

癫痫与睡眠

王超 朱雨岚

【摘要】 癫痫与睡眠之间关系错综复杂,两者相互影响。睡眠时相可影响癫痫发作,癫痫及抗癫痫治疗对睡眠会产生一定影响;癫痫患者常合并各种睡眠问题,改善患者睡眠有助于控制发作。正确认识癫痫与睡眠、睡眠障碍之间关系对临床上控制发作,提高生活质量有重要意义。现对此方面相关研究进行综述。

【关键词】 癫痫; 睡眠; 睡眠障碍; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.019

Epilepsy and sleep WANG Chao, ZHU Yu-lan. The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Key words】 Epilepsy; Sleep; Sleep disorders; Reviews

早在19世纪, Gower就揭示了睡眠与癫痫间存在相关性。睡眠结构中不同睡眠时相、睡眠觉醒及睡眠剥夺会影响癫痫发作;而癫痫发作、发作间期癫

痫样放电及某些抗癫痫药物会对睡眠结构及睡眠质量产生影响。癫痫患者常合并睡眠障碍,包括失眠、日间过度嗜睡、睡眠质量差及睡眠呼吸暂停等。本文结合癫痫与睡眠及睡眠障碍关系的相关研究,从睡眠与癫痫相互关系及癫痫患者常见的睡眠障碍方面进行综述。

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第二医院

通讯作者: 朱雨岚 Email: ylz_yulan@163.com

- [24] Chien WT, Thompson DR. Effects of a mindfulness-based psychoeducation programme for Chinese patients with schizophrenia: 2-year follow-up[J]. Br J Psychiatry, 2014, 205(1):52-59.
- [25] Ran MS, Chan CL, Ng SM, et al. The effectiveness of psychoeducational family intervention for patients with schizophrenia in a 14-year follow-up study in a Chinese rural area [J]. Psychol Med, 2015,45(10):2 197-2 204.
- [26] 陈斌, 马辛, 向应强, 等.《药物、症状和回归社会技能训练程式》精神康复技术对精神分裂症患者康复的作用[J]. 中国科技成果, 2009,10(24):61.
- [27] Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias[J]. Br J Psychiatry, 2014,204(1):20-29.
- [28] Li ZJ, Guo ZH, Wang N, et al. Cognitive-behavioural therapy for patients with schizophrenia: a multicentre randomized controlled trial in Beijing, China[J]. Psychol Med, 2015,45(9):1 893-1 905.
- [29] Lanfredi M, Deste G, Ferrari C, et al. Effects of cognitive remediation therapy on neurocognition and negative symptoms in schizophrenia: an Italian naturalistic study[J]. Cogn Neuropsychiatry, 2016:1-16.
- [30] Teglbjaerg HS. Art therapy may reduce psychopathology in schizophrenia by strengthening the patients' sense of self: a qualitative extended case report[J]. Psychopathology, 2011,44(5):314-318.
- [31] Eichert HC. [Ambulant vocational rehabilitation of persons with mental illness] [J]. Rehabilitation (Stuttg), 2012,51(3):181-188.
- [32] Raeburn T, Schmied V, Hungerford C, et al. Clubhouse model of psychiatric rehabilitation: how is recovery reflected in documentation?[J]. Int J Ment Health Nurs, 2014,23(5):389-397.
- [33] Cook JA, Burke-Miller JK, Roessel E. Long-Term Effects of Evidence-Based Supported Employment on Earnings and on SSI and SSDI Participation Among Individuals With Psychiatric Disabilities[J]. Am J Psychiatry, 2016,173(10):1 007-1 014.
- [34] 刘玉兰, 于斌, 徐明明, 等. OEC 管理模式对精神分裂症患者康复治疗效果的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015,15(5):505-507.
- [35] Luk AL. Investigating the long-term effects of a psychiatric rehabilitation programme for persons with serious mental illness in the community: a follow-up study[J]. J Clin Nurs, 2011,20(19/20):2 712-2 720.
- [36] Mueser KT, Cook JA. Supported employment, supported education, and career development[J]. Psychiatr Rehabil J, 2012,35(6):417-420.
- [37] 郑伟, 李强, 林晶霞, 等. 太极拳治疗精神分裂症: 系统综述[J]. 上海精神医学, 2016,28(4):185-194.
- [38] Aust J, Bradshaw T. Mindfulness interventions for psychosis: a systematic review of the literature[J]. J Psychiatr Ment Health Nurs, 2016.

(收稿日期: 2016-11-09)

1 睡眠对癫痫的影响

目前普遍认为非快速眼动期(Non-rapid Eyemovement, NREM)睡眠可活化癫痫发作,快速眼动期(Rapid Eyemovement, REM)睡眠脑电图去同步化及骨骼肌松弛则抑制了癫痫放电及发作间期癫痫样放电(Intertictal Epileptiform Discharges, IEDs)的传播。儿童局灶性癫痫患者中,IEDs通常出现于N1、N2期^[1]。随着睡眠状态加深,NREM期痫样放电频率增加及传播范围扩大,可出现癫痫发作,但多出现在N2期。NREM期IEDs增加的一个可能的解释是神经元在深睡眠期逐步同步化。睡眠纺锤波、K-复合波、N3期慢波活动可能促进了IEDs放电和癫痫放电的传播;内源性腺苷具有抗癫痫作用,其在睡眠期间浓度降低,这可能睡眠期间IEDs激活的机制之一^[2]。

REM睡眠可抑制癫痫放电,REM期IEDs放电频率及放电范围降低,这可能与胆碱能递质介导的神经元去同步化直接相关^[3]。一项回顾性研究发现相较于觉醒期,REM期睡眠中部分性发作平均减少7.83次,全面性发作减少3.25次,局灶性癫痫发作减少1.11次^[4]。有研究表明,约78%的额叶癫痫发作与睡眠有关,而只有20%的颞叶癫痫发作与睡眠有关,颞叶癫痫在睡眠期间发作更易继发为全面性发作。

目前认为睡眠剥夺可诱发癫痫发作,特别是觉醒期癫痫,其诱发癫痫发作机制尚不明确,但有证据表明睡眠剥夺可提高神经元兴奋性。对104例癫痫患者的前瞻性研究发现,睡眠剥夺是诱发癫痫发作的第2常见因素(71%),其中全面性癫痫患者对睡眠剥夺尤为敏感^[5],睡眠剥夺也是儿童难治性癫痫诱发癫痫发作的最常见因素之一。剥夺睡眠脑电图是脑电图诱发实验的一种,许多研究证实睡眠剥夺可诱发IEDs,有助于某些类型癫痫的诊断及术前评估,诊断明确或可疑癫痫患者中23%~93%在睡眠剥夺后诱发病样放电^[6]。

2 癫痫对睡眠的影响

癫痫发作可直接干扰正常的睡眠结构,这些影响可能会持续至发作后的整日。癫痫发作会造成睡眠中断,发作后嗜睡,睡眠效率降低、总睡眠时间及早慢波睡眠减少、REM睡眠减少,睡眠破碎、睡眠时相转变增加及睡眠觉醒与微觉醒增加,以上改变可出现在无癫痫发作的夜间睡眠中。Zanznera等^[6]通过多导睡眠检测(PSG)发现,相较于癫痫控制良好的10例对照组患者,20例难治性癫痫患者睡眠时间减少(340 min比450 min)、睡眠效率更低(81%比96%),入睡后觉醒增加(20%比4%)和觉醒次数增加(10次/h比5次/h)。

关于癫痫对睡眠质量、日间嗜睡及睡眠障碍影响的研究多以问卷调查为基础,这些研究往往没有直接可比性,常采用不同的方法和不同的患者群体,以及不同的抗癫痫治疗方案。然而,目前这些研究中已有两项明确的可重复性研究结果。首先,癫痫患者通常对睡眠相关的主诉增加,最常见的白天嗜睡过度,此外失眠和睡眠质量差也经常报道。第二,相较于全面性癫痫,局灶性癫痫患者更易出现以上的睡眠相关症状。

3 抗癫痫治疗对睡眠的影响

该类研究数量大,但存在样本量小、缺乏健康对照组等缺陷,研究设计不同也导致结果不一致。不同抗癫痫药物(AEDs)对睡眠结构会产生不同影响。目前认为,新型AEDs对睡眠长期负面影响较少。由于各种AEDs对睡眠结构的影响不同,应谨慎选择癫痫伴睡眠障碍患者的治疗方案,治疗目标应为控制癫痫发作及治疗潜在睡眠问题。应用左乙拉西坦(LEV)1 000 mg/d治疗后,REM睡眠减少及患者主观睡眠增加,而多次小睡睡眠期潜伏试验(MLST)证实无客观睡眠增加^[7]。最近一项对31例癫痫伴失眠患者接受LEV或卡马西平(CBZ)控释片随机试验中,对两种药物治疗前及治疗4~6周后的结果进行分析比较,患者并未提出关于睡眠觉醒改变的主诉,PSG的客观改变是CBZ组N3期睡眠增加,LEV组睡眠效率提高^[8]。

有些AEDs对睡眠结构影响很小甚至并无影响。MLST检查发现托吡酯和唑尼沙胺对睡眠结构及日间短时相睡眠并未产生有意义的影响^[9]。近来研究认为拉莫三嗪对健康人群并未产生客观或主观的睡眠影响;癫痫患者出现抑郁和焦虑较一般人群更为常见,而拉莫三嗪除了抗癫痫作用外,也能起到良好的情绪稳定作用^[10]。某些AEDs对睡眠起到促进作用,如加巴喷丁可增加REM及慢波睡眠,减少睡眠觉醒;普瑞巴林增加N3期睡眠,减少N1期睡眠,并提高癫痫和睡眠维持性失眠控制良好的患者的注意力,Bazil等^[11]发现普瑞巴林能够增加慢波睡眠并提高局灶性癫痫伴失眠患者的白天注意力。普瑞巴林可能缓解不安腿综合征(RLS)患者症状并改善睡眠障碍,从而提高生活质量^[12]。

已有报道,对于药物难治性癫痫,某些非药物治疗(如生酮饮食,成功的癫痫手术和迷走神经刺激器)可提高睡眠质量。但尚不清楚这种作用有多少来自于控制癫痫发作频率。某些癫痫治疗,可能会对睡眠障碍产生负面影响,如迷走神经刺激器治疗可加重某些患者睡眠呼吸暂停^[13],这种并发症可通过调整设备运行参数或持续正压通气(CPAP)得到治疗。

4 癫痫与睡眠障碍

1/3~1/2 癫痫患者会提出睡眠相关的主诉, 这往往提示潜在的睡眠障碍, 而不仅是癫痫本身和(或)药物对睡眠的影响。癫痫常合并多种睡眠障碍性疾病, 常见如失眠、日间过度嗜睡、睡眠呼吸暂停等。

4.1 癫痫与失眠、日间过度嗜睡(Excessive Daytime Sleepiness, EDS) 儿童癫痫患者中约 11% 存在失眠, 成年癫痫患者有 40%~55% 伴有失眠。失眠、EDS、睡眠质量差与癫痫相关^[13], 并影响癫痫患者生活质量^[14-15], 年龄、性别、癫痫发作类型及 AEDs 数量与睡眠障碍无相关性^[14]。睡眠质量差可能导致成年癫痫患者出现自杀倾向^[16], 因此, 对于主诉失眠或 EDS 的癫痫患者需要考虑是否伴发抑郁、焦虑甚至自杀倾向^[16], 在评估治疗方案对癫痫患者生活质量影响时, 应将上述因素考虑在内^[15]。与 EDS 共病的原因主要包括 AEDs 不良反应及与癫痫共病的常见睡眠障碍性疾病如夜间睡眠不足、阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)、不安腿综合征、癫痫发作等相关。

褪黑素常用于改善睡眠, 目前关于褪黑素对睡眠有效性的相关数据有限, 而褪黑素对于癫痫发作频率的影响尚不明确。曾有研究表明褪黑素可增加癫痫发作频率。Jain 等^[17]通过随机对照研究证实褪黑素能改善睡眠, 减少睡眠潜伏期及入睡后觉醒, 但癫痫发作频率及 IEDs 并无变化。难治性癫痫患者癫痫发作后退黑素水平明显低于健康对照。关于褪黑素对癫痫发作的影响有待更多研究进一步证实。

4.2 癫痫与睡眠呼吸暂停 中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)在男性癫痫患者中更常见, 伴 CSA 患者的部分性发作发生率更高。OSA 在癫痫患者中发病率较一般人群高^[18], 约 33% 难治性癫痫患者共病 OSA^[19]。癫痫与 OSA 共病及 OSA 加重癫痫发作的病理生理机制尚不明确。AEDs 总负荷量(特别是苯二氮草类药物)可降低上气道张力, 此外, 癫痫样放电和(或)癫痫发作可能改变睡眠期间的上呼吸道气道管理。然而, 这种假设还有待验证^[20]。OSA 在男性癫痫患者发病率较女性更高(44.8% 比 25.5%)^[18], 成人癫痫患者发病率较儿童更高(40.1% 比 26.3%)^[18], 且患病率随年龄及 BMI 增加而增加。肥胖是 OSA 的危险因素, 而应用抗癫痫药或抗抑郁药物而导致体质量增加可能会触发 OSA 发病。年龄、口腔问题(如牙周疾病)及 AEDs 标准化剂量是 OSA 的预测因素^[20]。高睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)与性别、年龄、高 BMI、高血压、口腔问题相关。对癫痫患者进行 OSA 筛查十分必要^[21], 尤其癫痫发作控制不佳的患者。

睡眠呼吸暂停综合征问卷(Sleep Apnea Scale of

the Sleep Disorders Questionnaire, SA-SDQ)是对成年癫痫患者进行 OSA 筛查的一项有效工具。研究认为 SA-SDQ 用于筛查 OSA 的分界值为 28 分, 其敏感性为 73%, 特异性为 72%。成年癫痫患者 SA-SDQ 分值超过 28 分提示 AHI 很可能大于 15 次/min^[21]。最近一项对问卷研究发现, 颞叶癫痫患者合并 OSA 的风险更高, 通过问卷对癫痫合并 OSA 患者进行筛查可能降低癫痫发作或发作后的与呼吸相关的癫痫不明原因突然死亡^[22]。

目前认为有效治疗 OSA 有助于控制癫痫发作。最近对 41 例成年癫痫伴 OSA 患者进行 CPAP 后, 短期内癫痫发作频率降低, 其中 16 例患者治疗效果持续了 6 个月^[23]。Pornsriniyom 等^[19]指出 CPAP 能够减少 REM 期以外睡眠的发作间期癫痫样放电及觉醒, 伴 OSA 患者应用 CPAP 后癫痫发作减少 50% 及以上的概率是未经 CPAP 治疗癫痫患者的 32.3 倍, 是不伴 OSA 患者的 6.13 倍。

5 时间生物学、时间药理学与癫痫

时间生物学与时间药理学是睡眠医学的新兴领域。时间生物学探索人的生理过程和行为的发生节律并识别其机制及生物时间的功能意义。既往研究表明, 癫痫发作与昼夜节律相关。最近一项研究表明皮质醇激素水平昼夜波动影响癫痫发作^[24]。强直性发作与强直阵挛性发作多于睡眠期发作, 阵挛性发作主要发生于觉醒期, 有两个高峰时段(6: 00~9: 00, 12: 00~15: 00); 失神发作主要发生在觉醒期(9: 00~12: 00, 18: 00~24: 00); 失张力发作主要发生在觉醒期(12: 00~18: 00); 肌阵挛性癫痫发作多于觉醒期出现(6: 00~12: 00); 癫痫痉挛在觉醒期有两个发作高峰时间段(6: 00~9: 00, 15: 00~18: 00)^[25]。

Gurkas 等^[26]也对儿童不同类型癫痫发作的昼夜节律进行研究, 发现全面性癫痫发作最常出现于觉醒期(12: 00~18: 00); 额叶癫痫往往在夜间及睡眠期间发作(0: 00~3: 00); 颞叶癫痫多集中于觉醒期发作(6: 00~9: 00, 12: 00~15: 00); 枕叶癫痫多于日间及觉醒期发作(9: 00~12: 00, 15: 00~18: 00); 顶叶癫痫发作主要在白天出现。青少年肌阵挛发作(Juvenile Myoclonic Epilepsy, JME)发作受昼夜节律影响: 肌阵挛和光敏感性更倾向于清晨出现, 睡眠剥夺可加重上述症状。了解和识别癫痫的昼夜生物节律及睡眠—觉醒模式有助于癫痫发作类型的诊断及治疗方案的选择。

时间药理学的基本原则可用于睡眠相关型癫痫的治疗。时间药理学评估了昼夜节律及睡眠/觉醒状态如何影响某种药物的吸收、代谢、清除及分布的药代动力学和药效学^[27]。目前探讨 AEDs 时间药理

学方面研究较少。18例以夜间或凌晨发作为主的儿童癫痫患者药物治疗方案为晚上药物剂量是早晨的两倍,总药物剂量保持不变,4例患者在随后平均5.3个月内发作频率较之前减少了75%~90%,11例患者未再发作^[28]。早晚服用同等剂量丙戊酸钠患者中,在晨起服药后血药浓度更高,药物达峰时间(T_{max})缩短。目前随时间调整的输液泵及改良缓释制剂正在研发,旨在在癫痫发作敏感性增加的时段提高AEDs浓度^[29]。

综上所述,目前关于癫痫与睡眠之间关系领域的研究成果丰硕。越来越多的研究表明睡眠、睡眠障碍在癫痫中的重要性,其关系受到人们越来越多的重视,对其了解也不断深入,正确认识三者之间关系有助于制定癫痫治疗方案,改善患者睡眠及生活质量,这在临床上具有重要意义。随着相关研究的不断深入,关于癫痫与睡眠障碍的治疗将达到新的高度。

参 考 文 献

- [1] St Louis EK. Sleep and Epilepsy: Strange Bedfellows No More[J]. *Minerva Pneumol*, 2011, 50(3): 159-176.
- [2] Huang ZL, Zhang Z, Qu WM. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2014, 119: 349-371.
- [3] Frauscher B, von Ellenrieder N, Dubeau F, et al. EEG desynchronization during phasic REM sleep suppresses interictal epileptogenicity in humans[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 879-888.
- [4] Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages [J]. *Epilepsy Res Treat*, 2013, 2 013: 932-937.
- [5] Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 101-105.
- [6] Zanzner P, Shukla G, Gupta A, et al. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy—a clinical and polysomnography study[J]. *Seizure*, 2012, 21(7): 487-490.
- [7] Zhou JY, Tang XD, Huang LL, et al. The acute effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime sleepiness in patients with partial epilepsy[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(7): 956-960.
- [8] Cho YW, Kim DH, Motamedi GK. The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy[J]. *Seizure*, 2011, 20(4): 336-339.
- [9] Bonanni E, Galli R, Maestri M, et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 333-337.
- [10] Hudson JD, Guptill JT, Byrnes W, et al. Assessment of the effects of lacosamide on sleep parameters in healthy subjects[J]. *Seizure*, 2015, 25: 155-159.
- [11] Bazil CW, Dave J, Cole J, et al. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia[J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(4): 422-425.
- [12] Griffin E, Brown JN. Pregabalin for the Treatment of Restless Legs Syndrome[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(7): 586-591.
- [13] Upadhyay H, Bhat S, Gupta D, et al. The therapeutic dilemma of vagus nerve stimulator-induced sleep disordered breathing[J]. *Ann Thorac Med*, 2016, 11(2): 151-154.
- [14] Im HJ, Park SH, Baek SH, et al. Associations of impaired sleep quality, insomnia, and sleepiness with epilepsy: A questionnaire-based case-control study[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 55-59.
- [15] Quigg M, Gharai S, Ruland J, et al. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life[J]. *Epilepsy Res*, 2016, 122: 91-96.
- [16] Wigg CM, Filgueiras A, Gomes MM. The relationship between sleep quality, depression, and anxiety in patients with epilepsy and suicidal ideation[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(5): 344-348.
- [17] Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, et al. Sleep Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(5): 637-644.
- [18] Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2016.
- [19] Pornsriniyom D, Kim H, Bena J, et al. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 270-275.
- [20] Foldvary-Schaefer N, Andrews ND, Pornsriniyom D, et al. Sleep apnea and epilepsy: who's at risk?[J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(3): 363-367.
- [21] Economou NT, Dikeos D, Andrews N, et al. Use of the Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) in adults with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 123-126.
- [22] Yildiz FG, Tezer FI, Saygi S. Temporal lobe epilepsy is a predisposing factor for sleep apnea: A questionnaire study in video-EEG monitoring unit[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 48: 1-3.
- [23] Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(11): e168-e171.
- [24] van Campen JS, Valentijn FA, Jansen FE, et al. Seizure occurrence and the circadian rhythm of cortisol: a systematic review[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 132-137.
- [25] Zarowski M, Loddenkemper T, Vendrame M, et al. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1 076-1 083.
- [26] Gurkas E, Serdaroglu A, Hirfanoglu T, et al. Sleep-wake distribution and circadian patterns of epileptic seizures in children[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(4): 549-554.
- [27] Ramgopal S, Thome-Souza S, Loddenkemper T. Chronopharmacology of anti-convulsive therapy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(4): 339.
- [28] Guilhoto LM, Loddenkemper T, Vendrame M, et al. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 334-337.
- [29] Ohdo S. Chronopharmaceutics: pharmaceuticals focused on biological rhythm[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(2): 159-167.

(收稿日期: 2016-10-19)