

ΣΧΕΣΗ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Γώγου Μ.¹, Χαϊδοπούλου Κ.², Εμποριάδου Μ.², Παυλίδου Ε.¹, Παύλου Ε.¹

¹ Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

² Δ' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου

Περίληψη

Μεταξύ ύπνου και επιληψίας υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση, γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων. Τα διάφορα στάδια του ύπνου επηρεάζουν την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, ενώ συγχρόνως πολλή μορφές επιληψίας εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τον κύκλο εγρήγορσης-ύπνου. Γενικά, τα παιδιά με επιληψία παρουσιάζουν συχνότερα διαταραχές του ύπνου σε σύγκριση με τα μη επιληπτικά παιδιά. Το γεγονός αυτό μπορεί να επιδρά αρνητικά στον έλεγχο των κρίσεων και παράλληλα να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών προβλημάτων στον πληθυσμό αυτό. Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών ύπνου ανευρίσκεται συχνά σε παιδιά με επιληψία και η αντιμετώπισή του σε ορισμένες περιπτώσεις βελτιώνει τον έλεγχο των κρίσεων.

Λέξεις ευρετηρίου: Ύπνος, επιληψία, παιδιά, διαταραχές ύπνου, άπνοιες

THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP AND EPILEPSY: FOCUSING ON CHILDHOOD

Gogou M.¹, Haidopoulou K.², Eboriadou M.², Pavlidou E.¹, Pavlou E.¹

¹ 2nd Pediatric Department, Aristotelian University of Thessaloniki, University General Hospital of Thessaloniki AHEPA

² 4th Pediatric Department, Aristotelian University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki Papageorgiou

Abstract

The relationship between sleep and epilepsy is complex and reciprocal and has been recognized since ancient times. Sleep stages have direct effects on seizures and interictal epileptiform discharges, as NREM sleep generally favors the appearance of epileptic seizures, whereas REM sleep exerts an inhibiting effect against epileptic activity. On the other hand, epileptic activity can modulate the structure of sleep and some epileptic syndromes have a strong dependence on sleep/wake cycle. In general, children with epilepsy have a higher prevalence of sleep disorders in comparison to non-epileptic children. This can have a negative effect on seizure control, increasing at the same time the risk for neurodevelopmental problems in this population. Besides, obstructive sleep apnea hypopnea syndrome is a commonly reported sleep disorder in children with epilepsy and it has been shown that its treatment in some cases may improve seizure control.

Key words: Sleep, epilepsy, children, sleep disorders, apneas

1. Εισαγωγή - Ιστορική αναδρομή

Η σχέση μεταξύ ύπνου και επιληψίας είναι γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων, καθώς οι πρώτες αναφορές ανευρίσκονται σε κείμενα του Αριστοτέλη και του Ιπποκράτη. Η μελέτη του συγκεκριμένου θέματος εντατικοποιήθηκε μετά το 19^ο αιώνα με τον Gower το 1885 να διατυπώνει την άποψη ότι ο κύκλος εγρήγορσης-ύπνου ασκεί σημαντική επίδραση στις γενικευμένες επιληψίες. Παράλληλα, οι Langdon-Down και Brain το 1929 επιχείρησαν να προσδιορίσουν τις περιόδους υψηλότερου κινδύνου για εμφάνιση σπασμών στη

διάρκεια του 24ωρου. Μετά την εφεύρεση του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (ΗΕΓ) από τον H. Berger το 1929 κατέστη δυνατή η παθοφυσιολογική διερεύνηση της σχέσης ύπνου-επιληψίας. Έτσι, οι Gibbs E. και Gibbs FA. το 1947 αποκάλυψαν τη σημαντική αύξηση των μεσοκρικών επιληπτόμορφων εκφορτίσεων (interictal epileptiform discharges – IED) κατά τη διάρκεια του ύπνου. (1,2)

Σήμερα οι μελέτες που αφορούν τη σχέση ύπνου και επιληψίας διακρίνονται σε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα (πειραματόζωα), σε

επιδημιολογικές μελέτες που διεξάγονται με χρήση ειδικών ερωτηματολογίων, καθώς και σε πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου σε επιληπτικούς ασθενείς. Από τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών έχει διαπιστωθεί ότι μεταξύ ύπνου και επιληψίας υπάρχει μια πολύπλοκη και αμφίδρομη σχέση, καθώς ορισμένες παράμετροι του ύπνου επηρεάζουν την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, ενώ και η ίδια η επιληπτική νόσος ασκεί επίδραση στην ποιότητα του ύπνου. (3) Γεγονός είναι, πάντως, ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες ασθενείς, ενώ οι αντίστοιχες μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι λίγες.

2. Ύπνος και διάγνωση επιληψίας

Είναι αποδεδειγμένο ότι η έλλειψη ύπνου (κυρίως η χρόνια έλλειψη) αυξάνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα και ευνοεί την εμφάνιση επιληπτόμορφης ηλεκτρικής δραστηριότητας στο ΗΕΓ. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την παρατηρούμενη συχνότερη εμφάνιση σπασμών σε επιληπτικούς ασθενείς με ανεπαρκή ύπνο. Για τον ίδιο λόγο η στέρηση ύπνου αυξάνει τη διαγνωστική ικανότητα του ΗΕΓ και θεωρείται χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, όταν το κλασικό ΗΕΓ αποτυχαίνει να αποκαλύψει παθολογική εγκεφαλική δραστηριότητα. (4) Αξίζει να σημειωθεί ότι το παραπάνω ισχύει κυρίως για τις ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες, ενώ για τις εστιακές είναι αμφιλεγόμενο το κατά πόσον η στέρηση ύπνου αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια του ΗΕΓ και φαίνεται ότι απαιτούνται επιπρόσθετοι παράγοντες, όπως η κόπωση και το stress. (5)

Επίσης, ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη νεανική μυοκλονική επιληψία, στην οποία, ενώ το κλασικό ΗΕΓ παρουσιάζει μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα, το ΗΕΓ του ύπνου εμφανίζει διαγνωστική ακρίβεια που σε ορισμένες μελέτες προσεγγίζει το 100% με την εμφάνιση αιχμών, πολυαιχμών και συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος στις μετωπιαίες κυρίως απαγωγές. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία μυοκλονικής επιληψίας, ειδικά όταν το κλασικό ΗΕΓ δεν είναι διαγνωστικό. (6)

3. Επιληψία και κύκλος εγρήγορσης-ύπνου

Πολλά επιληπτικά σύνδρομα εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Πιο συγκεκριμένα, οι ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες εμφανίζονται στην πλειοψηφία τους κατά την εγρήγορση. Για παράδειγμα, οι αφαιρέσεις εκδηλώνονται αποκλειστικά κατά την εγρήγορση, ενώ η νεανική μυοκλονική επιληψία και οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις κατά την αφύπνιση λαμβάνουν χώρα κατά την αφύπνιση ή αμέσως μετά από αυτήν. Από την άλλη, οι συμπτωματικές γενικευμένες επιληψίες εκδηλώνονται τόσο κατά τον ύπνο όσο και κατά την εγρήγορση με τις ακριβείς κλινικές τους εκδηλώσεις να εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον κύκλο ύπνου-

εγρήγορσης. Έτσι, στο σύνδρομο West οι βρεφικοί σπασμοί λαμβάνουν χώρα κυρίως κατά την αφύπνιση και λίγο πριν από την έλκευση του ύπνου (στάδιο υπνηλίας). Παρομοίως, οι τονικές κρίσεις στο σύνδρομο Lennox-Gastaut παρατηρούνται χαρακτηριστικά κατά τον NREM ύπνο και συνήθως απουσιάζουν κατά την εγρήγορση. (7,8)

Όσον αφορά τις ιδιοπαθείς εστιακές επιληψίες, έχουν την τάση να εμφανίζονται αποκλειστικά ή κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Για παράδειγμα, στη ρολάνδαιο επιληψία (η συχνότερη επιληψία της παιδικής ηλικίας) και στο σύνδρομο Παναγιωτόπουλος οι κρίσεις παρατηρούνται κατά κανόνα στα αρχικά στάδια του ύπνου (NREM) ή πριν από την αφύπνιση. Στην ίδια κατηγορία ανήκει και η αυτοσωματική κυρίαρχη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού, στην οποία οι κρίσεις εμφανίζονται σχεδόν πάντα κατά τον ύπνο. (9,10) Τέλος, στις συμπτωματικές εστιακές επιληψίες (και κυρίως στις μετωπιαίες και κροταφικές, οι οποίες αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των εστιακών) φαίνεται πως η εμφάνιση των κρίσεων σχετίζεται στενά με την εντόπιση της βλάβης αλλήλ και με την ηλικία του ασθενούς. Ειδικότερα, στις μετωπιαίες επιληψίες οι κρίσεις στους ενήλικες ασθενείς παρατηρούνται κατά κανόνα στη διάρκεια του ύπνου, ενώ στην παιδική ηλικία έχουν την τάση να εμφανίζονται και κατά την εγρήγορση. Αντίθετα, οι κρίσεις στις κροταφικές επιληψίες δεν εμφανίζουν τόσο ισχυρή εξάρτηση από τον κύκλο εγρήγορσης-ύπνου. Ωστόσο, εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση δευτεροπαθούς γενίκευσης κατά τον NREM ύπνο σε σύγκριση με τις μετωπιαίες. (11,12)

4. Σταδιοποίηση ύπνου και επιληπτική δραστηριότητα

Όσον αφορά την επίδραση που έχουν τα διάφορα στάδια του ύπνου στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, είναι γνωστό ότι ο NREM ύπνος χαρακτηρίζεται από τη συγχρονισμένη δραστηριότητα των φλοιοθαλαμικών νευρώνων, η οποία δίνει γένεση στα βραδέα κύματα που επικρατούν στο στάδιο N3 αλλήλ και στις υπνικές ατράκτους και τα συμπλέγματα K που χαρακτηρίζουν το στάδιο N2. Αυτός ο γενικευμένος συγχρονισμός της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας ενισχύει τις μετασυναπτικές νευρωνικές απαντήσεις. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την εγγενή αύξηση της επιληπτόμορφης δραστηριότητας στο στάδιο αυτό (η οποία παρατηρείται και σε μη επιληπτικά άτομα) αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων. (13) Πάντως, αξίζει να αναφερθεί ότι, παρόλο που η επιληπτόμορφη δραστηριότητα αυξάνεται κυρίως στο βαθύ ύπνο (στάδιο N3), οι επιληπτικές κρίσεις (και κυρίως οι εστιακές) λαμβάνουν χώρα ή παρουσιάζουν δευτεροπαθή γενίκευση κατά κύριο λόγο στον ελαφρύ ύπνο (στάδια N1, N2), καθώς και κατά τη μετάβαση από ένα υπνικό στάδιο σε κάποιο άλλο. Το εύρημα αυτό έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι,

ενώ η επιληπτογόνος δραστηριότητα του εγκεφάλου είναι μεγαλύτερη στο στάδιο N3, εντούτοις η τάση εξάπλωσής της είναι πιο έντονη στα στάδια N1 και N2. (14) Αντίθετα, κατά τον REM ύπνο ο γενικευμένος αποσυγχρονισμός της εγκεφαλικής δραστηριότητας αλληλά και η εκσεσημασμένη ελάττωση του μυϊκού τόνου ασκούν προστατευτική δράση αποτρέποντας την κλινική εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων. (13)

Ένα άλλο σημείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι ο NREM ύπνος, αν και ευνοεί την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, δυσχεραίνει τον ακριβή εντοπισμό της επιληπτογόνου εστίας (σε περιπτώσεις εστιακής επιληψίας). Αντίθετα, ο REM ύπνος, λόγω της καταστολής της επιληπτόμορφης δραστηριότητας, επιτρέπει ευκολότερα τον εντοπισμό της επιληπτογόνου εστίας. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερος χρήσιμο σε περιπτώσεις ασθενών με εστιακή επιληψία, οι οποίοι πρόκειται να αντιμετωπιστούν χειρουργικά. (15)

5. Διαφορική διάγνωση επιληπτικών κρίσεων-παραϋννιών

Ένα ενδιαφέρον φαινόμενο που αφορά τη σχέση μεταξύ ύπνου και επιληψίας είναι το γεγονός ότι ορισμένες παραϋννίες που λαμβάνουν χώρα κατά το NREM ύπνο παρουσιάζουν κλινικά σημαντικές ομοιότητες με τις κρίσεις που χαρακτηρίζουν τη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού. Οι ομοιότητες, μάλιστα, μπορεί να είναι τόσο έντονες, ώστε η διάκριση των δύο καταστάσεων να είναι πολύ δύσκολη, ακόμη και με τη χρήση πολυκαταγραφικής μελέτης και video καταγραφής του ύπνου, καθώς συχνά απουσιάζουν από το ΗΕΓ οι χαρακτηριστικές επιληπτικές εκφορτίσεις. Τα πράγματα περιπλέκονται περισσότερο, καθώς δεν είναι σπάνιο να συνυπάρχουν σε ένα παιδί και οι δύο οντότητες. (16) Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε προσβεβλημένες οικογένειες αποκάλυψαν αυξημένη συχνότητα τέτοιων παραϋννικών φαινομένων σε άτομα με το συγκεκριμένο είδος επιληψίας, καθώς και σε συγγενικά τους πρόσωπα. Το εύρημα αυτό οδηγεί στη σκέψη ότι παιδιά με ιστορικό τέτοιων παραϋννιών ίσως παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αργότερα στη ζωή τους νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού. (17) Επίσης, έχουν διατυπωθεί υποθέσεις για κοινή παθογενετική προέλευση αυτών των δύο οντοτήτων με ορισμένους ερευνητές να τις αποδίδουν σε διαταραχές νευρωνικών κυκλωμάτων που βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος και έχουν ως ρόλο τη διαμόρφωση έμφυτων στερεότυπων συμπεριφορών (δημιουργοί κεντρικού σχεδίου-central pattern generators). (18)

Η μεγάλη ομοιότητα των δύο αυτών καταστάσεων αποτελεί συγχρόνως και διαγνωστική πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς. Σημεία που συνηγορούν υπέρ της παραϋννίας είναι η ανταπόκριση του παιδιού σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, διάρκεια >2min, αριθμός επεισοδίων

ων <2 ανά νύχτα, ο μη σαφής τερματισμός του επεισοδίου, καθώς και η συνέχιση του ύπνου μετά τη λήξη του. Επίσης, οι παραϋννίες χαρακτηρίζονται από ποικιλία κινητικών φαινομένων και έχουν την τάση να εμφανίζονται μετά τα πρώτα 90min ύπνου (N3). Από την άλλη, στη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού οι κινήσεις είναι πιο στερεότυπες και οι κρίσεις συνήθως εμφανίζονται εντός 60min από την έναρξη του ύπνου (στάδιο N2). (19,20)

6. Ποιότητα του ύπνου σε παιδιά με επιληψία

Σε γενικές γραμμές, οι διαταραχές του ύπνου έχουν μελετηθεί περισσότερο σε ενήλικες επιληπτικούς ασθενείς παρά σε παιδιά. Ωστόσο, η σημασία ελέγχου για διαταραχές του ύπνου σε παιδιά με επιληψία είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τους ενήλικες, καθώς ο παιδικός εγκέφαλος βρίσκεται ακόμη σε φάση ανάπτυξης με αποτέλεσμα να είναι πιο ευαίσθητος στη δράση δυσμενών παραγόντων. Αυτό σημαίνει ότι συνυπάρχουσες με την επιληψία νοσολογικές οντότητες (όπως οι διαταραχές του ύπνου) μπορεί να εμφανίζουν αρνητική αθροιστική επίδραση στις νοντικές λειτουργίες και την ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη ενός παιδιού και να επιτείνουν με τον τρόπο αυτό τις συνέπειες που θα είχε η επιληψία από μόνη της. (21) Για το λόγο αυτό πρέπει να ανευρίσκονται και να αντιμετωπίζονται έγκαιρα.

A. Μελέτες με χρήση ερωτηματολογίων

Επιδημιολογικές έρευνες που έχουν διεξαχθεί με χρήση ερωτηματολογίου σε γονείς παιδιών με επιληψία έχουν δείξει σημαντικά αυξημένη συχνότητα διαταραχών του ύπνου σε σύγκριση με πληθυσμούς υγιών παιδιών. Οι συννηθέστερα παρατηρούμενες διαταραχές είναι η αυξημένη υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, οι συχνές αφυπνίσεις μέσα στη νύχτα, οι παραϋννίες, η καθυστέρηση στην έλκευση του ύπνου, η μικρότερη συνολική διάρκεια ύπνου, καθώς και οι διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο. Στις περισσότερες, μάλιστα, έρευνες η ύπαρξη διαταραχών του ύπνου παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με το βαθμό ελέγχου της νόσου. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για διαταραγμένο ύπνο σε παιδιά με επιληψία είναι η πολυφαρμακία, η ύπαρξη συμπτωματικής επιληψίας, η πυκνότητα της επιληπτικής δραστηριότητας στο ΗΕΓ, καθώς και η συνύπαρξη νοντικής υστέρησης και διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής. (22-28) Γενικά, ακόμη και παιδιά με ιδιοπαθούς αιτιολογίας επιληψία ή επιληψία καλοήθους πορείας (π.χ. ρολλάνδειος) φαίνεται να εμφανίζουν διαφορές ως προς την ποιότητα του ύπνου τους σε σχέση με μη επιληπτικά παιδιά. (29) Ωστόσο, στην έρευνα των R Samatiene και συν. (2013) οι διαφορές περιοριζόνταν στην ομάδα των επιληπτικών παιδιών με πρόσφατο επεισόδιο σπασμών. (24)

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι οι διαταρα-

χές του ύπνου στα επιληπτικά παιδιά παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με προβλήματα συμπεριφοράς και διαταραχές στην κοινωνική αλληλεπίδραση. Δεδομένου ότι οι διαταραχές ύπνου στην παιδική ηλικία μπορούν να προκαλέσουν από μόνες τους προβλήματα συμπεριφοράς, προκύπτει το ερώτημα κατά πόσον αυτά (που ούτως ή άλλως παρατηρούνται συχνά στην επιληψία) οφείλονται σε αυτήν καθαυτήν την επιληπτική νόσο ή είναι συνέπεια των διαταραχών ύπνου που συνυπάρχουν. (30-32) Παρόμοιο ερώτημα θα μπορούσε να τεθεί και όσον αφορά τις διαταραχές των νυκτικών λειτουργιών που ανευρίσκονται συχνά στα παιδιά με επιληψία και αφορούν κατά βάση τη χρήση της γλώσσας (προφορική και γραπτή), την κατανόηση μαθηματικών εννοιών και την εκτέλεση αριθμητικών πράξεων. Είναι γνωστό ότι τα βραδέα κύματα και οι υπνικές άτρακτοι του NREM ύπνου ενισχύουν τη δηλωτική μνήμη, ενώ ο REM ύπνος συνδέεται περισσότερο με τη διαδικαστική και συναισθηματική μνήμη. Η επιληπτική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου (ακόμη και με τη μορφή υποκλινικών εκφορτίσεων) είναι δυνατό να αποδιοργανώνει τη φυσιολογική εγκεφαλική δραστηριότητα και να επιδρά αρνητικά στη διαδικασία της νευρωνικής πλαστικότητας που λαμβάνει χώρα κατά τον ύπνο, παραβιάζοντας με τον τρόπο αυτό τη μνήμη και τη μάθηση. Αυτό θα μπορούσε να δώσει απάντηση στο ερώτημα γιατί πολλά παιδιά που πάσχουν από την κατά τα άλλα καλοήγητη ροιάνδριο επιληψία παρουσιάζουν συχνά μαθησιακές δυσκολίες. (33-35)

Μια άλλη παράμετρος που έχει μελετηθεί είναι ο βαθμός της γονεϊκής ανησυχίας για τον ύπνο των παιδιών αυτών. Οι έρευνες δείχνουν ότι το άγχος των γονέων σχετικά με τον ύπνο των παιδιών τους είναι σημαντικά μεγαλύτερο στις οικογένειες των επιληπτικών παιδιών σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυτό κλινικά μπορεί να εκφραστεί ως τάση των γονέων να κοιμούνται στον ίδιο χώρο με το παιδί, καθώς και με αυξημένο αριθμό ελέγχων του παιδιού κατά τη διάρκεια του βραδινού του ύπνου. Ο παράγοντας της γονεϊκής ανησυχίας περιπλέκει τα πράγματα, αφού θα μπορούσε από μόνος του να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για προβλήματα ύπνου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η συνύπαρξη γονέα-παιδιού στο ίδιο υπνοδωμάτιο, οι συχνοί έλεγχοι του ύπνου του παιδιού, η αυστηρότητα των γονέων ως προς το πρόγραμμα του ύπνου αλληλά και η μεταφορά του άγχους στο παιδί είναι δυνατό να διαταράξουν την ομαλή πορεία του ύπνου. (22,26) Μάλιστα, οι Larson AM και συν. (2012) μελέτησαν με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων την ποιότητα του ύπνου των γονέων παιδιών με επιληψία και διαπίστωσαν φτωχότερη ποιότητα ύπνου και περισσότερα συμπτώματα ημερήσιας κόπωσης σε σύγκριση με τους γονείς μη επιληπτικών παιδιών. (36) Διαφαίνεται, λοιπόν, ότι η παιδική επιληψία επηρεάζει την υγιεινή του ύπνου ολόκληρης της οικογένειας, γεγονός που έχει ιατρικές και ευρύτερες κοινωνικές συνέπειες.

Παρόλα αυτά, με βάση τα αποτελέσματα έρευνων των SV Jain και συν. (2013) φαίνεται πως οι θεράποντες ιατροί των παιδιών με επιληψία έχουν την τάση να υποεκτιμούν τα προβλήματα ύπνου στα παιδιά αυτά. Ειδικότερα, το ποσοστό παραπομπής των επιληπτικών παιδιών σε κέντρα μελέτης ύπνου ήταν κατά πολύ μικρότερο από τη συχνότητα διαταραχών ύπνου στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπλέον, περίπου στο 30% των περιπτώσεων η διαταραχή ύπνου ήταν τελικά διαφορετική από εκείνη που είχε αρχικά ο θεράπων ιατρός είχε υποπτευθεί. (37)

Β. Πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου

Όσον αφορά τις αντικειμενικές μεθόδους εκτίμησης του ύπνου, οι έρευνες στις οποίες πραγματοποιήθηκαν πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου σε παιδιά με επιληψία είναι πολύ λίγες. Σε αυτές έχει ανευρεθεί ότι η αρχιτεκτονική του ύπνου στα επιληπτικά παιδιά παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές, οι οποίες είναι πιο εκσεσημασμένες σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτικές μορφές επιληψίας και ανεπαρκή έλεγχο της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ελάττωση του συνολικού χρόνου ύπνου, της αποτελεσματικότητας του ύπνου και της διάρκειας του σταδίου REM και αύξηση του δείκτη αφυπνίσεων και του ρυθμού εναλλαγής σταδίων ύπνου. Σε παιδιά με ανθεκτική επιληψία παρατηρείται επιπροσθέτως ελάττωση του σταδίου N2 και αύξηση της πυκνότητας βραδέων κυμάτων. Σε παιδιά με κακοήγη επιληπτική εγκεφαλοπάθεια παρατηρείται γενικώς απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου (π.χ. απώλεια της φυσιολογικής διαδοχής των σταδίων του NREM ύπνου). (38-40) Έρευνες, πάντως, που εστίασαν στην αρχιτεκτονική του ύπνου παιδιών με ιδιοπαθή επιληψία αποκάλυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο ως προς τη διάρκεια του σταδίου N1 και το λανθάνοντα χρόνο του σταδίου REM (αυξημένα στα επιληπτικά παιδιά). Παράλληλα, σε μελέτες που συνέκριναν τον ύπνο παιδιών με ροιάνδριο επιληψία και υγιών μαρτύρων οι μόνες σημαντικές διαφορές που ανευρέθησαν αφορούσαν τη διάρκεια του σταδίου REM και την αποτελεσματικότητα του ύπνου (μειωμένες στα παιδιά με ροιάνδριο) χωρίς ουσιαστικές διαφορές στις υπόλοιπες παραμέτρους του ύπνου. (31,41) Επιπλέον, οι Pereira AM και συν. (2012) παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στις περισσότερες παραμέτρους του ύπνου μεταξύ παιδιών με φαρμακοανθεκτική επιληψία, παιδιών με ροιάνδριο και υγιών μαρτύρων. Στην ομάδα της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στα παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία και σε εκείνα με συμπτωματική. (42) Γενικώς, λόγω του μικρού αριθμού ερευνών επί του θέματος, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και παράλληλη σύγκριση με ομάδες μη επιληπτικών παιδιών, ώστε οι περιγραφείσες διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου των επιληπτικών παιδιών να τεκμηριωθούν με βεβαιότητα.

7. Διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο σε παιδιά με επιληψία

Εκτός από τα παραπάνω, μια ομάδα διαταραχών του ύπνου που ανευρίσκονται συχνά σε παιδιά με επιληψία είναι οι διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο με προεξάρχουσα το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ), για το οποίο αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά. Ως αποφρακτική άπνοια ορίζεται η διακοπή ροής αέρα για τουλάχιστον 2 αναπνευστικούς κύκλους, ενώ οι αναπνευστικές κινήσεις (θώρακα και κοιλίας) συνεχίζονται. Αντίθετα, στην κεντρική άπνοια οι αναπνευστικές κινήσεις απουσιάζουν, ενώ μια άπνοια χαρακτηρίζεται ως μικτή όταν αρχίζει ως κεντρική αλλήλα πριν από τη λήξη του επεισοδίου οι αναπνευστικές κινήσεις επανεμφανίζονται. Στην υπόπνοια παρατηρείται μείωση τη ροής του αέρα $\geq 50\%$ για τουλάχιστον 2 αναπνευστικούς κύκλους. Όταν ο αριθμός των απνοιών (αποφρακτικών και μικτών) και των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου είναι ≥ 2 (για παιδιά ≤ 12 ετών) ή > 5 (για παιδιά > 12 ετών), τότε γίνεται λόγος για ΣΑΑΥ. (43) Η συχνότητα του ΣΑΑΥ στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1-4% και συσχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα, όπως νευροαναπτυξιακά προβλήματα, μειωμένη σχολική απόδοση, διαταραχές συμπεριφοράς, καρδιολογικά προβλήματα. (44)

Στις λιγοστές επί του θέματος έρευνες η συχνότητα του ΣΑΑΥ στα επιληπτικά παιδιά, με βάση τις απαντήσεις που έδωσαν οι γονείς σε ειδικό ερωτηματολόγιο, παρουσιάζει ευρεία διακύμανση από 6-65%. (22-27) Μάλιστα, οι Jain SV και συν. (2011) υπολόγισαν τη συχνότητα του ΣΑΑΥ μεταξύ παιδιών με ανθεκτικές μορφές επιληψίας στο 44%. (27) Σε έρευνες που έγιναν με χρήση πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου η αντίστοιχη συχνότητα κυμαίνεται από 20-80%. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένες έρευνες βασίζονται σε παιδιά με επιληψία, τα οποία είχαν γνωστό ιστορικό διαταραχών ύπνου και όχι σε τυχαίο δείγμα επιληπτικών παιδιών. (37,45,46) Παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ σε παιδιά με επιληψία είναι ο αναποτελεσματικός έλεγχος της νόσου και η χρήση > 1 αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Παράλληλα, κλασικοί παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό, όπως το αυξημένο βάρος σώματος και η μικρή ηλικία δε φαίνεται να επηρεάζουν τόσο πολύ την εμφάνιση ΣΑΑΥ στα επιληπτικά παιδιά. (27,45-47) Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού ερευνών, το θέμα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Μια εξήγηση για το πώς το ΣΑΑΥ μπορεί να δυσχεράνει τον έλεγχο της επιληπτικής νόσου είναι η αρνητική επίδραση που έχει στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Ειδικότερα, τα απνοϊκά γεγονότα προκαλούν αφυπνίσεις (φλοιώδεις ή υποφλοιώδεις), οι οποίες ελαττώνουν τη συνολική διάρκεια του ύπνου και, όπως είναι γνωστό, η στέρηση ύπνου μειώνει τον ουδό εμφάνισης σπασμών. Παράλληλα, οι συχνές αφυπνίσεις αυξάνουν τη διάρκεια των σταδίων N1 και

N2 και κατ' επέκταση του NREM ύπνου, στη διάρκεια του οποίου, όπως προαναφέρθηκε, παρατηρούνται συχνότερα οι επιληπτικές κρίσεις. (48) Ένας επιπλέον εκλυτικός παράγοντας επιληπτικής κρίσης θα μπορούσε να θεωρηθεί και η υποξία που προκαλείται από τα επεισόδια άπνοιας. (49,50) (Σχ. 1) Όλα τα παραπάνω σχετικά με το δυσμενή ρόλο του ΣΑΑΥ στον έλεγχο της επιληψίας υποστηρίζονται και από μελέτη των Miano S και συν. (2008), στην οποία παιδιά με επιβεβαιωμένο ΣΑΑΥ παρουσίαζαν σε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (με > 8 κανάλια για ΗΕΓ) μεσοκρικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις σε ποσοστό 14,2%, σημαντικά μεγαλύτερο από το ποσοστό τυχαίου δείγματος υγιών παιδιών που εμφάνιζε αντίστοιχη δραστηριότητα στον ύπνο (1,45%). (51)

Από την άλλη, η ίδια η επιληπτική νόσος αλλήλα και η αντιεπιληπτική αγωγή μπορούν να προδιαθέσουν στην εμφάνιση ΣΑΑΥ ή να επιδεινώσουν το ήδη υπάρχον. Πιο συγκεκριμένα, οι επιληπτικές εκφορτίσεις (και κυρίως όσες προέρχονται από το μετωπιαίο και κροταφικό λοβό) είναι δυνατό να διαταράσσουν το νευρομυϊκό έλεγχο της αναπνοής, καθώς – όπως έχει αποδειχθεί σε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε πειραματόζωα – ηλεκτρική διέγερση των παραπάνω δομών προκαλεί άπνοιες (αποφρακτικού ή κεντρικού τύπου) μέσω αντανακλαστικών ανασταλτικών ώσεων που αποστέλλονται στα αναπνευστικά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους. (52,53) Ως προς τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, αυτά μπορούν να προδιαθέσουν στην εμφάνιση ΣΑΑΥ μέσω πολυπληθών μηχανισμών, όπως η αύξηση του βάρους σώματος (βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη)

Σχήμα 1. Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ επιληψίας και συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών ύπνου (ΣΑΑΥ)



ή η καταστολή της κεντρικής αναπνευστικής ώσης και μείωση του τόνου των μυών που υποστηρίζουν τους ανώτερους αεραγωγούς (βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά). (54-56) (Σχ. 1) Αυτό σημαίνει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις θα ήταν ίσως χρήσιμο οι θεράποντες ιατροί να λαμβάνουν υπόψη την επίδραση ενός αντιεπιληπτικού φαρμάκου στις αναπνευστικές παραμέτρους του ύπνου, προτού επιλέξουν την αντιεπιληπτική αγωγή ενός παιδιού. Το μειονέκτημα, πάντως, των περισσότερων ερευνών είναι ότι κατά κανόνα τα παιδιά με επιληψία βρίσκονται υπό αντιεπιληπτική αγωγή με αποτέλεσμα να μη μπορεί να διακριθεί η αμιγής επίδραση της νόσου από εκείνη των φαρμάκων.

Το πιο εντυπωσιακό, όμως, εύρημα είναι ότι σε μια σειρά κλινικών μελετών, στις οποίες το ΣΑΑΥ σε επιληπτικά παιδιά αντιμετωπίστηκε (είτε χειρουργικά είτε με τη χρήση συσκευών θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης-CPAP), παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου (έως και πλήρης εξαφάνιση των σπασμών) σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (σε ορισμένες έρευνες εγγίζει το 70%). (57-59) Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να ανοίξει νέους δρόμους στη θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληπτικής νόσου στην παιδική ηλικία, καθώς στην ηλικία αυτή το ΣΑΑΥ είναι συνήθως αναστρέψιμο (χειρουργική επέμβαση, τοπική θεραπευτική αγωγή).

8. Συμπεράσματα

Από όλα τα παραπάνω γίνεται προφανές ότι η σχέση μεταξύ ύπνου και επιληψίας είναι πολύπλοκη και αμφίδρομη και υπάρχουν ακόμη πολλά σημεία που πρέπει να διασαφηνιστούν. Η διασαφήνισή τους θα μπορούσε να ερμηνεύσει τους παθογενετικούς μηχανισμούς πολλών διαταραχών που συνυπάρχουν με την επιληψία. Η ποιότητα του ύπνου στα παιδιά με επιληψία φαίνεται να είναι διαταραγμένη σε σύγκριση με τα μη επιληπτικά παιδιά και αυτό είναι πιθανό να έχει αρνητικές συνέπειες στον έλεγχο των κρίσεων. Αυτό σημαίνει ότι η αξιολόγηση του ύπνου πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της παρακολούθησης ενός παιδιού με επιληψία. Σε υποψία διαταραχών του ύπνου, ιδιαιτέρως σε παιδιά με ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων, είναι χρήσιμο να συστήνεται η παραπομπή του παιδιού σε ειδική μονάδα μελέτης του ύπνου. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση διαταραχών του ύπνου. Δεδομένου ότι ορισμένες διαταραχές ύπνου είναι συχνά αναστρέψιμες (π.χ. ΣΑΑΥ), η αντιμετώπισή τους θα μπορούσε να ανοίξει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες στη μακροχρόνια αντιμετώπιση της επιληπτικής νόσου στην παιδική ηλικία.

Βιβλιογραφία

1. Matos G, Andersen ML, Valle AC, Tufik S. The relationship between sleep and epilepsy: Evidence

from clinical trials and animal models. *J Neurol Sci* 2010, 295:1-7

2. Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001, 18:106-27
3. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013, 26:394-404
4. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006, Sep 67:1018-22
5. Malow BA, Passaro E, Milling C, Minecan DN, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2002, 59:1371-4
6. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: A clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001, 10:374-8
7. Herman ST, Walczac TS. Effects of sleep on seizures. In: CW Bazil, BA Malow, MR Sammaritano, editors. *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 165-80
8. Horita H. Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001, 55:171-2
9. Eeg-Olofsson O. Rolandic epilepsy. In: CW Bazil, BA Malow, MR Sammaritano, editors. *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 257-63
10. Aneja S, Gupta M. Sleep and Childhood epilepsy. *Ind J Ped* 2005, 72: 687-90
11. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998, 39:150-7
12. Hofstra WA, Grootemarsink BE, Dieker R, van der Palen J, de Weerd AW. Temporal distribution of clinical seizures over the 24-h day: a retrospective observational study in a tertiary epilepsy clinic. *Epilepsia* 2009, 50:2019-26
13. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002, 25:899-904
14. Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Combined influence of cyclic arousability and EEG synchrony on generalized interictal discharges within the sleep cycle. *Epilepsy Res* 2001, 44:7-18
15. Malow BA, Aldrich MS. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med* 2000, 1:57-60
16. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol* 2011, 24: 171-6
17. Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Licchetta L, Provini F, Plazzi G, et al. Increased frequency of arousal parasomnias in families with nocturnal frontal lobe epilepsy: a common mechanism? *Epilepsia* 2010, 51:1852-60

18. Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci* 2005, 26:225-32
19. Derry C. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy vs Parasomnias. *Curr Treat Options Neurol* 2012, 14:451-63
20. Manni R, Terzaghi M, Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia* 2008, 49:1581-5
21. Parisi P, Bruni O, Pia Villa M, Verrotti A, Miano S, Luchetti A, et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Dev Med Child Neurol* 2010, 52:805-10
22. Chan B, Cheong EY, Grace Ng SF, Chan YC, Lee QU, Chan KY. Evaluation of sleep disturbances in children with epilepsy: A questionnaire-based case-control study. *Epilepsy and Behavior* 2011, 21: 437-40
23. Maganti R, Hausman N, Koehn M, Sandok E, Glurich I, Mukesh BN. Excessive daytime sleepiness and sleep complaints among children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006, 8:272-7
24. Samaitienė R, Norkūnienė J, Tumienė B, Grikinienė J. Sleep and behavioral problems in rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013, 48:115-22
25. Tang SS, Clarke T, Owens J, Pal DK. Sleep behavior disturbances in rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2010, 26: 239-43
26. Ong LC, Yang WW, Wong SW, alSiddiq F, Khu YS. Sleep habits and disturbances in Malaysian children with epilepsy. *J Ped Child Health* 2009, 46: 80-4
27. Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, Morton LD, Leszczyszyn DJ, Simakajornboon N. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand* 2012, 125:3-6
28. Wirrell E, Blackman M, Barlow K, Mah J, Hamiwka L. Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47: 754-59
29. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and Daytime Behavior in Childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999, 40:1557-65
30. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001, 43:407-12
31. Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fine J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005, 46:104-9
32. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003, 4:651-8
33. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia* 2008, 49: 608-14
34. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev* 2009, 13: 309-11
35. Laporte N, Sebire G, Gillerot Y, Guerrini R, Ghariani S. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol* 2002, 27: 307-11
36. Larson AM, Ryther RCC, Jennesson M, Geffrey AL, Bruno PL, Anagnos CJ, et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. *Epilepsia* 2012, 53: 1162-9
37. Jain SV, Simakajornboon N, Glauser TA. Provider practices impact adequate diagnosis of sleep disorders in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013, 28:589-95
38. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997, 38:56-62
39. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003, 18:763-6
40. Baxter P. Epilepsy and sleep. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47:723
41. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, Zarowski M, Meloni M, Cecili M, et al. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2010, 121:665-71
42. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Palmini A, Nunes ML. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia* 2012, 53: 1519-25
43. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine, 2007, p. 47-8
44. SJ Chang, KY Chae. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr* 2010, 53:863-71
45. 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: 170-6
46. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004, 5: 708-15

47. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Glauser TA. Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013, 28:77-82
48. Liu DB, Zhou LF, Zhong JW, Wang J. Changes of sleep architecture in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004, 42:284-6
49. Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol* 2001, 112:984-91
50. Gu XQ, Haddad GG. Maturation of neuronal excitability in hippocampal neurons of mice chronically exposed to cyclic hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003, 284:1156-63
51. Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, Montesano M, Barberi S, Villa MP. Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009, 32:522-9
52. St-John WM, Rudkin AH, Homes GL, Leiter JC. Changes in respiratory-modulated neural activities, consistent with obstructive and central apnea, during fictive seizures in an in situ anaesthetized rat preparation. *Epilepsy Res* 2006, 70:218-28.
53. Terndrup TE, Darnall R, Knuth SL, Bartlett D Jr. Effects of experimental cortical seizures on respiratory motor nerve activities in piglets. *J Appl Physiol* 1999, 86:2052-8
54. Kanemura H, Sano F, Maeda Y, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure* 2012, 21:496-500
55. Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009, 160:81-6
56. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res* 2010, 90:171-7
57. Segal E, Vendrame M, Gregas M, Loddenkemper T, Kothare SV. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012, 46:359-62
58. Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, Hoban TF, Marzec ML, Martin C, et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. *Sleep Med* 2003, 4:509-15
59. Koh S, Ward SL, Lin M, Chen LS. Sleep apnea treatment improves seizure control in children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2000, 22:36-9