

Эпилепсия и сон

А.Г. Брутян, А.И. Белякова-Бодина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Настоящий обзор посвящен взаимосвязи между клинико-электрофизиологическими проявлениями различных форм эпилепсии и уровнем бодрствования, глубиной сна. При некоторых эпилептических синдромах приступы возникают преимущественно или исключительно во сне. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что эпилепсия может модифицировать нормальные паттерны сна. С другой стороны, сон влияет на интериктальную эпилептиформную активность, усиливая ее, а также изменяя морфологию и распространение разрядов в зависимости от глубины сна. Если для фокальной эпилепсии характерно нарастание интериктальной активности во сне, то при генерализованных формах паттерны распределения во время сна и бодрствования более разнообразны, что отражает, вероятно, различия в патофизиологических механизмах этих эпилептических феноменов. Дальнейшие исследования могут пролить свет на механизмы формирования эпилептических нейрональных сетей, а также характер их взаимосвязи с функционированием систем, регулирующих цикл сон–бодрствование.

Ключевые слова: эпилепсия, сон, электроэнцефалография, эпилептические приступы, стадии сна, циклические альтернирующие паттерны.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: abroutian@mail.ru. Брутян А.Г.

Для цитирования: Брутян А.Г., Белякова-Бодина А.И. Эпилепсия и сон. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 105–110.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.14

Epilepsy and sleep

A.G. Broutian, A.I. Belyakova-Bodina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

This review focuses on the interrelation between clinical and electrophysiological manifestations of various epilepsy forms and level of wakefulness or sleep. In case of some epileptic syndromes seizures occur predominantly or solely in sleep. Epilepsy can modify normal sleep patterns; on the other hand, sleep influences interictal epileptiform discharges, increasing their number and changing their morphology and spreading depending on sleep stage. Although interictal discharges in focal epilepsy are more common in sleep than in wakefulness, discharge distribution in generalized epilepsy is more variable. For some epileptic syndromes there is a strong correlation between time of onset, frequency, severity of attacks and stage of sleep cycle or wakefulness. Further research in this area can shed light not only on mechanisms of epileptic networks functioning, but also on the sleep-wake cycle regulatory systems.

Keywords: epilepsy, sleep, electroencephalography, epileptic seizures, sleep stages, cyclic alternating patterns.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: abroutian@mail.ru. A.G. Broutian

For citation: Broutian A.G., Belyakova-Bodina A.I. [Epilepsy and sleep]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 105–110 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.14

Общеизвестно, что, в зависимости от формы эпилептического синдрома, вероятность развития приступов тесным образом связана с уровнем бодрствования. К синдромам, приступы при которых имеют наиболее тесную связь с уровнем бодрствования и сном, относят синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто, «роландическую» эпилепсию, синдром Панайотопулоса, электрический статус медленного сна, юношескую миоклоническую эпилепсию, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими приступами при пробуждении, ночную лобную эпилепсию, другие фокальные эпилепсии с предрасположенностью к ночным приступам [1]. Например, при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), которая входит в группу идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ), миоклонии и генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) происходят обычно утром, вскоре после пробуждения и провоцируются депривацией сна [2]. Симптоматические генерализованные эпилепсии, которые, как правило,

встречаются в детском возрасте (например, синдром Леннокса–Гасто), имеют более равномерное распределение в зависимости от уровня бодрствования, однако при этих синдромах отмечается и значительно большее разнообразие видов эпилептических приступов. При идиопатических фокальных эпилепсиях (ИФЭ), в частности, при доброкачественной эпилепсии с центро-темпоральными спайками («роландическая эпилепсия»), приступы обычно возникают ночью. Для симптоматических фокальных эпилепсий также характерно преобладание ночных приступов. Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия) характеризуется исключительно ночными приступами.

Конечно, при анализе привязки приступов к уровню бодрствования следует учитывать и семиологию приступов. Например, при височных эпилепсиях часть приступов протекает в виде «замираний». Естественным образом, «замирания» могут наблюдаться исключительно в бодрствовании, однако интериктальная эпилептиформ-

ная активность у таких больных чаще отмечается во сне. Подобным же образом, клинические приступы при абсансных формах просто в силу определения наблюдаются только в бодрствовании, хотя у многих пациентов их электрографические корреляты регистрируются и во сне. Следует также учитывать кардинальное отличие генерализованных форм эпилепсии от фокальных. Как правило, электрографические проявления при генерализованных эпилепсиях, сопровождающихся нарушением сознания или протекающих внешне «бессимптомно», по сути, одинаковы (например, разряды 3 Гц спайк–волн при абсансной эпилепсии), отличаясь продолжительностью или фрагментарностью. При фокальных же эпилепсиях электрофизиологические корреляты интериктальной активности и иктальной (приступы) существенно различаются [3]. Таким образом, распределение частоты клинических приступов и эпилептиформной активности в зависимости уровня бодрствования и глубины сна может различаться.

До 1990-х гг. исследования по частоте приступов в зависимости от стадии сна были довольно немногочисленны. С внедрением компьютерных технологий резко возросли возможности проведения длительных исследований, что позволило получить более подробную и детальную информацию. Обычно используются классические критерии стадирования сна по критериям Rechtschaffen и Kales [4] с разделением фаз сна REM (rapid eye movements) и NREM (non-REM). В NREM-сне выделяли 4 стадии – от поверхностного до самого глубокого (дельта-сна). В 2007 критерии были пересмотрены, в частности, предложено объединить стадии 3 и 4 медленноволнового сна в одну (N3) [5]. Уточнили определение активаций – кратковременных эпизодов снижения глубины сна без полного пробуждения (в англоязычной литературе используется термин “arousal”). По мере получения новых результатов стало ясно, что изучение реакций активации играет значительную роль в нашем понимании того, каким образом во сне активизируется эпилептическая система. Им стало уделяться повышенное внимание, особенно после открытия феномена циклических альтернирующих паттернов.

В работе Terzano и соавторов у 6 пациентов, проходивших обследование с диагностической целью, из 45 зарегистрированных ночных приступов большинство (95%) развились в NREM-сне [6]. В пересчете на индекс (количество приступов относительно общей продолжительности данной стадии сна за время исследования), наибольший показатель отмечен в 1-й и 3-й стадиях. В другой работе [7] были представлены данные, полученные у 30 пациентов с фокальной эпилепсией (лобной и височной локализаций), которые мониторировались на протяжении 5 дней. У пациентов с лобной эпилепсией большинство приступов (61%) были ночными, тогда как при височной чаще отмечались приступы в состоянии бодрствования (из сна – только у 11%). При этом интересно, что структура сна в первой группе нарушалась незначительно, тогда как у «височных» пациентов эффективность сна была в существенной степени снижена. По данным ретроспективного исследования 1166 приступов у 188 пациентов [8], лобные приступы возникали во сне чаще (37%), чем височные (26%). Если вторично-генерализованные приступы при лобной локализации встречались примерно одинаково в бодрствовании и во сне, височные приступы имели большую тенденцию к вторичной генерализации в ночное время. Фокальные приступы с нарушением сознания чаще наблюдались в 1-й и 2-й стадиях сна, крайне редко из REM-сна. Авторы обра-

тили внимание на большую продолжительность приступов, если они возникали во время стадии N3, чем у приступов в бодрствовании или во 2-й стадии сна. Схожие данные были получены в ретроспективном исследовании у 133 пациентов с фокальными приступами лобной и височной локализации, с тенденцией к развитию приступов в 1-й или 2-й стадиях [9]. Кроме того, было показано, что у пациентов с затылочной и теменной локализацией приступы во сне встречаются значительно реже, чем в первых двух группах. В исследовании с использованием видеополисомнографии у 55 пациентов с фокальной эпилепсией было зарегистрировано 117 приступов, чаще всего в 1-й и 2-й стадиях NREM-сна, несколько реже – в 3-й стадии, и гораздо реже (почти в пять раз) – в фазу REM-сна [10].

Ramgopal et al. [11] представили результаты анализа 223 приступов у 71 пациента с ГТКП, преимущественно детского возраста (в диапазоне от 0 до 21 года). Была проанализирована связь возникновения приступов в зависимости от времени суток (циркадный паттерн) и уровня бодрствования. ГТКП в целом чаще развивались из сна. Пиковые интервалы развития ГТКП составили 0–3 часа ночи и 6–9 часов утра. При этом приступы у пациентов с генерализованным началом приступа чаще развивались в интервале с 9 до 12 часов. Состояние пациента (сон, бодрствование) оказалось несколько более точным предиктором ГТКП, чем астрономическое время. Также отмечено, что у пациентов с экстратемпоральной эпилепсией приступы с эволюцией в ГТКП чаще всего возникали во сне.

Исследовалась вероятность развития фокальных приступов по времени суток в зависимости от локализации и семиологии приступов [12]. В группе из 131 пациента, проходивших предхирургическое обследование с регистрацией ЭЭГ интракраниальными электродами, затылочные приступы чаще возникали во временном интервале от 16:00 до 19:00, теменные и лобные – в период от 4:00 до 7:00. Приступы, исходящие из мезиальных височных структур, имели бимодальное распределение, с основным пиком в 16:00–19:00 и вторым пиковым интервалом в утреннее время с 7:00 до 10:00. Время возникновения неокортикальных височных приступов и мезиальных (палеокортикальных) височных приступов значимо не различалось.

Бурное развитие Интернет-технологий с обратной связью от пациентов в виде «облачного» дневника приступов позволяет обработать больший массив данных, чем в классических исследованиях. При этом надо делать поправку на более низкое качество исходных не контролируемых специалистами данных. В одном из исследований были обработаны данные по 9698 пациентам, с разбивкой на изолированные приступы, кластеры приступов и эпилептические статусы [13]. Если серийные приступы и эпилептический статус развивались чаще днем, то одиночные эпилептические приступы имели большую тенденцию к возникновению в ночное время.

При анализе связи приступов со стадиями сна следует проявлять определенную осторожность в интерпретации данных. Так, например, во многих случаях клиническим приступам предшествуют электрографические признаки активации, иногда с пробуждением. В этом случае приступ по скальповой ЭЭГ будет отнесен к приступу, возникшему в 1-й стадии или бодрствовании. Однако исследования с интракраниальной регистрацией показали, что во многих случаях электрографический паттерн регистрируется под

интракраниальными электродами еще во сне, и лишь потом возникает реакция активации, иногда с пробуждением, с последующим распространением икhtальной активности, после чего развивается клинический приступ [14]. В таком случае утверждение, что активация провоцирует приступ будет неверным, поскольку видимые на скальповой ЭЭГ признаки электрографической активации являются следствием начинающегося приступа.

Исходя из связи приступов и эпилептиформной активности с уровнем бодрствования и глубиной сна, ряд исследователей выдвинули предположение, что эпилептиформная активность может являться результатом трансформации нормальных ЭЭГ-паттернов, которые регистрируются во сне у здорового человека. В частности, результаты экспериментальных исследований с инъекцией проконвульсантов в кору и таламус позволили выдвинуть гипотезу о таламокортикальном генезе 3 Гц комплексов спайк-волна. Исходным нормальным физиологическим феноменом сна, согласно этой гипотезе, являются сонные веретена. У пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией происходит изменение режима работы нейронов, увеличивается период гиперполяризации между вспышками нейрональной активности; в результате этого таламокортикальная система, в норме генерирующая во сне веретенообразную активность частотой 11–16 Гц, трансформирует ее в разряды, которые на скальповой ЭЭГ регистрируются в виде типичных 3 Гц комплексов спайк-волна [15].

Исследования пациентов с генерализованными формами эпилепсии указывают на достоверное возрастание частоты разрядов во сне [16–18], причем индекс в первом цикле сна выше, чем во втором [19]. Данные по распределению разрядов по стадиям сна несколько разнятся. Например, в одной из первых работ [16] наибольшее количество разрядов отмечено в стадии N3, затем в бодрствовании (W), далее – стадия N2 и наименьшее – в стадии N1. Похожее распределение с наибольшим индексом в стадии N3, со снижением в N2 и наименьшим индексом в N1 показано и в других исследованиях [20, 21]. Однако в ряде публикаций описано несколько иное распределение: максимум в N1, затем в N2, минимум в REM и отсутствие в N3 [22]; в другой работе – максимум в N1, меньше в N2, затем в бодрствовании, а меньше всего разрядов зарегистрировано в стадии медленноволнового сна N3 [23]. Следует подчеркнуть, что в работах, в которых наибольшее количество разрядов зарегистрировано в стадию дельта-сна (N3) длительность спайк-волновых разрядов значимо меньше, чем в бодрствовании, и они зачастую носят фрагментированный характер [18].

Несмотря на то, что все исследования указывают на очевидное возрастание индекса эпилептиформной активности во сне, обращает на себя внимание различие в показателях по стадиям сна у различных авторов. Оно наиболее заметно в оценке индекса в стадию медленноволнового сна: от полного отсутствия разрядов [22] до максимальной представленности разрядов именно в стадию N3. Причиной таких разночтений может послужить как различный дизайн исследований (продолжительность сна, фактор депривации), так и критерии стадирования. Например, по данным спектрального анализа показано, что вероятность разрядов в NREM-сне возрастает с увеличением амплитуды медленных колебаний, и, соответственно, с увеличением глубины NREM-сна [24–26]. Соответственно, при относительно малой продолжительности медленного сна данные будут

занижены. Еще один немаловажный аспект: полученные данные носят усредненный характер по группам пациентов, нередко довольно разнообразных по синдрому. Однако даже в случае пациентов с ИГЭ можно видеть прямо противоположные паттерны распределения: от регистрации разрядов исключительно во сне до регистрации исключительно в бодрствовании. У последних, если разряды и регистрируются в ночное время, то они возникают, как правило, в периоды кратковременных пробуждений. Необходимы более детальные исследования, которые могут пролить свет на эту неоднородность, обусловленную, возможно, различными патофизиологическими механизмами.

Данные исследований по фокальным разрядам также указывают на их большую представленность во сне [27]. В большинстве работ максимальный индекс регистрировался в 3-й стадии [21, 24, 25, 28–31] со снижением во 2-й и 1-й стадиях. Лишь в одной работе [32] индекс фокальных разрядов был примерно одинаков в бодрствовании и во сне, с примерно равным распределением по стадиям. Так же, как и при генерализованных формах, наименьший индекс разрядов отмечается в REM-фазу сна, что указывает на значимость синхронизирующих влияний, при которых возрастает вероятность разрядов. С другой стороны, фокальные разряды, зарегистрированные в REM-фазу, могут обладать высокой диагностической ценностью, поскольку в меньшей степени распространяются на прилегающие к эпилептогенной зоне отделы и могут помочь, таким образом, в локализации источника эпилептиформной активности [33].

Отдельного внимания заслуживают синдромы, кардинальной характеристикой которых является практически непрерывная эпилептическая активность на ЭЭГ в фазу медленного сна, впервые описанные группой итальянских исследователей во главе с Tassinari в 1971 году [34]. Эпилептиформная активность занимает значительную долю времени во сне, иногда полностью замещая нормальную ритмику медленного сна. Первоначально синдром получил название «electrical status epilepticus during sleep» (ESES). Впоследствии стали использовать название «continuous spikes and waves during slow sleep» (CSWS) – эпилепсия с непрерывными спайк-волнами медленного сна, также называемая синдромом Пенелопы. У детей с этим синдромом отмечаются когнитивное снижение и поведенческие нарушения. Особым вариантом является синдром Ландау–Клеффнера – так называемая «приобретенная афазия», когда ребенок, прежде нормально развивавшийся, начинает терять речевые навыки. Считается, что причиной когнитивных расстройств является непрерывная эпилептиформная активность во сне, поскольку медленный сон играет существенную роль в консолидации памяти [35].

Таким образом, прослеживается закономерность в виде возрастания индекса интерикhtальной эпилептиформной активности в стадии N3. В NREM-сне эпилептиформная активность нередко представлена эпилептиформными К-комплексами. Они впервые были описаны Niedermeyer при генерализованных эпилепсиях, однако могут встречаться и при фокальных формах, обычно на стороне эпилептогенного субстрата. Реже встречаются эпилептиформные сонные веретена. Вероятность регистрации разрядов увеличивается на фоне замедления биоэлектрической активности головного мозга независимо от стадии сна. Нарастание медленноволновой активности обычно происходит постепенно, начинается еще в стадии N2, про-

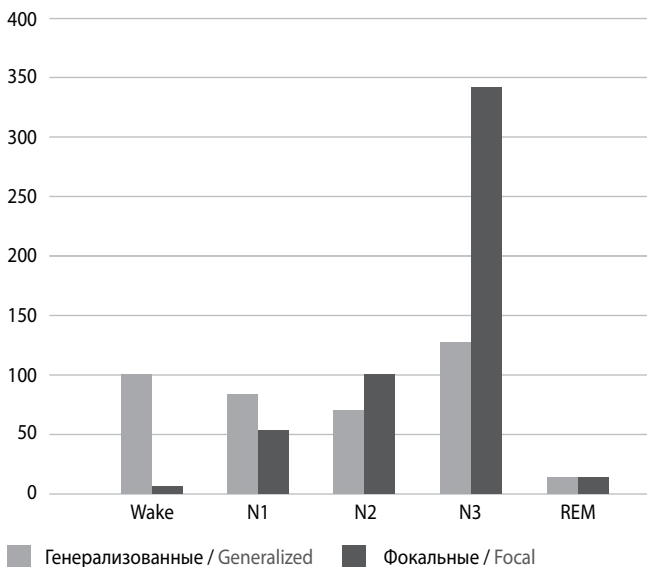


Рис. 1. Распределение индекса интериктальной эпилептиформной активности по стадиям сна у пациентов с генерализованной и фокальной формами эпилепсии

Fig. 1. Interictal epileptiform discharge distribution by sleep stage in patients with generalized and focal epilepsy

должаясь и достигая максимума в N3. В исследованиях с применением спектрального анализа показано, каким образом индекс разрядов возрастает с увеличением медленных колебаний, отражающих синхронизацию нейронов коры [25, 26].

На рис. 1 приведены данные, полученные в нашем пилотном исследовании у 63 взрослых пациентов (21 с генерализованной и 42 с фокальной эпилепсией). Для каждого пациента была построена гипнограмма, отмечены все эпилептиформные разряды и их длительность (рис. 2). Дальнейшая обработка позволила вычислить индекс разрядов в час; если же разряды были длительными, вычислялась также доля эпилептиформной активности (%) в каждой стадии. Полученные данные демонстрируют значительную разницу распределения генерализованных и фокальных разрядов по стадиям сна и бодрствования. В первом случае отмечается относительное равномерное распределение по стадиям сна (за исключением REM-сна). Индекс фокальных разрядов возрастает по мере увеличения глубины сна. При анализе данных, полученных у пациентов с генерализованной эпилепсией, следует учитывать, что у значительной части пациентов индекс разрядов увеличивается сразу после пробуждения. В популяции взрослых пациентов с генерализованной эпилепсией значительную часть составляют такие формы, как ЮМЭ, для которых типично по-

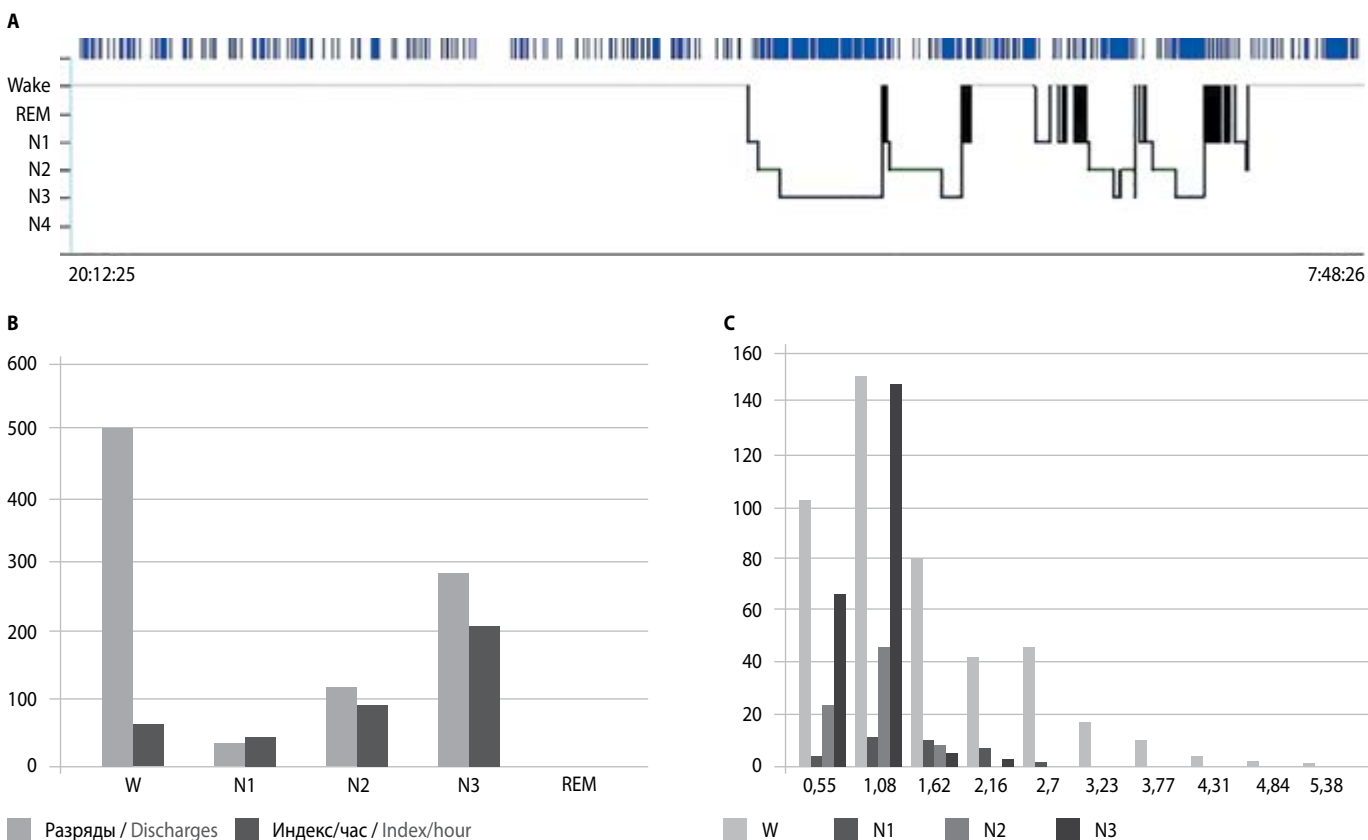


Рис. 2. Пациент с идиопатической генерализованной эпилепсией.

A — hypnogram with epileptiform discharges. Discharges are seen both in wakefulness and sleep with a clear increase of discharge index in sleep. **B** — discharge index per hour by sleep stage and in wakefulness. **C** — discharge duration in seconds. The highest discharge index is observed in slow-wave sleep, though discharges appear fragmented and shorter than in wakefulness

Fig. 1. Patient with idiopathic generalized epilepsy.

A — hypnogram with epileptiform discharges. Discharges are seen both in wakefulness and sleep with a clear increase of discharge index in sleep. **B** — discharge index per hour by sleep stage and in wakefulness. **C** — discharge duration in seconds. The highest discharge index is observed in slow-wave sleep, though discharges appear fragmented and shorter than in wakefulness

явление или усиление эпилептиформной активности сразу после пробуждения. Во сне индекс разрядов увеличивается, но сами они становятся более короткими, за счет чего суммарная длительность комплексов спайк–волна значительно выше в бодрствовании, чем во сне.

Приведенные на рис. 1 данные являются усредненными. За относительно равномерным распределением индекса генерализованных разрядов по стадиям стоят различные, иногда противоположные паттерны распределения. Если у одних пациентов индекс разрядов достоверно увеличивался во сне, то у других разряды возникали исключительно в бодрствовании, в том числе в периоды кратковременного ночного пробуждения, что свидетельствует о различных патофизиологических механизмах генерализованных разрядов у пациентов с ИГЭ. Исследование ЭЭГ в динамике в ходе лечения показывает корреляцию между индексом генерализованных разрядов и эффективностью терапии, тогда как индекс фокальных разрядов коррелирует с эффективностью терапии в гораздо меньшей степени.

Начиная с 1980-х гг. исследователи стали обращать внимание на определенную цикличность (с периодом до 1 мин) паттернов ЭЭГ, которая может наблюдаться во всех стадиях NREM-сна. На значительных участках ЭЭГ паттерны церебральной активации (фаза А) с определенной квазипериодичностью чередуются с паттерном деактивации (фаза В). Повторяющаяся последовательность активации–деактивации получила название циклических альтернирующих паттернов (ЦАП) сна и, в отличие классического подразделения сна на стадии, она характеризует микроструктуру сна. ЦАП могут встречаться во всех стадиях NREM-сна, перекрывая их, при этом доля ЦАП-сна составляет примерно 1/5 от общего времени сна [36]. Было высказано предположение о наличии медленных и сверхмедленных осцилляторов, которые определяют цикличность подобного рода. В исследовании пациентов с ночными фокальными моторными приступами было показано, что большинство приступов возникало в периоды ЦАП-сна, а именно в фазу активации А [6]. Некоторыми авторами ЦАП расценивается как маркер нестабильности сна [37]. В ряде работ исследовалась связь ЦАП и эпилептиформной активности. Еще в самом первом исследовании [38] у 10 пациентов с генерализованными спайк–волновыми разрядами была показана высокая вероятность возникновения разрядов в периоды ЦАП-сна, в основном в фазу активации. При ЮМЭ генерализованные эпилептиформные разряды чаще встречаются в фазу активации. Более того, в некоторых случаях разряды сами по себе способствуют появлению фазы активации, увеличивая долю ЦАП-сна и усиливая таким образом нестабильность сна. Нестабильность сна, в свою очередь, может повышать риск развития эпилептических приступов [39], как генерализованных, так и фокальных.

В 2012 году была предложена концепция «системных эпилепсий» [40]. В ее основе лежит гипотеза, что некоторые формы эпилепсии связаны с патологией специфических систем головного мозга. Это могут быть системы, кото-

рые определяют уровень сознания, контролируют и регулируют сон и бодрствование. В результате повреждения, чаще всего генетически обусловленного, система становится подверженной переходу в эпилептический режим, что проявляется клинически приступами с электрофизиологическими коррелятами в ЭЭГ. В качестве такого рода системных эпилепсий авторы предложили рассматривать абсансную эпилепсию, юношескую миоклоническую эпилепсию, доброкачественную эпилепсию с центро-темпоральными спайками, миоклонию век с абсансами (синдром Дживонса). Интересно, что эти формы являются возраст-зависимыми, при некоторых из них приступы полностью прекращаются по достижении определенного возраста. Если эпилептогенная нейронная сеть включает в себя определенные системы головного мозга, то вместо нормального ответа на внешние стимулы система переходит в эпилептический режим (рефлекторные эпилепсии). Системы, которые контролируют и регулируют сон, наиболее подвержены переходу в эпилептический режим при переходе с одного уровня сна или бодрствования на другой. При абсансной эпилепсии потенциально эпилептогенной является таламокортикальная система. Клинически приступы проявляются исключительно в бодрствовании, однако было показано, что незначительное снижение уровня бодрствования увеличивает вероятность возникновения паттерна типичного абсанса, и наоборот, внезапное внешнее активирующее воздействие может его прекратить.

Исследования ЭЭГ во сне на первый взгляд указывали на связь эпилептических разрядов и активаций. Однако более тщательный анализ, в том числе циклических альтернирующих паттернов, показал, что разряды провоцируются не самой активацией во сне, а возникают в так называемую реактивную «постактивационную» фазу медленноволновой ЭЭГ. Разряды практически не встречаются в REM-сне. В отличие от абсансной эпилепсии, ночная лобная эпилепсия клинически проявляется исключительно приступами, возникающими во сне. В подавляющем большинстве случаев приступ начинается с активации, затем обычно следует гипермоторная (гиперкинетическая) фаза. Клинически эпилептические приступы ночной лобной эпилепсии могут напоминать парасомнии – расстройства пробуждения, которые, однако являются неэпилептическими. Предлагается рассматривать наследственную ночную лобную эпилепсию как следствие дефекта холинергической восходящей активирующей системы, в результате чего возникает диссоциация между частично активированным мозгом и «спящей» дорсофронтальной корковой системой. Таким образом, абсансная эпилепсия и ночная лобная эпилепсия представляют, по мнению авторов, противоположные нарушения в системе, контролирующей сон и уровень бодрствования [41].

Концепция системных эпилепсий может оказаться чрезвычайно полезной в раскрытии патофизиологических механизмов эпилептических синдромов с различными клиническими и электрофизиологическими проявлениями в зависимости от уровня бодрствования и глубины сна.

Список литературы/References

1. Carreño M., Fernández S. Sleep-related epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(5): 23. DOI: 10.1007/s11940-016-0402-9. PMID: 27059342.
2. Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia* 1962; 3: 69-109. PMID: 14451274.

3. Binnie C.D., Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(10): 1671-1697. PMID: 10574283.
4. Rechtschaffen A., Kales A. (eds.) A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. US De-

partment of Health, Education, and Welfare Public Health Service – NIH/NIND, 1968.

5. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S.F. (eds.) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification, 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

6. Terzano M.G., Parrino L., Garofalo P.G. et al. Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep. *Epilepsy Res* 1991; 10(2-3): 166-173. PMID: 1817956.

7. Crespel A., Baldy-Moulinier M., Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998; 39(2): 150-157. PMID: 9577994.

8. Bazil C.W., Walczak T.S. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38(1): 56-62. PMID: 9024184.

9. Herman S.T., Walczak T.S., Bazil C.W. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001; 56(11): 1453-1459. DOI: 10.1212/WNL.56.11.1453. PMID: 11402100.

10. Minecan D., Natarajan A., Marzec M., Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002; 25(8): 899-904. doi:10.1093/sleep/25.8.56 PMID: 12489898

11. Ramgopal S., Vëndrame M., Shah A. et al. Circadian patterns of generalized tonic-clonic evolutions in pediatric epilepsy patients. *Seizure* 2012; 21(7): 535-539. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.05.011. PMID: 22717517.

12. Durazzo T.S., Spencer S.S., Duckrow R.B. et al. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology* 2008; 70(15): 1265-1271. DOI: 10.1212/01.wnl.0000308938.84918.3f. PMID: 18391158.

13. Goldenholz D.M., Rakesh K., Kapur K., et al. Different as night and day: Patterns of isolated seizures, clusters, and status epilepticus. *Epilepsia* 2018; 59(5): e73-e77. DOI: 10.1111/epi.14076. PMID: 29683201.

14. Malow A., Bowes R.J., Ross D. Relationship of temporal lobe seizures to sleep and arousal: a combined scalp-intracranial electrode study. *Sleep* 2000; 23(2): 231-234. PMID: 10737340.

15. Kostopoulos G.K. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 (Suppl.): S27-38. PMID: 10996552.

16. Ross J.J., Johnson L.C., Walter R.D. Spike and wave discharges during stages of sleep. *Arch Neurol* 1966; 14(4): 399-407. PMID: 4955772.

17. Kellaway P., Frost J.D., Crawley J.W. Time modulation of spike-and-wave activity in generalized epilepsy. *Ann Neurol* 1980; 8(5): 491-500. DOI: 10.1002/ana.410080506. PMID: 7192070.

18. Seneviratne U., Boston R.C., Cook M.J., D'Souza W.J. Characteristics of epileptiform discharge duration and interdischarge interval in genetic generalized epilepsies. *Front Neurol* 2018; 9. DOI: 10.3389/fneur.2018.00036. PMID: 29520250.

19. Parrino L., Smerieri A., Spaggiari M.C., Terzano M.G. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: How a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 (Suppl. 2): 39-46. DOI: 10.1016/S1388-2457(00)00400-4. PMID: 10996553.

20. Sato S., Dreifuss F.E., Penry J.K. The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology* 1973; 23(12): 1335-1345. PMID: 4357115.

21. Autret A., Lucas B., Laffont F. et al. Two distinct classifications of adult epilepsies: by time of seizures and by sensitivity of the interictal paroxysmal activities to sleep and waking. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66(3): 211-218. PMID: 2434304.

22. Horita H., Uchida E., Maekawa K. Circadian rhythm of regular spike-wave discharges in childhood absence epilepsy. *Brain Dev* 1991; 13(3): 200-202. PMID: 1928615.

23. Halász P., Terzano M.G., Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. *Neurophysiol Clin* 2002; 32(1): 38-53. DOI: 10.1016/S0987-7053(01)00290-8. PMID: 11915485.

24. Malow B.A., Kushwaha R., Lin X. et al. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102(1): 20-26. PMID: 9060851.

25. Ferrillo F., Beelke M., De Carli F. et al. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(5): 916-923. PMID: 10802464.

26. Frauscher B., Von Ellenrieder N., Ferrari-Marinho T. et al. Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves. *Brain* 2015; 138(6): 1629-1641. DOI: 10.1093/brain/awv073. PMID: 25792528.

27. Billard C., Autret A., Markabi S. et al. The influence of vigilance states on paroxysmal EEG activities and clinical seizures in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75(3): 127-135. PMID: 1689635.

28. Sammaritano M., Gigli G.L., Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41(2): 290-297. PMID: 1992379.

29. Malow B.A., Lin X., Kushwaha R., Aldrich M.S. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(12): 1309-1316. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01329.x. PMID: 9860066.

30. Clemens Z., Janszky J., Szucs A. et al. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2003; 44(2): 186-192. PMID: 12558572.

31. Clemens Z., Janszky J., Clemens B. et al. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). *Seizure* 2005; 14(1): 52-57. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.09.003. PMID: 15642501.

32. Rossi G.F., Colicchio G., Pola P. Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 58(2): 97-106. PMID: 6204846.

33. Malow B.A., Aldrich M.S. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med* 2000; 1(1): 57-60. PMID: 10733621.

34. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol* 1971; 24(3): 242-252. PMID: 5101616.

35. Peigneux P., Laureys S., Delbeuck X., Maquet P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport* 2001; 12(18): A111-124. PMID: 11742260.

36. Terzano M.G., Mancina D., Salati M.R. et al. The cyclic alternating pattern as a physiological component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985; 8(2): 137-145. PMID: 4012156.

37. Parrino L., Ferri R., Bruni O., Terzano M.G. Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability. *Sleep Med Rev* 2012; 16(1): 27-45. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.02.003. PMID: 21616693.

38. Terzano M.G., Parrino L., Anelli S., Halasz P. Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1989; 30(6): 772-781. PMID: 2591344.

39. Bonakis A., Koutroumanidis M. Epileptic discharges and phasic sleep phenomena in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2434-2445. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02110.x. PMID: 19453715.

40. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S. et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia* 2012; 53(5): 771-778. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x. PMID: 22533642.

41. Halász P. Are Absence Epilepsy and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy System Epilepsies of the Sleep/Wake System? *Behav Neurol* 2015; 2015: 1-15. DOI: 10.1155/2015/231676. PMID: 26175547.

Информация об авторах: Брутян Амаяк Грачевич – к.м.н., зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Белякова-Бодина Александра Игоревна – м.н.с. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Amayak G. Brutyan, PhD., Head of Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alexandra I. Belyakova-Bodina, junior researcher, Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia