

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Rūta

PRANINSKIENĖ

EPILEPSIJA SERGANČIŲ VAIKŲ  
MIEGO SUTRIKIMAI IR  
MELATONINO SEKRECIJOS BEI  
EKSKRECIJOS YPATUMAI

DAKTARO DISERTACIJA

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (06 B)

Vilnius, 2012

Disertacija rengta 2005–2011 metais Vaikų ligoninėje,  
Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale

Disertacija parengta ir ginama eksternu

Moksliniai konsultantai:

prof. dr. AUGUSTINA JANKAUSKIENĖ (Vilniaus universitetas,  
biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

dr. AURELIJA JUČAITĖ (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,  
medicina – 06 B; Karolinska Institutet, pediatrijos neuromokslai)

# TURINYS

|  |    |
|--|----|
| SANTRUMPOS .....   | 5  |
| VARTOTI TERMINAI / VERTINIAI .....   | 7  |
| 1 ĮVADAS .....   | 9  |
| 1.1 Darbo aktualumas .....   | 9  |
| 1.2 Darbo tikslas .....  | 11 |
| 1.3 Darbo uždaviniai .....   | 11 |
| 1.4 Darbo mokslinis naujumas .....   | 12 |
| 1.5 Ginamieji teiginiai .....  | 12 |
| 1.6 Darbo praktinė vertė .....   | 12 |
| 2 LITERATŪROS APŽVALGA .....   | 14 |
| 2.1 Vaikų miego fiziologiniai ypatumai ir sutrikimai .....   | 14 |
| 2.2 Epilepsija ir miegas .....   | 15 |
| 2.2.1 Epilepsija ir miego struktūra .....  | 15 |
| 2.2.2 Epilepsija ir cirkadinis ritmas .....  | 17 |
| 2.2.3 Miego sutrikimai ir epilepsija .....   | 18 |
| 2.3 Kankorėžinės liaukos hormonas melatoninas .....  | 19 |
| 2.3.1 Melatonino sintezė ir poveikis organizmo<br>biologiniams procesams .....   | 19 |
| 2.3.2 Melatonino fiziologiniai pokyčiai žmogaus organizme .....  | 22 |
| 2.3.3 Melatoninas ir cirkadiniai ritmai (miego ir budrumo ciklas,<br>temperatūra, arterinis kraujo spaudimas, pulsas)<br>bei kiti biologiniai procesai ..... | 23 |
| 2.3.4 Melatoninas ir miegas .....  | 25 |
| 2.3.5 Melatoninas ir epilepsija .....  | 26 |
| 2.3.6 Melatoninas ir kitos ligos (akių, psichikos, raidos sutrikimai,<br>onkologinės ligos) .....  | 28 |
| 2.3.7 Egzogeninis melatoninas klinikinėje praktikoje .....   | 29 |
| 2.3.8 Melatonino tyrimai seilėse, šlapime, kraujo serume .....   | 31 |
| 3 DARBO METODIKA .....   | 32 |
| 3.1 Tiriamųjų vaikų grupės .....   | 32 |
| 3.2 Abiejų vaikų grupių antropometriniai ir klinikiniai tyrimai .....  | 34 |
| 3.3 Vaikų miego sutrikimų skalė .....  | 35 |
| 3.4 Kompiuterinės elektroencefalografijos tyrimas .....  | 35 |
| 3.5 Šlapimo rinkimas .....   | 37 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.6 | Seilių rinkimas.....   | 37 |
| 3.7 | Melatonino koncentracijos seilėse ir jo metabolito 6-sulfatoksimeletonino šlapime nustatymas imunofermentiniu ELISA metodu .....   | 38 |
| 3.8 | Melatonino rodiklių apskaičiavimai.....  | 41 |
| 4   | STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ.....  | 43 |
| 5   | TYRIMŲ REZULTATAI .....  | 44 |
| 5.1 | Visų vaikų (kontrolinės grupės ir sergančių epilepsija, dalyvavusių ir nedalyvavusių melatonino ir jo metabolito 6-sulfatoksimeletonino tyrimuose) miego sutrikimų analizė ..... | 44 |
| 5.2 | Kontrolinės grupės vaikų melatonino ir jo metabolito 6-sulfatoksimeletonino tyrimų rezultatai .....  | 45 |
| 5.3 | Epilepsija sergančių vaikų melatonino ir 6-sulfatoksimeletonino tyrimų rezultatai .....  | 49 |
| 6   | REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR APTARIMAS.....   | 58 |
| 6.1 | Abiejuose tyrimų etapuose dalyvavusių vaikų (sergančių epilepsija ir kontrolinės grupės) miego sutrikimų rezultatų aptarimas .....   | 58 |
| 6.2 | Kontrolinės grupės vaikų melatonino ir jo metabolito šlapime 6-sulfatoksimeletonino rezultatų aptarimas .....  | 59 |
| 6.3 | Epilepsija sergančių vaikų melatonino ir 6-sulfatoksimeletonino rezultatų aptarimas.....   | 62 |
| 6.4 | Tyrimo apribojimai.....  | 65 |
| 7   | IŠVADOS.....   | 66 |
| 8   | LITERATŪRA.....  | 67 |
| 9   | MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS DISERTACIJOS TEMA .....  | 81 |
|     | PRIEDAI .....  | 82 |
| 1   | priedas. Lietuvos Bioetikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (protokolo Nr. 20051 kopija).....   | 82 |
| 2   | priedas. Kontrolinio/ligonio biomedicininio tyrimo protokolas .....  | 83 |
| 3   | priedas. Vaikų miego sutrikimų skalė (pagal O. Bruni ir kt., 1996).....  | 84 |
| 4   | priedas. Vaikų miego sutrikimų skalės rezultatų vertinimo lentelė .....  | 85 |

## SANTRUMPOS

- AANAT – arilalkilamin-N-acetiltransferazė
- AKS – arterinis kraujas spaudimas
- aMT6s – 6-sulfatoksimeletoninas (angl. *6-sulphatoxymelatonin*)
- ANOVA – variacinė analizė (angl. *a three-way ANOVA*)
- AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*)
- cAMF – ciklinis adenozino monofosfatas
- CNS – centrinė nervų sistema
- EEG – elektroencefalograma
- ELISA – imunofermentinės analizės metodas  
(angl. *enzyme linked immunosorbent assays*)
- FM – fibromialgija
- GABA – gama- amino sviesto rūgštis (angl. *gamma aminobutyric acid*)
- GASR – gama- amino sviesto rūgšties receptoriai
- GP – glutationo peroksidazė
- IL – interleukinas
- IL-2R – interleukino receptoriai 2R
- KMI – kūno masės indeksas
- KSMR – kvėpavimo sutrikimai miego metu
- KT – kompiuterinės tomografijos tyrimas
- Lx – liuksmetrai
- MBR – magnetinis branduolių rezonanso tyrimas
- MBRS – miego ir budrumo ritmo sutrikimai
- MH – miego hiperhidrozė
- MLT – melatoninas
- MLTR – melatonino receptoriai
- MPES – miego pradžios ir eigos sutrikimai
- nonREM – lėtųjų akių judesių miego stadija (angl. *non rapid eyes movemets*)
- PA – parasomnijos
- PGE<sub>2</sub> – prostaglandinas E<sub>2</sub>
- PM – padidėjęs mieguistumas
- PSG – polisomnografijos tyrimas
- REM – greitųjų akių judesių miego stadija (angl. *rapid eyes movemets*)
- SCN – virškryžminis branduolys (lot. *nucleus suprachiasmaticum*)
- SD – standartinis nuokrypis (angl. *standard deviation*)
- SE – standartinis vidurkio nuokrypis (angl. *standard error of the mean*)

- SOD – superoksido dismutazė  
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis  
TMB – tetrametilbenzidinas  
TN F-  $\alpha$  – alfa navikų nekrozės faktorius  
TPH1 – triptofano hidroksilazė 1  
VMSS – vaikų miego sutrikimų skalė  
VNE – vaistai nuo epilepsijos  
TMB – tetrametilbenzidinas

## VARTOTI TERMINAI / VERTINIAI

Amono rago vingis – lot. *gyrus parahippocampalis*

Amono ragas – lot. *hippocampus*

Epilepsija – gr. *epilambanein* – griebti, atakuoti

Fermentas žymė – krienų peroksidazė – angl. *streptovidin conjugated to horseradish peroxidaze*

Gumburas – lot. *thalamus*

Kankorėžinė liauka – lot. *glandula pinealis, corpus pineale*

Neutralizuojantis tirpalas – angl. *neutralizing solution*

Organizmo paros ritmo sutrikimas nuskridus keletą laiko juostų – angl. *jet lag* Pagumburis – lot. *hypothalamus*

Priešeksperimentinis tirpalas – angl. *pretreatment solution*

Regos nervas – lot. *nervus opticus*

Regos nervo kryžmė – lot. *chiasma suprachiasmaticum*

Seilėms rinkti – vienkartinis specialius mėgintuvėlis – angl. *salivette*

Termometrija – gr. *therme* – šiluma, karštis – kūno temperatūros matavimas

Tarptautinė lyga prieš epilepsiją – angl. *International League Against Epilepsy (ILAE)*

Tinklainės – pagumburio kelias – lot. *tractus retinohypothalamicus*

TPH1– triptofano hidroksilazė-1 – angl. *tryptophan hydroxylase-1*

Viršutinis kaklo ganglijas – lot. *ganglion superior cervici*

Virškryžminis branduolys – lot. *nucleus suprachiasmaticus*





# 1 ĮVADAS

## 1.1 Darbo aktualumas

Vaikų miego sutrikimai yra viena dažniausių problemų, dėl kurios tėvai kreipiasi į gydytoją. Mindell La ir kt. (2003), atlikę vaikų miego sutrikimų epidemiologinius tyrimus, įrodė, kad miego sutrikimai būdingi 25–40 procentų vaikų visose amžiaus grupėse.

O. Bruni ir kt. (1996), sudarę detalų vaikų miego vertinimo klausimyną, patvirtino, kad 30 procentų vaikų turi miego sutrikimų.

Dažni vaikų miego sutrikimai sutrikdo visų šeimos narių miegą. Dėl to šeimose daugėja psichoemocinių sutrikimų. Tėvai, kreipdamiesi į gydytojus dėl šios problemos, tikisi greitos diagnostikos ir efektyvaus gydymo (Dahl, 1992). Išsamūs klausimynai (Bruni ir kt., 1996) ir naujausi diagnostikos metodai padeda greitai diagnozuoti miego sutrikimus. Polisomnografijos (PSG) tyrimu registruojama daug fiziologinių parametrų – smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas, elektroneuromiograma, širdies susitraukimų dažnis, saturacija (kraujo įsisotinimas deguonimi), miego pozos, akių judesiai. Šiuo tyrimu diagnozuojami judesių sutrikimai miego metu (periodiniai galūnių judesiai, neramių kojų sindromas), apnėjos (obstrukcinės, centrinės, mišrios), dantų griežimas, narkolepsija, nemiga, miego ir budrumo ritmo sutrikimai. Registruojant smegenų žievės bioelektrinį aktyvumą kompiuteriniu elektroencefalografu (EEG) su vaizdo stebėjimu, ekskliuduojami epilepsijos priepuoliai miego metu.

Jeigu vaikui yra kelių rūšių miego sutrikimai ir (ar) jis serga kita liga (somatine, nervų), tai diagnozuoti ir gydyti miego sutrikimus yra sudėtinga. Literatūros duomenimis, dažniausiai skiriami medikamentai vaikų miego sutrikimams gydyti yra antihistamininiai vaistai, benzodiazepinai, chloralio hidratas, homeopatiniai preparatai (Mindell ir kt., 2003). Vis dažniau vaikų miego sutrikimams gydyti empiriškai pasirenkamas kankorėžinės liaukos hormonas melatoninas (MLT). Šis hormonas dar neseniai turėjo vienintelę indikaciją – gydyti keletą laiko juostų perskridusių žmonių cirkadinio ritmo sutrikimus (angl. *jet lag* sindromą). Šiuo metu papildoma indikacija yra vyresnių žmonių nemigos gydymas dėl antrinės melatonino stokos.

Melatoninas reguliuoja daugelį fiziologinių funkcijų: miegą, bazinę kūno temperatūrą, arterinį kraujo spaudimą, nuotaiką ir elgesį, lytinį brendimą, imunitetą (Zhdanova ir kt., 1997). Nustatytas ir melatonino poveikis ląstelėse vykstantiems procesams, pavyzdžiui, vėžinių ląstelių dauginimuisi, laisvųjų radikalų surišimui, taip pat traukulius slopinatis poveikis. Todėl pastaraisiais dešimtmečiais gydymui pasirenkamas melatoninas visose amžiaus grupėse ir sergant įvairiomis ligomis:

aklumu, depresija, autizmu, hiperaktyvumo ir dėmesio sutrikimo sindromu, raidos sutrikimais, fibromialgija, epilepsija, migrena, neurodegeneracinėmis ligomis (Parkinsono, Alzheimerio), skolioze bei onkologinėmis ligomis (prostatos ir krūties).

Atlikdami šį tyrimą, siekėme išsiaiškinti epilepsija sergančių vaikų miego sutrikimus ir ištirti šių ligonių melatonino cirkadinį profilį. Pasirinkome tirti epilepsija sergančius vaikus, nes epilepsija (gr. *epilambanein* – griebti, atakuoti) yra dažniausia vaikų nervų liga, kuri gali prasidėti naujagimystėje, kūdikystėje, ankstyvoje vaikystėje, vėlyvoje vaikystėje ar paauglystėje. Lietuvoje M. Endzinienė (1997) atliko epilepsijos epidemiologinius tyrimus Kauno mieste ir nustatė, kad sergamumas šia liga yra 68 atvejai iš 100 000 vaikų, o aktyvios epilepsijos paplitimas – 4,25 iš 100 000. Epilepsijos paplitimas žmonių populiacijoje yra 0,5–1 proc. (Hauser ir kt., 1991).

Išanalizavus atliktus vaikų epilepsijos ir miego sutrikimų tyrimus, yra manoma, kad: i) besikartojantys priepuoliai miego metu sutrikdo miego struktūrą, ii) miego sutrikimai lemia nekokybišką miegą, ir epilepsija sergantys vaikai dažniau patiria epilepsijos priepuolius dieną ir naktį, iii) sergantieji epilepsija vartoja vaistus, kurie gali veikti miego struktūrą. Miego struktūros pakitimai yra būdingi sergant kūdikių generalizuota epilepsija (infantiliniai spazmai) (Hrachovy ir kt., 1981), o cirkadinio ritmo sutrikimai – sergant paauglystėje idiopatine generalizuota epilepsija (jaunatvine mioklonine) (Pung, Schmitz, 2006).

Pastaraisiais dešimtmečiais yra atliktų klinikinių tyrimų, kai vaikams, sergantiems epilepsija, yra akiai duodama sintetinių kankorėžinės liaukos hormono melatonino preparatų. Jie sutrumpina užmigimo laiką, reguliuoja miego struktūrą (Fauteck ir kt., 1999). Pirmieji klinikiniai tyrimai, įrodantys, kad melatoninas slopina traukulius sergant epilepsija, aprašyti 1974 metais F. Antón-Tay ir trunka iki šių dienų (Jan ir kt., 1994; Molina-Carballo ir kt., 1997; Sheldon, 1998; Fauteck ir kt., 1999; Ross ir Morris, 1999; Madhur ir kt. 2004, Uberos ir kt., 2011). Problema aktuali, todėl reikia atlikti daugiau klinikinių tyrimų. Tai ir paskatino atlikti šį tyrimą.

Literatūroje aprašomi klinikiniai tyrimai, kuriuose teigiama, kad epilepsijos priepuoliai yra susiję su cirkadinio ritmu. Pavyzdžiui, M. Karafin ir kt. (2010) atliko tyrimą ir aprašė, kad smilkininės skilties epilepsija sergantiems suaugusiems asmenims priepuoliai pasikartoja anksti ryte 6–8 val. ir dieną 15–17 val. Kiti autoriai teigė, kad galvos smegenų žievės kaktinėse ir smilkininėse srityse prasidedantys epilepsijos priepuoliai įvyksta anksti ryte ar naktį miegant (Bazil ir kt., 1997; Durazzo ir kt., 2008). Apžvelgėme literatūrą, kurioje rašoma apie egzogeninio melatonino preparatų skyrimą miego sutrikimams gydyti sergant epilepsija. Dažnai hormonas skiriamas nežinant pirminio jo kiekio ir paros cirkadinio profilio. Neradome tyrimų, kuriuose kontroliniai ir epilepsija sergantys vaikai būtų tirti visą parą kartu renkant jų šlapimą ir seiles kas tris valandas bei matuojant temperatūrą, pulsą, arterinį kraujo spaudimą.

Tyrimu išsiaiškinome dažniausius epilepsija sergančių vaikų miego sutrikimus. Duomenis papildėme savo atliktais kankorėžinės liaukos hormono melatonino ir jo metabolito 6-sulfatoksimeletonino (aMT6s) tyrimais vaikų amžiuje. Palyginę kontrolinės grupės vaikų ir epilepsija sergančių vaikų melatonino ir jo metabolito aMT6s profilius, išsiaiškinome, kad šį hormoną būtina tirti toliau.

Atlikome pirmuosius Lietuvoje klinikinius kankorėžinės liaukos hormono melatonino ir jo metabolito aMT6s tyrimus.

## 1.2 Darbo tikslas

Šio darbo tikslas – išsiaiškinti epilepsija sergančių vaikų dažniausius miego sutrikimus ir hormono melatonino bei jo metabolito 6-sulfatoksimeletonino (aMT6s) paros profilio ypatumus bei ryšį su antropometriniais duomenimis, epilepsijos formomis, priepuoliais, priepuolių laiku, vartojamais vaistais nuo epilepsijos (VNE), bei kitais fiziologiniais cirkadiniais rodikliais (kūno temperatūra, pulsas, arteriniu kraujo spaudimu).

## 1.3 Darbo uždaviniai

1. Įvertinti įvairiomis epilepsijos formomis sergančių vaikų miego sutrikimus.
2. Ištirti epilepsija sergančių ir kontrolinės grupės vaikų melatonino sekrecijos ir ekskrecijos paros ritmą, įdiegiant imunofermentinio tyrimo (ELISA) metodiką bei įsisavinant melatonino cirkadinio ritmo rodiklių tarptautines skaičiavimo metodikas.
3. Įvertinti melatonino sekrecijos ir ekskrecijos ryšį sergančių epilepsija ir kontrolinės grupės vaikų su: i) antropometriniais duomenimis gimimo metu (gestaciniu amžiumi, gimimo svoriu, ūgiu) ir tyrimų metu (svoriu, ūgiu, kūno masės indeksu), ii) lytine branda, iii) kitais fiziologiniais cirkadiniais ritmais (temperatūros, pulso, arterinio kraujo spaudimo).
4. Įvertinti epilepsija sergančių vaikų melatonino sekrecijos ir ekskrecijos rodiklių ryšį su epilepsijos forma, epilepsijos priepuolių laiku, VNE vartojimu.
5. Ištirti kontrolinės grupės ir epilepsija sergančių vaikų melatonino sekrecijos ryšį su miego ypatumais, naudojant vaikų miego sutrikimų skalę (VMSS) (pagal Brunni ir kt., 1996).

## 1.4 Darbo mokslinis naujumas

Detalūs ir kompleksiniai melatonino tyrimai įvairių amžiaus grupių vaikams, įvertinant tam pačiam individui melatonino koncentraciją seilėse ir jo metabolito aMT6s koncentraciją šlapime bei kartu atliekant kitų fiziologinių cirkadinių ritmų matavimus, atlikti pirmą kartą. Sisteminis melatonino apykaitos periferinių žymenų tyrimas vaikams ir paaugliams, sergantiems epilepsija, atliktas pirmą kartą. Melatonino tyrimo metodikos ir skaičiavimas įsisavinti pirmą kartą Lietuvoje.

Gauti duomenys papildė žinias apie hormono cirkadinio ritmo individualius dėsningumus vaikų amžiuje bei ypatumus sergant epilepsija.

## 1.5 Ginamieji teiginiai

1. Melatonino metabolizmas priklauso nuo amžiaus ir lytinio brendimo ir galbūt kitų endogeninių ir egzogeninių veiksnių.
2. Melatonino paros sekrecija ir ekskrecija yra labai individuali.
3. Epilepsija sergantys vaikai dažniau turi miego sutrikimus ir jiems būdingi tam tikros rūšies sutrikimai.
4. Epilepsija sergantiems vaikams nebūdingi melatonino ir kitų fiziologinių parametrų (kūno temperatūros, širdies susitraukimų dažnio, arterinio kraujo spaudimo) cirkadinio ritmo sutrikimai.
5. Epilepsija sergantiems vaikams melatonino naktinio atsako reguliavimas gali būti sutrikęs.

## 1.6 Darbo praktinė vertė

Atliktu darbu papildėme žinias apie epilepsija sergančių vaikų miego sutrikimus ir melatonino sistemos ryšį su miego sutrikimais ir traukuliais. Pastaraisiais metais vis dažniau vartojant melatoniną klinikinėje praktikoje, svarbu įsitikinti, kad jo vartojimas yra saugus ir tikslingas. Šis tiriamasis darbas yra pradinis etapas siekiant suprasti ir įrodymais pagrįsti melatonino vartojimą.

Parodėme, kad vaikams melatonino ir jo metabolito aMT6s cirkadinių profilių galima iširti neinvaziniais metodais. Klinikinėje praktikoje gali būti pravartus seilių ir šlapimo rinkimas. Sergantiems epilepsija vaikams šlapimo rinkimas yra saugesnis, nes rinkimo metu gali pasikartoti priepuoliai.

Svarbu laiku atpažinti epilepsija sergančių vaikų miego sutrikimus ir juos gydyti. Tyrimo rezultatai pagrindė endogeninio hormono melatonino profilio tyrimo tikslingumą epilepsija sergantiems vaikams.

Tyrimų metu nustatyta aukšta melatonino koncentracija epilepsija sergančių vaikų seilėse (18 proc.) kelia naujus teorinius ir praktinius klausimus. Ar melatonino sekrecijos pakitimai yra stabilūs? Kokios šių didelių melatonino koncentracijų priežastys? Ar yra ryšys su genetiniais veiksniais ar su dar nežinomais epilepsijos ypatumais? Kam ir kokiomis dozėmis skirti melatoniną, ar jis keičia melatonino koncentraciją vaikams, sergantiems epilepsija, ir kokios tokio kitimo pasekmės? Toliau melatonino koncentracijų tyrimai prieš ir po gydymo melatoninu padėtų dar tiksliau įvertinti jo vartojimo sergant epilepsija saugumą ir efektyvumą.

## 2 LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1 Vaikų miego fiziologiniai ypatumai ir sutrikimai

Vaikams miegas yra svarbus biologinis procesas. Miego poreikis yra individualus. Yra žinomos vidutinės fiziologinės normos, kiek vaikas turi miegoti: naujagimiai – 16–20 valandų, kūdikiai – 14–15 valandų, 1–3 metų vaikai – 12 valandų, 3–6 metų – 11–12 valandų, 6–12 metų – 10–11 valandų, nuo 12 metų – apie 9 valandas. Dienos miegas reikalingas vaikams iki 4 metų amžiaus (Mindell ir kt., 2003).

Žmogaus miegas yra aktyvus biologinis procesas, kurį reguliuoja kiti procesai: homeostazinis procesas – apibrėžiamas buvusio miego ir budrumo kiekiu, cirkadinis procesas – miego ir budrumo kaita 24 valandas, ultradianinis procesas (vyksta miego metu) – lėtųjų akių judesių stadijų (angl. *non rapid eyes movements* – non-REM) ir greitųjų akių judesių stadijų (angl. *rapid eyes movements* – REM) kaita (Borbely, 1982; Daan ir kt., 1984; Jenni, Le Bourgeois, 2006). Vieną miego ciklą sudaro keturios lėtųjų akių judesių stadijos ir viena greitųjų akių judesių stadija. Kiekvienos miego stadijos metu smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas, akių judesiai, raumenų tonusas skiriasi. Užmigus keičiasi šios miego stadijos. Tokių ciklų miego metu gali būti nuo trijų iki penkių. Kiekvienas ciklas trunka nuo 90 iki 110 minučių. Miego ciklų kaitą ir jų trukmės kitimą pagal amžių ištyrė W. Dement ir N. Kleitman 1963 metais. Autoriai teigia, kad priklausomai nuo amžiaus trumpėja lėtųjų akių judesių 3–4 miego stadijos bei registruojama mažiau miego ciklų.

Miego procesą reguliuojančių homeostazinio, cirkadinio ir ultradianinio procesų raida vyksta pirmais gyvenimo mėnesiais (Borbely, 1982). Svarbu kuo anksčiau išsiaiškinti priežastis, išderinančias tuos pagrindinius miegą reguliuojančius procesus, laiku diagnozuoti ir efektyviai gydyti vaikų miego sutrikimus.

Miego sutrikimai vaikų amžiuje yra dažni. J. A. Owens (2007) nurodo, kad kas trečias vaikas vaikystėje yra turėjęs miego sutrikimų. Mindell La ir kt. (2003) duomenimis, 25 proc. vaikų būdingi miego sutrikimai. O. Bruni ir kt. (1996), atlikę didelės imties epidemiologinius tyrimus, teigė, kad miego sutrikimų turi 30 proc. vaikų. Tyrimais įrodyta, kad miego sutrikimai vaikų amžiuje dažnėja. Net 40 proc. paauglių turi cirkadinio ritmo miego sutrikimų. Ikimokyklinio amžiaus 3–12 proc. vaikų yra būdingas knarkimas. Knarkimo metu 1–3 proc. vaikų išsivysto obstrukcinės miego apnėjos sindromas (Owens, 2007).

Dažnai vaikų miego sutrikimai yra fiziologiniai (naktinės baimės, naktiniai košmarai, somnambulizmas, dantų griežimas) ir praeina savaime. Pastaraisiais dešimtmečiais įdiegti tikslūs tyrimo metodai (miego elektroencefalografija su vaizdo stebėjimu, polisomnografija, aktigrafija) leidžia dažniau ir tiksliau diagnozuoti vaikų miego sutrikimus.

## 2.2 Epilepsija ir miegas

Traukulių atsiradimas miego metu yra būdingas trečdaliui sergančiųjų epilepsija. Taip yra dėl glaudaus miego fiziologinių ir patologinių procesų ryšio. Miegas ir miego deprivacija (miego trūkumas) turi įtakos epilepsinių pakitimų dažniui elektroencefalogramoje lėtųjų akių judesių miego fazėse. Epilepsinio aktyvumo ir lėtųjų akių judesių miego fazių ryšį vaizdžiai įrodo miego elektroencefalogramoje registruojami nepertraukiami pikai – lėtosios bangos, esant *Landau–Kleffner* sindromui. Priepuoliai, VNE, ketogeninė dieta, klajoklio nervo (lot. *n.vagus*) stimuliacija veikia miego kokybę. Miego sutrikimai gali turėti įtakos epilepsijos priepuolių pasikartojimui. Savalaikis veiksmingas vaikų miego sutrikimų gydymas padėtų išvengti epilepsijos priepuolių, pagerintų budrumą dienos metu, neurokognityvines funkcijas, pavyzdžiui, dėmesį, atmintį (Kotagal, Yardi, 2008).

### 2.2.1 Epilepsija ir miego struktūra

Miego sutrikimai yra susiję su viena dažniausių vaikų amžiuje centrinės nervų sistemos ligų – epilepsija. Epilepsija vaikai gali susirgti bet kuriame amžiuje. Todėl svarbios klinikinės žinios apie tam tikrame vaikų amžiuje vyraujančius fiziologinius ir dažniausius patologinius miego sutrikimus.

Išanalizavus literatūroje skelbiamus vaikų epilepsijos ir miego sutrikimų tyrimus, parodyta, kad jų tarpusavio ryšys yra sudėtingas, o etiologija kompleksinė: i) besikartojantys epilepsijos priepuoliai miegant sutrikdo miego struktūrą; ii) miego sutrikimai lemia miego struktūros pokyčius, ir epilepsija sergantys vaikai dažniau patiria epilepsijos priepuolius dieną ir naktį; iii) sergantys epilepsija vaikai vartoja vaistus, kurie gali paveikti miego struktūrą.

Neuronų aktyvumo sinchronizacija miego metu sužadina židininis ir generalizuotus epilepsinius potencialus. Todėl įvairūs epilepsiniai sindromai pasireiškia lėtojo miego stadijose (angl. *nonREM*) ar prabundant. Esant pirminiams generalizuotiems toniniams-kloniniams priepuoliams, net 50 proc. sumažėja paradoksinio miego stadijų (REM), o esant antriniam generalizuotiems – 41 proc. (Besset ir kt., 1982). Kūdikiams, kuriems yra infantiliniai spazmai ir hipsaritmija, taip pat mažėja paradoksinio (REM) miego stadijų (Horita ir kt., 1987; Hrachovy ir kt., 1981). C.Tassinari ir kt. (1992) duomenimis, vaikams absansų epilepsijos atvejais miego sutrikimų nebuvo.

Sunkiomis besikartojančių priepuolių epilepsijos formomis sergančių vaikų miego struktūra yra fragmentuota (Kaleyias ir kt. 2008). Žinoma, kad besikartojantys priepuoliai sutrikdo miego struktūrą ilgiau, nei trunka popriepuolinis periodas (Bazil, 2003). M.N. Shouse ir kt. (1996) teigia, kad miego sutrikimai dažnesni esant generalizuotiems priepuoliams nei paprastiems ar kompleksiniams židininiam

priepuoliais. Jei priepuoliai yra pirminiai generalizuoti toniniai-kloniniai, paradoksinio miego stadijų (angl. *REM*) registruojama net 50 proc. mažiau, o jei priepuoliai antriniai generalizuoti, – 41 proc. (Besset, 1982). Atliktas polisomnografijos tyrimas parodė, kad sergant idiopatinėmis generalizuotomis epilepsijomis pakinta miego struktūra (Maganti, 2005). Tačiau J. Kaleyias ir kt. (2008) atlikę tyrimus nenustatė miego struktūros skirtumų tarp pacientų su židininiais ir generalizuotais epilepsijos priepuoliais. Epilepsijos poveikį miego struktūrai tyrė M. Nunes su kolegomis 2003 metais. Jie registravo polisomnogramas 17 vaikų, sergančių atspariomis gydymui židininėmis epilepsijos formomis. Autoriai, nustatė, kad šie pacientai turėjo miego struktūros pakitimų dėl epilepsijos ar dėl VNE (Nunes ir kt., 2003). Miego elektroencefalogramoje mažiau paradoksinio (angl. *REM*) miego stadijų registruota kūdikiams, kuriems buvo infantiliniai spazmai ir hipsaritmija bei *Lennox-Gastaut* sindromas su būdingais generalizuotais pakitimais miego metu (Horita ir kt., 1987; Hrachovy ir kt., 1981; Hoepfner ir kt., 1984).

Smilkininės skilties epilepsija sergantys pacientai, kuriems būna kompleksinių židininų priepuolių, turi miego struktūros pakitimų (ilgesnis laikas iki paradoksinio miego stadijos) (Bazil ir kt., 1997).

Žinome, kad kai kuriems pacientams, sergantiems idiopatine židinine epilepsija, miego metu išplinta paroksizminis aktyvumas ir elektroencefalogramoje registruojama bioelektrinė epilepsinė būklė lėtojo miego metu.

Daugelis klinikinių tyrimų įrodo, kad miego struktūros pokyčiai, padidėjęs mieguistumas dieną gali provokuoti epilepsijos priepuolius ir sunkinti jų kontrolę (Bazil, 2003). F.Cortessi ir kt. (1999) atlikę tyrimus teigė, kad vaikai, sergantys idiopatinėmis epilepsijomis, dažniau turėjo parasomnijas bei užmigimo problemas, miego eigos sutrikimų (prabudimai) ir mieguistumą dieną.

Kai kurie vaistai nuo epilepsijos (VNE) sutrikdo miegą. Išliekantis mieguistumas dieną ne visada yra nepageidaujamas VNE poveikis, o susijęs su fragmentuota miego struktūra (Bazil, 2003). Dėl valproinės rūgšties preparatų, dažniausiai skiriamų VNE, padidėja pacientų kūno svoris ir atsiranda obstrukcinės miego apnėjos rizika. Tuomet polisomnografijos tyrimu registruojant apnėjas, buvo rasta ir miego struktūros pokyčių (Kaleyias ir kt., 2008). Efektyvus gydymas šiems ligoniams gali būti adenoidektomija (Mitchell, Kelly, 2007) ir svorio mažinimas.

Kompleksiniai miego sutrikimai asocijuojasi su bloga epilepsijos priepuolių kontrole ir bloga gyvenimo kokybe (Declerck ir kt., 1982). Vaikai, sergantys epilepsija ir turintys miego problemų, dažniau skundžiasi dėmesio sutrikimu, galvos skausmu, depresija. Jiems dažniau pasikartoja epilepsijos priepuoliai (Kohrman ir Carney, 2000). Priepuoliai yra aktyvuojami antroje lėtojo miego (angl. *nonREM*) stadijoje, o slopinami paradoksinio (angl. *REM*) miego stadijoje (apžvelgta pagal Bazil ir kt., 2003).



Polisomnografijos tyrimas padeda išsiaiškinti įvairių priepuolių įtaką miego struktūrai. Pirmuosius tyrimus atliko M. Baldy-Moulinier (1982) su pacientais, sergančiais epilepsija ir turinčiais židininis ir generalizuotus priepuolius, ir palygino su kontroline grupe. Autorius parodė, kad pacientams, kuriems pasireiškia generalizuoti naktiniai priepuoliai ir dažni židininiai priepuoliai, sumažėja paradoksinio miego stadijų. C.W. Bazil ir kt. (2000) aprašė smilkininės skilties priepuolių įtaką miego struktūrai. Autorius teigė, kad įvykusių priepuolių paros laikas gali turėti prognozinę reikšmę, nes pirmieji epilepsijos priepuoliai, įvykę miego metu, dažnai pasikartodavo. S. Shinnar ir kt. (1993) duomenimis, 28 proc. vaikų, kuriems pirmas epilepsijos priepuolis įvyko miego metu, po 6 mėnesių priepuoliai vėl pasikartojo. Tik 18 proc. vaikų priepuoliai pasikartojo, kai pirmasis įvyko dieną.

Miego sutrikimai epilepsija sergantiems pacientams turi būti diagnozuojami ir gydomi, nes tai dalis epilepsijos gydymo.

### 2.2.2 *Epilepsija ir cirkadinis ritmas*

Žmogaus organizme egzistuojantys daugelio fiziologinių procesų cirkadiniai ritmai – miego ir budrumo ritmas, širdies susitraukimų dažnis, arterinis kraujo spaudimas, temperatūra, hormonų sintezė (melatonino, kortizolio) – padeda prisitaikyti prie kintančios aplinkos, šviesos ir tamsos kaitos (Ardura, 2003).

Pirmasis epilepsijos ir cirkadinio ritmo ryšį 1938 metais aprašė G. M. Griffiths.

A.D. Rosen ir kt. (1982) teigė, kad epilepsija turi įtakos miego ir budrumo ritmui ir priklauso nuo priepuolių tipo.

Literatūroje aprašytas įvairių epilepsijos formų – kriptogeninės-simptominės židininės (Baldy-Moulinier, 1982) ir idiopatinės generalizuotos (Cortessi ir kt., 1999) – poveikis miego ir budrumo ritmui. Dėl miego ir budrumo ritmo sutrikimų pacientams kartojosi epilepsijos priepuoliai, o dieną buvo pažinimo bei elgesio sutrikimų.

Yra žinoma, kad idiopatinės generalizuotos epilepsijas dažnai provokuoja dalinė miego deprivacija (Janz, 2000). Pacientai, sergantys jaunatvine mioklonine epilepsija, dažnai patiria generalizuotus toninius-kloninius priepuolius po miego deprivacijos kitą dieną ar keliaudami per kelias laiko juostas, sutrikus miego ir budrumo ritmui. Rajna ir Veres (1993) teigė, kad pacientams su temporaline epilepsija priepuoliai dažnesni po miego deprivacijos. Todėl, jei greta epilepsijos esančius miego sutrikimus (miego apnėją) gydysime, tai išvengsime priepuolių pasikartojimo (Devinsky ir kt., 1994; Beran ir kt., 1999). Miego deprivacija akyvuoja epilepsinį aktyvumą. Tai įrodyta elektroencefalografijos klinikiniais tyrimais (Molaie ir Cruz, 1988; Klingler ir kt., 1991; Kubicki ir kt., 1991; Rodin, 1991; Carpay ir kt., 1997; Fontain ir kt., 1998).

Idiopatinės generalizuotos epilepsijos priepuoliai įvyksta prabundant ar užmiegant. Simptominiai generalizuoti epilepsijos priepuoliai – taip pat miego metu ar bet

kuriuo paros laiku. Židinių priepuolių pasiskirstymas miego metu ir klinikinis jų priepuolių pasireiškimas priklauso nuo epileptogeninio židinio lokalizacijos. Kaktinės skilties priepuoliai įvyksta miego metu, smilkininės skilties priepuoliai retesni miego metu, o momeninės ir pakaušinės skilties priepuoliai labai retai prasideda miegant. Smilkininės, taip pat momeninės ir pakaušinės skilties priepuoliai miego metu generalizuojasi (antrinė generalizacija) (Rodin, 1991; Molaie ir Cruz, 1988).

Miego ir budrumo ritmo sutrikimai yra susiję su kankorėžinės liaukos hormono melatonino stoka (Leu-Semenescu ir kt., 2010). Epilepsija sergantiems vaikams gali trūkti šio hormono, nes G. Coppola ir kt. (2004), atlikę dvigubai aklą ir placebo kontroliuojamą tyrimą, įrodė egzogeninio melatonino efektyvumą miego ir budrumo ritmui vaikams, turintiems raidos sutrikimų su (be) epilepsijos priepuolių, nes pagerėjo užmigimas ir miego eiga.

### 2.2.3 *Miego sutrikimai ir epilepsija*

Ryšys tarp miego sutrikimų ir epilepsijos yra kompleksinis. Atlikti tyrimai ir jų išvados teigia, kad problema yra aktuali ir svarbi gydant šias dvi komorbidines ligas, nes turi įtakos vaiko gyvenimo kokybei. Dėl ankstyvoje vaikystėje prasidėjusių epilepsijos priepuolių ir kartu esančių miego sutrikimų vaikai turi neuropsichologinių sutrikimų: dėmesio koncentracijos problemų, nuotaikos pakitimų (depresija), elgesio problemų (Stores ir kt., 1998). Taip pat teigiama, kad 50 proc. epilepsija sergančių vaikų, be miego sutrikimų, turėjo ir elgesio problemų (Becker ir kt., 2003). Vaikai, kuriems priepuoliai kartojasi, turi daugiau miego problemų (Cortessi ir kt. (1999).

Epilepsija sergantiems vaikams miego sutrikimai nustatomi atliekant pagrindinius tyrimus – PSG, aktigrafiją, EEG, bei apklausiant pagal iš anksto parengtus klausimynus. V. M. Racaru ir kt. (2012), išanalizavę epilepsija sergančių vaikų PSG tyrimu užregistruotas hipnogramas, teigė, kad vaikams, vartojantiems VNE, buvo dažnesni prabudimai. Vaikams, sergantiems idiopatinėmis epilepsijos formomis, dažnesnės parasomnijos bei užmigimo ir miego eigos problemos (prabudimai), cirkadinio ritmo sutrikimai ir mieguistumas dieną (Hoeppner ir kt., 1984).

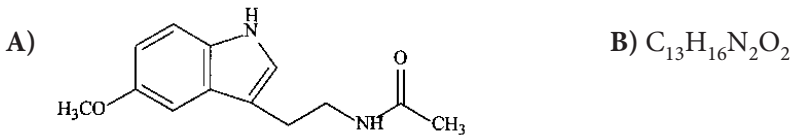
J. Kaleyias (2008) aprašė ryšį tarp epilepsijos ir vaikystėje pasitaikančių kvėpavimo sutrikimų miego metu (hipoventiliacijos, obstrukcinių apnėjų), knarkimo, periodinių galūnių judesių, neramių kojų sindromo. Todėl gydant greta epilepsijos pasireiškiančius miego sutrikimus (obstrukcinę apnėją), galima geriau kontroliuoti priepuolius (Beran ir kt., 1999; Malow ir kt., 2003). Išlieka sudėtinga vaikų narkolepsijos ir epilepsijos diferencinė diagnostika. Narkolepsija su katapleksija gali simuluoti atoninius priepuolius. Žinoma, kad VNE, padidindami mieguistumą dieną, gali pabloginti narkolepsijos simptomus (Kaleyias, 2008). Miego sutrikimai epilepsija sergantiems vaikams turi būti atpažįstami ir gydomi, nes tai dalis epilepsijos gydymo (Bazil, 2003; Racaru ir kt., 2012).

## 2.3 Kankorėžinės liaukos hormonas melatoninas

### 2.3.1 Melatonino sintezė ir poveikis organizmo biologiniams procesams

Prieš tris šimtmečius prancūzų filosofas, racionalizmo skelbėjas René Descartes (Renatus Cartesius, 1596–1650) teigė, kad kankorėžinėje liaukoje yra žmogaus siela. Ilgą laiką manyta, kad šis organas turi nunykti žmogaus gyvenimo eigoje, taip ir neturėdamas reikšmingos įtakos biologiniams procesams. Tačiau nuolat pasipildantys eksperimentiniai, klinikiniai tyrimai įrodo daugialypį šios mažos liaukos poveikį organizme vykstantiems fiziologiniams procesams.

Kankorėžinė liauka (lot. *corpus pineale*, *epiphysis*) yra tarpinėse smegenyse esantis 1 cm ilgio ir 0,2 g masės organas. Liauką sudaro dviejų tipų ląstelės: pineocitai, kurie produkuoja indolaminus (melatoniną (MLT) ir peptidus), bei neuroglija. Pagrindinis kankorėžinės liaukos hormonas melatoninas – tai indolaminas (N-acetil-5-metoksitriptaminas), kuris sintetinamas iš triptofano ir išsiskiria cirkadiniu ritmu, pasiekdamas maksimalią paros koncentraciją tarp 2 ir 4 valandos nakties metu (Brzezinski ir kt., 1997). Melatonino struktūrinė schema ir ir molekulinė formulė vaizduojama 1 paveiksle.



1 pav. Melatoninas: struktūrinė schema (A), molekulinė formulė (B)

Pirmą kartą kankorėžinės liaukos hormoną MLT (gr. *melas* juoda, *tosos* = laboratorija) iš jaučio kankorėžinės liaukos ekstrakto 1958 metais išskyrė A. Lerner. Nuo 1960 metų žinoma šio hormono biosintezės reakcijų grandinė iš jo pirmtako triptofano (Weissbach ir kt., 1960). Sintezės schema pateikiama 2 paveiksle.

A. Brzezinski ir kt. (1997) išaiškino neuronų sistemą, kuri dalyvauja hormono MLT biosintezėje (žr. 3 pav.).

Ši sistema yra aktyvinama tamsos ir slopinama šviesos, todėl MLT koncentracija per parą kinta cirkadiniu ritmu. Kintantis šviesos srautas depoliarizuoja tinklainės fotoreceptorius, ir nervinis impulsas plinta postganglinėmis regos nervo (lot. *nervus opticus*) skaidulomis tinklainės-pagumburio keliu (lot. *tractus retinohypothalamicus*) į virškryžminį branduolį (lot. *nucleus suprachiasmaticus*), po to į viršutinį kaklo gangliją (lot. *ganglion superior cervici*), o pabaigoje į kankorėžinę liauką (lot. *corpus pineale*), kur skatinamas norepinefrino (noradrenalino) išsiskyrimas. Norepinefrinas, aktyvindamas alfa1 ir beta1 adrenoreceptorius kankorėžinėje liaukoje, padidina

ciklinio adenzino monofosfato (cAMF) kiekį, kalcio jonų koncentraciją bei MLT sintezės greitį reguliuojančio fermento arilalkilamino – N-acetiltransferazės aktyvumą, inicijuodamas MLT sintezę ir išsiskyrimą (Brzezinski ir kt., 1997). MLT biosintezė taip pat vyksta tinklainėje, kaulų čiulpuose (Tan, Manchester, Reiter ir kt., 1999), enterochromafininėse virškinimo sistemos ląstelėse.

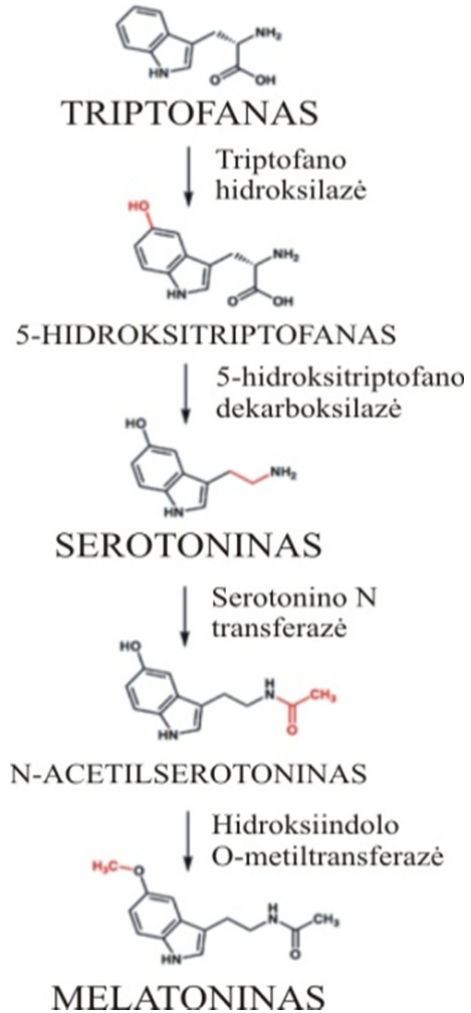
Žmogaus MLT sistemos branda vyksta pirmais gyvenimo metais, nes virškrūžminiame branduolyje daugėja neuronų (Seron-Ferre ir kt., 1993).

Melatonino cirkadinio profilio svyravimai žmogaus organizme yra individualūs ir įrodyti atliktais tyrimais. Kad hormono koncentracijos yra mažos ar didelės, galbūt priklauso nuo genetinės įvairovės noradrenerginėje sistemoje ir fermentų, dalyvaujančių MLT sintezėje. Tyrimai parodė, kad kiekvienas žmogus turi individualų hormono cirkadinį profilį, nes pakartojus tyrimus skirtingomis naktimis hormono profiliai gauti tokie patys (Follenius ir kt., 1995).

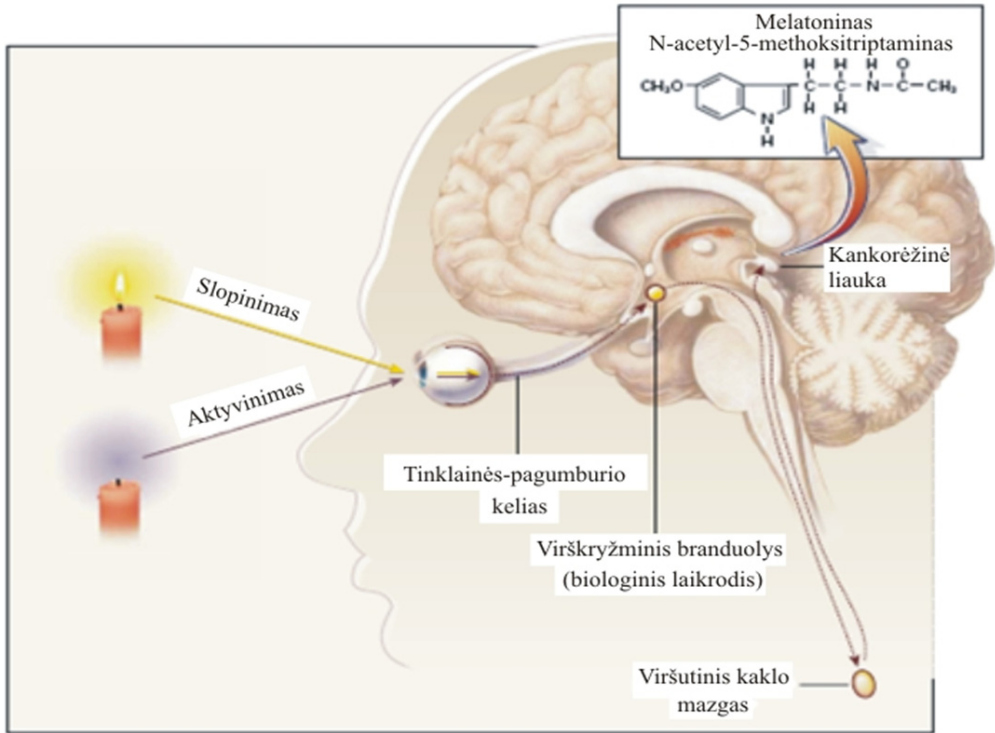
Žinoma, kad yra didelės hormono sekrecijos ir mažos sekrecijos cirkadinio profilio individai. Individualus melatonino cirkadinis sekrecijos profilis būdingas ne tik žmonėms, bet ir žiurkėms (Barassin ir kt., 1999).

MLT koncentracija žmogaus organizme griežtai reguliuojama, jos kitimas priklauso nuo paros laiko ir sezoniškumo. Tai susiję su šviesos srautų kaita gamtoje. G. Richardson (2005) atlikęs tyrimus teigė, kad netikėtas šviesos srautas nakties metu slopina MLT sintezę. Slenkstinis šviesos stiprumas yra 200–400 liuksmetrų (lx), o maksimalus – 600 lx per valandą.

Melatoninas organizme veikia kaip hormonas. Sintetinančiose ląstelėse MLT atsargos nekaupiamos, jis greitai išskiriamas į kraujotakos sistemą ir patenka į organizmo audinius. Hormono molekulė yra lipofilinės struktūros, o hidrofilinės savy-



**2 pav.** Melatonino biosintezės schema.  
Modifikuota (pagal H. Weissbach ir kt., 1960)



**3 pav.** Hormono melatonino biosintezės schema. Modifikuota (pagal Brzezinski ir kt., 1997)

bės išreikštos mažiau. MLT gerai pereina biologines membranas: kraujo-smegenų, intraląstelinę ir subląstelinę. Maža hormono koncentracija randama likvoro, serume, seilėse, motinos piene (Macchi, Bruce, 2004). Hormonas pasyvios difuzijos būdu patenka į kraują, kuriame cirkuliuoja apie 70 proc. susijungęs su kraujo plazmos albuminiais. Didelis MLT kiekis yra metabolizuojamas kepenyse fermento P450 monooksigenazės iki 6-sulfatoksimeletonino (aMT6s) ir nedidelis jo kiekis inkstuose. Su šlapimu išsiskiria melatonino metabolitas aMT6s. Tad norint įvertinti MLT apykaitą, hormono koncentraciją galima tirti serume, seilėse, o šlapime nustatyti jo metabolito aMT6s koncentraciją. Žinant hormono sintezės ir metabolizmo kelią, galima numanyti, kad endogeninio MLT koncentracija pakinta dėl centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimo dėl akių, kepenų (kepenų cirozės), inkstų ligų (lėtinio inkstų nepakankamumo). Melatoninas turi ir savybes, apibūdinančias jį kaip neurosiuntiklį: MLT jungiasi su melatonino receptoriais (MLTR) ir perduoda informaciją iš presinapsinės į posinapsinę ląstelę. Tankiausias MLTR išsidėstymas yra CNS: pagumburyje (lot. *hypothalamus*), gumbure (lot. *thalamus*), smegenų kamieno, Ammono rage (lot. *hippocampus*), smegenų žievėje. Receptorių randama ir periferiniuose audiniuose bei organuose: tinklainėje, širdies ir kraujagyslių sistemoje, limfocituose,

trombocituose, prostatos liaukos epitylyje, krūtų liaukų epitylyje, spermatozoiduose, kiaušidžių granuliuotose folikulų ląstelėse, inkstuose, kepenyse, gaubtinėje žarnoje, tulžies pūslėje, odoje (Ekmekcioglu, 2006). MLTR esama dviejų rūšių. MLTR1 (didelio giminingumo, pikomoliais) priklauso guanozino trifosfatą surišantiems baltymams – G-baltymų receptoriui. Jis slopina cAMF aktyvumą ląstelėse. MLTR2 (mažo giminingumo, nanomoliais) stimuliuoja hidrolizę (Brzezinski ir kt., 1997). MLTR skiriasi fiziologinėmis funkcijomis. MLTR1 reguliuoja cirkadinį ritmą, tinklainės veiklą, reprodukcinę funkciją. Per MLTR2 yra aktyvinamas virškryžminis branduolys (lot. *nucleus suprachiasmaticus*) bei imuninis organizmo atsakas (Dubocovich, Markowska, 2005). Melatoninas labai paplitęs visoje gamtoje. Jo randama ne tik žmogaus ar gyvūnų organizmuose, bet ir augaluose, daržovėse, vaisiuose, ryžiuose, kviečiuose ir vaistažolėse (Hardeland, Poeggeler, 2003).

### 2.3.2 Melatonino fiziologiniai pokyčiai žmogaus organizme

Hormono MLT sistemos raida gali būti suskirstyta į kelis etapus: 1) MLT sistemos susiformavimas vaisiaus organizme, 2) MLT sistemos branda kūdikystėje, 3) MLT sistemos brendimas ir lytinė diferenciacija paauglystėje, 4) plato fazė suaugusiųjų amžiuje ir involiuciniai pakitimai, priklausantys nuo amžiaus.

MLT sistemos ontogenezė prasideda anksti. Jau 6–18 gestacinio amžiaus savaitę virškryžminiame branduolyje ir pagumburyje randami melatonino receptoriai (MLTR). Neuroniniai ryšiai tarp tinklainės ir virškryžminio branduolio aktyvuojami nuo 25-os gestacinio amžiaus savaitės. Vaisiaus organizme MLT nėra sintetinas, vaisius MLT aprūpinamas per placentą (Okatani ir kt., 1998). Po gimimo MLT sistemos branda vyksta gana lėtai. J. Ardura ir kt. (2003), atlikę kūdikių tyrimą teigė, kad pirmomis trimis gyvenimo dienomis (ankstyvuojau neonataliniu periodu) aMT6s ekskrecija naktį šiek tiek padidėja. Ši ryšį aprašė ir kiti tyrėjai (Okatani ir kt., 1998; Munoz-Hoyos ir kt., 1993). D.J. Kennaway (1992) duomenimis, išnešiotų naujagimių aMT6s ekskrecija yra minimali ir neturi cirkadinio ritmo iki 9–12 savaičių amžiaus. Neišnešiotiems naujagimiams cirkadinis MLT išsiskyrimo ritmas susiformuoja dar 2–3 savaitėmis vėliau. Ir vėlesniame kūdikių amžiuje (apie 6 mėnesį) MLT metabolito aMT6s kiekis šlapime sudaro tik 25 proc. suaugusiųjų kiekio. Tuo laikotarpiu kūdikis hormono dar gali gauti ir su motinos pienu (Okatani ir kt., 1998). Tai, kad MLT kiekis naujagimystėje labai priklauso nuo motinos, įrodo ir eksperimentinis tyrimas su beždžionės makakos (lot. *cebus Apella*) naujagimiais. Šiame tyrime per parą kintanti kortizolio, MLT bei temperatūros kreivė priklausė nuo patelės buvimo šviesoje ar tamsoje nėštumo metu (Macchi ir kt., 2004). B. Griefahn ir kt. (2003), ištyrę melatonino metabolitą aMT6s dvynių šlapime, pastebėjo, kad MLT ekskrecijos profilis yra labai individualus. Tad MLT koncentracija naujagimio ir kū-



dikio organizme priklauso nuo aplinkos, kurioje yra mama, nuo piene esančio MLT kiekio, nuo naujagimio išnešiotumo bei genetinių veiksnių.

Yra manoma, kad reikšmingi MLT sistemos pokyčiai vyksta lytinio brendimo laikotarpiu. Iki brendimo pradžios endogeninio MLT koncentracija yra didelė ir nepriklauso nuo lyties. Lytinio brendimo I–II Tannerio stadijos paaugliams MLT metabolito aMT6s koncentracija (ypač nakties metu) labai sumažėja tiek mergaitėms, tiek berniukams ir mažai bekinta vėlesnėse Tannerio stadijose (Waldhauser ir kt., 1988). Lėtesnė MLT sistemos involiucija yra suaugusiojo amžiuje (Pierpaoli, Regelson, 1996). Autoriai, daugiau kaip 30 metų tyrinėdami gyvūnų ir žmonių MLT cirkadinį ritmą, teigė, kad žmonėms nuo 45 metų amžiaus mažėja naktinio MLT koncentracija kraujo serume. Vyresniame amžiuje nyksta pineocitai kankorėžinėje liaukoje, sutrinka MLT sintezė ir sekrecija, mažėja endogeninio melatonino. Tuo pačiu metu nyksta neuronai virškryžminiame branduolyje, mažėja ten esančių MLTR jautrumas. Virškryžminis branduolys nepakankamai reguliuoja perduodamus šviesos impulsus, einančius iš tinklainės į kankorėžinę liauką (Seron-Ferre ir kt., 2002).

### **2.3.3 Melatoninas ir cirkadiniai ritmai (miego ir budrumo ciklas, temperatūra, arterinis kraujo spaudimas, pulsas) bei kiti biologiniai procesai**

Mokslo šaka, tyrinėjanti periodinių ritmų (ciklų) poveikį gyviesiems organizmams, vadinama chronobiologija. Šis mokslas prasidėjo XIX amžiuje. Jo pradininkas buvo Džono Hopkinso medicinos mokyklos psichobiologijos profesorius Curtas Paulas Richteris. Natūralūs vidiniai organizmo ritmai buvo pavadinti laiko vedliais (vok. *Zeitgebers*, angl. *time givers*), vidiniais sinchronizatoriais.

Cirkadinių ritmų sistema apibūdinama kaip vidinis biologinis laikrodis, aferentiniais keliais gaunantis informaciją iš aplinkos, o eferentiniais siunčiantis pasikartojančių ritmų komandas į organizme esančius centrus. Žinduolių biologiniu laikrodžiu vadinami virškryžminiai branduoliai (lot. *nucleus suprachiasmaticus*) (SCN), esantys abipus pagumburyje esančios regos nervo kryžmės (lot. *chiasma opticum*). Branduolius sudaro ~ 20 000 neuronų. Kiekvieno branduolio šerdyje yra susitelkę šviesai jautrūs neuronai, turintys melatonino receptorius. Išoriniame SCN ląstelių sluoksnyje yra vazopresiną išskiriantys neuronai, kurie reaguoja į ne šviesinius stimulus. Neuromediatorių GABA (gama-amino sviesto rūgštis) išskiriantys neuronai yra SCN šerdyje ir išoriniame branduolių sluoksnyje (Shneerson ir kt., 2000).

Pasikartojantis SCN veiklos periodas yra 24 valandos. Jį reguliuoja aferentinė informacija, tai yra šviesos ir tamsos ciklai bei eferentiniai signalai iš SCN. Literatūroje yra duomenų, kad ryte krintanti MLT koncentracija padidina miokardo infarkto tikimybę. B. Claustrat ir kt. (2005) palygino sveikų žmonių grupės melatonino nakties piko koncentraciją su pacientų, turinčių vainikinių kraujagyslių kraujotakos sutrikimų, grupe. Autoriai teigė, kad žmonės su vainikinių kraujagyslių kraujotakos

sutrikimais turi žemą melatonino piko koncentraciją naktį. Spėjama, kad MLT kaip tarpininkas turi įtakos vazopresino išskyrimui ir tuo būdu reguliuoja cirkadinius ritmus širdies ir kraujagyslių sistemoje.

Melatoninui, kaip SCN veiklos mediatoriumi, priklauso ypatingas vaidmuo. Su jo koncentracijos kitimu yra siejami temperatūros svyravimai. Tai paaiškina ir MLT receptorių buvimas kraujagyslėse. Manoma, kad padidėjusi MLT koncentracija duoda signalą sumažėti kūno temperatūrai, o tai turi didelę įtaką užmigimui ir prabudimui (Claustrat ir kt., 2005).

Antinksčių žievės išskiriamo hormono kortizolio ir MLT koncentracijos koreliuoja tiesiogiai. MLT koncentracijos didėjimas skatina išskirti kortizolį, kuris yra atsakingas už angliavandenių, baltymų metabolizmą, imuninės sistemos reakcijas, arterinį kraujo spaudimą. Taigi per parą kintanti melatonino koncentracija turi įtakos cirkadiniams ritmams, t. y. miego ir budrumo ciklui, temperatūros, arterinio kraujo spaudimo bei imuninės sistemos pokyčiams (Claustrat ir kt., 2005). Su sezonišku susijęs endogeninio MLT koncentracijos kitimas turi įtakos sezoninių psichinių sutrikimų atsiradimui. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad sergančių depresija žmonių MLT koncentracija yra maža ir tai siejama su sezoniniu depresijos paūmėjimu (Brown, 1995). MLT koncentracijos kitimas, keičiantis metų laikams, gali turėti įtakos apetitui, energingumui, nuotaikai, lytiniam potraukiui (Brzezinski ir kt., 1997; Claustrat ir kt., 2005). Manoma, kad MLT sezoniniai pakitimai veikia gyvūnų bei žmonių lytinę funkciją. MLT svarbus sezoniškai besidauginančių gyvūnų rūšims dėl antigonadotropinio poveikio (Brzezinski ir kt., 1997; Claustrat ir kt., 2005). Sveikų moterų menstruacijų ciklo metu MLT koncentracija nesikeičia. Moterims, turinčioms amenorėją, rasta padidėjusi MLT koncentracija (Claustrat ir kt., 2005). Poliarinio regiono moterims žiemos laikotarpiu vystosi fiziologinė sezoninė antrinė amenorėja. Todėl jos vaisingesnės šviesiu vasaros periodu, o ne žiemą (Macchi ir kt., 2004). MLT stimuliuoja kelių antioksidacinių fermentų – superoksido dismutazės (SOD) ir glutationo peroksidazės (GP) ekspresiją. Dėl gebėjimo surišti laisvuosius radikalus MLT slopina vėžinių ląstelių vystymąsi (Reiter ir kt., 1994). Maža MLT koncentracija rasta moterims, sergančioms krūties, o vyrams prostatos vėžiu. Manoma, kad hormonas turi antimitozinį poveikį vėžinėms ląstelėms, nes slopina vėžinių ląstelių augimo faktoriaus aktyvumą, moduliuoja receptorius, veikia organizmo imuninį atsaką, skatina T limfocitus išskirti citokinus (Claustrat ir kt., 2005). Manoma, kad dėl antioksidacinių savybių MLT apsaugo organizmo ląsteles nuo įvairios kilmės pažeidimo (Reiter ir kt., 1994; 1999). Naudojant eksperimentinius galvos smegenų traumos modelius, buvo parodytas apsauginis MLT poveikis ląstelėms (Reiter ir kt., 1999).

MLT vaidmuo neurodegeneracinių ligų patogenezėje taip pat yra reikšmingas. MLT dėl savo antioksidacinio poveikio sumažina amiloidinio proteino toksiškumą



Alzheimerio ligos atveju bei slopina oksidacinių pažeidimą esant Parkinsono ligai (Reiter ir kt., 1994; 1999). Su amžiumi mažėjanti endogeninio MLT koncentracija organizme yra svarbus veiksnys, darantis įtaką fiziologiniams žmogaus senėjimo procesams, degeneracinių ir vėžinių ligų atsiradimui (Reiter, 2002).

Pirmieji eksperimentiniai kankorėžinės liaukos hormono MLT įtakos imuniinei sistemai tyrimai aprašyti 1926 metais. Kačiukai buvo maitinami jaunų buliukų kankorėžinėmis liaukomis ir po dvejų metų jie tapo aktyvesni, didesni, atsparesni infekcinėms ligoms (Carrillo-Vico ir kt., 2005). Žinoma, kad žmogaus periferinio kraujo mononuklearų ląstelėse sintetinamas MLT atlieka daugybinių imunomoduliacinių poveikį: T limfocitai turi ląstelių paviršiuje su G baltymu surištus branduolinius receptorius melatoninui ir todėl MLT stimuliuoja T limfocitus gaminti citokinus. Be to, hormonas skatina alfa navikų nekrozės faktoriaus (TNF- $\alpha$ ) sintezę žmogaus monocituose, o dėl jo poveikio žmonių limfocitai ir monocitai sintetina daugelį interleukinų (IL): IL-2, IL-5, IL-6 ir IL-12 (Carrillo-Vico ir kt., 2005; Garcia-Maurino ir kt., 1997).

Kankorėžinės liaukos ir imuninės sistemos ryšys yra abipusis. Interleukinų ir citokinų išsiskyrimas skatina MLT sintezę. Todėl MLT sistemos pokyčiai galimi sergant autoimuninėmis ligomis.

#### 2.3.4 Melatoninas ir miegas

Atlikti eksperimentiniai ir klinikiniai tyrimai pagrindė įvairiapusį MLT poveikį miegui. Yra žinoma MLT reikšmė miego pradžiai, eigai, trukmei ir bazinei kūno temperatūrai (Zhdanova ir kt., 1997; Claustrat ir kt., 2005). Išsamiai tyrinėtas ryšys tarp miego ir MLT cirkadinio profilio. Autizmu sergančių vaikų tyrimai parodė, kad didesnės hormono metabolito aMT6s šlapime išsiskyrimo normos gali būti susijusios su ilgesnės trukmės 3-ia lėtojo miego stadija, sutrumpėjusia 2-a lėtojo miego stadija ir sumažėjusiu mieguistumu dieną (Leu ir kt., 2011). Tiriant naktinio MLT kiekį likvore, pastebėti staigūs MLT koncentracijos pakitimai prabudimo metu (Debus ir kt., 2002). Jan ir kt. (2010) teigė, kad miego trūkumas neigiamai veikia kankorėžinės liaukos hormono melatonino gamybą ir dėl to gali sutrikti organų, ląstelių neurocheminė paros fiziologija. Sudėtingas ryšys tarp miego kokybės, kiekybinių miego struktūros tyrimų ir melatonino sistemos vis dar nėra gerai suprastas. Didesnis hormono metabolito aMT6s šlapime išsiskyrimas būdingas vaikams, kuriems yra padidėjęs mieguistumas dieną. Taigi didelė ir išžęsta MLT sekrecija gali lemti miego sutrikimus taip pat, kaip ir MLT trūkumas.

K. Reid ir kt. (1996) atliko klinikinius tyrimus su suaugusiais tiriamaisiais, suskirstytais į eksperimentinę grupę, kuri gavo egzogeninį MLT, ir kontrolinę grupę, kuri MLT negavo. Tiriamiesiems buvo matuojama kūno temperatūra bei PSG tyri-

mu registruojama miego pradžia (1 ir 2 lėtojo miego stadijos). Tiriamieji, gavę MLT, greičiau užmigo bei sumažėjo bazinė jų kūno temperatūra, tai koreliavo su MLT koncentracijos kraujyje padidėjimu. Nustatyta, kad MLT veikia ir paradoksinio miego (angl. *REM*) stadijos trukmę. Su amžiumi mažėjanti MLT koncentracija siejama su įvairiais miego sutrikimais, tokiais kaip paradoksinio miego stadijos sutrumpėjimu. Taigi žmonėms, dirbantiems pamaininį darbą, dažnai keliaujantiems per laiko juostas (angl. *jet lag*), taip pat vyresnio amžiaus, kai endogeninio MLT sintezė yra nepakankama, prasideda miego sutrikimai (nemiga ir kiti cirkadinio ritmo sutrikimai) (Richardson, 2005).

### 2.3.5 Melatoninas ir epilepsija

Aprašytas melatonino poveikis yra per MT1 ir MT2 receptorius (Reppert ir kt., 1996) ir (ar) per kitas ląstelės struktūras ir mechanizmus, veikiant per ryšį su kalmodulinu ar tiesiogiai surišant laisvuosius radikalus (Brzezinski, 1997). Eksperimentiniais tyrimais melatonino receptoriai rasti žinduolių Amono rage (lot. *hippocampus*) (Laudon ir kt., 1988; Nonno ir kt., 1995; Mazzuchelli ir kt., 1996; Yamamoto ir Tang, 1996; Musshoff ir kt., 2002). Todėl galima manyti, kad melatoninas turi įtakos ir moduliuoja neuronų jaudrumą Amono rage, kuriame sinchronizuojasi epilepsinis aktyvumas.

Eksperimentiniais tyrimais su žiurkėmis įrodyta, kad melatoninas slopina traukulius (Kabuto ir kt., 1998; Mevissen ir kt., 1998; Srivastava ir kt., 2002; Musshoff ir Speckmann, 2003; Ray ir kt., 2004; Yahyavi-Firouz-Abadi ir kt., 2006, 2007). Manoma, kad MLT traukulius slopinantis poveikis priklauso nuo dozės (Solmaz ir kt., 2009). Tačiau A. Munoz-Hoyos ir kt. (1998) aprašė MLT traukulius sukeltą poveikį. Eksperimentinių darbų rezultatai paskatino atlikti klinikinius hormono MLT tyrimus.

F. Antón-Tay (1974) pirmas aprašė traukulius slopinantį melatonino poveikį. Pacientams, sergantiems smilkininės skilties epilepsija, atsparia gydymui vaistais, papildomai gydymui pridėjo 2 g MLT per dieną. Šiems pacientams sumažėjo pikų ir epilepsinių iškrūvių elektroencefalogramoje. Vietoj pikų smilkininės skilties žievėje registruotos lėtos teta bangos.

Manoma, kad MLT veikimo mechanizmas gali būti susijęs su slopinančiu poveikiu glutamato receptoriams ir skatinančiu poveikiu GABA, benzodiazepinų receptoriams. Tuo būdu yra sustiprinamas išplitęs slopinantis poveikis, kuris būdingas ir vaistams nuo epilepsijos (Stewart, 2001). Autorius taip pat teigė, kad epilepsijos prieuolių pasikartojimas yra susijęs su cirkadiniu ritmu, o traukulius slopinantis endogeninio melatonino poveikis pasireiškia per dopaminerginės sistemos inhibiciją.

MLT gali veikti per pagrindinio centrinės nervų sistemos (CNS) slopinimą sukeltą neurosiuntiklio GABA sistemą, sukeldamas slopinimą tose smegenų struk-

tūrose, kurios dalyvauja susidarant epilepsiniam ir neepilepsiniam mioklonusui (Jan ir kt., 1999).

Kadangi MLT pasižymi antioksidaciniu ir laisvuosius radikalus surišančiu poveikiu bei lengvai pereina fiziologinius barjerus: kraujo-smegenų ir intraląstelinį. Todėl traukulius slopinantis hormono poveikis aiškinamas jo sugebėjimu surišti laisvuosius radikalus neuronuose CNS (Espinar ir kt., 2000; Allegra ir kt., 2003). Tad spėjama, kad MLT galėtų būti vartojamas epilepsijai gydyti.

Paskelbtos mokslinės publikacijos apie egzogeninio melatonino poveikį epilepsija sergančių suaugusiųjų (Bazil ir kt., 2000) ir vaikų (Jan ir kt., 1994; Molina-Carballo ir kt., 1997; Sheldon, 1998; Fauteck ir kt., 1999; Ross ir Morris, 1999; Madhur ir kt., 2004; Uberos ir kt., 2011) miegui bei epilepsijos priepuoliams. Daugumoje šių klinikinių tyrimų aprašomas traukulius slopinantis jo poveikis. Vieninteliame tyrime su vaikais aptartas ir galimas MLT traukulius provokuojantis veikimas (Sheldon, 1998). Ištirtų pacientų skaičius tyrimuose nėra didelis, bet įrodyta, kad vartojant melatoniną, pagerėja miegas ir retėja priepuoliai. Apibendrinti duomenys pateikiami 1 lentelėje.

**1 lentelė.** Egzogeninio melatonino poveikis miegui ir epilepsijos priepuoliams

| Metai           | Autoriai           | Pacientų sk. (amžius/ metais) | Teigiamas poveikis miegui | < priepuolių skaičius | > priepuolių skaičius |
|-----------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1994            | Jan J.E.           | 5                             | 5                         | 4                     | 0                     |
| 1997            | Molina ir kt.      | 1                             | 1                         | 1                     | 0                     |
| 1998            | Sheldon S.H.       | 6                             | 5                         | 1                     | 4                     |
| 1999            | Fauteck J.         | 10                            | 8                         | 6                     | 0                     |
| 1999            | Ross C., Morris B. | 24                            | 20                        | <                     | 0                     |
| 2004            | Madhur ir kt.      | 16 (3-12)                     | 6                         | Neįvertino            | 0                     |
| 2011            | Uberos J. ir kt.   | 10 (4-10)                     | Teigiamas                 | <                     | 0                     |
| <b>Iš viso:</b> | <b>7</b>           | <b>72</b>                     | <b>55</b>                 | <b>12</b>             | <b>4</b>              |

Didžiausios apimties tyrimus atliko C. Ross ir kt. (1999) su 24 vaikais, sergančiais epilepsija ir turinčiais miego sutrikimų. Jiems papildomai buvo skirta individuali melatonino dozė (2,5–7,5 mg). Daugeliui vaikų pagerėjo miegas ir suretėjo priepuoliai. Traukulių pobūdis šiame tyrime nenurodytas.

J. Fauteck ir kt. (1999) teigė, kad 8 iš 10 vaikų pagerėjo miegas. Du ligoniai buvo gydyti melatonino 5 mg, o kiti šeši – 10 mg 1 valandą prieš miegą. Šešiams iš aštuonių pacientų, kuriems melatoninas pagerino miegą, suretėjo priepuoliai nuo 8–12 per dieną iki 1–2 per dieną. Šie vaikai rečiau prabudavo naktį ir ilgiau miegodavo. Tai patvirtino melatonino įtaką miego ir būdravimo ritmo reguliavimui.

A. Molina-Carbalo ir kt. (1997) aprašė klinikinę patirtį, gydant vaiką, sergantį atsparia gydymui vaistais epilepsija – mioklonine kūdikių epilepsija. Greta kitų VNE papildomai duodant 100 mg melatonino per parą, priepuoliai suretėjo.

S. H. Sheldon (1998) tyrime aprašytas traukulius sukeliantis melatonino poveikis.

G. Madhur ir kt. (2004) atliko dvigubai aklą, randomizuotą, placebo kontroliuojamą tyrimą. 16 vaikų, sergančių epilepsija ir gydomų valproinės rūgšties preparatais, 1 valandą prieš miegą gavo individualią dozę melatonino. Kiti 15 vaikų gavo kalcio preparatą. MLT gavę vaikai miegojo statistiškai patikimai geriau. Šiame tyrime poveikis priepuolių skaičiui nebuvo įvertintas. M. Rao ir kt. (1989), palyginę melatonino ir kitų hormonų kiekį kraujo serume 12 pacientų, turinčių epilepsinių ir neepilepsinių priepuolių, ir 28 kontrolinių, melatonino koncentracijos pakitimų nerado. J. Uberos ir kt. (2011), aktigrafu registruodami miegą, nustatė, kad šeši iš dešimties sunkiomis epilepsijos formomis (Westo ir *Lennox–Gastaut* sindromais, progresuojančia mioklonine epilepsija) sergančių vaikų turėjo cirkadinio ritmo sutrikimus. Šiems vaikams nakčiai davė 3 mg melatonino, o kontrolinei grupei – 3 mg laktozės. Ištyrė melatonino metabolitą aMT6s šlapime prieš ir po egzogeninio hormono skyrimo (09:00 val. – 21:00 val. ar 21:00 val. – 09:00 val. ir plazmoje (01:00 val., 05:00 val., 09:00 val., 13:00 val., 17:00 val. ir 21:00 val.). Autoriai nurodė teigiamą egzogeninio melatonino poveikį užmigimui ir miego eigai, o kartu epilepsijos priepuolių kontrolei. C.W. Bazil ir kt. (2000) aprašė tyrimą, atliktą su smilkininės skilties epilepsija sergančiais suaugusiais pacientais. Jie tyrė melatoniną ir kortizolį seilėse kas tris valandas visą parą vienuolikai epilepsija sergančių suaugusiųjų (amžiaus vidurkis  $41 \pm 3$ , nuo 26 iki 55 metų) ir šešioms kontroliniams. Melatonino koncentracija sergančiųjų smilkinine epilepsija seilėse buvo mažesnė nei kontrolinių, taip pat išmatuotas ryškus šio hormono koncentracijos padidėjimas priepuolio metu. Autorius svarsto, kad dėl padidėjusios melatonino koncentracijos po priepuolio pacientai yra mieguisti, ši būklė galbūt apsaugo nuo priepuolių pasikartojimo.

Taigi klinikinių tyrimų su epilepsija sergančiais vaikais ir suaugusiais žmonėmis yra atlikta keletas ir juose pacientų tirta nedaug. Šiuose tyrimuose melatoninas vartotas kartu su kitais VNE.

Siekiant įrodyti, kad melatoninas reikšmingas traukulius slopinančiu poveikiu, reikia atlikti didesnių imčių klinikinius tyrimus.

### 2.3.6 Melatoninas ir kitos ligos

*(akių, psichikos, raidos sutrikimai, onkologinės ligos)*

Žymūs endogeninio MLT sintezės cirkadiniai pakitimai yra nustatyti suaugusiems ir vaikams, sergantiems akių ligomis (aklumu) (Skene ir kt., 1999). Šiems pacientams būdingos užmigimo problemos, miego eigos sutrikimai (dažni prabudimai ir

ankstyvas nubudimas ryte) (Palm ir kt., 1997). Melatonino apykaitos sutrikimai, jo reguliacinės funkcijos pokyčiai siejami su vaikų raidos sutrikimais ir kitomis nervų bei psichikos ligomis.

Didelės apimties klinikiniai tyrimai, atlikti su autizmu susijusių ligų grupės vaikams, patvirtino mažą endogeninio MLT metabolito aMT6s koncentraciją šlapime (Melke ir kt., 2008), o vaikams, sergantiems *Smith–Magenis* sindromu, rasta MLT cirkadinio ritmo inversija (De Leersnyder ir kt., 2006), todėl jiems dažni miego sutrikimai, susiję su cirkadinio ritmo pakitimais.

Klinikiniuose tyrimuose aprašomas MLT koncentracijos padidėjimas vaikams, kurie turi kankorėžinės liaukos auglį (Mandera ir kt., 2003). Neseniai tai patvirtinome ir Lietuvoje. Aprašėme panašų klinikinį atvejį berniuko, turinčio kankorėžinės liaukos cistą. Jo seilėse nustatėme padidėjusį MLT kiekį, palyginti su tokio pat amžiaus kontrolinės grupės vaikų duomenimis (Praninskienė ir kt., 2006). Įdomūs duomenys gauti tiriant fibromialgija (FM) sergančius suaugusius ligonius – jiems rasta maža aMT6s ekskrecija, palyginti su kontroline sveikų žmonių grupe (Citera ir kt., 2000). Manoma, kad FM atvejais lėtinis skausmas sutrikdo miego struktūrą, bet tai gali būti susiję ir su neurobiologiniais MLT sistemos pakitimais (Dauvilliers, Touchon, 2001).

### 2.3.7 *Egzogeninis melatoninas klinikinėje praktikoje*

Medicinos klinikinėje praktikoje yra naudojami natūralūs ir sintetiniai MLT preparatai.

Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Olandijoje MLT priskiriamas maisto papildams. Tabletės ar kapsulės greitai rezorbuojasi ir didžiausia egzogeninio MLT koncentracija kraujo plazmoje pasiekama po 1–2 valandų. Jis metabolizuojamas kepenyse ir išsiskiria su šlapimu. Pusinės eliminacijos periodas yra 35–50 minučių. Preparato dozė priklauso nuo amžiaus ir sutrikimo (Pierpaoli, Regelson, 1996). Geriamojo preparato dozės vaikams yra nuo 0,5 mg iki 10 mg, o suaugusiems asmenims – iki 25 mg. MLT yra saugus vartoti. Aprašyti nepageidaujami poveikiai nėra sunkūs. Tai pavieniai arterinės hipotenzijos, bradikardijos, sumažėjusios bazinės temperatūros, pykinimo, galvos skausmo atvejai (Pierpaoli, Regelson, 1996; Mindell, Owens, 2003). Teoriškai yra galimas egzogeninio MLT poveikis nesubrendusiai endokrinei sistemai, t. y. slopinamasis poveikis pagumburio–hipofizės–lytinių liaukų ašiai, dėl to galimi lytinio brendimo sutrikimai. Sąveikos su kitais medikamentais tyrimai parodė, kad nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo – aspirinas, ibuprofenas, benzodiazepinai, alkoholis ir kofeinas gali slopinti endogeninio MLT sintezę (Allegra ir kt., 2003), o skiriami naktiniai beta adrenoblokatoriai – padidinti MLT kiekį (Pierpaoli, Regelson, 1996).

Pagrindinė gydymo MLT indikacija yra įvairūs miego sutrikimai, susiję su nervų ligomis. Miego sutrikimai gali būti labai įvairūs, pavyzdžiui, dissomnijos, parasomnijos, miego sutrikimai dėl psichinių ligų. Dissomnijų grupės miego sutrikimai susiję su miego ir budrumo ritmo pakitimais. Jiems gydyti vartojamas melatoninas.

Melatonino, kaip vaisto, efektyvumas priklauso nuo MLT koncentracijos bei MLT receptorių jautrumo. Jautrumas gali sumažėti su amžiumi, taip pat dėl neurodegeneracinių ligų.

Esama tyrimų, leidžiančių teigti, kad MLT turi ne tik migdomųjų, bet ir miego kokybę gerinančių savybių. Vyresnio amžiaus žmonėms, turintiems nemigos sutrikimų, 7 dienas pavartojus 2 mg MLT 21:00 val., pagerėjo užmigimas (Murcia Garcia ir kt., 2002).

Nemiga yra dažnas Alzheimerio, Parkinsono ligų lydintis simptomas. Manoma, kad su amžiumi mažėjanti MLT koncentracija gali turėti įtakos šių ligų patogenezėje (Kennaway, 2000).

Trumpas gydymo egzogeniniu MLT kursas paskiriamas esant epizodiniams miego, cirkadinio ritmo sutrikimams, o ilgalaikis gydymo kursas pasirenkamas lėtinių ligų atvejais, gydant nemigą dėl sezoninės depresijos ir kitų sezoninių afektinių sutrikimų (Brown, 1995).

Mokslininkai, tiriantys vaikų miegą, įrodė MLT efektyvumą ir saugumą miego sutrikimams gydyti.

MLT poveikis nemigai gydyti vaikams su aklumu ir raidos sutrikimais įrodytas keliuose klinikiniuose tyrimuose (Palm ir kt., 1997; Jan, 2000; Coppola ir kt., 2004). G. Coppola ir kt. (2004) parodė, kad vartojant MLT du mėnesius vaikų miegas pagerėjo, bet nutraukus gydymą, miego sutrikimai atsinaujino. Nustatyta, kad MLT pagerina užmigimą ir miego eigą vaikams, sergantiems genetiniais sindromais – Dauno, Reto, Prader–Willi (Mindell, Owens, 2003; Turk, 2003) bei *Smith–Magenis* sindromo atvejais (De Leersnyder ir kt., 2006). Naujausių klinikinių tyrimų duomenimis, egzogeninis MLT, vartojamas vaikams su autizmu pirminei nemigai gydyti, nes pagerina užmigimą ir miego eigą (Giannotti ir kt., 2006). MLT gerina užmigimą vaikams, turintiems hiperaktyvumo ir dėmesio sutrikimo sindromą (Tjon Pian Gi ir kt., 2003). Taigi melatoninas, kaip vaistas, skiriamas gydyti tokiems vaikų miego sutrikimams kaip užmigimo problemos, nereguliarūs, sutrumpėję miego ciklai, dažni prabudimai naktį. Dėl teigiamo hormono poveikio gerėja vaikų miegas, neuropsichologinė būklė bei gyvenimo kokybė.

Fibromialgija sergantiems pacientams yra siūlomas egzogeninis MLT, bet jo poveikis nėra patvirtintas, dar reikalingi dvigubai akli placebo kontroliuojami tyrimai (Citera ir kt., 2000). Kita svarbi MLT vartojimo sritis yra onkologija. Terapija efektyviausia, kai MLT dozė skiriama vakare. Hormono terapija padidina IL-2 aktyvumą ir pagerina savijautą, sergant nepagydomais endokrininės sistemos, plaučių, inkstų,

kepenų augliais (Arendt, 2005). Įdomus ir naujas yra MLT įtraukimas į traukulių gydymo schemą. Klinikinių tyrimų, atliktų skiriant egzogeninį MLT žmonėms, sergantiems epilepsija, nėra daug ir jie nedidelės imties. Šiuose tyrimuose MLT vartojamas kaip papildomas vaistas kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos. MLT poveikio miegui ir epilepsijai tyrimai epilepsija sergančių vaikų grupėje yra aprašyti 2.3.5 skyriuje ir apžvelgti 1 lentelėje.

Naujausi melatonino receptorių tyrimai padėjo farmacijos pramonei sukurti pirmuosius vaistus (*Ramelteon*, *Agomelatine* ir kt.), selektyviai veikiančius virškryžminių branduolių MLTR1 ir MLTR2 receptorius. Šie vaistai sėkmingai vartojami pirminei nemigai, vyresnių žmonių nemigai bei cirkadinio ritmo sutrikimams gydyti (Hardeland ir kt., 2008).

### 2.3.8 Melatonino tyrimai seilėse, šlapime, kraujo serume

Kankorėžinės liaukos hormono melatonino ir jo metabolito aMT6s cirkadinis profilio kitimas gali būti tiriamas įvairiose organizmo terpėse. Buvo atlikti suaugusių žmonių grupės tyrimai ir ieškota ryšio tarp melatonino kiekio serume, seilėse ir metabolito aMT6s šlapime koncentracijų. Rasta, kad pagrindinio MLT metabolito aMT6s koncentracija koreliuoja su MLT koncentracija kraujyje (Arendt ir kt., 1985; Markey ir kt., 1985). MLT koncentracija serume atitinka tikrą kankorėžinės liaukos hormono sekreciją, tačiau nėra lengva jo gauti klinikiams cirkadinio profilio tyrimams. Nustatyta, kad MLT koncentracijos kitimas kraujo serume labai koreliuoja su jo kitimu seilėse (Miles ir kt., 1985; Vakkuri, 1985). Todėl buvo pradėti naudoti neinvaziniai MLT kiekio matavimo šlapime ir seilėse metodai (Deacon ir Arendt, 1994; Markey ir kt., 1985; Matthews ir kt., 1991).

Neseniai buvo aprašyti MLT sistemos parametrai, kurie galėtų būti taikomi klinikinėje praktikoje (Benloucif ir kt., 2008), tačiau nurodymai, kuriose organizmo terpėse reikia tirti MLT, dar nėra galutiniai.

Atliktame tyrime naudojome abu neinvazinius metodus (rinkome paros šlapimą ir seiles) ir teigiame, kad abu tyrimai tinka vaikų melatonino bandiniams surinkti. MLT koncentracijos matavimai seilėse ir metabolito aMT6s koncentracijos matavimai šlapime gali būti naudojami vaikų melatonino sistemos cirkadinio profilio tyrimams.



## 3 DARBO METODIKA

### 3.1 Tiriamųjų vaikų grupės

Tyrimas atliktas 2005–2011 metais, rudens ir žiemos mėnesiais (lapkričio–vasario) Vaikų neurologijos skyriuje, Vaikų ligoninėje, Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale. Klinikiniais vaikų tyrimais buvo įrodyta, kad sezoniskumas individualiam MLT profiliui įtakos neturi (Griefahn ir kt., 2003).

Tyrimai pradėti, gavus Lietuvos bioetikos komiteto leidimą (2004-12-22, Nr. 69) ir Mokslo studijų fondui skyrus finansinę paramą (protokolo Nr. T-06131, kontrakto Nr. T-39/06).

Vaikai ir jų tėveliai buvo supažindinti su tyrimo protokolu ir tikslais. Abiejų grupių vaikai (kontrolinės ir sergančiųjų epilepsija) tyrime dalyvavo savanoriškai, gavus pasirašytą vieno iš tėvų ar globėjų sutikimą.

Tyrimas vyko dviem etapais. Pirmame tyrimo etape dalyvavo 246 vaikai (94 kontroliniai, 151 sergantis epilepsija). Vaikų amžius buvo nuo 5,5 iki 17,9 metų. Išsiaiškino miego sutrikimus abiejose tiriamųjų grupėse, apklausę pagal vaikų miego sutrikimų skalę (VMSS) (Bruni ir kt., 1996).

Antrame etape tyrėme MLT seilėse ir jo metabolito aMT6s cirkadinį profilį. Šiame etape dalyvavo 83 vaikai iš abiejų grupių, atitikę įtraukimo į tyrimą kriterijus. Trijų vaikų duomenys nebuvo analizuoti dėl nepakankamai surinktų bandinių. Todėl galutinę tiriamųjų grupę sudarė 80 vaikų.

Buvo ištirti 29 kontroliniai vaikai ir paaugliai (17 mergaičių ir 12 berniukų) nuo 5,5 iki 17,3 metų ( $12,2 \pm 3,6$  metai, vidurkis  $\pm$  SD) ir epilepsija sergantis 51 vaikas ir paauglys (25 mergaitės ir 26 berniukai) nuo 6,6 iki 17,9 metų ( $12,6 \pm 3,0$ , vidurkis  $\pm$  SD), atitikę įtraukimo kriterijus.

Kontrolinės grupės 20 vaikų buvo tirti dėl epizodinių galvos skausmų, du vaikai – dėl lumbalgijos, du – dėl trumpalaikio motorinio tiko, o kitiems penkiems buvo šios klinikinės diagnozės: miotonija, nediferencijuota miopatija, stuburo slankstelio disko išvarža, įgimta širdies yda, dislalija. Jų įprastiniai kraujo ir šlapimo tyrimai buvo be pakitimų ir jie nevaržo vaistų.

Buvo įvertinta abiejų tiriamųjų grupių vaikų neurologinė būklė, jiems atlikti galvos kompiuterinės tomografijos ir (ar) branduolių magnetinio rezonanso tyrimai bei registruotas žievės bioelektrinis aktyvumas budrumo ir miego metu. Epilepsijos grupės vaikams epilepsijos klinikinė forma buvo diagnozuota pagal klinikinius priepuolių požymius, budrumo ir miego EEG rastus pakitimus bei patvirtinta pagal kriterijus, priimtus Tarptautinės lygos prieš epilepsiją – ILAE ir sudarytus J. Jr. Engel (2001). Epilepsija koduota pagal Tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10).



Visi epilepsijos grupės vaikai sirgo aktyvia epilepsija, nes priepuoliai kartojosi ne rečiau kaip kartą per metus. Epilepsija sergančių vaikų grupę sudarė: 16 vaikų, kuriems pasireiškia paprastieji ir kompleksiniai židininiai priepuoliai; 7 vaikai, kuriems būna generalizuoti toniniai-kloniniai ir miokloniniai priepuoliai, ir vienas vaikas, kuriam priepuoliai yra absansų tipo. Epilepsijos forma diagnozuota 35 vaikams: 21 – idiopatinė židininė (Rolando) epilepsija; 5 – idiopatinė generalizuota epilepsija; 1 – *Lennox–Gastaut* sindromas, 1 – *Landau–Kleffner* sindromas; 7 – smilkininės skilties epilepsija.

Epilepsijos grupės 11 vaikų tyrimo metu nevartojo vaistų nuo epilepsijos (VNE), 11 buvo gydyti VNE politerapija (valproinė rūgštis ir lamotriginas, valproinė rūgštis ir topiramatas, okskarbazepinas ir topiramatas) ir 29 vaikai gydyti monoterapija – valproinės rūgšties preparatais (16 vaikų), okskarbazepinu (9 vaikai) ir lamotriginu, sultiamu, liskantinu, topiramatu (po vieną). Penkiems vaikams įvyko epilepsijos priepuoliai tyrimo parą. Laikotarpis tarp priepuolių ir MLT bandinių ėmimo buvo vidutiniškai 8 mėnesiai (nuo 2 dienų iki 74 mėnesių). Vaikų epilepsijos trukmė buvo nuo 3 dienų iki 7 metų.

Visi vaikai (kontroliniai ir sergantys epilepsija) jau pirmoje tyrimų dalyje, padėdami tėvų ir gydytojo tyrėjo, buvo užpildę vaikų miego sutrikimų skalės klausimyną (VMSS), išverstą į lietuvių kalbą (pagal Bruni ir kt., 1996). Pagal jį įvertinome paskutinių 6 mėnesių vaikų miego kokybę (3 priedas). Abiejų grupių vaikai turėjo atitikti šiuos įtraukimo kriterijus:

Įtraukimo kriterijai:

1. Vaikų amžius nuo 5 iki 18 metų (abiem grupėms);
2. Sveikatos būklė – vaikai be organinių galvos smegenų pažeidimų, įrodytų kompiuterinės tomografijos ir (ar) branduolių magnetinio rezonanso tyrimu (abiem grupėms);
3. Kontrolinės grupės vaikai, kurie pagal VMSS neturėjo miego ir budrumo ritmo sutrikimų ir bendrojoji VMSS reikšmė buvo mažiau 50 ( T-vertė  $\leq 70$  %).

Neįtraukimo kriterijai abiem grupėms:

1. Vaikai, sergantys endokrininės sistemos, akių ligomis (aklumu), autizmu, sunkiu protiniu atsilikimu, depresija, migrena ir kitomis lėtinėmis somatinėmis (inkstų, kepenų) ligomis;
2. Vaikai, vartojantys vaistus žinomai somatinei ligai gydyti (antibiotikus, steroidus);
3. Karščiavimas.

Abiejų grupių vaikai, atitinkantys dalyvavimo hormono melatonino ir jo metabolito aMT6s tyrime kriterijus, buvo supažindinti su seilių ir šlapimo rinkimo pro-

tokolu, arterinio kraujo spaudimo, pulso ir temperatūros matavimo protokolu bei lytinio brendimo įvertinimu.

Abiejų grupių vaikai (kontroliniai ir sergantys epilepsija) tirti antrą ar trečią gulėjimo stacionare parą pagal protokolą tuo pačiu metu renkant jų seilės ir šlapimą kas tris valandas visą parą. Seilės buvo rinktos į vienkartinius specialius mėgintuvėlius (angl. *salivette*), o šlapimas į vienkartinius sterilius indelius ir tuo pačiu metu buvo matuojama kūno temperatūra, arterinis kraujo spaudimas, širdies susitraukimų dažnis. Surinkti bandiniai laikyti šaldytuve (-4 °C) iki išvežant į Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro Imunologijos departamento tyrimų laboratoriją. Ten seilės ir šlapimas buvo centrifuguojami ir užšaldyti iki (-20 °C) iki visos surinktos grupės tyrimo.

Aplinka, kurioje buvo tiriami pacientai, išmatuota fotometriniu prietaisu aplinkos apšvietumui matuoti – liuksmetru (Luxmeter JU-116, Rusija) ir įvertinta liuksais (lx). Apšvietos vienetas liuksas parodo 1 m<sup>2</sup> paviršiaus ploto apšvietą 1 liumeno (lm) šviesos srautu. Nakties metu apšvieta dirbtinio šviesos šaltinio palatoje buvo ne didesnė kaip 10 lx. Vaikai miegodavo nuo 21–22 val. iki 7–8 valandos ryto.

Abiejų grupių vaikams buvo pildomas tyrimo protokolas visą tyrimo parą (2 priedas).

### 3.2 Abiejų vaikų grupių antropometriniai ir klinikiniai tyrimai

Buvo vertinamas tiriamųjų vaikų fizinis išsivystymas, lytinio brendimo stadija, pamatuotas jų kūno svoris (kg), ūgis (cm), arterinis kraujo spaudimas (sistolinis ir diastolinis) (AKS) (mmHg), širdies susitraukimų dažnis (ŠSD)(k/min.), temperatūra (°C). Be to, iš medicininių dokumentų sužinotas vaikų gestacinis amžius, gimimo svoris ir ūgis.

Visi vaikai buvo sveriami be batų ir viršutinių drabužių. Sverimui naudojamos medicininės svarstyklės (100 g tikslumo). Ūgis matuotas medicinine ūgio matuokle (Harpendo stadiometru, Lenkija) 0,5 cm tikslumu. Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal formulę (svoris/ūgis<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>). Gydytojas endokrinologas įvertino visų vaikų lytinio brendimo stadiją, naudodamas atskirus kriterijus mergaitėms ir berniukams (pagal Marshall ir Tanner, 1969; 1970).

Abiejų grupių tiriamiems vaikams gulint buvo matuotas AKS, manžetė apjuosus dešinę ir kairę ranką. Tyrimui naudotas elektroninis AKS aparatas (Digital Blood Pressure Monitor Model UA-702 A & D Company, Limited, 2004, Jungtinė Karalystė), kuris tuo pačiu metu išmatuodavo AKS ir ŠSD. Prieš matuojant AKS, vaikas 15 minučių ramiai pagulėdavo. Arterinis kraujo spaudimas matuotas 3 kartus 3 minučių intervalu. Vertinant AKS, buvo skaičiuojamas trijų matavimų vidurkis. ŠSD buvo matomas AKS aparato monitoriaus langelyje, apskaičiuotas vidurkis.

Kūno temperatūros matavimas – termometrija (gr. *therme* – šiluma, karštis). Vaikų kūno temperatūra buvo matuota kas trys valandos visą parą kartu su AKS, ŠSD ir seilių bei šlapimo bandinių ėmimo metu. Temperatūra buvo matuota lovoje gulintiems vaikams pažastyje medicininio automatiniu skaitmeniniu termometru (2004, Braun, Vokietija), laikant jį iki pirmo garsinio signalo. Matuota pagal Celsijaus skalę (°C). Temperatūra matuota tris kartus ir registruota protokole, vėliau išvestas vidurkis. Termometro rodmenys galėjo turėti paklaidą dėl prakaitavimo ir pažasties drėgnumo.

### 3.3 Vaikų miego sutrikimų skalė

Visiems tiriamiesiems paskutinių šešių mėnesių miego sutrikimams išsiaiškinti pirmame etape naudojome vaikų miego sutrikimų skalę (VMSS). Netikslumai, susiję su tėvų pateikta informacija, buvo sumažinti, nes skalę užpildant dalyvavo tyrėjas gydytojas, tiriamasis vaikas ir vienas ar abu tėvai, ar globėjai.

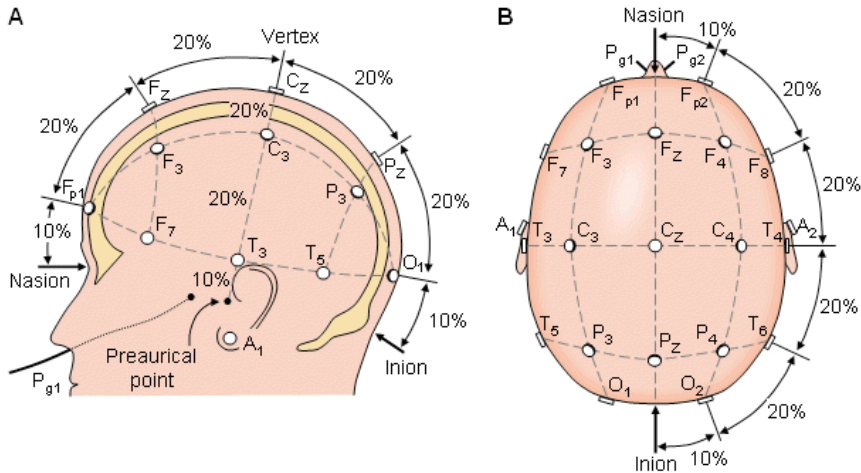
O. Bruni su bendraautorais (1996) atliko mokyklinio amžiaus vaikų epidemiologinius tyrimus ir įvertino miego sutrikimų pasiskirstymą pagal klausimyną, pavadintą vaikų miego sutrikimų skale – VMSS (angl. *The Sleep Disturbance Scale for Children* – SDSC). Buvo atlikti keli tyrimai siekiant išbandyti šią skalę. VMSS sudaro 26 klausimai apie miego pradžią, eigą, pabaigą ir iš jų sugrupuojami šeši pagrindiniai miego sutrikimai: miego pradžios ir eigos sutrikimai (MPES), kvėpavimo sutrikimai miego metu (KSM), parasomnijos (PA), miego ir budrumo ritmo sutrikimai (MBRS), padidėjęs mieguistumas (PM), miego hiperhidrozė (HM). Atsakymai kinta nuo 1 iki 5 balų ir priklauso nuo sutrikimo pasireiškimo dažnio: 1 – niekada, 2 – retai (kartą ar du per mėnesį arba rečiau), 3 – kartais (kartą ar du per savaitę), 4 – dažnai (3 arba 4 kartai per savaitę), 5 – visada (kasdien). VMSS bendras rezultatas yra visų 26 klausimų atsakymų suma, galinti kisti nuo 26 iki 130 balų. Gautas bendras VMSS rezultatas iki 39 balų rodo, kad vaikas neturi miego sutrikimų. Vertinant skalės rezultatus, atsižvelgiama į bendrą rezultatą ir kiekvienos iš šešių dalių rezultatų padėties vertinimo lentelėje (4 priedas): didesnis balų skaičius nurodo sutrikimų pobūdį. Vertinimo lentelės T stulpelis leido palyginti bendrą vaiko ir faktoriaus rezultatą su normaliomis vertėmis. O. Bruni ir kt. (1996) sudaryta VMSS turi gerą diagnostinį tikslumą.

### 3.4 Kompiuterinės elektroencefalografijos tyrimas

Abiejų tiriamųjų grupių kompiuterinės EEG buvo registruotos elektroencefalografu (Cadwell Laboratories, Inc. Kennewick, JAV, 1999), o duomenys įrašomi į kompiuterį *Cadwell Easy II EEG* programa, skirta naudotis *Windows* operacinėje sistemoje.

EEG registruota, esant 5–20  $\mu\text{V}/\text{mm}$  jautrumui, naudoti filtrai: žemas – 1 Hz, aukštas – 70 Hz, įrašymo greitis – 10 s/kompiuterio lange (epochoje).

EEG registruota pagal Tarptautinę elektrodų išdėstymo 10–20 sistemą. Pagal šią sistemą tiriamajam buvo uždėtas 21 elektrodas, kaip parodyta 4 paveiksle. Elektrodams prie galvos odos pritvirtinti buvo naudojama speciali pasta (TEN-20, JAV).



**4 pav.** Tarptautinė 10–20 sistema, pavaizduota kairiajame pusrutulyje (A) ir iš viršugalvio (B). Raidėmis pažymėtos sritys: A – ausies, C – centrinė, Pg – nosies, P – momeninė (parietalinė), F – kaktinė (frontalinė), Fp – kaktinė poliarinė, O – pakaušinė (okcipitalinė) (<http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/>)

EEG registruota standartiniu monopoliariniu montażu. Užrašytas kreives analizavo gydytojas tyrėjas, automatiškai perjungdamas ir peržiūrėdamas dviem montażais: bipoliariniu ir monopoliariniu. Bipoliariniu būdu sujungus elektrodus matuojamas potencialų skirtumas tarp dviejų elektrodų, o monopoliariniu – kiekvieno elektrodo potencialas yra palyginamas su neutralaus elektrodo potencialu arba su vidutiniu (angl. *average*) visų elektrodų potencialu.

Abiem tiriamųjų grupėms buvo registruotos kompiuterinės budrumo ir miego EEG, tuo pačiu metu registruota elektrokardiograma (EKG), akių judesiai (okulograma), atlikti provokaciniai mėginiai (akių užmerkimo ir atmerkimo, hiperventiliacijos (HV), fotostimuliacijos (FS)).

Abiem tiriamųjų grupėms registruota budrumo EEG, gulint pirmą parą ligoninėje, o miego EEG – po melatonino tyrimų.

Budrumo EEG registruota 30 minučių be artefaktų pagal protokolą: a) 5 minutes smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas užrašytas be mėginių, užmerkus akis, veniant išorės dirgiklių (garso, lytėjimo), po to b) 5 sekundžių trukmės atmerkimo ir

užmerkimo mėginys, kartojamas 2 kartus kas dvi minutes, c) 5 minučių trukmės HV mėginys, d) vėl 5 minutes užmerkus akis, e) FS mėginys (2–20 Hz ir 20–2 Hz), f) po FS dar 5 minutes užmerkus akis ir tyrimas baigiamas.

Miego EEG registruota 14–15 val., pavalgius pietus. Miego EEG registravimo trukmė – 45 minutės pagal protokolą: a) 5 minutes smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas registruotas be mėginių, užmerkus akis, vengiant išorės dirgiklių (garsų, lytėjimo), b) 5 sekundžių trukmės atmerkimo ir užmerkimo mėginys, kartotas 2 kartus kas dvi minutes, c) 5 minučių trukmės HV mėginys, d) apie 30 minučių tiriamasis miegojo, e) pažadinus, atliktas FS mėginys (2–20 Hz ir 20–2 Hz) kartu su atmerkimo ir užmerkimo mėginiu ir po 5 minučių tyrimas baigtas.

Atliktos kompiuterinės budrumo ir miego EEG buvo išanalizuotos gydytojos tyrėjos ir patvirtinta ar paneigta epilepsijos diagnozė, nustatyta epilepsijos forma.

### 3.5 Šlapimo rinkimas

Abiejų grupių vaikai buvo tiriami antrą ar trečią gulėjimo stacionare parą. Prieš pradedant tyrimą, kiekvienam kontrolinės grupės ir sergančiam epilepsija vaikui buvo paaiškinama šlapimo rinkimo eiga ir paprašoma kas tris valandas išgerti po 125–250 ml skysčio (vandens, sulčių). Pagal protokolą šlapimas buvo renkamas, pradedant 15 val. ir baigiant kitos dienos 12 val. kas tris valandas. Tuo pačiu metu buvo renkamos seilės, matuojama kūno temperatūra, pulsas, arterinis kraujo spaudimas. Šlapimo mėginiai buvo renkami į vienkartinius sterilius, tam tikslui skirtus indelius. Ant visų šlapimo mėginių indelių buvo užrašomas tiriamojo kodas, surinkimo data, valanda. Surinkti mėginiai buvo dedami į šaldytuvą (-4 °C), į tamsią dėžę, iki kitos dienos 12 val. Paėmus paskutinį paros mėginį 12 val., visi surinkti mėginiai iš karto buvo vežami į Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro Imunologijos departamento laboratoriją. Laboratorijoje šlapimo mėginiai buvo centrifuguojami 5 min. 2000x g greičiu. Po to supilami į naują vienkartinį mikromėgintuvėlį ir iki tyrimo laikomi (-20 °C) temperatūroje. Prieš tyrimą mėginiai buvo atšildomi kambario temperatūroje ir gerai išmaišomi ant sukurinės purtyklės.

### 3.6 Seilių rinkimas

Abiejų grupių vaikų seilės buvo renkamos antrą ar trečią gulėjimo stacionare parą kartu renkant šlapimo mėginius, matuojant kūno temperatūrą, pulsą, arterinį kraujo spaudimą. Pagal protokolą seilės buvo renkamos pradedant 15 val. ir baigiant kitos dienos 12 val. kas tris valandas. Prieš pradedant tyrimą, kiekvienam kontrolinės grupės ir sergančiam epilepsija vaikui buvo paaiškinama seilių rinkimo eiga ir paprašoma kas tris valandas likus 15 minučių iki seilių rinkimo dienos metu išskalauti burną, o nakties metu pažadinus atsigerti vandens, sulčių. Tą parą nebuvo galima

valgyti šokolado ar kitų produktų iš šokolado, bananų, gerti kakavos, arbatos ir kofeino turinčių gėrimų.

Seilės buvo renkamos į specialius tam skirtus mėgintuvėlius (angl. *salivette*) (Buhlmann Laboratories, Allschwil, Šveicarija). Mėgintuvėlyje esantis tamponėlis buvo įdedamas su steriliu medicininiu pincetu į tiriamojo vaiko burną po liežuvio ir laikomas sučiaupus burną, stengiantis neryti seilių 3–5 minutes. Po to iš burnos tamponėlis buvo įstumiamas liežuvio atgal į mėgintuvėlį ir sandariai uždaromas dangteliu.

Ant visų seilių mėginių buvo užrašomas tiriamojo kodas, surinkimo data, valanda. Surinkti mėgintuvėliai su seilėmis buvo laikomi šaldytuve (-4 °C), įdėti į tamsią dėžę, iki kitos dienos paskutinio rinkimo 12 val.

Tada visi surinkti seilių mėginiai buvo vežami į Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro, Imunologijos departamento laboratoriją. Laboratorijoje seilių mėginiai buvo centrifuguojami 5 min. 1000x g greičiu. Po to supilami į naujus mikromėgintuvėlius ir iki tyrimo laikomi (-20 °C) temperatūroje. Prieš tyrimą seilių mėginiai buvo atšildomi kambario temperatūroje.

### 3.7 Melatonino koncentracijos seilėse ir jo metabolito

#### 6-sulfatoksimelatonino šlapime nustatymas imunofermentiniu ELISA metodu

Melatonino metabolito aMT6s koncentracija šlapimo mėginiuose buvo matuojama naudojant labai jautrius konkurencinės imunofermentinės analizės (angl. *enzyme linked immunosorbent assays*) (ELISA) rinkinius (angl. *6-sulphatoxymelatonin ELISA kit*, Buhlmann Laboratories, Allschwil, Šveicarija), tiksliai laikantis rinkinių gamintojo protokolo ir rekomendacijų. Gamintojo nurodomas rinkinių analitinis jautrumas buvo 0,14 ng/ml, o funkcinis jautrumas – 1,5 ng/ml. Prieš pat tyrimą visi atšildyti šlapimo mėginiai buvo skiedžiami 1: 200 inkubacijos buferiniu tirpalu (iš rinkinio) (5 µl šlapimo sumaišomi su 1 ml inkubacijos buferinio tirpalo). Tyrimui buvo naudojama 50 µl atskiesto šlapimo mėginio.

Melatonino koncentracija seilėse buvo matuojama naudojant taip pat labai jautrius konkurencinės ELISA rinkinius (angl. *Direct Saliva Melatonin ELISA kit*, Buhlmann Laboratories, Allschwil, Šveicarija), tiksliai laikantis rinkinių gamintojų protokolo ir rekomendacijų. Gamintojų nurodomas rinkinių analitinis jautrumas buvo 0,67 pg/ml, funkcinis jautrumas – 2,1 pg/ml. Prieš pat tyrimą visi seilių mėginiai buvo specialiai paruošiami tyrimui: į švarų mikromėgintuvėlį paimama 200 µl atšildyto skaidraus seilių supernatanto, įdedama po 25 µl pradinio apdoravimo tirpalo (angl. *pretreatment*), įeinančio į rinkinio sudėtį, ir mėgintuvėlių turinys 5 s maišomas ant sukurinės purtyklės. Po 10 min. inkubavimo kambario temperatūroje į mė-

gintuvėlius įdedama po 25  $\mu$ l neutralizuojančio tirpalo (iš rinkinio). Mėgintuvėlių turinys vėl maišomas 5 sekundes.

Tyrimui buvo naudojama 100  $\mu$ l paruošto seilių mėginio.

Konkurencinio imunofermentinio tyrimo esmė yra ta, kad dėl surišimo vietų ant specifinių melatoninui (seilių tyrime) arba jo metabolitui aMT6s (šlapimo tyrime) antikūnų, pririštų prie rinkinio plokštelės duobučių dugno, konkuruoja melatoninas, esantis seilėse, su įdedamu kartu į duobutes biotilintu melatoninu, arba šlapimo aMT6s su įdedamu kartu biotilintu metabolitu aMT6s. Po inkubacijos, išplovus duobutes, įdedama konjuguoto su krienų peroksidaze streptavidino, kuris rišasi prie susidariusių melatonino-biotino antikūnų (arba aMT6s-biotino antikūnų) komplekso duobučių dugne. Nesurištas konjugatas išplaunamas ir įdėjus substrato tetrametilbenzidino išryškėja spalvotas reakcijos produktas, kurio kiekis yra atvirkščiai proporcingas melatonino (arba metabolito aMT6s) kiekiui seilėse (arba šlapime). Vienintelis skirtumas tarp rinkinių buvo tas, kad metabolito aMT6s nustatymo šlapime rinkiniuose prie duobučių dugno buvo pririšti polikloniniai antikūnai, specifiniai triušio imunoglobulinams, prie kurių pirmiausia rišosi kartu su šlapimo mėginiais į duobutes įdedami labai specifiniai triušio anti-aMT6s antikūnai, o tada dėl surišimo vietų ant šių antikūnų vyksta šlapime esančio aMT6s ir įdedamo biotilinto aMT6s konkurencija.

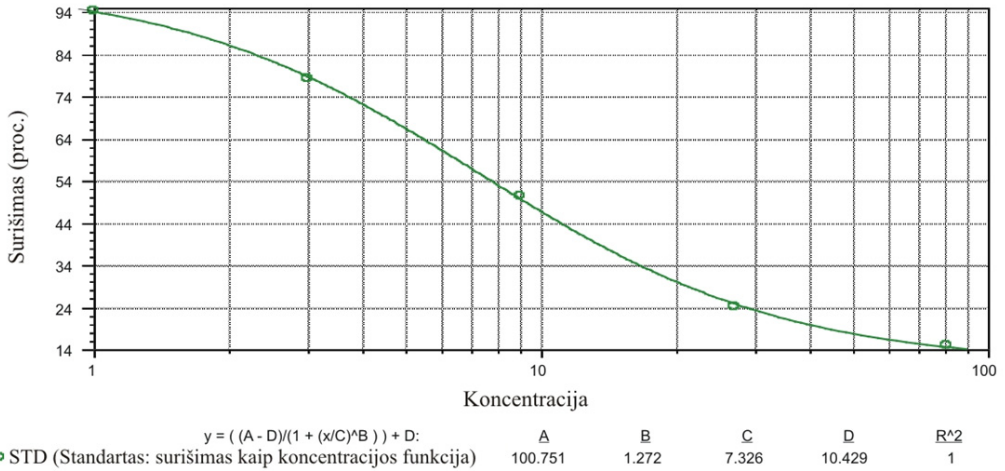
Į kiekvieno rinkinio sudėtį įėjo po du kontrolinius mėginius su žinomu dideliu ir mažu tiriamos medžiagos kiekiu, kaip rinkinių kokybės kontrolės, bei po 6 kalibratorius, t. y. po vieną nulinį kalibratorių (be tiriamosios medžiagos) ir po penkis kalibratorius su žinomu tiriamosios medžiagos kiekiu (kalibratoriai A, B, C, D ir E), kurie buvo naudojami kalibracinėms kreivėms braižyti. Rinkinių kalibratorių reikšmės pateikiamos 2 lentelėje.

**2 lentelė. ELISA rinkinių kalibratorių koncentracijos**

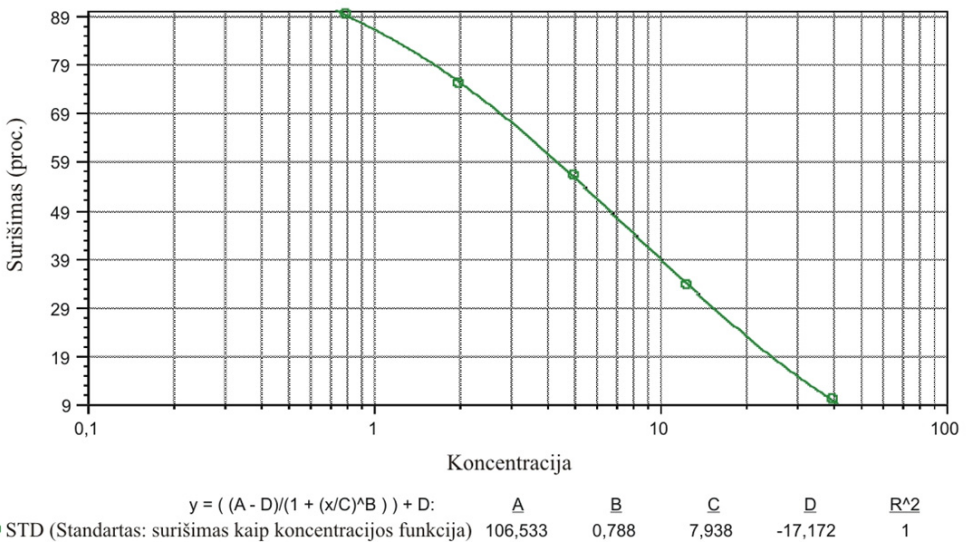
| Rinkinys/matavimo vienetai | Kalibratoriai |   |   |      |    |
|----------------------------|---------------|---|---|------|----|
|                            | A             | B | C | D    | E  |
| Melatoninas seilėse /pg/ml | 1             | 3 | 9 | 27   | 81 |
| Šlapime (aMT6s) /ng/ml     | 0,8           | 2 | 5 | 12,5 | 40 |

Imunofermentinis tyrimas buvo atliekamas dubliuojant mėginių, kontrolių ir kalibratorių tyrimą ir išvedamas gautų reikšmių vidurkis. Kiekvienoje plokštelėje dvi duobutės buvo paliekamos nespecifinio surišimo kontrolei (blankui). Gautos absorbcijų reikšmės po tyrimo iš karto buvo matuojamos esant 450 nm bangos ilgiui (referencinis bangos ilgis 620 nm) mikroplokštelių skaitytuvu *Synergy 2* (BioTek Instruments, Inc.). Gautos blanko reikšmės vidurkis buvo atimamas iš visų





**5 pav.** Tipinė standartinė kreivė nustatyti melatonino koncentracijai seilių mėginiuose



**6 pav.** Tipinė standartinė kreivė nustatyti melatonino metabolito aMT6s koncentraciją šlapimo mėginiuose

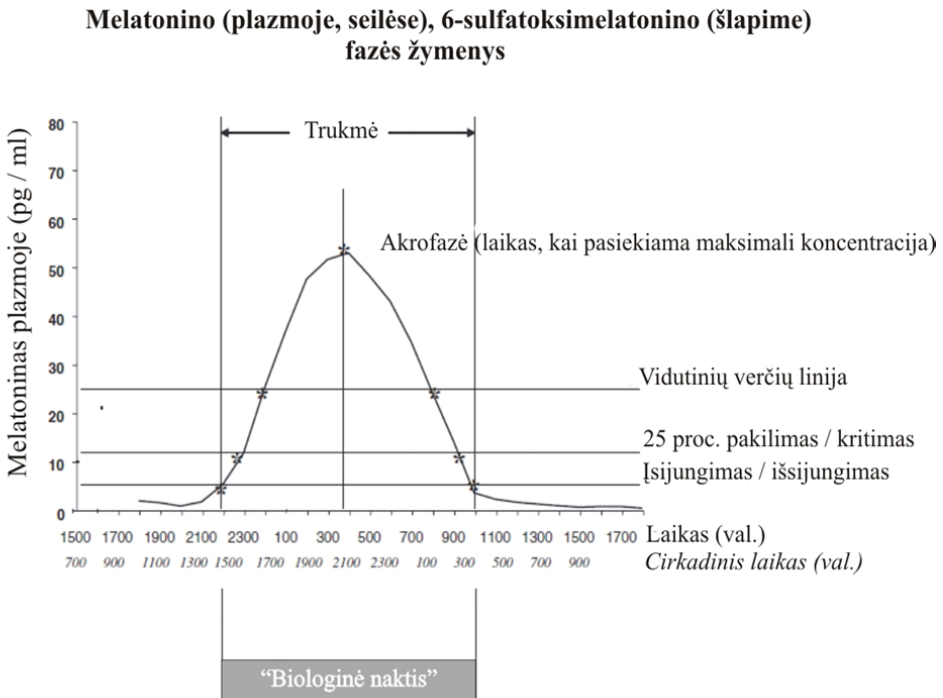
mėginių reikšmių vidurkių. Apskaičiuojant surišimo procentą nulinio kalibratoriaus reikšmės vidurkis buvo prilyginamas 100 proc. Duomenų apdorojimas buvo atliekamas *BioTek's Gen5* duomenų analizės programa, standartines kreives apskaičiuojant keturių parametų algoritmu. Standartinių kreivių pavyzdžiai pateikiami 5 ir 6 paveiksluose.



### 3.8 Melatonino rodiklių apskaičiavimai

Melatonino koncentracijos rodikliai buvo skaičiuojami naudojant Voultisios A. ir kt., (1997), Benloucif S. ir kt. (2008) metodikas.

Melatonino sekrecija buvo įvertinta naudojant parametrus, kurie apibūdina MLT koncentraciją ir cirkadinę fazę. Pakartotinių MLT matavimų individualus paros profilis ir piko vertė (maksimalus taškas) seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime buvo įvertintas vizualiai kiekvienam atvejui. Išvestiniai fazės kintamieji buvo tamsa ir šviesa, hormono sekrecijos pradžia, pabaiga ir melatonino koncentracijos pakilimo trukmė. Riba, apibūdinanti sekrecijos pradžios ir pabaigos vertes, buvo apskaičiuota kaip dienos tyrimų, einančių iš eilės, verčių vidurkis, prie kurio pridedamas dvigubas standartinis nuokrypis (Voultisios A ir kt., 1997). Kiekvieno atvejo MLT sekrecijos pradžios ir pabaigos laiko taškai buvo laiko taškai, kai melatonino koncentracija viršijo ir liko didesnė už nustatytą ribinę vertę ar sumažėjo ir išliko žemiau ribos bent 1 valandą (žr. 7 pav.).



**7 pav.** Melatonino (seilėse, kraujo serume) ir 6-sulfatoksimeletonino (šlapime) fazės žymenys. Modifikuota pagal (Voultisios ir kt., 1997)

Greta cirkadinių MLT rodiklių įvertinome jo apykaitą. Hormono melatonino ir jo metabolito aMT6s šlapime kitimui paskaičiuoti buvo naudojamas rodiklis – plotas po kreive (angl. *area under the curve*, AUC). Plotas po koncentracijos ir laiko kreivę parodo koncentracijos kitimo greitį ir yra išvestinis rodiklis, nusakantis hormono apykaitą. Tai koncentracijos integralas laiko intervale. Jis buvo skaičiuojamas visai parai, nuo 15:00 val. iki 12:00 val., taip pat jis buvo apskaičiuotas atskirai dienos (nuo 15:00 val. iki 21:00 val.) ir nakties periodu (nuo 21:00 val. iki 09:00 val.). Skaičiavimai buvo atlikti trapecijos metodu pagal formulę:

$$AUC_{0-1} = \left\{ \frac{C_{p0} + C_{p1}}{2} \cdot (t_1) \right\}$$

čia  $AUC_{0-1}$  – koncentracijos integralas per laiko pokytį  $t$ ,  $C_{p0}$  – pradinė koncentracija (ng/ml/ val.),  $C_{p1}$  – koncentracija po trijų valandų (ng/ml/val.) (nes mėginiai rinkti kas tris valandas),  $t_1$  – laiko pokytis.

Gauta vertė buvo išreikšta kaip pg/ml/val. melatonino seilėse ir ng/ml/val. jo metabolito aMT6s šlapime.

Apibendrinami statistinei analizei naudojome šiuos priklausomus kintamuosius, kurie buvo gauti iš melatonino paros profilių: naktinio piko reikšmės, plotas po kreive (AUC) (paros, dienos ir nakties laiko atkarpose), akrofazė (laikas, kai pasiekama maksimali MLT koncentracija), slenkstinė vertė ir MLT koncentracijos padidėjimo trukmė (virš individualių ribų).

## 4 STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ

Disertacijoje buvo naudojami įvairūs statistinės analizės metodai. Grupių klinikiniai ir demografiniai rodikliai pateikti naudojant aprašomąją statistiką, vidurkiai – su standartiniu vidurkio nuokrypiu (vidurkis  $\pm$  SD). Skirtumai tarp grupių demografinių savybių ir melatonino rodiklių buvo vertinami, naudojant Studento t-testą nepriklausomoms imtims, jei tiriamoji aibė atitiko parametrinei statistikai keliamus reikalavimus. Mann–Whitney U testas buvo naudojamas neparametrinei analizei (kai lyginamose mažose grupėse pasiskirstė netolygiai).

Melatonino koncentracijų, temperatūros, pulso, arterinio kraujo spaudimo cirkadinių ritmų palyginimas atliktas naudojant variacinę analizę ANOVA (angl. *a three-way ANOVA*).

Galimo ryšio tarp klinikinių ir laboratorinių tyrimų ieškojome naudodami Pearsono koreliacinę analizę (angl. *Pearson product moment correlation analysis*), kai skaičiuojamas koreliacijos koeficientas  $r$  ir patikimumo lygmuo  $p$ . Patikimumo lygmuo ( $p$ ), mažesnis už 0,05 ( $p < 0,05$ ), laikomas statistiškai reikšmingu.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programinę įrangą Statistika 10.0 ir programinį paketą StatSoft, Inc Tulsa, OK, JAV.

## 5 TYRIMŲ REZULTATAI

### 5.1 Visų vaikų (kontrolinės grupės ir sergančių epilepsija, dalyvavusių ir nedalyvavusių melatonino ir jo metabolito 6-sulfatoksimeletonino tyrimuose) miego sutrikimų analizė

Buvo apklausti 246 vaikai nuo 5,5 iki 17,9 metų amžiaus. Iš jų 152 vaikai, sergantys epilepsija (67 berniukai, 85 mergaitės), nuo 6,6 iki 17,9 metų ( $12,6 \pm 3,0$ , vidurkis  $\pm$  SD) ir 94 normalios raidos kontrolinės grupės vaikai (38 berniukai, 56 mergaitės) nuo 5,5 iki 17,3 metų ( $12,2 \pm 3,6$ , vidurkis  $\pm$  SD). Visų 246 vaikų miegas buvo įvertintas apklausus vaikus ir jų tėvus ar globėjus, naudojant vaikų miego sutrikimų skalę (VMSS), išverstą į lietuvių kalbą (pagal Bruni ir kt., 1996), o gauti duomenys pateikti 3 lentelėje.

**3 lentelė.** Kontrolinės grupės ir epilepsija sergančių vaikų miego sutrikimų skalės duomenų palyginimas

| Vaikų miego sutrikimų skalė (miego sutrikimų dalys) | Epilepsija (vidurkis, SD,%) | Kontrolinė (vidurkis, SD) | t    | df  | p        |
|---|-----------------------------|---------------------------|------|-----|----------|
| Miego pradžios ir eigos ligos (MPE)                 | 13,03 (3,78)                | 12,21 (3,54)              | 1,69 | 244 | 0,09     |
| Kvėpavimo sutrikimai miego metu (KSMM)              | 4,46 (1,74)                 | 3,68 (1,58)               | 3,54 | 244 | 0,0005   |
| Parasomnijos (PA)                                   | 4,46 (1,81)                 | 3,94 (1,85)               | 2,19 | 244 | 0,03     |
| Miego ir budrumo ritmo sutrikimai (MBRS)            | 12,89 (3,69)                | 10,55 (3,29)              | 5,03 | 244 | 0,000001 |
| Padidėjęs mieguistumas (PM)                         | 11,04 (3,64)                | 8,53 (3,92)               | 5,09 | 244 | 0,000001 |
| Hiperhidrozė miego metu (HM)                        | 3,43 (1,88)                 | 2,90 (1,68)               | 2,24 | 244 | 0,03     |
| Bendras skaičius                                    | 49,48 (10,2)                | 41,67 (11,68)             | 5,50 | 244 | 0,00     |

Vaikų, sergančių epilepsija, absoliutūs balai visose VMSS skalės dalyse, išskyrus MPE, buvo aukštesni ( $p < 0,05$ ).

Pagal gautus aukščiausius balus, dažniausi epilepsija sergančių vaikų miego sutrikimai buvo šie: miego ir budrumo ritmo sutrikimai (MBRS), padidėjęs mieguistumas (PM) ir kvėpavimo sutrikimai miego metu (KSMM). Iš viso 39 proc. epilepsijos grupės vaikų ir 15 proc. kontrolinės grupės T-lygmuo buvo didesnis nei 70 proc. (chi kvadrato  $p=0,00$ ) (žr. priedą T reikšmės).

Epilepsijos grupėje net 48 proc. vaikų turėjo MBRS, 28 proc. – PM, 14 proc. – KSMM ir balų virš slenksčio ( $> 70$  proc. T-lygmuo). Kontrolinės grupės 21 proc. vaikų turėjo MBRS, 14 proc. – padidėjusį mieguistumą dieną (PM), 5 proc. – KSMM ir balų virš slenksčio (chi kvadrato  $p < 0,005$  MBRS, PM skalės dalyse). Statistiškai patikimos koreliacijos tarp amžiaus ir lyties miego sutrikimų grupėse nerasta. Nebuvo miego sutrikimų skirtumų tarp vaikų, sergančių epilepsija, ir turinčių

skirtingų tipų priepuolius (židinius, generalizuotus, mišrius – židinius ir generalizuotus).

Vaikų, kuriems epilepsija aktyvi (priepuoliai kartojasi ne rečiau kaip kartą per metus), VMSS skalės balai buvo gerokai didesni (MBRS, PM, HM skalės dalyse su  $p < 0,05$ ).

Vaikų, kuriems priepuoliai yra naktiniai, palyginti su tais, kuriems priepuoliai pasireiškia dieną, gauti reikšmingai didesni bendrieji VMSS skalės balai (PA, HM) ( $p < 0,005$ ).

## 5.2 Kontrolinės grupės vaikų melatonino ir jo metabolito 6-sulfatksimelatonino tyrimų rezultatai

Pagal protokolą ištyrėme 29 kontrolinius vaikus nuo 5,5 iki 17,3 metų amžiaus ( $12,2 \pm 3,6$  metų, vidurkis  $\pm$  SD), iš jų 17 mergaičių, 12 berniukų.

Kontroliniai vaikai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal lytinio brendimo Tannerio stadijas: A grupę ( $n = 15$ ) sudarė I–II Tannerio stadijos vaikai (iki brendimo ir ankstyvo lytinio brendimo), B grupę ( $n = 14$ ) sudarė III–IV–V Tannerio stadijos paaugliai (lytinio brendimo ir vėlyvojo lytinio brendimo). Kontrolinės grupės vaikų demografiniai, klinikiniai (VMSS) duomenys apibendrinami 4 lentelėje.

**4 lentelė.** Kontrolinės grupės vaikų demografiniai, antropometriniai, klinikiniai (VMSS) duomenys

| Grupės   | Lytis | Gestacinis amžius (sav.) | Amžius (metai)  | Svoris (kg)      | Ūgis (cm)         | KMI (kg/m <sup>2</sup> ) | VMSS         |
|--|-------|--------------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------------|--------------|
| <b>A</b>   |       |                          |                 |                  |                   |                          |              |
| I–II Tannerio stadija<br>( $n=15$ ,<br>5,5–12,2 metų)      | 6M    |                          |                 |                  |                   |                          |              |
|  | 9B    | 39,13<br>(1,64)          | 9,18<br>(2,21)  | 34,8<br>(15,56)  | 136,87<br>(18,29) | 17,69<br>(3,05)          | 34,47 (5,01) |
| <b>B</b>   |       |                          |                 |                  |                   |                          |              |
| III–IV–V Tannerio stadija<br>( $n=14$ ,<br>12,8–17,3 metų) | 11M   |                          |                 |                  |                   |                          |              |
|  | 3B    | 39,36<br>(1,39)          | 15,39<br>(1,27) | 63,79<br>(12,07) | 167,5<br>(10,49)  | 22,63<br>(3,22)          | 33,43 (3,90) |

*Pastaba:* KMI – kūno masės indeksas; VMSS – vaikų miego sutrikimų skalės bendras balų skaičius.

Kontrolinių vaikų grupėje buvo aiškus melatonino koncentracijos padidėjimas seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime nuo 21:00 val. su piku tarp 03:00 – 06:00 val., po to melatonino koncentracija seilėse mažėjo ir pasiekė dienes vertes iki 09:00 val. ir metabolito aMT6s koncentracija šlapime iki 15:00 val. Šio hormono paros ritmo profilis buvo palygintas su kitų fiziologinių parametru paros ritmu – pulsu,

arteriniu krauju spaudimu, kūno temperatūra, ir paaiškėjo, kad aMT6s ekskrecijos reikšmė piką pasiekdavo keliomis valandomis vėliau.

Rasti individualūs melatonino kitimo profiliai seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime, esant dideliame kintamumui nakties metu (8 pav., 5 lentelė).

Mažiausiai kintančios šlapime buvo melatonino metabolito aMT6s vertės 03:00 – 09:00 (variacijos koeficientas, 31–70 proc). Tirtų kontrolinių vaikų grupėje hormono reikšmės buvo individualios ir turėjo žemus, vidutinius, aukštus rodiklius. Melatonino kiekio seilėse piko vertės svyravo 20 kartų, kisdamos nuo 5,6 iki 128,2 pg/ml.

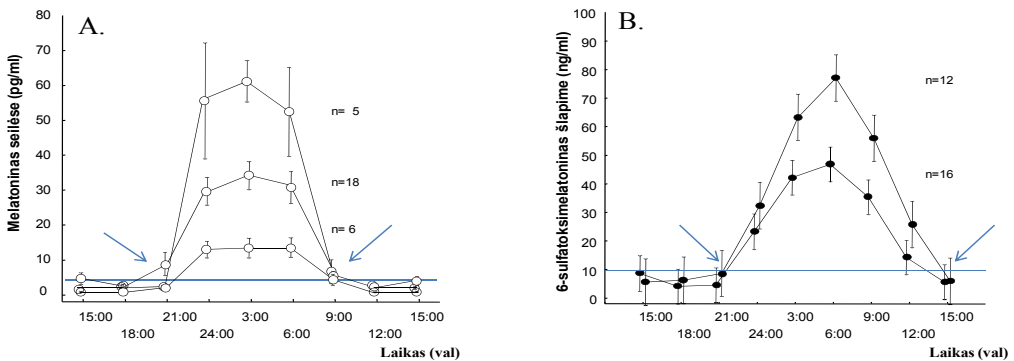
Šešiems vaikams rasta labai maža seilių melatonino koncentracija be piko nakties metu (MLT < 20 pg/ml), o 18 vaikų nustatyta vidutinė melatonino sekrecijos piko koncentracija (20–60 pg/ml) ir 5 vaikai turėjo melatonino piką (MLT > 60 pg/ml) (grupės vertės pasirinktos atsitiktinai) (žr. 8 pav., A). Šlapime hormono metabolito aMT6s piko vertės svyravo 4 kartus, kisdamos nuo 39,3 ng/ml iki 122,7 ng/ml, 16 vaikų tyrimuose rastos piko vertės < 60 ng/ml (žr. 8 pav., B).

**5 lentelė.** Melatonino koncentracijos kitimas seilėse per parą ir priklausomybė nuo amžiaus bei lytinio brendimo stadijos (pagal Tannerio brendimo stadijas)

| Grupė                       | Laikas ir MLT koncentracija, pg/ml |                  |                    |                     |                    |                     |                   |                  |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|------------------|
|                             | 15 val.                            | 18 val.          | 21 val.            | 24 val.             | 3 val.             | 6 val.              | 9 val.            | 12 val.          |
| <b>A</b><br>(9 metai; n=15) | 1,5<br>(0,7; 47)                   | 1,3<br>(0,8; 61) | 3,9<br>(5,1; 86)   | 27,5<br>(15,3; 56)  | 34,1<br>(22,1; 65) | 28,2<br>(24,9; 88)  | 5,2<br>(5,1; 98)  | 1,5<br>(1,2; 80) |
| <b>B</b><br>(15 metų; n=14) | 5,1<br>(7,9; 154)                  | 2,5<br>(2,3; 92) | 7,1<br>(12,7; 179) | 27,4<br>(25,8; 101) | 26,8<br>(19,0; 71) | 36,7<br>(30,2; 113) | 3,5<br>(4,8; 137) | 2,3<br>(1,9; 83) |

Pastaba: pateikiamos vidutinės laboratorinės analizės vertės (SD; COV – variacijos koeficientas %).

Pateikiamas vidutinis grupės amžius.



**8 pav.** Kontrolinių vaikų grupių chronogramos per 24 valandas: (A)MLT koncentracijos seilėse lygiai (pg/ml) ir (B) 6-sulfatoksimeletonino koncentracijos šlapime lygiai (ng/ml) (tęstinė linija jungia slenkstines vertes, vertikaliai linijas laiko taškuose pažymi SD)

Tirtų kontrolinių vaikų melatonino sekrecijos vidutinė (SD) reikšmė buvo 4,8 (7,6) pg/ml. Paros hormono profiliai dešimčiai kontrolinių vaikų buvo nereguliarūs arba su santykinai dideliais kiekiais dienos metu, o dviem iš jų nebuvo galima nustatyti hormono didėjimo pradžios. Todėl hormono metabolito šlapime aMT6s ribos bei pradžios ir pabaigos vertės buvo skaičiuojamos tik 26 vaikams, vidurkis (SD) buvo 9,9 (8) ng/ml.

Padidėjusių (virš ribos) MLT lygių seilėse trukmė 9 (31 proc.) vaikams truko 12 valandų, 9 (31 proc.) vaikams – 9 valandas, ir 11 (38 proc.) vaikų – 6 valandas, dažniausiai laiko intervale nuo 21:00 val. iki 9:00 val. arba nuo 21:00 val. iki 12:00 val.

Šlapime aMT6s išliko virš ribos  $\geq 15$  val. – 5 (18 proc.) vaikams, 12 val. – 13 (44 proc.) vaikų, 9 val. – 5 (18 proc.) vaikams ir 6 val. – 4 (15 proc.) vaikams; dažniausiai nuo 21:00 val. iki 12:00 val. ir nuo 21:00 val. iki 15:00 val. Intervalo matavimai yra apytiksliai, nes riboja kas 3 valandas imti bandiniai.

Melatonino seilėse koncentracijos plotas po kreive (AUC) buvo 597 (191) ng/ml/val. ir metabolito aMT6s šlapime – 310 (156) pg/ml/val. (kreivė apskaičiuota per 24 val.). Seilių melatonino AUC parodė tendenciją, kad su amžiumi hormono mažėja ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,1$ ).

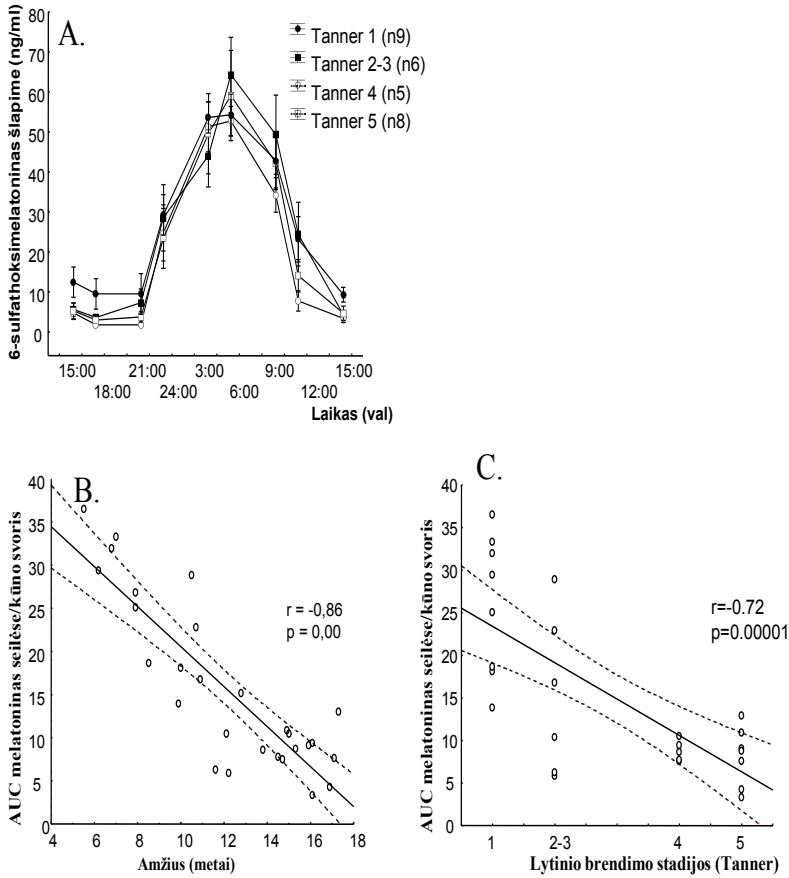
Dieninis melatonino metabolito aMT6s AUC mažėjo didėjant ūgiui, svoriui, kūno masės indeksui ir amžiui ( $r = -0,46$  iki  $-0,34$ ,  $p = 0,02-0,09$ ), nebuvo nustatyti jokie reikšmingi santykiai su tais pačiais demografiniais rodikliais nakties AUC. Kai buvo atsižvelgta į kūno svorį (AUC / kūno svorio (kg)), gauti statistškai reikšmingi amžiaus ir Tannerio stadijos ryšiai (koreliacija su amžiumi: AUC seilių MLT,  $r = -0,86$ ,  $p = 0,00$ , AUC šlapimo aMT6s,  $r = 0,65$ ,  $p = 0,00$  (9 pav., B); koreliacija su Tannerio stadija: AUC seilių MLT,  $r = -0,72$ ,  $p = 0,00$  (9 pav., C); AUC šlapimo,  $r = -0,52$ ,  $p = 0,06$ ).

Koreliacinė analizė tarp chronologinio amžiaus, antropometrinių duomenų (ūgis, svoris, KMI) ir melatonino gautų duomenų: melatonino piko seilėse ir jo metabolito aMT6s piko šlapime koncentracijos; melatonino seilėse ir melatonino metabolito aMT6s padidėjimo trukmės ir AUC vertės – neparodė jokio statistinio reikšmingumo (Pearsono  $r$ ).

Seilių melatonino ir metabolito aMT6s šlapime koncentracijos mažėjo, didėjant Tannerio stadijai, tačiau nepasiekė statistinio reikšmingumo (F-testas, ANOVA).

Patikrintas ryšys tarp seilių MLT ir šlapimo metabolito aMT6s duomenų. Melatonino seilėse ir hormono metabolito aMT6s šlapime piko laikas sutapo 9 kontrolinių vaikų tyrimuose. Daugeliu atvejų šlapimo metabolito aMT6s lygiai pasiekdavo piką vėliau ir dieninį lygį – vėliau nei MLT koncentracijos seilėse.

Taškuose nuo piko iki piko nebuvo koreliacijos tarp MLT seilėse ir metabolito aMT6s šlapime lygių. Koreliacinė analizė (visa grupė, visi matavimai) atskleidė reikšmingą ryšį tarp melatonino seilėse ir metabolito aMT6s šlapime ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,00$ ). Individualios reikšmingos koreliacijos tarp melatonino seilėse ir metabolito aMT6s šlapime buvo rastos 19 (66 proc.) vaikų.

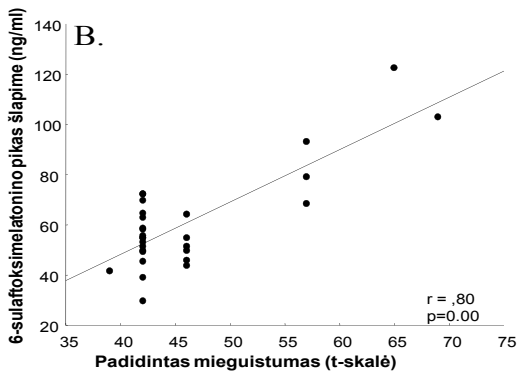
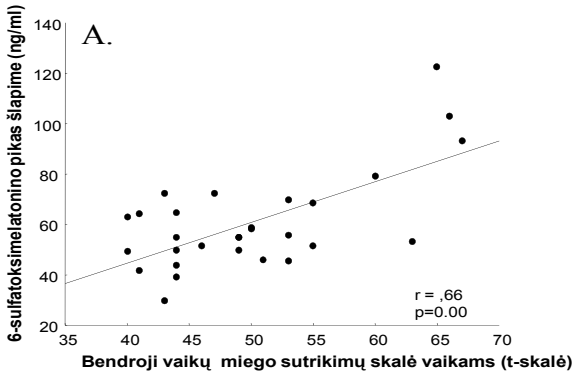


**9 pav.** Kontrolinių vaikų melatonino metabolito šlapime 6-sulfatohksimelatonino priklausomybė nuo brendimo stadijų (A); AUC melatonino seilėse/kūno svoriui priklausomybė nuo amžiaus (B); AUC melatonino seilėse/kūno svoriui priklausomybė nuo lytinio brendimo stadijų (Tanner)(C)

### Melatoninas ir klinikiniai duomenys VMSS

Patikrinta koreliacija tarp vaikų miego sutrikimų klinikinų duomenų (bendro VMSS rezultato (t-skalės)), miego trukmės ir užmigimo laiko) ir melatonino koncentracijų (pikai, AUC ir melatonino koncentracijos padidėjimo trukmės seilėse ir jo metabolito šlapime aMT6s). Rastos reikšmingos teigiamos koreliacijos tarp bendro VMSS rezultato, padidėjusio mieguistumo (PM) (t-vertės), užmigimo laiko ir hormono metabolito šlapime aMT6s piko koncentracijų ( $r > 0,7$ ,  $p = 0,00$ ) (10 pav.).





**10 pav.** Kontrolinės grupės vaikų VMSS bendro rezultato (išreikšto t-verte) koreliacija su naktinio piko 6-sulfatoksimeletonino koncentracija šlapime (A) bei (B) padidėjusiu mieguistumu (skalės t-vertės)

### 5.3 Epilepsija sergančių vaikų melatonino ir 6-sulfatoksimeletonino tyrimų rezultatai

Epilepsijos grupės tyrimų rezultatai palyginti su kontrolinės grupės vaikų gautais duomenimis.

Buvo analizuojama 80 tiriamųjų bandinių: 29 kontrolinių, iš jų 17 mergaičių ir 12 berniukų, nuo 5,5 iki 17,3 metų amžiaus ( $12,2 \pm 3,6$  metų, vidurkis  $\pm$  SD) ir 51 epilepsija sergantis, iš jų 25 mergaitės ir 26 berniukai nuo 6,6 iki 17,9 metų amžiaus ( $12,6 \pm 3,0$ , vidurkis  $\pm$  SD).

Epilepsijos grupės vaikai tyrime dalyvavo po pirmojo etapo, kai jau buvo užpildę VMSS ir atitiko įtraukimo kriterijus. Epilepsijos forma buvo diagnozuota remiantis priepuolių klinika, budrumo ir miego elektroencefalogramų analizės išvadomis. Diagnozei nustatyti remtasi kriterijais, 2001 m. patvirtintais Tarptautinės lygos prieš epilepsiją, – Tarptautine epilepsijos priepuolių ir sindromų klasifikacija (Engel, 2001). Visi vaikai sirgo aktyvia epilepsija (priepuoliai kartojosi bent kartą per metus).

### **Abiejų tiriamųjų grupių: melatonino seilėse ir metabolito aMT6s šlapime tyrimų rezultatai**

Kontrolinės grupės ir epilepsija sergančių vaikų demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai duomenys palyginti 6 lentelėje.

Epilepsija sergantys vaikai turėjo aukštus VMSS rodiklius, palyginti su kontrolinės grupės vaikais. Rezultatai nesiskyrė nuo pirmojo etapo. Net Epilepsijos grupėje statistškai patikimai aukštesnės buvo MBRS, PM sutrikimų skalės. Gauta, kad 49 proc. vaikų, sergančių epilepsija, turėjo miego sutrikimų.

Taigi tolesnėje analizėje epilepsijos grupės vaikai buvo suskirstyti į du pogrupius: vaikų, kurie turėjo miego sutrikimų (kriterijus  $T > 70$  %o VMSS) ( $n = 25$ ), ir vaikų, kurie tokių sutrikimų neturėjo ( $n = 26$ ). Skirtumo tarp melatonino parametrų (koncentracijos piko, AUC, akrofazės laiko, koncentracijos trukmės virš slenkstinės reikšmės) vaikų epilepsijos pogrupiuose nerasta (Mann-Whitney U testas  $p > 0,05$ ).

**6 lentelė.** Abiejų vaikų grupių demografinių, antropometrinių ir klinikinių duomenų palyginimas

| Duomenys                       | Grupės                  |                          | t/ $\chi^2$    | df | p              |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|----|----------------|
|                                | Kontrolinė grupė (n=29) | Epilepsijos grupė (n=51) |                |    |                |
| Amžius (metais)                | 12,2 (3,6)              | 12,6 (3,0)               | 0,58           | 78 | 0,56           |
| Lytis (M/B)                    | 17M/12B                 | 25M/26B                  | 0,21/0,25      | 1  | 0,65/0,62      |
| Tannerio stadijos <sup>a</sup> | 9/12/8                  | 19/19/13                 | 0,15/0,06/0,02 | 1  | 0,69/0,81/0,87 |
| Svoris (kg)                    | 48,8 (20,1)             | 44,7 (14,3)              | -1,05          | 78 | 0,29           |
| Ūgis (cm)                      | 152,7 (20,3)            | 155,4 (16,9)             | 0,65           | 78 | 0,52           |
| KMI(kg/m <sup>2</sup> )        | 20,1 (4,0)              | 18,03 (3,1)              | -2,55          | 78 | 0,01           |
| VMSS                           | 33,9(4,5)               | 51,7 (7,8)               | 11,27          | 78 | 0,00           |
| MPES                           | 9,5                     | 12,7                     | 5,43           | 78 | 0,00           |
| KSMM                           | 3,4                     | 4,9                      | 3,64           | 78 | 0,0005         |
| PA                             | 3,6                     | 4,4                      | 2,06           | 78 | 0,04           |
| MBRS                           | 9,1                     | 13,5                     | 6,88           | 78 | 0,00           |
| PM                             | 5,6                     | 12,1                     | 9,28           | 78 | 0,00           |
| MH                             | 2,7                     | 3,6                      | 2,46           | 78 | 0,02           |

*Pastabos:* pateikti duomenų vidurkiai (SD); a – Tannerio stadijos yra suskirstytos į grupes: iki brendimo – I stadija; brendimo – II, III, IV stadijos; po brendimo – V stadija. Sutrumpinimai: KMI – kūno masės indeksas, VMSS – vaikų miego sutrikimų skalė, MPES – miego pradžios ir eigos sutrikimai, KSMM – kvėpavimo sutrikimai miego metu, PA – parasomnijos, MBRS – miego ir budrumo ritmo sutrikimai, PM – padidėjęs mieguistumas, MH – hiperhidrozė miego metu, VMSS skalės duomenys, išreikšti absoliučiomis vertėmis.

Abiejose tiriamųjų grupėse melatonino seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime koncentracijos ir termoreguliacija, širdies ir kraujagyslių sistemos parametrai atitiko paros cirkadinį ritmą (7 lentelė, 11 pav.). Aiškiai neigiama koreliacija buvo rasta tarp melatonino seilėse ir metabolito šlapime aMT6s bei kūno temperatūros (12 pav.),

pulso ir sistolinio arterinio kraujo spaudimo (koreliacijos atliktos kiekvienoje tiriamoje grupėje atskirai ir bendroje sujungtoje grupėje: kontrolinė grupė  $r > -0,43$ ,  $p = 0,00$ ; epilepsijos grupė  $r > -0,23$ ,  $p = 0,00$ , sujungta grupė  $r > -0,13$ ,  $p < 0,01$ ; 11 pav.).

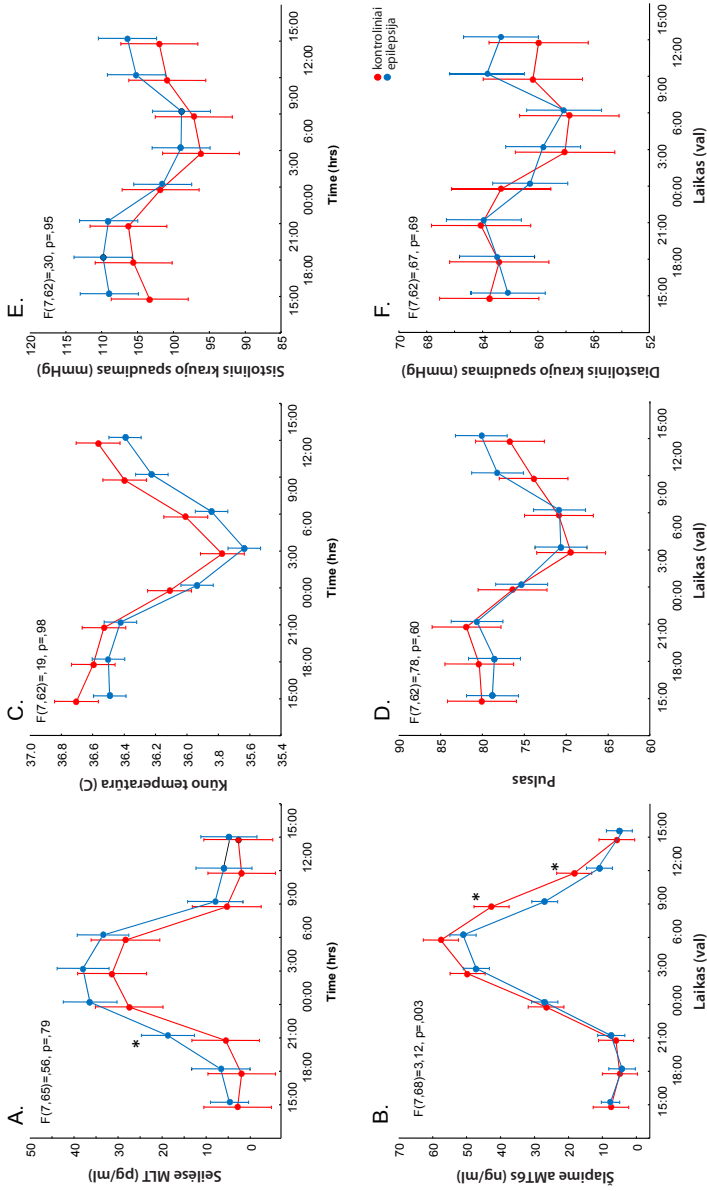
Epilepsija sergančių vaikų grupėje dienos melatonino, slenkstinė ir dienos laiko AUC reikšmės buvo daug didesnės, palyginti su kontroline grupe (8 lentelė). MLT seilėse ir metabolito aMT6s šlapime koncentracijos aiškiai koreliavo kiekvienoje grupėje atskirai ir sujungtoje grupėje ( $r > 0,36$ ,  $p = 0,00$ ).

**7 lentelė.** Abiejų tirtų grupių duomenų palyginimas (melatonino ir metabolito aMT6s koncentracijų, kūno temperatūros, pulso, sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo)

| Grupės   | Melatonino koncentracija seilėse (ng/ml) |                 |                   |                                   |                |                |                   |                                 |
|--|--|-----------------|-------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|-------------------|---------------------------------|
|  | Laikas                                   |                 |                   |                                   |                |                |                   |                                 |
|  | 15:00                                    | 18:00           | 21:00             | 00:00                             | 3:00           | 6:00           | 9:00              | 12:00                           |
| kontrolinė<br>(n=29)   | 2,9<br>(4,7)                             | 2,0<br>(1,8)    | 5,6<br>(9,8)      | 27,5<br>(17,4)                    | 31,4<br>(20,1) | 28,3<br>(20,4) | 5,3<br>(4,8)      | 1,9<br>(1,6)                    |
| epilepsijos<br>(n=51)  | 4,5<br>(5,6)                             | 6,7<br>(15,1)*  | 18,7<br>(24,0)*** | 36,3<br>(17,9)                    | 37,9<br>(32,4) | 33,4<br>(42,5) | 7,9<br>(10,7)     | 6,0<br>(9,7)**                  |
| Melatonino metabolito šlapime 6-sulfatoksimeletonino (aMT6s) koncentracija (pg/ml) |  |                 |                   |                                   |                |                |                   |                                 |
| kontrolinė<br>(n=29)   | 7,5<br>(7,9)                             | 4,9<br>(7,2)    | 6,0<br>(10,0)     | 26,6<br>(21,0)                    | 49,7<br>(18,3) | 57,6<br>(20,9) | 42,7<br>(19,6)    | 18,3<br>(16,1)                  |
| epilepsijos<br>(n=51)  | 8,8<br>(11,4)                            | 4,2<br>(3,7)    | 7,4<br>(11,0)     | 22,8<br>(36,7)                    | 47,1<br>(14,7) | 51,0<br>(15,4) | 27,0<br>(19,4)*** | 10,9<br>(11,9)**                |
| Kūno temperatūra   |  |                 |                   |                                   |                |                |                   |                                 |
| kontrolinė<br>(n=29)   | 36,7<br>(0,3)                            | 36,6<br>(0,3)   | 36,5<br>(0,4)     | 36,1<br>(0,5)                     | 35,7<br>(0,4)  | 36,0<br>(0,5)  | 36,4<br>(0,4)     | 36,6<br>(0,3)                   |
| epilepsijos<br>(n=51)  | 36,5 <sup>(p=0,04)</sup><br>(0,3)        | 36,5<br>(0,3)   | 36,4<br>(0,4)     | 35,9 <sup>(p=0,07)</sup><br>(0,4) | 35,6<br>(0,4)  | 35,8<br>(0,4)  | 36,2<br>(0,4)     | 36,4<br>(0,3) <sup>p=0,02</sup> |
| Pulsas   |  |                 |                   |                                   |                |                |                   |                                 |
| kontrolinė<br>(n=29)   | 80,1<br>(10,4)                           | 80,4<br>(9,5)   | 81,9<br>(9,8)     | 76,4<br>(8,8)                     | 69,4<br>(9,5)  | 70,9<br>(10,4) | 73,9<br>(8,0)     | 76,7<br>(9,3)                   |
| epilepsijos<br>(n=51)  | 78,8<br>(12,2)                           | 78,6<br>(11,5)  | 80,6<br>(13,9)    | 75,3<br>(13,5)                    | 70,6<br>(12,3) | 70,8<br>(10,0) | 78,2<br>(11,8)    | 80,1<br>(11,2)                  |
| Sistolinis kraujo spaudimas  |  |                 |                   |                                   |                |                |                   |                                 |
| kontrolinė<br>(n=29)   | 103,3<br>(16,2)                          | 105,5<br>(17,8) | 106,3<br>(19,8)   | 101,8<br>(16,7)                   | 96,2<br>(13,9) | 97,2<br>(13,4) | 100,9<br>(14,8)   | 102,0<br>(16,9)                 |
| epilepsijos<br>(n=51)  | 108,9<br>(15,8)                          | 109,8<br>(14,4) | 109<br>(12,8)     | 101,5<br>(11,9)                   | 98,9<br>(13,2) | 98,8<br>(11,2) | 105,2<br>(14,1)   | 106,4<br>(15,5)                 |
| Diastolinis kraujo spaudimas   |  |                 |                   |                                   |                |                |                   |                                 |
| kontrolinė<br>(n=29)   | 63,5<br>(10)                             | 62,8<br>(9,5)   | 64,1<br>(11,9)    | 62,6<br>(11,2)                    | 58,1<br>(9,9)  | 57,6<br>(20,9) | 60,4<br>(9,5)     | 59,9<br>(9,7)                   |
| epilepsijos<br>(n=51)  | 62,2<br>(8,5)                            | 62,9<br>(8,6)   | 63,9<br>(8,1)     | 60,5<br>(10,9)                    | 59,6<br>(10,3) | 51,0<br>(15,4) | 63,7<br>(10,7)    | 62,7<br>(8,2)                   |

Laboratorijos vertės pateikiamos kaip vidurkis (standartinis nuokrypis). T laikosi apie  $p = 0,1$ ;

\* $p < 0,09$ , \*\* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,01$

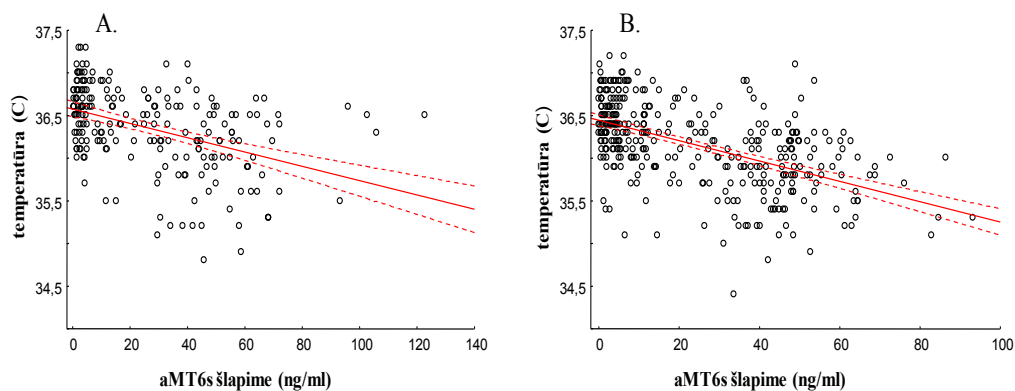


**11 pav.** Abiejų grupių duomenų palyginimas (melatonino seišėse, metabolito 6-sulfatoks melatonino šlapime, kūno temperatūros, pulso, arterinio sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo)

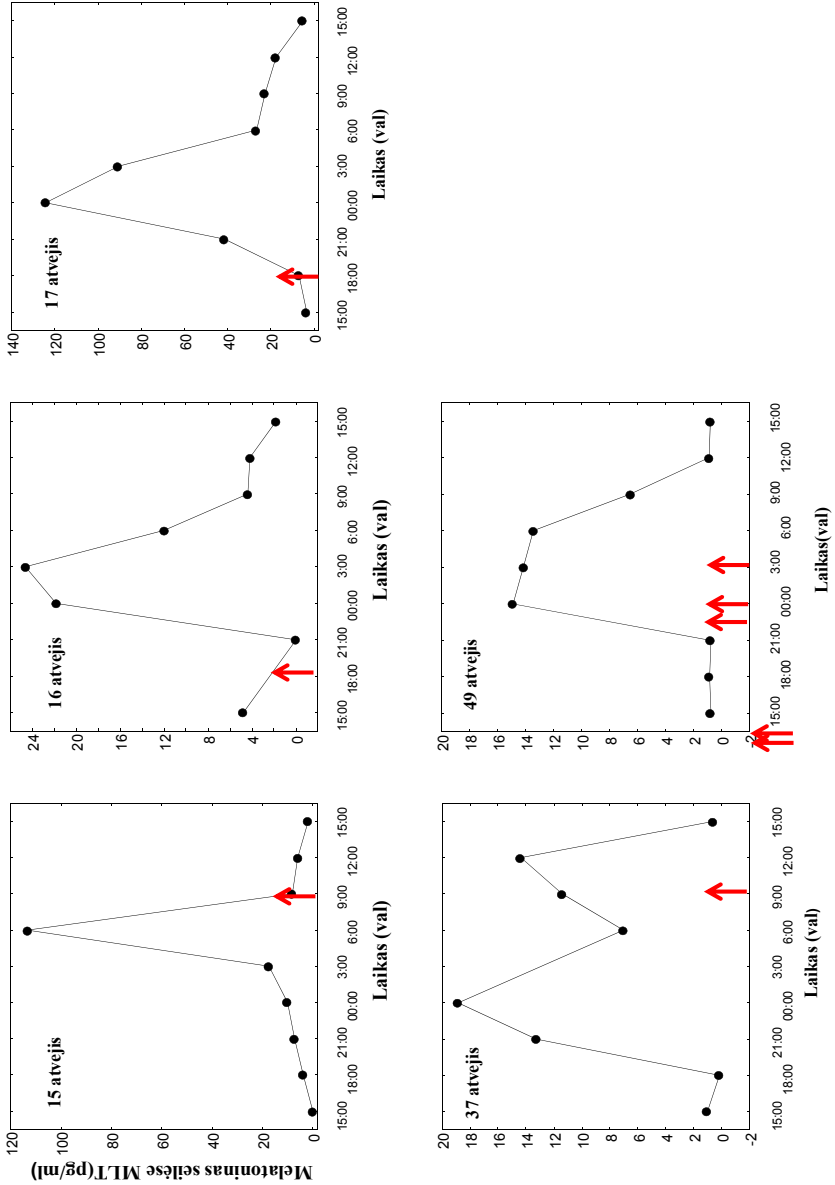
**8 lentelė.** Melatonino seilėse ir metabolito 6-sulfatoksimeletonino šlapime duomenų palyginimas

| Kintamieji   | Grupės                   |                                    | t     | df | p      |
|--|--------------------------|------------------------------------|-------|----|--------|
|  | Kontrolinių vaikų (n=29) | Vaikų, sergančių epilepsija (n=51) |       |    |        |
| Melatonino pikas seilėse (pg/ml)                                 | 41,9 (22,2)              | 56,9 (44,6)                        | 1,66  | 77 | 0,102  |
| 6-sulfatoksimeletonino pikas šlapime (ng/ml)                     | 60,7 (19,5)              | 53,6 (13,9)                        | 1,31  | 77 | 0,061  |
| AUC melatonino seilėse (pg/ml/val.)                              | 597,8 (190,9)            | 513,3 (170,6)                      | -2,02 | 77 | 0,047* |
| AUC 6-sulfatoksimeletonino šlapime (ng/ml/val.)                  | 309,9 (156,2)            | 406,5 (323,0)                      | 1,49  | 77 | 0,014* |
| AUC melatonino seilėse (pg/ml/val.) (diena)                      | 13,3 (9,1)               | 47,2 (57,6)                        | 2,97  | 77 | 0,004* |
| AUC 6-sulfatoksimeletonino šlapime (ng/ml/val.) (diena)          | 24,2 (17,4)              | 35,1 (31,9)                        | 1,61  | 77 | 0,110  |
| AUC melatonino seilėse (pg/ml/val.) (naktį)                      | 290,6 (149,4)            | 279,4 (213,9)                      | 0,23  | 77 | 0,818  |
| AUC 6-sulfatoksimeletonino (ng/ml/val.) (naktį)                  | 421,4 (154,4)            | 471,8 (132,9)                      | -1,52 | 77 | 0,132  |
| Slenkstinė melatonino riba seilėse (pg/ml)                       | 2,5 (1,9)                | 4,0 (3,4)                          | 1,98  | 67 | 0,052* |
| Slenkstinė 6-sulfatoksimeletonino riba šlapime (ng/ml)           | 4,8 (2,0)                | 3,7 (2,6)                          | -1,61 | 56 | 0,113  |
| Trukmė virš apatinės melatonino ribos seilėse (val.)             | 9,4 (3,3)                | 10,9 (3,4)                         | 1,88  | 67 | 0,063  |
| Trukmė virš kritinės 6-sulfatoksimeletonino ribos šlapime (val.) | 11,4 (2,9)               | 12,3 (3,0)                         | 1,26  | 56 | 0,211  |

Pastaba: \*skirtumai tarp grupių. Duomenų vidurkis (SD); AUC – plotas po kreive; slenkstinė riba (angl. *threshold*).



**12 pav.** Melatonino metabolito aMT6s šlapime koreliacija su temperatūra grupėse: (A) – kontrolinėje, (B) – epilepsijos

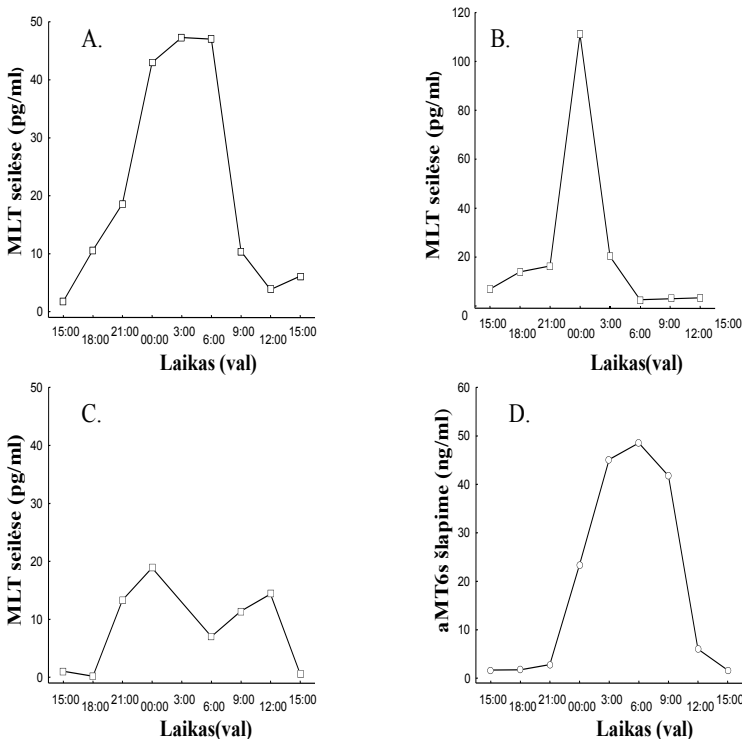


13 pav. Koreliacija tarp epilepsijos priepuolių ir melatonino koncentracijos sėlėse

Šešiems vaikams įvyko epilepsijos priepuoliai rinkimo parą. Vieno vaiko duomenys neanalizuoti, nes nesurinkti mėginiai dėl priepuolių pasikartojimo. MLT cirkadiniai profiliai buvo įvairūs ir priepuolis neturėjo pastebimos įtakos MLT koncentracijų paros kaitai. Dviems iš šių vaikų buvo labai didelės koncentracijos seilėse naktį (117; 128 pg/ml) (13 pav.).

### Individuali analizė

Nė vienam tyrimuose dalyvavusiam vaikui melatonino sekrecijos ir ekskrecijos ritmas nebuvo sutrikęs. Melatonino koncentracijos seilėse ir jo metabolito šlapime, jų paros profilis pasižymėjo didele įvairove tarp individų abiejose tiriamųjų grupėse (6 lentelė; 8 pav.). Tolesniems palyginimams MLT koncentracijos buvo pasirinktinai sugrupuotos pagal kiekį, lygi: žemą < 20 pg/ml, vidutinį 20–60 pg/ml, aukštą 60–100 pg/ml ir labai aukštą > 100 pg/ml, o šlapime metabolito aMT6s lygi: žemą < 60 ng/ml, aukštą > 60 ng/ml. MLT koncentracijos kiekiai tarp grupių pasiskirstė lygiai, išskyrus labai didelį melatonino kiekį seilėse, kuris buvo rastas tik epilepsijos vaikų grupėje ( $\chi^2 = 4,93$ ,  $p = 0,03$ ). Devyniems vaikams, sergantiems generalizuota epilepsija (17,6 proc.), melatonino koncentracija seilėse nakties metu siekė piką šiose ribose (120–200 pg/ml), devyniems epilepsijos grupės vaikams MLT koncentracijos seilėse kreivė turėjo dvigubą piką (14 pav., C).



**14 pav.** Melatonino seilėse ir metabolito 6-sulfatoksimeletonino šlapime individualūs profiliai

Temperatūros paros profilis skyrėsi nuo tipiško (su piko kritimu 3:00 val.) dviem iš 29 kontrolinių vaikų ir šešioms iš 51 vaiko, sergančio epilepsija: ritmas turėjo keletą pikų, akrofazės poslinkį ar sunkiai apibrėžiamą kreivę.

### Melatoninas ir klinikinės koreliacijos

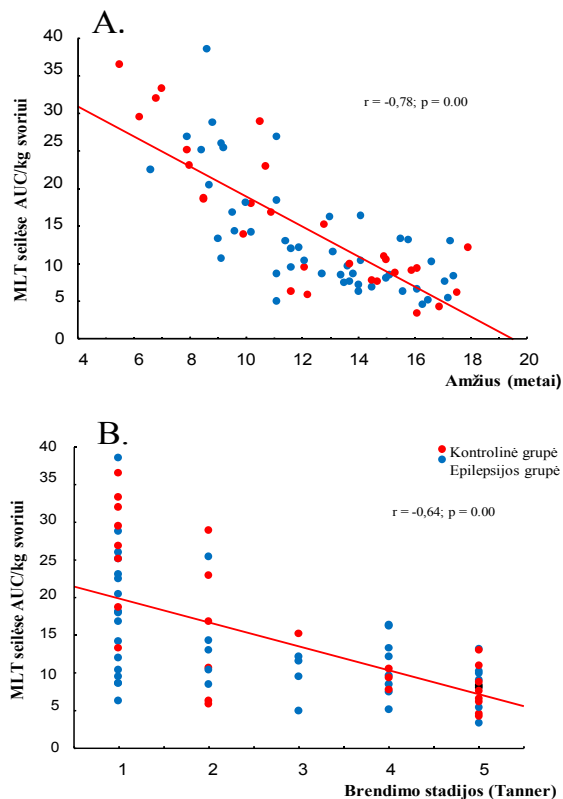
Atlikus koreliacinę analizę tarp chronologinio amžiaus, antropometrinių duomenų (ūgio, svorio, KMI) ir melatonino rodiklių (maksimalios MLT nakties koncentracijos seilėse ir jo metabolito aMT6s koncentracijos šlapime), statistškai reikšmingų duomenų negauta nė vienoje iš šių grupių atskirai, taip pat sujungtoje grupėje, naudojant Pearsono koreliaciją ( $r$ ).

ANOVA variacijos analizė (angl. *a three-way ANOVA*), įskaitant grupę (kontrolinė, epilepsijos), lytinio brendimo stadiją (stadijos: iki lytinio brendimo, lytinio brendimo, pasibaigus lytiniam brendimui) ir lyties veiksni (B/M), parodė, kad šie veiksniai neturėjo ryšio su melatonino koncentracijomis ( $F < 1$ ,  $p > 0,5$ ).

Melatonino koncentracijas koregavus pagal kūno svorį (AUC/kg kūno svorio), nustatytas neigiamas koreliacinis ryšys su amžiumi ir Tannerio stadija kiekvienoje grupėje atskirai ir sujungtoje bendroje grupėje ( $n = 78$ ; amžius su: AUC MLT seilėse/svoris,  $r^2 = 0,60$ ,  $p = 0,00$ , AUC aMT6s šlapime,  $r^2 = 0,16$ ,  $p = 0,0003$ ; Tannerio stadijos su: AUC MLT seilėse,  $r^2 = 0,41$ ,  $p = 0,00$  (16 pav.); AUC aMT6s šlapime,  $r^2 = 0,10$ ,  $p = 0,004$ ) (15 pav.).

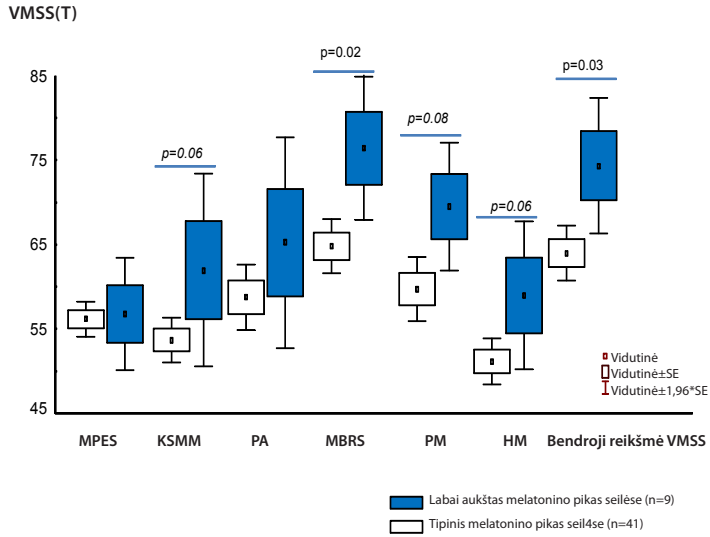
Miego sutrikimai ( $>70$  % VMSS bendros skalės (standartizuotos T vertės) buvo dažnesni epilepsijos grupėje ( $\chi^2$  testas: MPES (3,81)  $p = 0,05$ ; MBRS (7,73)  $p = 0,005$ ; bendrasis balas VMSS (12,52)  $p = 0,0004$ ).

Nebuvo gauta patikimo ryšio tarp VMSS ir priepuolių tipo/dažnio, išskyrus miego ir



**15 pav.** Abiejose grupėse AUC melatonino seilėse/kūno svoriui priklausomybė nuo amžiaus (A); AUC melatonino seilėse/kūno svoriui priklausomybė nuo lytinio brendimo stadijų (B)





Pastaba: MPES – miego pradžios ir eigos sutrikimai, KSMM – kvėpavimo sutrikimai miego metu, PA – parasomnijos, MBRS – miego ir budrumo ritmo sutrikimai, PM – padidėjęs mieguistumas, MH – miego hiperhidrozė, T – bendroji reikšmė

#### 16 pav. Melatonino koncentracijos piko seilėse palyginimas su VMSS

budrumo ritmo sutrikimų (MBRS) skalę, kurios rodikliai buvo aukštesni generalizuotų epilepsijos priepuolių grupėje negu židinių epilepsijos priepuolių grupėje ( $H(3, 51) = 8,04, p = 0,04$ ).

Nebuvo aiškios koreliacijos tarp VMSS ir MLT parametrų (piko, AUC) epilepsijos grupės vaikams, nors vaikai, kurių seilėse rasta labai didelė melatonino koncentracija, turėjo didesnes VMSS vertes negu kiti vaikai, segantys epilepsija (16 pav.).

## 6 REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR APTARIMAS

### 6.1 Abiejuose tyrimų etapuose dalyvavusių vaikų (sergančių epilepsija ir kontrolinės grupės) miego sutrikimų rezultatų aptarimas

Miego sutrikimai yra dažni vaikams, sergantiems epilepsija. Literatūroje aprašomi epilepsija sergančių vaikų dažniausi miego sutrikimai: sutrikęs miego ir budrumo ritmas, ilgesnė miego latencija, dažnos parasomnijos, miego struktūros pakitimai, mieguistumas dieną, kvėpavimo sutrikimai miego metu (Cortessi ir kt., 1999; Miano ir kt., 2009, 2010; Becker ir kt., 2003; Bazil ir kt., 2003; Malow, 2007). Manoma, kad miego sutrikimai gali išprovokuoti epilepsijos priepuolius (Cortessi ir kt., 1999). Todėl suprasti miego ir epilepsijos tarpusavio ryšius yra svarbu klinikinėje praktikoje, gydant pacientus, turinčius abi gretutines ligas.

Šios disertacijos pirmame tyrimų etape pagal VMSS (Bruni, 1996) apklausti pacientai, sergantys epilepsija, dažniau turėjo miego sutrikimų nei kontrolinės grupės vaikai pagal visas vaikų miego sutrikimų skalės (VMSS) dalis. Mūsų atliktame tyrime epilepsija sergantys vaikai dažniau turėjo miego ir budrumo ritmo sutrikimų (MBRS), padidėjusį mieguistumą (PM) ir kvėpavimo sutrikimų miego metu (KSMM) ir šie duomenys sutapo su aprašytais literatūroje (Cortessi ir kt., 1999; Miano ir kt., 2009, 2010; Becker ir kt., 2003; Bazil ir kt., 2003; Malow, 2007).

Mūsų gauti rezultatai patvirtino tai, kad vaikai, sergantys aktyvia epilepsija (priepuoliai kartojasi ne rečiau kaip kartą per metus), turėjo padidėjusį mieguistumą dieną (PM). Besikartojantys priepuoliai suardo miego struktūrą (miego stadijų fragmentacija), dėl kurios miegas yra nekokybiškas. Padidėjęs mieguistumas dieną, mūsų duomenimis, gali būti susijęs su miego ir budrumo ritmo sutrikimu (MBRS), sergant aktyvia epilepsija, ar (ir) vartojamais vaistais nuo epilepsijos (VNE), pasižyminčiais raminamosiomis savybėmis. Padidėjęs mieguistumas dieną lemia vaikų hiperaktyvumą, dėmesio sutrikimą.

Mūsų duomenimis, epilepsija sergančių vaikų grupėje dažniau pasitaikė kvėpavimo sutrikimų miego metu (KSMM). Literatūroje aprašoma obstrukcinė miego apnėja, kuri būdinga vaikams, sergantiems aktyvia epilepsija ir vartojantiems keletą VNE (Jain ir kt., 2012). Mažiems vaikams KSMM būdingi dėl adenoidų ir tonzilių hiperplazijos, o paauglystėje dėl konstitucinių gomurio ypatumų ar nutukimo. Žinoma, kad paauglystėje rizika didėja, jeigu ligoniai priauga svorio – tuo pasireiškia nepageidaujamas VNE, ypač valproinės rūgšties preparatų, poveikis. Keletas autorių aprašo klinikinius obstrukcinės miego apnėjos pablogėjimus suaugusiems ligoniams, vartojantiems benzodiazepinų grupės vaistus (klonazepamą) (Miliauskas ir kt., 2010; Bialasiewicz, Nowak, 2010). Negydant kvėpavimo sutrikimų, sudėtingiau

gydyti traukulių priepuolius. Koh ir kt. (2000) aprašė pagerėjusią priepuolių kontrolę nekeičiant VNE dozių vaikams, kurie gydomi nuo obstrukcinės miego apnėjos. Vaikams, sergantiems aktyvia epilepsija ir turintiems naktinių priepuolių, būdingesnis padidėjęs naktinis prakaitavimas (hiperhidrozė), kuris priskiriamas prie miego sutrikimų. Manoma, kad šis sutrikimas susijęs su obstrukcinės miego apnėjos sindromu. Todėl svarstyтина, gal priepuolių pasikartojimą lemia nediagnozuota ir negydoma obstrukcinė miego apnėja.

Mūsų gautais duomenimis, parasomnijos būdingesnės vaikams, kuriems priepuoliai būna naktį. Apie parasomnijų ir kaktinės skilties naktinės epilepsijos ryšį rašė keletas tyrėjų (Bisulli ir kt., 2011; Derry, 2011).

Mūsų darbe atlikta vaikų apklausa parodė, kad vaikų miego sutrikimai yra aktuali medicinos problema. Keleriopai dažnesni ir sunkesni vaikų, sergančių epilepsija, miego sutrikimai rodo, kad problema aktuali. Dėl negydomų vaikų miego sutrikimų šiems vaikams gali pasikartoti epilepsijos priepuoliai (Koh ir kt., 2000). Besikartojantys epilepsijos priepuoliai ir greta esantys miego sutrikimai lemia psichologines ir socialines problemas (Parisi ir kt., 2010). Tad į vaikų miego sutrikimus reikėtų atkreipti dėmesį pediatrams ir vaikų neurologams. Siekiant optimizuoti vaikų miego terapiją, jų priežastis tikslinga išsamiau tyrinėti pasitelkiant naujausius klinikinius, laboratorinius ir instrumentinius tyrimo metodus.

## **6.2 Kontrolinės grupės vaikų melatonino ir jo metabolito šlapime 6-sulfatoksimeletonino rezultatų aptarimas**

Atlikus hormono melatonino seilėse ir jo metabolito šlapime aMT6s tyrimus kontrolinėje grupėje buvo gauti šie rezultatai: 1) vaikai ir paaugliai turi individualią melatonino kiekio seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime paros cirkadinio profilio įvairovę, 2) demografiniai ir antropometriniai parametrai – amžius (chronologinis ir lytinio brendimo), lytis, ūgis, svoris, kūno masės indeksas, nebuvo susiję su melatonino ir jo metabolito aMT6s koncentracijomis, 3) miego kokybė pagal VMSS buvo susijusi su šlapime esančio metabolito aMT6s piku.

Melatonino seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime paros profilio koncentracijos sutapo su anksčiau literatūroje atliktais vaikų tyrimais (Carscadon ir kt., 1997; Griefahn ir kt., 2003; Toitou ir kt., 2009) ir buvo panašūs į suaugusiųjų (Laakso ir kt., 1994; Burgess ir Fogg, 2008).

Nauja šiame darbe buvo tai, kad ištisą parą buvo kartu matuojamos ir melatonino koncentracijos seilėse, ir jo metabolito aMT6s koncentracijos šlapime. Tyrimai parodė, kad hormono pagrindinio metabolito aMT6s šlapime paros ritmas yra pasislinkęs dešinėn, palyginti su melatonino koncentracijų ritmu. Vėlyvą aMT6s ekskrecijos pabaigą nurodė T. Pääkkönen ir kt. (2006). Pagrindinis hormono metabolitas

6-hidroksimelatonininas metabolizuojamas kepenyse citochromo P450 fermento iki 6-sulfatoksimelatonino (aMT6s), kuris ir išsiskiria per inkstus. Nežinoma, ar citochromų sistemos metabolinis pajėgumas gali turėti įtakos aMT6s ekskrecijos pabaigai, ar yra kita vėlyvos pabaigos priežastis. Todėl vertinant melatonino metabolito aMT6s cirkadinio ritmo rodiklius, reikia atsižvelgti į papildomus, galbūt metabolinius veiksnius, kurie gali atsiliiepti aMT6s koncentracijai ir ritmo pokyčiui.

Virškryžminis branduolys yra vidinis mūsų laikrodis, kuris sinchronizuoja įvairius biologinius ritmus su dienos ir nakties ciklu (Hofstra ir de Weerd, 2009). Keletas fiziologinių ritmų, palygintų šiame tyrime, parodė, kad esama sąsajos tarp melatonino, termoreguliacijos, širdies ir kraujagyslių sistemos paros ritmo, ši sąsaja aprašyta literatūroje. Manoma, kad temperatūros, melatonino apykaitos, širdies ir kraujagyslių sistemos ritmai gali būti reguliuojami iš dalies atskirai, nes pastebėta, kad šių sistemų cirkadiškumo sutrikimai yra skirtingi, esant įvairioms pataloginėms būklėms (Laakso ir kt., 1993). Todėl kelių fiziologinių biologinių ritmų tyrimas sinchroniškai su melatonino sistema vaikams, turintiems nervų sistemos sutrikimų, yra vertingas tuo, kad gali suteikti papildomos informacijos apie cirkadinių ritmų sistemą, jos bendrus kontrolės mechanizmus.

Tyrime nuatatyta individuali melatonino koncentracija seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime įvairovė vaikų amžiaus grupėse atitinka literatūros duomenis (Wetterberg ir kt., 1999; Griefahn ir kt., 2003; Burgess ir Fogg, 2008). Melatonino koncentracijos cirkadinių ritmų individuali įvairovė buvo parodyta ir atlikus šio hormono tyrimus suaugusiųjų kraujo serume (Macchi ir Bruce, 2004).

Individualios melatonino sekrecijos ir ekskrecijos įvairovės priežastys vis dar nežinomos. Tyrimai su dvyniais parodė, kad MLT sintezės įvairovė gali turėti genetinį pagrindą (Hallam ir kt., 2006; Wetterberg ir kt., 1983, 1984; Griefahn ir kt., 2003). Kintanti kankorėžinės liaukos melatonino sintezės įvairovė gali būti dėl genų mutacijos, koduojančios svarbiausius sintezės fermentus, dalyvaujančius melatonino biosintezėje (pvz., Arilalkilamino N-acetiltransferazės – AANAT), ir triptofano hidroksilazės 1 (TPH1) (Blomeke ir kt., 2008; Hohjoh ir kt., 2003). Tačiau Kennaway ir kt. (1996, 2001) mano, kad įvairūs faktoriai, veikiantys vaisių gimdoje (pvz., preeklampsija, vaisiaus stresas, vaisiaus augimo sulėtėjimas ir t. t.) turi įtakos melatonino sistemos raidai. Melatonino skirtingo reguliavimo reikšmė nėra aiški. Tad reikalingi tolesni ir didesnės apimties tyrimai įvairiose amžiaus ir skirtingų ligų grupėse. Individuali melatonino sistemos įvairovė taip pat reikalauja išsamios atskirų klinikinių atvejų analizės, nes individualus fiziologinis ritmas nežinomas.

Veiksniai, galintys prisidėti prie MLT sistemos įvairovės tarp individų, gali būti susiję su raidos procesais. Yra žinomi keli MLT sistemos raidos etapai: MLT gamybos ir sekrecijos atsiradimas, cirkadinio ritmo atsiradimas ir MLT sistemos pokyčiai lytinės brandos laikotarpiu. Melatonino gamybos ontogenezės tyrimai įrodė, kad

naujagimių kankorėžinė liauka neišskiria hormono cirkadiniu ritmu. MLT sekrecijos cirkadinis profilis atsiranda trijų mėnesių kūdikiams (Attanasio ir kt., 1986; Waldhauser, 1988). Su amžiumi susiję pokyčiai hormono ir jo metabolito aMT6s šlapime yra dvifaziai – padidėjimas nuo kūdikystės iki didžiausių kiekių nuo 3 iki 7 metų amžiaus ir tuomet pastovus mažėjimas iki apytiksliai 25–30 metų amžiaus, ir jokių greitų pokyčių vėliau (Commentz ir kt., 1997; Hartmann, 1982; Waldhauser, 1988; Kennaway, 1992, 1996, 1999; Zeitzer ir kt., 1999). Numanėme rasti didesnius pokyčius MLT sekrecijos ir ekskrecijos paros profilio vaikystėje ir paauglystėje (5–17 metų). Tačiau mes negavome dvifazių reiškinių, nei MLT koncentracijos mažėjimo, atsižvelgiant į antropometrinius duomenis ar amžių (chronologinį ir lytinį). Gali būti keli šio rezultato aiškinimai, pavyzdžiui, tyrimo grupė buvo palyginti maža ir ištirti vaikai jau buvo I–II Tannerio lytinės brandos stadijos (ankstyvasis brendimas), tad galbūt didžiausias kiekybinis MLT koncentracijos pokytis jau buvo įvykęs. Literatūros duomenimis, melatonino naktinių koncentracijų skirtumai II–IV Tannerio lytinio brendimo stadijoms nebūdingi (Cavallo ir kt., 1996).

Melatonino sistemos pokyčiai atsirandantys lytinio brendimo laikotarpiu yra plačiai diskutuojama tema. MLT koncentracijos sumažėjimas serume nakties metu ir metabolito aMT6s koncentracijos šlapime buvo susisieti su brendimo pradžia (Waldhauser ir kt., 1984, 1992; Salti ir kt., 2000; Cavallo and Dolan, 1996; Murcia Garcia ir kt., 2002; Tordjman, 2005). Buvo manyta, kad MLT sekrecijos sumažėjimas yra susijęs su brendimo pradžia ir MLT sistema yra svarbi žmogaus lytinės brandos laikotarpiu (Young ir kt., 1988; Waldshouser ir kt., 1988; Bojkovski ir kt., 1990; Cavallo ir Ritschel, 1990; Griefahn ir kt., 2004; Fideleff ir kt., 2006). Keletas kitų autorių abejoja dėl galimo ryšio tarp lytinės brandos ir MLT sekrecijos, nes melatonino ekskrecijos profilis kinta ir dėl didėjančios kūno masės per tam tikrą laiką (Young ir kt., 1988; Waldshouser ir kt., 1988; Bojkovski ir kt., 1990; Cavallo ir Ritschel, 1990; Griefahn ir kt., 2004; Fideleff ir kt., 2006). Mes pastebėjome, kad vertinant melatonino metabolizmą pagal metabolizmo rodiklį – koncentracijos plotą po kreive (AUC), ir vertinant jį pagal kūno masę, MLT apykaitos kitimas labai priklauso nuo amžiaus ir yra susijęs su lytine branda.

Ryšys tarp miego ir MLT koncentracijos ištyrinėtas gana plačiai. Naujausi tyrimai, atlikti su vaikais, sergančiais autizmu, parodė, kad didesnės hormono metabolito aMT6s šlapime išsiskyrimo normos gali būti susijusios su ilgesnės trukmės trečia ir sutrumpėjusia antra lėtojo miego stadija bei sumažėjusiu mieguistumu dieną (Leu ir kt., 2011). Melatonino kiekio likvoro tyrimai taip pat parodė ryšį su miegu, nes pastebėti staigūs MLT kiekio kritimai prabudimo metu naktį (Debus ir kt., 2002; Jan ir kt., 2010). Manoma, kad esama ir atgalinio ryšio tarp melatonino ir jo sistemų, t. y. miego trūkumas neigiamai veikia kankorėžinės liaukos hormono melatonino gamybą ir dėl to gali sutrikti organų, ląstelių neurocheminė paros fiziologija. Sudė-

tingas ryšys tarp miego kokybės, kiekybinių miego struktūros tyrimų ir melatonino sistemos vis dar nėra iki galo supastas. Mūsų tyrime didesnis hormono metabolito aMT6s šlapime išsiskyrimas buvo būdingas vaikams, kuriems yra padidėjęs mieguistumas dieną. Taigi didelė ir pailgėjusi MLT sekrecija gali lemti miego sutrikimus taip pat, kaip ir MLT trūkumas. Vaikų miego sutrikimams gydyti egzogeninis MLT kasdienėje klinikinėje praktikoje turėtų būti skiriamas pagrįstai, tik išsamiausiai įvertinus miego sutrikimus ir individualų MLT cirkadinį profilį.

### **6.3 Epilepsija sergančių vaikų melatonino ir 6-sulfatoksimeletonino rezultatų aptarimas**

Atliktų melatonino ir jo metabolito aMT6s tyrimų epilepsijos grupės vaikams pagrindiniai rezultatai:

- 1) Epilepsija sergančių vaikų cirkadinis melatonino sekrecijos ir ekskrecijos ritmas, kūno temperatūros, širdies ir kraujagyslių sistemos cirkadiniai profiliai buvo nesutrikę;
- 2) 18 proc. epilepsija sergančių vaikų (su generalizuotais priepuoliais), turėjo labai aukštą maksimalią naktinę MLT koncentraciją seilėse;
- 3) Demografiniai ir antropometriniai paramerai neturėjo ryšio su MLT kiekiu; melatonino ekskrecijos metabolitą pakoregavus pagal kūno svorį, gautas neigiamas ryšys su amžiumi ir lytinės brandos stadija abiejose tiriamųjų grupėse;
- 4) 49 proc. vaikų, sergančių epilepsija, turėjo miego sutrikimų (išsiaiškinta užpildžius miego sutrikimų klausimyną). Ryšio tarp vaikų miego sutrikimų skalės (VMSS) ir melatonino rodiklių negavome;
- 5) Nebuvo ryšio tarp MLT rodiklių ir epilepsijos charakteristikos (epilepsijos priepuolių pobūdžio, priepuolių laiko paros metu, epilepsijos formos, gydymo VNE).

Mes detalai ištyrėme melatonino sekrecijos ir ekskrecijos profilius ir ryšį su kitais vaikų ir paauglių, sergančių epilepsija, biologiniais cirkadiniais ritmais. Paros cirkadinis melatonino profilis seilėse ir jo metabolito aMT6s šlapime atitiko kitų autorių atliktų ir aprašytų tyrimų rezultatus, t. y. parodė, kad vaikų ir paauglių, sergančių epilepsija, cirkadinis melatonino ritmas iš esmės nėra pakitęs (Griefahn ir kt., 2003; Touthou ir kt., 2009; Praninskienė ir kt., 2012; Yalyn ir kt., 2006; Rao ir kt., 1989; Molina-Carballo ir kt., 1994; Ardura ir kt., 2010; Pavlova ir kt., 2009). Šiuos duomenis galbūt lėmė tai, kad tiriamojoje grupėje nebuvo sunkių epilepsijos atvejų su dokumentuotais morfologiniais smegenų pažeidimais, kaip esant *Lennox-Gastaut* sindromui su cirkadinio paros ritmo sutrikimu (Laakso ir kt., 1993). Tyrimo metodikos skirtumai taip pat galėjo turėti įtakos skirtumui tarp mūsų tyrimų ir kitų autorių radinių. Retai renkami bandiniai galėjo paskatinti išvadą apie MLT ekskrecijos

cirkadinio ritmo fazės poslinkį (Schapel ir kt., 1995), kuris nebuvo nustatytas mūsų tyrimuose, kuriuose naudojome išsamią rinkimo schemą ir interpretavome duomenis, žinodami didelę ekskrecijos įvairovę tarp individų ir bendrą vėlyvos melatonino metabolito aMT6s koncentracijos šlapime sumažėjimo tendenciją (Praninskienė ir kt., 2012). Tiriamojoje grupėje nepastebėjome ir temperatūros, širdies ir kraujagyslių sistemos paros ritmo pokyčių. Tai rodo, kad epilepsija sergančių vaikų paros ritmo generatoriai yra nesutrikę.

Pirmieji sergančiųjų epilepsija melatonino sekrecijos tyrimai įrodė melatonino koncentracijų pakitimus: vaikai, kuriems pasireiškė febriliniai traukuliai, turėjo padidėjusią MLT koncentraciją serume (Molina-Carballo ir kt., 1994). Tačiau vyresniems vaikams buvo nustatytas mažesnis MLT koncentracijos pikas seilėse (Ardura ir kt., 2010). Be febrilinių traukulių, buvo pastebėtos šiek tiek didesnės arba nesiskiriančios MLT koncentracijos ligoniams, sergantiems epilepsija, palyginti su kontroline grupe. Atlikę tyrimą nustatėme pavienius epilepsijos atvejus, kai MLT koncentracija seilėse buvo labai didelė. Mes neradome jokių veiksnių, susijusių su epilepsijos forma, epilepsijos priepuolių pasikartojimu ar gydymu VNE, kurie galėjo būti susieti su tokiais dideliais naktinio MLT koncentracijos seilėse pikais. Iš dalies yra žinoma, kad MLT lygiai priklauso nuo genotipo (Hallam ir kt., 2006; Wetterberg ir kt., 1983, 1984; Griefahn ir kt., 2003). Kokios priežastys lėmė MLT sistemos pakitimus šiam epilepsija sergančių vaikų pogrupiui, nėra aišku, joms nustatyti reikalingi tolesni moksliniai tyrimai.

Prieš kelis dešimtmečius buvo iškelta hipotezė, kad kankorėžinė liauka gali reaguoti kaip priešepilepsinė sistema, dalyvaujanti neuronų jaudrumo savireguliacijoje, ir šią hipotezę parėmė pastebėjimai, kad epilepsijos priepuoliams būdingas mieguistumas po traukulių ir kad melatonino sekrecija padidėja priepuolių metu ar iškart po priepuolių (Dragunow, 1986; Molina-Carballo ir kt., 2007; Bazil ir kt., 2000). Tačiau dauguma autorių nerado jokių melatonino koncentracijos pokyčių, sietinų su traukuliais, nors kortizolio, prolaktino, tiotropino kiekiai buvo padidėję iškart po priepuolių, tarsi dėl pagumburio regionų epileptogeninės stimuliacijos (Rao ir kt., 1989). Šioje disertacijoje pateikiami tyrimai nebuvo suplanuoti taip, kad MLT koncentracija būtų matuojama tuoj po priepuolių, tačiau jokių MLT paros koncentracijų profilio pokyčių nebuvo penkiems vaikams, kuriems priepuoliai pasikartojė tyrimų metu. Taigi, tyrimo rezultatai neparemė hipotezės apie traukulius slopinančias MLT sistemos savybes.

Buvo aprašytas GABA perdavimo inhibitorių (benzodiazepinų ir valproinės rūgšties) endogeninį MLT mažinantis poveikis (Kabuto ir kt., 1986; Monteleone ir kt., 1997), o karbamazepino (CBZ) – didinantis MLT metabolito aMT6s ekskreciją (Schapel ir kt., 1995). Valproinė rūgštis gali dalyvauti perduodant GABA virškrūž-



miniams branduoliams (Moore ir Speh, 1993), sąveikos tarp MLT sistemos ir karbamazepino mechanizmas nėra žinomas. Mūsų tyrime VNE poveikis MLT sekrecijai ar ekskrecijai nenustatytas.

Lytinio brendimo laikotarpiu atsirandantys MLT koncentracijų pokyčiai yra žinomi ir siejami su brendimo pradžia (Waldhauser ir kt., 1988). Tačiau atlikti kiti tyrimai įrodo, kad šiuo laikotarpiu MLT kinta dėl didėjančios kūno masės ir kad melatonino gamyba turi didelę įvairovę tarp individų. Mes parodėme, kad atlikus MLT koncentracijos ploto po kreive (angl. AUC) vertinimą pagal kūno masę, MLT apykaitos kitimas priklauso nuo amžiaus ir yra susijęs su lytine branda abiejose tiriamųjų grupėse.

Miego sutrikimai yra labai dažni vaikams, sergantiems epilepsija (Cortessi ir kt., 1999; Miano ir kt., 2009, 2010; Becker ir kt., 2003; Bazil ir kt., 2003; Malow ir kt., 2007). Šių vaikų tyrimai įrodė dažniausių miego sutrikimų paplitimą (miego ir budrumo ritmo, ilgesnės miego latencijos, parasomnijų, miego fragmentacijos ir mieguistumo dieną), o dažni kvėpavimo sutrikimai miego metu buvo susieti su epilepsijos priepuolių paūmėjimu. Taigi, gydant miego sutrikimus ir epilepsiją, labai svarbu suprasti pakitusio miego mechanizmus. Vienas galimas pagrįstas miego sutrikimų mechanizmas yra pakitusi melatonino sistemos funkcija. Melatoninas yra žinomas kaip vienas iš pagrindinių miego ir budrumo ciklų reguliatorių, kaip miego pradžios skatintojas (Dijk ir kt., 1997). Melatonino sekrecijos piko poslinkis susijęs su ankstesne ar vėlesne miego pradžia ir rytiniu prabudimu (Dahlitz ir kt., 1991).

Akli individai, kurių melatonino ritmai yra laisvos eigos, linkę užmigti sinchroniškai su melatonino sekrecijos pikais dienos metu (Lockley ir kt., 1997). Klinikiniai tyrimai parodė teigiamą egzogeninio melatonino terapinį poveikį gydant vaikų ir suaugusiųjų miego sutrikimus (Jan ir kt., 1999; Lewy ir kt., 2001, 2002). Be to, manoma, kad MLT sistema gali daryti įtaką smegenų vystymuisi, pavyzdžiui, oligodendroglijos brendimui (Olivier ir kt., 2009), alfa ritmo vystymuisi (Sandyk ir kt., 1992). Vaikų kontrolinėje grupėje pastebėjome ir aprašėme teigiamą ryšį tarp melatonino metabolito aMT6s šlapime ir padidėjusio mieguistumo dienos metu, tad didelė ir užsitęsusi MLT sekrecija gali būti miego sutrikimų veiksnys (Praninskienė ir kt., 2012). Vaikams, sergantiems epilepsija, tokių dėsningumų neradome, tačiau įdomu tai, kad vaikai, turintys labai didelę MLT koncentraciją seilėse, turėjo ir statistiškai patikimai aukštesnius naktinio miego sutrikimų rodiklius. Tai leidžia manyti, kad pakilusi naktinė MLT koncentracija seilėse nėra vertinama tik kaip apsauginis, fiziologinis reiškinys. Galbūt optimali MLT koncentracija reikalinga fiziologiniam, normaliam miegui.



## 6.4 Tyrimo apribojimai

Melatonino koncentracijos buvo matuojamos kas tris valandas ir toks matavimo dažnumas gali būti ne toks optimalus, siekiant nustatyti didžiausias koncentracijas arba pradžios ir pabaigos laiką, kaip MLT koncentracijų matavimas kas 30 minučių. Paros vertinimų didelis kintamumas ir mažesnis tikslumas gali turėti įtakos ne tik slenks-  
tiniams lygiams, bet ir padidėjusių koncentracijų trukmės vertinimams. Tačiau šis matavimų grafikas buvo optimalus vaikams kontroliuojamoje klinikinėje aplinkoje ir gali būti kaip tipiška schema, taikoma klinikinėje praktikoje. Jis leido gauti aiškius rezultatus su matavimo paklaidomis, sutampančiomis su aprašytais kituose tyrimuose. Tyrimo grupė buvo palyginti maža, o kadangi ji buvo sudaryta stacionarinėje klinikoje, vaikai negali būti vertinami kaip „sveiki savanoriai“. Tiriamosios grupės vaikai ir paaugliai turėjo skirtingus klinikinius simptomus, kurie teoriškai galėjo prisidėti prie paros melatonino profilių kintamumo, piko verčių ir melatonino padidėjimo fazių. Mūsų objektų grupėje dažniausiai paplitusi diagnozė buvo epizodinis įtampos tipo galvos skausmas. Nebuvo sergančių migrena, nė vienas tiriamasis neturėjo lėtinio nuovargio ar vėlyvos miego fazės sindromo, kas galėjo būti lėtinio galvos skausmo atvejais ir paveikti melatonino kiekio kitimus (van Geijswijk ir kt., 2010; Kook ir kt., 2000). Yra žinoma, kad migrena siejama su žemesniais melatonino metabolito aMT6s lygiais suaugusiems žmonėms (Masruha ir kt., 2008, 2010) ir manoma, kad egzogeninis melatoninas yra naudingas vaikų migrenos profilaktikai (Miano ir kt., 2008), bet nepatvirtintas atsitiktinių imčių kontroliniais migrena sergančių suaugusiųjų tyrimais (Alstadhaug ir kt., 2010). Taigi ryšys tarp melatonino sistemos funkcijos ir migrenos nėra visiškai aiškus. Nėra žinoma, kad kiti sveikatos sutrikimai, tokie kaip tikai, miotonija, liumbalgija, būtų susiję su endogeninio melatonino kiekiu. Taigi mes laikome tiriamųjų kontrolinę grupę kaip reprezentuojančią vaikų ir paauglių populiaciją be didelių somatinių ar neurologinių sutrikimų. Melatonino sekrecijos ir ekskrecijos kintamumo rezultatai turėtų būti priimti, nes tyrimas turėjo griežtą gerą kontrolę atliekant klinikinius ir laboratorinius matavimus ir pranašumą, palyginti su literatūroje aprašytais populiacijos tyrimais, kuriems tiriamųjų seilių ar šlapimo mėginiai buvo surinkti namuose.

## 7 IŠVADOS

1. Epilepsija sergančių vaikų VMSS rodikliai buvo statistiškai patikimai didesni visuose miego sutrikimų pogrupiuose nei kontrolinės grupės. Labiausiai grupėse skyrėsi padidėjusio mieguistumo (PM), miego ir budrumo ritmo (MBRS), kvėpavimo sutrikimų miego metu (KSMM) skalės rodikliai. Bendros VMSS, parasomnių (PA), hiperhidrozės (HM) gauti aukštesni balai vaikams su naktiniais priepuoliais.
2. Abiejose grupėse melatonino apykaita, išreikšta kaip ekskrecijos metabolito aMT6s kiekis kūno svorio vienetui, turėjo neigiamą ryšį su amžiumi ir lytinės brandos stadija. Ryšio tarp melatonino koncentracijų ir antropometrinių rodiklių, amžiaus, lytinės brandos stadijų nebuvo nustatyta.
3. Vaikų, sergančių epilepsija, cirkadinis melatonino sekrecijos ir ekskrecijos ritmas, kūno temperatūros, širdies ir kraujagyslių sistemos cirkadinis ritmas buvo nesutrikę.
4. Abiejose grupėse MLT sekrecijos ir ekskrecijos intensyvumas nakties metu pasižymėjo didele koncentracijų įvairove.
5. Epilepsija sergančių vaikų grupėje, nepaisant didelės naktinių koncentracijų pikų įvairovės, išsiskyrė pogrupis, kuriame maksimali naktinė MLT koncentracija seilėse buvo labai aukšta (18 proc.).
6. Epilepsija sergančių vaikų grupėje nebuvo ryšio tarp MLT rodiklių ir epilepsijos fenotipo (epilepsijos priepuolių tipo, priepuolių laiko paros metu, epilepsijos formos, VNE).

## 8 LITERATŪRA

1. Allegra M., Reiter R.J., Tan D. X., et al. The chemistry of melatonin's in ter ac tion with reactive species. *J Pineal Res* 2003; 34: 1–10.
2. Alstadhaug K. B., Odeh F., Salvesen R., Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology* 2010 Oct 26; 75(17): 1527–32.
3. Antón-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Biochem Psychopharmacol* 1974; 11(0): 315–24.
4. Ardura J., Andres J., Garmendia J.R., Ardura F. Melatonin in epilepsy and febrile seizures. *J Child Neurol* 2010 Jul; 25(7): 888–91.
5. Ardura J., Gutierrez R., Andres J., Agapito T. Emergence and Evolution of Melatonin in Childrens. *Hormone Research* 2003; 59(2): 66–72.
6. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *Journal of Biological Rhythms* 2005 Aug; 20(4): 291–303.
7. Attanasio A., Rager K., Gupta D: Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans. *J Pineal Res* 1986; 3: 251–6.
8. Baldy-Moulinier M. Temporal lobe epilepsy and sleep organization. In: Serman MB., Shouse MN., Passouant P., eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press; 1982, p. 347–60.
9. Barassin S., Saboureau M., Kalsbeek A., et al. Interindividual differences in the pattern of melatonin secretion of the Wistar rat. *J Pineal Res* 1999; 27: 193–201.
10. Bazil C.W., Castro L.H.M., Walczak T.S. Diurnal and nocturnal seizures reduce REM in patients with temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57: 363–8.
11. Bazil C.W., Short D., Crispin D., et al. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology* 2000; 55: 1746–8.
12. Bazil C.W., Walczak T.S. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 56–62.
13. Bazil C.W. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav* 2003; 4(Suppl. 2): S39–S45.
14. Becker D.A., Fennell E.B., Carney P. R. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003 Dec; 4(6): 651–8.
15. Benloucif S., Burgess H.J., Klerman E.B., Lewy A.J., Middleton B., Murphy P.J., Parry B.L., Revell V.L. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med* 2008 Feb 15; 4(1): 66–9.
16. Beran R.G., Plunkett M.J., Holland G.J. Interface of epilepsy and sleep disorders. *Seizure* 1999 Apr; 8(2): 97–102.

17. Besset A., Bonardet A., Rondouin G., Descomps B., Passouant P. Increase in sleep related GH and Prl secretion after chronic arginine aspartate administration in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982 Jan; 99(1): 18–23.
18. Bialasiewicz P., Nowak D. Obstructive sleep apnea syndrome and nocturnal epilepsy with tonic seizures. *Epileptic Disord* 2009 Dec; 11(4): 320–3.
19. Bisulli F., Vignatelli L., Provini F., Leta C., Lugaresi E., Tinuper P. Parasomnias and nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE): lights and shadows – controversial points in the differential diagnosis. *Sleep Med* 2011 Dec; 12 Suppl 2: S27–32.
20. Blomeke B., Golka K., Griefahn B., Roemer H.C. Arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) genotype as a personal trait in melatonin synthesis. *J Toxicol Environ Health A* 2008; 71(13–14): 874–6.
21. Bojkowski C.J., Arendt J., Shih M.C., Markey S.P. Melatonin secretion in human assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin Chem* 1987; 33: 1343–8.
22. Bojkowski C.J., Arendt J. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1990 Oct; 33(4): 435–44.
23. Borbely A.A. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195–204.
24. Brown G.M. Melatonin in psychiatric and sleep disorders: therapeutic implications. *CNS Drugs* 1995; 3: 209–26.
25. Bruni O., Ottaviano S., Guidetti V., Romoli M., Innocenzi M., Cortesi F., Giannotti F. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res* 1996 Dec; 5(4): 251–61.
26. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Eng J Med* 1997; 336: 186–95.
27. Burgess H.J., Fogg L.F. Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion. *PLoS One* 2008 Aug 26; 3(8): e3055.
28. Carpay J.A., Vermuelen J., Stroink H., Brouwer O.F., Peters A.C., Aldenkamp A.P., van Donselaar C.A., Arts W.F. Seizure severity in children with epilepsy: a parent-completed scale compared with clinical data. *Epilepsia* 1997 Mar; 38(3): 346–52.
29. Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.L., et al. A review of multiple actions of melatonin in the immune System. *Endocrine* 2005 Jul; 27(2): 189–200.
30. Cavallo A., Dolan L.M. (1996) 6-Hydroxymelatonin sulfate excretion in human puberty. *J Pineal Res* 21: 225–230.
31. Cavallo A., Ritschel W.A. Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 May; 81(5): 1882–6.

32. Chik C.L., Rollag M.D., Duncan W.C., Smith A.C. Diagnostic utility of daytime salivary melatonin levels in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A* 2010 Jan; 152A(1): 96–101.
33. Citera G., Arias M.A., Maldonado-Cocco J.A., et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19(1): 9–13.
34. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005 Feb; 9(1): 11–24.
35. Commentz J.C., Uhlig H., Henke A., Hellwege H.H., Willig R.P. Melatonin and 6-hydroxymelatonin sulfate excretion is inversely correlated with gonadal development in children. *Horm Res* 1997; 47(3): 97–101.
36. Coppola G., Irvolino G., Mastrosimone M., La Torre G. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain and Development* 2004 Sep; 26(6): 373–6.
37. Cortessi F., Giannotti F., Ottaviano S. Sleep problems and daytime behaviour in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1557–65.
38. Daan S., Beersma D.G., Borbely A.A. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984 Feb; 246(2 Pt 2): R161–83.
39. Dahl, R.E. The pharmacologic treatment of sleep disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 1992; 161–78.
40. Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J., Arendt J., Parkes J.D. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991 May 11; 337(8750): 1121–4.
41. Dauvilliers Y., Touchon J. Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin* 2001; 31(1): 18–33.
42. De Leersnyder H., Claustrat B., Munnich A., Verloes A. Circadian rhythm disorder in rare disease: Smith-Magenis syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2006 Jun 27; 252(1–2): 88–91.
43. Deacon S, Arendt J. Posture influences melatonin concentrations in plasma and saliva in humans. *Neurosci Lett*. 1994 Feb 14; 167(1–2): 191–4.
44. Debus O.M., Lerchl A., Bothe H.W., Bremer J., Fiedler B., Franssen M., Koehring J., Steils M., Kurlemann G. Spontaneous central melatonin secretion and resorption kinetics of exogenous melatonin: a ventricular CSF study. *J Pineal Res* 2002 Nov; 33(4): 213–7.
45. Declerck A.C., Martens W.L., Wauquier W. Sleep spindle detection and its clinical relevance. *Eur Neurol* 1986; 25 Suppl 2: 56–60.
46. Dement W., Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957 Nov; 9(4): 673–90.

47. Derry C.P. The sleep manifestations of frontal lobe epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Apr; 11(2): 218–26.
48. Devinsky O., Ehrenberg B., Barthlen G.M., Abramson H.S., Luciano D. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology* 1994 Nov; 44(11): 2060–4.
49. Dijk D.J., Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 627e35.
50. Dragunow M. Endogenous anticonvulsant substances. *Neurosci Biobehav Rev* 1986 Fall; 10(3): 229–44. Review.
51. Dubocovich M., Markowska M. Function MT1 and MT2 receptors in mammals. *Endocrine* 2005 Jul; 27(2): 101–10.
52. Durazzo T.S., Spencer S.S., Duckrow R.B., Novotny E.J., Spencer D.D., Zaveri H.P. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology* 2008; 70: 1265–1271.
53. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 2006 Apr; 60(3): 97–108.
54. Endziniene M., Vaičienė N. Epilepsijos epidemiologija. *Neurologijos seminarai* 1997; 2: 8–15.
55. 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. *Epilepsia* 2001; 42: 1–8.
56. Espinar A., Garcia-Olivia A., Isorna E.M., Quesada A., Prada F.A., Guerrero J.M. Neuroprotection by melatonin from glutamate-induced excitotoxicity during development of cerebellum in chick embryo. *J Pineal Res* 2000; 28: 81–8.
57. Cortesi F., Cerquiglini A., Bernabei P. An openlabel study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 741–52.
58. Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlemann G., Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept* 1999; 8: 105–10.
59. Fideleff H.L., Boquete H., Fideleff G., Albornoz L., Pe´ rez Lloret S., Suarez M., Esquifino A.I., Honfi M., Cardinali D.P. Gender-related differences in urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in obese pubertal individuals. *J Pineal Res* 2006; 40: 214–8.
60. Follenius M., Weibel L., Brandenberger G. 1995 Distinct modes of melatonin secretion in normal man. *J Pineal Res* 18: 135–40.
61. Fountain N.B., Kim J.S., Lee S.I. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol* 1998 Jan; 15(1): 69–75.

62. Hrachovy R.A., Frost J.D., Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology* 1981; 31: 688–94.
63. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba H.G., Calvo J.R., et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN-gama production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol* 1997; 159: 574–81.
64. Griefahn B., Blaszkewicz M., Bröde P., Remer T. Do birth variable data predict melatonin production in 8- to 9-year-old children? Analysis of excreted 6-sulfatoxymelatonin. *Horm Res* 2004; 62(3): 156–60.
65. Griefahn B., Broede P., Remer T., Blaszkewicz M. Excretion of 6-hydroxymelatonin sulfate(6-OHMS) in siblings during childhood and adolescence. *Neuroendocrinology* 2003; 78: 241–3.
66. Griefahn B., Broede P., Blaszkewicz M., Remer T. Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate. *J Pineal Res* 2003; 34: 26–31.
67. Griffiths G.M., Fox J.T. Rhythm in epilepsy. *Lancet*. 1938; 2: 409–416.
68. Hallam K.T., Olver J.S., Chambers V., Begg D.P., McGrath C., Norman T.R. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology* 2006 Aug; 31(7): 867–75.
69. Hardeland R., Poeggeler B., Srinivasan V., et al. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung* 2008; 58(1): 1–10.
70. Hardeland R., Poeggeler B. Non-vertebrate melatonin. *J Pineal Res*. 2003 May; 34(4): 233–41.
71. Hartmann L., Roger M., Lemaitre B.J., Massias J.F., Chaussain J.L. Plasma and urinary melatonin in male infants during the first 12 months of life. *Clin Chim Acta* 1982 May 6; 121(1): 37–42.
72. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991 Jul–Aug; 32(4): 429–45.
73. Hoepfner J.B., Garron D.C., Cartwright R.D. Self-reported sleep disorder symptoms in epilepsy. *Epilepsia* 1984 Aug; 25(4): 434–7.
74. Hofstra W.A., de Weerd A.W. The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. *Sleep Med Rev* 2009 Dec; 13(6): 413–20.
75. Horita H., Kumagai K., Maekawa K. Overnight polygraphic study of Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 1987; 9(6): 627–35.
76. Hrachovy R.A., Frost J.D., Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology* 1981 Jun; 31(6): 688–93.
77. Yahyavi-Firouz-Abadi N., Tahsili-Fahadan P., Ghahremani M.H., Dehpour A.R. Melatonin enhances the rewarding properties of morphine: involvement of the nitric oxidergic pathway. *J Pineal Res* 2007 Apr; 42(4): 323–9.



78. Yahyavi-Firouz-Abadi N., Tahsili-Fahadan P., Riazi K., Ghahremani M.H., Dehpour A.R. Melatonin enhances the anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice: role for nitric oxide signaling pathway. *Epilepsy Res* 2007 Jul; 75(2–3): 138–44.
79. Yalýn O., Arman F., Erdoğan F., Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav* 2006 May; 8(3): 542–6.
80. Young I.M., Francis P.L., Leone A.M. et al. Constant pineal output and increasing body mass account for declining melatonin levels during human growth and sexual maturation. *J Pineal Res* 1988; 5: 71–85.
81. Jain S.V., Simakajornboon S., Shapiro S.M., Morton L.D., Leszczyszyn D.J., Simakajornboon N. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand* 2012 Jan; 125(1): e3–6.
82. Jan J.E., Connolly M.B.C., Hamilton D., et al. Melatonin treatment of non-epileptic myoclonus in children. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 255–9.
83. Jan J.E., Espezel H., Appleton R.E. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1994; 36: 97–107.
84. Jan J.E., Reiter R.J., Bax M.C., Ribary U., Freeman R.D., Wasdell M.B. Long-term sleep disturbances in children: a cause of neuronal loss. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 Sep; 14(5): 380–90.
85. Jan M.S. Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorder. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 229–32.
86. Janz D. Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle. *Clin Neurophysiol* 2000 Sep; 111 Suppl 2: S103–10.
87. Jenni O.G., Le Bourgeois M.K. Understanding sleep-wake behavior and sleep disorders in children: the value of a model. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 282–7.
88. Kabuto H., Yokoi I., Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia* 1998 Mar; 39(3): 237–43.
89. Kabuto M., Namura I., Saitoh Y. Nocturnal enhancement of plasma melatonin could be suppressed by benzodiazepines in humans. *Endocrinol Jpn* 1986 Jun; 33(3): 405–14.
90. Kaleyias J., Cruz M., Goraya J.S. et al. Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 170–6.
91. Karafin M., St Louis E.K., Zimmerman M.B., Sparks J.D., Granner M.A. Bimodal ultradian seizure periodicity in human mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2010 Jul; 19(6): 347–51.
92. Kennaway D.J., Flanagan D.E., Moore V.M., Cockington R.A., Robinson J.S., Phillips D.I. The impact of fetal size and length of gestation on 6-sulphatoxymelatonin excretion in adult life. *J Pineal Res* 2001 Apr; 30(3): 188–92.



93. Kennaway D.J., Goble F.C., Stamp G.E. Factors influencing the development of melatonin rhythmicity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Apr; 81(4): 1525–32.
94. Kennaway D.J., Lushington K., Dawson D., et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: New results and a critical review of the literature. *J Pineal Res* 1999; 27: 210–220.
95. Kennaway D.J., Stamp G.E., Goble F.C. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 367–9.
96. Kennaway D.J. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Semin Perinatol* 2000; 24: 258–66.
97. Klingler D., Trägner H., Deisenhammer E. The nature of the influence of sleep deprivation on the EEG. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2: 231–4.
98. Knook L., Kavelaars A., Sinnema G., Kuis W., Heijnen C.J. High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3690–2.
99. Koh S., Ward S.L., Lin M., Chen L.S. Sleep apnea treatment improves seizure control in children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2000 Jan; 22(1): 36–9.
100. Kohrman M.H., Carney P.R. Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood. *Pediatr Neurol* 2000 Aug; 23(2): 107–13.
101. Kotagal P., Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008 Jun; 15(2): 42–9.
102. Kubicki S., Scheuler W., Wittenbecher H. Short-term sleep EEG recordings after partial sleep deprivation as a routine procedure in order to uncover epileptic phenomena: an evaluation of 719 EEG recordings. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2: 217–30.
103. Laakso M.L., Hätönen T., Alila A. Uncoupling of the pineal melatonin synthesis of rats from the circadian regulation. *Neurosci Lett* 1994 Sep 26; 179(1–2): 5–8.
104. Laakso M.L., Leinonen L., Hätönen T., Alila A. Melatonin, cortisol and body temperature rhythms in Lennox-Gastaut patients with or without circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res.* 1993 Aug; 15(1): 21–6.
105. Laudon M., Nir I., Zisapel N. Melatonin receptors in discrete brain areas of the male rat. Impact of aging on density and on circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology* 1988 Dec; 48(6): 577–83.
106. Leu R.M., Beyderman L., Botzolakis E.J., Surdyka K., Wang L., Malow B.A. Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2011 Apr; 41(4): 427–33.

107. Leu-Semenescu S., Arnulf I., Decaix C. et al. Sleep and rhythm consequences of a genetically induced loss of serotonin. *Sleep* 2010; 33: 307–14.
108. Lewy A.J., Emens J.S., Sack R.L., Hasler B.P., Bernert R.A. Low, but not high, doses of melatonin entrained a free-running blind person with a long circadian period. *Chronobiol Int* 2002 May; 19(3): 649–58.
109. Lewy A.J., Hasler B.P., Emens J.S., Sack R.L. Pretreatment circadian period in free-running blind people may predict the phase angle of entrainment to melatonin. *Neurosci Lett* 2001 Nov 9; 313(3): 158–60.
110. Lockley S.W., Skene D.J., Arendt J., Tabandeh H., Bird A.C., DeFrance R. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Nov; 82(11): 3763–70.
111. Macchi M.M., Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004; 25: 177–95.
112. Madhur G., Satinder A., Kamlesh K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 316–21.
113. Maganti R., Sheth R.D., Harmann B.P., et al.: Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005, 46: 104–9.
114. Malow B.A., Weatherwax K.J., Chervin R.D., Hoban T.F., Marzec M.L., Martin C., Binns L.A. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. *Sleep Med* 2003 Nov; 4(6): 509–15.
115. Malow B.A. The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 9: 36–8.
116. Mander M., Marcol W., Bierzynska-Macyszyn G., Kluczevska E. Pineal cysts in childhood. *Childs Nerv Syst* 2003; 19(10–11): 750–5.
117. Markey S.P., Higa S., Shih M., Danforth D.N., Tamarkin L. The correlation between human plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion. *Clin Chim Acta* 1985; 150: 221–5.
118. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969 Jun; 44(235): 291–303.
119. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child* 1970 Feb; 45(239): 13–23.
120. Masruha M.R., de Souza Vieira D.S., Minett T.S., Cipolla-Neto J., Zukerman E., Vilanova L.C., Peres M.F. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *J Headache Pain* 2008 Aug; 9(4): 221–4.
121. Masruha M.R., Lin J., de Souza Vieira D.S., et al. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. *Headache* 2010; 50: 413–9.

122. Matthews C.D., Guerin M.V., Wang X. Human plasma melatonin and urinary 6-sulphatoxy melatonin: studies in natural annual photoperiod and in extended darkness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991 Jul; 35(1): 21–7.
123. Melke J., Goubran Botros H., Chaste P., et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 90–98.
124. Mevissen M., Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala kindled rats. *Neurosci Lett* 1998; 257: 6–13.
125. Miano S., Parisi P., Pelliccia A., Luchetti A., Paolino M.C., Villa M.P. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci* 2008 Sep; 29(4): 285–7.
126. Miano S., Bachiller C., Gutiérrez M., Salcedo A., Villa M.P., Peraita-Adrados R. Paroxysmal activity and seizures associated with sleep breathing disorder in children: a possible overlap between diurnal and nocturnal symptoms. *Seizure* 2010 Nov; 19(9): 547–52.
127. Miles A., Philbrick D.R., Shaw D.M., Tidmarsh S.F., Pugh A.J. Salivary melatonin estimation in clinical research. *Clin Chem* 1985 Dec; 31(12): 2041–2.
128. Miliauskas S., Liesiene V., Zemaitis M., Sakalauskas R. Late-onset nocturnal intractable seizure during sleep: what is the origin? *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(2): 120–4.
129. Mindell L.A., Owens J.A. A clinical guide to pediatric sleep. Lippincott Williams and Wilkins; 2003, p. 175–6.
130. Mitchell R.B., Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 Jul; 137(1): 43–8.
131. Molaie M., Cruz A. The effect of sleep deprivation on the rate of focal interictal epileptiform discharges. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988 Oct; 70(4): 288–92.
132. Molina-Carballo A., Acuña-Castroviejo D., Rodriguez-Cabezas T., Muñoz-Hoyos A. Effects of febrile and epileptic convulsions on daily variations in plasma melatonin concentration in children. *J Pineal Res* 1994 Jan; 16(1): 1–9.
133. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Reiter R.J., et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years experience. *J Pineal Res* 1997; 23: 97–105.
134. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Uberos-Fernández J., Moreno-Madrid F., Acuña-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* 2007 Jun; 38(3): 122–5.
135. Moore R.Y., Speh J.C. GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci Lett* 1993 Feb 5; 150(1): 112–6.

136. Munoz-Hoyos A., Jaldo-Alba F., Molina-Carballo A., Rodriguez-Cabezas T., Molina-Font J.A., Acuna-Castroviejo D. Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72 hours of life in human infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 699–703.
137. Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Molina-Carballo A., Escames G., Martín-Medina E., Reiter R.J., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *J Child Neurol* 1998 Oct; 13(10): 501–9.
138. Murcia Garcia J., Munoz Hoyos A., Molina-Carballo A., Fernandez Garzia J.M., Narbona Lopez E., Uberos Fernandez J. Puberty and melatonin. *An Esp Pediatr* 2002 Aug; 57(2): 121–6.
139. Musshoff U., Speckmann E.J. Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci* 2003 Oct 3; 73(20): 2603–10.
140. Musshoff U., Riewenherm D., Berger E., Fauteck J.D., Speckmann E.J. Melatonin receptors in rat hippocampus: molecular and functional investigations. *Hippocampus* 2002; 12(2): 165–73.
141. Nonno R., Capsoni S., Lucini V., Møller M., Fraschini F., Stankov B. Distribution and characterization of the melatonin receptors in the hypothalamus and pituitary gland of three domestic ungulates. *J Pineal Res* 1995 May; 18(4): 207–16.
142. Nunes M.L., Ferri R., Arzimanoglou A., Curzi L., Appel C.C., Costa Da C.J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003; 18: 763–6.
143. Okatani Y., Okamoto K., Hayashi K., Wakatsuki A., Tamura S., Sagara Y. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res* 1998; 25: 129–34.
144. Olivier P., Fontaine R.H., Loron G., et al. Melatonin promotes oligodendroglial maturation of injured white matter in neonatal rats. *PLoS One* 2009; 4: e7128.
145. Owens J.A. Classification and Epidemiology of Childhood Sleep Disorders. In: Jenni OG, Carskadon MA(Hrsg). *Sleep Medicine Clinics: Children and Adolescents*. Philadelphia, PA: Elsevier Science, 2007; 2(3): 353–61.
146. Pääkkönen T., Mäkinen T.M., Leppäluoto J., Vakkuri O., Rintamäki H., Palinkas L.A., Hassi J. Urinary melatonin: a noninvasive method to follow human pineal function as studied in three experimental conditions. *J Pineal Res* 2006 Mar; 40(2): 110–5.
147. Palm L., Blennow G., Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 319–25

148. Parisi P., Bruni O., Pia Villa M., Verrotti A., Miano S., Luchetti A., Curatolo P. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Dev Med Child Neurol* 2010 Sep; 52(9): 805–10.
149. Pavlova M.K., Shea S.A., Scheer F.A., Bromfield E.B. Is there a circadian variation of epileptiform abnormalities in idiopathic generalized epilepsy? *Epilepsy Behav* 2009 Nov; 16(3): 461–7.
150. Peled N., Shorer Z., Peled E., Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001; 42(9): 1208–10.
151. Pierpaoli W., Regelson W. Melatonin-Schlüssel zu ewiger Jugend, Gesund Fitness. Munchen: Goldmann Verlag, 1996.
152. Praninskiene R., Dumalakiene I., Kemezys R., Mauricas M., Jucaite A. Diurnal melatonin patterns in children: ready to apply in clinical practice? *Pediatr Neurol* 2012 Feb; 46(2): 70–6.
153. Praninskiene R., Jucaite A., Dumalakiene I., Mauricas M. A rare case of pineal cyst and epilepsy with high salivary melatonin concentration. *Acta medica Lituanica* 2006; 13(2): 115–8.
154. Pung T., Schmitz B. Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 111–4.
155. Racaru V.M., Cheliout-Heraut F., Azabou E., Essid N., Brama M., Benga I., Pinar J.M. Sleep architecture impairment in epileptic children and putative role of antiepileptic drugs. *Neurol Sci.* 2012 Feb 11.
156. Ray M., Mediratta P.K., Reeta Kh., Mahajan P., Sharma K.K. Receptor mechanisms involved in the anticonvulsant effect of melatonin in maximal electroshock seizures. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004 Apr; 26(3): 177–81.
157. Rajna P., Veres J. Correlations between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993 May–Jun; 34(3): 574–9.
158. Rao M.L., Stefan H., Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* 1989 Jan; 49(1): 33–9.
159. Reiter R.J., Tan D.X., Cabrera J., Arpa D. Melatonin and tryptophan derivatives as free radical scavengers and antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1999; 58: 321–24.
160. Reiter R.J., Tan D.X., Poeggeler B., Menendez-Pelaez A., Chen L.D., Saarela S. Melatonin as a free radical scavenger: implications for ageing and age related diseases. *Ann NY Acad Sci* 1994; 719: 1–19.
161. Reiter R.J. Potential biological consequences of excessive light exposure: melatonin suppression, DNA damage, cancer and neurodegenerative diseases. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 Suppl 2: 9–13.

162. Reppert S.M., Weaver D.R., Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 1996 Mar; 17(3): 100–2.
163. Richardson G.S. The human circadian system in normal and disorder sleep. *Journal Clinical Psychiatry* 2005; 66 Suppl 9: 3–9.
164. Rodin E. Sleep deprivation and epileptological implications. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2: 265–73.
165. Rosen A.D., Remmes A.H. The visual evoked potential during development of focal epilepsy. *J Neurol Sci* 1982 Feb; 53(2): 217–24.
166. Ross C., Morris B., Whitehouse W. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41(12): 850.
167. Salti R., Galluzzi F., Bindi G., Perfetto F., Tarquini R., Halberg F., Cornelissen G. Nocturnal melatonin patterns in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jun; 85(6): 2137–44.
168. Sandyk R. Alpha rhythm and the pineal gland. *Int J Neurosci* 1992; 63: 221–7.
169. Schapel G.J., Beran R.G., Kennaway D.L., McLoughney J., Matthews C.D. Melatonin response in active epilepsy. *Epilepsia* 1995 Jan; 36(1): 75–8.
170. Seron-Ferre M., Torres C., Parraguez V.H., Vergara M., Valladares L. Perinatal neuroendocrine regulation. Development of circadian time keeping system. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002; 186(2): 169–73.
171. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998; 351: 1254.
172. Shinnar S., Berg A.T., Ptachewich Y., Alemany M. Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1993 Apr; 43(4): 701–6.
173. Shouse M.N., da Silva A.M., Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996 Jan; 13(1): 32–50.
174. Skene D.J., Lockley S.W., Arendt J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biol Signals Recept* 1999; 8(1–2): 90–5.
175. Racaru VM, Cheliout-Heraut F, Azabou E, Essid N, Bami M, Benga I, Pinard JM. Sleep architecture impairment in epileptic children and putative role of anti epileptic drugs. *Neurol Sci* 2012 Feb 11.
176. Solmaz I., Gürkanlar D., Gökçil Z., Göksoy C., Ozkan M., Erdoğan E. Antiepileptic activity of melatonin in guinea pigs with pentylenetetrazol-induced seizures. *Neurol Res* 2009 Nov; 31(9): 989–95.
177. Srivastava A.K., Gupta S.K., Jain S., Gupta Y.K. Effect of melatonin and phenytoin on an intracortical ferric chloride model of posttraumatic seizures in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24: 145–9.

178. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis: facts and hypothesis. *Int J Neurosci* 2001 Mar; 107(1–2): 77–85.
179. Stores G., Wiggs L., Campling G. Sleep disorders and their relationship to psychological disturbance in children with epilepsy. *Child Care Health Dev* 1998 Jan; 24(1): 5–19.
180. Tanner J.M., Whitehouse R.H. 1976 Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 51: 170–9.
181. Tassinari C.A., Michelucci R., Forti A., Salvi F., Plasmati R., Rubboli G., Bureau M., Dalla Bernardina B., Roger J. The electrical status epilepticus syndrome. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 6: 111–5.
182. Tjon Pian Gi C.V., Broeren J.P., Starreveld J.S., Versteegh F.G. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 554–5.
183. Tordjman S., Anderson G.M., Pichard N., Charbuy H., Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 2005 Jan 15; 57(2): 134–8.
184. Touitou Y., Auzéby A., Camus F., Djeridane Y. Daily profiles of salivary and urinary melatonin and steroids in healthy prepubertal boys. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009 Nov; 22(11): 1009–15.
185. Turk J. Melatonin supplementation for severe and intractable sleep disturbance in young people with genetically determined development disabilities: short review and commentary. *J Med Genet* 2003; 40(11): 793–6.
186. Uberos J., Augustin-Morales M.C., Molina Carballo A., Florido J., Narbona E., Muñoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res* 2011 Mar; 50(2): 192–6.
187. Vakkuri O. Diurnal rhythm of melatonin in human saliva. *Acta Physiol Scand* 1985 Jul; 124(3): 409–12.
188. Van Geijlswijk I.M., Korzilius H.P., Smits M.G. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010 Dec 1; 33(12): 1605–14.
189. Voultsios A., Kennaway D.J., Dawson D. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 457–466.
190. Waldhauser F., Boepple P.A., Schemper M., Mansfield M.J., Crowley W.F. Jr. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Oct; 73(4):793–6.



191. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, Frisch H. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 648–52.
192. Waldhauser F, Wieszenbacher G, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Frisch H, Wurtmann R.J. Fall in nocturnal serum melatonin levels during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1984 Feb 18; 1(8373): 362–5.
193. Weissbach H, Redfield B.G, Axelrod J. Biosynthesis of melatonin: enzymic conversion of serotonin to N-acetylserotonin. *Biochim Biophys Acta* 1960 Sep 23; 43: 352–3.
194. Wetterberg L, Beck-Friis J, Kjellman B.F, Ljunggren J.G. Circadian rhythms in melatonin and cortisol secretion in depression. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1984; 39: 197–205.
195. Wetterberg L, Iselius L, Lindsten J. Genetic regulation of melatonin excretion in urine. A preliminary report. *Clin Genet* 1983 Dec; 24(6): 399–402.
196. Wetterberg L, Bergiannaki J.D., Paparrigopoulos T, von Knorring L, Eberhard G, Bratlid T, Yuwiler A. Normative melatonin excretion: a multinational study. *Psychoneuroendocrinology* 1999 Feb; 24(2): 209–26.
197. Zeitzer J.M., Daniels J.E., Duffy J.F., Klerman E.B., Shanahan T.L., Dijk D.J., Czeisler CA. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 1999; 107: 432–6.
198. Zhdanova I.V., Lynch H.J., Wurtman R.J. Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep* 1997 Oct; 20(10): 899–907.



## 9 MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS DISERTACIJOS TEMA

### Publikacijos žurnaluose:

1. R. Praninskienė, A. Jučaitė, I. Dumalakienė, M. Mauricas. A rare case of pineal cyst and epilepsy with high salivary melatonin concentration. *Acta medica Lituanica* 2006; 13(2): 115–118.
2. R. Praninskienė, A. Jučaitė. Kankorėžinės liaukos hormono melatonino poveikis žmogaus biologiniams procesams. *Neurologijos seminarai* 2008; 2: 88–91.
3. Praninskienė R, Dumalakienė I, Kemežys R, Mauricas M, Jučaitė A. Diurnal melatonin patterns in children: ready to apply in clinical practice? *Pediatr Neurol* 2012 Feb; 46(2): 70–6.
4. Praninskienė R, Dumalakienė I, Kemežys R, Mauricas M, Jučaitė A. Melatonin secretion in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* Nov 2012, Vol. 25, 3: 315–322.

### Skaityti pranešimai:

- 2007 m. birželio 23 d. Tarptautinėje Baltijos šalių vaikų neurologų asociacijos konferencijoje, Vilniuje. Tema: „Melatonin system in children: typical development and epilepsy“.
- 2008 m. spalio 17 d. Tarptautiniuose miego sutrikimų kursuose Vilniuje: „Vaikų melatonino sistemos tipinė raida ir ypatumai, sergant epilepsija“.
- 2010 m. gruodžio 03 d. 2-ojoje Mokslinėje Lietuvos neuromokslų asociacijos konferencijoje: „Kankorėžinės liaukos hormono melatonino įtaka žmogaus biologiniams procesams“.

### Stendiniai pranešimai:

- 2006 m. liepos 2–6 d. 7-ajame Europos epilepsijos kongrese Paryžiuje, Prancūzijoje: „Circadian rhythm of melatonin secretion in children with epilepsy“.
- 2007 m. birželio 20–23 d. 9-oje Tarptautinėje Baltijos šalių vaikų neurologų asociacijos konferencijoje: „Sleep disturbances in children with epilepsy“.
- 2011 m. gegužės 19–21, Pirmame Baltijos šalių Pediatrijos kongrese Vilniuje, Lietuvoje: „Relation between epilepsy and sleep in childhood“.
- 2011 m. rugsėjo 18–25, 4-uosiuose Tarptautiniuose epilepsijos gydymo kursuose Eilate, Izraelyje: „Sleep disturbances in children with epilepsy“.

## PRIEDAI



## LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Kodas 8871059, Vilniaus g. 33-230, LT-01119 Vilnius, tel./faks. + (370-5) 212 45 65, www.san.lt/bioetika

## LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2004-12-22 No. 69

|  |
|--|
| Biomedicininio tyrimo pavadinimas:<br><b>8-18 metų sveikų vaikų ir sergančių epilepsija vaikų miego-būdravimo hormono melatonino šlapime ir seilėse tyrimas</b>      |
| Protokolo Nr.: <b>20051</b><br>Data: <b>2004 m. gruodžio 01 d.</b>   |
| Asmens informavimo forma apie biomedicininį tyrimą   |
| Nepilnamečio asmens informavimo apie biomedicininį tyrimą forma  |
| Pagrindinis tyrėjas: <b>Gyd. Rūta Praninskienė</b>   |
| Biomedicininio tyrimo vieta:<br>Istaigos pavadinimas: <b>Vilniaus universiteto vaikų ligoninė<br/>Neurologijos skyrius</b><br>Adresas: <b>Santariškių 4, Vilnius</b> |

Leidimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio, įvykusio **2004 m. gruodžio 21 d.**, sprendimu.

| Lietuvos bioetikos komiteto biomedicininį tyrimų ekspertų grupės nariai |                          |                 |                   |
|---|--------------------------|-----------------|-------------------|
| Nr.   | Vardas, Pavardė          | Veiklos sritis  | Dalyvavo posėdyje |
| 1   | Gyd. Gintarė Breivienė   | pediatrija      | taip              |
| 2   | Gyd. Vytautas Čepulis    | onkologija      | taip              |
| 3   | Doc. Eugenijus Gefenas   | bioetika        | ne                |
| 4   | Doc. Zita Liubarskienė   | filosofija      | taip              |
| 5   | Dr. Andrius Narbekovas   | teologija       | taip              |
| 6   | Prof. Algimantas Raugalė | pediatrija      | taip              |
| 7   | Doc. Krescentius Stoškus | filosofija      | taip              |
| 8   | Gyd. Vytautas Tutkus     | mikrochirurgija | taip              |
| 9   | Dalia Zeleckienė         | teisė           | ne                |

Lietuvos bioetikos komitetas ~~diegą~~ ragaudamas Geros Klinikinės Praktikos taisyklėmis, kurias siūloma priimti Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valdžios struktūroms

L.e. pirmininko pareigas



Asta Čekanauskaitė

1 priedas. Lietuvos Bioetikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (protokolo Nr. 20051 kopija)

**KONTROLINIO/LIGONIO BIOMEDICININIO TYRIMO PROTOKOLAS NR. ....****LIGOS ISTORIJS NUMERIS.....**

|  |
|--|
| <b>VARDAS, PAVARDĖ</b>                     |
| <b>KODAS</b>                               |
| Adresas / telefonas                        |
| Gimimo data                                |
| Tyrimo data                                |
| Ūgis gimimo _____ tyrimo metu              |
| Svoris gimimo _____ tyrimo metu            |
| Perinatalinė anamnezė (.....gest. amžiaus) |
| Lytinis brendimas (pagal Tanner stadijas)  |
| Patalpų apšvietimas ( Lux)                 |

Tiriamas antrą-trečią hospitalizacijos parą

**KŪNO TEMPERATŪROS MATAVIMAS****AKS / ŠSD**

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| <b>15val</b> |  |  |
| <b>18val</b> |  |  |
| <b>21val</b> |  |  |
| <b>24val</b> |  |  |
| <b>3val</b>  |  |  |
| <b>6val</b>  |  |  |
| <b>9val</b>  |  |  |
| <b>12val</b> |  |  |

**ŠLAPIMO RINKIMAS****SEILIŲ RINKIMAS**

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| <b>15val</b> |  |  |
| <b>18val</b> |  |  |
| <b>21val</b> |  |  |
| <b>24val</b> |  |  |
| <b>3val</b>  |  |  |
| <b>6val</b>  |  |  |
| <b>9val</b>  |  |  |
| <b>12val</b> |  |  |

| VAIKŲ MIEGO SUTRIKIMŲ SKALĖ  |   |                         |                        |                        |                        |                                |
|--|---|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| <b>Instrukcija:</b>  | Ši anketa padės gydytojui geriau suprasti Jūsų vaiko miego - būdravimo ritmą ir elgesio problemas miego metu. Atsakinėdami į klausimus renkitės paskutinių 6 mėnesių duomenimis. Ačiū už pagalbą. |                         |                        |                        |                        |                                |
| <b>Vardas, Pavardė:</b>  |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| <b>Gimimo data:</b>  |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| <b>Amžius:</b>   |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| <b>Užpildymo data:</b>   |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| <b>Diagnozė:</b>   |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| <b>1</b>   | Kiek vidutiniškai valandų Jūsų vaikas miega?  | <b>1</b><br>9-11 val.   | <b>2</b><br>8-9 val.   | <b>3</b><br>7-8 val.   | <b>4</b><br>5-7 val.   | <b>5</b><br>mažiau nei 5 val.  |
| <b>2</b>   | Per kiek laiko Jūsų vaikas užmiega?   | <b>1</b><br>per 15 min. | <b>2</b><br>15-30 min. | <b>3</b><br>30-45 min. | <b>4</b><br>45-60 min. | <b>5</b><br>ilgiau nei 60 min. |
| 5 - visada (kas dieną)   |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| 4 - dažnai (3 arba 4 kartai per savaitę)   |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| 3 - kartais (kartą ar du per savaitę)  |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| 2 - retai (kartą ar du per mėnesį arba rečiau)                                   |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| 1 - niekada  |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| <b>3</b>   | Ar vaikas nenoriai eina miegoti?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>4</b>   | Ar vaikui sunku užmigti naktį?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>5</b>   | Ar vaikas jaučiasi neramus, išsigandęs prieš užmiegant?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>6</b>   | Ar įmigimo metu pastebimi įvairių kūno dalių (rankų, kojų ir kt.) staigūs trūkčiojimai?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>7</b>   | Ar įmigimo metu pastebimi supamieji judesiai ar ritmiškas galvos sukinėjimas?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>8</b>   | Ar vaikas patiria ryškius, aiškius sapnus miego metu?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>9</b>   | Ar vaikas gausiai prakaituoja užmigimo metu?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>10</b>  | Ar vaikas prabunda dažniau nei du kartus per naktį?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>11</b>  | Ar prabudęs naktį vaikas turi problemų vėl užmigti?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>12</b>  | Ar vaikas miego metu dažnai trūkčioja, judina kojas, keičia kūn poziciją ar nuspiria antklodę?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>13</b>  | Ar vaikui miego metu sutrinka kvėpavimas?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>14</b>  | Ar vaikas dūsta miego metu?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>15</b>  | Ar vaikas knarkia?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>16</b>  | Ar vaikas gausiai prakaituoja naktį?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>17</b>  | Pastebėjote, kad vaikas vaikšto per miegus?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>18</b>  | Pastebėjote, kad vaikas kalba miegodamas?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>19</b>  | Ar vaikas griežia dantimis miego metu?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>20</b>  | Ar vaikas babunda iš miego šaukdamas, sutrikęs, tačiau ryte nieko neprisimena?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>21</b>  | Ar vaikas sapnuoja košmarus, kurių sekančią dieną neprisimena?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>22</b>  | Ar sunku vaiką pažadinti ryte?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>23</b>  | Ar vaikas ryte atsikelia nepailsėjęs, pavargęs?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>24</b>  | Ar keldamasis ryte vaikas jaučiasi negalintis pajudėti?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>25</b>  | Ar vaikas jaučiasi mieguistas dieną?  | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| <b>26</b>  | Ar vaikas gali staigiai užmigti neįprastose, įvairiose situacijose?   | 1                       | 2                      | 3                      | 4                      | 5                              |
| Miego pradžios ir eigos sutrikimai (punktu 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11 rezultatu suma) |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| Kvėpavimo sutrikimai miego metu ( punktu 13, 14, 15 rezultatu suma)              |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| Parasomnijos (punktu 17, 20, 21 rezultatu suma)                                  |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| Miego ir budrumo ritmo sutrikimai (punktu 6, 7, 8, 12, 18, 19 rezultatu suma)    |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| Padidintas mieguistumas (punktu 22, 23, 24, 25, 26 rezultatu suma)               |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| Miego hiperhidrozis (punktu 9, 16 rezultatu suma)                                |   |                         |                        |                        |                        |                                |
| Viso (6 faktorių rezultatu suma)   |   |                         |                        |                        |                        |                                |

Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. J Sleep Res. 1996 Dec; 5(4): 251–61.

**3 priedas.** Vaikų miego sutrikimų skalė (pagal O. Brunį ir kt., 1996)

| VMSS rezultātu vērtinimo lentelē |      |      |      |     |         |      |    |       |
|----------------------------------|------|------|------|-----|---------|------|----|-------|
| Vardas, Pavardē:                 |      |      |      |     | Amžius: |      |    |       |
| T                                | VISO | MPES | KSMM | PA  | MBRBS   | PM   | HM | T     |
| 100 +                            | 74 + | 26 + | 11 + | 8 + | 21 +    | 20 + |    | 100 + |
| 99                               | 73   | 25   |      |     | 20      |      |    | 99    |
| 98                               | 72   |      |      |     |         |      |    | 98    |
| 97                               | 71   |      |      |     |         |      |    | 97    |
| 96                               |      |      |      |     |         | 19   |    | 96    |
| 95                               | 70   | 24   |      |     | 19      |      |    | 95    |
| 94                               | 69   |      |      | 7   |         |      |    | 94    |
| 93                               | 68   |      | 10   |     |         |      |    | 93    |
| 92                               |      | 23   |      |     |         | 18   | 10 | 92    |
| 91                               | 67   |      |      |     | 18      |      |    | 91    |
| 90                               | 66   |      |      |     |         |      |    | 90    |
| 89                               | 65   | 22   |      |     |         |      |    | 89    |
| 88                               | 64   |      |      |     |         | 17   |    | 88    |
| 87                               |      |      |      |     | 17      |      |    | 87    |
| 86                               | 63   | 21   | 9    |     |         |      | 9  | 86    |
| 85                               | 62   |      |      |     |         | 16   |    | 85    |
| 84                               | 61   |      |      |     |         |      |    | 84    |
| 83                               |      |      |      |     | 16      |      |    | 83    |
| 82                               | 60   | 20   |      | 6   |         |      |    | 82    |
| 81                               | 59   |      |      |     |         | 15   |    | 81    |
| 80                               | 58   |      |      |     |         |      | 8  | 80    |
| 79                               | 57   | 19   | 8    |     | 15      |      |    | 79    |
| 78                               |      |      |      |     |         |      |    | 78    |
| 77                               | 56   |      |      |     |         | 14   |    | 77    |
| 76                               | 55   | 18   |      |     |         |      |    | 76    |
| 75                               | 54   |      |      |     |         |      |    | 75    |
| 74                               |      |      |      |     | 14      |      | 7  | 74    |
| 73                               | 53   | 17   |      |     |         | 13   |    | 73    |
| 72                               | 52   |      | 7    |     |         |      |    | 72    |
| 71                               | 51   |      |      |     |         |      |    | 71    |
| 70                               |      | 16   |      | 5   | 13      |      |    | 70    |
| 69                               | 50   |      |      |     |         | 12   | 6  | 69    |
| 68                               | 49   |      |      |     |         |      |    | 68    |
| 67                               | 48   |      |      |     |         |      |    | 67    |
| 66                               | 47   | 15   |      |     | 12      |      |    | 66    |
| 65                               |      |      | 6    |     |         | 11   |    | 65    |
| 64                               | 46   |      |      |     |         |      |    | 64    |
| 63                               | 45   | 14   |      |     |         |      | 5  | 63    |
| 62                               | 44   |      |      |     | 11      |      |    | 62    |
| 61                               |      |      |      |     |         | 10   |    | 61    |
| 60                               | 43   | 13   |      |     |         |      |    | 60    |
| 59                               | 42   |      |      |     |         |      |    | 59    |
| 58                               | 41   |      | 5    | 4   | 10      |      |    | 58    |
| 57                               |      | 12   |      |     |         | 9    | 4  | 57    |
| 56                               | 40   |      |      |     |         |      |    | 56    |
| 55                               | 39   |      |      |     |         |      |    | 55    |
| 54                               | 38   | 11   |      |     | 9       |      |    | 54    |
| 53                               | 37   |      |      |     |         | 8    |    | 53    |
| 52                               |      |      | 4    |     |         |      |    | 52    |
| 51                               | 36   |      |      |     |         |      | 3  | 51    |
| 50                               | 35   | 10   |      |     | 8       | 7    |    | 50    |
| 49                               | 34   |      |      |     |         |      |    | 49    |
| 48                               |      |      |      |     |         |      |    | 48    |
| 47                               | 33   | 9    |      | 3   |         |      |    | 47    |
| 46                               | 32   |      |      |     |         | 6    |    | 46    |
| 45                               | 31   |      | 3    |     | 7       |      | 2  | 45    |
| 44                               |      | 8    |      |     |         |      |    | 44    |
| 43                               | 30   |      |      |     |         |      |    | 43    |
| 42                               | 29   |      |      |     |         | 5    |    | 42    |
| 41                               | 28   | 7    |      |     | 6       |      |    | 41    |
| 40                               | 27   |      |      |     |         |      |    | 40    |
| 39                               |      |      |      |     |         |      | 1  | 39    |
| 38                               | 26   |      | 2    |     |         | 4    |    | 38    |
| 37                               |      |      |      |     | 5       |      |    | 37    |
| 36                               |      |      |      |     |         |      |    | 36    |
| 35                               |      |      |      | 2   |         |      |    | 35    |
| 34                               |      |      |      |     |         |      |    | 34    |

Pagal Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* 1996 Dec; 5(4): 251–61.

**4 priedas.** Vaikų miego sutrikimų skalēs rezultātu vērtinimo lentelē

## CURRICULUM VITAE

**Asmeniniai duomenys:** Rūta Praninskienė,  
gimusi 1970-04-22. Ištekėjusi, du vaikai.

**Tel.:** darbo 85249 2415; mob. 868685875.

**E-mail:** ruta.praninskiene@elnet.lt; ruta.praninskiene@vuvl.lt

### Išsilavinimas

**1988** Baigiau vidurinę mokyklą Šiauliuose sidabro medaliu.

**1995-06-24** Baigiau Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto pediatrijos studijų programą.

**1995-1997** Dirbau gydytoja rezidente Vilniaus universiteto Vaikų ligoninėje.

**1997-1998** Dirbau gydytoja vaikų neurologijos rezidente Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Neurologijos skyriuje.

**1998-1999** Dirbau gydytoja vaikų neurologijos rezidente Ciuricho universiteto vaikų ligoninėje, Neurologijos skyriuje ir Elektroencefalografijos laboratorijoje (Šveicarijoje).

**1999** Baigiau vaikų neurologijos rezidentūrą Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.

**2002** Gavau sertifikatą kompiuterinės elektroencefalografijos tyrimui atlikti ir įvertinti.

**2004** Gavau sertifikatą botulino toksino injekcijoms atlikti.

### Darbovietės

**1999-2003** Dirbau gydytoja vaikų neurologe Vaiko raidos centre ir atlikau kompiuterinės elektroencefalografijos tyrimo analizę.

**1999-2008** Dirbau gydytoja vaikų neurologe Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Neurologijos skyriuje ir kompiuterinės elektroencefalografijos kabinete.

**Nuo 2008-01-04 iki šiol** Vaikų ligoninės Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo vaikų Neurologijos skyriaus vedėja.

### **Kursai, stažuotės, vasaros mokyklos**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>2001</b>                     | Epilepsijos kursai Miuncheno universitete, Vokietija.  |
| <b>2002</b>                     | Internacionaliniai botulino toksino leidimo kursai Rygoje, Latvija.  |
| <b>2003</b>                     | Salzburg-Cornell Neurologijos kursai Nidoje.   |
| <b>2003</b>                     | Klinikinės neurofiziologijos kursai (encefalografijos ir elektroneuromiografijos) Baltijos šalims Vilniuje.    |
| <b>2004</b>                     | Epilepsijos kursai Portorože, Slovėnija.   |
| <b>2004-03-24<br/>iki 04-24</b> | Stažuotė Berno universiteto ligoninės Miego sutrikimų ir epilepsijos laboratorijoje (Inselspital, Šveicarija). |
| <b>2007-08-19 iki 23</b>        | Baltijos šalių Epilepsijos vasaros mokykla Druskininkuose.   |
| <b>2008-10-17-18</b>            | Tarptautiniai miego sutrikimų kursai Vilniuje.   |
| <b>2009-06</b>                  | Baltijos jūros Epilepsijos vasaros mokykla Kylyje, Vokietija.  |
| <b>2010-03-31<br/>iki 05-20</b> | Mokslinių rezultatų statistinio apdorojimo metodai, Vilniaus universitetas.                                    |
| <b>2010-08-15 iki 21</b>        | Migruojantys epilepsijos kursai Serocke, Lenkija.  |
| <b>2011-09-17 iki 25</b>        | 4-ieji Eilato tarptautiniai kursai: farmakologinis epilepsijos gydymas, Izraelis.                              |

### **Narystė visuomeninėse organizacijose**

Lietuvos vaikų neurologų draugijos narė; Baltijos šalių vaikų neurologų asociacijos narė; Vilniaus krašto Neurologų draugijos narė; Lietuvos klinikinių fiziologų draugijos narė; Lietuvos neuromokslų asociacijos narė.

**Nuo 2005-05-30** Specialistė konsultantė prie Sveikatos apsaugos ministerijos.

**Kalbos:** lietuvių – gimtoji, vokiečių, anglų, rusų.

## CURRICULUM VITAE

**Name:** Ruta Praninskiene  
**Date of birth:** 22<sup>nd</sup> of April 1970  
**Birth place:** Siauliai, Lithuania  
**Address:** Department of Child Neurology, Children's Hospital,  
 Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Clinic,  
 Santariskiu st. 4,  
 LT-08406, Vilnius, Lithuania  
**Phone (work):** +37052492415  
**E-mail:** ruta.praninskiene@vuvl.lt; ruta.praninskiene@elnet.lt  
**Languages:** lithuanian – native, german, russian, english

### Medical education:

**1989-1995** Vilnius University, The Faculty of Medicine, program of pediatric studies.  
**1995-1997** Residentsip in Pediatrics, Department of Pediatrics, Vilnius University, The Faculty of Medicine.  
**1997-1998** Residentsip in child neurology, Department of Children's Neurology, Vilnius University Children's Hospital; Vilnius University Faculty of Medicine.  
**1998-1999** Residentsip in child neurology, Department of Children's Neurology, at Zurich University Children's Hospital; Zurich University (Switzerland).  
**1999** Graduated from the Residentsip in child neurology at Vilnius University, the Faculty of Medicine.  
**Since 2002** Received a Certificate of Computer Electroencephalography Investigation and Evaluation.  
**Since 2004** Received a Certificate of making botulinum toxin injections.

### Work experience:

**1999-2003** Children neurologist at Child Development Center, Vilnius, Lithuania.  
**1999-2008** Children neurologist of Department of Child Neurology, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Clinic.



- Since 2008** Chief of Department of Child Neurology, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Clinic.
- Since 2008** Lecturer at Vilnius University Children's Diseases Clinic (lectures at the doctors training section).
- Since 2011** Assistant at the Vilnius University Faculty of Medicine, Clinic of Children's diseases.

**Postgraduate training:**

- 2001** Courses of Epilepsy at Munich University in Germany.
- 2002** International Courses of botulinum toxin injections in Riga, Latvia.
- 2003** Salzburg-Cornell Courses of Neurology in Nida, Lithuania.
- 2003** Courses of clinical neurophysiology (encephalography and electroneuromiography) for the Baltic countries in Vilnius, Lithuania.
- 2004** Courses on Epilepsy in Slovenia, Portoroz.
- March 2004** Internship at Bern University Hospital, the Laboratory of Sleep Disorders and Epilepsy.
- August 2007** The Baltic Sea summer school of Epilepsy in Druskininkai, Lithuania.
- October 2008** International Courses of sleep disorders in Vilnius, Lithuania.
- June 2009** The Baltic Sea summer school of Epilepsy in Kiel, Germany.
- March-May 2010** Courses of statistical processing methods of scientific results at Vilnius University.
- August 2010** Migrating Courses of Epilepsy in Serock, Poland.
- September 2011** The 4<sup>th</sup> Eilat International Courses: pharmacological treatment of epilepsy, Israel.

**Professional affiliation:**

Member of Pediatric Neurologists Society of Lithuania; Member of Pediatric Neurologists association of the Baltic Countries; Member of Neurologists Society of Vilnius region; Member of Clinical Physiologists Society of Lithuania; Member of the Neuroscience association of Lithuania. Since 2005 to date – specialist adviser at the Ministry of Health in Lithuania.

## PADĖKA

Pirmiausiai norėčiau padėkoti savo darbo vadovėms dr. Aurelijai Jučaitėi ir prof. dr. Augustinai Jankauskienei. Dr. Aurelijai Jučaitėi esu dėkinga už palaikymą nuo pat idėjos pradžios iki jos įgyvendinimo. Dėkui Aurelijai už nuoširdų bendravimą, kantrybę, skirtą laiką, naudingus patarimus ir pastabas, rašant straipsnius, disertaciją, santrauką anglų kalba ir už daugybę kitų svarbių dalykų, kurie man padėjo mokytis, būnant šalia.

Prof. dr. Augustinai Jankauskienei už metodologinius patarimus, baigiant darbą.

Dėkoju prof.dr. Vytautui Usoniui už suteiktą galimybę baigti darbą Vaikų ligų klinikoje, palaikymą ir patarimus.

Dėkoju Vaikų ligoninės, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo direktoriui dr. Juozui Raistenskiui už paskatinimą baigti darbą ir nuolatinį rūpestį.

Taip pat nuoširdžiausias ačiū dr. Mykolui Mauricui, dr. Irenai Dumalakienei iš Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro už entuziazmą, idėjos palaikymą ir jos įgyvendinimą. Dėkui už kartu sėkmingai paruoštus dokumentus finansinei paramai gauti iš Lietuvos valstybinio mokslo ir studijų fondo, už kruopščiai atliktus melatonino tyrimus ir pagalbą, įsisavinant naujas metodikas.

Labai ačiū kolegai dr. Robertui Kemežiui už profesionalių patarimus ir pagalbą tyrimo metu.

Nuoširdžiai dėkoju ir savo mokytojoms, gydytojoms Janinai Sinkevičienei, Danutėi Vyšniauskienei, Jūrai-Brigitai Tulevičienei už pagalbą, atrenkant pacientus tyrimui.

Noriu padėkoti vaikų Neurologijos skyriaus slaugytojoms už reikšmingą pagalbą, renkant tyrimus.

Dėkui tėveliams ir jų vaikučiams, kurie sutiko dalyvauti tyrime.

Dėkoju savo visoms Neurologijos skyriaus kolegėms už nuolatinį palaikymą, draugišką darbo aplinką ir pagalbą, baigiant darbą.

O pats didžiausias ačiū mano šeimai – Gretei, Viliui, Dariui ir tėveliams – už tai, kad jie buvo kartu su manimi.