

Dětská spánková medicína – přehled problematiky

Soňa Nevšimalová

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN

Praha



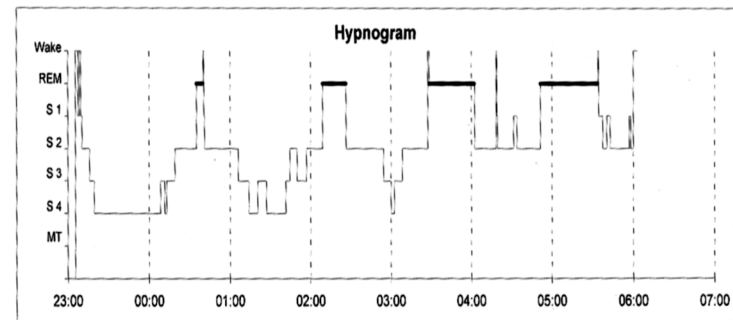
Úvod do problematiky - historie

Objev paradoxního (REM) spánku založen na pozorování očních pohybů: kojenci, později i dospělí zavedena metoda okulografie (EOG)



Aserinski a Kleitman 1953, 1955

Objev cyklického střídání 2 druhů spánku (REM a NREM) spojen s registrací EEG aktivity
REM spánek tvoří 20-25% objevuje se cca po 90 min, v průběhu noci pravidelné cykly, REM (rapid eye movement) spojen se snovou aktivitou



Dement a Kleitman 1957

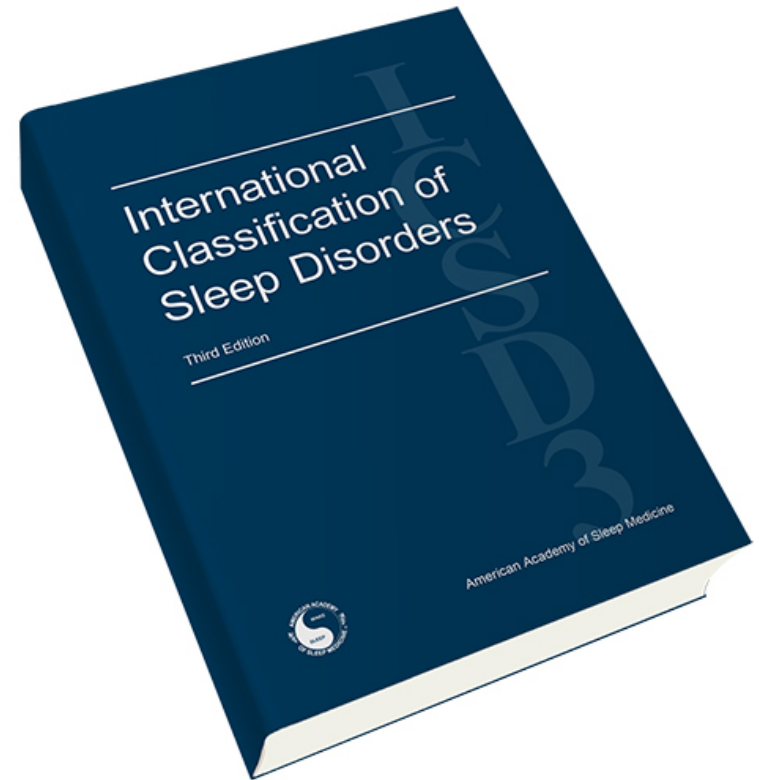
Rozvoj diagnostiky spánkových poruch a mezinárodní klasifikace

- **1979 (Roffwarg) – první diagnostický pokus**
4 základní skupiny onemocnění (insomnie, zvýšená denní spavost, poruchy rytmu spánku a bdění, parasomnie)
pozornost k dětským poruchám spánku minimální
- **1990, 1997 (ICSD 1)**
2 základní skupiny (dyssomnie, parasomnie)
nevyhovující, brán již zřetel na některé dětské poruchy
- **2005 (ICSD2)**
8 základních skupin
blízká současné klasifikaci

Mezinárodní klasifikace poruch spánku 2014 (ICSD3)

6 základních skupin onemocnění:

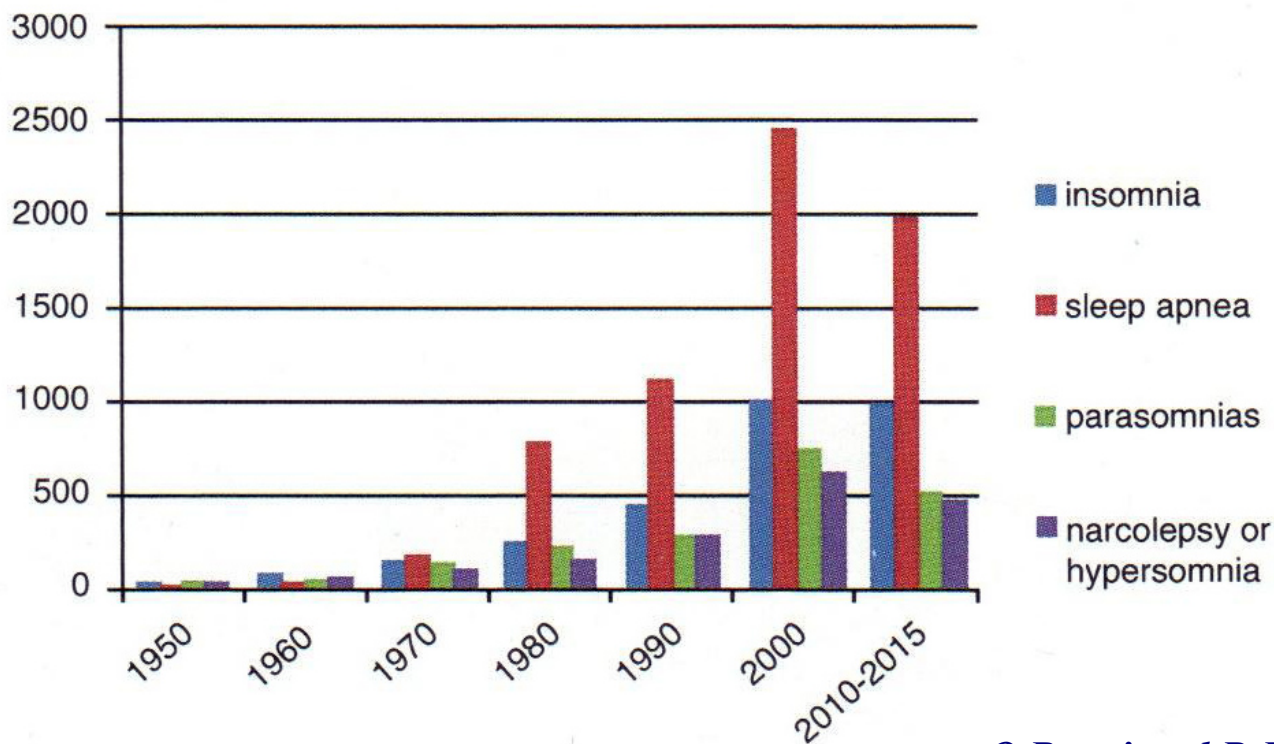
1. insomnie (nespavost)
2. poruchy dýchání ve spánku
3. hypersomnie centr. původu
4. poruchy cirkadiálního rytmu
5. parasomnie
6. abnormální pohyby ve spánku



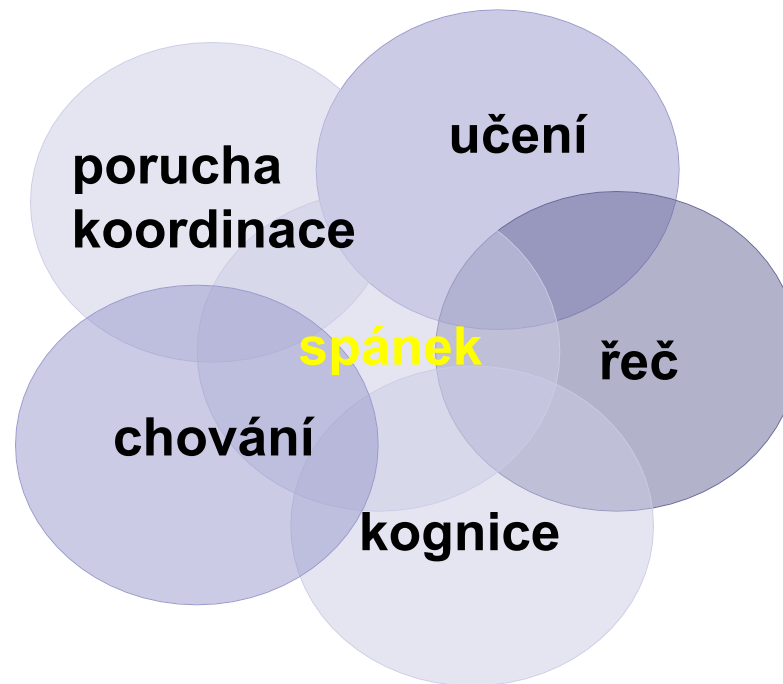
Základ pro klasifikaci poruch spánku i u dětí

Dětská spánková medicína a její rozvoj

Počet publikací (PubMed) u dětí a dospívajících (0-18 let) podle hlavních diagnostických skupin

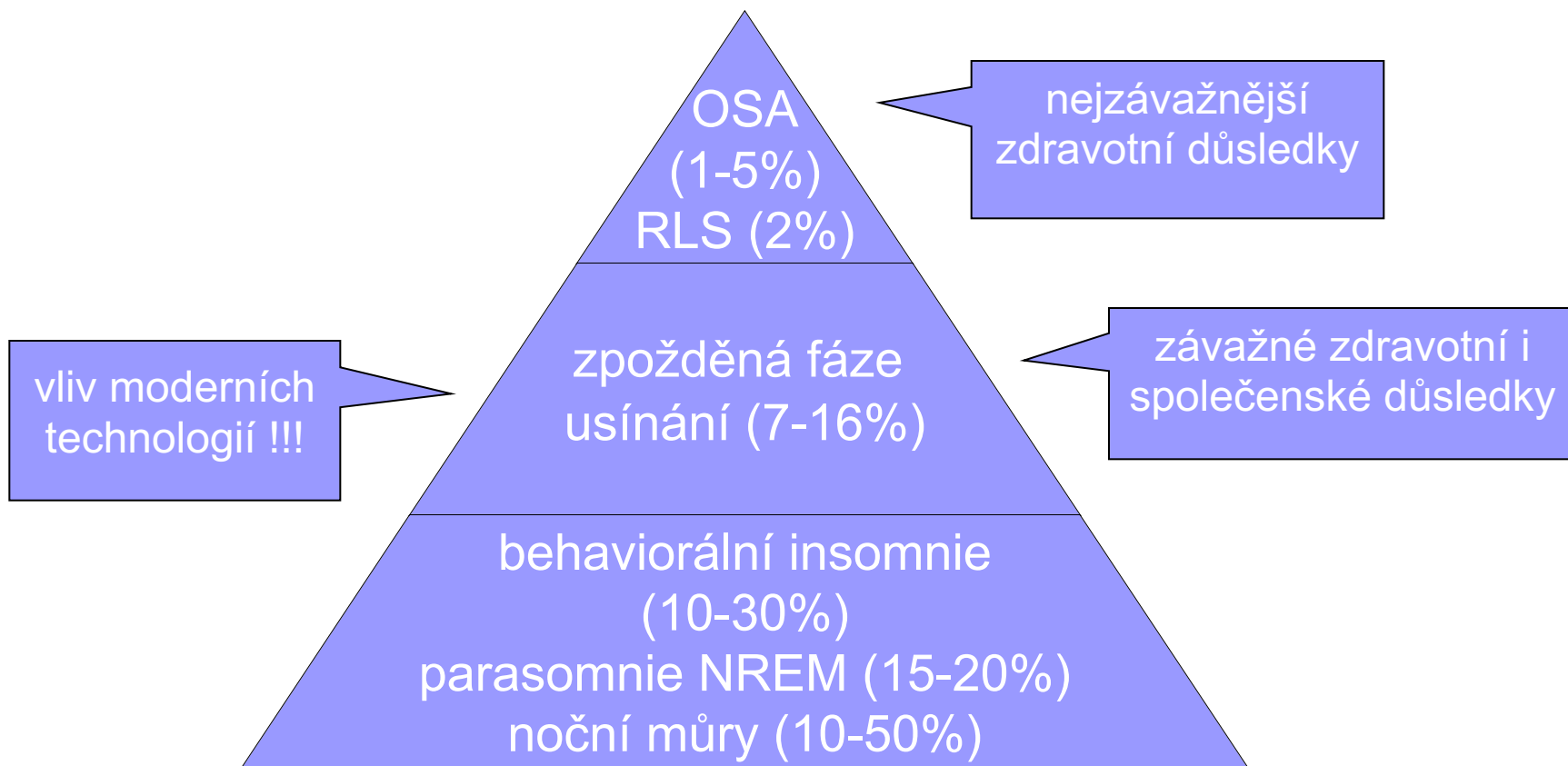


Vliv spánku na normální vývoj dítěte



*Developmental-Behavioral Pediatrics, 2014
(reflektuje změny publikované v DSM-5)*

Výskyt nejčastějších poruch spánku u dětí – epidemiologický přehled



Důsledky poruch spánku na tělesný i duševní vývoj dětí (1)

Nedostatečně dlouhý nebo nekvalitní spánek :

- ▶ horšení kognitivních funkcí (paměti, koncentrace, abstraktního myšlení a exekutivních funkcí) s následným zhoršením školního prospěchu
- ▶ poruchy chování (hyperaktivita, impulzivita) a změny nálady a emocí (podrážděnost, agresivita, úzkostnost, labilita nálady) až deprese
- ▶ poruchy imunity (deficit hlubokého delta spánku), častější nemocnost
- ▶ růstová retardace (v důsledku snížené sekrece růstového hormonu v hlubokých stádiích NREM spánku)
- ▶ obezita a metabolické změny

Důsledky poruch spánku na tělesný i duševní vývoj dětí (2)

Poruchy dýchání (neléčené)

spojeny s kognitivním postižením, poruchami chování (menší děti), zvýšenou denní spavostí (větší děti), poruchami růstu, nočním pomočováním, metabolickými poruchami a s rizikem pozdějšího rozvoje kardiovaskulárního onemocnění

Zvýšená denní spavost

často přehlížena nebo považována za lenost, nedostatek inteligence a motivace. Často spojena s horšením škol. prospěchu, povahovými změnami, depresí. Narkolepsie-kataplexie s nadváhou

Poruchy cirkadiálního rytmu (syndrom zpožděného usínání)

důsledkem obtížné probouzení, pozdní příchody do školy, únava a ospalost při vyučování, tendence k abúzu hypnotik, drogová závislost

Poruchy spánku u kojenců a batolat

1) Respirační poruchy vázané na spánek

- apnoické pauzy
- sy náhlého úmrtí kojenců (SIDS)

2) Exogenně navozené poruchy spánku

- převážně výchovného charakteru
- vzácně organicky podmíněné (alergie na kravské mléko)

3) Abnormální pohyby

- benigní novorozenecký myoklonus
- hypnagogické záškuby
- bruxismus, jactatio capitis

Poruchy dýchání u kojenců

Spánek – zásadní vliv na kontrolu respirace a srdeční akce

Nezralost kardiorespirační kontroly → porucha stability dýchání
→ **apnoické pauzy** nedonošených, či periodické dýchání,
naprostá převaha apnoí u kojenců má **centrální ráz** → vztah k
pozdějšímu kognitivnímu deficitu

R. Horne, 2017

SIDS – kombinace 3 faktorů (1) kritické období vývoje kontroly
homeostázy, (2) individuální predispozice – kouření matky,
nedonošenost, (3) zevní faktory – poloha ve spánku

Nově prokázán i deficit hypokretinu (orexinu) v hypotalamu
a mozkovém kmenu

N. Hunt et al. 2015

Abnormální pohyby u kojenců a batolat

Bruxismus (skřípání prořezávajícími se zoubky) – fyziologický jev, rovněž **hypnagogické záškuby** při usínání jsou normální.

Mimovolné rytmické pohyby, kterými se dítě „ukolébává ke spánku patří k velmi častým projevům

Benigní novorozenecký

myoklonus – možná záměna s epileptickými projevy → spánkové EEG (lépe video EEG monitorace) neprokáže nikdy žádné epileptické projevy

Poruchy spánku u předškolního a školního věku

1) Parasomnie

- vázané na NREM spánek: somnambulismus, pavor nocturnus, probuzení se zmateností
- vázané na REM spánek: noční můry
- bez specifické vazby: enuresis nocturna

2) Obstrukční SAS

- nejčastější porucha spánku vedoucí k poruchám chování během dne

3) Insomnie – exogenně výchovně navozené

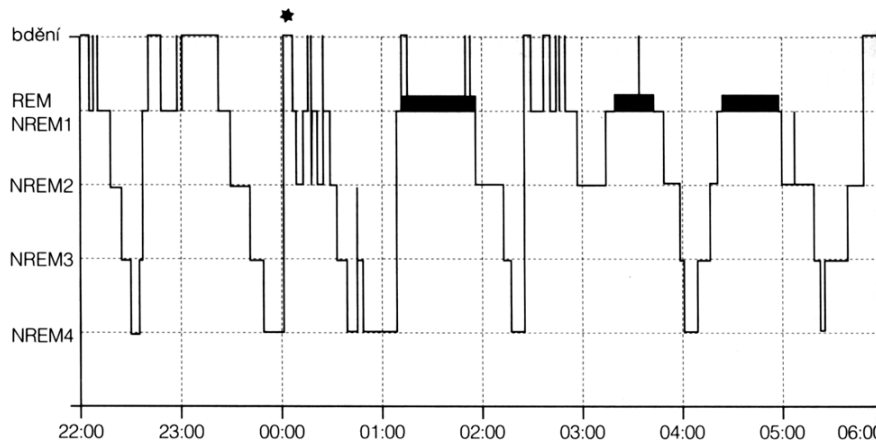
- z nedostatku režimu

Dif. dg NREM parasomnií a nočních hypermotorických epilepsií (NHE)

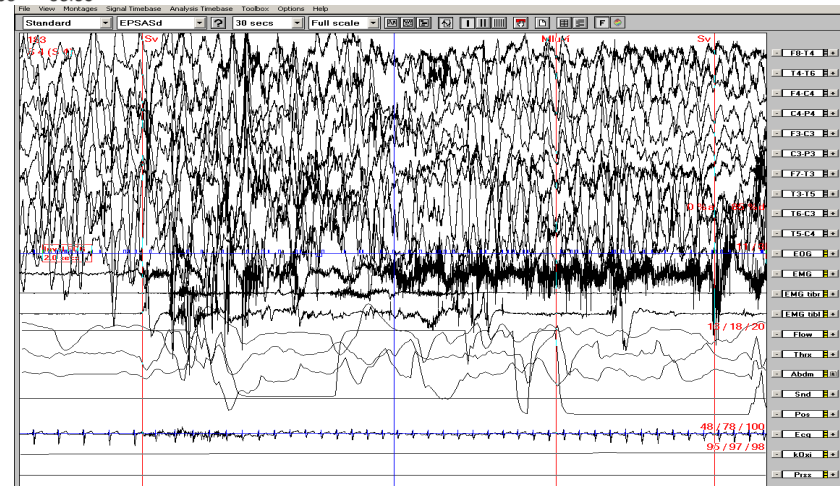
Klinické projevy	NREM parasomnie	NHE
Věk vzniku	předškolní a školní věk	kdykoliv
Počet nočních stavů	méně častý (do měsíce)	opakovaně i v jedné noci
Výskyt, stádium spánku	první 1/3 noci, delta sp.	kdykoliv, NREM 2 (65%)
Délka záchvatu	minuty (vzácně až 15)	< než 1 minuta
Probuzení z ataky	protrahované	rychlé
Semiologie	polymorfní	stereotypní
Longit. klinický průběh	↓ frekvence, vymizení	↑ frekvence či ↔

*Zucconi, Ferini-Strambi 2000,
Kotagal Sleep Med Rev 2009*

V-PSG rysy NREM parasomnií



Spouštěcí faktory
spánková deprivace,
febrilní stavy, stresové
situace, ↑ anxieta



Dětské parasomnie – naše zkušenosti

Parasomnie v dětství jsou považovány za relativně **benigní spánkovou poruchu**

Výskyt v dětské populaci

- pobuzení se zmateností 20%
- noční děsy 10%
- somnambulismus 15-20%

Příčiny: nezralost neuronálních okruhů, synapsí i receptorů

Cílem naší práce bylo nalézt možnou spojitost s dalšími neurologickými **vývojovými poruchami**, které by mohly potvrdit či vyloučit **vývojovou hypotézu poruchy maturace spánkových rytmů**

Soubor nemocných

Počet vyšetřených dětí: 72 (47 chlapců, 25 dívek),
průměrný věk 9.9 ± 5.0 roků

Počet vyšetření: 88 celonočních v-PSG +
22 celonočních v-EEG záznamů

Diagnózy:

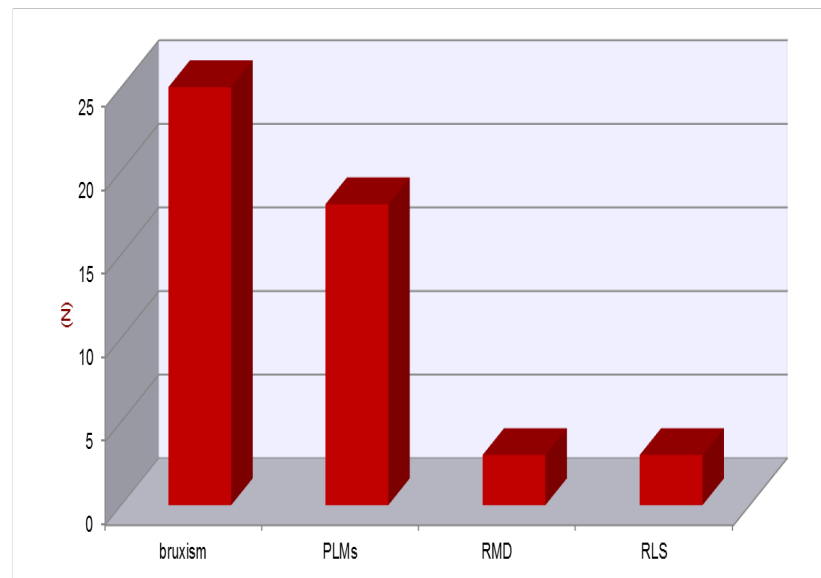
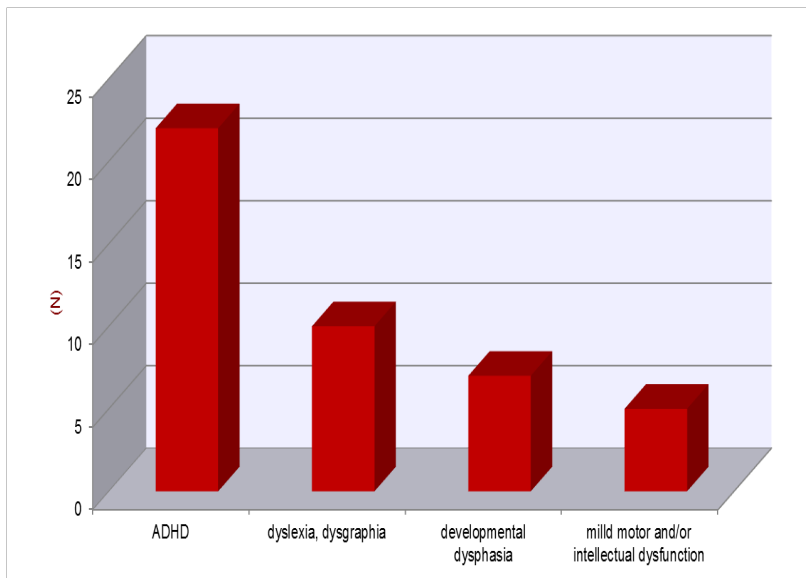
- somnambulismus – 24 pacientů
- probuzení se zmateností – 21 dětí
- noční děsy – u 8 nemocných
- groaning – diagnostikován u 7 pacientů
- enuréza – rovněž vyšetřeno 7 dětí
- NREM nespecifická probouzecí reakce – u 4 pacientů
- parasomnie s vazbou na REM spánek pouze 1 nemocný

Statistické vyhodnocení: t-test, chí-kvadrát

Výsledky – výskyt komorbidit

Komorbidita	Počet nemocných	% zastoupení
perinat. riziko	26	36
vývojová porucha	30	41.5
abnormální pohyby	37	51.4
ventilační porucha	29	40.3
REM parasomnie	6	8.3
epilepsie	3	4.2

Koincidence parasomnií s vývojovými poruchami a abnormálními pohyby



Pouze 16.8% pacientů bylo bez komorbidit, většina dětí – 60% vykazovala 2-4, výjimečně až 5 komorbidit současně. Epileptiformní rysy nalezeny u 10 pacientů, klinické záchvaty pouze u 2 z nich

Závěry naší studie

Parasomnie jsou považovány za klinické jednotky s vysokým podílem **dědičné predispozice**

Naše výsledky ukazují na výraznou etiopatogenetickou spoluúčast **perinatálních rizikových faktorů i vývojových poruch** při vzniku onemocnění

Dětské parasomnie lze tedy považovat za určitou **vývojovou poruchu vyzrávání mechanismů regulujících spánek a bdění**. Proto většina dětských parasomnií je považována za benigní, s tendencí k vymizení v průběhu dospívání – obdobně jako většina ostatních vývojových poruch

Nevsimalova et al. Europ J Paed Neurol 2013

Další možné důvody výskytu parasomnií

U části dospělých pacientů s parasomnií – narušená homeostatická rovnováha v regulaci bdělosti a spánku → zvýšený „přetlak“ spánkových mechanismů :

> než 50% nemocných má zvýšenou denní spavost



zkrácena je latence večerního usnutí i latence REM spánku, noční spánek prodloužen, < probouzecích reakcí v delta spánku



**porucha homeostázy s přetlakem spánkových mechanismů
→ přispívá k nedostatečné probouzecí reakci v delta spánku**

M.Carillo-Solano et al. 2016

Poruchy spánku v adolescenci

1) Narkolepsie

- imperativní spavost, kataplexie

2) Idiopatická hypersomnie

- s dlouhým či normálním nočním spánkem

3) Rekurentní (periodická) hypersomnie (Kleine-Levinův sy)

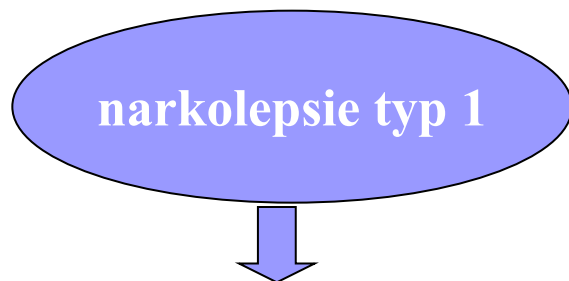
- plně vyjádřená forma
- neúplná manifestace

4) Poruchy cirkadiánní rytmicity

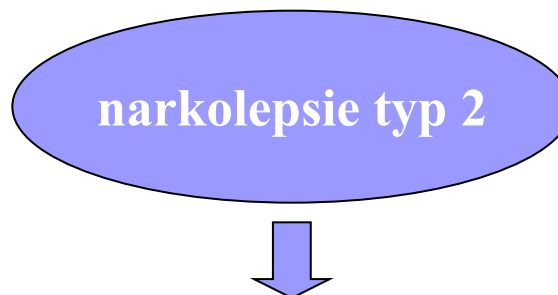
- sy zpožděné fáze – nejčastější varianta

Současná charakteristika narkolepsie

Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD 3, 2014)



narkolepsie **s kataplexií**
deficit hypokretinu v
mozkomíšním moku

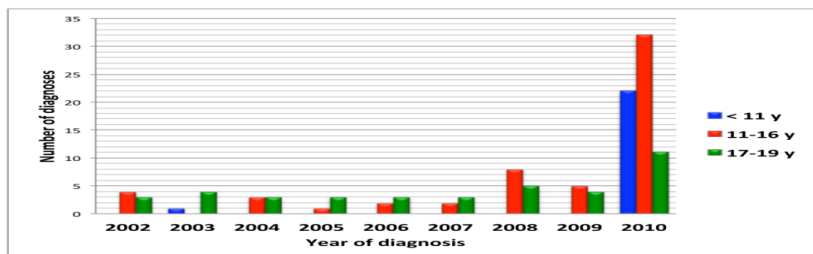


narkolepsie **bez kataplexie**
a bez deficitu hypokretinu v
mozkomíšním moku

Společné klinické projevy: nadměrná denní spavost
případně hypnagické halucinace, spánková obrna,
neklidný noční spánek (až porucha chování vázaná na
REM spánek), během dne stavy automatického chování

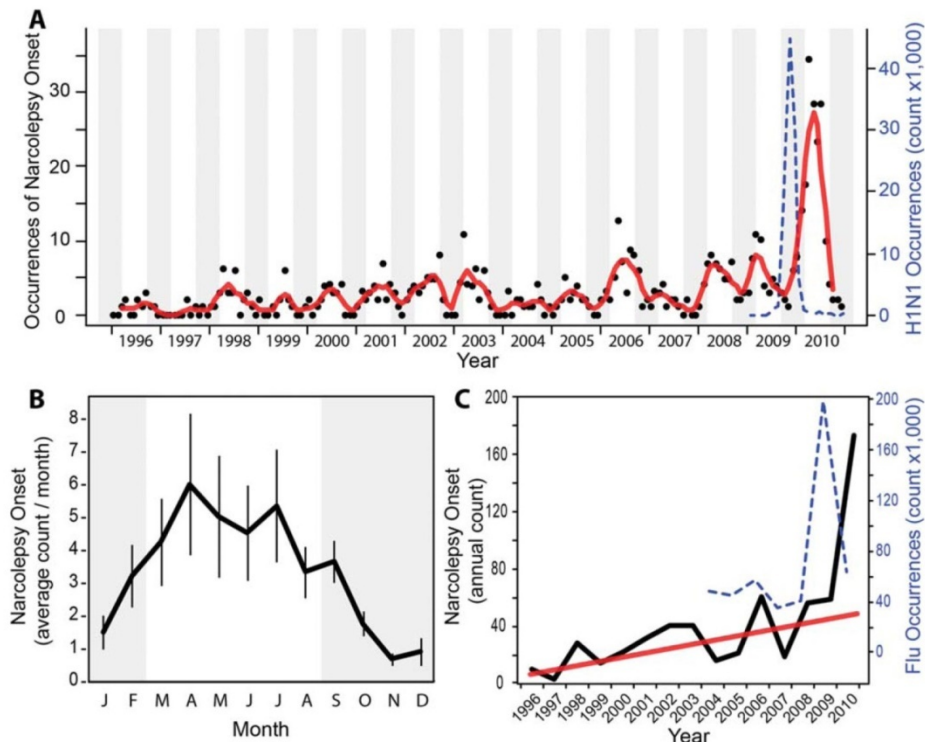
Zvýšení počtu případů dětské narkolepsie-kataplexie po očkování proti H1N1 chřipce

- ▶ 90 milionů občanů EU bylo od prosince 2009 do jara 2010 očkováno proti prasečí chřipce
- ▶ první případy vzniku narkolepsie u dětí a mladistvých se objevily v průběhu 2-10 týdnů po očkování:
Finsko (79 případů), Švédsko (38 případů), Francie (16 případů) i další země v závislosti na % plošného očkování populace.....
- ▶ možné příčiny: očkování **Pandemrix** vakcinou je schopno vyvolat u **predisponovaných jedinců (HLA+) imunitní reakci vedoucí ke vzniku onemocnění?**
- ▶ v posledních 3 letech publikováno cca 200 prací o způsobu vakcinace a možných komplikacích (**vznik i dalších autoimunitních onemocnění**)



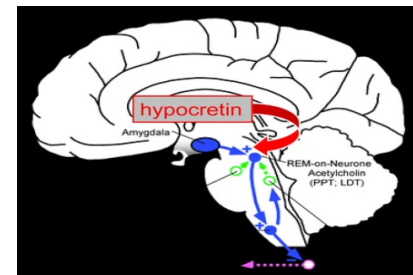
**Pacienti s touto formou narkolepsie
→ celoživotní odškodnění rentou v
některých státech EU**

Sezónní výskyt narkolepsie navazující na H1N1 pandemii i běžné infekce

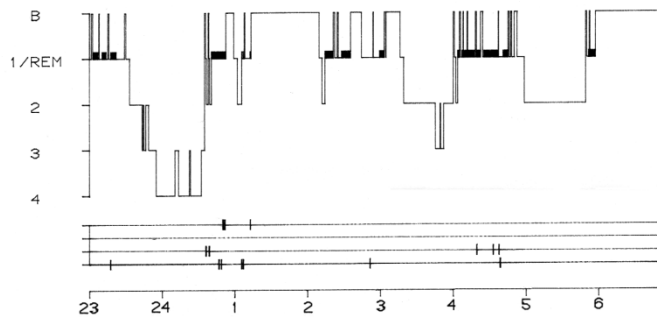


Současný názor na patogenezu narkolepsie-kataplexie:
 autoimunitní onemocnění →
 na genetické predispozici u
 HLA pozitivních jedinců
 dochází spouštěcími vlivy (virové,
 streptokokové infekce a další) k
 rozpadu hypokretinových neuronů
 v hypothalamu a ke vzniku
 onemocnění

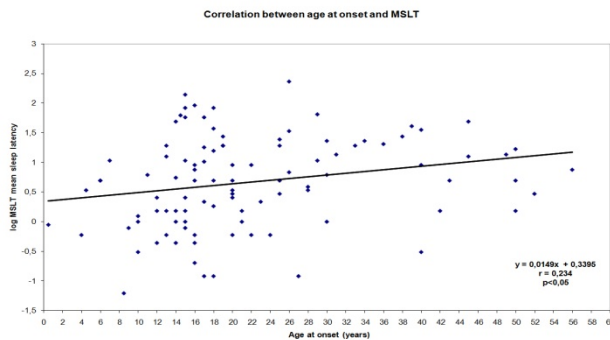
Han et al. Annals Neurol 2011, 70:411-417



Laboratorní diagnostika



Polysomnografické vyšetření (PSG): častý začátek REM spánkem (SOREM), přerušovaný spánek, velmi živé až bizarní sny



Test mnohočetné latence usnutí (MSLT): 5 testů, 2-h interval, prům. latence ≤ 8 min, $2 \geq$ SOREMs. Tíže nálezu závisí na věku

Nevsimalova et al. Sleep Medicine 2009, 10:967-72

HLA-DQB1*0602: narkolepsie typ 1 (NT1) pozitivní u > 85 % nemocných
narkolepsie typ 2 (NT2) pozitivní v $< 50\%$ případů

Hypokretin (Hcrt-1): NT1 ≤ 110 pg/ml, NT2 má hladiny zpravidla normální

Klinický obraz kataplexie v dětském věku

Svalová slabost (atonie, hypotonie)

→ celková – spojená až s pádem (podlomení v kolenou)

→ částečná (parciální) – **mimické svalstvo (jazyk)** → **typické pro děti**,
ramena, HK, lehké podklesnutí v kolenou → není spojeno s pádem

Stav vyvolán **emocí, vědomí zachováno**, slabost zpravidla **oboustranně
soulměrná**, trvání vteřiny – nejvýše 1-2 minuty

Specifické projevy kataplexie u dětí

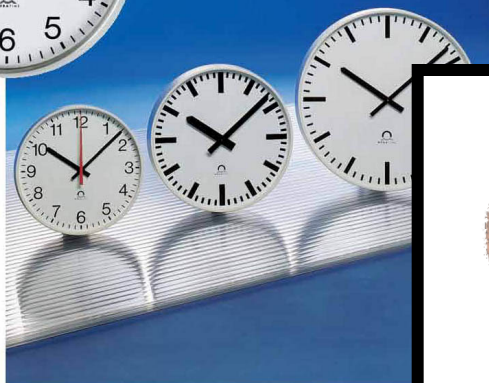


Vzácnější formy centrálních hypersomnií

- 1) Idiopatická hypersomnie** – zvýšená denní spavost spojená s atakami spánku (trvání 1 a > hodin), bez pocitu osvěžení, často spojena s prolongovaným nočním spánkem, obtížným probuzením (spánková opilost). Kataplexie 0, SOREM 0.
Častá genetická dispozice
- 2) Kleine-Levinův syndrom** (periodická, rekurentní hypersomnie → ataky spánku o trvání několika dnů až týdnů, které se zpravidla do 1 roku opakují a jsou spojeny s poruchami chování, příjmu potravy a kognitivními změnami
Zvláštní formou → hypersomnie vázaná na menstruaci

Cirkadiánní rytmus a jeho poruchy

... určován časově vázanými podněty



... korigován homeostatickými vlivy

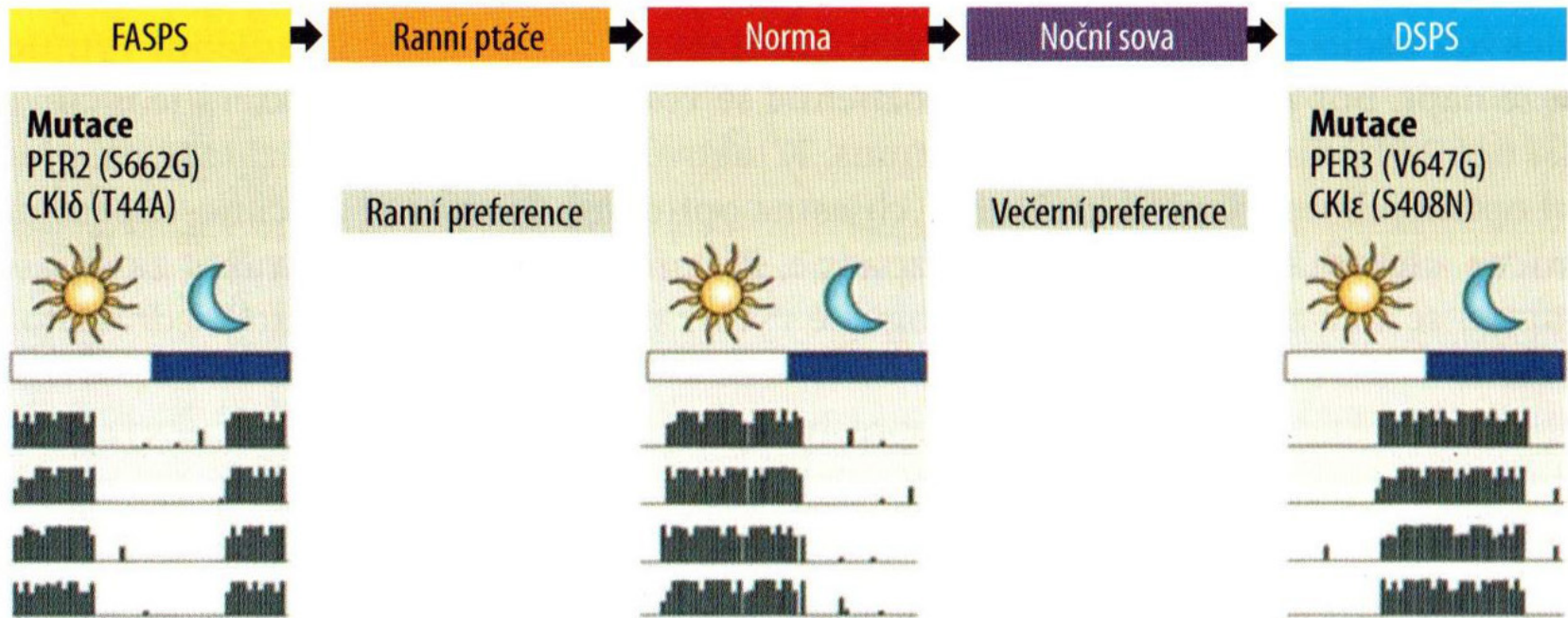
Die innere Uhr

...spouštěn vnitřními biologickými hodinami



... nejdůležitějšími faktory melatonin a světelné podněty

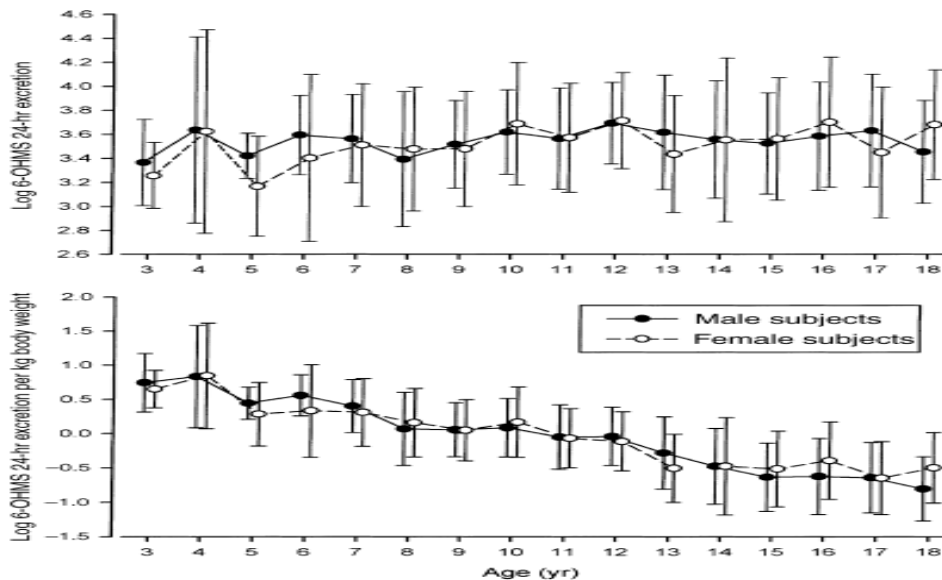
Nejčastější poruchy cirkadiánního rytmu



PER – gen „Period“; CK – kasein kináza (casein kinase); DSPS – syndrom opožděné spánkové fáze (delayed sleep phase syndrome); FASPS – familiální syndrom předsunuté fáze spánku (familial advanced sleep-phase syndrome)

Jak je tomu u dětí a dospívajících?

Začátek sekrece melatoninu ve 3. měsíci s postupným nárůstem koncentrace – důležitost kojení
maximum sekrece mezi 1.-3. rokem
s následným snižováním v průběhu dospívání



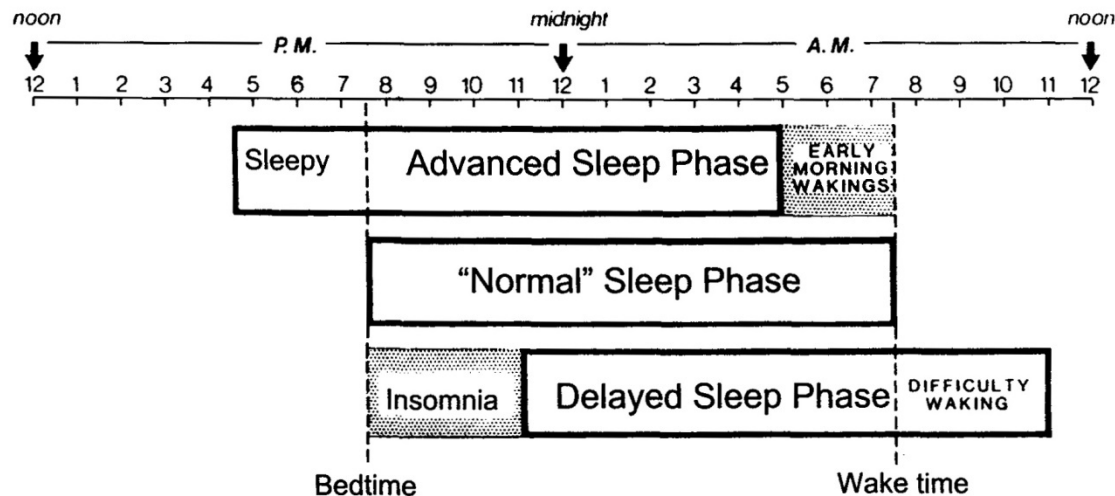
v dospělosti stabilizace
ve stáří postupný pokles vylučování
(souvislost s explozí mitóz a nádorovým bujením)

Griefahn et al. 2003, Sawidis et al. 2012

Fyziologické změny cirkadiánního rytmu v dětství a dospívání

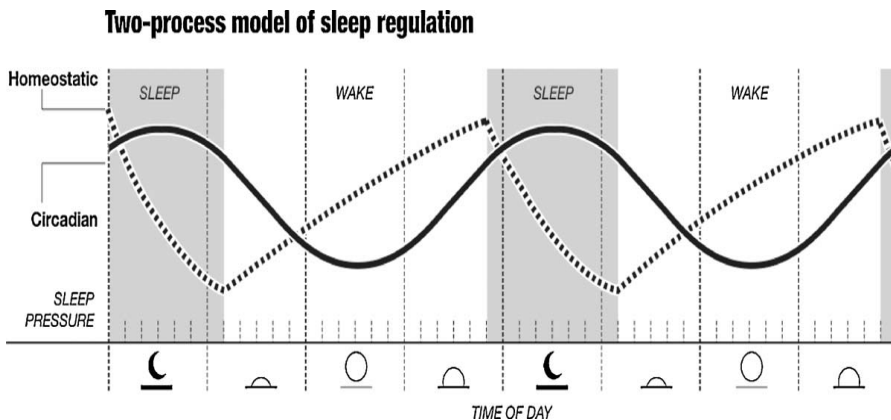


- předškolní věk → tendence k „phase advanced“
- časný školní věk → normalizace spánkové fáze
- pubertální věk a dospívání → tendence k „phase delayed“

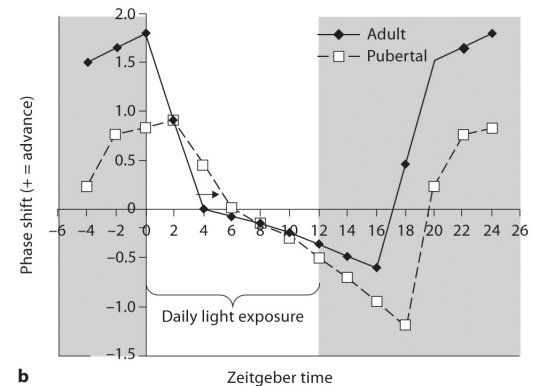
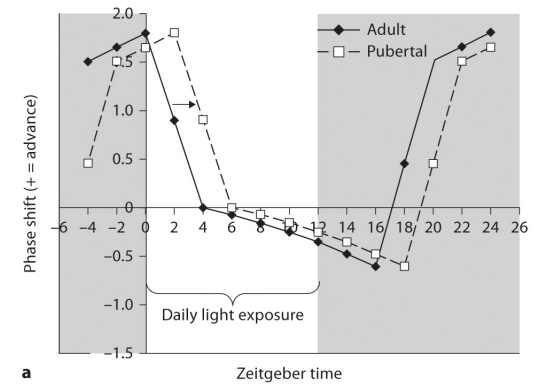


Fyziologická tendence ke zpožděné fázi spánku v pubertě

- zvýšená senzitivita na večerní světlo
- snížená senzitivita na ranní světlo
- posun homeostatických parametrů



Ascherman, Borbély 2003



Hagenauer et al. 2009

Zpožděná fáze spánku - kombinace vnitřních a zevních faktorů

■ Vnitřní faktory:

fyziologický posun fáze spánku

genetické vlivy (polymorfismus *Per3* genu)

rozdíly v pohlaví (dívky – časnější nástup, chlapci výraznější změny)

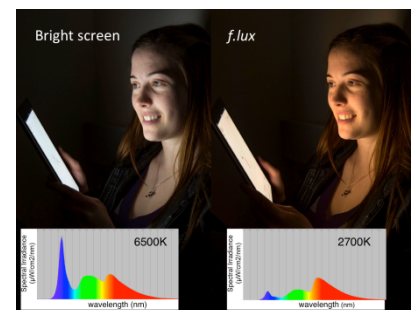
■ Zevní faktory:

mediální technologie (počítače, tablety, telefony)

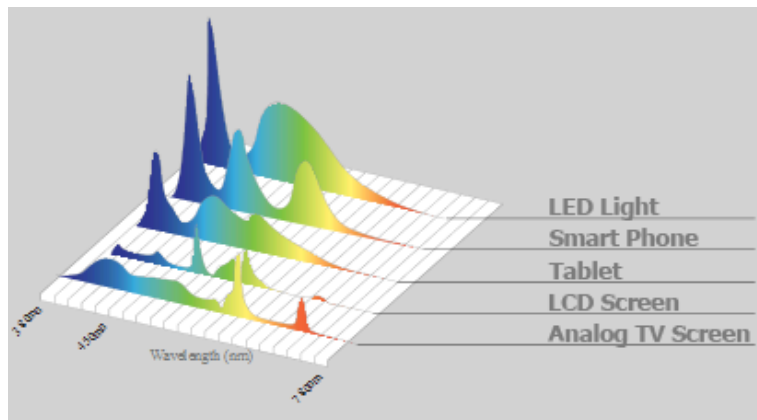
rozhodující vliv má (1) délka aplikace, (2) aktivace

probouzecích mechanismů, (3) světelný signál

společenské aktivity, učení



Co je příčinou expanze „sleep delay“ (zpoždění fáze spánku alespoň o 2 hodiny) u mladistvých?



Nadužívání mediální technologie ke komunikaci

Bartel and Gradisar, Springer 2017

Současná prevalence u mladistvých 7-16 %

ICSD-3, 2014, Auger 2018

Patofyziologické podklady:

- (1) vývojové změny fáze spánku a bdění v pubertě
- (2) délka vnitřní cirkadiánní periody a další genetické podklady
- (3) změna odpovědi na světelný signál a jeho časovou expozici
- (4) behaviorální změny a komorbidity psychiatrických poruch

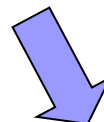
Auger, Wolters-Kluwer 2018

Soubor sledovaných adolescentů (2015-18)

12 pacientů (7 chlapců, 5 dívek)
prům. věk $16,7 \pm 3$ r. (12-23 r.)



pouze 2 z 12 nemocných
spolupracují → zlepšení
(psychoterapie, melatonin,
antidepresiva,)



u 10 nemocných špatná či
nulová spolupráce, převládá
porucha spánkového režimu a
nechuť měnit svůj stereotyp

Časté komorbidity:

psychiatrické (depresivní a úzkostná porucha 6/12, ADHD 4/12)
vývojové poruchy učení 3/12
koincidence s dalšími poruchami spánku 2/12

Kazuistika

21 r, muž:

Od **16 let**, sledován na **psychiatrii**

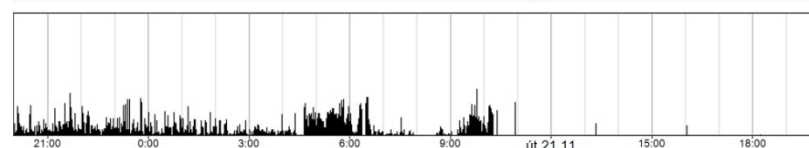
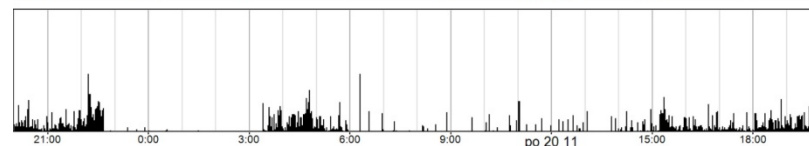
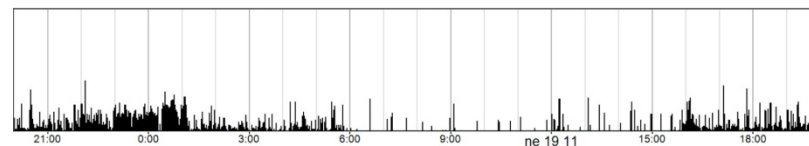
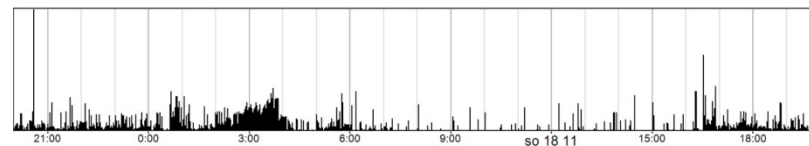
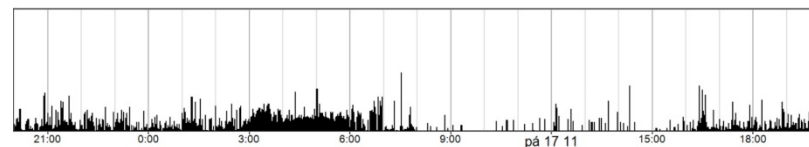
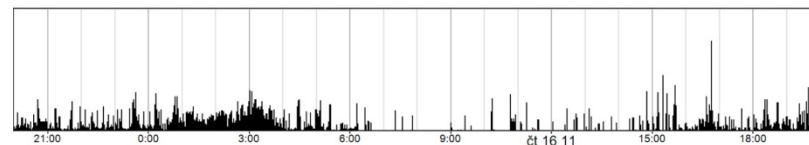
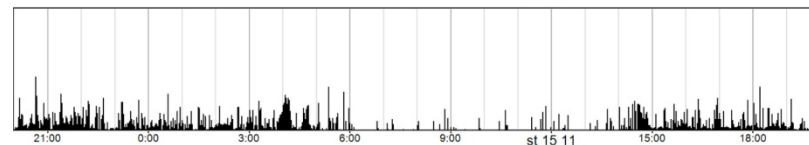
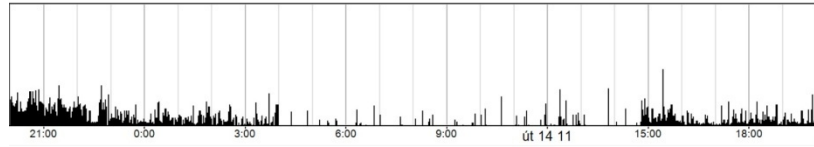
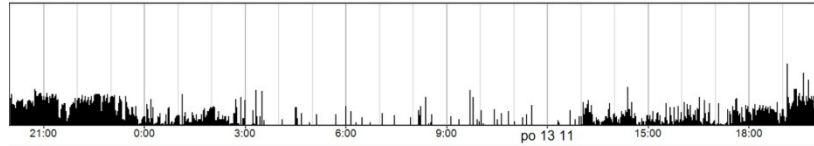
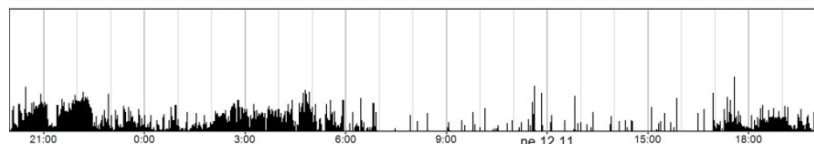
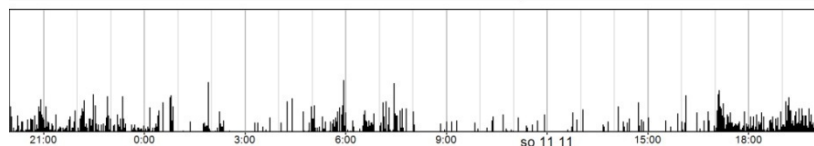
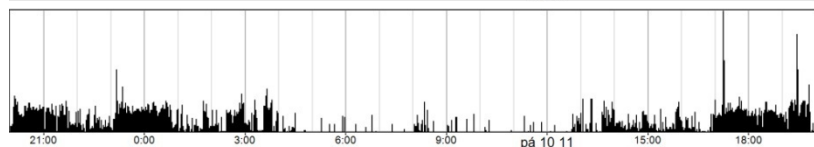
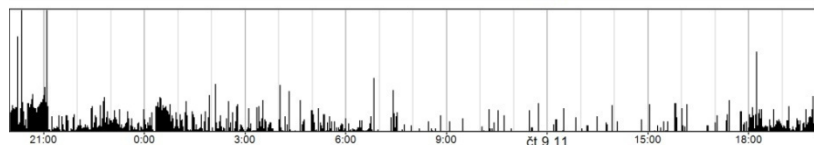
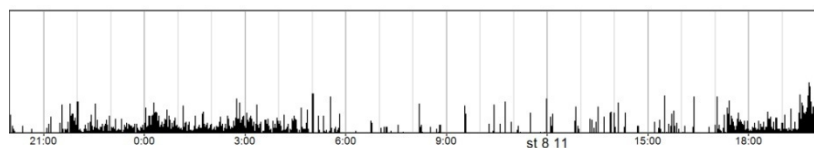
(ve škole šikana, následně depresivní stavy – antidepressiva užíval pouze přechodně)

Ve stejné době se objevily **projevy zpožděné fáze spánku a bdění**. Pro tyto poruchy nejprve opakoval třídu, později studium na gymnáziu přerušil, školy opakovaně měnil, studium nedokončil. Poslední 2 roky doma, současně navštěvuje soukromou školu s individuálním programem.

Spánkový režim: usíná mezi 6.-7. hodinou ranní (převážnou část noci používá počítač), probouzí se mezi 16.-17. hodinou.

Léčba: melatonin (Circadin 2 mg) kolem 20.h byl účinný, pacient ho však bral jen zcela nepravidelně a později léčbu vysadil. Doporučenou léčbu intenzivním ranním osvitom vůbec nezkusil a na další ambulantní kontroly se nedostavil.

Aktigrafický 14-ti denní záznam



Co je tzv. motivačně podmíněná porucha zpožděné fáze spánku a bdění ?

Podskupina poruchy, postihující zejména adolescenty a mladé dospělé, kteří nejsou ochotni změnit své návyky a odmítají léčbu

Důvody:

specifické osobnostní rysy → uzavřenost, emoční plochost, ztráta objektivity, převažující abstraktní myšlení, snížení kognitivní výkonnosti a *přítomnost psychopatologických rysů* → sklon k neurasthenii, depresím, hypochondrii, konverzní poruše, psychopatickým deviacím

Shirayama et al. Sleep Med 2003

Rizikovou skupinou jsou dětští pacienti s vývojovými poruchami učení, poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), autizmem a poruchami nálady

Doporučovaná terapie

Melatonin v pozdně odpoledních až večerních hodinách – 3-5 h před plánovaným usnutím (závisí na věku), dávka: 0.5-5 mg

Léčba intenzivním světlem – 8-10.000 v ranní době, délka osvitu 30-45 min



Jedinci s *poruchou motivace k úpravě* poruchy
často léčbu odmítají – nutná spolupráce s psychology,
psychiatry, sociálními pracovníky → rovněž velmi obtížná

Závěry

- U **kojenců** množství spánku za 24 h tvoří až 50%, důležitost zejména *hlubokých stádií NREM* → maturace CNS, (neuroplasticita, tvorba synapsí) → vliv na pozdější vývoj neurokognitivních funkcí, vylučování růstového hormonu → somatický vývoj. *REM spánek???*
- U **starších dětí** se délka spánku postupně snižuje, u školních dětí a dospívajících by měla mít optimálně délku alespoň 8-10 h (v průběhu dospívání fáze „fyziologické hypersomnie“)
- Poruchy spánku** → změna struktura fyziologického spánku → kognitivní dysfunkce, poruchy chování, emotivity, nálady (deprese), imunity, somatického vývoje, metabolických funkcí (obezita)
- Včasná diagnostika a adekvátní léčba poruch spánku, kterými trpí **20-30% dětské populace** nezbytnou součástí zdravotní péče