

A pszichostimulánsok alkalmazásának alvásra gyakorolt hatása figyelemhiányos hiperaktivitás zavarral élő gyerekek körében: a poliszomnográfias vizsgálatok szakirodalmának szisztematikus áttekintése

VOJNITS BLANKA¹, BÓDIZS RÓBERT¹

¹ Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

Célkitűzés: A pszichostimulánsok széleskörben alkalmazott farmakoterapiás eszközöknek számítanak a súlyos, vagy egyéb terápiás beavatkozásokra nem reagáló, gyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitási zavar kezelésének folyamatában. Az alvás minőségét és mennyiségét a stimulánsok mellékhatásként befolyásolhatják, mégis az ezidáig megjelent szakirodalomban kellően nem tisztázott kérdésként, részben ellentmondásos eredmények láttak napvilágot. Jelen áttekintésünk célja, hogy a poliszomnográfias eljárásokon alapuló kutatási eredmények átfogó elemzésével tárjuk föl e kérdéskörnek a tudomány jelenlegi állása szerinti összképét, amely hasznos támpontot nyújthat a jövőbeli kutatások megtervezésében és a terápiás tervek optimalizálásában. **Módszerek:** PRISMA irányelvek alapján szisztematikusán áttekintettük és elemeztük azokat a tanulmányokat, amelyek az alkalmazott stimulánskezelés során poliszomnográfiaival mérték az alvás minőségét. A keresésünk eredményeként 331 potenciális közleményt találtunk, amelyet egymástól függetlenül szűrtünk át, majd összesen 13 releváns cikket elemeztünk részletesen. **Eredmények:** A vizsgált tanulmányok eredményei alapján a stimuláns kezelések eltérő kutatási elrendezés és elemszám mellett összesen öt esetben alvástartást facilitáló hatásról számoltak be, míg szintén öt tanulmány esetén alvástartást gátló hatás, illetve három esetben semmilyen hatás nem volt megfigyelhető. **Következtetések:** Bár a gyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitás zavar gyógyszeres kezelésében fontos figyelembe venni az alvásra gyakorolt hatásokat, a kérdéskör tisztázása további kutatásokat, illetve a terápiás ajánlások és tervek személyre szabását, valamint a precíziós medicina szempontrendszerét követő finomhangolását igényel.

(Neuropsychopharmacol Hung 2023; 25(4): 212–222)

Kulcsszavak: figyelemhiányos hiperaktivitás zavar, alvászavar, alvásmintázat, elektroencefalográfia, stimulánsok, szisztematikus áttekintés

BEVEZETÉS

A gyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitás zavar esetén (ADHD) jelentkező tünetek kezelésére a pszichostimulánsok köztük a metilfenidát valamint az amfetaminok az elsőként választandó farmakoterápiás eszközök (Mechler et al., 2022). Emellett a nem pszichostimuláns gyógyszerek közül az atomoxetin vagy guanfacin az ADHD multimodális terápiás stratégiájának fontos elemei a súlyos, vagy egyéb nem farmakológiai beavatkozásokra nem reagáló eseteknél (Biancardi et al., 2021).

A figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) 12-éves kor előtt megjelenő, krónikus idegrendszeri fejlődési rendellenesség, amelynek prevalenciája 3-7%. Fő tünetei a figyelemzavar, hiperaktivitás, vagy a két tünet együttes jelenléte (Hámori et al., 2023, DSM5-TR). Genetikai és neurológiai vizsgálatok feltárták, hogy a megváltozott dopamin és szerotonin (5-HT) rendszer esetében gyakran előfordulhatnak neurotranszmitter felvétellel, – szintézissel és lebontással kapcsolatos eltérések –, amelyek külön-külön járulnak hozzá a tünetek kialakulásához (Oades, 2008). Az ADHD neurobiológiája a mai napig nem teljesen tisztázott, jelenleg csupán tüneti kezelések alkalmazhatóak. A stimulánsok rövid felezési ideje ellenére azonban ismeretlen patomechanizmusok, az esetleges fejlődésre gyakorolt-, és a lehetséges hosszútávú hatások egyaránt nemkívánt hatások közé sorolhatóak (Franke et al., 2012). A központi idegrendszer stimulánsai – így a metilfenidát- hatásmechanizmusuk révén növelik az éberséget, amely pozitív hatással van a végrehajtó és a figyelmi funkciókra, valamint csökkentik a szubjektív fáradtságot és az alvászívást (Faraone, 2018; Sangal et al., 2006). A metilfenidát növeli a dopamin és a noradrenalin felszabadulását a preszinaptikus vezikulumokból a szinapszisba, valamint gátolja azok újrafelvételét. A figyelmi teljesítménynövelő hatást szimpatomimetikus hatások okozzák az extracelluláris dopamin- és noradrenalin szint növekedése révén. Ismert gyakori mellékhatásai az idegesség, álmatlanság, és megjelenhet anorexia is (Sangal et al., 2006). Az atomoxetin az ADHD-ban szintén gyakran alkalmazott, nem stimuláns hatású, specifikusan noradrenalin visszavétel-gátló hatású készítmény, amely régióspecifikus monoamin visszavétel-gátló, valamint alacsony affinitással rendelkezik az 5-hidroxi-triptamin (szerotonin) és a dopamin felvételi helyekhez (Ahmadabadi et al., 2022). A striatumban és nucleus accumbens környéki régiókban a metilfenidáttal ellentétben az atomoxetin nem növeli az extracelluláris dopaminszintet (Sangal et al., 2006).

Mivel a stimulánsok az alvásszabályozásban is szerepet játszó dopamin, noradrenalin és szerotonin (5-HT) szintjét növelik, az elvárt éberséget növelő és fenntartó hatásuk mellett mellékhatásként hosszabb elalvási idő is megjelenhet, amely csökkenti a teljes alvásidőt, és ezáltal az alvás hatékonyságát is (Corkum et al., 2007; Kidwell et al., 2015; Monti & Jantos, 2008).

A feltételezhető közös patofiziológia miatt az alvászavarok gyógyszereléstől függetlenül is rendkívül gyakoriak az ADHD-ban: megjelenésük 25-75% közé tehető, amely magas arány miatt az alvást érintő tünetcsoport korábban a DSM-III-R-ben diagnosztikus kritériumként is szerepelt (Biancardi et al. 2021; Haney & Kott, 2014; DSM-III-R). A nem megfelelő mennyiségű és minőségű éjszakai alvás nemcsak az életminőséget negatívan befolyásoló tünetként lehet fontos jellemzője az ADHD-nak, hanem negatív visszacsatolásként is, mivel az alvászavar tovább erősítheti a nappali kognitív tüneteket (Becker et al., 2019). A szubjektív beszámolókon (például alvásnaplókon) alapuló vizsgálatok, valamint az ADHD-val összefüggő alvászavarokat emellett aktigráfias eljárással is nyomon követő tanulmányok egyértelműen kimutatták, hogy az ADHD elalvási nehézségekkel, rövidebb éjszakai alvással, nagyobb nappali álmosaggal, valamint a motoros aktivitás növekedésével jár. Az aktigráfia és a polyszomnográfia alapú vizsgálatok azonban egymásnak részben ellentmondó eredményeket tártak fel (Biancardi et al. 2021). Egy korábbi, 15 évet átölelő polyszomnográfiai adatokon alapuló, 18 tanulmányt vizsgáló szisztematikus áttekintés, hozzávetőlegesen a kutatások felében talált fejlődési elmaradást sugalló alvástérésekre utaló eredményeket mint például a megnövekedett REM (Rapid Eye Movement, azaz gyors szemmozgásokkal jellemezhető) alvási idő, valamint a NREM (Non-REM, azaz gyors szemmozgásokkal nem jellemezhető) alvás alatti emelkedett lassúhullám-aktivitás (SWA: 0,75-4,5 Hz) és théta (4-7 Hz) teljesítmény (Scarpelli et al., 2019). Ezek az eltérések az aktigráfiával mért eltérésekkel szemben azonban nem tekinthetőek egyértelműen alvási problémának vagy zavarnak. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a stimulánsok gyakran negatívan befolyásolják az alvást – akár közvetlen gyógyszerhatás útján, akár másodlagos hatásukkal –, a visszacsatoló hatás szerepe miatt, a megszűnő gyógyszerhatással egyidejűleg (Biederman & Spencer, 2000; Sangal et al., 2006).

Korábbi tanulmányok az epilepszia ADHD-ban való gyakori előfordulásával kapcsolatban is rámutattak azok szoros és patofiziológiailag értelmezhető

összefüggésére, valamint arra, hogy egyes ADHD-gyógyszerek növelhetik a rohamok kockázatát (Uliel-Sibony et al., 2023).

A fentiek alapján látható, hogy nem csak az alvászavarok kutatása során mutatkoznak ellentmondásos eredmények, hanem az ADHD-ban, a gyermekek esetében rutinszerűen használt gyógyszerek alvásra gyakorolt hatása sem tisztázott teljesen. A metilfenidát- és az amfetaminterápiák gyermekeknél eltérő és változatos hatást fejthetnek ki az éjszakai alvásra és a nappali funkcióra. A kérdés tisztázásának elősegítése érdekében áttekintettük az alvászavarok és az ADHD-ban alkalmazott gyógyszerek közötti kapcsolatot elemző tanulmányokat. Szemlénk célja annak tisztázása is, hogy a bizonyítékok jelenlegi szintjén az alvási problémák milyen mértéke és formája tekinthető az ADHD kezelést célzó gyógyszerek alkalmazásakor fellépő nemkívánatos hatásnak gyerekek körében. Feltételeztük, hogy azok a kutatások, amelyek objektív mérések segítségével vizsgálták az alvás egyes mutatóit, nagyobb arányban mutatnak ki éjszakai alvással kapcsolatos eltéréseket, és összegzésünk további segítséget nyújthat az ADHD farmakoterápiájának gyakorlati finomhangolásában.

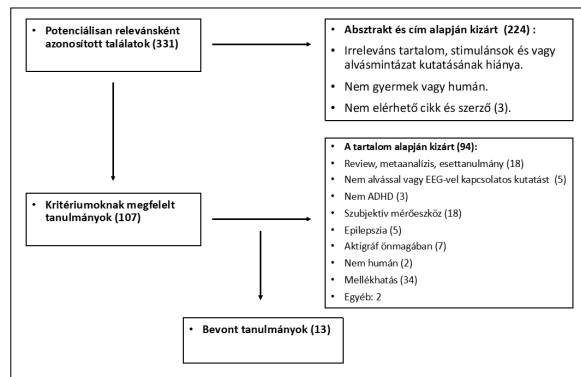
MÓDSZER

Jelen áttekintés során a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) iránymutatásai szerint jártunk el, a tanulmányok áttekintéséhez a PubMed adatbázist használtuk (utolsó keresés: 2023 április 20).

BEKERÜLÉSI KRITÉRIUMOK

A PubMed szakirodalmi keresést megjelenési időkorlát nélkül az alábbi kulcsszavak alapján végeztük: (sleep) AND (psychostimulants OR stimulants) AND (adhd OR attention deficit disorder OR attention deficit hyperactivity disorder) NOT (adult). A keresés alapján 331 közleményt találtunk. Az első körben cím és absztrakt alapú szűrést végeztünk, majd a listázott potenciálisan releváns cikket felülvizsgáltuk és kizártunk 224 tanulmányt. Kizártuk azokat, amelyek nem vagy nem csak ADHD-val érintett gyermekeket vontak be, vagy más egyéb, nem csak ADHD-val összefüggő gyógyszert is használtak. Ezen kívül azokat a tanulmányokat sem vettük figyelembe, amelyek során alvászavarra felírt egyéb gyógyszereket is használtak, például altatókat, nyugtatókat, melatonint. Bekerülési kritériumunk szerint csak azokat a kutatásokat vontuk be, amelyek nem csak önmagában vizsgálták

1. ábra Szűrési térkép



az ADHD-s gyermekek alvási mintázatát, hanem speciálisan az ADHD-val összefüggő tünetekre alkalmazott gyógyszerek és az alvásmintázat kapcsolatát (is) elemezték.

A vizsgálatokban, bár feltételként szabtuk meg az alanyok meglévő ADHD diagnózisát, de az ADHD típusa vagy a diagnózis módszere alapján nem szelektáltunk. Kritériumunk szerint a vizsgálatokba csak 18 évesnél fiatalabb gyermekeket és serdülőket vonhattak be, mindazonáltal a vizsgálatban részt vevő alanyok elemszámára és csoportképzésre irányuló feltételeket nem határoztunk meg.

A jelen áttekintésünk célja volt, hogy objektív adatokon alapuló kutatások eredményeit átnézve tisztázzuk az ADHD-ban megjelenő alvászavar és a farmakoterápia ellentmondásos kapcsolatát.

A második szerző az első szerzőtől függetlenül átvizsgálta az eredeti PubMed keresés során talált absztraktokat, és azonosította a releváns szakirodalmakat. Az első szerző önállóan is szűrte az absztraktokat, majd kiválasztotta azokat, amelyek a kritériumainknak megfelelően szerepelnek áttekintésünkben. A beválogatott és szűrt tanulmányok egyetértésben kerültek be az áttekintésünkbe. A releváns adatokat (szerzők, mintanagyság, vizsgált beavatkozás, vizsgálati módszer és elrendezés, eredmények) minden vizsgálatból táblázatba rendezve összegyűjtöttük (1. táblázat tartalmazza).

EREDMÉNYEK

Összesen 331 potenciálisan releváns találatot azonosítottunk a PubMed keresése során (utolsó keresés 2023. április 20.). Ezek közül 107 felelt meg a kezdeti kritériumoknak (1. ábra). Az előszűrési fázisban fennmaradt 107 tanulmány részletes tartalmi áttekintése során kizártuk a nem humán kísérleteket (2), az egyéb, al-

1. táblázat A kiválasztott vizsgálatok részletei

Tanulmány	Minta	Gyógyszer típusa és adagolása	Elrendezés	Eredmények (van/nincs / pozitív/negatív)
1. (Corkum et al., 2020)	N = 26 (soha nem szedett gyógyszer) 3 nő/23 férfi Kor: 6-12 Átlag: 8,8	Elnyújtott hatású metilfenidát 20-40 mg/ nap testsúly függő: (20 kg alatt 20, felette 30 vagy 30 kg felett 40 mg) Adagolás: 1-szer ébredés után egy órával.	Keresztmetszeti gyógyszeres vizsgálat: 2 kondíció: 2 hét placebo és 2 hét metilfenidát kezelés (volt kiindulási alvászvizsgálat). Összesen 3 alkalom poliszomnográfia.	Igen, negatív. 3,2%-kal csökkent az 3-as stádiumú alvás metilfenidát alatt. Aktigráf: kezdeti látencia +30 perc, alvásidő -30 perc. Éjszakai ébredések szám: nincs adat. Nincs egyéb NonREM vagy REM adat. Pontozás alapján alvás stádiumokat vizsgáltak. Nincs SWA vagy szemmozgás adat.
2. (Furrer et al., 2019)	N = 142 56 ADHD: 13 nő/43 férfi, 86 kontrol	Metilfenidát, lisdexamfetamine Vegyes: 10 résztvevő aznap is szedte, 18-80 mg/nap, (átlag: 42 mg/nap), beleértve a mérés reggelét is). 18 résztvevő csak 24 órával előtte nem: (Concerta®, Ritalin®, Ritalin LA®, Medikinet®) adag: 10-46 mg/nap (átlag: 28 mg/nap) 2 résztvevő körülük: lisdexamfetamine (Elvanse®, 30 mg/nap), 5 beteg adagolásáról nincs információ, 6 résztvevő nem szedett semmit: 2 héttel - 2 évvel korábban nem, 11 résztvevő nem szedett semmit soha.	Alcsoport elemzés	Igen, pozitív. Az ADHD-s alanyok a kontrollcsoportéhoz képest SWA-csökkenést mutattak az egész agy területén (-20,5%). Az alcsoport-elemzés azonban kimutatta, hogy ez a csökkenés nem volt szignifikáns azoknál a betegeknél, akik a vizsgálatban való részvételük idején rendszeresen stimuláns gyógyszert szedtek. Alacsonyabb SWA-t mutatott a múltban gyógyszert szedettek csoportja, az előző nap gyógyszert szedőkéhez képest. N1 és ébrenlét nagyobb aránya volt kimutatható azoknál, akik régebben szedtek gyógyszert, szemben azokkal, akik előző nap vették utoljára be.
3. (Chin et al., 2018)	N = 101 71 ADHD 30 kontrol	Metilfenidát 0,3-0,7 mg/kg/dózis (naponta egyszer vagy kétszer).	Kiindulási csoport összehasonlítása, 6 hónapos gyógyszeresedés után gyógyszerhatás elemzés.	Igen, pozitív. A Poliszomnográf vizsgálat: stimuláns szignifikánsan megnövelte a teljes alvási időt és csökkentette a periódikus végtagmozgási indexet (PLMI). Az apnoe-hypopnoe index (p = 0,012) és a hypopnea számának jelentős növekedése (p = 0,008) is megjegyzték. A poliszomnográf többi paraméterében (SWA, REM, NonREM stádiumai, alvási hatékonyság, ébrenlét) nem volt szignifikáns különbség.
4. (Vigliano et al., 2016)	N = 28 (ADHD) Kor: átlag: 11, (6-15)	11 résztvevő metilfenidátot szedett. 22 kontroll. 0,3-0,6 mg/kg/dózis: naponta egyszer (8:00) vagy kétszer (8:00 és 14:00).	Kiindulási csoport összehasonlítása, majd 6 hónapos vizsgálat nyílt optimalizálási alcsoporthoz MPH tekintetében.	Nincs. A poliszomnográf vizsgálat: kezelés nem változtatta meg szignifikánsan az alvási architektúra egyetlen paraméterét sem. (NonREM stádiumok, ciklusok száma, REM, alvás hatékonyság, elvási idő, teljes alvási idő.)
5. (Giblin & Strobel, 2011)	N = 24 Kor: 6-12	Lisdexamfetamin 3 dózisban (30, 50 és 70 mg/nap) alvás közben („on sleep”).	Kettős vak, placebo-kontroll, párhuzamos csoportos vizsgálat nyílt optimalizálási fázissal.	Igen, pozitív. Kevesebb éjszakai ébredés. Kiindulási csoportok közt nem volt különbség. A poliszomnográf adatok nem mutattak szignifikáns hatást az elalvás késleltetésére, ugyanakkor csökkent az ébredések száma a kontroll csoportéhoz képest. Aktigráf adatok szerint javult az alváshatékonyság a lisdexamfetamin szedőknél a kiindulási értékhez képest. Nincs közölt poliszomnográf adat.
6. (Galland et al., 2011) 7. (Galland et al., 2019)	N = 78 Kor: 6-12 Átlag: 10,2 és 10,1	Metilfenidát napi 1-3 adagra osztva. Dózis ismeretlen.	Kevert modell, kiindulási csoport összehasonlítása. Majd 2 alkalom poliszomnográf – on-off felvételekkel, random kaptak gyógyszert az 1. vagy a 2. éjjel. 4-5 nap különbséggel.	Igen, negatív. Az ADHD-s gyermekek gyógyszeres kezelésén kívüli poliszomnográf adatai hasonlóak voltak a kontrolladatokhoz. A metilfenidát ADHD-s gyermekeknél átlagosan 29 perccel meghosszabbította az elalvási időt. 6,5%-kal csökkentette az alvás hatékonyságát, 1,2 órával lerövidítette az alvást. Az 1., 2. stádium és a lassú hullámú alvás relatív mennyisége nem változott a gyógyszeres kezelés hatására. A gyors szemmozgásos alvás csökkent (-2,4%) a gyógyszeres éjszaka során, amely hatás nem szignifikánsá vált, amikor a kontroll adatokat beépítették az elemzésekbe. Eredményeink arra utalnak, hogy a metilfenidát csökkenti az alvás mennyiségét, de nem változtatja meg az alvási architektúrát az ADHD-val diagnosztizált gyermekeknél. 2. kutatás: nincs hatás a horkolás tekintetében. AHI nem változott.
8. (Kim et al., 2010)	N = 24 ADHD Kor: 6-12	Metilfenidát: OROS Metilfenidát (Concerta): napi egyszeri, ozmotikus, elnyújtott 12 órás felszabadulási metilfenidát készítmény, 25 kg alatt 15 mg/nap, 25 kg felett-25 mg/nap dózis. 9 mg-mal növelték, végső adag 18-45 mg volt.	Kiindulási csoport összehasonlítása, majd 6 hetes gyógyszeresedés után csoport összehasonlítás.	Igen, pozitív. Poliszomnográf adatok 2. stádiumú alvás százalékos aránya növekedett, (P=0.024), ébredések száma csökkent (P=0.047). Csak limitált csatornák: C3/A2, O1/A2, and O2/A1, minden adat elérhető NonREM, REM, AHI, alvási hatékonyság stb. Nincs adat a szemmozgások számáról.
9. (Sangal et al., 2006)	N = 85 (ebből 39 vett részt poliszomnográf vizsgálatban) 8 nő/77 férfi Kor: 6-14	Atomoxetin 120 mg/nap 3 dózisra osztva, valamint metilfenidát 60 mg/nap 2 adagra osztva.	Randomizált, kettős vak, keresztetett próba. Az atomoxetin és a metilfenidáthoz összehasonlítása. Gyógyszermentes időszak majd 7 hét stimuláns szedése.	Igen, pozitív. A napi kétszeri atomoxetint kapó betegeknél aktigráf és poliszomnográf adatok alapján rövidebb elalvási látencia a napi háromszori metilfenidáthoz képest. Mindkét gyógyszer csökkentette az éjszakai ébredések számát, a csökkenés nagyobb volt a metilfenidát esetében. Minden poliszomnográfias adat elérhető. Nincs szemmozgás szám.
10. (O'Brien, 2003)	N = 143 53 ADHD + stimuláns 37 ADHD 53 kontroll kor: 5-7	53 gyógyszerezett: - metilfenidát N = 20 - metilfenidát lassú hatású N = 13 - amfetamin/dextroamphetamine N = 21 - nincs adat az adagolásról	3 csoport poliszomnográfias összehasonlítása	Nincs. Nem volt különbség sem az az elalvásban sem, alvás hatékonyságában sem a lassú hullámú stádiumok arányaiban (SWS, 3. és 4. szakasz). Az ADHD gyógyszeres csoport hajlamos volt hosszabb REM alvási latenciára, mint kontrollok, bár ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát (P=0.073). NonREM és REM adatok elérhetőek, szemmozgás.
11. (Chatoor et al., 1983)	N = 10 ADHD Kor 6-12	Dextroamphetamine 20-40 mg/nap 3 adagra osztva/nap.	7 alanynál kettős vak keresztetési módszeres vizsgálat.	Igen, negatív. A gyógyszeres állapot alatt az EEG az 1. és 2. alvási szakaszok jelentős növekedésével, és ennek megfelelően csökkent a REM alvás, a 3. és 4. alvási szakasz változatlan maradt. Jelentősen késett az első REM-periódus (REM-latencia), csökkent a REM-alvás százalékos aránya és a REM-periódusok száma. Kismértékben csökkent az általános alvási idő is (az alvás hatékonysága). Nincs szemmozgás szám.
12. (Greenhill et al., 1983)	N = 20 9 ADHD/11 kontroll Kor: 6-10 és 8-11 év	Metilfenidát 60 mg/nap, 2 adagra osztva/nap.	2 hét gyógyszermentes periódus majd a metilfenidát után poliszomnográf (2 éjszaka). Majd 6 hónap metilfenidát után poliszomnográfia.	Igen, negatív. A metilfenidát késleltetett elalvási időt, hosszabb alvási időt. Az átlagos REM-periódus töredezettsége 1,6-ról 2,4-re emelkedett és az átlagos REM-aktivitás 31,3-ról 62,3-ra.
13. (Tirosh, 1993)	N = 10 Kontroll N = 10 kor: 6-12	Metilfenidát 0,3-0,4 mg/kg (teljes adag, 10-15 mg) 1-2 adagra osztva/nap 8 napon át. 6 napig egy adagot 7.30-kor, az utolsó 2 napon délután 2.00-kor is szedték a második adagot.	Kettős vak, ellenőrzött gyógyszer-placebo keresztetés. 8 napig szedték a vizsgálat előtt.	Igen, negatív. A metilfenidátot szedő csoport rövidebb teljes alvási időtartam volt látható, mint a kiindulási és a placebo-kezelésnél.

vásra ható gyógyszereket (1), a komorbid állapotokat, pl. narkolepszia, epilepszia (3), a nem közvetlenül az alvásmintázatot, hanem a kortizolszintet, vagy fordított hatást mérő kutatásokat (3), cirkadián ritmust (1), melatonin szintet (1), valamint azokat a kutatásokat, ahol az alvást, mint mellékhatást vizsgálták, például szülői vagy kórházi személyzet beszámolója alapján (34). Emellett kizártuk a nem objektív vizsgálati eszközöket, vagyis kérdőíveket használó tanulmányokat (17), valamint a nem közvetlen empirikus kutatásokat és esettanulmányokat, áttekintés/review tanulmányokat, meta-analíziseket, esettanulmányokat (18), ezen kívül az epilepsziát vizsgáló kutatásokat (5), és olyan kutatásokat, amik csak aktigráfot használtak (7) EEG nélkül. Kizártunk továbbá egyéb, nem alvással vagy EEG-vel kapcsolatos kutatásokat is (2).

A kizárási kritériumokat szintenként vettük figyelembe, ezért egy cikk egy kategóriába tartozott, de esetlegesen több kizárási kritériumnak is megfelelt.

Vizsgálatunk fókusza tehát az ADHD-diagnózisban szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozott. Ebből a célból 13 cikket elemeztünk, amelyek leírják az ADHD-s gyermekek körében legelterjedtebben alkalmazott gyógyszerek alvásmintázatra gyakorolt hatását.

Az 1. táblázatban szereplő tanulmányok csoportja öt kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot (Corkum et al., 2020; Giblin & Strobel, 2011; Sangal et al., 2006; Chatoor et al., 1983; Tirosh, 1993), 5 összehasonlító elemzést (Chin et al., 2018; Vigliano et al., 2016; Kim et al., 2010; O'Brien, 2003; Greenhill et al., 1983), két azonos kutatásból származó vegyes elrendezésű vizsgálatot (Galland et al., 2011; Galland et al., 2009), és egy alcsoport-elemzéses vizsgálatot (Furrer et al., 2019) ölel fel. A legtöbb vizsgálatban az ADHD kezelésére metilfenidátot használtak, de liszexamfetamin, atomoxetin, és dextroamfetamin is előfordult.

A stimulánsok alváásra gyakorolt hatása szempontjából a pozitív vagy negatív jelzők helyett áttekintésünkben a következőkben a gyakran vegyes, nem tisztán negatív vagy pozitív eredmények miatt az alvást facilitáló illetve gátló jelzőket használjuk, amelyek árnyaltabban fejezik ki a hatások jellegét. Emellett az alvást gátló hatások adott esetben pozitív hatást is jelenthetnek a fejlődés elmaradása szempontjából.

A kettősvak felépítésű tanulmányokat kis elemszámmal, 10-39 alany bevonásával végezték el, mely kísérletek mindegyike szignifikáns hatást mutatott ki az alvás tekintetében. Ugyanakkor az eredmények ellentmondásosak voltak, három esetben volt alvást gátló (Corkum et al., 2020; Chatoor et al., 1983;

Tirosh, 1993) és két esetben alvást facilitáló hatása a stimulánsoknak (Giblin & Strobel, 2011; Sangal et al., 2006). Az alvást gátló hatások közül a legkorábbi tanulmány esetében metilfenidát alkalmazása mellett 3,2%-kal csökkent az N3 (3. stádiumú) alvás a kezelés ideje alatt, valamint a kezdeti látencia 30 perccel nőtt, és az alvásidő 30 perccel csökkent (Corkum et al., 2020). A dextroamfetamin szedése az 1. és 2. alvási szakaszok jelentős növekedésével, valamint csökkent REM stádiummal járt (Chatoor et al., 1983). Szintén metilfenidát esetében az 1993-ban nagyon kis mintán, 10 alany bevonásával készült tanulmány kimutatta, hogy a 8 napon át metilfenidátot szedő csoport esetén rövidebb teljes alvási időtartam volt látható, mint a kiinduláskor és a placebokezelésnél (Tirosh, 1993).

A két alvást facilitáló eredményt felmutató tanulmány (Giblin & Strobel, 2011; Sangal et al., 2006) kicsi, 24 fős (Giblin & Strobel, 2011), illetve nagyobb, 39 fős elemszámmal (Sangal et al., 2006.) készült. Az előbbi kutatás esetén (Giblin & Strobel, 2011) liszexamfetamin használata során a poliszo-nográfias adatok nem mutattak szignifikáns hatást az elalvás időtartamában, azonban szignifikánsan csökkenést mutattak az éjszakai ébredések számában. Az utóbbi kutatás során mindkét használt gyógyszer, az atomoxetin és az metilfenidát is csökkentette az éjszakai ébredések számát, ugyanakkor a csökkenés nagyobb volt a metilfenidát esetében (Sangal et al., 2006). A további, általunk bevont tanulmány azonban nem közölt adatokat az ébredések számáról, így e tekintetben nem tudunk összehasonlítást végezni. Az alcsoportelemzéssel készült kutatás esetén, amely egy nagyobb tanulmány részeként készült el, alvást facilitáló hatást találtak a kutatók (Furrer et al., 2019). A kutatás során 142 alanyt vontak be, akik közül az ADHD-val élő gyermekek farmakoterápiával kezelt alcsoportjának tagjai metilfenidátot vagy liszexamfetamint szedtek. Az ADHD-s alanyok a kontrollcsoportéhoz képest SWA-csökkenést mutattak az egész agy területén (-20,5%). Az alcsoportelemzés azonban kimutatta, hogy ez a csökkenés nem volt szignifikáns azoknál a betegeknél, akik a vizsgálatban való részvételük idején rendszeresen stimuláns gyógyszert szedtek.

A kevert modellű két tanulmányba (Galland et al., 2011; Galland et al., 2009) 78 résztvevőt vontak be, ahol az ADHD-s gyermekeket kontroll résztvevőkkel hasonlítottak össze, két éjszaka, összesen 4-5 nap különbséggel. A vizsgált éjszakán random elosztásban vagy szedhették a szokásos gyógyszerüket, vagy nem. A kutatásból készült első publikáció eredményei szerint a stimuláns gyógyszer alvást gátló hatású volt,

megnövelte az alvási latenciát, csökkentette az alvás hatékonyságát és a REM stádiumban töltött időt, ugyanakkor az 1-es és 2-es stádiumok nem változtak. Összesében csökkent az alvás mennyisége (Galland et al., 2009). A kutatásból készült második publikáció csak az alvás alatti légzészavart vizsgálta, amely során nem találtak farmakoterápiás hatást a csoportok között alvás alatti légzészavar tekintetében sem az AHI mutató, sem a horkolást mérő egyéb mutatókban (Galland et al., 2011).

Az öt összehasonlító tanulmány (Chin et al., 2018; Vigliano et al., 2016; Kim et al., 2010; O'Brien, 2003; Greenhill et al., 1983) esetében két tanulmány nem talált kimutatható hatást (Vigliano et al., 2016; O'Brien, 2003), kettő alvást facilitáló hatásról számolt be (Chin et al., 2018; Kim et al., 2010), valamint egy esetében alvást gátló hatás volt kimutatható (Greenhill et al., 1983). Az alvást gátló hatást kimutató kutatás esetén, kis mintán, 9 fő ADHD és 11 kontroll résztvevő esetében metilfenidátot kaptak a résztvevők, napi két dózissal osztva 6 hónapon át. Az eredmények szerint a metilfenidát késleltette az elalvási időt, viszont növelte a teljes alvás időtartamát. Ugyanakkor az átlagos REM-periódus fragmentációja 1,6-ról 2,4-re emelkedett, és az átlagos REM-aktivitás (a szemmozgások száma percenként) a normalizálódás irányába történő változást jelentett.

A két alvást facilitáló hatást kimutató kutatás esetén a 101 gyermeket bevonásával készült kutatás (Chin et al., 2018) során metilfenidátot kaptak a résztvevők 6 hónapon át. A poliszomnográfiai eredmények szerint 6 hónap elteltével a metilfenidát megnövelte a teljes alvási időt és csökkentette a periodikus végtagmozgási indexet, mindazonáltal az apnoe-hipopnoe index ($p = 0,012$) és a hipopnoe epizódok száma jelentősen nőtt ($p = 0,008$). A másik alvást facilitáló hatást mutató tanulmány kevesebb résztvevőt vont be (Kim et al., 2010.), 24 ADHD-val diagnosztizált gyermek esetében szintén 6 hónap metilfenidát szedése után végezték el az összehasonlító poliszomnográfiai vizsgálatot. Eredményeik szerint metilfenidátszedés mellett a poliszomnográfiai adatok alapján mért 2. stádium százalékos aránya növekedést mutatott ($p = 0,024$), valamint az ébredések száma csökkent ($p = 0,047$).

A két kutatás közül az egyik, amely nem talált szignifikáns gyógyszer hatást jelen áttekintésünk legnagyobb alanszámával végzett kutatása. A kutatásba 143 gyermeket vontak be, akiket 3 csoportra osztottak: ADHD, ADHD metilfenidát szedéssel, és kontroll csoport. A csoportok között azonban nem találtak különbséget az elalvásban, az alvás hatékonyságában, valamint a lassú hullámú stádiumok arányaiban

sem. Ugyanakkor az ADHD gyógyszert szedő csoport eredményei szerint a résztvevők hajlamosabbak voltak hosszabb REM alvási latenciára, mint a kontrollok, bár ez az eredmény nem érte el a statisztikai szignifikanciát ($p = 0,073$).

A második kutatás, amelyik nem talált gyógyszerhatást, kisebb elemszámmal, 28 gyermekkel végzett kutatás (Vigliano et al., 2016), mely során a résztvevők metilfenidátot szedtek 6 hónapon át, majd a kezdeti és a beavatkozás utáni poliszomnográfiai paramétereiket hasonlították össze. Az eredmények szerint a metilfenidátkezelés nem változtatta meg szignifikánsan az alvási architektúra egyetlen paraméterét sem.

A farmakoterápia adagolásának hatása

Adagolásra vonatkozó adatok részben hiányosak voltak. Azokban az esetekben, amikor erre vonatkozó adatot közöltek, a kutatásokról nem alakult ki egységes kép. Többnyire egymáshoz viszonyítva teljesen eltérően alkalmazták a stimulánsok napi adagolását:

- Napi egy adagban, ébredés után, elnyújtott hatású metilfenidátot két kutatás során szedtek a résztvevők (Corkum et al., 2020; Kim et al., 2010).
- Naponta egyszer vagy kétszer metilfenidátot szedő kisgyermekeket három kutatás vizsgált (Chin et al., 2018; Tirosh, 1993; Vigliano et al., 2016).
- Napi kétszer metilfenidátot szedő alanyokat további egy kutatás vizsgált (Sangal et al., 2006; Greenhill et al., 1983).
- Naponta 1-3 alkalommal két kutatás során szedtek metilfenidátot a résztvevők (Galland et al., 2011; Galland et al., 2009).
- Napi 3 adagban lisdaxemfetamint csupán egy kutatás alatt szedtek a résztvevők (Giblin & Strobel, 2011), ahogy atomoxetin 3 adagban (Sangal et al., 2006) és dextroamfetamint 3 adagra osztva is egy-egy tanulmány vizsgált (Chatoor et al., 1983).

Az egyes tanulmányokban a farmakoterápia napi időzítése az alvásra gyakorolt hatás tekintetében szintén változatos képet mutatott. Alvást facilitáló hatást a naponta 1-2 adagban szedők (Chin et al., 2018); a lisdaxemfetamint 3 dózisban szedők (Giblin & Strobel, 2011); a napi egyszeri elnyújtott hatású metilfenidátot szedők (Kim et al., 2010); valamint a napi 3 adagra osztott atomoxetin és 2 adagra osztott metilfenidát esetében mutattak ki (Sangal et al., 2006). Alvást gátló hatást a napi egyszeri elnyújtott hatású metilfenidát kezelés esetében (Corkum et al., 2020.), a három adagra osztott dextroamfetamin esetében (Chatoor et al.,

1983), a két adagra osztott metilfenidát esetén két tanulmányban (Greenhill et al., 1983; Tirosh, 1993), továbbá az 1-3 adagra osztott metilfenidát esetén (Galland et al., 2009) írtak le.

A stimulánsok alvásra gyakorolt akut és krónikus hatását REM és NREM, vagy SWA változások jelezhetik legmarkánsabban, ugyanakkor ebben sem találtunk egységes eredményeket. Emellett nem mindegyik általunk beválogatott kutatás vizsgálta ezeket a mutatókat. Amelyek vizsgálták ezeket, azok közül az alábbi esetekben voltak kimutathatók az említett hatások:

REM változásokat négy esetben találtunk:

- Hosszabb REM szakaszok a stimulánst szedő csoport esetében (O'Brien, 2003; Galland et al., 2011).
- Rövidebb REM szakaszok a stimulánst szedő csoport esetében (Chatoor et al., 1983).
- Az átlagos REM-periódus töredezettsége a stimulánsokkal kezelt csoport esetében 1,6-ról 2,4-re emelkedett, és az átlagos REM-aktivitás 31,3-ról 62,3-ra (Greenhill et al., 1983).

NREM alatti változások négy tanulmány esetében volt kimutathatók:

- N1 és ébrenlét nagyobb aránya volt kimutatható a jelenleg gyógyszermenteseknél (Corkum et al., 2020.),
- 2. stádiumú alvás százalékos aránya növekedett (Kim et al., 2010).
- 1. és 2. alvási szakaszok jelentős növekedését mutatták ki a gyógyszerrel kezelt csoport esetében (Chatoor et al., 1983).
- A 3-as stádiumú alvás változása 3,2%-kal csökkent metilfenidát hatására (Corkum et al., 2020.).

SWA, vagyis lassú hullámú aktivitásbeli változást egy kutatás mutatott ki:

- Normalizálódás: A csoportok közti SWA különbség, vagyis ADHD esetében csökkenés, stimulánsok mellett nem volt kimutatható (Furrer et al., 2019).

KÖVETKEZTETÉSEK

Áttekintésünkbe összesen 13 tanulmányt vontunk be, amelyek több körös szűrési eljárást követően csak az objektív vizsgáló eszközökkel, poliszomnográfát is használó kutatásokat foglaltak magukban. A bevont kutatások elemszámok és vizsgálati elrendezés tekintetében is eltérőek voltak. A vizsgálatok különböztek az alkalmazott stimuláns gyógyszer, az adagolás, és a kezelés időtartama tekintetében is. Minden ku-

tatás az általánosan ajánlott dózisok keretein belül választotta meg az adagolást, vagyis nem követtek kutatási módszerek szempontjából egységes, de az orvosi gyakorlattól eltérő protokollt. Az eredménymutatók is eltérőek voltak, azonban minden tanulmány poliszomnográfot használt az alvás minőségének objektív mérésére.

A vizsgálatok eredményei ellentmondásosak. Egyes tanulmányok eltérő kutatási elrendezés és elemszám mellett összesen 5 esetben azt találták, hogy a stimuláns gyógyszerek valamilyen mutató tekintetében alvást facilitáló hatással voltak az alvás minőségére, míg szintén 5 tanulmány esetén találtak alvást gátló hatást, három esetben pedig semmilyen hatás nem volt kimutatható.

A bevont kutatások nem vizsgálták a stimulánsok bevételi idejének alvásra gyakorolt hatását.

Összességében elmondható, hogy az adagok meghatározása a kezelőorvosok és a szakirodalom ajánlásától nem tértek el, ugyanakkor ezt a gyerekek toleranciaszintjéhez és a várt nappali viselkedésbeli és kognitív teljesítménybeli hatáshoz igazították. A kutatásokba bevont tanulmányok, feltételezhetően etikai okokból, egy esetben sem kontrollálták a gyógyszer adagolását, mint vizsgált tényezőt. Az adagolás tekintetében azonban nem volt egységes kép: a gyógyszer típusától és a kezelőorvos döntésétől függően napi 1-3 adagban kapták meg az alanyok, ugyanakkor erre az információra nem tért ki kellő részletességgel egyik általunk bevont tanulmány sem.

A kutatásokban a gyógyszeres kezelés hossza is eltért, 2 héttől 6 hónapos gyógyszeres kezelési periódusokra koncentráltak. Azonnali, akut hatást még metilfenidát esetén sem vizsgáltak. Ezt azért tartjuk fontos szempontnak, mert klinikai tapasztalatok szerint az akut pszichostimuláns hatás inszomniás tüneteket is maga után vonhat. Ezt a klinikai tapasztalatot jól példázza a *Sleep in Children with Neurodevelopmental Disabilities* című könyvben leírt egyik esettanulmány is, amely szerint a 12 órán át ható stimulánsok inszomniát okozhatnak (Accardo, 2019). A tízéves Ben nevű ADHD-val diagnosztizált kislány, aki eleve elalvási nehézségekkel küzdött, a gyógyszeres kezelés hatására este, a korábban megszokott 11 órához képest is csak később tudott elaludni. A gyógyszert eredetileg reggeli után vette be, 8.30–8.45 között, majd orvosi javaslatra ébredés után azonnal kezdte szedni 7.00–7.30 között. A korábbra időzített gyógyszeres kezelés után Ben újra el tudott aludni este 11 órakor. Az alváshigiénia tanácsokat, amelyek tovább javulást eredményeztek, mint például alvás előtt közvetlenül lehetőleg ne használjon videójátékokat, a szülők csak

ezután fogadták meg. Tehát ebben az esetben a gyógyszer bevitelének időzítése is befolyásolta az elalvás idejét a szerzők szerint (Accardo, 2019).

Számos tanulmány rávilágított arra, hogy a stimulánsok a dopaminszint emelése révén megzavarják az éjszakai alvást, amely fokozhatja az éberséget olyan módon, hogy gátolhatja a melatonin szintézisét és felszabadulását azáltal, hogy befolyásolja a tobozmirigyben lévő heteromer dopamin és noradrenalin receptor komplexeket (González et al., 2012). Melatoninszint éjszakai emelkedése fontos fiziológiai jel az alvásban való átmenethez, és a melatoninszintézis gátlása várhatóan késlelteti az elalvást. Mindezek várhatóan elalvási és átalvási nehézségeket okoznak, a vizsgált tanulmányok során alkalmazott farmakoterapiás szerek részben mégis az alvásminőség javulását eredményezték (legalábbis a tanulmányok egy részében). Ugyanakkor nem állapítható meg egyértelműen, hogy a stimulánskezelések valóban hozzájárulnának az alvászavarokhoz vagy azok javulásához ADHD esetében (Corkum et al., 2020).

Egy korábbi MRI vizsgálatokat összegző szisztematikus narratív áttekintés szerint a strukturális MRI vizsgálatok eredménye arra utal, hogy a hosszú távú stimulánskezelés normalizálhatja a fehérállományban, az elülső cinguláris kéregben, a talamuszban, és a kisagyban a strukturális változásokat (Schworen et al., 2013). Előzetes bizonyítékok arra utaltak, hogy a metilfenidát-kezelés normalizálhatja a kortikális fejlődési pályát is. Emellett a funkcionális MRI eredmények szerint a metilfenidát akut hatással van az agyműködésre, normalizálhatja figyelmet és pihenést közben az agyi aktivációs mintákat, valamint a funkcionális kapcsolódást, a kognitív kontrollt (Schworen et al., 2013).

Felnőttek esetében készült korábbi áttekintés, mely 9 szubjektív és objektív kutatást vetett össze, amelyek során szisztematikusan mérték a stimuláns kezelés alvásra gyakorolt hatását (Surman & Walsh, 2022). A keresési kritériumaiknak megfelelő kilenc vizsgálat közül csak egy esetében találtak a metilfenidát-kezelés során rosszabb alvási paramétereket, úgy mint a lefekvés ideje, elalvás kezdete, és alvás időtartama (Surman et al., 2011). Emellett a vizsgált tanulmányok közül csupán kettő esetében használtak polyszomnográfias adatokat is, amelyek azonban szignifikáns pozitív hatást mutattak ki. A kismintás kutatás esetében a metilfenidát alkalmazása a 2. stádiumú alvásban töltött idő megnövekedésével járt (Fredriksen et al., 2021), míg a másik tanulmány eredményei alapján a metilfenidáttal végzett kezelés csak az alvás hatékonyságának növekedését, valamint az alvás jobb helyreállító értékének szubjektív érzését eredményezte, egyéb

alvásmutatókban azonban nem találtak szignifikáns különbségeket (Sobanski et al., 2008).

Vagyis a stimulánsok potenciális alvást facilitáló hatása bár eleve ellentmondásosnak látszik, mégis több empirikus vizsgálat valós lehetőségként támogatja azt, gyerekek és felnőttek körében egyaránt. E lehetőség potenciális elvi alapjának megértéséhez több magyarázat is adódhat. Az egyik értelmében a stimulánsok a nappali figyelmi és ezáltal tágabban értelmezett kognitív funkciók helyreállítása révén nem csak közvetlen farmakológiai, de indirekt viselkedéses úton is fokozhatják az idegrendszeri és viselkedéses plaszticitást (Nyberg, 2014; Tye et al., 2010). A fokozott plaszticitás pedig az alvást szabályozó kritikus tényezőnek tűnik (Tononi & Cirelli, 2014). Ugyanakkor a korai stimulánskezelés befolyással lehet a központi idegrendszeri fejlődés menetére is (Urban & Gao, 2014), ami arra utal, hogy a gyermekkori ADHD farmakoterápiájának optimális elméleti keretei és egyben gyakorlati ajánlásai a precíziós medicinában találhatják meg a helyüket (Mamiya et al., 2021). Véleményünk szerint ez utóbbi kezdeményezésben kiemelt szerepet játszhat az ADHD-val élő gyerekek farmakoterápiájának az alvásra gyakorolt hatás tekintetében történő kalibrálása is, amely vonatkozásban a fejlődési elmaradások mérhetővé válása, valamint azoknak gyógyszerekkel való normalizálása biztató kezdeti lépéseket jelenthetnek.

Jelen áttekintés rávilágít arra, hogy további kutatásokra van szükség a stimuláns gyógyszerek alvásminőségre gyakorolt hatásának megértéséhez az ADHD-s gyermekeknél. A jelenlegi EEG vagy polyszomnográf-alapú kutatások számos limitációt hordoznak az alacsony mintaméret, a gyógyszeradagolás, és az eredménymutatók tekintetében. Míg egyes tanulmányok azt sugallják, hogy a stimuláns gyógyszerek negatívan befolyásolják az alvás minőségét, mások azt, hogy javíthatják azt vagy nem befolyásolják szignifikáns mértékben. A fenti 13 tanulmány tekintetében, bár nem lehet egyértelműen kijelenteni, hogy a stimuláns gyógyszerek javítják az alvás minőségét az ADHD-s gyermekeknél, a 10 kutatásban megjelent szignifikáns különbség mégis arra utal, hogy az ADHD-ban alkalmazott leggyakoribb gyógyszerek és az éjszakai alvás minősége és mennyisége között erős kapcsolat van. Nagyobb elemszámú, kontrollált vizsgálatokra van szükség annak meghatározásához, hogy a stimuláns gyógyszerek milyen hatással vannak az alvásminőségre ADHD-s gyermekeknél. Ez az információ hasznos lehet abban, hogy segítsen a klinikusoknak tájékozott döntéseket hozni az ADHD kezelésében történő gyógyszerhasználatról.

Jelen áttekintésünk célja az volt, hogy átfogó és egyértelmű képet kapjunk az ADHD-ban használt leggyakoribb gyógyszerek éjszakai alvásra gyakorolt hatásáról. Feltételeztük, hogy jelen vizsgálatunk feltárja az alvászavarok farmakoterápiával összefüggő mintázatait, és a gyógyszerek egyértelmű hatásait, amelyek meghatározóak lehetnek a kutatók és klinikusok számára egyaránt további alapkutatások és a kezelés szempontjából. A fentiek tekintetében az ADHD-gyógyszer-alvás kapcsolat komplex szemléletmódot igényel, a gyógyszeres kezelést pedig fontos figyelembe venni az ADHD és az alvás elemzése során.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Bódizs Róbert

Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet,
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

E-mail: bodizs.robert@med.semmelweis-univ.hu

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

EEG: elektroencefalográfia

ADHD: figyelemhiányos hiperaktivitás zavar

PSG: polyszomnográfia

REM: gyors-szemmozgás fázis

NREM: gyors-szemmozgás-nélküli fázis

SWA: lassú hullámú aktivitás

PLMI periodikus végtagmozgási indexet

AHI: apnoe-hipopnoe index, alvászfüggő légzésvavarok súlyosságát megítélésére szolgáló mérőszám

N3: 3-as stádiumú alvás

N2: 2-es stádiumú alvás

IRODALOM

- Ahmadabadi, F., Motamedi, A., Zahed, G., Motamedi, A., Shariari, F., Pourfarzi, F., Jafari, N., Hosseini, M. M., & Hosseini, M. M. (2022). The efficacy of addition of atomoxetine to speech therapy on the stuttering severity of children aged 4-12 years; a double-blind controlled randomized clinical trial. *Iranian Journal of Child Neurology*, 16(3), 47-56. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v16i3.34450>
- Becker, S. P., Tamm, L., Epstein, J. N., & Beebe, D. W. (2020). Impact of sleep restriction on affective functioning in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(10), 1160-1168. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13235>
- Biancardi, C., Sesso, G., Masi, G., Faraguna, U., & Sicca, F. (2021). Sleep EEG microstructure in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 44(7), zsab006. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab006>
- Biederman, J., & Spencer, T. (2000). Non-stimulant treatments for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 9(S1), S51-S59. <https://doi.org/10.1007/s007870070019>
- Chin, W.-C., Huang, Y.-S., Chou, Y.-H., Wang, C.-H., Chen, K.-T., Hsu, J. F., & Hsu, S.-C. (2018). Subjective and objective assessments of sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder and the effects of methylphenidate treatment. *Biomedical Journal*, 41(6), 356-363. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.10.004>
- Chatoor, I., Wells, K. C., Conners, C. K., Seidel, W. T., & Shaw, D. (1983). The effects of nocturnally administered stimulant medication on eeg sleep and behavior in hyperactive children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 22(4), 337-342. [https://doi.org/10.1016/S0002-7138\(09\)60668-3](https://doi.org/10.1016/S0002-7138(09)60668-3)
- Corkum, P., Begum, E. A., Rusak, B., Rajda, M., Shea, S., MacPherson, M., Williams, T., Spurr, K., & Davidson, F. The effects of extended-release stimulant medication on sleep in children with ADHD. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 29(1): 33-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7065567/>
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IVTR. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 255-270. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001>
- Fredriksen, M., Golparian, N., Beiske, K., & Stavem, K. (2021). Impact of methylphenidate on sleep problems in adults with ADHD: A pilot polysomnography study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 75(3), 234-238. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1833984>
- Franke, A., Konrad, A., Lieb, K., & Huss, M. (2012). Psychostimulantien und nicht-stimulantien in der heutigen und zukünftigen ADHS-Therapie. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 80(03), 130-140. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273223>
- Furrer, M., Jaramillo, V., Volk, C., Ringli, M., Aellen, R., Wehrle, F. M., Pugin, F., Kurth, S., Brandeis, D., Schmid, M., Jenni, O. G., & Huber, R. (2019). Sleep EEG slow-wave activity in medicated and unmedicated children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 9(1), 324. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0659-3>
- Galland, B. C., Tripp, E. G., Gray, A., & Taylor, B. J. (2011). Apnea-hypopnea indices and snoring in children diagnosed with ADHD: A matched case-control study. *Sleep and Breathing*, 15(3), 455-462. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0357-0>
- Galland, B. C., Tripp, E. G., & Taylor, B. J. (2009). The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: A matched case-control study: Methylphenidate effects on sleep of children with ADHD. *Journal of Sleep Research*, 19(2), 366-373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00795.x>
- Giblin, J. M., & Strobel, A. L. (2011). Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 15(6), 491-498. <https://doi.org/10.1177/1087054710371195>
- Greenhill, L., Puig-Antich, J., Goetz, R., Hanlon, C., & Davies, M. (1983). Sleep architecture and rem sleep measures in prepubertal children with attention deficit disorder with hyperactivity. *Sleep*, 6(2), 91-101. <https://doi.org/10.1093/sleep/6.2.91>
- Haney, T., & Kott, K. M. (2014). Sleep Problems in Children: An

- overlooked factor in evaluating behavior. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 52(10), 27-32. <https://doi.org/10.3928/02793695-20140916-01>
18. Hámori, G., File, B., Fiáth, R., Pászthy, B., Réthelyi, J. M., Ulbert, I., & Bunford, N. (2023). Adolescent ADHD and electrophysiological reward responsiveness: A machine learning approach to evaluate classification accuracy and prognosis. *Psychiatry Research*, 323, 115139. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115139>
 19. Kidwell, K. M., Van Dyk, T. R., Lundahl, A., & Nelson, T. D. (2015). Stimulant medications and sleep for youth with ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 136(6), 1144-1153. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1708>
 20. Kim, H.-W., Yoon, I.-Y., Cho, S.-C., Kim, B.-N., Chung, S., Lee, H., Kim, C.-W., Park, S.-K., & Yoo, H. J. (2010). The effect of OROS methylphenidate on the sleep of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: International Clinical Psychopharmacology, 25(2), 107-115. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283364411>
 21. Mamiya, P., Arnett, A., & Stein, M. (2021). Precision medicine care in ADHD: The case for neural excitation and inhibition. *Brain Sciences*, 11(1), 91. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010091>
 22. Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., & Häge, A. (2022). Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics*, 230, 107940. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940>
 23. Monti, J., & Jantos, H. (2008). The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. In *Progress in Brain Research* (Vol. 172, pp. 625-646). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00929-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00929-1)
 24. Nyberg, F. (2014). Structural plasticity of the brain to psychostimulant use. *Neuropharmacology*, 87, 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.07.004>
 25. Sangal, R. B., Owens, J., Allen, A. J., Sutton, V., Schuh, K., & Kelsey, D. (2006). Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*, 29(12), 1573-1585. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.12.1573>
 26. Scarpelli, S., Gorgoni, M., D'Atri, A., Reda, F., & De Genaro, L. (2019). Advances in understanding the relationship between sleep and attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1737. <https://doi.org/10.3390/jcm8101737>
 27. Sobanski, E., Schredl, M., Kettler, N., & Alm, B. (2008). Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: A controlled polysomnographic study. *Sleep*, 31(3), 375-381. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.3.375>
 28. Accardo, J. A. (2019). *Sleep in Children with Neurodevelopmental Disabilities: An Evidence-Based Guide* (1st ed. 2019). (pp. 155). Springer International Publishing : Imprint: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-98414-8>
 29. Schweren, L. J. S., De Zeeuw, P., & Durston, S. (2013). MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1151-1164. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.10.014>
 30. Surman, C. B. H., & Walsh, D. M. (2022). Understanding the impact of stimulants on sleep in ADHD: evidence from systematic assessment of sleep in adults. *CNS Drugs*, 36(3), 253-260. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00905-5>
 31. Surman, C. B. H., & Roth, T. (2011). Impact of Stimulant Pharmacotherapy on Sleep Quality: Post Hoc Analyses of 2 Large, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(07), 903-908. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06838>
 32. Tirosh, E. (1993). Effects of methylphenidate on sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: An activity monitor study. *American Journal of Diseases of Children*, 147(12), 1313. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160360055018>
 33. Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
 34. Tye, K. M., Tye, L. D., Cone, J. J., Hekkelman, E. F., Janak, P. H., & Bonci, A. (2010). Methylphenidate facilitates learning-induced amygdala plasticity. *Nature Neuroscience*, 13(4), 475-481. <https://doi.org/10.1038/nn.2506>
 35. Uliel-Sibony, S., Chernuha, V., Latzer, I. T., & Leitner, Y. (2023). Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: An overview of etiology, prevalence, and treatment. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 1021605. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1021605>
 36. Urban, K. R., & Gao, W.J. (2014). Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: Neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00038>
 37. O'Brien, L. (2003). The effect of stimulants on sleep characteristics in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Medicine*, 4(4), 309-316. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00071-6](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00071-6)
 38. Oades, R. (2008). Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). In *Progress in Brain Research* (Vol. 172, pp. 543-565). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00926-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00926-6)
 39. Vigliano, P., Galloni, G. B., Bagnasco, I., Delia, G., Moletto, A., Mana, M., & Cortese, S. (2016). Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) before and after 6-month treatment with methylphenidate: A pilot study. *European Journal of Pediatrics*, 175(5), 695-704. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2695-9>

The Impact of Psychostimulants on Sleep in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of Polysomnography Studies

Objective: Psychostimulants are widely used pharmacotherapeutic tools in the treatment process of severe or non-responsive childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Despite their efficacy, stimulants can influence the quality and quantity of sleep as a side effect, but this issue remains insufficiently clarified in the existing literature, with partly contradictory findings. The aim of this review is to provide a comprehensive analysis of research results based on polysomnography, shedding light on the current state of knowledge in this area. This insight can be valuable for guiding the design of future research and optimizing therapeutic plans. **Methods:** Following the PRISMA guidelines, we systematically reviewed and analyzed studies that assessed the quality of sleep using polysomnography during stimulant treatment. As a result of our search, we identified 331 potential publications, which were independently screened, and a total of 13 relevant articles were analyzed in detail. **Results:** Based on the results of the examined studies, there were a total of 5 instances of sleep-facilitating effects reported in the context of stimulant treatments, while 5 studies indicated sleep-inhibiting effects, and in three cases, no effects were observed. **Conclusions:** Although it is important to consider the impact of medication on sleep in the treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder, further research is required to clarify this issue. This will enable the customization of therapeutic recommendations and plans, aligning with the principles of precision medicine, taking into account the varying research designs and sample sizes.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, sleep disorder, sleep pattern, electroencephalography, stimulants, systematic review