WŁADYSŁAW LASOŃ, MONIKA LEŚKIEWICZ, MAGDALENA REGULSKA

*Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej,
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
Śmętna 12, 31-343 Kraków
E-mail: lason@if-pan.krakow.pl*

ASPEKTY MEDYCZNE I BIOLOGICZNE ZABURZEŃ SNU W PADACZCE

WPROWADZENIE

Od zarania dziejów padaczka (epilepsja) towarzyszyła człowiekowi. Jej spektakularne objawy, takie jak powtarzające się, nagłe utraty przytomności i silne drgawki, czasami pojawiająca się piana na ustach i nieartykułowane dźwięki, budziły lęk i podejrzenia o udział sił nieczystych w przyczynach tej choroby (gr. *epilamvanein* – zawładnięcie, w domyśle przez złego ducha). W starożytnym Egipcie opisywano ją jako świętą chorobę, zsyłaną na człowieka jako karę przez bogów. Racjonalne stanowisko wobec padaczki reprezentował Hipokrates, który 400 lat p.n.e. opisał ją jako chorobę mózgu, wymagającą leczenia za pomocą leków i diety, a nie czarów. Jego pogląd nie wpłynął jednak w istotnym stopniu na jej postrzeganie i leczenie w następnych stuleciach. W materiałach Komisji Antropologicznej Akademii Umiejętności w Krakowie z 1826 r. można znaleźć rozdział „Przyczynek do leczenia ludowego” dr F. Werenko, w którym autor pisze: „według ludu zamieszkałego w guberni mińskiej i witebskiej, ciężka forma padaczki, kadukiem zwana, pochodzi z opętania i leczy się ją nader trudno, wyłącznie tylko egzorcyzmami”. Rozwój nauk przyrodniczych i medycznych na przełomie XIX i XX w. pozwolił na wprowadzenie pierwszych skutecznych, choć niedoskonałych leków przeciwpadaczkowych i zapoczątkował nową erę w badaniach nad padaczką. Nie inaczej było ze snem, o którym pisali już najwięksi filozofowie w starożytnych czasach w Mezopotamii, Egipcie czy Grecji. Wtedy również zaobserwowano relację pomiędzy odmiennymi sta-

nami świadomości, za jakie uważano napady epilepsji i sen, a starożytni wierzyli, że te zjawiska odzwierciedlają czasowe oddzielenie duszy od ciała. W czasach nowożytnych wzajemne oddziaływanie napadów padaczkowych i snu stało się przedmiotem badań naukowych, kiedy to brytyjski neurolog Sir William Gowers (1845 -1915) zaobserwował, że u niektórych pacjentów z padaczką, atak drgawek miał miejsce w czasie snu, a u innych drgawki występowały tylko w ciągu dnia. Wraz z rozwojem techniki EEG (zapis czynności elektrycznej mózgu, ang. *electroencephalography*) uzyskiwano kolejne dowody na zmiany bioelektrycznej aktywności mózgu w czasie snu i padaczki. Pionierem w tej dziedzinie był amerykański neurolog Frederic Gibbs (1903-1992), który odkrył, że w zapisie EEG pacjentów chorych na padaczkę, w czasie snu pojawiają się wyładowania drgawkowe. Zwiększona pobudliwość drgawkowa podczas snu rozpoznana dzięki technikom EEG skłoniła badaczy do proponowania podziału zespołów padaczkowych ze względu na pojawianie się napadów drgawek w różnych fazach cyklu okołodobowego. Szczególnie zespoły padaczkowe występujące u dzieci wykazują silny związek z fazami snu, również napady drgawek u dorosłych często mają miejsce w czasie snu albo wywoływane są jego deprywacją. Wzajemne zależności pomiędzy napadami drgawek, fazami, jakością, zaburzeniami snu oraz lekami przeciwpadaczkowymi stanowią trudny problem i wyzwanie do wypracowania dogodnego modelu terapii dla pacjentów z epilepsją w celu poprawy jakości ich życia.

Słowa kluczowe: padaczka, sen, mózg, leki przeciwpadaczkowe, neuroprzełączniki, neuromodulatory

PADACZKA – ROZPOWSZECZENIE, PRZYCZYNY I PODSTAWOWE MECHANIZMY

Zgodnie ze współczesną wiedzą medyczną padaczką określamy stany chorobowe o różnej etiologii, których wiodącym objawem są nawracające i nieprovokowane napady drgawkowe i nie drgawkowe. Padaczka jest częstym schorzeniem neurologicznym; jej rozpowszechnienie wynosi 60 mln chorych na świecie, a w Polsce ok. 400 tys. Ryzyko padaczki u rodzeństwa osoby chorej jest szacowane na poziomie 2,5%, natomiast u potomstwa osoby chorej zwiększa się do 3,4%. U bliźniąt monozygotycznych ryzyko oceniane jest na poziomie 37%, a u dzygotycznych wynosi 10%. Genetyczna predyspozycja oceniana jest na 40%. Napad padaczkowy jest definiowany jako kliniczny przejaw nieprawidłowego, nadmiernego i synchronicznego pobudzenia określonej populacji komórek nerwowych. Według nieco innej definicji, napad padaczkowy jest wyrazem nagłej, przejściowej i niekontrolowanej dysfunkcji mózgu, spowodowanej patologiczną aktywnością komórek nerwowych, której towarzyszą zmiany ruchowe, czuciowe i behawioralne. W zależności od regionu mózgu objętego powyższym zaburzeniem, kliniczne objawy napadów padaczkowych przybierają różnorodne formy, a ich klasyfikacja dzieli je na dwie podstawowe kategorie: napady częściowe (ogniskowe) i napady uogólnione. Najczęstszymi przyczynami napadów padaczkowych są morfologiczne lub czynnościowe zmiany w obrębie mózgu oraz wrodzona predyspozycja związana z niskim progiem pobudliwości drgawkowej. Mogą to być urazy mechaniczne mózgu, malformacje naczyniowe, stany zapalne mózgu, zatrucia niektórymi substancjami, uszkodzenia okołoporodowe mózgu, odstawienia leków i innych substancji działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (alkohol, barbiturany, leki psychotropowe) i guzy mózgu. Ponadto, napady padaczkowe mogą być jednym z objawów zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych, np. hipoglikemii, skrajnej kwasicy lub zasadowicy, hiponatremii czy hipokalcemii. U około 60% chorych nie udaje się ustalić żadnego czynnika etiologicznego i wtedy napady padaczkowe klasyfikowane są jako idiopatyczne. Postępy neurofizjologii i neurochemii umożliwiły w znacznym stopniu wyjaśnienie podstawowych mechanizmów generowania napadów padaczkowych.

NEUROCHEMICZNE PODŁOŻE NAPADÓW PADACZKOWYCH

Obecnie przeważa pogląd, że podłożem napadów padaczkowych jest zakłócenie rów-

nowagi pomiędzy procesami pobudzenia i hamowania w OUN. W mózgu ssaków procesami tymi „zarządzają” dwa główne neuroprzekazniki: (i) pobudzający – kwas glutaminowy, który wpływa na aktywność komórek nerwowych działając na glutaminianergiczne receptory jonotropowe i metabotropowe oraz (ii) hamujący – kwas γ -aminomasłowy (GABA), działający poprzez receptory GABA. Jonotropowe receptory glutaminianergiczne, zlokalizowane na kolcach dendrytycznych komórek postsynaptycznych, odpowiadają za generowanie szybkich potencjałów pobudzających (EPSP), natomiast receptory metabotropowe, występujące na presynaptycznych błonach, modulują sygnały nerwowe generując odpowiedzi wolniejsze i dłuższe. W korze mózgowej ssaków ponad 80% neuronów to neurony glutaminianergiczne, a 10-20% to hamujące neurony GABAergiczne. Aktywacja jonotropowych receptorów GABA_A powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej przez zwiększenie napływu jonów chlorkowych do cytozolu, tym samym obniżając pobudliwość neuronu. Utrzymanie funkcjonalnej równowagi między procesami pobudzenia i hamowania, przy licznej przewadze neuronów pobudzających, zapewnia dywergencja i konwergencja interneuronów GABA (jeden neuron dzięki rozgałęzieniu aksonu może tworzyć synapsy na tysiącach innych neuronów, a z drugiej strony, każdy neuron glutaminianergiczny może być unerwiany przez wiele neuronów GABAergicznych). Ta efektywna kontrola procesów pobudzających może jednak ulec zakłóceniu i wtedy może dochodzić do pojawiania się wyładowań epileptoidalnych, związanych z nasileniem dokomórkowych prądów jonowych Na⁺ i Ca²⁺, hiperaktywnością systemów aminokwasów pobudzających, deficytem hamowania spowodowanego zmniejszeniem dokomórkowego prądu chlorkowego i zewnątrzkomórkowych prądów potasowych oraz obniżeniem aktywności układu GABAergicznego. Zatem neurochemicznym podłożem napadów padaczkowych mogą być: nieprawidłowa czynność bramkowanych napięciem lub ligandem kanałów sodowych, potasowych, wapniowych i chlorkowych (polimorfizmy, mutacje, deficyt energetyczny) oraz zaburzona funkcjonalna równowaga neuroprzekaznictwa hamującego i pobudzającego. Za hiperaktywnością układu glutaminianergicznego w padaczce przemawiają liczne fakty. W hipokampie chorych z padaczką skroniową stwierdzono zwiększone stężenie kwasu glutaminowego, wzrost glutaminazy aktywowanej fosforanem (ang. phosphate-activated glutaminase, PAG) oraz deficyt syntetazy glutaminianowej w obszarach proliferacji astrogleju (EID i współaut. 2004, 2007; SZELENBERGER i współaut.

2005). Kluczowe w powstawaniu potencjałów czynnościowych, ale także wyładowań padaczkowych, są bramkowane napięciem kanały sodowe. Są one głównym punktem uchwytu wielu leków przeciwpadaczkowych, które obniżają maksymalną amplitudę prądu sodowego, wydłużają okres inaktywacji, a więc zmniejszają liczbę dostępnych kanałów sodowych podczas wyładowań o wysokiej częstotliwości (wyładowania napadowe) (ROGAWSKI i LOSCHER 2004). Istotna jest także rola kanałów wapniowych, zwłaszcza w mechanizmach padaczki *petit mal*, definiowanej jako uogólnione napady nieświadomości. W generowaniu tego typu napadów kluczową rolę odgrywa niskoprogowy prąd Ca^{2+} , który reguluje aktywność oscylacyjną neuronów wzgórze. W tym typie napadów charakterystyczny jest zapis EEG, w którym obserwuje się obustronnie synchroniczne, wysokonapięciowe wyładowania iglica-fala o częstotliwości 3Hz. Neurony generują w tej fazie krótkotrwałe depolaryzacje i salwy potencjałów czynnościowych, ale nie ma w tym przypadku utrzymującej się depolaryzacji lub powtarzalnych potencjałów czynnościowych. Innym ważnym regulatorem pobudliwości błony neuronalnej są kanały potasowe bramkowane napięciem VGKCs (ang. voltage-gated potassium channels), do których zalicza się kanały Kv7 odpowiadające za hamowanie depolaryzacji komórek nerwowych (MICELI i współaut. 2012). Modulacja kanałów potasowych z rodziny Kv7 ma znaczący wpływ na neuronalną pobudliwość, ponieważ kanały te jako jedyne utrzymują przepływ prądu w czasie inicjacji potencjału czynnościowego i hamują wyładowania napadowe. W większości przypadków już po kilku minutach napadu padaczkowego następuje samorzutne wygaszanie pobudzenia drgawkowego wskutek aktywacji Na^+/K^+ ATPazy, wychwytu jonów potasowych i kwasu glutaminowego przez astrocyty oraz wydzielania w trakcie napadu padaczkowego endogennych substancji przeciwdrgawkowych (adenozyna, niektóre neuropeptydy i hamujące aminokwasy). Jeśli czas trwania powtarzalnych napadów przedłuża się powyżej 30 min, to wówczas mamy do czynienia z zagrażającym życiu chorem stanem padaczkowym (łac. *status epilepticus*).

Celem leczenia farmakologicznego jest zahamowanie występowania napadów przy zastosowaniu najniższych skutecznych dawek leków, które nie wywołują działań niepożądanych. Leczenie powinno rozpoczynać się od podawania tylko jednego leku (monoterapia), odpowiedniego dla danej postaci padaczki. Główne punkty uchwytu leków przeciwpadaczkowych obejmują receptory GABA_A , enzymy i transportery systemu GABA /glutaminian, zależne od potencjału

kanały sodowe, kanały wapniowe T, receptory glutaminianergiczne, enzymy (acetazolamid) i niektóre białka synaptyczne. Nowe molekularne cele dla potencjalnych leków przeciwpadaczkowych obejmują GABA_B i glutaminianergiczne (mGluR) receptory metabotropowe, kanały kationowe HCN (ang. hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel), kanały potasowe czy koneksyny (białka międzybłonowe tworzące ścisłe połączenia, niezbędne do elektrycznej komunikacji międzykomórkowej i przepływu różnych molekuł takich jak jony nieorganiczne, wtórne przekaźniki i inne) (MELDRUM i ROGAWSKI 2007, Li i współaut. 2019).

SEN – STAN FIZJOLOGICZNY

Sen, jak stwierdza uznany ekspert profesor Allan Hobson z Harvard Medical School w Cambridge, wywodzi się z mózgu, jest dla mózgu i pojawia się poprzez mózg (HOBSON 2005). Opisany jest jako występujący spontanicznie i okresowo stan fizjologiczny, podczas którego ograniczona jest aktywność ruchowa i reaktywność na bodźce. Szybki powrót do czuwania pod wpływem dostatecznie silnych bodźców odróżnia sen od innych stanów, takich jak śpiączka, anestezja czy hibernacja. Sen jest fenomenem i podstawową biologiczną potrzebą organizmu, bez której nie można on prawidłowo funkcjonować. Niezakłócony i wystarczająco długi sen (dorosły człowiek najczęściej potrzebuje 7-8 godz. snu na dobę) jest niezbędnym warunkiem dobrego samopoczucia i efektywności w pracy fizycznej i umysłowej, a zwłaszcza dla procesów uczenia się i zapamiętywania. Na podstawie analizy elektroencefalogramów wyróżniono dwie podstawowe fazy snu: sen bez szybkich ruchów gałek ocznych (ang. non-rapid eye movement, NREM) i sen z szybkimi ruchami gałek ocznych (ang. rapid eye movement, REM). Każdej fazie bioelektrycznej aktywności mózgowej w czasie czuwania i snu przypisane są określone fale różniące się częstotliwością, amplitudą i stopniem synchronizacji. Pierwsze stadium (N1/S1) fazy NREM, to fale *theta* o niskiej częstotliwości, w drugim stadium (N2/S2) zaczynają się pojawiać tzw. wrzeciona snu i K-kompleksy o wysokiej amplitudzie – w tej fazie człowiek traci świadomość. W kolejnych stadiach NREM (N3/S3 , S4) pojawiają się fale *delta* o wysokiej amplitudzie i niskiej częstotliwości, które charakteryzują sen głęboki, nazywany też snem wolnofalowym. Cykl snu kończy się fazą REM, a więc fazą marzeń sennych, w której zaznacza się aktywność kory mózgowej i hipokampa oraz następuje całkowite rozluźnienie mięśni; czynność EEG w tej fazie to fale o mieszanej

częstotliwości i niskiej amplitudzie (REDDY i współaut. 2018). Na poziomie molekularnym fazy snu i czuwania regulowane są nie tylko za pośrednictwem klasycznych neuroprzekazników, takich jak noradrenalina, serotonina, acetylocholina, histamina, GABA i kwas glutaminowy, ale również wielu innych substancji chemicznych nazywanych czynnikami snu. Do nich zalicza się m. in. adenozyne, hormon wzrostu, prolaktynę, prostaglandynę D2, niektóre cytokiny oraz peptydy z grupy hipokretyn, do których należą oreksyny. Substancje te biorą udział w procesie snu w sposób odwracalny, w czasie snu ich stężenie wzrasta, a receptory ulegają pobudzeniu, natomiast w czasie czuwania ich aktywność spada. System neuronalny kontrolujący stany czuwania i snu obejmuje wiele struktur mózgowych, w których poszczególne grupy komórek oddziałując między sobą (pobudzanie i hamowanie docelowych neuronów) generują reakcje właściwe dla danej fazy (SZELENBERGER 2007). Przy wykorzystaniu technik immunohistochemicznych możliwe było zidentyfikowanie dwóch funkcjonalnie przeciwstawnych systemów neuroanatomicznych regulujących stan czuwania i snu, obejmujących niektóre jądra podwzgórza i śródmózgowia oraz wykorzystujących wymienione powyżej neuroprzekazniki i regulatory.

WSPÓLZALEŻNOŚCI POMIĘDZY SNEM A PADACZKĄ

Zarówno napady padaczkowe, jak i fazy snu są przejawem zmian bioelektrycznej aktywności mózgu, a podstawowym narzędziem diagnostycznym w obu zjawiskach jest analiza zapisu elektroencefalograficznego. Związek pomiędzy snem a padaczką jest znany od ponad wieku. Dowiedziono, że zbyt krótki sen może być przyczyną nasilenia napadów padaczkowych, a z drugiej strony, napady drgawkowe i niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą wpływać negatywnie na ciągłość i jakość snu. Bezsenność jest niezwykle powszechna u osób z padaczką, a jej występowanie szacuje się na 24-55%. U większości pacjentów, zwłaszcza z padaczką płata czołowego i u dzieci z różnymi zespołami padaczkowymi, napady pojawiają się w nocy, a współwystępowanie zaburzeń snu i napadów padaczkowych obserwuje się u około jednej trzeciej chorych. Zarówno napady padaczkowe przerywające sen i zaburzenia snu nasilające częstotliwość występowania napadów, pogarszają ogólny stan zdrowia i jakość życia pacjenta. Objawy zaburzeń snu w padaczce obejmują opóźnienie w zasypianiu, skrócenie czasu snu i zwiększoną fragmentację snu. Jakkolwiek napady drgawek w zespołach padaczkowych mogą

być wyzwalane przez różne czynniki, takie jak stres, odstawienie od alkoholu czy leków przeciwpadaczkowych, wydaje się, że deprywacja snu jest najczęstszym z nich (STANISZEWSKA i współaut. 2017). Zaobserwowano, że w zależności od fazy snu, wyładowania padaczkowe mogą być aktywowane lub hamowane. Prawdopodobieństwo wystąpienia napadów padaczkowych jest większe zwłaszcza w płytszych stadiach snu NREM, w których obserwuje się wyższy stopień synchronizacji fal niż w czasie fazy REM. Osoby cierpiące na padaczkę narażone są na większą senność w ciągu dnia, jako następstwo zaburzeń faz snu w czasie nocy oraz w wyniku działania niektórych leków przeciwpadaczkowych, co może również powodować zaburzenia emocjonalne, problemy społeczne i zaburzenia uwagi. Dotyczy to zwłaszcza dzieci, u których występują zespoły padaczkowe. Badania polisomnograficzne wskazują, że około 80% dzieci z epilepsją doświadcza przerywanego snu. Zaburzenia w występowaniu faz snu czy bezdech senny to najczęstsze przyczyny tego zjawiska. Często u takich dzieci obserwuje się problemy z zachowaniem w fazie czuwania (NUNES 2010). Obserwacje kliniczne wyraźnie wskazują na grupę zespołów padaczkowych ściśle związanych z fazami snu, do których zalicza się między innymi encefalopatię padaczkową wieku dziecięcego, charakteryzującą się napadami w fazie NREM (tzw. elektryczny stan padaczkowy w czasie snu) czy też nocną padaczkę czołową (ang. autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE), w której występują wielokrotne epizody drgawkowe w czasie snu, czasem przybierające postać parasomnii. Dodatkowym czynnikiem obciążającym, współwystępującym z padaczką i snem, jest wcześniej wspomniany bezdech senny, który z jednej strony może nasilać aktywność drgawkową, a z drugiej, napady drgawek mogą przyczyniać się do jego powstawania (GIBBON i współaut. 2019). Zaburzenia snu zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia napadu także u dorosłych pacjentów z idiopatyczną padaczką uogólnioną. Wykazano również, że krótki złożony napad częściowy, występujący we wczesnych godzinach nocnych, prowadzi do głębokich zaburzeń architektury snu i zmniejsza jego wydajność; wielu pacjentów z napadami nocnymi skarży się na senność w ciągu dnia (MANNI i współaut. 1997, REDDY i współaut. 2018). Warto podkreślić, iż szczególnie u dzieci przesypianie nocy zapewnia im prawidłowy rozwój i przebieg procesów uczenia się i pamięci, a każde przerwanie snu (często w wyniku ataku drgawek) może doprowadzać w przyszłości do zaburzeń procesów poznawczych i problemów psycho-so-

cialnych. Uzyskano niezbita dowody, że plastyczność, czyli zdolność mózgu do strukturalnej i funkcjonalnej modyfikacji podczas rozwoju dziecka, jest procesem szczególnie wrażliwym na zaburzenia snu. Badania podstawowe na modelach zwierzęcych jasno wskazują na nieprawidłowy proces plastyczności komórek mózgu w wyniku deprywacji snu, który doprowadza do niedorozwoju struktur kory mózgowej i pnia mózgu, a na poziomie molekularnym zmienia się ekspresja i funkcja receptorów dla neurotransmiterów (LONGORDO i współaut. 2009). Liczne badania porównawcze wśród dzieci cierpiących na różne przewlekłe schorzenia wskazują, że zwłaszcza mali pacjenci z zespołami padaczkowymi zmagają się z problemami emocjonalnymi, socjalnymi i poznawczymi. Drgawki, jak również nocne międzynapadowe wyładowania EEG (ang. nocturnal interictal electroencephalograph discharges) zaburzają ponadto procesy konsolidacji pamięci, w których początkowe nietrwałe ślady pamięciowe zamieniają się w formy stabilne i przetrwałe. Według ciekawej hipotezy, podczas snu wolnofalowego, ślady pamięciowe „przechodzą” z tymczasowych magazynów z hipokampa do kory nowej, a proces ten jest pod kontrolą wolnych korowych oscylacji (CHAN i współaut. 2011). Wzajemne zależności łączące sen z zespołami padaczkowymi to wyzwanie dla terapii, ponieważ leki przeciwpadaczkowe mogą przeciwdziałać zaburzeniom snu albo je jeszcze pogarszać. Biorąc pod uwagę wzajemne relacje między snem i padaczką, nie jest zaskakujące, że leki przeciwpadaczkowe mają wpływ na architekturę snu. Efekty te mogą być różne w zależności od rodzaju napadów (częściowe lub uogólnione drgawki) i mechanizmów działania leków. Większość leków przeciwdrgawkowych oddziałuje z kanałami jonowymi (sodowymi, wapniowymi, chlorkowymi), receptorami GABA i glutaminianowymi oraz wpływa na procesy uwalniania i wychwytywania pobudzających i hamujących aminokwasów. Generalnie uważa się, że klasyczne leki przeciwdrgawkowe mogą zaburzać fazy snu, podczas gdy nowsze leki albo nie wpływają na sen albo mogą pozytywnie wpływać na jego stabilność. Czynniki niekorzystnie wpływającymi na sen są kwas walproinowy i fenytoina, które wydłużają stadium N1 snu i skracają sen wolnofalowy. Karbamazepina, antagonistą zależnych od potencjału kanałów sodowych, wydłuża fazę snu wolnofalowego, ale dopiero przy dłuższym stosowaniu. Z obserwacji klinicznych wpływu nowszych leków na jakość snu wynika, że lamotrygina poprawia stabilność snu i, co ważne, nie zaburza uwagi ani nie powoduje senności w fazie czuwania, natomiast lewetyracetam za-

burza fazy snu wydłużając stadium N2 i może powodować senność w ciągu dnia. Niektóre leki przeciwpadaczkowe, działające poprzez receptor GABA_A mają właściwości nasenne, a więc korzystnie wpływają na parametry snu, jednak w fazie czuwania powodują senność, zaburzają uwagę oraz obniżają aktywność psychomotoryczną (WANG i współaut. 2018). Wśród ligandów receptora GABA_A największe zainteresowanie budzą te związki, które działają na receptory umieszczone na zewnątrz szczeliny synaptycznej, nasilając toniczne hamowanie pobudliwości neuronalnej. W ten sposób działają neurosteroidy (syntetyzowane w neuronach i gleju), silne modulatory receptora GABA_A (allopregnanolon), działające m. in. nasennie i przeciwdrgawkowo. W zwierzęcych modelach drgawek wykazano wysoką skuteczność neurosteroidów, a syntetyczny związek ganaksolon jest obecnie w fazie badań klinicznych w zespołach padaczkowych. Obok leków przeciwpadaczkowych, próbuje się również stosować substancje regulujące cykl czuwania i snu. Jak pokazują badania, korzystny wpływ na regulację cykli snu i czuwania ma melatonina, a stosowana u osób cierpiących na padaczkę może pomóc poprawić jakość snu bez powodowania znacznych skutków ubocznych (JAIN i współaut. 2015). Istotne znaczenie w regulacji snu ma pobudzający neuropeptyd – oreksyna. Występuje ona w wysokim stężeniu w podwzgórzu, a zawierające ją neurony mają projekcję do struktur mózgu zaangażowanych w regulację snu, bezsenności i procesów poznawczych. Dysfunkcję przekazywania oreksynergicznego wykazano w zaburzeniach snu w mysim modelu padaczki płata skroniowego, w którym antagonisty receptorów oreksynowych – almerekasant znacznie wydłużał czas trwania snu NREM, a ponadto, zmniejszał częstość występowania ciężkich napadów drgawkowych u tych zwierząt (ROUNDTREE i współaut. 2016). Co więcej, oreksyna wydaje się mieć znaczenie w patomechanizmach nagłej, nieoczekiwanej śmierci w padaczce, czyli w tzw. zespole SUDEP (ang. sudden unexpected death in epilepsy). W zwierzęcym modelu SUDEP (myszy z objawami drgawek, bezdechu i bradykardii) zaobserwowano korzystne działanie antagonisty receptorów oreksynowych (LYER i współaut. 2020). Poszukując charakterystycznych markerów, pomocnych w diagnostyce różnicowej parasomnii (zaburzenia w trakcie snu lub przy wybudzaniu – somnambulizm, lęki nocne, koszmary sennie) i/lub padaczki wykazano, że stężenie oreksyny A w surowicy krwi pacjentów pediatrycznych wykazuje znamienne różnice w zależności od występowania drgawek w badanych zaburzeniach (KACIŃSKI i współaut.

2012). Ścisły związek pomiędzy jakością snu a padaczką skłania do wypracowania jak najlepszego modelu terapii, w której skuteczność leczenia jednego zaburzenia, będzie miało korzystny wpływ na kontrolę drugiego.

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich dekad zaznaczył się znaczny postęp w zrozumieniu klinicznych, neurochemicznych i elektrofizjologicznych aspektów wzajemnej, dwukierunkowej zależności pomiędzy snem a napadami padaczkowymi. Uzyskano dowody, że właściwie dobrane leczenie przeciwpadaczkowe może poprawiać jakość snu. Z kolei, poprawa jakości snu redukuje liczbę i intensywność niektórych rodzajów napadów padaczkowych. Badania neurofizjologiczne, biochemiczne, immunohistochemiczne i neuroobrazowanie ujawniły niezwykle złożone powiązania neuronalne obszarów mózgowia zaangażowanych w generowanie napadów padaczkowych oraz regulacji snu i czuwania. Zarówno w powstawaniu patologicznych napadów padaczkowych, jak i fizjologicznego snu, uczestniczą podobne neuroprzekazniki i neuromodulatory. Receptory GABA_A są nadal głównymi celami w leczeniu zaburzeń związanych ze snem i padaczką. Aktywacja lub nasilenie funkcji tych receptorów poprzez zwiększenie prądów hamujących, zmniejsza pobudliwość neuronów. Oprócz układu GABAergicznego w kontrolowaniu napadów padaczkowych oraz snu i czuwania, uczestniczą inne, liczne neuroprzekazniki i neuromodulatory. Szczegółowe poznanie mechanizmów molekularnych i receptorowych tych aktywnych biologicznie substancji powinno umożliwić uzyskanie leków skutecznie zapobiegających napadom padaczkowym, a zarazem normalizujących fazy snu i czuwania.

Streszczenie

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym, któremu często towarzyszą zaburzenia snu. Wzajemne zależności między padaczką a snem są złożone i tylko częściowo wyjaśnione. Niedobór snu zwiększa podatność organizmu na wystąpienie drgawek, a z drugiej strony, drgawki często pojawiające się w nocy, zakłócają fizjologiczny sen, pogarszając ogólny stan zdrowia i jakość życia chorych. Współwystępowanie padaczki i zaburzeń snu ma szczególnie poważne konsekwencje u dzieci, ponieważ negatywnie wpływa na procesy neurorozwojowe, prowadząc do deficytów behawioralnych, poznawczych i psychosocjalnych. Postępy neurofizjologii i nauk molekularnych ujawniły podstawowe mechanizmy padaczki i snu, akcentując w obu zjawiskach rolę pobudzających i hamujących neuroprzekazników, tj. kwasu glutaminowego i kwasu γ -aminomasłowego (GABA) oraz neuromodulatorów, np. adenozyiny, melatoniny i oreksyn. Rezultaty tych badań stwarzają nadzieję na opracowanie nowej strategii farmakoterapii padaczki z korzystnym wpływem na jakość snu.

LITERATURA

- CHAN S., BALDEWEG T., CROSS J. H., 2011. A role for sleep disruption in cognitive impairment in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 20, 435-440.
- EID T., THOMAS M. J., SPENCER D. D. i współaut., 2004. Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet* 363, 28-37.
- EID T., HAMMER J., RUNDÉN-PRAN E. i współaut., 2007. Increased expression of phosphate-activated glutaminase in hippocampal neurons in human mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol.* 113, 137-152.
- HOBSON J. A., 2005. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature* 437, 1254-1256.
- IYER S. H., AGGARWAL A., WARREN T. J., HALLGREN J., ABEL P. W., SIMEONE T. A., SIMEONE K. A., 2020. Progressive cardiorespiratory dysfunction in *Kv1.1* knockout mice may provide temporal biomarkers of pending sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): The contribution of orexin. *Epilepsia* 61, 572-588.
- JAIN S. V., HORN P. S., SIMAKAJORNBOON N., BEEBE D. W., HOLLAND K., BYARS A. W., GLAUSER T. A., 2015. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med.* 16, 637-644.
- KACIŃSKI M., BUDZISZEWSKA B., LASOŃ W., ZAJĄC A., SKOWRONEK-BALA B., LEŚKIEWICZ M., KUBIK A., BASTA-KAIM A., 2012. Level of *S100B* protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. *Pharmacol. Rep.* 64, 1427-1433.
- MANNI R., GALIMBERTI C. A., SARTORI I. i współaut., 1997. Nocturnal partial seizures and arousals/awakenings from sleep: an ambulatory EEG study. *Funct. Neurol.* 12, 107-111.
- MELDRUM B. S., ROGAWSKI M. A., 2007. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 4, 18-61.
- MICELI F., VARGAS E., BEZANILLA F., TAGLIALATELA M., 2012. Gating currents from *Kv7* channels carrying neuronal hyperexcitability mutations in the voltage-sensing domain. *Biophys. J.* 102, 1372-1382.
- NUNES M. L., 2010. Sleep and epilepsy in children: clinical aspects and polysomnography. *Epilepsy Res.* 89, 121-125.
- LI Q., LI Q. Q., JIA J. N., LIU Z. Q., ZHOU H. H., MAO X. Y., 2019. Targeting gap junction in epilepsy: Perspectives and challenges. *Biomed. Pharmacother.* 109, 57-65.
- LONGORDO F., KOPP C., LÜTHI A., 2009. Consequences of sleep deprivation on neurotransmitter receptor expression and function. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1810-1819.
- REDDY D. S., CHUANG S. H., HUNN D., CREPEA A. Z., MAGANT R., 2018. Neuroendocrine aspects of improving sleep in epilepsy. *Epilepsy Res.* 147, 32-41.
- ROGAWSKI M. A., LÖSCHER W., 2004. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat. Med.* 10, 685-692.
- ROUNDTREE H. M., SIMEONE T. A., JOHNSON C., MATTHEWS S. A., SAMSON K. K., SIMEONE K. A., 2016. Orexin receptor antagonism improves

- sleep and reduces seizures in Kcna1-null mice.* Sleep 39, 357-368.
- STANISZEWSKA A., MAKA A., RELIGIONI U., OLEJNICZAK D., 2017. *Sleep disturbances among patients with epilepsy.* Neuropsychiatr. Dis. Treat. 13, 1797-1803.
- SZELENBERGER W., 2007. *Neurobiologia snu.* Pneumonologia i Alergologia Polska 75 (Suppl. 1), 3-8.
- VAN DER HEL W. S., NOTENBOOM R. G., BOS I. W., VAN RIJEN P. C., VAN VEELEN C. W., DE GRAAN P. N., 2005. *Reduced glutamine synthetase in hippocampal areas with neuron loss in temporal lobe epilepsy.* Neurology 64, 326-333.
- WANG Y. Q., ZHANG M. Q., LI R., QU W. M., HUANG Z. L., 2018. *The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy.* Curr. Neuropharmacol. 16, 5-16.

KOSMOS Vol. 69, 3, 501-507, 2020

WŁADYSŁAW LASOŃ, MONIKA LEŚKIEWICZ, MAGDALENA REGULSKA

Department of Experimental Neuroendocrinology, Maj Institute of Pharmacology PAS, 12 Smętna St., 31-343 Krakow,
E-mail: lason@jf-pan.krakow.pl

MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS OF SLEEP DISORDERS IN EPILEPSY

Summary

Epilepsy is a chronic neurological disorder that is often associated with sleep disturbance. The relationship between epilepsy and sleep is complex and only partially explained. Sleep deprivation increases the body's susceptibility to seizures, and on the other hand, seizures that often occur at night disrupt physiological sleep, worsening the overall health and quality of life of patients. The coexistence of epilepsy and sleep disorders has particularly serious consequences in children as it negatively affects neurodevelopmental processes, leading to behavioral, cognitive and psychosocial deficits. Advances in neurophysiology and molecular sciences have revealed the basic mechanisms of epilepsy and sleep, emphasizing the role of excitatory and inhibitory neurotransmitters, i.e. glutamic acid and γ -aminobutyric acid (GABA), and neuromodulators, e.g. adenosine, melatonin and orexins, in both phenomena. The results of these studies offer hope for the development of a new epilepsy pharmacotherapy strategy with beneficial effects on sleep quality.

Key words: antiepileptics, brain, epilepsy, neuromodulators, neurotransmitters, sleep