

Marek KACIŃSKI¹
 Anna ZAJĄC¹
 Bogusława BUDZISZEWSKA²
 Monika LEŚKIEWICZ²
 Agnieszka BIEDRON¹

Kortyzol i DHEA we krwi w napadowych zaburzeniach snu u dzieci monitorowanych polisomnograficznie

¹Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków
 Kierownik Katedry:
 Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Kaciński

²Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie
 Kierownik Zakładu:
 Prof. dr hab. Władysław Lasoń

Dodatkowe słowa kluczowe:

polisomnografia
 dzieci
 parasomnie
 padaczka
 zaburzenia snu

Additional key words:

polysomnography
 children
 parasomnias
 epilepsy
 sleep disorders

Podziękowania:

Ta praca statutowa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego została dofinansowana ze środków MNiSW (K/ZDS/001489).

Grant No K/ZDS/001489.

Autorzy pracy dziękują Pani Janinie Kulesa za profesjonalne wykonanie wszystkich rejestracji polisomnograficznych.
 Authors thank Mrs Janina Kulesa for professional all polysomnographic registration.

Wprowadzenie: Napadowe zaburzenia snu u to dzieci poważny problem, zarówno w zakresie szkodliwości samych objawów jak i oddziaływania na składowe życia dziennego. Poszukuje się markerów zaburzeń snu, które umożliwiłyby uproszczenie procedury polisomnograficznej. Celem tej pracy było określenie, czy zmiany stężeń kortyzolu i DHEA można by uznać za markery zaburzeń snu u dzieci. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 13 dzieci z parasomniami, 26 z padaczką i 9 z zarejestrowanymi we śnie klinicznymi napadami padaczkowymi. U wszystkich dzieci wykonano badanie polisomnograficzne. Krew do badań pobierano u nich dwukrotnie, przed zaśnięciem i w 2,5 godziny od zaśnięcia (albo do pół godziny od wystąpienia napadowego zaburzenia). Stężenia kortyzolu i DHEA oznaczano za pomocą gotowych zestawów. **Wyniki:** Nie wykazano istotnych różnic i zmian stężeń tych dwóch steroidów, zarówno przed i w trakcie snu, jak i pomiędzy grupami dzieci z parasomniami i padaczką. **Wniosek:** Wartość stężenia kortyzolu i DHEA w surowicy krwi nie mogą być uznawane za markery napadowych zaburzeń snu u dzieci.

Wstęp

Sen jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, a u dzieci odgrywa również istotną rolę w kształtowaniu ich funkcji poznawczych i zachowania [4]. Okresy snu i czuwania są regulowane przez dwa ściśle ze sobą związane systemy. Pierwszy z nich (zewnętrzny) odpowiada za długość i głębokość snu, a drugi (wewnętrzny, okołodobowy, cirkardialny) za organizację i przebieg dobowego cyklu snu i czuwania. Długość i czas snu jest regulowana poprzez włączanie lub wyłączanie produkcji melatoniny przez szyszynkę, w odpowiedzi na sygnały świetlne z siatkówki wysyłane do jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza, które stanowi "czasomierz" układu okołodobowego [14,17,24].

Zaburzenia snu występują w każdym przedziale wiekowym i są częste u dzieci. Szacuje się, że u około 25% dzieci wystę-

Paroxysmal sleep disorders have negative influence on children's everyday life and cause severe medical problem. Markers of sleep disorders, which would simplify polysomnographic procedure, are being looked for. **Aim of the study:** Determination whether changes of cortisol and DHEA concentration may be used as markers of sleep disorders in children. **Material and methods:** 13 children with parasomnias, 26 with epilepsy and 9 children with registered epileptic attacks during sleep were included into the study. Polysomnography was performed in every child. Blood samples were taken twice, before falling asleep and 2,5 hour after (or within half an hour after onset of paroxysmal disorder). Cortisol and DHEA concentration were measured with prepared sets. **Results:** There were no differences found in concentration of these two steroids between children with parasomnias and epilepsy, neither before nor during sleep. **Conclusion:** Serum concentration levels of cortisol and DHEA should not be regarded as markers of paroxysmal sleep disorders in children.

pują zróżnicowane zaburzenia snu, od łagodnych problemów z zaśnięciem począwszy do poważniejszych pierwotnych zaburzeń snu. Zróżnicowane są także przyczyny zaburzeń snu i na ogół nie wiadomo, który z wielu zaangażowanych w regulację procesu snu czynników jest właśnie zmieniony i w której z faz snu (REM, NREM).

Parasomnie u dzieci mogą objawiać się późnym zasypianiem, nieprawidłową długością snu, nietypowymi zachowaniami w czasie snu (lunatykowanie, zgrzytanie zębami, mówienie przez sen, lęki nocne), sennością w ciągu dnia, ale także zaburzeniami oddychania (bezdechami). Oprócz zaburzeń snu bez życiowo istotnego znaczenia, niektóre parasomnie mogą prowadzić zatem do groźnych następstw, a stanem wymagającym szczególnego nadzoru we śnie jest bezdech [11]. Ważną grupą wśród napadowych zaburzeń snu są napady padaczkowe wystę-

Adres do korespondencji:

Prof. Marek Kaciński
 ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków
 Tel/fax: +48 12 6581870
 e-mail: neupedkr@cm-uj.krakow.pl

pujące we śnie, w czasie zasypiania albo przy budzeniu [1]. Zaburzenia snu u dzieci występują także w wielu chorobach neurologicznych, psychicznych i nerwowo-mięśniowych a także w chorobach układu krążenia, oddychania oraz pokarmowego [13]. Prawidłowa diagnoza, klasyfikacja i terapia zaburzeń snu opiera się na obserwacjach klinicznych oraz w miarę potrzeb również na wynikach badań EEG, wideoEEG czy polisomnograficznego (PSG) [25]. Patogeneza zaburzeń snu jest coraz lepiej poznawana m. in. dzięki postępowi technicznemu i cyfryzacji (PSG).

Sen regulowany jest także przez liczne endogenne substancje jak: przekazywacze mózgowo, hormony, neuropeptydy i cytokiny. Dotychczasowe próby znalezienia specyficznych i czułych biochemicznych wskaźników zaburzeń snu o różnej etiologii nie przyniosły satysfakcjonujących wyników. Obecnie zwraca się szczególną uwagę na podobieństwa zmian markerów neuroendokrynologicznych w zaburzeniach snu i depresji [23]. Jak wykazano, to właśnie dzieci z zaburzeniami snu są bardziej narażone na rozwój chorób depresyjnych [5,7,8]. Depresja i zaburzenia lękowe częściej występują też u osób wykazujących zaburzenia snu, jak np. w bioelektrycznym stanie padaczkowym występującym we śnie. Jednak nie tylko zmiany w zapisie EEG w czasie snu, ale także zwiększona aktywność osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza (HPA) występuje w depresji. U osób z zaburzeniami snu rejestrowano zwiększoną aktywność osi HPA, a szczególnie podniesiony poziom kortyzolu w godzinach wieczornych i nocnych. U osób z pierwotną bezsennością podwyższony poziom wolnego kortyzolu w moczu korelował z długością czasu czuwania w nocy [28]. Co więcej, wykazano że zwiększony poziom kortyzolu u osób z zaburzeniami snu wynika podobnie jak w przypadku depresji endogennej, z osłabienia mechanizmu sprzężenia zwrotnego [6]. Obecnie prowadzone badania wykazują, że zwiększona aktywność osi HPA, a szczególnie nadmierne pobudzenie wywołane podniesionym stężeniem kortykoliberyny (CRH), może być istotnym czynnikiem zaangażowanym w patogenezę zaburzeń snu.

Materiał i metody

Badaniami objęto 48 dzieci z zaburzeniami snu, w wieku 3-17 lat, które były hospitalizowane w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży UJ CM. Charakter objawów klinicznych nakazywał przeprowadzenie u nich pełnej diagnostyki PSG. Badania przeprowadzono w Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej Katedry za pomocą cyfrowego aparatu do PSG i wideoEEG firmy Grass. Pozwala on na rejestrację zapisu EEG i zachowania dziecka we śnie, jak również parametrów oddechowych i kardiologicznych snu oraz okoruchowej aktywności mięśniowej, a tym samym na obiektywizację rozpoznania zaburzeń snu i jego stadiów (REM, NREM). Na podstawie tego badania u 13 dzieci rozpoznano parasomnie, u 26 padaczkę, a u 9 kolejnych zarejestrowano w czasie badania kliniczne napady padaczkowe. Dzieci z padaczką nie były wcześniej przewlekłe leczone farmakologicznie, co mogłoby mieć wpływ na stężenie kortyzolu i DHEA we krwi.

Dzieciom, przed rejestracją zapisu EEG we śnie założono wenflon do żyły obwodowej. Było to istotnie niezbędne w związku z możliwością wystąpienia zaburzeń snu, które wymagałyby doraźnej farmakoterapii. Z

Tabela I
Stężenie kortyzolu w surowicy krwi dzieci z parasomniami (ng/ml).
Serum cortisol concentration in children with parasomnias (ng/ml).

Dziecko	Przed rejestracją snu	Po rejestracji snu
1	16,32	20,79
2	21,23	39,86
3	21,23	35,06
4	7,65	10,81
5	28,49	24,55
6	24,21	17,25
7	47,34	29,49
8	80,27	20,71
9	29,09	13,94
10	71,69	85,90
11	12,55	14,91
12	25,76	35,21
13	61,58	55,34
Średnia	34,42	31,06
SD	23,3	20,7
	6,5	5,73

tęgo wkłucia pobrano 2 próbki krwi do badań farmakologicznych (przed zaśnięciem i po 2,5 godzinach trwania snu), za zgodą rodziców dzieci. W wypadku wystąpienia zaburzenia napadowego lub wcześniejszego wybudzenia się dziecka, drugą próbkę pobrano do pół godziny po tym zdarzeniu.

Oznaczenia stężenia kortyzolu i DHEA wykonano w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Poziom kortyzolu w surowicy został oznaczony metodą radioimmunologiczną z zastosowaniem znakowanego trylem kortyzolu (firmy Radiochemical Centre, Amersham, Anglia) i specyficznego przeciwciała (firmy Chemicon, USA). Stężenie DHEA w surowicy oznaczano przy pomocy zestawów firmy Immuno Biological Laboratories (Hamburg, Niemcy).

Wyniki

Wyniki przedstawiono w tabelach I-VI. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy stężeniami kortyzolu i DHEA, zarówno przed rejestracją i po rejestracji snu. Nie było także istotnych różnic pomiędzy stężeniami tych steroidów w grupach dzieci z padaczką i parasomniami. Trzeba jednak zaznaczyć, że grupa dzieci z parasomniami była zaledwie 13 osobowa, a stężenie kortyzolu u tych dzieci wykazało tendencję spadkową.

Omówienie

Interakcja pomiędzy aktywnością osi HPA a parametrami snu jest złożona i dwukierunkowa [27]. Podanie kortyzolu lub ACTH redukuje bowiem fazę snu REM, natomiast CRH skracza fazę snu wolnofalowego u osób zdrowych [2,22]. Z jednej strony duża aktywność osi HPA może być przyczyną zaburzeń snu, z drugiej również parasomnie mogą działać jako czynniki stresowe i zaburzać związaną z cyklem dobowym aktywność tej osi. Chłopcy z problemami w czasie snu mieli zdecydowanie

Tabela II
Stężenie kortyzolu w surowicy krwi dzieci z padaczką bez napadu klinicznego (ng/ml).
Serum cortisol concentration in children with epilepsy without clinical seizures (ng/ml).

Dziecko	Przed rejestracją snu	Po rejestracji snu
1	40,83	30,53
2	42,56	35,43
3	23,71	94,69
4	45,77	65,38
5	21,67	60,17
6	100,43	151,62
7	15,60	20,94
8	65,84	16,95
9	74,57	76,14
10	20,79	63,59
11	23,27	12,80
12	24,47	33,51
13	10,38	57,49
14	32,62	16,22
15	107,81	46,98
16	18,43	18,43
17	78,42	42,97
18	85,90	103,36
19	44,50	39,34
20	12,19	38,23
21	33,10	9,30
22	23,06	13,02
23	30,49	27,51
24	12,81	9,61
25	6,11	4,66
26	41,16	38,23
Średnia	39,87	43,35
SD	28,5	34,2
	5,6	6,7

zmniejszoną aktywność osi HPA w porównaniu do dziewczynek, jednak w obu grupach stwierdzono podwyższoną jej aktywność w porównaniu do zdrowych dzieci [19]. W badaniu Izawy [10], wykazano iż już fizjologiczne wybudzenia nocne mogą hamować ranne wydzielanie kortyzolu. Być może z tej samej przyczyny może obniżyć się poziom kortyzolu u dzieci z parasomniami, jednak wymagałoby to dalszych badań i liczeńszych grup badanych.

Niektóre prace sugerują iż styl życia a zwłaszcza metody relaksacji, mogą wpływać na jakość snu oraz poziom poszczególnych hormonów i układów regulujących. U osób praktykujących jogę przez okres przynajmniej 3 lat, stwierdzano lepszą jakość snu oraz podwyższony poziom kortyzolu w surowicy krwi [26]. Oprócz bezpośredniego wpływu na parametry snu, podniesiony przez dłuższy czas poziom glukokortykoidów i zwiększenie funkcji receptorów dla glukokortykoidów (GR), prowadzą do zmian

Tabela III
Stężenie kortyzolu w surowicy krwi dzieci z klinicznym napadem padaczkowym (ng/ml).
Serum cortisol concentration in children with epilepsy and clinical seizures (ng/ml).

Dziecko	Przed rejestracją snu	Po rejestracji snu
1	15,98	12,28
2	51,49	52,21
3	47,22	107,63
4	51,49	52,21
5	78,28	21,08
6	44,52	18,17
7	4,76	6,24
8	17,19	33,51
9	14,49	39,99
Średnia	36,16	38,15
SD	24,1	30,9
	8,0	10,3

Tabela IV
Stężenie DHEA w surowicy krwi dzieci z parasomniami (ng/ml).
Serum DHEA concentration in children with parasomnias (ng/ml).

Dziecko	Przed rejestracją snu	Po rejestracji snu
1	19,56	21,88
2	0,71	0,71
3	5,62	5,15
4	0,87	0,34
5	9,21	9,00
6	2,93	3,19
7	3,31	2,95
8	4,96	3,45
9	6,53	4,75
10	1,22	1,21
11	6,53	7,04
12	9,91	8,97
13	5,60	5,11
Średnia	5,92	5,67
SD	5,0	5,6
	1,4	1,6

stężenia lub funkcji wielu czynników regulujących sen. Chodzi tu o neuroprzekaźniki mózgowie (głównie serotoninę, noradrenalinę i glutaminian), receptory dla neuroprzekaźników, cytokiny prozapalne, czynniki wzrostu, enzymy metaboliczne i białka regulujące plastyczność neuronalną.

Interesujące są wyniki aktualnie prowadzonych badań w modelach zwierzęcych, które wykazały że stres czy podawanie glukokortykoidów w okresie przed urodzeniowym wywołują trwałe zmiany nie tylko w aktywności osi HPA ale także w niektórych z regulowanych przez nie czynników, a zwłaszcza w białkach kodowanych przez geny zawierające sekwencję wrażliwą na glukokortykoidy (*glucocorticoid response element*, GRE). Co więcej, wykazano że

Tabela V
Stężenie DHEA w surowicy krwi dzieci z padaczką bez napadu klinicznego (ng/ml).
Serum DHEA concentration in children with epilepsy without clinical seizures (ng/ml).

Dziecko	Przed rejestracją snu	Po rejestracji snu
1	3,06	1,66
2	22,68	20,33
3	15,50	13,83
4	3,83	5,73
5	11,33	13,07
6	2,77	1,40
7	4,51	0,87
8	2,98	1,40
9	6,20	1,50
10	6,27	9,55
11	1,43	1,04
12	12,74	17,46
13	20,86	28,07
14	6,88	6,88
15	7,10	6,07
16	3,24	3,21
17	1,23	0,88
18	35,71	29,15
19	0,60	0,77
20	2,40	3,54
21	0,72	0,54
22	0,82	1,09
23	4,17	4,73
24	9,07	7,59
25	3,38	3,74
26	13,24	11,88
Średnia	7,80	7,54
SD	8,3	8,3
	1,6	1,6

dzieci matek które w okresie ciąży przeżyły epizod depresji lub silny stres, częściej wykazują zaburzenia snu w okresie niemowlęcym i w dzieciństwie. Sugeruje to, że zbyt silne działanie kortyzolu w okresie płodowym może być, podobnie jak w przypadku depresji, istotnym czynnikiem ryzyka zaburzeń snu [16]. Stres w okresie prenatalnym zmienia bowiem w sposób trwały (przeprogramowuje) ekspresję niektórych czynników regulowanych glukokortykoidami. Prowadzi to do zmian nie tylko w aktywności osi HPA, lecz także w ilości neuroprzekaźników mózgowych i enzymów metabolizujących glukozę. Zmiany aktywności osi HPA wywołane stresem przed urodzeniem przejawiają się w późniejszych okresach życia osłabieniem mechanizmu hamującego sprzężenia zwrotnego i w efekcie utrzymującym się przez dłuższy czas wyższym stężeniem glukokortykoidów po stresie i podniesionym poziomem tego steroidu w niektórych godzinach cyklu dobowego. Jest zatem wysoce prawdopodobne, że niektóre z występują-

Tabela VI
Stężenie DHEA w surowicy krwi dzieci z klinicznym napadem padaczkowym (ng/ml).
Serum DHEA concentration in children with epilepsy and clinical seizures (ng/ml).

Dziecko	Przed rejestracją snu	Po rejestracji snu
1	6,63	5,02
2	10,37	8,05
3	9,48	13,81
4	10,37	8,05
5	12,75	0,87
6	13,86	13,07
7	6,86	1,93
8	2,23	3,37
9	2,85	1,78
Średnia	8,38	6,22
SD	4,1	4,8
	1,4	1,6

cych u dzieci zaburzeń snu wynikają ze zwiększonej aktywności osi HPA, a wykazanie podniesionego stężenia kortyzolu we krwi mogłoby być nie tylko markerem tego zaburzenia lecz także teoretyczną podstawą wskazującą na celowość zastosowania w terapii antagonisty GR lub antagonisty CRH. W jednej do tej pory próbie klinicznej wykazano faktycznie korzystne działanie antagonisty GR w przewlekłej bezsenności [3].

Jednocześnie badania dotyczące roli osi HPA w patogenezie depresji wykazały, że lepszym markerem tej choroby jest stosunek dehydroepiandrosteronu (DHEA) do kortyzolu niż sam poziom kortyzolu. DHEA uważany jest za fizjologicznego antagonistę glukokortykoidów, gdyż steroidy te w przeciwny sposób wpływają na wiele funkcji organizmu, między innymi na układ immunologiczny, plastyczność synaptyczną i proces neurogenezy. DHEA w przeciwieństwie do kortyzolu i innych hormonów steroidowych, nie działa przez specyficzne receptory wewnątrzkomórkowe lecz w sposób allosteryczny reguluje funkcję receptorów błonowych dla szeregu neuroprzekaźników mózgowych. Działa antagonistycznie na receptor GABA-A oraz agonistycznie na receptory NMDA i sigma1. DHEA jest neurosteroidem syntezowanym w mózgu i występuje w dużym stężeniu w OUN.

Łączna ocena stężeń kortyzolu i DHEA wydawała się być uzasadniona z tego względu, że coraz więcej danych wskazuje iż procesy neurodegeneracyjne mogą być przyczyną niektórych zaburzeń snu. W przeciwieństwie do licznych danych wskazujących na neurodegeneracyjne efekty glukokortykoidów, DHEA hamuje nie tylko neurotoksyczne działanie aminokwasów pobudzających ale także uszkodzenia neuronów hipokampa wywołane kortykosteronem [12]. Tak więc obniżony stosunek DHEA do kortyzolu może być przyczyną nie tylko niektórych zaburzeń snu lecz także obniżenia plastyczności neuronalnej. Należy także podkreślić, że ani sam poziom DHEA ani też ilościowe proporcje pomiędzy stężeniem kortyzolu i DHEA nie były określane w na-

padowych zaburzeniach snu.

W wynikach wszystkich badań podkreślano, że zaburzenia snu prowadzące do jego fragmentaryzacji, zaburzenia ciągłości snu czy skrócenie faz snu, wpływają na zwiększenie pobudliwości dzieci i zaburzeń emocjonalnych. Obserwuje się wzrost zachowań agresywnych, zaburzeń koncentracji i pamięci oraz percepcji sensomotorycznej, depresji u nastolatków, czy nadużywania substancji uzależniających w wieku adolescencji [4, 14, 15, 20, 21, 29]. Skrócenie czasu trwania snu u dzieci może prowadzić ponadto do obniżenia ich funkcji poznawczych [9, 18].

Wniosek

Wartości stężeń kortyzolu i DHEA w surowicy krwi nie pozwalają na zróżnicowanie u dzieci napadowych zaburzeń snu o charakterze padaczki i parasomni.

Piśmiennictwo

1. **Bazil C.W.**: Nocturnal seizures and the effects of anticonvulsants on sleep. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2008, 8, 149.
2. **Born J., Späth-Schwalbe E., Schwakenhofer H.**: Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 68, 904.
3. **Buckley T., Duggal V., Schatzberg A.F.**: The acute and post-discontinuation effects of a glucocorticoid receptor (GR) antagonist probe on sleep and the HPA axis in chronic insomnia: a pilot study. *J. Clin. Sleep Med.* 2008, 15, 235.
4. **Dan B., Boyd S.**: A neurophysiological perspective on sleep and maturation. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006, 48, 773.
5. **Eser D., Schüle C., Baghai T.C. et al.**: Neuroactive

- steroids and affective disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006, 84, 656.
6. **Friess E., Schmid D., Modell S. et al.**: Dex/CRH-test response and sleep in depressed patients and healthy controls with and without vulnerability for affective disorders. *J. Psychiatr. Res.* 2008, 42, 1154.
 7. **Gregory A.M., O'Connor T.G.**: Sleep problems in childhood: a longitudinal study of developmental change and association with behavioral problems. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2002, 41, 964.
 8. **Gregory A.M., Rijdsdijk F.V., Lau J.Y. et al.**: The direction of longitudinal associations between sleep problems and depression symptoms: a study of twins aged 8 and 10 years. *Sleep* 2009, 32, 189.
 9. **Gruber R., Laviolette R., Deluca P. et al.**: Short sleep duration is associated with poor performance on IQ measures in healthy school-age children. *Sleep Med.* 2010, 11, 289.
 10. **Izawa S., Sugaya N., Yamamoto R. et al.**: The cortisol awakening response and autonomic nervous system activity during nocturnal and early morning periods. *Neur. Endocrinol. Lett.* 2010, 31, 685.
 11. **Kaciński M.**: Napadowe zaburzenia snu wieku rozwojowego. *Epileptologia* 2006, 14, 45.
 12. **Kimionides V.G., Spillantini M.G., Sofroniew M.V. et al.**: Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures. *Neuroscience* 1999, 89, 429.
 13. **Kohrman M.H., Carney P.R.**: Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood. *Pediatr. Neurol.* 2000, 23, 107.
 14. **Kotagal S., Pianosi P.**: Sleep disorders in children and adolescents. *BMJ* 2006, 332, 828.
 15. **Laberge L., Tremblay R.E., Vitar F. et al.**: Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 2000, 106, 67.
 16. **O'Connor T.G., Capriello P., Blackmore E.R. et al.**: ALSPAC Study Team. Prenatal mood disturbance predicts sleep problems in infancy and toddlerhood. *Early Hum. Dev.* 2007, 83, 451.
 17. **Owens J.A., Witmans M.**: Sleep problems. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 2004, 34, 154.

18. **Parisi P., Ferri R., Pagani J. et al.**: Ictal videopolysomnography and EEG spectral analysis in a child with severe Panayiotopoulos syndrome. *Epileptic Disord.* 2005, 7, 333.
19. **Pesonen A.K., Kajantie E., Heinonen K. et al.**: Sex-specific associations between sleep problems and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in children. *Psychoneuroendocrinology* 2011 Jul 8. [Epub ahead of print].
20. **Petit D., Touchette E., Tremblay R.E. et al.**: Dysomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics* 2007, 119, 1016.
21. **Reid G.J., Hong R.Y., Wade T.J.**: The relation between common sleep problems and emotional and behavioral problems among 2- and 3-year-olds in the context of known risk factors for psychopathology. *J. Sleep Res.* 2009, 18, 49.
22. **Rodenbeck A., Hajak G.**: Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev. Neurol. (Paris)* 2001, 157, 57.
23. **Roth T., Roehrs T., Pies R.**: Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Med. Rev.* 2007, 11, 71.
24. **Stores G.**: Aspects of parasomnias in childhood and adolescence. *Arch. Dis. Child.* 2009, 94, 63.
25. **Vendrame M., Kothare S.V.**: Epileptic and nonepileptic paroxysmal events out of sleep in children. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011, 28, 111.
26. **Vera F.A., Manzaneque J.M., Maldonado E.F. et al.**: Subjective Sleep Quality and hormonal modulation in icarterm yoga practitioners. *Biol. Psychol.* 2009, 81, 164.
27. **Vgontzas A.N., Chrousos G.P.**: Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002, 31, 15.
28. **Vgontzas A.N., Isgos C., Bixler E.O. et al.**: Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J. Psychosomat. Res.* 1998, 45, 21.
29. **Wong M.M., Brower K.J., Zucker R.A.**: Childhood sleep problems, early onset of substance use and behavioral problems in adolescence. *Sleep Med.* 2009, 10, 787.