrsta EE, komorbiditeti, vrsta, učestalost i trajanje epileptičkih napadaja zadnju godinu dana, broj i vrsta antiepileptičkih lijekova u terapiji.

Traženi su sljedeći anamnestički podatci o spavanju:

- mirno spava (nikad; rijetko \leq 1 tjedno; ponekad = 1-2 puta tjedno; često = 3-5 puta tjedno; uvijek = 6-7 puta tjedno)
- prestaje disati u spavanju (nikad; rijetko \leq 1 tjedno; ponekad = 1-2 puta tjedno; često = 3-5 puta tjedno; uvijek = 6-7 puta tjedno)
- ima nemirne noge u spavanju (nikad; rijetko \leq 1 tjedno; ponekad = 1-2 puta tjedno; često = 3-5 puta tjedno; uvijek = 6-7 puta tjedno)
- pospan preko dana (nikad; rijetko \leq 1 tjedno; ponekad = 1-2 puta tjedno; često = 3-5 puta tjedno; uvijek = 6-7 puta tjedno)

U cilju evaluacije etiologije bolesti, pregledani su nalazi MR mozga te nalazi genetičkih testova.

Iktalni i interiktalni nalazi elektroencefalografije (EEG) učinjeni su i očitani ranije od strane ordinarijusa, u sklopu praćenja djece s EE na aparatu Nihon Kohden pomoću 16 povr-

šinskih EEG elektroda prema međunarodnom sustavu 10 – 20 (10 – 20 %) te evaluirani obzirom na osnovnu cerebralnu aktivnost, postojanje interiktalnih žarišnih i/ili generaliziranih promjena te iktalnih promjena.

Pregledani su nalazi fizijatra u cilju evaluacije neuromotornih odstupanja te su razvrstani od strane fizijatra u sljedeće grupe: u granicama normale / blago neuromotorno zaostajanje / umjereno neuromotorno zaostajanje / teško neuromotorno zaostajanje za dob. Dodatno je evaluirano postojanje cerebralne paralize.

Evaluirani su i nalazi psihologijskog testiranja (za predškolsku djecu Razvojni test Ćururić – RTC (112) te za školsku djecu Wechslerov test inteligencije (113) unutar godine dana od V-PSG snimanja. Nalazi su razvrstani od strane psihologa prema sljedećem: u granicama normale / granično do blaže intelektualno zaostajanje / umjereno intelektualno zaostajanje / teško intelektualno zaostajanje.

Evaluirani su i grupirani nalazi logopeda prema sljedećem: blaže zaostajanje govora za dob /umjereno zaostajanje govora za dob / teško zaostajanje govora za dob.

4.4.2. Klinički pregled

Klinički pregled ispitanika uključivao je određivanje vitalnih znakova, pregled glave, vrata, toraksa i abdomena, a po potrebi i ostalih dijelova tijela, u skladu s pravilima kliničke propedeutike, u cilju isključivanja akutne bolesti organskog sustava (npr. respiratornog ili probavnog) neposredno prije snimanja cjelonoćne video polisomnografije, a zatim i mjerenje tjelesne visine, tjelesne mase, opsega glave te računanje indeksa tjelesne mase.

4.4.3. Cjelonoćna video-polisomnografija (V-PSG)

Cjelonoćna video-polisomnografija uključivala je video infracrvenu kameru, mikrofona za vokalizacije, 6-16 kanalnu elektroencefalografiju (EEG) prema sustavu 10-20, površinske elektrode za desni i lijevi okulogram, površinske elektrode za elektromiogram na bradi i *m. tibialis ant.*, mjerач protoka zraka ispod nosa (engl. *nasal pressure transducer, nasal thermistor*), abdominalni i torakalni remen za pletizmografiju, elektrodu za II. odvod elektrokardiografije (EKG), sensor za puls i perifernu saturaciju kisikom. Snimanje je izvršeno Nihon Kohden™ informatičkim programom za snimanje i pohranjeno na disk za daljnju analizu Polysmith™ ili Po-

laris™ programom na način da je snimka podijeljena u epohe trajanja 30 sekundi za analizu faza spavanja i epohe trajanja 2 minute za analizu disanja u spavanju. Svi parametri spavanja su potom preneseni u tablicu za statističku analizu. Analiza spavanja je učinjena prema kriterijima Američke akademije za medicine spavanja (9).

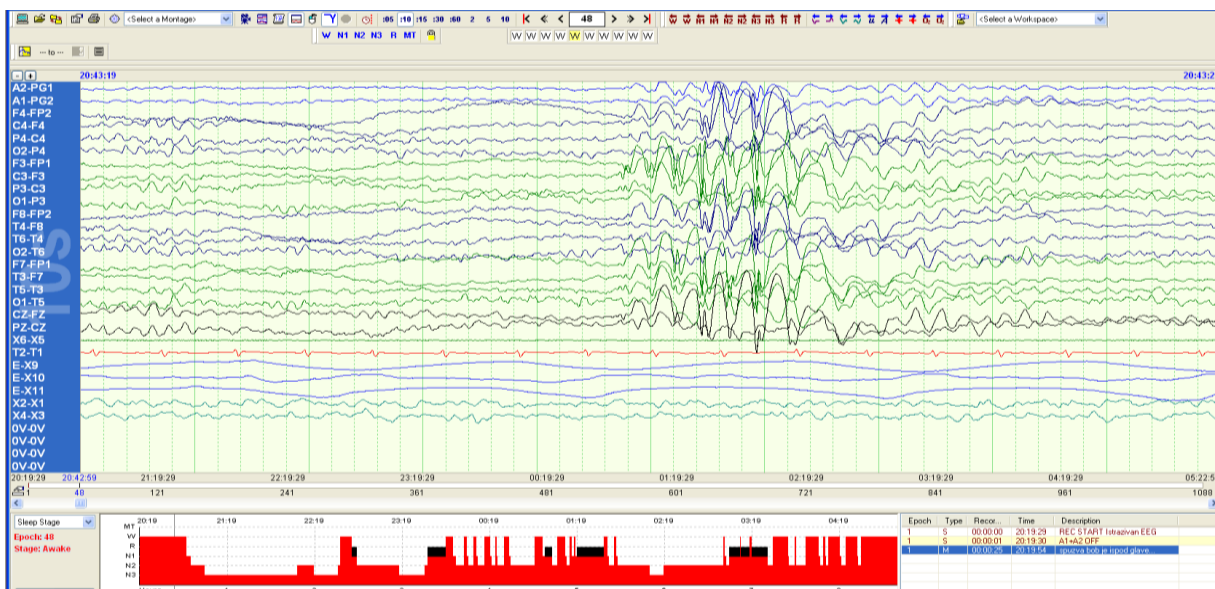
Kako je većina djece s EE imala patološki spor EEG za dob te interiktalne EEG promjene tijekom spavanja, faze spavanja su određene prema sljedećim kriterijima (114):

1. Faza 1 NREM spavanja (N1) je određena nakon budnosti ili micanja, u odsutnosti artefakata micanja i bez specifičnih grafoelemenata spavanja (npr. vretena spavanja i K kompleksa).
2. Faza 2 NREM spavanja (N2) je određena u prisutnosti vretena spavanja ili K kompleksa, bez obzira na prisutnost epileptiformnih izbijanja.
3. Faza 3 NREM spavanja (N3) je određena u prisutnosti subkontinuiranih visoko voltažnih sporih aktivnosti.
4. REM spavanje je određeno u slučaju sniženog EMG signala, brzih pokreta očiju (*engl. rapid eye movement*) na elektrookulogramu i manje učestalosti interiktalnih promjena u odnosu na NREM spavanje.

Analizirani su sljedeći parametri spavanja:

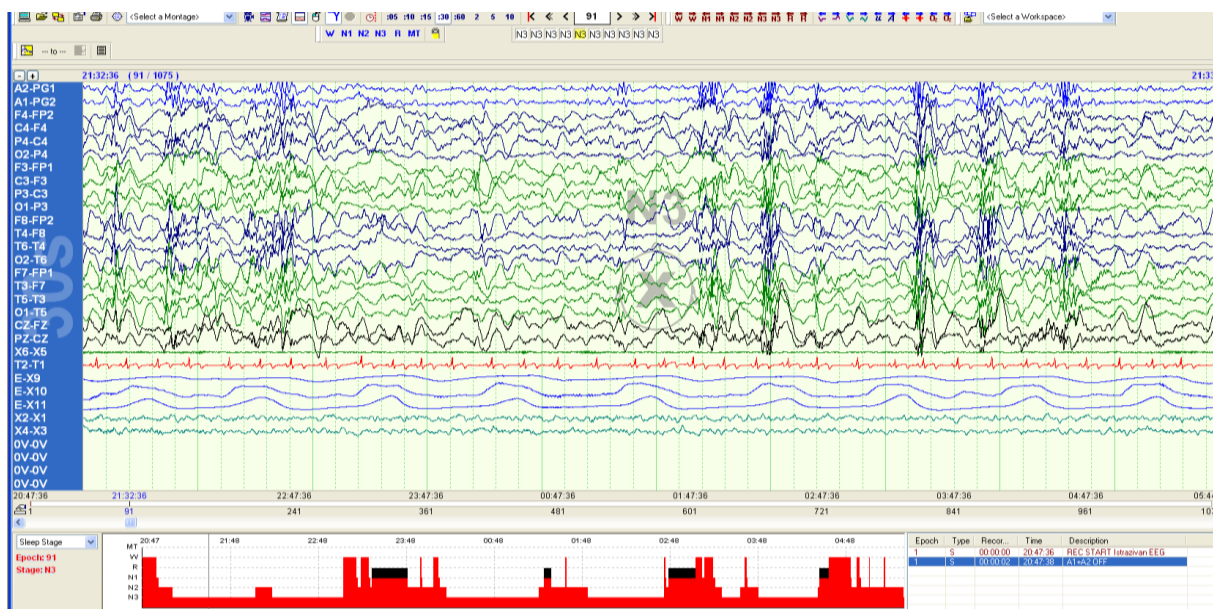
- Ukupno vrijeme snimanja (*engl. total recording time, TRT*) = vrijeme gašenja svjetla – vrijeme paljenja svjetla u minutama
- Ukupno vrijeme spavanja (*engl. total sleep time, TST*) u minutama
- Ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja (*engl. wake after sleep onset, WASO*) = TRT-TST-SL u minutama
- Latencija spavanja (*engl. sleep latency, SL*) = vrijeme od gašenja svjetla do prvog epoha spavanja mjereno u minutama
- Efikasnost spavanja (*engl. sleep efficiency, SE*) = $TST/TRT \times 100$ (%)
- Latencija REM spavanja (*engl. REM latency, RL*) = vrijeme od početka spavanja do prvog epoha REM spavanja u minutama
- Postotak svake faze spavanja (faza N1, faza N2, faza N3, REM spavanje) = trajanje svake od faza spavanja / TST $\times 100$
- Broj buđenja duljih od 15 sekundi
- Broj kratkotrajnih buđenja (trajanja 5-15 sekundi) s indeksom mikrobuđenja (μA)
- Ukupni broj respiratornih događaja

- Broj i trajanje (u sekundama) opstruktivnih i centralnih respiratornih događaja
- Apneja-hipopneja indeks (AHI) u 1 satu = (broj apneja + broj hipopneja) × 60 / ukupno vrijeme spavanja (TST)
- Položaj tijela za vrijeme respiratornih događaja (na leđima, trbuhu ili desnom / lijevom boku)
- Saturacija hemoglobina kisikom (prosječna %, najniža %)
- Prisutnost paroksizmalnih noćnih događaja
- Kontinuirani EEG zapis na 6-16 kanala po međunarodnom sustavu 10-20
- Kontinuirani video zapis / Paroksizmalni noćni događaji (epileptički napadaji, parasomnije...)
- Kontinuirani audio zapis
- EMG (površinske elektrode) na m. tibialis ant. / pokreti nogu
- puls
- EKG (II. odvod)



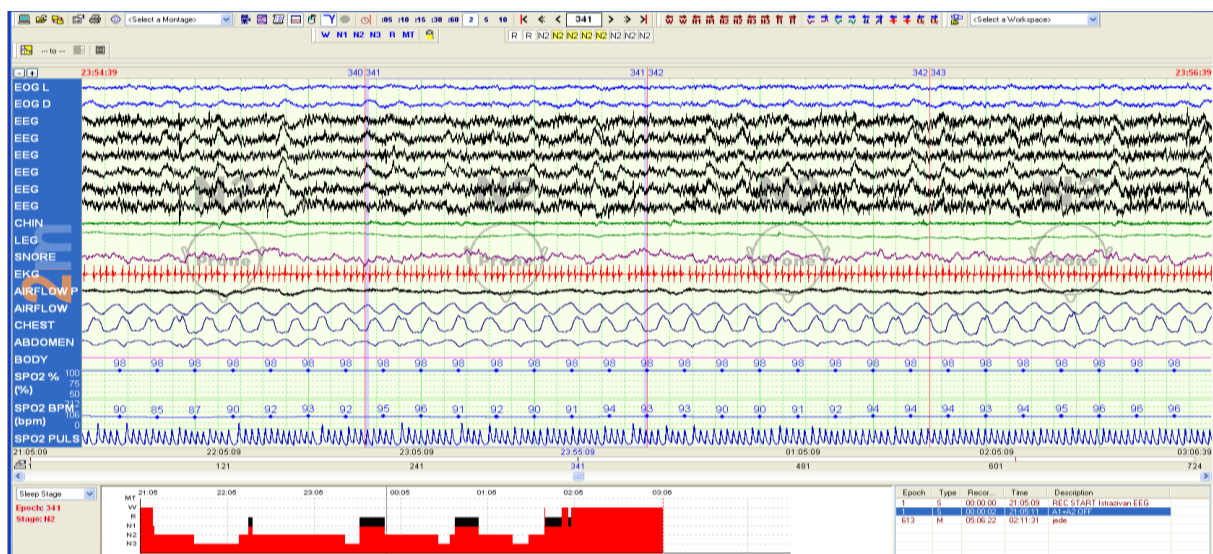
Slika 8. Primjer V-PSG montaže unutar epohe trajanja 10 sekundi u djevojčice s Dravetinim sindromom i epileptiformnog paroksizma u budnosti. Ovakav prikaz služi za detaljnije gledanje elektroencefalografskog (EEG) zapisa. Montaža prikazuje desni i lijevi elektrookulogram (EOG) – (kanal A2-PG1 i A1-PG2); 18 kanala EEG-a složenih u longitudinalno bipolarnoj montaži prema 10-20 sustavu; EMG na bradi (kanal X6-X5), elektrokardiogram (EKG) zapis (kanal T2-T1); protok zraka na nosu (kanal E-X9); pletizmogram prsnog koša i trbuha (kanali E-X10 i E-X11); EMG na desnom i lijevom m.tibialis ant (kanali X2-X1 i X4-X3). Na dnu slike je hipnogram koji prikazuje cikluse budnost-spavanje (tj. 5 ciklusa koji uključuju REM spavanje – označeno crnom bojom) i tipičan prikaz fragmentiranog spavanja u drugom dijelu noći.

Napomena: faze spavanja se određuju gledajući prikaze na ekranu (epohe) u trajanju 30 sekundi, a respiratorni događaji epohe u trajanju 2 minute



Slika 9. Primjer prikaza (epoha) u trajanju 30 sekundi u bolesnice s Lennox-Gastaut sindromom. Ovakav prikaz služi za određivanje faza spavanja. Montaža prikazuje desni i lijevi elektrookulogram (EOG) – (kanal A2-PG1 i A1-PG2); 18 kanala EEG-a složenih u longitudinalno bipolarnoj montaži prema 10-20 sustavu; EMG na bradi (kanal X6-X5), elektrokardiogram (EKG) zapis (kanal T2-T1); protok zraka na nosu (kanal E-X9); pletizmogram prsnog koša i trbuha (kanali E-X10 i E-X11); EMG na desnom i lijevom m.tibialis ant (kanali X2-X1 i X4-X3). Na dnu slike je hipnogram koji prikazuje cikluse budnost-spavanje (tj. 4 ciklusa koji uključuju REM spavanje – označeno crnom bojom).

Napomena: faze spavanja se određuju gledajući prikaze na ekranu (epohe) u trajanju 30 sekundi, a respiratorni događaji epohe u trajanju 2 minute.



Slika 10. Primjer prikaza na ekranu (epoha) u trajanju 2 minute za prikaz respiratornih događaja – ovaj prikaz uključuje 2 kanala elektrookulograma (EOG); 6-kanala (2 frontalna, 2 centralna i 2 okcipitalna) elektroencefalograma (EEG-a); elektromiograma (EMG) na bradi; EMG na m.tibialis ant; krivulju zvučnog zapisa; II. odvod elektrokardiograma (EKG); krivulju tlačnog i krivulju temperaturnog mjeraca protoka zraka; krivulju pletizmograma prsnog koša i pletizmograma trbuha; krivulju položaja tijela; rezultate perifernog senzora saturacije kisikom i senzora pulsa;

4.5. Parametri ishoda

Primarni ishodi istraživanja su određivanje poremećaja strukture i organizacije spavanja te poremećaja disanja u spavanju u djece s epileptičkim encefalopatijama ovisno o a) vrsti epileptičke encefalopatije, b) dobi početka bolesti, c) komorbiditetima d) u odnosu na kontrolnu skupinu zdrave djece.

Sekundarni ishodi istraživanja uključuju evaluaciju povezanosti:

- a) odabranih polisomnografskih parametara i vrste poremećaja spavanja u bolesnika s epileptičkim encefalopatijama
- b) povezanosti odabranih polisomnografskih parametara s pokazateljima aktivnosti i tvrdokornosti epilepsije (učestalost i trajanje napadaja, broj antiepileptičkih lijekova u terapiji i promjene na EEG nalazu).

4.6. Statističke metode

Pohrana podataka i priprema za statističku analizu učinjena je u programu Microsoft Excel 2013 (Microsoft, SAD), a statistička obrada podataka u programima za statističku obradu SPSS (verzija 25; IBM, <https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>) te MedCalc (verzija 18.2.1, Medcalc Software, Mariakerke, Belgija).

Korištena je deskriptivna statistika za evaluaciju dobi, spola, tjelesne mase, tjelesne duljine/visine, indeksa tjelesne mase, opsega glave. Rezultati su prikazani tablično i grafički.

Napravljena je analiza normalnosti raspodjele podataka Smirnov-Kolmogorovljevim testom te je sukladno dobivenim rezultatima primijenjena odgovarajuća parametrijska i/ili neparametrijska statistička analiza i načini prikaza podataka.

Kategorijski podaci su prikazani kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele (%). Kvantitativni podaci su prikazani kroz raspone, aritmetičke sredine i standardne devijacije ($\bar{x} \pm SD$) u slučaju parametrijske raspodjele, odnosno medijane (M) i interkvartilne raspone (IQR) u slučajevima neparametrijske raspodjele.

Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina (svake ispitivane u odnosu na kontrolnu) procijenjeni su Mann-Whitney U testom. Kendall tau-b korelacijski koeficijent upotrijebljen je za procjenu povezanosti kliničkih i PSG parametara. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnima.

4.7. Određivanje veličine uzorka

Analiza snage testa za Mann-Whitney U test je učinjena koristeći test *G*power for Windows*, verzija 3.1.5., temeljena na razlici u parametrima spavanja između grupe djece s EE i grupe zdrave djece, objavljene u literaturi (115) koristeći sljedeće kriterije: snaga testa 0,95, $\alpha = 0,05$, efekt veličine 1,8 te 2 grupe (ispitanici i kontrole) slične veličine. Prema analizi snage testa, bilo je potrebno uključiti barem 10 djece s EE i najmanje 10 zdrave djece. Odlukom istraživača uključeno je 25 djece u svaku od skupina.

4.8. Suglasnosti

Istraživanje je provedeno prema principima Helsinške deklaracije. Za istraživanje je dobivena suglasnost Etičkih povjerenstava: Dječje bolnice Srebrnjak broj 1/2015., zatim Kliničkog bolničkog centra Zagreb klase 8.1.-15/53-2, broj 02/21/JG te Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

5. REZULTATI

5.1. Demografske karakteristike djece s EE

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 25 djece s EE: 15 dječaka (60 %) i 10 djevojčica (40 %) od 0-18 godina, prosječne dobi $6,86 \pm 4,18$ godina, prosječnog indeksa tjelesne mase $15,27 \pm 3,45$ kg/m² (tablica 1).

Tablica 1. Demografske karakteristike djece s EE

Dob godine, $\bar{x} \pm SD$ (raspon)	$6,86 \pm 4,18$ (1,16 – 16,50)
Spol, muški/ženski, broj (%)	15 (60,00 %) / 10 (40,00 %)
Tjelesna masa, kg, $\bar{x} \pm SD$ (raspon)	$22,92 \pm 14,08$ (7,20 – 64,00)
Tjelesna duljina/visina, cm $\bar{x} \pm SD$ (raspon)	$116,72 \pm 25,24$ (74,00 – 171,00)
Percentila tjelesne visine / duljine, Medijan (IQR)	27,40 (13,17 – 78,57)
Indeks tjelesne mase, kg/m ² , $\bar{x} \pm SD$ (raspon)	$15,27 \pm 3,45$ (9,90 – 25,60)
Percentile indeksa tjelesne mase, Medijan (IQR)	19,00 (0,77 – 49,25)
Opseg glave, cm, $\bar{x} \pm SD$ (raspon)	$49,72 \pm 3,22$ (43,00 – 57,00)
Percentile opsega glave, Medijan (IQR)	28,00 (3,07 – 58,25)

Oznake i kratice: \bar{x} = srednja vrijednost, SD = standardna devijacija, IQR = interkvartilni raspon

5.2. Kliničke karakteristike djece s EE

Jedno je dijete imalo Ranu mioklonu encefalopatiju (*engl. Early myoclonic epilepsy, EME*), 4 djece Westov sindrom (WS), 5 djece Dravetin sindrom (DS), 1 dijete Epilepsiju s mioklono-atoničkim napadajima (*engl. Myoclonic-atonic epilepsy, MAE*), 9 djece Lennox-Gastautov sindrom (LGS), 2 djece Landau-Kleffnerov sindrom (LKS) i 3 djece Epileptičku encefalopatiju s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja (*engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-wave during sleep, ECSWS*)

Ukupno 18/25 (72,00 %) djece s EE je imalo patološke promjene mozga na MR: razvojne anomalije korteksa, periverikularno-intraventricularno krvarenje sa ili bez hidrocefalusa, hipoksično-ishemijske promjene, subkortikalnu leukomalaciju, infarkt talamusa, atrofiju bijele tvari. U 9/25 (36,00 %) djece nađena je mutacija povezana s EE: u djeteta s Ranom mioklonom encefalopatijom mutacija KCNQ2 gena, u 5 djece s Dravetinim sindromom mutacija SCN1A gena, u jednog bolesnika s Lennox-Gastaut sindromom mutacija GABA receptora +

polimorfizam KCTN1 gena te u blizanki s Lennox Gastautovim sindromom izodicentrični 15. kromosom.

U kontekstu stupnja razvojnog zaostajanja, 9/25 (36,00 %) bolesnika pokazalo je blaže zaostajanje, 8/25 (32,00 %) umjereno zaostajanje i 8/25 (32,00 %) teško zaostajanje. Kod većine bolesnika govor je bio u težem zaostajanju 12/25 (48,00 %), umjereno kašnjenje govora pokazalo je 7/25 (28,00 %) bolesnika te blaže kašnjenje 6/25 (24,00 %) bolesnika.

Vezano za komorbiditete, 8/25 (32,00 %) bolesnika su bili prematurusi (4 djece s Westovim sindromom, 3 djece s Lennox-Gastautovim sindromom i 1 dijete s Dravetinim sindromom); 6/25 djece (24,00 %) je liječeno zbog perinatalne infekcije, 11/25 (44,00 %) djece je imalo oštećenje vida i to su bila djeca s Westovim sindromom i Lennox-Gastautovim sindromom, 10/25 (40,00 %) djece je imalo cerebralnu paralizu i to većinom djeca s dijagnozom Lennox-Gastautovim sindromom.

Kod većine djece napadaji su se javljali na tjednoj ili mjesečnoj bazi 15/25 (60,00 %), napadaje na dnevnoj bazi imalo je 4/25 (16,00 %) djece – i to ona s Lennox-Gastautovim sindromom, a na godišnjoj razini napadaje imalo je 4/25 (16,00 %), uglavnom ona čija je bolest i krenula kasnije. Jedno dijete s Landau-Kleffnerovim sindromom nije imalo napadaje. Epileptički status imalo je 5/25 (25,00 %) djece (4 djece s Dravetinim sindromom i 1 dijete s Lennox-Gastautovim sindromom). Vezano za antiepileptičku terapiju, najviše je djece imalo 2 antiepileptička lijeka 10/25 (40,00 %), potom 3 antiepileptička lijeka 7/25 (28,00 %), mono terapiju 4/25 djece (16,00 %). Jedno je dijete primalo samo ketogenu dijetu (1 dijete s ECSWS) te jedno dijete odlukom roditelja nije primalo terapiju. S aspekta vrste antiepileptika, većina je djece primala valproate 11/23 (47,83 %) i klobazam 12/23 (52,17 %).

Prema anamnestičkim podacima, većina je roditelja odgovorila da im djeca spavaju mirno 22/25 (88,00 %), nikad/rijetko prestaju disati u spavanju 14/25 (56,00 %), a roditelji sve djece 25/25 (100,00 %) su odgovorili da djeca imaju smetnje dnevnog funkcioniranja (pospanost, smetnje koncentracije).

U kontekstu EEG promjena tijekom V-PSG snimanja, 4/25 (16,00 %) djece imalo je encefalopatsku sporost bez epileptiformnih promjena, 13/25 (52,00 %) djece je imalo žarišne promjene a 8/25 (32,00 %) paroksizmalne promjene. 2/25 (8,00 %) djece je tijekom studije spavanja manifestiralo iktalni događaj.

Tablica 2. Kliničke karakteristike djece s EE

Vrsta EE broj djece (%)	
EME	1/25 (4,00 %)
WS	4/25 (16,00 %)
DS	5/25 (20,00 %)
MAE	1/25 (4,00 %)
LGS	9/25 (36,00 %)
LKS	2/25 (8,00 %)
ECSWS	3/25 (12,00 %)
Dob početka bolesti, mjeseci, M (95 % CI)	4,00 (1,29-6,00)
Broj djece s patološkim promjenama na MR mozga / ukupan broj djece (%)	
	18/25 (72,00 %)
Broj djece s mutacijom gena povezane s EE / ukupan broj djece (%)	
	9/25 (36,00 %)
Razvojni kvocijent;	
Granično do LRZ /ukupan broj djece (%)	9/25 (36,00 %)
URZ / ukupan broj djece (%)	8/25 (32,00 %)
TRZ /ukupan broj djece (%)	8/25 (32,00 %)
Razvojni kvocijent prema vrsti EE (granično do LRZ; URZ; TRZ)	
EME	1/1 TRZ
WS	4/4 LRZ
DS	3/5 LRZ, 2/5 URZ
LGS	7/9 TRZ, 2/9 URZ
MAE	1/1 URZ
LKS	2/2 URZ
ECSWS	2/3 LRZ, 1/3 URZ
Komorbiditeti broj djece (%)	
Prematuritet	8/25 (32,00 %)
Perinatalna infekcija	6/25 (24,00 %)
Oštećenje vida	11/25 (44,00 %)
Cerebralna paraliza	10/25 (40,00 %)
Učestalost napadaja	
Dnevno	4/25 (16,00 %)
Tjedno/mjesečno	15/25 (60,00 %)
Godišnje	5/25 (20,00 %)
Nema napadaje	1/25 (4,00 %)

Vrsta antiepileptika;

broj djece liječen određenim antiepileptikom /
ukupan broj djece liječenih antiepilepticima (%)

Valproati	11/23 (47,83 %)
Klobazam	12/23 (52,17 %)
Topiramat	6/23 (26,09 %)
Vigabatrin	5/23 (21,74 %)
Levetiracetam	5/23 (21,74 %)
Etosuksimid	3/23 (13,04 %)
Sultiam	1/23 (4,35 %)
Rufinamid	1/23 (4,35 %)
Zonisamid	1/23 (4,35 %)
Okskarbazepin	1/23 (4,35 %)
Acetazolamid	1/23 (4,35 %)
Lamotrigin	1/23 (4,35 %)

Anamneza spavanja (podatke je dao roditelj)

Disanje u spavanju	Normalno diše 12/25 (48,00 %); Rijetko prestaje disati 2/25 (8,00 %); Ponekad prestane disati 2/25 (8,00 %); Ponekad hrče 9/25 (36,00 %)
Mirno spava	22/25 (88,00 %)
Ima nemirne noge	3/25 (12,00 %)
Dnevno funkcioniranje	Pospan(a) preko dana 9/25 (36,00 %); Teško se koncentrira 16/25 (64,00 %)

EEG aktivnost tijekom PSG snimanja

Interiktalna	
Spor za dob bez epileptiformnih promjena	4/25 (16,00 %)
Žarišni	13/25 (52,00 %)
Paroksizmalni	8/25 (32,00 %)
Iktalni događaji	2/25 (8,00 %)

Oznake i kratice: EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valovima tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS – Westov sindrom; MR = magnetska rezonanca; LRZ = lakše razvojno zaostajanje; URZ = umjereno razvojno zaostajanje; TRZ = teško razvojno zaostajanje; ponekad = 1-2 puta tjedno; često = 3-5 puta tjedno; uvijek = 6-7 puta tjedno)

Napomena: 23 djece je liječeno antiepileptičkim lijekovima, 1 dijete je liječeno samo ketogenom dijetom, a 1 dijete odlukom roditelja nije dobivalo nikakvu terapiju

5.3. Demografske i kliničke karakteristike obzirom na vrstu EE

Percentile tjelesne duljine/visine, percentile indeksa tjelesne mase i percentile opsega glave **nisu se statistički značajno razlikovale** obzirom na vrstu EE (p za TD/TV 0,67; p za ITM 0.35; p za OG 0,067).

Tablica 3. Demografske i kliničke karakteristike djece s EE, obzirom na vrstu EE (1/2)

Demografski / klinički parametar	Dijagnoza EE	Broj bolesnika	Za kronološku dob M (IQR)
			Za ostale parametre broj bolesnika (%)
Kronološka dob (godine)	EME	1	4,50 (4,50-4,50)
	WS	4	1,16 (1,16-1,33)
	DS	5	6,00 (4,84-9,91)
	MAE	1	10,66 (10,66-10,66)
	LGS	9	7,66 (5,31-11,18)
	LKS	2	3,95 (3,00-4,90)
	ECSWS	3	9,83 (8,58-10,33)
Prematuritet	EME	1	0/1 (0,00 %)
	WS	4	4/4 (100 %)
	DS	5	1/5 (20 %)
	MAE	1	0/0 (0,00 %)
	LGS	9	3/9 (33.33 %)
	LKS	2	0/2 (0,00 %)
	ECSWS	3	0/3 (0,00 %)
Nalazi MRI mozga (broj bolesnika)	EME	1	atrofija bijele tvari (1)
	WS	4	IVH gr. II (1), IVH gr. IV (1); Hipoplazija velikog mozga (1); SCL (1)
	DS	5	u granicama normale (5)
	MAE	1	atrofija bijele tvari (1)
	LGS	9	nepotpuna rotacija hipokampus (1) lizencefalija (1) perisilvirska heterotopija (1), HIE (3), atrofija bijele tvari (3)
	LKS	2	u granicama normale (2)
	ECSWS	3	infarkt talamusa (1), HIE (1), SCL (1)

Učestalost napadaja (dnevno, tjedno, mjesečno, godišnje) (broj bolesnika)	EME	1	godišnje (1)
	WS	4	mjesečno (2), tjedno (2)
	DS	5	tjedno (3), godišnje (2)
	MAE	1	mjesečno (1)
	LGS	9	dnevno (4), tjedno (5)
	LKS	2	godišnje (1), nema napadaje (1)
	ECSWS	3	mjesečno (2), godišnje (1)
Epileptiformna aktivnost na EEG-u (broj bolesnika)	EME	1	žarišni (1)
	WS	4	paroksizmalni (4)
	DS	5	žarišni (1), spori (3), paroksizmalni (1)
	MAE	1	žarišni (1)
	LGS	9	paroksizmalni (3), žarišni (5), spor (1)
	LKS	2	žarišni (2)
	ECSWS	3	žarišni (3)

Oznake i kratice: Kratice i simboli: EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valovima tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS – Westov sindrom; MR = magnetska rezonanca; M = medijan, IQR = interkvartilni raspon; IVH = intraventrikularna hemoragija; SCL = subkortikalna leukomalacija; HIE = hipoksično-ishemijska encefalopatija;

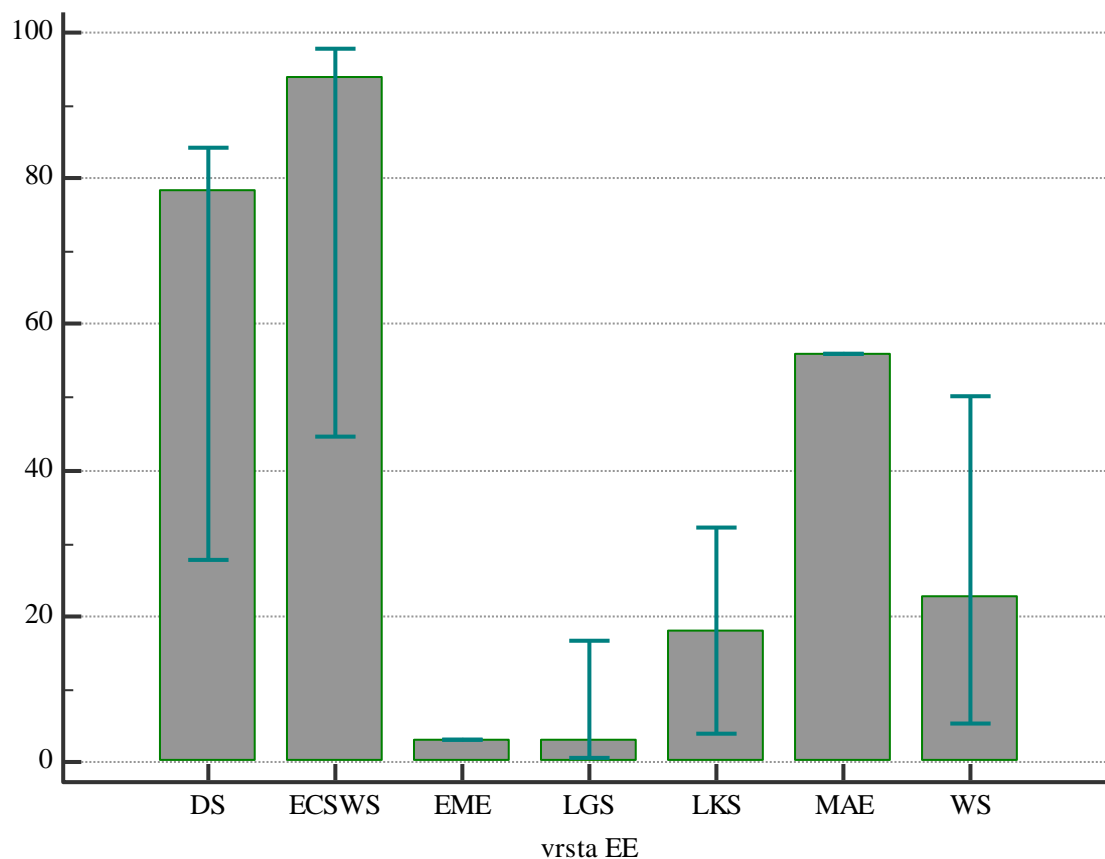
Tablica 4. Demografske i kliničke karakteristike djece s EE obzirom na vrstu EE (2/2)

Demografski / klinički parametar	Vrsta EE	Broj bolesnika	Medijan (IQR)	Kruskal-Wallis test: H-vrijednost p-vrijednost
Percentila tjelesne duljine (visine) (cm)	EME	1	3,80 (3,80 – 3,80)	H = 4,05; p = 0.670
	WS	4	10,35 (4,30 – 52,70)	
	DS	5	66,30 (20,85 – 76,83)	
	MAE	1	20,30 (20,30 – 20,30)	
	LGS	9	28,40 (18,40 – 79,30)	
	LKS	2	50,65 (27,40 – 73,90)	
	ECSWS	3	46,40 (20,97 – 82,85)	
Percentile indeksa tjelesne mase (%)	EME	1	1,00 (1,00 – 1,00)	H = 6,65; p = 0.350
	WS	4	21,50 (0,10 – 42,50)	
	DS	5	39,00 (10,00 – 47,75)	
	MAE	1	93,00 (93,00 – 93,00)	
	LGS	9	2,00 (0,10 – 35,00)	
	LKS	2	11,00 (1,00 – 21,00)	
	ECSWS	3	70,00 (46,00 – 73,00)	
Percentile opsega glave (%)	EME	1	3,10 (3,10 – 3,10)	H = 11,78; p = 0.067
	WS	4	22,60 (5,25 – 50,00)	
	DS	5	78,30 (27,75 – 84,17)	
	MAE	1	56,00 (56,00 – 56,00)	
	LGS	9	3,00 (0,65 – 16,55)	
	LKS	2	17,90 (3,80 – 32,00)	
	ECSWS	3	94,00 (44,50 – 97,75)	
Broj antiepileptika	EME	1	0,00 (0,00 – 0,00)	H = 9,60; p = 0.141
	WS	4	1,50 (1,00 – 2,50)	
	DS	5	2,00 (1,75 – 2,25)	
	MAE	1	3,00 (3,00 – 3,00)	
	LGS	9	3,00 (2,00 – 3,25)	
	LKS	2	1,00 (0,00 – 2,00)	
	ECSWS	3	3,00(0,75 – 3,00)	

Napomena: df = 6; df – *engl. degree of freedom* stupanj slobode za Kruskal-Wallis test za sve parametre;

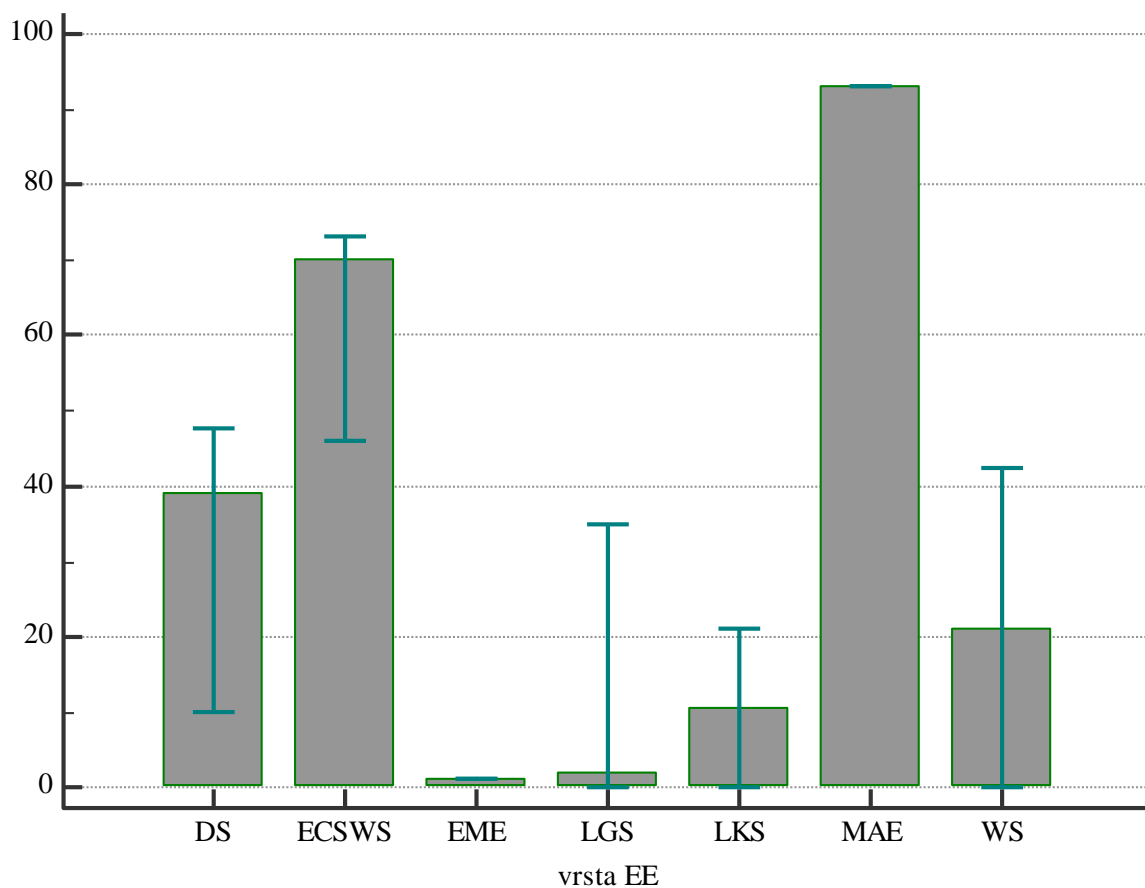
Oznake i kratice: EE = epileptička encefalopatija; EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-wave during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valovima tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS – Westov sindrom; IQR = interkvartilni raspon;

Grafikon 1. Percentile opsega glave ovisno o vrsti EE (H-vrijednost za Kruskal Wallisov test = 11,78, p = 0,067; vrh stupca je medijan (M) a dvije kratke zelene horizontalne crte su interkvartilni raspon (IQR))



Oznake i kratice: EE = epileptička encefalopatija; EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS – Westov sindrom;

Grafikon 2. Percentile indeksa tjelesne mase (ITM) ovisno o vrsti EE (H-vrijednost za Kruskal-Wallisov test = 6,65; p = 0,350), vrh stupca je medijan (M), a dvije kratke zelene horizontalne crte su interkvartilni raspon (IQR)



Oznake i kratice: EE = epileptička encefalopatija; EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS – Westov sindrom; ITM – indeks tjelesne mase

5.4. Usporedba demografskih i antropometrijskih karakteristika djece s EE i djece iz kontrolne skupine

Djeca s EE nisu se statistički značajno razlikovali u odnosu na dob ($t = -0,21$; $p = 0,832$), spol i indeks tjelesne mase ($Z = -1,35$; $p = 0,177$), u odnosu na djecu iz kontrolne skupine.

Tablica 5. Usporedba dobi i indeksa tjelesne mase između skupina djece s EE i kontrolne skupine

	Djeca s EE (N = 25)	Kontrolna skupina (N = 25)	t-vrijednost za t-test; Z-vrijednost za Mann-Whitney test; p-vrijednost
Dob, godine, $\bar{x} \pm$ SD (raspon)	6,86 \pm 4,18	6,63 \pm 3,41	$t = -0,21$; $p = 0,832$
ITM, kg/m ² medijan (IQR)	14,88 (12,65 – 16,64)	16,04 (14,14-17,34)	$Z = -1,35$; $p = 0,177$

Oznake i kratice: EE = epileptička encefalopatija; ITM- indeks tjelesne mase; IQR = interkvartilni raspon; SD = standardna devijacija; Komparacija između skupina učinjena je Studentovim t-testom za varijablu s normalnom distribucijom (t-vrijednost) ili Mann-Whitney U testom za varijablu s asimetričnom distribucijom (Z-vrijednost).

5.5. Evaluacija strukture i organizacije spavanja ovisno o vrsti EE

Ovisno o vrsti EE, nađena je statistički značajna razlika u RL latenciji ($p = 0,022$). Najviše RL zabilježene su kod bolesnika s MAE (223,00 min), ECSWS (M 152,50 min; IQR 100,00 – 216,25), a najkraća kod bolesnika s WS (M 60,25 min; IQR 51,25 – 66,00). Nađena je srednje jaka pozitivna povezanost između dobi djece s EE i RL (Kendall tau 0,394; $p = 0,005$).

Nadalje, nađena je statistički značajna razlika u udjelu REM spavanja između različitih vrsta EE ($p = 0,008$), tj. najmanje REM spavanja u bolesnika s LGS (M 7,80 %, IQR 4,38 – 8,70), a najviše REM spavanja u jedne bolesnice s EME u dobi 4 godine 18,10 %, zatim bolesnika s WS (M 16,90 %; IQR 16,00 – 21,10) te 3 bolesnika s ECSWS (M 17,60 %; IQR 14,90 – 25,03). Udio REM spavanja nije statistički značajno korelirao s dobi bolesnika s EE (Kendall tau b $-0,182$, $p = 0,200$).

Broj ciklusa spavanja granično se značajno razlikovao prema vrstama EE ($p = 0,055$), tako da je najviše ciklusa bilo u ECSWS (M 14,00; IQR 11,00 – 14,00) a najmanje u LGS (M 3,00; IQR 3,00-5,00). Nije bilo statistički značajne korelacije s dobi (Kendall tau $-0,018$, $p = 0,785$).

Broj buđenja duljih od 15 sekundi nije se značajno razlikovao između različitih EE, dok se broj buđenja kraćih od 15 sekundi, značajno razlikovao između različitih EE ($p = 0,027$) – najviše ih je bilo u bolesnika s WS (M 38,50; IQR 23,00 – 58,00), a najmanje u bolesnika s LGS (M 6,00; IQR 3,50 – 8,25) i jednog bolesnika s MAE (2 buđenja). Navedeno je bilo negativno povezano s dobi bolesnika s EE – što je dijete bilo mlađe imalo je više kratkotrajnih buđenja (Kendall tau $-0,330$; $p = 0,033$).

Tablica 6. Evaluacija strukture i organizacije spavanja obzirom na vrstu EE

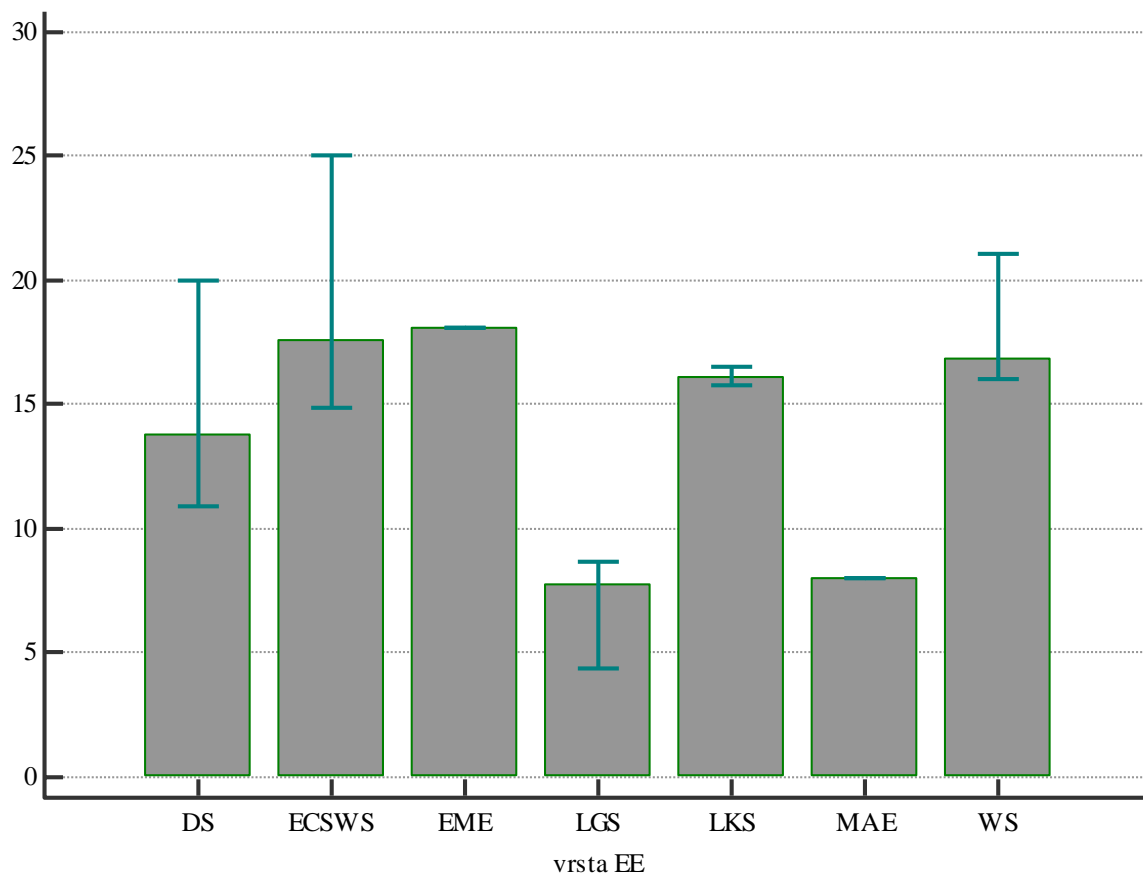
PSG parametar	Dijagnoza EE	Broj bolesnika	Medijan (IQR)	H-vrijednost	df	p-vrijednost
TRT (min)	EME	1	562,20 (562,20 – 562,20)	9,14	6	$p = 0,165$
	WS	4	442,00 (395,25 – 466,75)			
	DS	5	499,00 (443,75 – 543,63)			
	MAE	1	402,50 (402,50 – 402,50)			
	LGS	9	500,00 (437,50 – 513,50)			
	LKS	2	497,50 (493,00 – 502,00)			
	ECSWS	3	548,00 (474,50 – 596,75)			
SL (min)	EME	1	35,00 (35,00 – 35,00)	8,19	6	$p = 0,224$
	WS	4	9,50 (8,50 – 15,75)			
	DS	5	63,00 (30,38 – 94,75)			
	MAE	1	40,50 (40,50 – 40,50)			
	LGS	9	46,50 (26,25 – 74,75)			
	LKS	2	41,75 (10,00 – 73,50)			
	ECSWS	3	16,50 (5,25 – 58,88)			
WASO (min)	EME	1	4,50 (4,50 – 4,50)	5,29	6	$p = 0,508$
	WS	4	49,50 (25,50 – 68,50)			
	DS	5	26,50 (6,25 – 56,25)			
	MAE	1	107,50 (107,50 – 107,50)			
	LGS	9	51,50 (13,75 – 99,00)			
	LKS	2	50,25 (10,50 – 90,00)			
	ECSWS	3	38,500 (28,75 – 41,87)			
TST (min)	EME	1	516,50 (516,50 – 516,50)	11,90	6	$p = 0,064$
	WS	4	339,25 (258,75 – 396,25)			
	DS	5	357,00 (343,37 – 387,75)			
	MAE	1	180,00 (180,00 – 180,00)			
	LGS	9	418,00 (259,75 – 451,63)			
	LKS	2	435,25 (406,50 – 464,00)			
	ECSWS	3	474,50 (434,75 – 478,63)			

RL (min)	EME	1	67,00 (67,00 – 67,00)	14,70	6	p = 0,022
	WS	4	60,25 (51,25 – 66,00)			
	DS	5	121,50 (112,25 – 145,63)			
	MAE	1	223,00 (223,00 – 223,00)			
	LGS	9	146,00 (109,75 – 165,13)			
	LKS	2	82,75 (58,50 – 107,00)			
	ECSWS	3	152,50 (100,00 – 216,25)			
SE (%)	EME	1	99,14 (99,14 – 99,14)	4,73	6	p = 0,578
	WS	4	88,91 (80,83 – 93,96)			
	DS	5	83,120 (80,37 – 98,13)			
	MAE	1	62,60 (62,60 – 62,60)			
	LGS	9	90,16 (72,26 – 97,12)			
	LKS	2	89,91 (82,34 – 97,48)			
	ECSWS	3	92,57 (91,91 – 93,87)			
N1 (%)	EME	1	1,20 (1,20 – 1,20)	2,48	6	p = 0,871
	WS	4	2,10 (0,70 – 3,75)			
	DS	5	4,50 (1,48 – 5,95)			
	MAE	1	1,90 (1,90 – 1,90)			
	LGS	9	2,60 (1,25 – 4,45)			
	LKS	2	2,25 (1,70 – 2,80)			
	ECSWS	3	2,60 (2,00 – 4,10)			
N2 (%)	EME	1	50,40 (50,40 – 50,40)	3,39	6	p = 0,758
	WS	4	54,60 (40,70 – 59,75)			
	DS	5	47,60 (45,13 – 64,85)			
	MAE	1	52,70 (52,70 – 52,70)			
	LGS	9	28,50 (22,55 – 63,85)			
	LKS	2	54,75 (50,80 – 58,70)			
	ECSWS	3	45,40 (45,18 – 48,10)			
N3 (%)	EME	1	29,40 (29,40 – 29,40)	9,17	6	p = 0,167
	WS	4	16,20 (12,45 – 20,30)			
	DS	5	24,40 (19,80 – 27,08)			
	MAE	1	0,00 (0,00 – 0,00)			
	LGS	9	53,50 (23,17 – 64,75)			
	LKS	2	25,55 (22,00 – 29,10)			
	ECSWS	3	27,70 (18,32 – 27,85)			
REM spavanje (%)	EME	1	18,10 (18,10 – 18,10)	17,25	6	p = 0,008
	WS	4	16,90 (16,00 – 21,10)			
	DS	5	13,80 (10,86 – 19,98)			

	MAE	1	8,00 (8,00 – 8,00)			
	LGS	9	7,80 (4,38 – 8,70)			
	LKS	2	16,15 (15,80 – 16,50)			
	ECSWS	3	17,60 (14,90 – 25,03)			
Broj izmjena faza spavanja N (h)	EME	1	3,30 (3,30 – 3,30)	6,81	6	p = 0,338
	WS	4	5,87 (3,82 – 9,48)			
	DS	5	7,00 (2,45 – 7,53)			
	MAE	1	10,000 (10,00 – 10,00)			
	LGS	9	7,20 (4,80 – 13,25)			
	LKS	2	21,60 (8,20 – 35,00)			
	ECSWS	3	6,10 (5,80 – 6,25)			
Broj ciklusa spavanja (N)	EME	1	6,00 (6,00 – 6,00)	12,31	6	p = 0,055
	WS	4	4,50 (4,00 – 5,50)			
	DS	5	4,00 (2,75 – 5,00)			
	MAE	1	3,00 (3,00 – 3,00)			
	LGS	9	3,00 (3,00 – 5,00)			
	LKS	2	5,50 (5,00 – 6,00)			
	ECSWS	3	14,00 (11,00 – 14,00)			
Prosječna duljina ciklusa spavanja (min)	EME	1	86,00 (86,00 – 86,00)	11,74	6	p = 0,068
	WS	4	79,30 (68,63 – 84,80)			
	DS	5	108,00 (87,45 – 127,45)			
	MAE	1	60,00 (60,00 – 60,00)			
	LGS	9	92,00 (67,80 – 117,83)			
	LKS	2	87,20 (81,60 – 92,80)			
	ECSWS	3	33,85 (31,01 – 44,46)			
Broj velikih buđenja duljih od 15 (s)	EME	1	2,00 (2,00 – 2,00)	9,15	6	p = 0,165
	WS	4	9,00 (6,00 – 13,00)			
	DS	5	7,00 (1,75 – 15,00)			
	MAE	1	2,00 (2,00 – 2,00)			
	LG sy	9	5,00 (1,00 – 10,50)			
	LK sy	2	5,00 (4,00 – 6,00)			
	ECSWS	3	20,00 (18,50 – 21,50)			
Broj buđenja kraćih od 15 s (N)	EME	1	19,00 (19,00 – 19,00)	14,20	6	p = 0,027
	WS	4	38,50 (23,00 – 58,00)			
	DS	5	14,00 (3,25 – 19,25)			
	MAE	1	2,00 (2,00 – 2,00)			
	LGS	9	6,00 (3,50 – 8,25)			
	LKS	2	24,00 (15,00 – 33,00)			
	ECSWS	3	12,00 (3,00 – 13,50)			

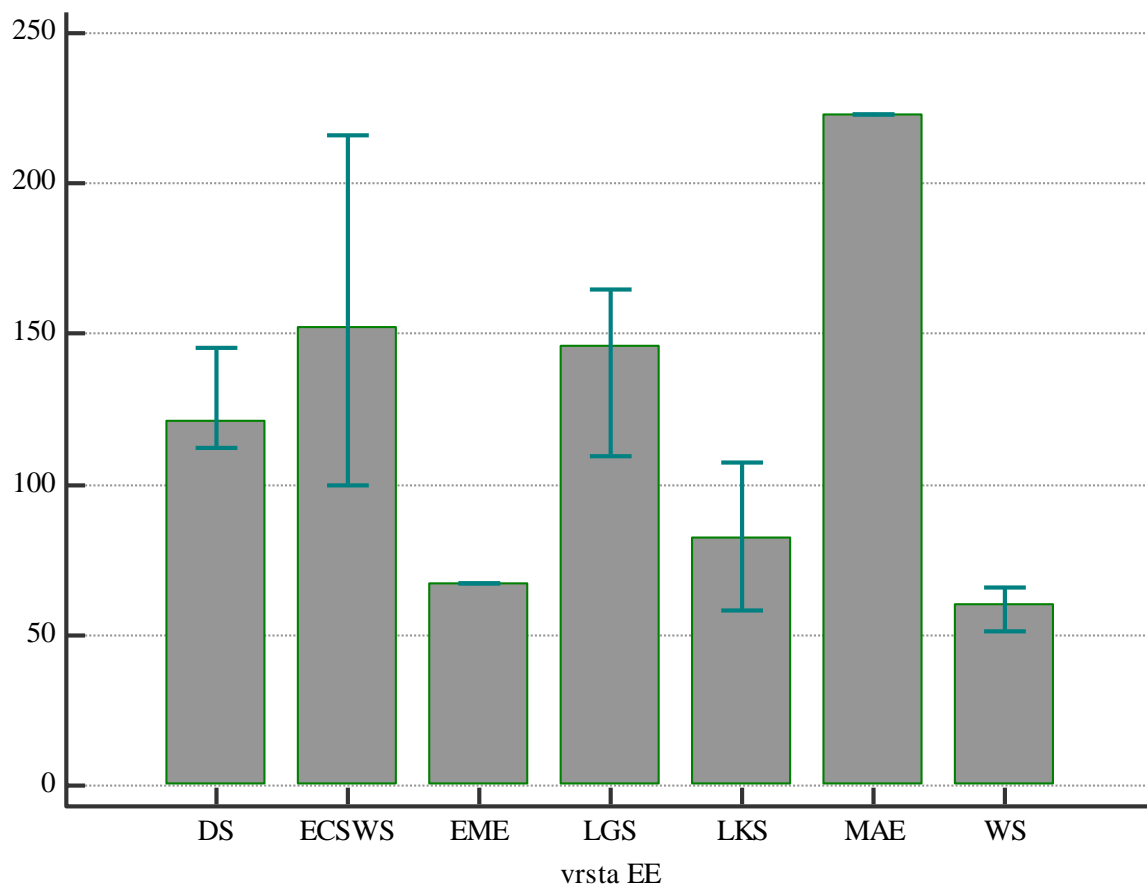
Oznake i kratice: EE = epileptička encefalopatija; EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valovima tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS – Westov sindrom; TRT = *engl. total recording time*, ukupno vrijeme snimanja; SL = *engl. sleep latency*, latencija spavanja; WASO = *engl. wake after sleep onset*, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja; TST = *engl. total sleep time*, ukupno vrijeme spavanja; RL = *engl. REM latency*, latencija REM spavanja; SE = *engl. sleep efficiency*, efikasnost spavanja; N1 = 1. faza NREM spavanja; N2 = 2. faza NREM spavanja; N3 = 3. faza NREM spavanja

Grafikon 3. Udio REM spavanja (%) u odnosu na vrstu EE (H – vrijednost za Kruskal Wallis test 14,70; p = 0, 022)



Oznake i kratice: EE = epileptička encefalopatija; EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-wave during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS- Westov sindrom;

Grafikon 4. Duljina REM latencije u odnosu na vrstu EE (H vrijednost za Kruskal-Wallis test 17,2, $p = 0,008$)



Oznake i kratice: EE – Epileptička encefalopatija; EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-wave during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS – Westov sindrom;

5.6. Evaluacija disanja u spavanju ovisno o vrsti EE

Respiratorni događaji i saturacija kisikom nisu se statistički značajno razlikovali između različitih vrsta EE.

Tablica 7. Evaluacija disanja u spavanju ovisno o vrsti EE

PSG parametar	Vrsta EE	Broj bolesnika	Medijan (IQR)	H-vrijednost za Kruskal Wallis test	p-vrijednost
Broj respiratornih događaja /N	EME	1	0,00 (0,00 – 0,00)	3,52	P = 0,741
	WS	4	1,00 (0,50 – 3,50)		
	DS	5	0,00 (0,00 – 0,75)		
	MAE	1	0,00 (0,00 – 0,00)		
	LGS	9	1,00 (0,00 – 2,00)		
	LKS	2	2,00 (0,00 – 4,00)		
	ECSWS	3	0,00 (0,00 – 4,50)		
Prosječno trajanje resp događaja /min	EME	1	0,00 (0,00 – 0,00)	4,65	P = 0,589
	WS	4	11,00 (4,50 – 13,00)		
	DS	5	0,00 (0,00 – 2,50)		
	MAE	1	0,00 (0,00 – 0,00)		
	LGS	9	9,00 (0,00 – 11,50)		
	LKS	2	4,00 (0,00 – 8,00)		
	ECSWS	3	0,00 (0,00 – 12,75)		
Najdulje trajanje respiratornog događaja/ s	EME	1	0,00 (0,00 – 0,000)	4,11	P = 0,661
	WS	4	11,00 (4,50 – 15,50)		
	DS	5	0,00 (0,00 – 3,00)		
	MAE	1	0,00 (0,00 – 0,00)		
	LGS	9	9,00 (0,00 – 13,25)		
	LKS	2	6,00 (0,00 – 12,00)		
	ECSWS	3	0,00 (0,00 – 18,75)		
Broj opstruktivnih apneja/N	EME	1	0,00 (0,00 – 0,00)	7,40	P = 0,286
	WS	4	0,50 (0,00 – 2,00)		
	DS	5	0,00 (0,00 – 0,75)		
	MAE	1	0,00 (0,00 – 0,00)		
	LGS	9	0,00 (0,00 – 0,00)		
	LKS	2	0,00 (0,00 – 0,00)		
	ECSWS	3	0,00 (0,00 – 0,00)		

Broj centralnih apneja/N	EME	1	0,00 (0,00 – 0,00)	3,82	P = 0,700
	WS	4	0,00 (0,00 – 0,50)		
	DS	5	0,00 (0,00 – 0,00)		
	MAE	1	0,00 (0,00 – 0,00)		
	LGS	9	0,00 (0,00 – 1,25)		
	LKS	2	2,00 (0,00 – 4,00)		
	ECSWS	3	0,00 (0,00 – 1,50)		
AHI/h	EME	1	0,00 (0,00 – 0,00)	3,93	P = 0,685
	WS	4	0,21 (0,08 – 0,77)		
	DS	5	0,00 (0,00 – 0,13)		
	MAE	1	0,00 (0,00 – 0,00)		
	LGS	9	0,14 (0,00 – 0,33)		
	LKS	2	0,28 (0,00 – 0,56)		
	ECSWS	3	0,00 (0,00 – 0,57)		
Prosječna sat O₂ tijekom spavanja (%)	EME	1	98,00 (98,00 – 98,00)	6,53	P = 0,366
	WS	4	97,50 (96,00 – 98,00)		
	DS	5	98,00 (97,25 – 99,00)		
	MAE	1	97,00 (97,00 – 97,00)		
	LGS	9	96,00 (96,00 – 97,00)		
	LKS	2	96,00 (95,00 – 97,00)		
	ECSWS	3	98,00 (96,50 – 98,00)		
Najniža sat O₂ tijekom spavanja (%)	EME	1	91,00 (91,00 – 91,00)	7,12	P = 0,309
	WS	4	90,00 (90,00 – 91,00)		
	DS	5	93,00 (90,75 – 94,00)		
	MAE	1	90,00 (90,00 – 90,00)		
	LGS	9	90,00 (83,00 – 92,25)		
	LKS	2	86,50 (85,00 – 88,00)		
	ECSWS	3	90,00 (88,50 – 93,00)		
Broj minuta desaturacije (< 4 %)	EME	1	1,00 (1,00 – 1,00)	7,77	P = 0,255
	WS	4	0,00 (0,00 – 0,00)		
	DS	5	0,00 (0,00 – 1,62)		
	MAE	1	0,30 (0,30 – 0,30)		
	LGS	9	1,00 (0,22 – 1,63)		
	LKS	2	1,80 (0,60 – 3,00)		
	ECSWS	3	0,80 (0,20 – 3,20)		

Oznake i kratice: V-PSG = polisomnografija; EE = epileptička encefalopatija; EME = *engl. Early myoclonic epilepsy*, Rana mioklona encefalopatija; DS – Dravetin sindrom; MAE = *engl. Myoclonic-atonic epilepsy*, Epilepsija s mioklono-atoničkim napadajima; ECSWS = *engl. Epileptic encephalopathy with continuous spike-wave during sleep*, Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja; LGS = Lennox-Gastautov sindrom; LKS = Landau-Kleffnerov sindrom; WS- Westov sindrom;

5.7. Evaluacija strukture i organizacije spavanja i disanja u spavanju ovisno o dobi početka EE

U bolesnika s EE ovisno o dobi početka bolesti, nađena je statistički značajna srednje jaka pozitivna povezanost s udjelom REM spavanja (Kendall tau 0,325; $p = 0,039$) te slabo negativna povezanost s udjelom N3 faze spavanja (Kendall tau $-0,289$; $p = 0,026$).

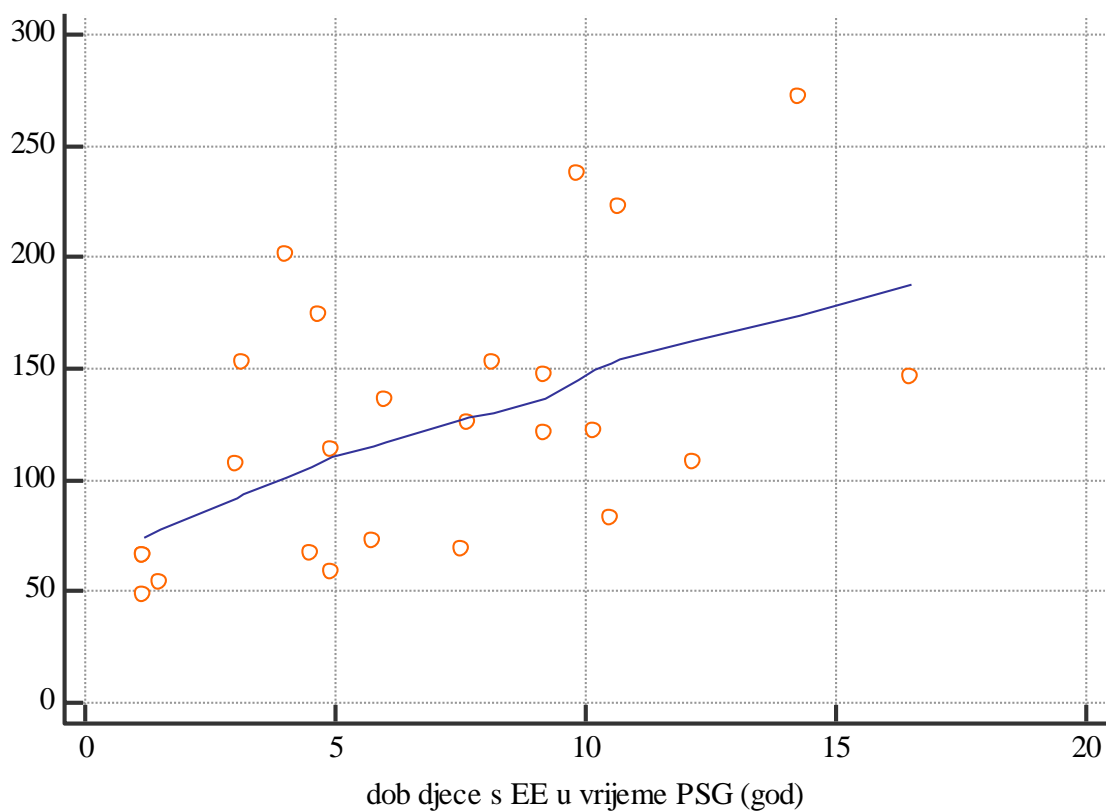
Nisu nađene statistički značajne povezanosti između dobi početka bolesti i respiratornih V-PSG parametara.

Tablica 8. Struktura i organizacija spavanja i disanje u spavanju ovisno o dobi početka EE

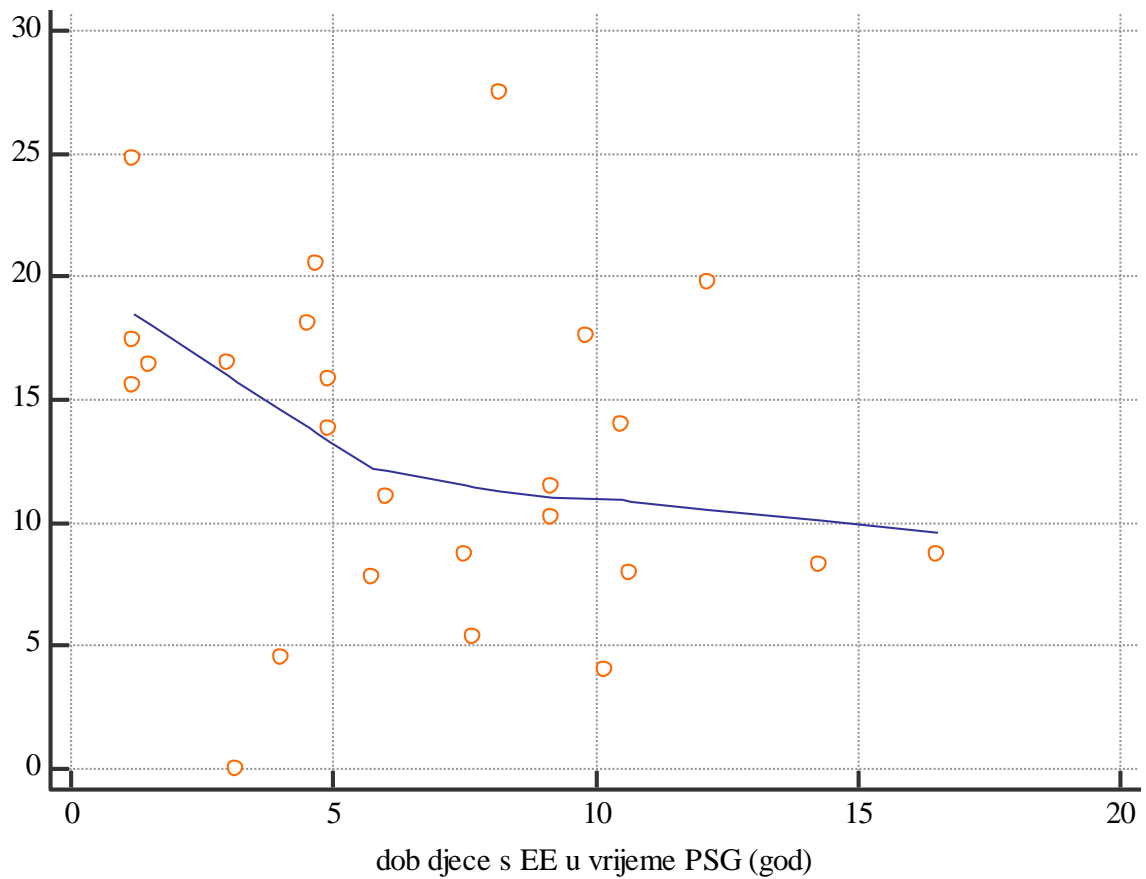
V-PSG parametar	Kendall tau b N = 25	p-vrijednost
TRT (min)	-0,161	0,481
SL (min)	0,075	0,623
WASO (min)	-0,211	0,187
TST (min)	-0,064	0,593
RL (min)	-0,046	0,715
SE (%)	0,035	0,766
N1 (%)	0,025	0,858
N2 (%)	0,264	0,373
N3 (%)	-0,289	0,026
REM (%)	0,325	0,039
Broj izmjena faza spavanja (/h)	0,086	0,454
Broj ciklusa spavanja	0,138	0,345
Prosječna duljina ciklusa spavanja (min)	-0,200	0,205
Broj velikih buđenja duljih od 15 s	0,164	0,251
Broj buđenja kraćih od 15 s	0,018	0,857
Broj respiratornih događaja	-0,087	0,628
Broj respiratornih događaja u NREM spavanju	0,110	0,558
Broj respiratornih događaja u REM spavanju	-0,197	0,258
Prosječno trajanje respiratornih događaja (s)	-0,082	0,655
Najdulje trajanje respiratornih događaja (s)	-0,091	0,615
Broj obstruktivnih apneja	0,097	0,631
Broj centralnih apneja	-0,259	0,147
AHI (/h)	-0,059	0,702
Prosječna saturacija O ₂	-0,119	0,472
Najniza satO ₂ tijekom spavanja	0,101	0,483
Broj minuta desaturacije O ₂ veće od 4 %	-0,074	0,702

Oznake i kratice: V-PSG = polisomnografija; EE = epileptička encefalopatija; TRT = *engl. total recording time*, ukupno vrijeme snimanja; SL = *engl. sleep latency*, latencija spavanja; WASO = *engl. wake after sleep onset*, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja; TST = *engl. total sleep time*, ukupno vrijeme spavanja; RL = *engl. REM latency*, latencija REM spavanja; SE = *engl. sleep efficiency*, efikasnost spavanja; N1 = 1. faza NREM spavanja; N2 = 2. faza NREM spavanja; N3 = 3. faza NREM spavanja

Grafikon 5. Povezanost dobi djece s epileptičkim encefalopatijama (EE) u vrijeme snimanja polisomnografije (PSG) i duljine REM latencije, kojim je pokazana umjereno pozitivna povezanost dobi u vrijeme V-PSG i REM latencije (što su djeca bila starija u vrijeme PSG, to su imala dulju REM latenciju; Kendall tau b 0,402; p = 0,005)



Grafikon 6. Povezanost dobi djece s epileptičkim encefalopatijama (EE) u vrijeme snimanja video-polisomnografije (V-PSG) i udjela REM spavanja u ukupnom vremenu spavanja (*engl. total sleep time, TST*), koja je pokazala negativnu povezanost dobi u vrijeme PSG i udjela REM spavanja (što su djeca bila mlađa u vrijeme PSG, to su imala više REM spavanja; Kendall tau b $-0,169$; $p = 0,227$)



5.8. Evaluacija strukture, organizacije spavanja i disanja u spavanju ovisno o komorbiditetima u djece s EE

U kontekstu komorbiditeta djece s EE, nađena je statistički značajna:

- srednje jaka negativna povezanost prijevremenog rođenja i latencije spavanja (Kendall tau $-0,337$, $p = 0,048$);
- srednje jaka pozitivna povezanost centralnih apneja u REM spavanju i a) perinatalnih infekcija (Kendal tau $0,446$, $p = 0,025$) te b) većeg broja komorbiditeta (Kendal tau $0,397$, $p = 0,047$).
- Srednje jaka negativna povezanost oštećenja vida i udjela N1 faze spavanja (Kendall tau $-0,407$, $p = 0,017$),
- djeca s EE i cerebralnom paralizom imala su manji udio REM spavanja (Kendall tau $-0,548$, $p = 0,001$), veći udio N3 faze spavanja (Kendall tau $0,401$, $p = 0,018$), duže trajanje desaturacije (Kendall tau $0,357$, $p = 0,048$) te veći broj iktalnih događaja (Kendall tau $0,410$, $p = 0,039$)
- granično statistička značajno srednje jaka negativna povezanost broja komorbiditeta i broja ciklusa spavanja – veći broj komorbiditeta bio je povezan s manjem brojem ciklusa spavanja (Kendall tau $-0,340$, $p = 0,059$)

Tablica 9. Struktura, organizacija spavanja i disanje u spavanju ovisno o komorbiditetima u djece s epileptičkim encefalopatijama (EE) (N = 25)

		Nedonošče	Perinataln a infekcija	Patološki MR mozga	Oštećenje vida	Cerebralna paraliza	Prisutnost više komorbiditeta
TRT (min)	Kendall -b	-0,055	-0,070	-0,098	-0,266	0,066	-0,222
	p	0,749	0,679	0,565	0,119	0,698	0,192
SL (min)	Kendall tau-b	-0,337	-0,222	-0,216	-0,140	0,198	-0,076
	p	0,048	0,192	0,204	0,411	0,244	0,657
WASO (min)	Kendall tau-b	0,064	0,027	0,088	-0,154	0,028	0,156
	p	0,705	0,874	0,607	0,366	0,868	0,360
TST (min)	Kendall tau-b	-0,178	-0,022	0,041	-0,112	0,075	-0,179
	p	0,294	0,899	0,809	0,511	0,657	0,292
RL (min)	Kendall	-0,260	0,081	0,028	-0,207	0,182	-0,092

	tau-b						
	p	0,135	0,641	0,874	0,235	0,297	0,598
SE (%)	Kendall tau-b	-0,059	0,173	0,000	0,167	0,038	-0,075
	p	0,727	0,309	1,000	0,324	0,824	0,657
N1 (%)	Kendall tau-b	-0,095	-0,261	-0,098	-0,407	-0,009	-0,137
	p	0,580	0,127	0,565	0,017	0,956	0,421
N2 (%)	Kendall tau-b	-0,248	-0,324	-0,195	-0,093	-0,226	-0,141
	p	0,145	0,056	0,250	0,584	0,183	0,405
N3 (%)	Kendall tau-b	0,050	0,271	0,031	0,130	0,401	0,137
	p	0,771	0,112	0,856	0,443	0,018	0,421
REM spavanje (%)	Kendall tau-b	0,089	0,054	-0,227	-0,056	-0,548	-0,264
	p	0,600	0,750	0,183	0,743	0,001	0,120
Broj izmjenjena faza spavanja (/h)	Kendall tau-b	-0,294	-0,266	0,005	-0,070	0,043	0,028
	p	0,086	0,119	0,976	0,681	0,803	0,868
Broj ciklusa spavanja	Kendall tau-b	-0,021	-0,076	0,077	-0,235	-0,223	-0,340
	p	0,906	0,674	0,667	0,191	0,215	0,059
Prosječna duljina ciklusa spavanja (min)	Kendall tau-b	-0,099	0,097	-0,329	0,167	0,179	0,207
	p	0,560	0,567	0,053	0,324	0,292	0,222
Broj velikih buđenja duljih od 15 s	Kendall tau-b	0,187	-0,072	0,042	-0,224	-0,284	-0,207
	p	0,279	0,678	0,808	0,196	0,100	0,231
Broj buđenja kraćih od 15 s	Kendall tau-b	0,137	-0,077	-0,158	-0,048	-0,313	-0,034
	p	0,430	0,655	0,362	0,784	0,071	0,846
Broj respiratornih događaja	Kendall tau-b	0,036	0,265	0,126	0,256	0,023	0,283
	p	0,847	0,160	0,504	0,174	0,902	0,133
Broj resp. događaja u NREM	Kendall tau-b	-0,199	-0,083	0,111	0,187	0,073	0,015
	p	0,312	0,671	0,571	0,342	0,711	0,941

spavanju

Broj resp. događaja u REM spavanju	Kendall tau-b	0,096	0,417	0,184	0,231	0,078	0,351
	p	0,622	0,031	0,341	0,233	0,687	0,070
Broj opstruktivnih apneja u NREM spavanju	Kendall tau-b	0,100	-0,164	-0,156	0,024	-0,238	-0,071
	p	0,621	0,417	0,440	0,907	0,239	0,724
Broj opstruktivnih apneja u REM spavanju	Kendall tau-b	0,298	0,363	0,127	0,230	-0,167	0,167
	p	0,145	0,075	0,533	0,259	0,414	0,414
Broj centralnih apneja u NREM-u	Kendall tau-b	-0,291	0,010	0,000	0,026	0,061	0,130
	p	0,144	0,960	1,000	0,898	0,761	0,514
Broj centralnih apneja u REM-u	Kendall tau-b	0,092	0,446	0,104	0,188	0,230	0,397
	p	0,646	0,025	0,603	0,346	0,249	0,047
Ukupan broj opstruktivnih apneja	Kendall tau-b	0,260	0,091	-0,054	0,156	-0,297	0,040
	p	0,197	0,652	0,789	0,438	0,140	0,844
Ukupan broj centralnih apneja	Kendall tau-b	-0,015	0,325	0,103	0,065	0,109	0,255
	p	0,938	0,097	0,599	0,742	0,578	0,195
AHI (/h)	Kendall tau-b	0,047	0,272	0,154	0,301	0,028	0,294
	p	0,798	0,141	0,405	0,104	0,879	0,112
Apneja indeks (AI)	Kendall tau-b	0,129	0,370	0,077	0,249	-0,053	0,287
	p	0,490	0,048	0,682	0,184	0,778	0,125
Central apneja indeks (CAI)	Kendall tau-b	0,008	0,356	0,110	0,093	0,094	0,267
	p	0,969	0,068	0,572	0,635	0,630	0,171
Indeks opstruktivnih apneja (OAI)	Kendall tau-b	0,268	0,101	-0,043	0,165	-0,295	0,049
	p	0,180	0,612	0,830	0,410	0,141	0,806
Prosječna satO ₂	Kendall tau-b	0,083	0,146	-0,156	-0,063	-0,222	-0,212
	p	0,652	0,431	0,399	0,735	0,229	0,252

Najniza satO ₂ (%)	Kendall tau-b	0,000	-0,306	-0,146	-0,289	-0,118	-0,149
	p	1,000	0,089	0,419	0,109	0,512	0,409
Broj minuta desaturacije O ₂ veće od 4 %	Kendall tau-b	-0,310	0,018	0,107	-0,051	0,357	-0,062
	p	0,086	0,921	0,552	0,777	0,048	0,731
Broj puta tijekom kojih je desat O ₂ bila veća od 4 %	Kendall tau-b	-0,398	-0,109	0,057	-0,192	0,174	-0,116
	P-vrijednost	0,029	0,552	0,753	0,293	0,342	0,526
Broj iktalnih događaja	Kendall tau-b	0,133	-0,009	0,103	-0,023	0,410	0,213
	p	0,504	0,964	0,603	0,906	0,039	0,283
Trajanje iktalnog događaja (s)	Kendall tau-b	-0,054	-0,237	0,038	-0,187	0,310	0,138
	p	0,784	0,232	0,850	0,346	0,118	0,487

Oznake i kratice: EE = epileptička encefalopatija; TRT = *engl. total recording time*, ukupno vrijeme snimanja; SL = *engl. sleep latency*, latencija spavanja; WASO = *engl. wake after sleep onset*, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja; TST = *engl. total sleep time*, ukupno vrijeme spavanja; RL = *engl. REM latency*, latencija REM spavanja; SE = *engl. sleep efficiency*, efikasnost spavanja; N1 = 1. faza NREM spavanja; N2 = 2. faza NREM spavanja; N3 = 3. faza NREM spavanja; AHI = Apneja-hipopneja indeks;

5.9. Usporedba polisomnografskih parametara u djece s EE i kontrolnoj skupini

5.9.1. Usporedba polisomnografskih parametara strukture i organizacije spavanja u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini

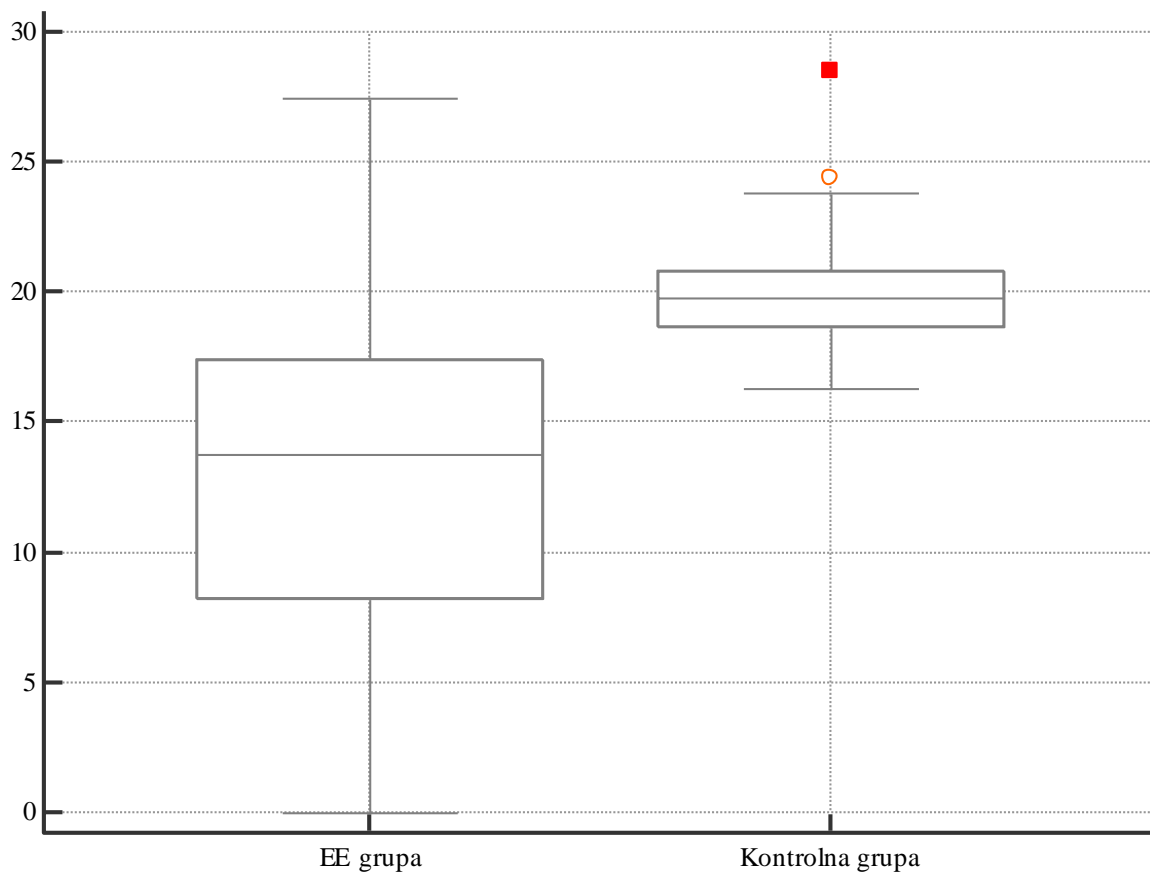
Djeca s EE imala su u odnosu na djecu iz kontrolne skupine statistički značajno: kraće ukupno vrijeme spavanja (TST) $Z = -2,03$ $p = 0,043$; dulje ukupno vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja (WASO) ($Z = -2,11$; $p = 0,035$); nižu efikasnost spavanja ($Z = -2,11$; $p = 0,035$), viši udio N1 faze spavanja ($Z = -2,19$; $p = 0,029$), niži udio N3 faze spavanja ($Z = -2,26$; $p = 0,024$), niži udio REM spavanja ($Z = -4,37$; $p < 0,001$) te veći broj izmjena faza spavanja po satu ($Z = -2,82$, $p = 0,005$).

Tablica 10. Usporedba video-polisomnografskih (V-PSG) parametara organizacije i strukture spavanja između djece s EE i kontrolne skupine

V-PSG parametar	Djeca s EE (N = 25)	Kontrolna skupina (N = 25)	Mann Whitney U test	
	Medijan (IQR)	Medijan (IQR)	U	Z-vrijednost p-vrijednost
TRT (min)	493,00 (435,00 – 525,75)	508,00 (467,50 – 533,50)	235,50	$Z = -1,50$; $p = 0,135$
TST (min)	398,50 (303,25 – 454,25)	427,50 (408,75 – 447,50)	208,00	$Z = -2,03$; $p = 0,043$
WASO (min)	43,00 (9,50 – 84,00)	16,50 (8,00 – 37,50)	204,00	$Z = -2,11$; $p = 0,035$
SE (%)	90,16 (79,09 – 97,75)	95,95 (91,51 – 97,95)	204,00	$Z = -2,11$; $p = 0,035$
SL (min)	35,00 (12,75 – 73,25)	29,50 (14,75 – 45,00)	272,50	$Z = -0,78$; $p = 0,438$
RL (min)	117,50 (67,38 – 151,13)	120,50 (78,75 – 157,25)	280,50	$Z = -0,39$; $p = 0,696$
N1 %	2,60 (1,25 – 4,45)	1,50 (1,20 – 2,20)	200,00	$Z = -2,19$; $p = 0,029$
N2 %	49,00 (31,25 – 59,75)	42,50 (36,65 – 45,70)	224,50	$Z = -1,71$; $p = 0,088$
N3 %	24,90 (16,60 – 29,85)	30,70 (27,70 – 33,55)	196,00	$Z = -2,26$; $p = 0,024$
REM spavanje %	13,80 (8,15 – 17,50)	19,80 (18,55 – 20,80)	87,50	$Z = -4,37$; $p < 0,001$
Broj izmjena faza spavanja /h	7,00 (4,47 – 10,00)	4,50 (3,90 – 5,32)	167,00	$Z = -2,82$; $p = 0,005$
Broj ciklusa spavanja /N	5,00 (3,00 – 6,00)	5,00 (4,00 – 5,00)	311,50	$Z = -0,02$; $p = 0,984$
Prosječna duljina ciklusa spavanja/min	83,60 (61,65 – 100,20)	92,40 (82,00 – 104,50)	233,50	$Z = -1,53$; $p = 0,125$

Oznake i kratice: V-PSG = video-polisomnografija; EE = epileptička encefalopatija; TRT = *engl. total recording time*, ukupno vrijeme snimanja; SL = *engl. sleep latency*, latencija spavanja; WASO = *engl. wake after sleep onset*, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja; TST = *engl. total sleep time*, ukupno vrijeme spavanja; RL = *engl. REM latency*, latencija REM spavanja; SE = *engl. sleep efficiency*, efikasnost spavanja; N1 = 1. faza NREM spavanja; N2 = 2. faza NREM spavanja; N3 = 3. faza NREM spavanja

Grafikon 7. Usporedba udjela REM spavanja u djece s epileptičkim encefalopatijama (EE) i djece u kontrolnoj skupini. Kratice i simboli: TST = ukupno vrijeme spavanja; Vodoravna crta unutar pravokutnika predstavlja medijan, a kraće crte izvan pravokutnika predstavljaju 25. i 75. centilu; crveni krug i kvadratić predstavljaju manju i veću ekstremnu vrijednost (koje odstupanju > 1.5 puta od IQR)



5.9.2. Usporedba polisomnografskih parametara buđenja u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini

Djeca s EE imala su statistički značajno manji broj spontanijih buđenja po satu tijekom spavanja ($Z = -1,99$; $p = 0,046$) te manji broj kratkotrajnih buđenja iz NREM spavanja ($Z = -2,36$; $p = 0,018$).

Tablica 11. Buđenja u djece s EE u odnosu na kontrolnu skupinu

V-PSG parametar	Djeca s EE (N = 25) Medijan (IQR)	Kontrolna skupina (N = 25) Medijan (IQR)	Mann Whitney U test U	Z vrijednost p vrijednost
Broj buđenja duljih od 15 sekundi (N)	7,00 (2,00 – 13,50)	6,00 (3,50 – 7,00)	271,500	$Z = -0,80$; $p = 0,424$
Broj mikrobuđenja /N	12,00 (4,00 – 17,00)	15,00 (11,00 – 18,50)	239,000	$Z = -1,43$; $p = 0,153$
Broj spontanijih buđenja N/h TST	12,00 (4,00 – 15,00)	15,00 (11,00 – 18,50)	210,000	$Z = -1,99$; $p = 0,046$
Br buđenja uz opstruktivne apneje N/h TST	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	287,500	$Z = -1,42$; $p = 0,153$
Broj buđenja uz centralne apneje N/h TST	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	312,500	$Z = 0,00$; $p = 1,000$
Broj mikrobuđenja iz rema	3,00 (0,00 – 8,50)	4,00 (4,00 – 8,00)	260,500	$Z = -1,02$; $p = 0,308$
Broj kratkotrajnih buđenja iz NREM spavanja	4,00 (2,00 – 7,00)	8,00 (4,00 – 12,00)	191,500	$Z = -2,36$; $p = 0,018$

Kratice i simboli: V-PSG – video polisomnografija; EE = epileptička encefalopatija; IQR = interkvartilni raspon; TST = *engl. total sleep time*, ukupno vrijeme spavanja

5.9.3. Usporedba respiratornih događaja u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini

Djeca s EE imala su značajno manji broj respiratornih događaja u NREM spavanju ($Z = 2,18$; $p = 0,029$), manji broj centralnih apneja u NREM spavanju ($Z = 2,09$; $p = 0,036$), niži indeks centralnih apneja ($Z = 2,36$; $p = 0,019$), kraće prosječno ($Z = 2,26$; $p = 0,024$) i najduže ($Z = 2,09$; $p = 0,036$) trajanje respiratornih događaja.

Ukupni apneja-hipopneja indeks (AHI) nije se značajno razlikovao između grupa ($Z = 1,32$; $p = 0,184$), dok je indeks centralnih apneja (CAI) bio značajno niži u djece s EE ($Z = 2,36$; $p = 0,019$).

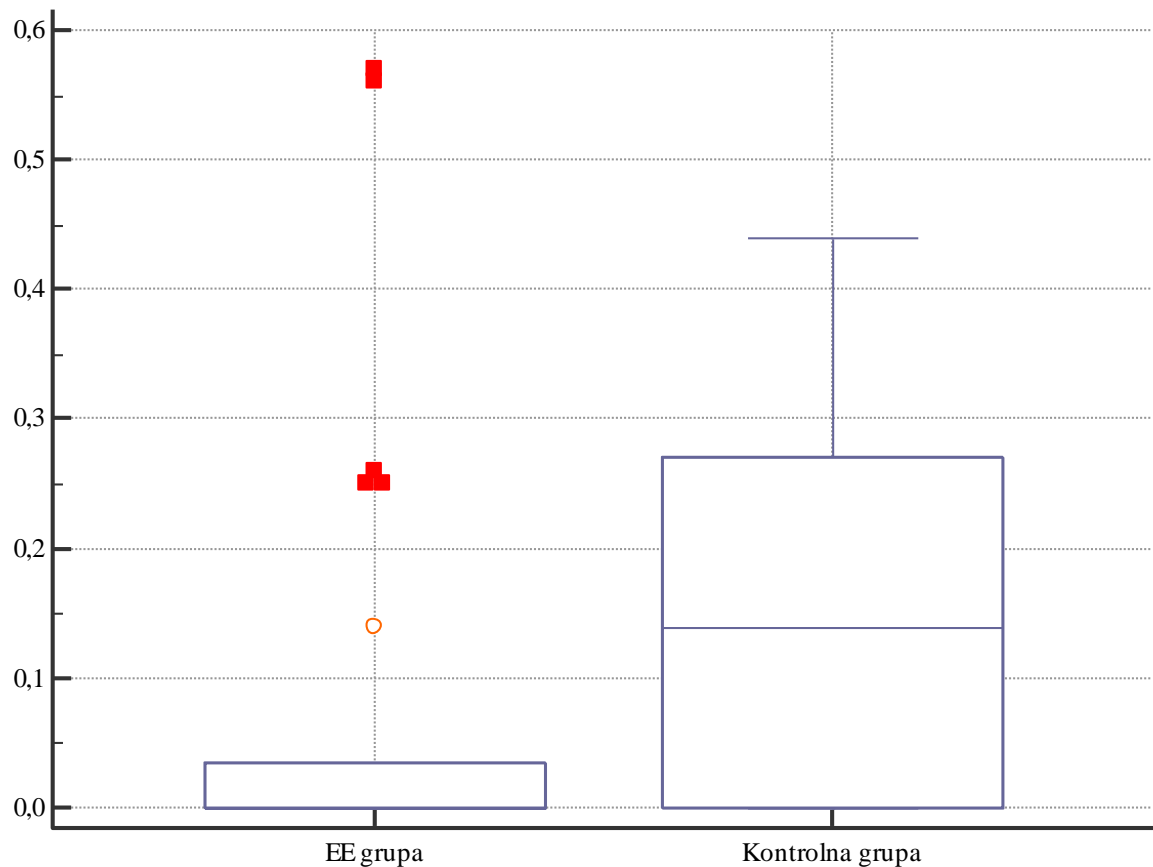
Tablica 12. Respiratorni događaji u djece s EE u odnosu kontrolnu skupinu

V-PSG parametar	Djeca s EE (N = 25) Medijan (IQR)	Kontrolna skupina (N = 25) Medijan (IQR)	Mann Whitney U test	
			U	Z-vrijednost p-vrijednost
Broj respiratornih događaja (N)	0,00 (0,00 – 2,00) 21,62*	1,00 (1,00 – 3,00) 29,38*	215,50	Z = 1,94; p = 0,052
Broj respiratornih događaja u NREM spavanju (N)	0,00 (0,00 – 0,50) 21,46*	1,00 (0,00 – 1,00) 29,54*	211,50	Z = 2,18; p = 0,029
Broj respiratornih događaja u REM spavanju (N)	0,00 (0,00 – 1,00) 23,62*	1,00 (0,00 – 1,00) 27,38*	265,50	Z = 1,01; p = 0,312
Broj opstruktivnih apneja u NREM spavanju (N)	0,00 (0,00 – 0,00) 24,58*	0,00 (0,00 – 0,00) 26,42*	289,50	Z = 0,79; p = 0,459
Broj opstruktivnih apneja u REM spavanju (N)	0,00 (0,00 – 0,00) 24,56*	0,00 (0,00 – 0,00) 26,44*	289,00	Z = 0,88; p = 0,381
Broj centralnih apneja u NREM spavanju (N)	0,00 (0,00 – 0,00) 21,86*	0,00 (0,00 – 1,00) 29,14*	221,50	Z = 2,09; p = 0,036
Broj centralnih apneja u REM spavanju	0,00 (0,00 – 0,00) 24,08*	0,00 (0,00 – 1,00) 26,92*	277,00	Z = 0,87; p = 0,382
Prosječno trajanje respiratornih događaja (s)	0,00 (0,00 – 10,50)	11,00 (8,50 – 12,00)	199,500	Z = 2,26; p = 0,024
Najdulje trajanje respiratornih događaja (s)	0,00 (0,00 – 12,00)	12,00 (10,00 – 13,00)	208,000	Z = 2,09; p = 0,036
Broj opstruktivnih apneja (N)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,50)	277,50	Z = 1,01; p = 0,310
Broj centralnih apneja (N)	0,00 (0,00 – 0,50)	1,00 (0,00 – 1,50)	224,50	Z = 1,94; p = 0,052
AHI /h	0,00 (0,00 – 0,39)	0,15 (0,12 – 0,40)	246,00	Z = 1,32; p = 0,184
AI /h	0,00 (0,00 – 0,25)	0,15 (0,00 – 0,33)	239,00	Z = 1,50; p = 0,133
CAI/h	0,00 (0,00 – 0,07) 21,10*	0,14 (0,00 – 0,27) 29,90*	202,50	Z = 2,36; p = 0,019
OAI /h	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,06)	279,50	Z = 0,96; p = 0,339
Broj hipopneja (N)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,50)	296,50	Z = 0,45; p = 0,656
HI /h	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,06)	284,00	Z = -0,82; p = 0,409

*Average rank

Oznake i kratice: AHI-apneja hipopneja indeks; AI – apneja indeks, CAI- engl. central apnea indeks, indeks centralnih apneja, EE – epileptičke encefalopatije; IQR – interkvartilni raspon; OAI – engl. obstructive apnea indeks, indeks opstruktivnih apneja, HI – hipopneja indeks;

Grafikon 8. Usporedba Indeksa centralnih apneja (engl. central apnea indeks, CAI) između EE i kontrolne grupe. Vodoravna crta unutar pravokutnika predstavlja medijan a kraće crte izvan pravokutnika 25. i 75. centilu CAI vrijednosti su se značajno razlikovale ($Z = 2,36$; $p = 0,019$). Crveni kružić i pune crvene oznake su ekstremne vrijednosti koje odstupaju >1.5 puta od interkvartilnog raspona (IQR).



5.9.4. Saturacija hemoglobina kisikom u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini

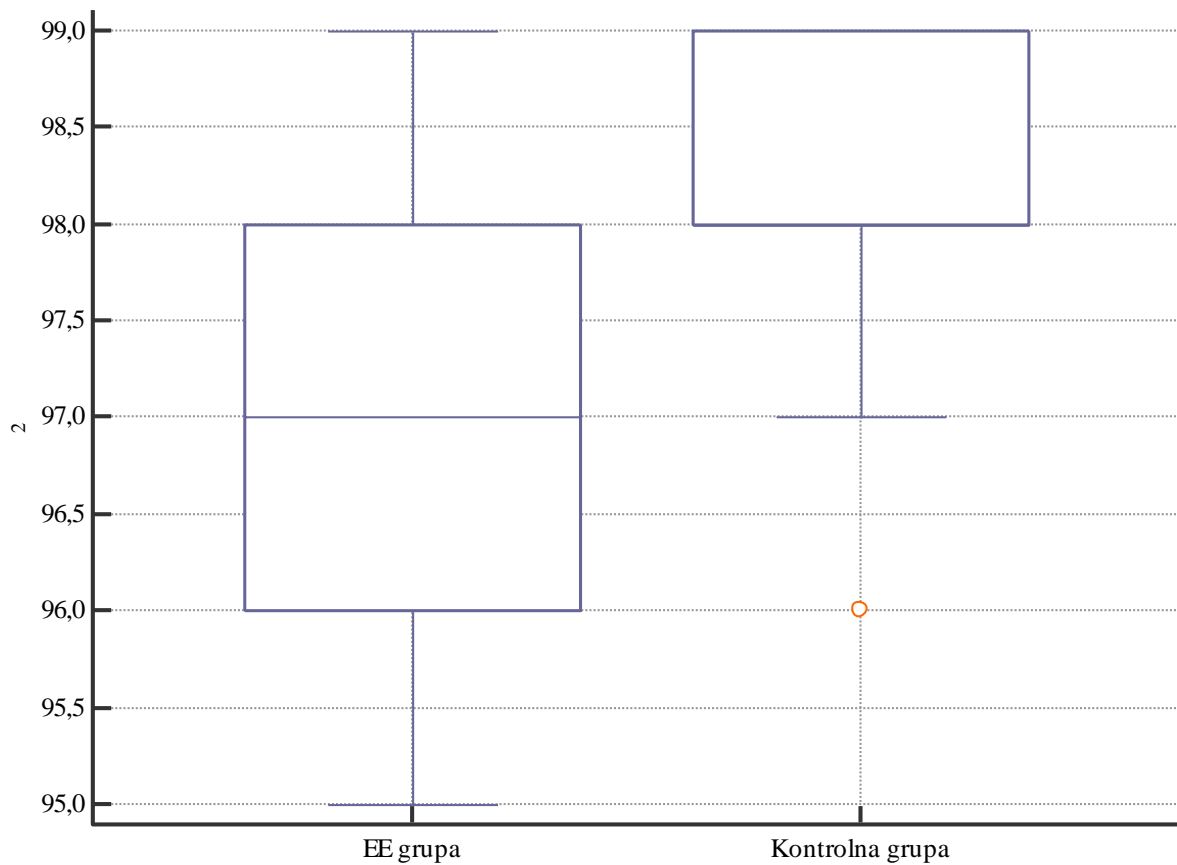
Djeca s EE su imala značajno nižu prosječnu satO₂ tijekom spavanja ($Z = 3,67$; $p = 0 < 001$) te značajno nižu minimalnu satO₂ tijekom spavanja ($Z = 3,78$; $p < 0,001$), značajno nižu sat O₂ tijekom respiratornih događaja ($Z = 3,02$; $p = 0,003$) te značajno veći broj minuta tijekom kojih je desaturacija bila veća od 4 % ($Z = 2,27$; $p = 0,023$).

Tablica 13. Saturacija hemoglobina kisikom u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini

V-PSG parametar	Djeca s EE (N = 25) Medijan (IQR)	Kontrolna skupina (N = 25) Medijan (IQR)	Mann Whitney U test	
			U	Z-vrijednost P-vrijednost
Prosječna sat O₂ u spavanju (%)	97,00 (96,00 – 98,00) 18,16*	98,00 (98,00 – 99,00) 32,84*	129,00	Z = 3,67; p < 0,001
Najniža sat O₂ tijekom resp. događaja (%)	90,00 (87,25 – 93,25) 15,25*	94,00 (92,50 – 95,00) 26,86*	103,50	Z = 3,02; p = 0,003
Najniža sat O₂ tijekom spavanja (%)	90,00 (89,00 – 92,50) 17,78*	94,00 (92,50 – 95,00) 33,22*	119,50	Z = 3,78; p < 0,001
Broj minuta tijekom kojih je sat O₂ < 4 %	0,50 (0,00 – 1,25) 30,02*	0,10 (0,00 – 0,10) 20,98*	199,50	Z = 2,27; p = 0,023
Broj puta kada je sat O₂ bila < 4 % (N)	3,00 (0,00 – 4,50) 26,48*	2,00 (0,50 – 3,50) 24,52*	288,00	Z = 0,48; p = 0,629

Oznake i kratice: V-PSG – video polisomnografija; IQR – interkvartilni raspon;

Grafikon 9. Prosječna saturacija kisikom (sat O₂) u spavanju u djece s epileptičkim encefalopatijama (EE) i kontrolnoj skupini. Duža vodoravna linija unutar pravokutnika označava medijan, a kraće vodoravne crte izvan pravokutnika označavaju 25. i 75. centilu (IQR). Crveni kružić označava ekstremno malu vrijednost (koja odstupa više od 1.5 puta od IQR)



5.9.5. Pokreti nogu u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini

Broj pokreta nogu tijekom ukupnog vremena spavanja ($Z = 1,00$; $p = 0,317$) te broj pokreta nogu u periodičkim pokretima nogu nije se značajno razlikovao između skupina ($Z = 1,00$; $p = 0,317$)

Tablica 14. Pokreti nogu u djece s epileptičkim encefalopatijama (EE) i djece u kontrolnoj skupini

V-PSG parametar	Djeca s EE (N = 25) Medijan (IQR)	Kontrolna skupina (N = 25) Medijan (IQR)	Mann Whitney U test	
			U	Z-vrijednost P-vrijednost
Broj pokreta nogu N/h TST	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	300,00	Z = 1,00; p = 0,317
Broj pokreta nogu u PLMS/h	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	300,00	Z = 1,00; p = 0,317

Oznake i kratice: TST – engl. total sleep time; PLMS – engl. periodic limb movement syndrome, sindrom periodičnih pokreta nogu

5.9.6. Srčana akcija u djece s EE i djece u kontrolnoj skupini

Djeca s EE imala su značajno **višu**:

Najnižu srčanu frekvenciju u budnosti ($Z = 2,17$; $p = 0,030$); najnižu srčanu frekvenciju u spavanju ($Z = 1,97$; $p = 0,048$); prosječnu frekvenciju u spavanju ($Z = 2,42$, $p = 0,016$).

Tablica 15. Srčana akcija u djece s epileptičkim encefalopatijama (EE) u odnosu na kontrolu skupinu

V-PSG parametar	Djeca s EE (N = 25) Medijan (IQR)	Kontrolna skupina (N = 25) Medijan (IQR)	Mann Whitney U test	
			U	Z-vrijednost P-vrijednost
Najviša srčana frekvencija u budnosti (/min)	116,00 (102,50 – 137,00)	111,00 (97,50 – 120,50)	229,00	Z = 1,62; p = 0,105
Najniža srčana frekvencija u budnosti (/min)	78,00 (60,50 – 88,50)	69,00 (61,00 – 73,50)	201,00	Z = 2,17; p = 0,030
Prosječna srčana frekvencija u budnosti (/min)	94,00 (77,00 – 112,50)	85,00 (77,00 – 95,00)	216,00	Z = 1,87; p = 0,061
Najviša srčana frekvencija u spavanju (/min)	113,00 (99,00 – 135,50)	106,00 (98,00 – 111,00)	223,50	Z = 1,73; p = 0,084
Najniža srčana frekvencija u spavanju (/min)	69,00 (58,50 – 77,50)	62,00 (55,50 – 69,00)	211,00	Z = 1,97; p = 0,048
Prosječna srčana frekvencija u spavanju (/min)	86,00 (73,00 – 99,00)	75,00 (68,00 – 84,50)	188,00	Z = -2,42; p = 0,016

5.10. Povezanost odabranih V-PSG parametara i vrsta poremećaja spavanja u djece s EE

Prema V-PSG parametrima, djeca s EE su prema Klasifikaciji poremećaja spavanja imala poremećaj spavanja iz skupine Insomnija. Prvo uspavljivanje u djece s EE nije bilo poremećeno tj. latencija spavanja se u djece s EE nije značajno razlikovala u odnosu na zdrave kontrole ($p = 0,438$), kao niti broj buđenja duljeg trajanja od 15 sekundi ($p = 0,424$). Broj buđenja kraćeg trajanja od 15 sekundi je u djece s EE bio čak značajno manji u odnosu na zdrave kontrole ($p = 0,046$). V-PSG parametri koji pokazuju da su djeca s EE imala poremećaj spavanja iz skupine Insomnija su značajno dulje ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavljivanja ($p = 0,035$) tj. značajno snižena efikasnost spavanja ($p = 0,035$).

Nadalje, snižena $satO_2$ u spavanju u djece s EE, ukazuju na poremećaj disanja u spavanju iz skupine Hipoksemija u spavanju. Naime, djeca s EE su imala značajno nižu prosječnu $satO_2$ tijekom spavanja ($p < 0,001$) te značajno nižu minimalnu $satO_2$ tijekom spavanja ($p < 0,001$), značajno nižu $sat O_2$ tijekom respiratornih događaja ($p = 0,003$) te značajno veći broj minuta tijekom kojih je desaturacija bila veća od 4 % ($p = 0,023$).

U djece s EE nije zabilježen povećan broj apneja- niti opstruktivnih (OAI, *engl. Obstructive Apne Indexa*, Indeks opstruktivnih apneja $p = 0,339$) a centralnih apneja je u djece s EE bilo čak značajno manje nego u zdrave djece (CAI, *engl. Central Apnea Index*, Indeks centralnih apneja $p = 0,019$).

U djece s EE nisu zablježeni *Poremećaji pokreta u spavanju*, niti su registrirane *Parasomnije*.

5.11. Povezanost polisomnografskih parametara s pokazateljima aktivnosti i tvrdokornosti epilepsije (učestalosti napadaja, trajanja napadaja, promjena na EEG-u i broja antiepileptika) u djece s epileptičkim encefalopatijama

Nađena je statistički značajna:

- srednje jaka pozitivna povezanost patoloških promjena na EEG-u s ukupnim vremenom snimanja (TRT) (Kendall tau 0,364, $p = 0,025$); ukupnim vremenom spavanja (TST) (Kendall tau b 0,428; $p = 0,009$; te latencijom spavanja (SL) (Kendall tau $-0,334$; $p = 0,040$);
- srednje jaka pozitivna povezanost između broja antiepileptika i latencije REM spavanja (RL) i (Kendall tau 0,410; $p = 0,010$);
- srednje jaka pozitivna povezanost između duljeg trajanja napadaja zadnja tri mjeseca (Kendall tau 0,408, $p = 0,014$) i udjela N2 faze spavanja te srednje jaka negativna povezanost između udjela N2 faze spavanja i patoloških promjena na EEG-u (Kendall tau $-0,471$, $p = 0,004$);
- srednje jaka negativna povezanost između duljine trajanja napadaja zadnja 3 mjeseca i udjela N3 (Kendall tau $-0,483$, $p = 0,003$);
- srednje jaka negativna povezanost između učestalosti napadaja zadnja 3 mjeseca i udjela REM spavanja (Kendal tau $-0,391$, $p = 0,012$) te srednje jaka pozitivne povezanosti između potrebe za prekidanjem napadaja diazepamom zadnja 3 mjeseca i udjela REM spavanja (Kendal tau 0,351, $p = 0,034$);
- srednje jaka negativna povezanost između veće učestalosti napadaja i broja ciklusa spavanja (Kendall tau $-0,371$, $p = 0,023$) te pozitivne povezanosti između broja ciklusa spavanja i patološkog nalaza na EEG-u (Kendal tau 0,442, $p = 0,010$);
- pozitivna povezanost između broja duljih buđenja od 15 sekundi i patološkog nalaza na EEG-u (Kendal tau 0,420, $p = 0,011$) te negativna povezanost između veće učestalosti napadaja zadnja 3 mjeseca i buđenja kraćih od 15 sekundi i (Kendal tau $-0,337$, $p = 0,032$);
- negativna povezanost između prolongiranih napadaja i broja centralnih apneja u REM spavanju (Kendal tau $-0,479$, $p = 0,013$);
- srednje jaka pozitivne povezanosti između prolongiranih napadaja zadnja 3 mjeseca i najniže sat O_2 (Kendal tau 0,351, $p = 0,045$) te negativne povezanosti između prolongiranih napadaja zadnja 3 mjeseca i trajanja desaturacija kisikom (Kendall tau $-0,474$, $p = 0,007$).

Tablica 16. Povezanost V-PSG parametara s pokazateljima aktivnosti i tvrdokornosti epilepsije (učestalosti napadaja, trajanja napadaja, promjena na EEG-u i broja antiepileptika) u djece s epileptičkim encefalopatijama (N = 25)

PSG parametar		Veća učestalost napadaja zadnja 3 mjeseca	Dulje trajanje napadaja (prekidanje diazepamom) zadnja 3 mjeseca	Broj antiepileptika	Patološke promjene na EEG-u
TRT (min)	Kendall tau-b	-0,053	-0,228	-0,183	0,364
	p-vrijednost	0,734	0,168	0,240	0,025
SL (min)	Kendall tau-b	0,222	0,076	-0,038	-0,334
	p-vrijednost	0,152	0,646	0,807	0,040
WASO (min)	Kendall tau-b	0,008	-0,247	0,042	0,056
	p-vrijednost	0,961	0,136	0,788	0,732
TST (min)	Kendall tau-b	-0,124	-0,275	-0,011	0,428
	p-vrijednost	0,423	0,096	0,941	0,009
RL (min)	Kendall tau-b	0,178	0,027	0,410	0,023
	p-vrijednost	0,258	0,875	0,010	0,890
SE (%)	Kendall tau-b	-0,034	-0,009	0,088	0,171
	p-vrijednost	0,827	0,954	0,573	0,293
N1 (%)	Kendall tau-b	0,008	-0,024	-0,146	0,065
	p-vrijednost	0,961	0,886	0,352	0,693
N2 (%)	Kendall tau-b	-0,289	0,408	-0,019	-0,471
	p-vrijednost	0,062	0,014	0,903	0,004
N3 (%)	Kendall tau-b	0,267	-0,485	-0,054	0,197
	p-vrijednost	0,085	0,003	0,732	0,226
REM spavanje (%)	Kendall tau-b	-0,391	0,352	-0,237	-0,021
	p-vrijednost	0,012	0,034	0,129	0,895
Broj izmjena faza spavanja (h)	Kendall tau-b	-0,132	-0,095	0,065	-0,116
	p-vrijednost	0,395	0,566	0,677	0,478
Broj ciklusa spavanja (N)	Kendall tau-b	-0,371	-0,102	-0,292	0,442
	p-vrijednost	0,023	0,559	0,077	0,010
Prosječna duljina ciklusa spavanja (min)	Kendall tau-b	0,154	-0,095	0,156	-0,163
	p-vrijednost	0,320	0,566	0,315	0,318

Broj buđenja duljih od 15 s	Kendall tau-b	-0,230	0,058	-0,183	0,420
	p-vrijednost	0,144	0,730	0,248	0,011
Broj buđenja kraćih od 15 s (N)	Kendall tau-b	-0,337	0,107	-0,148	-0,026
	p-vrijednost	0,032	0,527	0,350	0,874
Broj resp događaja (N)	Kendall tau-b	0,069	-0,093	-0,033	-0,005
	p-vrijednost	0,687	0,612	0,850	0,977
Broj opstr. apneja u NREM spavanju (N)	Kendall tau-b	-0,009	0,192	0,231	-0,065
	p-vrijednost	0,959	0,329	0,210	0,737
Broj opstruktivnih apneja u REM spavanju (N)	Kendall tau-b	-0,106	0,134	-0,067	-0,045
	p-vrijednost	0,566	0,499	0,717	0,816
Broj centralnih apneja u NREM spavanju (N)	Kendall tau-b	-0,069	-0,227	-0,035	0,071
	p-vrijednost	0,703	0,242	0,847	0,710
Broj centralnih apneja u REM spavanju (N)	Kendall tau-b	0,196	-0,479	0,026	0,065
	p-vrijednost	0,279	0,013	0,888	0,734
Prosječno trajanje resp događaja (N)	Kendall tau-b	0,155	0,000	-0,079	-0,036
	p-vrijednost	0,362	1,000	0,646	0,839
Najdulje trajanje respiratornog događaja (s)	Kendall tau-b	0,096	-0,052	-0,083	-0,026
	p-vrijednost	0,573	0,776	0,626	0,885
Broj opstr apneja (N)	Kendall tau-b	-0,071	0,239	0,144	-0,081
	p-vrijednost	0,698	0,222	0,433	0,674
Broj centralnih apneja (N)	Kendall tau-b	0,087	-0,425	-0,118	0,158
	p-vrijednost	0,626	0,026	0,512	0,399
	Kendall tau-b	0,063	-0,028	-0,059	-0,056

AHI (/h)	p-vrijednost	0,708	0,874	0,725	0,750
AI (/h)	Kendall tau-b	0,075	-0,130	0,028	0,043
	p-vrijednost	0,660	0,476	0,868	0,812
CAI (/h)	Kendall tau-b	0,086	-0,392	-0,117	0,131
	p-vrijednost	0,626	0,038	0,512	0,482
OAI (/h)	Kendall tau-b	-0,078	0,237	0,135	-0,080
	p-vrijednost	0,666	0,222	0,459	0,675
Prosječna satO ₂ (%)	Kendall tau-b	-0,215	0,293	-0,223	-0,024
	p-vrijednost	0,201	0,103	0,188	0,892
Najniža satO ₂ (%)	Kendall tau-b	-0,086	0,351	-0,120	-0,228
	p-vrijednost	0,600	0,045	0,465	0,186
Broj minuta desaturacije O ₂ veće od 4 % (N)	Kendall tau-b	0,173	-0,474	0,029	0,268
	p-vrijednost	0,291	0,007	0,859	0,121
Broj puta tijekom kojih je desaturacija bila viša od 4 %	Kendall tau-b	0,042	-0,439	-0,021	0,172
	p-vrijednost	0,801	0,013	0,899	0,325
Broj iktalnih događaja (N)	Kendall tau-b	0,314	-0,262	0,006	0,208
	p-vrijednost	0,081	0,174	0,972	0,274
Trajanje iktalnog događaja (s)	Kendall tau-b	0,205	-0,156	-0,104	0,063
	p-vrijednost	0,253	0,418	0,564	0,741

Oznake i kratice: V-PSG = video polisomnografija; TRT = *engl. total recording time*, ukupno vrijeme snimanja; SL = *engl. sleep latency*, latencija spavanja; WASO = *engl. wake after sleep onset*, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja; TST = *engl. total sleep time*, ukupno vrijeme spavanja; RL = *engl. REM latency*, latencija REM spavanja; SE = *engl. sleep efficiency*, efikasnost spavanja; N1 = 1. faza NREM spavanja; N2 = 2. faza NREM spavanja; N3 = 3. faza NREM spavanja; AHI = Apneja-hipopneja indeks; AI = Apneja indeks; CAI = Indeks centralnih apneja; OAI = Indeks opstruktivnih apneja;

6. RASPRAVA

6.1. Struktura i organizacija spavanja te disanje u spavanju ovisno o vrsti EE

U ovoj je studiji s aspekta vrste EE, nađena statistički značajna razlika u latenciji REM spavanja (RL), tako da su najdulje latencije zabilježene kod bolesnika s MAE i ECSWS a najkraće kod bolesnika s Westovim sindromom. Nađena je umjerena pozitivna povezanost između dobi djece s EE i RL tj. starija djeca su imala dulje latencije REM spavanja. To je konzistentan rezultat i prema normativima polisomnografskih parametara strukture spavanja koji su rađeni na 209 zdrave djece u Njemačkoj (116).

U ovoj studiji nađena je i statistički značajna razlika u udjelu REM spavanja između različitih vrsta EE, no udio REM spavanja nije statistički značajno korelirao s dobi bolesnika, što bi mogli objasniti malim brojem ispitanika, laboratorijskim uvjetima spavanja te različitim kliničkim stadijima bolesti. Našli smo najmanje REM spavanja u bolesnika s LG sindromom što se pokazalo i u PSG studiji na odraslim bolesnicima s LG sindromom (117).

Najviše REM spavanja imali su bolesnici s Westovim sindromom, što možemo povezati s njihovom mladom dobi, ali i odsutnosti napadaja u te djece u vrijeme snimanja i povoljnoj kliničkoj fazi bolesti. Naime, prema pedijatrijskim PSG normativima (116), udio REM spavanja se smanjuje s povećanjem dobi djece. Poznato je i da je REM spavanje manje epileptogena faza spavanja u odnosu na NREM fazu spavanja pa bi viši udio REM faze kao kod bolesnika s Westovim sindromom u ovoj studiji sugerirao poboljšano kliničko stanje (118).

Broj velikih buđenja nije se značajno razlikovao između različitih EE. Broj kraćih buđenja od 15 sekundi značajno se razlikovao između različitih EE (najviše ih je bilo u bolesnika s Westovim sindromom a najmanje u bolesnika s LG sindromom). Broj kraćih buđenja bio je i umjereno negativno povezan s dobi bolesnika, tj. mlađa djeca su imala više kraćih buđenja. Taj je rezultat u skladu s PSG pedijatrijskim normativima učestalosti i trajanja buđenja (119), prema kojima zdrava mlađa djeca imaju više kraćih buđenja. Dodatno i antiepileptička terapija može pozitivno i negativno utjecati na spavanje, nezavisno o svom antikonvulzivnom djelovanju (120) tj. antiepileptički lijekovi mogu smanjiti broj tranzicija fazi spavanja (108).

6.2. Struktura i organizacija spavanja te disanje u spavanju ovisno o dobi početka bolesti

U djece s EE obzirom na dob početka bolesti, nađena je statistički značajna negativna povezanost s udjelom N3 faze spavanja te pozitivna povezanost s udjelom REM spavanja tj. djeca kojoj je bolest počela ranije, imala su više N3 faze spavanja te manje REM spavanja, čime je potvrđena hipoteza da je poremećena struktura spavanja u djece s EE značajno povezana s mlađom dobi u vrijeme početka bolesti. Više NREM spavanja u te djece olakšava stvaranje interiktalnih izbijanja progresivnom hiperpolarizacijom i hipersinkronizacijom talamo-kortikalnih neuronskih mreža (121). Terapijski bi se moglo utjecati na veću učestalost interiktalnih izbijanja u prvom dijelu noći (kada je i više zastupljeno NREM spavanje), propisivanjem veće doze antiepileptika prije spavanja ili propisivanjem dugodjelujućih benzodiazepina tijekom dana, no to bi trebalo potvrditi populacijskim studijama (122).

Nisu nađene statistički značajne povezanosti između dobi početka bolesti i respiratornih V-PSG parametara pa tako nije potvrđena hipoteza o poremećaju disanja u spavanju u djece s EE kod kojih je bolest počela u mlađoj dobi.

6.3. Struktura i organizacija spavanja i disanje u spavanju ovisno o komorbiditetima

S aspekta komorbiditeta u djece s EE, poremećena struktura i organizacija spavanja i disanje u spavanju, pozitivno je korelirala s više komorbiditeta, čime je potvrđena hipoteza.

Djeca s EE koja su rođena kao prematurusi, pokazala su negativnu povezanost trajanja gestacije i duljine latencije spavanja. Više studija govore u prilog lošije kvalitete spavanja u djece koja su rođena prijevremeno. Razlog za to može biti dovršetak sazrijevanja supraklazmatske jezgre u abnormalnim uvjetima, koji često uključuju neadekvatnu prehranu, stres, hipoksiju i konstantnu izloženost svjetlu u Jedinicama intenzivne neonatalne skrbi (123) i te sporije sazrijevanje ritmičkog izlučivanja melatonina (124). Nadalje, djeca s EE u ovoj studiji koja su liječena zbog perinatalne infekcije i ona s većim brojem komorbiditeta, imala su i veći broj centralnih apneja u REM spavanju, što implicira u te djece i veću nezrelost moždanog debla i perifernih kemoreceptora (125). Nadalje, djeca s EE i oštećenjem vida, imala su niži udio najpovršnije faze NREM spavanja. Ono što je poznato iz literature da NREM spavanje omogućuje i ubrzava plastičke promjene vizualnog korteksa (126) pa je tako tijekom blokade

aktivnosti vizualnog korteksa u ekperimentalnim uvjetima, bila suprimirana i spavanjem uvjetovana reorganizacija te sazrijevanje vizualnog korteksa (127).

Djeca s EE i cerebralnom paralizom u našoj studiji imala su manji udio REM spavanja, veći udio N3 faze spavanja, duže trajanje desaturacije te veći broj iktalnih događaja. Slično našim rezultatima, u studiji Hilla i sur. (127), djeca s cerebralnom paralizom imala su manjak REM spavanja, više izraženu desaturaciju hemoglobina kisikom i češća buđenja. Manjak REM spavanja u djece s cerebralnom paralizom zabilježen je i u drugim studijama i pozitivno korelira s poteškoćama učenja u te djece (128).

6.4. V-PSG parametri strukture i organizacije spavanja te vrste poremećaja spavanja u djece s EE

Djeca s EE imala su u odnosu na djecu iz kontrolne skupine statistički značajno kraće ukupno vrijeme spavanja (TST), dulje ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja (WASO), nižu efikasnost spavanja (SE), što ukazuje na poremećaj spavanja iz skupine insomnija. Također su djeca s EE imala viši udio N1 faze spavanja, niži udio N3 faze spavanja, niži udio REM spavanja te veći broj izmjena faza spavanja po satu. Time je potvrđena hipoteza da djeca s EE imaju poremećenu strukturu i organizaciju spavanja.

U studiji Nunes et al. (129) također je dokazano skraćeno ukupno vrijeme spavanja u 17 djece s refrakternim fokalnim epilepsijama, što su objasnili ili obilježjima epileptičkog sindroma ili kroničnom terapijom antiepilepticima.

U studiji Carotenuta i sur (115) u 23 djece s EE (14 djece s LG sindromom, 5 djece s Dravetinim sindromom and 4 s MAE) također je zabilježeno sniženo ukupno vrijeme snimanja (TRT), sniženo TST (kao i u našoj studiji) i produljena latencija REM spavanja.

Da djeca s tvrdokornim epilepsijama češće imaju poremećaje spavanja nego djeca s manje učestalim napadajima, pokazalo se u istraživanju Pereire i sur. (130) što se slično kao i u našoj studiji, manifestiralo nižim TST, nižom efikasnošću spavanja (SE) i nižim udjelom REM spavanja. Nadalje, pokazalo se da je veća razina intelektualnih teškoća povezana s povećanim udjelom budnosti, tj. fragmentiranim spavanjem, smanjenim udjelom N3 faze spavanja i smanjenim udjelom REM spavanja (131).

U našoj studiji nađen je viši udio N1 faze spavanja, što je slično kao u studiji Maganti i sur. (132) kojom je nađen povišen udio N1 faze spavanja u 11 djece školske dobi s primarnim generaliziranim epilepsijama.

Objašnjenje za sniženi udio N3 faze spavanja u djece s EE u odnosu na kontrole, moglo bi biti višestruko: fragmetacija spavanja dovodi do povećanja udjela površnih faza NREM spavanja (N1 i N2) na račun smanjenja dubokog N3 spavanja, čime se i povećava učestalost interiktalnih izbijanja i epileptičkih napadaja (133). Daljnji razlog za smanjenje N3 može biti i terapija benzodiazepinima koje je primalo većina naših bolesnika s EE, a koji skraćuju N3 fazu spavanja povećavajući udio N2 faze (134).

U našoj studiji nađen je niži udio REM spavanja u djece s EE te veći broj izmjena faza spavanja po satu. Neke su V-PSG studije također pokazale sniženi udio REM spavanja (129, 130) i produljenu latenciju REM spavanja (130, 132), dok su Kaleyias i sur. (110) našli povišeni udio REM spavanja u djece s lošije kontroliranim parcijalnim i generaliziranim epilepsijama.

Naprotiv, PSG studija na 5 djece s Dravetinim sindromom (135) nije pokazala odstupanje u arhitekturi spavanja.

Hrackovy i sur. (136) su pokazali sniženo ukupno vrijeme spavanja i sniženi udio REM spavanja u 32 djece s infantilnim spazmima u odnosu na normalne vrijednosti za dob. Podgrupa bolesnika s povišenim udjelom REM spavanja u toj studiji, manifestirala je kliničko i encefalografsko poboljšanje. U tom smislu, količina REM spavanja može služiti kao marker tvrdokornosti epilepsije (137). Pored disfunkcije acetilkolinskih neurona u pedunkulopontinoj jezgri koja stvara REM spavanje, trajanje REM spavanja može biti poremećeno i fragmentacijom spavanja uslijed interiktalnih izbijanja i terapije antiepilepticima (138). Iako se napadaji mogu dogoditi i u REM spavanju, njihova pojavnost je rijetka, trajanje je kraće i motorički pokreti su minimalni (129).

Bazil i suradnici (138) su primijetili nekoliko vjerojatnih razloga za smanjeno REM spavanje. Prvo je da je spavanje bilo isprekidano s više učestalih razbuđivanja i manje ukupnog vremena spavanja, uključujući REM spavanja. Drugo objašnjenje je bilo da napadaji utječu na cirkadijurni obrazac odgovoran za REM spavanje i odgađaju njihov početak. Napadaji isto imaju direktni utjecaj na smanjenje napadaja bez disrupcije cirkadijurnog ritma. Treće, antiepileptički lijekovi mogu promijeniti REM spavanje. 47 % naših ispitanika dobivala je terapiju valproatima, a podatci o utjecaju valproata na spavanje je varijabilan - dok neke studije

nisu pokazale promjene arhitekture spavanja (139) druge su studije pokazale smanjenje udjela REM spavanja i povećanje udjela N1 faze spavanja (140).

52 % djece u našoj studiji liječeno je klobazamom i rezultati randomizirane dvostruko-slijepa placebo kontrolirane studije (141) pokazala je sniženu latenciju spavanja, sniženi udio N1 i N3 faze spavanja i povećani udio N2 faze spavanja.

Placebom kontroliranom studijom na zdravim dobrovoljcima nije nađen utjecaj leveti-racetama na strukturu spavanja (138), dok je drugim pak studijama nađeno povišeno ukupno vrijeme spavanja, efikasnost spavanja, N2 faze spavanja te sniženi udio REM spavanja (142). Studije su također pokazale da je utjecaj antiepileptika ovisan o dozi i može biti moduliran istovremenim davanjem drugih antiepileptika (143).

U smislu poremećaja spavanja, 88 % roditelja djece s EE u našoj studiji su izjavili da im djeca kod kuće mirno spavaju a sva djeca (100 % djece) je pospano preko dana, što može biti posljedica antiepileptičke terapije. Zbog malog uzorka i heterogenosti djece u ispitivanoj skupini, nismo mogli analizirati utjecaj antiepileptičke terapija na parametre spavanja.

Epileptički sindrom sam po sebi, neovisno o antiepileptičkoj terapiji, može pridonijeti isprekidanom spavanju i značajno utjecati na kvantitetu, kvalitetu i strukturu spavanja (108). Sličan je rezultat nađen u studiji Beckera i sur. (144) gdje je pokazano da su djeca s epilepsijom imala isprekidan san i onu noć u kojoj nisu imali napadaje u odnosu na zdrave kontrole, zbog interiktalnih izbijanja koja su sprječavala normalnu izmjenu faza spavanja.

Naši rezultati poremećene arhitekture spavanja u djece s različitim EE se djelomično slažu s drugim PSG studijama. Nekonzistentni rezultati se mogu pripisati različitim vrstama opisivanih epilepsija, različitim kliničkim stadijima istraživanih epilepsija, opsegom interiktalnih izbijanja i antiepileptičkim lijekovima (145, 146).

Iz navedenog proizlazi da poboljšanje kvalitete spavanja s povećanjem REM spavanja može doprinijeti boljoj kvaliteti života. Smanjenje interiktalnih izbijanja i napadaja može poboljšati spavanje, smanjiti dnevnu pospanost i poboljšati kvalitetu života.

6.5. Respiratorni V-PSG parametri i poremećaji spavanja u djece s EE

Djeca s EE imala su značajno manji broj respiratornih događaja u NREM spavanju, manji broj centralnih apneja u NREM spavanju, niži indeks centralnih apneja, kraće prosječno i najdulje trajanje respiratornih događaja, sve u odnosu na kontrolnu skupinu zdrave djece.

Ukupni apneja-hipopneja indeks (AHI) nije se značajno razlikovao između grupa dok je indeks centralnih apneja (CAI) bio značajno niži u djece s EE.

Djeca s EE su imala značajno nižu prosječnu satO_2 tijekom spavanja, značajno nižu minimalnu satO_2 tijekom spavanja, značajno nižu satO_2 tijekom respiratornih događaja te značajno veći broj minuta tijekom kojih je desaturacija bila veća od 4 %. Snižena satO_2 u spavanju u djece s EE ukazuju na poremećaj disanja u spavanju iz skupine Hipoksemija u spavanju. Time je potvrđena hipoteza da djeca s EE imaju poremećaj disanja u spavanju.

Jedan od razloga zašto djeca s EE u našoj studiji nisu imala povećan broj apneja i hipopneja u spavanju, mogla bi biti njihova ispodprosječna uhranjenost. Naime, ITM djece u našoj studiji bio je $15,27 \pm 3,45 \text{ kg/m}^2$, što prema Standardima rasta SZO (147) ima medijan percentile 19,00 (0,77-49,25). Štoviše, 10/25 (40 %) djece s EE je imalo ITM ispod 5 centile! Kaleyias i sur. (110) su objavili da 42 % djece s epilepsijama imaju poremećaj disanja u spavanju. Jedan od razloga za takav rezultat može biti povećan ITM u djece iz te studije, s medijanom 29 kg/m^2 (IQR 27-37). Nadalje, odsutnost značajnog broja respiratornih događaja u djece s EE u ovoj studiji, mogao bi se objasniti i očuvanom autonomnom kontrolom disanja u moždanom deblu (150) te povoljnom anatomijom i motorikom mišića gornjeg dišnog sustava. Zašto je to važno pokazuju i istraživanja u bolesnika s dugotrajnom farmakorezistentnom epilepsijom, gdje se pokazalo da atrofija moždanog debla na snimkama mozga magnetskom rezonancom, može biti indikator raspada neuronskih mreža autonomne kardiovaskularne i respiratorne kontrole te povećani rizik za iznadanu neočekivanu smrt u bolesnika s epilepsijom (*engl. sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP*) (151). Posebno tu treba obratiti pažnju na jezgre stražnjeg mezencefalona (periakveduktalnu sivu tvar, kolikule, rafe i nukleus kuneiformis), koje imaju važnu ulogu u kardio-respiratornoj kontroli, kontroli epileptičkih napadaja i buđenja (152, 153).

Hipoksemija u spavanju u djece s EE načelno bi se mogla objasniti kombinacijom nedovoljne ventilacije zbog slabosti udisajnih mišića (dijafragme, vanjskih interkostalnih, skapularnih mišića, sternokleidomastoideusa i trapezijusa), smanjenom rastezljivošću prsnog koša, a vjerojatno i samom epilepsijom tj. prirodom epileptičkog sindroma (110). Desaturacija kisikom tj. efekt hipoksije na smanjenje praga za napadaje čini se najvažniji za mozak u razvoju (154). Pokazalo se da hipoksija inducira hiperekscitabilno stanje u nezrelom hipokampusu (155), a studije na životinjama su pokazale kako hipoksija pokreće kaskadu događaja u glutamatnim sinapsama koje dovode do epileptogene reorganizacije i smrti stanica (156).

6.6. Srčana akcija u djece s EE

Djeca s EE u našoj studiji imali su značajno više vrijednosti: minimalne srčane frekvencije u budnosti, minimalne srčane frekvencije u spavanju i prosječne frekvencije u spavanju, što sugerira povećanu razinu simpatičke stimulacije miokarda i može označavati autonomnu disfunkciju, koja akutno može dovesti do aritmije, a dugoročno i do fibroze miokarda (157). Pokazalo se da svako podležeće patološko stanje koje proizvodi epileptičke napadaje, može imati utjecaj i na ostale neurološke funkcije, uključujući i autonomni živčani sustav. Tako bilo koji aspekt autonomne funkcije, uključujući srčanu akciju i krvni tlak, može biti poremećen u bolesnika s ozljedom mozga ili encefalopatskim stanjem (158).

6.7. Povezanost polisomnografskih parametara s pokazateljima aktivnosti i tvrdokornosti epilepsije (učestalosti napadaja, trajanja napadaja, promjena na EEG-u i broja antiepileptika) u djece s EE

Djeca s EE koja su imala patološke promjene na EEG-u, imala su kraću latenciju spavanja i dulje vrijeme spavanja, ali i češća buđenja, što dovodi do zaključka da su se patološke promjene više javljale u spavanju i da je spavanje bilo fragmentirano interiktalnim/iktalnim EEG promjenama. To ne iznenađuje obzirom da je 56 % bolesnika uključenih u studiju imalo epileptičke sindrome koji aktiviraju specifičnu interiktalnu epileptiformnu aktivnost u spavanju (Lennox-Gastaut sindrom, Landau-Kleffner sindrom i Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valovom tijekom spavanja).

U studiji Jain i sur. nađeno je da su djeca s više antiepileptika u terapiji imala dulju REM latenciju, što znači da su više vremena provodili u NREM spavanju ili budnosti na račun smanjenja REM spavanja, što može biti uvjetovano antiepileptičkom terapijom (143).

Djeca s prolongiranim napadajima prije V-PSG su imala više površnog NREM spavanja (N2 faza) i manje sporovalnog spavanja (N3 faze) – što predisponira pojavi interiktalnih izbijanja. Interiktalna izbijanja mogu mijenjati grafoelemente spavanja smanjenjem amplitude vretena spavanja i ubacivanjem u NREM i REM spavanje (159). S druge strane, spavanje također može aktivirati i mijenjati morfologiju interiktalnih izbijanja (146).

Djeca s prolongiranim napadajima prije snimanja imala su i više centralnih apneja u REM spavanju te niže saturacije kisikom, a ona djeca koja su imala učestalije napadaje prije snimanja V-PSG, imala su manje REM spavanja u V-PSG studiji.

Težina osnovne bolesti tj. učestalost napadaja (160), kao i dugotrajna terapija antiepilepticima mogu uzrokovati poremećaj strukture spavanja (139). Djeca sa slabije kontroliranom epilepsijom, žalila su se na više problema sa spavanjem nego djeca bez napadaja. Potencijalni uzroci isprekidanog spavanja u djece s epilepsijom su neadekvatna higijena spavanja, koegzistirajući poremećaji spavanja i poremećaji cirkadijanog ritma. Napadaji sami po sebi prekidaju spavanje, čak i kad se događaju samo u budnosti (138).

6.8. Ograničenja studije

Svjesni smo ograničenja i nedostataka naše studije. Uključili smo djecu s različitim vrstama EE u različitim kliničkim fazama, koja već uzimaju antikonvulzivnu terapiju. Nadalje, snimali smo samo jednu PSG studiju za jedno dijete, što se može uzeti kao potencijalni nedostatak, iako studije sugeriraju malu razliku arhitekture spavanja između prvog i drugog noćnog snimanja, stoga dva uzastopna noćna snimanja nisu nužna (161). Usprkos ograničenjima, ovo je prema našim saznanjima, najveća polisomnografska studija djece s EE. Vjerujemo da naša studija daje detaljniji uvid u spavanje djece s EE koja uzimaju antikonvulzivnu terapiju i otvara prostor za multicentrična istraživanja na većem broju ispitanika u svake pojedine vrste EE.

7. ZAKLJUČCI

1. U djece s EE, ovisno o vrsti EE:
 - a) nađena je statistički značajna razlika u latenciji REM spavanja (RL) ($p = 0,022$), i udjelu REM spavanja ($p = 0,008$).
 - b) nije nađeno statistički značajne razlike u respiratornim V-PSG parametrima
2. U djece s EE, ovisno o dobi početka bolesti, nađena je statistički značajna umjerena pozitivna povezanost s udjelom REM spavanja (Kendall tau 0,325; $p = 0,039$) te slabo negativna povezanost s udjelom N3 faze spavanja (Kendall tau $-0,289$; $p = 0,026$).
Potvrđena je hipoteza da je poremećena struktura spavanja u djece s EE značajno povezana s mlađom dobi u vrijeme početka bolesti.
3. U djece s EE, ovisno o dobi početka EE, nije nađena statistički značajna povezanost s respiratornim V-PSG parametrima i nije potvrđena hipoteza o poremećaju disanja u spavanju u djece s EE kod kojih je bolest počela u mlađoj dobi.
4. U odnosu na komorbiditete djece s EE, nađena je statistički značajna:
 - a) negativna povezanost prijevremenog rođenja i latencije spavanja (Kendall tau $-0,337$, $p = 0,048$);
 - b) pozitivna povezanost centralnih apneja u REM spavanju i
 - i) perinatalne infekcije (Kendal tau 0,446, $p = 0,025$),
 - ii) većeg broja komorbiditeta (Kendal tau 0,397, $p = 0,047$)
 - c) negativna povezanost oštećenja vida i udjela N1 faze spavanja (Kendall tau $-0,407$, $p = 0,017$)
5. Djeca s EE imala su u odnosu na zdravu djecu iz kontrolne skupine poremećenu strukturu i organizaciju spavanja (čime je potvrđena hipoteza), u smislu: kraćeg ukupnog vremena spavanja (TST) ($p = 0,043$); duljeg ukupnog vremena budnosti nakon prvog uspavlivanja (WASO) ($p = 0,035$), niže efikasnosti spavanja ($p = 0,035$), što ukazuje na insomniju. Djeca s EE imala su i viši udio N1 faze spavanja ($p = 0,029$), niži udio N3 faze spavanja ($p = 0,024$), niži udio REM spavanja ($p < 0,001$).
6. Djeca s EE nisu imala značajno povećan broj apneja i hipopneja u odnosu na zdrave kontrole, no imala su značajnu nižu prosječnu sat O_2 tijekom spavanja ($p < 0,001$), nižu minimalnu sat O_2 tijekom spavanja ($p < 0,001$), značajno nižu sat O_2 tijekom respiratornih do-

gađaja ($p = 0,003$) te značajno veći broj minuta desaturacije veće od 4 % ($p = 0,023$). Potvrđena je hipoteza da djeca s EE imaju poremećaj disanja u spavanju .

7. Djeca s EE koja su imala više patoloških promjena na EEG-u, imala su dulje ukupno vrijeme spavanja (TST) (Kendall tau-b 0,428; $p = 0,009$) i kraću latenciju spavanja (SL) (Kendall tau $-0,334$; $p = 0,040$).

Djeca s EE koja su imala više antiepileptika u terapiji, imala su i dulju latenciju REM spavanja (RL) i (Kendall tau 0,410; $p = 0,010$).

Djeca s EE koja su imala anamnestički više prolongiranih napadaja prije snimanja V-PSG, imala su povećan udio N2 spavanja (Kendall tau 0,408, $p = 0,014$), viši udio REM spavanja (Kendal tau 0,351, $p = 0,034$), niži udio N3 spavanja (Kendall tau $-0,483$, $p = 0,003$), manji broj centralnih apneja u REM spavanju (Kendal tau $-0,479$, $p = 0,013$) i kraće trajanje desaturacija kisikom (Kendall tau $-0,474$, $p = 0,007$).

8. SAŽETAK

CILJ istraživanja bio je odrediti vrstu poremećaja strukture i organizacije spavanja te vrstu poremećaja disanja u spavanju u djece s EE cjelonoćnom video-polisomnografijom (V-PSG) u odnosu na skupinu zdrave djece te u odnosu na vrstu EE, dob početka bolesti, komorbiditete te u odnosu na kontrolnu skupinu zdrave djece.

ISPITANICI I METODE: Tijekom 2-godišnjeg istraživanja prospektivno je uključeno 25 djece s EE (15 dječaka i 10 djevojčica), prosječne dobi $6,86 \pm 4,18$ godina te 25 zdrave djece, uparenih prema dobi, spolu i indeksu tjelesne mase.

REZULTATI: Djeca s EE imala su u odnosu na djecu iz kontrolne skupine statistički značajno: kraće ukupno vrijeme spavanja, dulje ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavljanja, nižu efikasnost spavanja, viši udio N1 faze spavanja, niži udio N3 faze spavanja, niži udio REM spavanja, nižu prosječnu i minimalnu saturaciju hemoglobina kisikom tijekom spavanja te značajno dulje trajanje desaturacija. Ovisno o vrsti EE, nađena je statistički značajna razlika u latenciji REM spavanja i udjelu REM spavanja. Ovisno o dobi početka EE, nađena je pozitivna povezanost s udjelom REM spavanja te negativna povezanost s udjelom N3 faze spavanja. U odnosu na komorbiditete djece s EE, nađena je negativna povezanost prijevremenog rođenja i latencije spavanja te pozitivna povezanost centralnih apneja u REM spavanju te a) perinatalne infekcije i b) većeg broja komorbiditeta. Djeca s više antiepileptika u terapiji imala su dulju latenciju REM spavanja, a djeca s anamnestički duljim napadajima imala su više N2 i REM spavanja te manje N3 spavanja.

ZAKLJUČAK: Rezultati poremećene arhitekture spavanja te značajna hipoksemija u spavanju u djece s EE ukazuje na vrijednost upućivanja djece s EE na cjelonoćnu video-polisomnografiju, u cilju poboljšanja liječenja i kvalitete života djece s EE.

Ključne riječi: epileptička encefalopatija, djeca, spavanje, cjelonoćna video-polisomnografija

9. SUMMARY

Nataša Nenadić Baranašić

TITLE: Evaluation of sleep structure and organisation and assessment of sleep-disordered breathing in children with epileptic encephalopathies using all-night polysomnography
Zagreb, 2018.

AIM of the study was to assess sleep architecture and respiration in sleep in children with EE using the overnight video-polysomnography (V-PSG), related to the group of healthy children and related to the type of EE, disease onset and comorbidities.

MATERIALS AND METHODS: From 2015 to 2017, we prospectively recorded overnight V-PSG for 25 children with EE (15 boys, 10 girls, aged 6.86 ± 4.18 years), and 25 healthy sex, age- and BMI- matched children in the control group.

RESULTS: Children with EE compared to the children in the control group had shorter total sleep time, longer wake time after sleep onset, decreased sleep efficiency, increased percentage of N1, decreased N3 and REM sleep, lower average and minimal satO_2 during sleep and longer oxygen desaturation time. Related to the type of EE, there was significant difference in REM latency and REM sleep. Related to disease onset, there was positive correlation with amount of REM sleep and negative correlation with amount of N3 sleep. Related to comorbidities, there was negative correlation of premature birth and sleep latency and positive correlation of central apneas in REM sleep with a) perinatal infection and b) more comorbidities. Children treated with more antiepileptic drugs, had longer REM latency. Children with longer seizures, had higher percentage of N2, REM sleep and decreased N3 sleep.

Conclusion: The results of altered sleep architecture and marked oxygen desaturation in children with EE, point to the benefit of referral of children with EE for overnight video-polysomnography, to improve their clinical management and quality of life.

Key words: epileptic encephalopathy, children, sleep, video-polysomnography

10. LITERATURA

1. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*. 2005;37(7063):1264-71.
2. Kothare SV, Kotagal S. U: Kothare SV, Kotagal S, ur. *Sleep in neurological disorders*. New York: Demos Medical Publishing; 2011. Str. 2-4.
3. Sherrington CS. *Man on His nature*. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 1946. Str. 413.
4. Zepelin H, Rechtschaffen A. Mammalian sleep, longevity, and energy metabolism. *Brain Behav Evol*. 1974;10(6):425-70.
5. Tobler I. Phylogeny of sleep regulation. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: Saunders; 2005. Str. 77-90.
6. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*. 2004;44(3):535-45.
7. Benington JH, Frank MG. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*. 2003;69(2):71-101.
8. Rechtschaffen A, Kales A, ur. *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: University of California Research Institute; 1968.
9. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL et al. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.3*. Darien, IL: American academy of sleep medicine; 2016.
10. Steriade M, Datta S, Paré D, Oakson G, Curró Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci*. 1990;10(8):2541-59.
11. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. Str. 16–26.
12. Townsend RE, Prinz PN, Obrist WD. Human cerebral blood flow during sleep and waking. *J Appl Physiol*; 1973;35(5):620-5.

13. Sheldon SH. Polysomnography in infants and children. U: Farber R, Kryger MH, ur. Principles and practice of sleep medicine in the child. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. Str. 49-71.
14. Becker PT, Thomas EB. Rapid eye movement storms in infants: rate of occurrence at 6 months predicts mental development at 1 year. *Science*. 1981;212(4501):1415-6.
15. Fukumoto M, Mochizuki N, Takeishi M, Monura Y, Segawa M. Studies of body movements during night sleep in infancy. *Brain Dev*. 1981;3(1):37-43.
16. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1(4):455-73.
17. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24(12):726-31.
18. Kothare SV, Kotagal S, ur. Sleep in neurological disorders. New York: Demos Medical Publishing; 2011. Str. 6-8.
19. Sternberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64(10):1187-204.
20. Lo Conte G, Casamenti F, Bigl V, Milaneschi E, Pepeu G. Effect of magnocellular forebrain nuclei lesions on acetylcholine output from the cerebral cortex, electrocorticogram and behaviour. *Arch Ital Biol*. 1982;120(13):176-88.
21. Rye DB, Wainer BH, Mesulam MM, Mufson EJ, Saper CB. Cortical projections arising from the basal forebrain: a study of cholinergic and noncholinergic components employing combined retrograde tracing and immunohistochemical localization of choline acetyltransferase. *Neuroscience*. 1984;13(3):627-43.
22. Greene RW, Gerber U, McCarley RW. Cholinergic activation of medial pontine reticular formation neurons in vitro. *Brain Res*. 1989;476(1):154-9.
23. Crochet S, Sakai K. Alpha-2 adrenoceptor mediated paradoxical (REM) sleep inhibition in the cat. *Neuroreport*. 1999;13(10):2199-204.
24. Fuller PM, Saper CB, Lu J. The pontine REM switch: past and present. *J Physiol*. 2007;584(3):735-41.
25. Kothare SV, Kotagal S, ur. Sleep in neurological disorders. New York: Demos Medical Publishing; 2011. Str. 8-10.
26. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2005. Str. 136-153.

27. Steriade M, Deschenes M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res.* 1984; 320(1):1-63.
28. Kothare SV, Kotagal S, ur. *Sleep in neurological disorders.* New York: Demos Medical Publishing; 2011. Str. 10.
29. Swick TJ. The neurology of sleep. *Neurol Clin.* 2005; 23(4):967-89.
30. Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J Neurosci.* 2002;22(3):977-90.
31. Kothare SV, Kotagal S, ur. *Sleep in neurological disorders.* New York: Demos Medical Publishing; 2011. Str. 10-14.
32. Provencio I, Rollag MD, Castrucci AM. Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature.* 2002;415(6871):493.
33. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell.* 1999;96(2):271-90.
34. Kothare SV, Kotagal S, ur. *Sleep in neurological disorders.* New York: Demos Medical Publishing; 2011. Str. 14-15.
35. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD), 3rd Edition, 2014 (pristupljeno 15.7.2018.) Dostupno na :
<https://learn.aasm.org/Public/Catalog/Details.aspx?id=%2FggqQVDMQIT%2FEDy86PWgqgQ%3D%3D&returnurl=%2FUsers%2FUserOnlineCourse.aspx%3FLearningActivityID%3D%252fgqQVDMQIT%252fEDy86PWgqgQ%253d%253d>
36. AARC-APT (American Association of Respiratory Care - Association of Polysomnography Technologists) clinical practice guideline. *Polysomnography. Respir Care.* 1995;40(12):1336-43.
37. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5):1527-32.
38. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest.* 2007;131(2):368-75.
39. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475.
40. Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. Epilepsy Foundation of America Working Group. Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia.* 2005;46(9):1426-41.

41. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069.
42. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(2):165-70.
43. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008;49(7):1230-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x
44. Kruja J, Beghi E, Zerbi D, Dobi D, Kuqo A, Zekja I et al. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. *Neuroepidemiology*. 2012;38(3):138-47. doi: 10.1159/000336348
45. Bielen I, Cvitanović-Sojat LJ, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar Prvan M, Vuksic LJ et al. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:361-7.
46. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005;12(4):245-53.
47. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
48. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2005;4(10):627-34.
49. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1970;11(1):102-13.
50. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. International League Against Epilepsy (ILAE). *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
51. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.

52. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–521. doi:10.1111/epi.13709
53. Jehi L, Wyllie E, Devinsky O. Epileptic encephalopathies: Optimizing seizure control and developmental outcome. *Epilepsia*. 2015;56(10):1486-9. doi: 10.1111/epi.13107
54. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998;18(1):46-50.
55. Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood in which the epileptiform abnormalities may contribute to progressive dysfunction. U: Panayiotopoulos CP, ur. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005.
56. Weckhuysen S, Korff CM. Epilepsy: old syndromes, new genes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(6):447.
57. Sharma K. Genetic epidemiology of epilepsy: a twin study. *Neurol India*. 2005; 53(1):93-8.
58. Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics*. 2014;11(4):796-806. doi: 10.1007/s13311-014-0301-2
59. McTague A, Cross JH. Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs*. 2013; 27(3):175-84. doi: 10.1007/s40263-013-0041-6
60. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. U: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, ur. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey & Company; 2002. Str. 33–44.
61. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2012;47(5):317-23. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.002
62. Belcastro V, Barbarini M, Barca S, Mauro I. A novel AMT gene mutation in a newborn with nonketotic hyperglycinemia and early myoclonic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(1):192-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.08.008
63. Kojima K, Shirai K, Kobayashi M, Miyauchi A, Saitsu H, Matsumoto N. A patient with early myoclonic encephalopathy (EME) with a de novo KCNQ2 mutation. *Brain Dev*. 2018;40(1):69-73. doi: 10.1016/j.braindev.2017.06.004

64. Covanis A. Clinical management of epileptic encephalopathies of childhood and infancy. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(6):687-701. doi: 10.1586/14737175.2014.919854
65. Zupanc ML. Infantile spasms. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(11):2039-48.
66. Auvin S, Lamblin MD, Pandit F, Vallée L, Bouvet-Mourcia A. Infantile epileptic encephalopathy with late-onset spasms: report of 19 patients. *Epilepsia.* 2010;51(7):1290-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02534.x
67. Stafstrom CE, Kossoff EM. Epileptic encephalopathy in infants and children. *Epilepsy Curr.* 2016;16(4):273-9. doi:10.5698/1535-7511-16.4.273
68. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD001770. doi: 10.1002/14651858.CD001770.pub3
69. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(1):4.
70. Moseley BD, Nickels K, Wirrell EC. Surgical outcomes for intractable epilepsy in children with epileptic spasms. *J Child Neurol* 2012;27(6):713-20.
71. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia.* 1996;37(4):367.
72. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia.* 1973;14(2):153-64.
73. Gibbs EL, Fleming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarhythmia and infantile spasms. *Pediatrics.* 1954;13(1):66-73.
74. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics.* 1982;13(1):14-23.
75. Montenegro MA, Eck K, Jacob S, Cappell J, Chriboga C, Emerson R et al. Long-term outcome of symptomatic infantile spasms established by video-electroencephalography (EEG) monitoring. *J Child Neurol.* 2008;23(11):1288.
76. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics.* 2015;136(5):1310-5. doi: 10.1542/peds.2015-1807
77. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001;68(6):1327.

78. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012; 135(8):2329-36.
79. Striano P, Coppola A, Madia F, Pezzella M, Ciampa C, Zara F. Life-threatening status epilepticus following gabapentin administration in a patient with benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(10):1995-8.
80. Bureau M, Dalla Bernardina B. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 2):13-23.
81. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015;109:81-9.
82. Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(1):8-14.
83. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016;128:43-7.
84. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 5):S3-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x
85. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28(2):CD003277. doi: 10.1002/14651858.CD003277.pub3
86. Freeman JM. The ketogenic diet: additional information from a crossover study. *J Child Neurol*. 2009;24(4):509-12. doi: 10.1177/0883073808324776
87. Kostov K, Kostov H, Taubøll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2009;16(2):321-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.038
88. Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Câmara RB, Seda L, Baldauf CM et al. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(2):371-4.
89. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Volzke E, Volz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigations. *Neuropediatric*. 1970;2(1):59-78.

90. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(11):988-93. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03744
91. Neubauer BA, Hahn A, Doose H, Tuxhorn I. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-definition, course, nosography, and genetics. *Adv Neurol.* 2005;95:147-55.
92. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K. Treatment and longterm prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics.* 2002;33(3):122-32.
93. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O'Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet.* 2013;45(9):1073-6.
94. Leal A, Calado E, Vieira JP, Mendonça C, Ferreira JC, Ferreira H et al. Anatomical and physiological basis of continuous spike-wave of sleep syndrome after early thalamic lesions. *Epilepsy Behav.* 2018;78:243-55. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.027
95. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, Piazza E, Gamboni B, Lopez Avaria MF et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Res.* 2013;105(1):164-73.
96. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia.* 2006;47(Suppl 2):S62-6.
97. Kotagal P. Current status of treatments for children with electrical status in slow-wave sleep (ESES/CSWS). *Epilepsy Curr.* 2017;17(4):214-216. doi: 10.5698/1535-7597.17.4.214
98. Robinson R, Baird G. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(4):243-7.
99. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure.* 2014;23(2):98-104. doi: 10.1016/j.seizure.2013.09.016
100. Passouant P. Historical aspects of sleep and epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991;2:19-22.
101. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl 2):S39-45.
102. Bourgeois B. The relationship between sleep and epilepsy in children. *Semin Pediatr Neurol.* 1996;3(1):29-35.

103. Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19(6):504-13.
104. Minecan DA, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002;25(8):899-904.
105. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(Suppl 2):S9-S18.
106. Ramgopal S, Shah A. Diurnal and sleep/wake patterns of epileptic spasms in different age groups. *Epilepsia.* 2012;53(7):1170-7.
107. Sanchez Fernandez I, Ramgopal S. Clinical evolution of seizures: distribution across time of day and sleep/wakefulness cycle. *J Neurol.* 2012;260(2):549-57.
108. Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Med.* 2010;11(7):674-85.
109. De Weerd A, de Haas S, Otte A, Trenité DK, van Erp G, Cohen A et al. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia.* 2004;45(11):1397-404.
110. Kaleyias J, Cruz M, Goraya JS, Valencia I, Khurana DS, Legido A et al. Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2008;39(3):170-6.
111. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol.* 2009;29(4):419-28. doi: 10.1055/s-0029-1237115
112. Čuturić N. RTČ Razvojni test Čuturić- ljestvica psihičkog razvoja male djece. Ljubljana: Zavod za produktivnost dela; 1988.
113. Mayes SD, Calhoun SL. Similarities and differences in Wechsler Intelligence Scale for Children--Third Edition (WISC-III) profiles: support for subtest analysis in clinical referrals. *Clin Neuropsychol.* 2004;18(4):559-72.
114. Miano S, Bruni O, Arico D, Elia M, Ferri R. Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures. *Neurol Sci.* 2010;31(5):575-83.
115. Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, Cortese S, Elia M. Sleep alterations in children with refractory epileptic encephalopathies: A polysomnographic study. *Epilepsy and Behavior.* 2014;35:50-3.
116. Scholle S, Beyer U, Bernhard M, Eichholz S, Erler T, Graness P et al. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep Med.* 2011;12(6):542-9. doi: 10.1016/j.sleep.2010.11.011

117. Eisensehr I, Parrino L, Noachtar S, Smerieri A, Terzano MG. Sleep in Lennox-Gastaut syndrome: the role of the cyclic alternating pattern (CAP) in the gate control of clinical seizures and generalized polyspikes. *Epilepsy Res.* 2001;46(3):241-50.
118. Sedigh-Sarvestani M, Blumenfeld H, Loddenkemper T, Bateman L. Seizures and brain regulatory systems: Consciousness, sleep, and autonomic systems. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(3):188–93. doi: 10.1097/WNP.000000000000133
119. Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: arousal events. *Sleep Med.* 2012;13(3):243-51. doi: 10.1016/j.sleep.2011.07.022
120. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med.* 2003;4(1):51-5.
121. Steriade M, Amzica F. Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J Neurophysiol.* 1994;72(5):2051-69.
122. Sforza E, Mahdi R, Roche F, Maeder M, Foletti G. Nocturnal interictal epileptic discharges in adult Lennox-Gastaut syndrome: the effect of sleep stage and time of night. *Epileptic Disord.* 2016;18(1):44-50. doi: 10.1684/epd.2016.0793
123. Kennaway DJ. Programming of the fetal suprachiasmatic nucleus and subsequent adult rhythmicity. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(9):398–402.
124. Kennaway DJ, Goble FC, Stamp GE. Factors influencing the development of melatonin rhythmicity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1525–32.
125. Fairchild K, Mohr M, Paget-Brown A, Tabacaru C, Lake D, Delos J et al. Clinical associations with immature breathing in preterm infants. Part 1: Central apnea. *Pediatr Res.* 2016;80(1);21-7.
126. Frank MG, Issa NP, Stryker MP. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron.* 2002;30(1):275–87.
127. Hill CM, Parker RC, Allen P, Paul A, Padoa KA. Sleep quality and respiratory function in children with severe cerebral palsy using night-time postural equipment: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2009;98(11):1809-14. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01441.x
128. Espie CA, Paul A, McFie J, Amos P, Hamilton D, McColl JH et al. Sleep studies of adults with severe or profound mental retardation and epilepsy. *Am J Ment Retard.* 1998;103:47–59.

129. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglu A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organisation in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003;18:763-6.
130. Pereira AM, Bruni O. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia* 2012;53(9):1519-25.
131. Pereira AM, Bruni O. Sleep instability and cognitive status in drug-resistant epilepsies. *Sleep Med.* 2012;13(5):536-41.
132. Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fidal J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(1):104-9.
133. Baldy-Moulinier M. Sleep organization in benign childhood partial epilepsies. *Epilepsy Res Suppl.* 1992;6:121-4.
134. Poyares D, Pinto J, Tavares S, Barros-Vieira S. Sleep promoters and insomnia. *Bras J Psychiatry.* 2005;27(Suppl 1):2-7.
135. Dhamija R, Erickson M, St. Louis E, Wirrell E, Kotagal S. Sleep Abnormalities in Children With Dravet Syndrome. *Pediatric Neurology* 2014;50(5):474–8.
136. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology.* 1981;31(6):688-93.
137. Jaseja B, Jaseja H. Rapid eye movement (REM) sleep: a reliable biomarker of intractability in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29(1):256-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.027
138. Bazil CW. Sleep and Epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2000;13(2):171-5.
139. Placidi F, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Diomedi M, Gigli GL. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(Suppl 2):S115-9.
140. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med.* 2003;4(1):51-5.
141. Nicholson AN, Stone BM, Clarke CH. Effect of the 1,5-benzodiazepines, clobazam and triflubazam on sleep in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1977;4(5):567–72.
142. Cicolin A, Magliola U, Giordano A. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2006;47(1):82–5.
143. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia.* 2014;55(1):26-37. doi: 10.1111/epi.12478
144. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(6):651-8.

145. Bazil CW, Battista J, Basner RC. Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav.* 2005;7(3):539-42.
146. Nunes ML. Sleep and epilepsy in children: clinical aspects and polysomnography. *Epilepsy Res.* 2010;89(1):121-5.
147. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
150. Wong W, Rosen D. Isolated mild sleep-associated hypoventilation in children with Down syndrome. *Arch Dis Child.* 2017;102(9):821-4. doi: 10.1136/archdischild-2016-311694
151. Mueller SG, Nei M, Bateman LM, Knowlton R, Laxer KD, Friedman D, Devinsky O, Goldman AM. Brainstem network disruption: A pathway to sudden unexplained death in epilepsy? *Hum Brain Mapp.* 2018;39(12):4820-30. doi: 10.1002/hbm.24325
152. Pires JG, Futuro Neto HA. Functional mapping of the cardiorespiratory effects of dorsal and median raphe nuclei in the rat. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(11):1719-27.
153. Furman M, Zhan Q, McCafferty C, Lerner BA, Motelow JE, Meng J et al. Optogenetic stimulation of cholinergic brainstem neurons during focal limbic seizures: Effects on cortical physiology. *Epilepsia.* 2015;56(12):198-202. doi: 10.1111/epi.13220
154. Jensen FE, Wang C, Stafstrom CE, Liu Z, Geary C, Stevens MC. Acute and chronic increases in excitability in rat hippocampal slices after perinatal hypoxia in vivo. *J Neurophysiol.* 1998;79(1):73-81.
155. Johnston MV. Excitotoxicity in neonatal hypoxia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7(4):229-34.
156. Zgodziński W, Rubaj A, Kleinrok Z, Sieklucka-Dziuba M. Effect of adenosine A1 and A2 receptor stimulation on hypoxia-induced convulsions in adult mice. *Pol J Pharmacol.* 2001;53(1):83-92.
157. Wolf P, Walz R, Lin K. Increased cardiac stiffness is associated with autonomic dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2018;59(6):85-90. doi: 10.1111/epi.14084
158. Berg AT, Tarquinio T, Koh S. Early life epilepsies are a co-expression of developmental brain disorders. *Semin in Pediatr Neurol.* 2017;24(4):251-63.

159. Marzec ML, Malow BA. Approaches to staging sleep in polysomnographic studies with epileptic activity. *Sleep Med.* 2003;4(5):409-17.
160. Shouse MN, Da Silva AM. Circadian rhythm, sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13(1):32-50.
161. Selwa LM, Marzec LM, Chervin RD, Weatherwax KJ, Vaughn BV, Foldvary-Schaefer N et al. Sleep staging and respiratory events in refractory epilepsy patients: Is there a first night effect? *Epilepsia.* 2008;49(12):2063-8.

11. ŽIVOTOPIS

Nataša Nenadić Baranašić završila je Medicinski fakultet u Zagrebu 2004. godine, a državni ispit za doktore medicine položila je 2005. godine. Od 2006. – 2008. godine radila je kao znanstveni novak u Klinici za dječje bolesti Zagreb. U šk. god. 2006./2007. godini pohađala je poslijediplomski specijalistički studij *Zaštita majke i djeteta* u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Nakon završene specijalizacije iz pedijatrije 2013.g., radi kao specijalist pedijatar na Odjelu za poremećaje spavanja i Odjelu za neuropedijatriju Dječje bolesti Srebrnjak. Educirala se 2013. g. za intrakranijsku ultrasonografiju dojenčadi u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Pohađala je tri VIREPA (Virtual Epilepsy Academy) edukacijska tečaja Internacionalne lige protiv epilepsije (ILAE): *EEG in the Diagnosis and Management of Epilepsy* 2014. – 2015.g.; *EEG in the diagnosis and management of epilepsy in neonates and children* 2015. – 2016. godine te *Sleep and Epilepsy* 2017.-2018. godine. Temu doktorske disertacije obranila je 2015. godine u sklopu poslijediplomskog znanstvenog studija *Biomedicina i zdravlje* na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Objavila je radove u indeksiranim časopisima te aktivno sudjelovala na domaćim i međunarodnim skupovima. Članica je *Hrvatskog društva za pedijatrijsku neurologiju*, hrvatskog ogranka *Internacionalne lige protiv epilepsije*, *European Pediatric Neurology Society* i *European Sleep Research Society*.