

# Czy padaczka jest chorobą chronozależną?

## Is epilepsy chronodependent ?

Barbara Steinborn<sup>1</sup> , Bogna Malendowicz-Major<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.  
Chair and Department of Developmental Neurology, Poznan University of Medical Sciences

DOI:10.20966/chn.2019.56.435

### STRESZCZENIE

Napady padaczkowe występują w sposób nawrotowy, w niektórych padaczkach i zespołach padaczkowych nawet cyklicznie, uwzględniając rytm okołodobowy, tygodniowy a nawet miesięczny.

Celem pracy była analiza danych z piśmiennictwa dotyczącego tzw. chronozależności padaczki i napadów padaczkowych.

W dostępnym piśmiennictwie dyskutowany jest problem chronobiologii padaczek oraz jest wiele obserwacji potwierdzających cykliczność napadów padaczkowych w różnych populacjach chorych.

Wyodrębnienie tzw. chronotypów padaczek oraz założeń chronofarmakologii wymaga jednak dalszych obserwacji.

**Słowa kluczowe:** padaczka, rytmy okołodobowe, chronotypy

### ABSTRACT

Seizures occur recurrently, in some epilepsies and epileptic syndromes even cyclically, including circadian, weekly and even monthly rhythms.

The aim of the study was to analyse literature data on the, so-called, relationship between epilepsy and seizures.

The available literature discusses the problem of epilepsy chronobiology and there are many observations confirming the cyclical nature of epileptic seizures in various patient populations.

However, differentiation of the, so-called, epilepsy chronotypes and chronopharmacology guidelines requires further observation.

**Keywords:** epilepsy, circadian rhythms, chronotypes

Padaczka jest zespołem chorobowym, w którym w sposób nawrotowy występują napady padaczkowe a ich częstotliwość w wielu przypadkach zależy od pory dnia/doby [1]. Napady padaczkowe, co wynika z wieloletnich doświadczeń klinicystów i chorych, a także ich opiekunów, występują cyklicznie/okresowo, uwzględniając tygodnie, miesiące a nawet lata [2]. Te zależności znane są od dawna i były opisywane od wielu lat [3]. Nawet semiologia napadów padaczkowych może być uzależniona od rytmów okołodobowych. Różne typy napadów padaczkowych pojawiają się, jak to wynika z wielu opublikowanych prac, w różnych porach doby [4–11].

Padaczka jest chorobą związaną z cyklicznymi/okresowymi zmianami czynności bioelektrycznej mózgu i co za tym idzie występowaniem jej objawów tj. napadów padaczkowych [6]. Ta cykliczność jest zróżnicowana w zależności od gatunku zwierząt, bo badania prowadzono na zwierzętach [12] a także u ludzi. Ta okresowość dotyczy nie tylko zmian okołodobowych ale wielodniowych i sezonowych [2, 13].

Interakcje między rytmem okołodobowym a napadami padaczkowymi były do tej pory przedmiotem badań i wielu obserwacji. Wiarygodne potwierdzenie chronozależności napadów padaczkowych mogłoby się przysłużyć dla przygotowania dobrego modelu diagnostycznego i terapeutycznego dla chorych na padaczkę z różnymi typami napadów padaczkowych [2, 13, 14].

Rozważając problem chronozależności najczęściej jednak zwraca się uwagę na wpływ zmian rytmu oko-

dobowego na częstość występowania napadów padaczkowych oraz zmian czynności bioelektrycznej mózgu. Stąd obserwacje na temat chronozależności niektórych typów napadów padaczkowych [8, 15, 16]. Te obserwacje mają na celu nie tylko usprawnienie diagnostyki ale przede wszystkim ustalenie i poprawę sposobów podawania leków w takich przypadkach.

### CHRONOBIOLOGIA PADACZKI

Procesy zachodzące w ustroju ludzkim podlegają zmienności i mają cykliczny charakter. Procesy te mogą zmieniać się szybko i trwać od milisekund do nawet wielu lat. Nazywa się je rytмами biologicznymi [17]. Nauka, która zajmuje się badaniem rytmów biologicznych nazywa się chronobiologią, od greckiego słowa χρόνος = czas. Cykliczne zjawiska w organizmach żywych zachodzą pod wpływem czynników endogennych i zewnętrznych takich jak: pory roku, obrót Ziemi wokół własnej osi z następującą sekwencją światła i ciemności. Najistotniejszą dla ludzkiego organizmu wydaje się organizacja funkcjonowania tkanek i narządów w odniesieniu do cyklicznych zmian doby (dnia i nocy) obejmując tzw. rytmy okołodobowe (circadian rhythms) [17, 18] oraz wpływ cyklicznych czynników endogennych. Rytmy te są pod kontrolą tzw. zegara biologicznego. Opis mechanizmów kontrolujących rytmy okołodobowe u organizmów żywych to między innymi zasługa trzech amerykańskich naukowców: Jeffreya C. Halla, Michaela Rosbasha i Michaela W. Younga, laureatów

Nagrody Nobla w 2017 w dziedzinie fizjologii, którzy zidentyfikowali geny odpowiedzialne za funkcjonowanie zegara biologicznego. Ich badania pozwoliły na sformułowanie podstawowego mechanizmu transkrypcyjno-translacyjnej pętli sprzężenia zwrotnego TTFL (ang. *Transcription-Translation Feedback Loop*). Transkrypcja genu *PERIOD* i jego partnera *TIM* jest hamowana przez kodowane przez nie białka generowane oscylacyjnie i autonomicznie [19]. Zegary biologiczne działają według tych samych zasad w organizmach wielokomórkowych i u ludzi. Wewnętrzny zegar precyzyjnie dostosowuje naszą fizjologię do faz dnia, różniących się jak dzień od nocy. Reguluje zachowanie, poziomy hormonów, sen, temperaturę ciała, apetyt, metabolizm i ciśnienie krwi.

Na poziomie komórkowym rytm dobowy może być „obserwowany” jako zmieniające się procesy transkrypcji i translacji, zmiany potencjałów błon komórkowych, pobudliwości korowej. Na poziomie molekularnym rytm dobowy jest generowany przez zwrotny układ transkrypcyjno-translacyjny i kodowany przez układ tzw. genów zegarowych *CLOCK*, *ARNTL*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Bmal*, *Tim* i innych oraz ich białek. Ten molekularny zegar determinuje dobową rytmiczność każdej komórki. Podłoże molekularne zegara biologicznego stanowi więc cykliczna ekspresja szerokiej gamy tzw. genów zegarowych, które kontrolują rytmiczność procesów życiowych i zależnej od nich produkcji białek zegarowych. Na poziomie narządowym dla rytmu dobowego głównym ośrodkiem nadzorującym jest jądro nadskrzyżowaniowe (SCN – suprachiasmatic nuclei), którego aktywność jest regulowana światłem słonecznym lub sztucznym [7, 19]. Oprócz właściwego zegara (tzw. głównego oscylatora) odpowiedzialnego za powstawanie rytmów okołodobowych ważne jest istnienie szlaków aferentnych (doprowadzających sygnały egzogenne np. z siatkówki) i szlaków eferentnych do podwzgórza, jąder wzgórza i układu nerwowego autonomicznego. Szlaki te, mówiąc w sposób uproszczony, doprowadzają sygnały do narządów, efektorów. Miedzy innymi do: szyszynki (wydzielanie melatoniny), kory mózgowej generującej różne fale mózgowe (np. regulacja rytmu-sen-czuwanie). Poza tym wpływają na czynność serca, wydzielanie hormonów (tarczycy, nadnerczy) temperatury ciała, sytość etc. [4, 20].

Zaburzenia ekspresji genów, które kontrolują funkcję zegara biologicznego odgrywają znaczną rolę w etiologii wielu chorób np.: zespołu metabolicznego, wielu chorób o podłożu autoimmunologicznym, zapalnych, zaburzenia snu, nadciśnieniu tętniczym, nowotworach [18, 21]. Ocena rytmów okołodobowych dokonywana jest za pomocą pomiarów wydzielania melatoniny, oceny temperatury ciała czy wydzielania kortyzolu [22].

#### CZY PADACZKA JEST CHOROBA CYKLICZNĄ?

Zależności między rytmami okołodobowymi a padaczką, tj. rytmicznością napadów padaczkowych, opisywane są zarówno w badaniach na zwierzętach jak i obserwacjach klinicznych chorych na padaczkę [14]. Dzięki tym badaniom próbuje się wyróżnić między innymi tzw. chronotypy padaczek, zależności między snem a padaczką a także

zmiany temperatury ciała, parametrów takich jak czynność serca [23], zmian poziomu hormonów w zależności od pojawiania się napadów padaczkowych.

Pojawianie się napadów padaczkowych w różnych porach doby (dzień, noc) opisywał wiele lat temu Gowers [24]. Aktywność napadowa w różnych zespołach padaczkowych uzależniona jest od biorhythmów okołodobowych. Potwierdzeniem tej obserwacji są późniejsze publikacje dotyczące występowania napadów w nocy mających swój początek w płacie czołowym (np. ADNFLE) i napadów mioklonicznych, które w JME zwykle występują rano, po obudzeniu [25, 26].

Dokładne dwudziestoczęterogodzinne badania nad rozkładem napadów [22, 27–29] pokazują, że napady padaczkowe rozpoczynające się w płacie skroniowym (w grupie dzieci i dorosłych) znacząco częściej pojawiają się w godzinach między 11:00 a 17:00 rzadziej między 23:00 a 5:00 [27]. Najrzadziej napady padaczkowe (ogniskowe, toniczne u dzieci) zdarzały się między 23:00 a 5:00. W badaniach z wykorzystaniem wewnątrzczaszkowego EEG [28] zauważono, że rozkład częstości napadów nie jest stały, ale napady potyliczne pojawiają się między 16 a 19:00, a szczyt napadów czołowych i z płata ciemieniowego przypada na godziny między 4:00 a 7:00. W napadach z przyśrodkowej części płata skroniowego szczyt obserwowano między 16:00 a 19:00 i 7:00 a 10:00 [28]. W pracach tych zwracano jednak uwagę tylko na porę dnia a nie oceniano rytmiczności nawrotów napadów padaczkowych. W wielu publikacjach poddawano analizie napady padaczkowe występujące w populacji osób dorosłych. Z tych obserwacji wynika, że lokalizacja ogniska padaczkowego determinuje wzorzec chronozależności [14, 27, 28, 30]. Ogniska padaczkowe o lokalizacji czołowej generują/dają napady wczesnym rankiem, z części przyśrodkowej płata skroniowego mają tę właściwość, że dwukrotnie występuje szczyt ich pojawiania się tj. wczesnym popołudniem i rano [28]. W kolejnych opublikowanych obserwacjach dużej grupy, tylko populacji dziecięcej (n=100), analizie poddano aż 456 napadów padaczkowych. Zauważono, że napady hiperruchowe przede wszystkim występują w nocy a atoniczne i miokloniczne w ciągu dnia [8]. Napady padaczkowe uogólnione zwykle występują w ciągu dnia a ogniskowe podczas snu. Badania przeprowadzone wśród chorych z napadami o uogólnionym charakterze także wskazują na ich występowanie w godzinach porannych [31]. Napady padaczkowe mają tendencję do pojawiania się w określonym czasie doby, a charakter napadów zmienia się w zależności od patofizjologii zespołu padaczkowego [32]. Rytmiczny charakter napadów padaczkowych może zależeć więc od sprawnego działania zegara biologicznego.

W obserwacjach chorych na padaczkę zauważono także cykliczną obecność innych objawów towarzyszących. W przypadku encefalopatii padaczkowej uwarunkowanej mutacją w genie *GRIN-1* opisywano także okresowo pojawiające się stereotypie ruchowe i nieprawidłowe ruchy gałek ocznych [33].

Pewną cykliczność napadów padaczkowych zauważono gdy obserwowano częstość pojawiania się napadów padaczkowych w zależności od pór roku. W rozpra-

wie doktorskiej dr n. med. Marzanny Wołk pt.: „Wybrane chronobiologiczne aspekty padaczki: analiza sezonowości występowania napadów padaczkowych u pacjentów wieku rozwojowego” [13] autorka poddała analizie częstość występowania napadów padaczkowych w poszczególnych miesiącach roku. I tak miesiącami o najwyższej liczebności napadów są grudzień i styczeń, najmniejsza liczba napadów przypada na miesiące: marzec, kwiecień, czerwiec i lipiec. Liczba napadów padaczkowych występujących zimą jest większa niż latem, tak samo jesienią obserwowano więcej napadów niż latem. Szczyt kolejnych napadów przypadł jesienią i zimą w porównaniu z wiosną i latem. Wzrost liczby napadów (pierwszych i kolejnych) w okresie jesienno-zimowym okazał się najbardziej widoczny u dzieci w wieku 1 m. ż. do 6 r.ż., natomiast w wieku szkolnym (powyżej 6 r.ż. do 18 r.ż.) szczyt napadów odnotowano w maju i we wrześniu. Szczegółowej analizie poddano napady zgięciowe, których najwyższą liczbę zanotowano w grudniu i styczniu, tj. 2,2 razy więcej niż w kwietniu i maju [34], a więc w miesiącach z krótkim fotoperiodem i niskim nasłonecznieniem w porównaniu z miesiącami o długim fotoperiodzie [13].

Częstość pojawiania się napadów zgięciowych jest 2,6 razy większa w Finlandii, gdzie występuje niskie roczne nasłonecznienie, niż w Japonii i Stanach Zjednoczonych, w których jest wyższe nasłonecznienie [35]. Cykliczność występowania napadów, w retrospektywnej analizie, opisano także w pracy Karoly i wsp.[2]. Przy wykorzystaniu danych z baz danych i badań rejestrujących częstość napadów padaczkowych zauważono, że napady padaczkowe u konkretnych pacjentów podlegają indywidualnej, znaczącej cykliczności, nie tylko w ciągu dnia ale dotyczą także dni tygodnia i tygodni.

### ZMIENNOŚĆ CZYNNOŚCI BIOELEKTRYCZNEJ MÓZGU

Okresowym zmianom podlega także czynność bioelektryczna mózgu. Rytm sen-czuwanie i wahania rytmów dobowych pod wpływem czynników endogennych modulują wyładowania międzypadadowe i próg pobudliwości drgawkowej. Także sen aktywuje występowania zmian napadowych padaczkowych w elektroencefalogramie (EEG) [36]. Zmiany napadowe w EEG w okresie międzypadadowym zwykle nasilają się w zapisach we śnie, w okresie snu NREM (stadium II) i mają charakter zmian ogniskowych i uogólnionych. Zmiany uogólnione częściej występują rano i po deprywacji snu [4, 37]. Natomiast we śnie REM mogą być zaznaczone zmiany ogniskowe ale nie ma uogólnionych [38, 39] i nie występują też wtedy napady padaczkowe. Napady padaczkowe ogniskowe, które ulegają wtórnemu uogólnieniu częściej pojawiają się we śnie niż w czuwaniu [39].

Poznanie zasad w jaki sposób zegar biologiczny moduluje próg pobudliwości drgawkowej mogłoby stać się podstawą do szukania nie tylko sposobów diagnostyki ale i zasad leczenia padaczki. W niektórych doniesieniach dotyczących obserwacji napadów limbicznych a zwłaszcza ich cykliczności podkreśla się, że minimalizacja dysfunkcji genów zegara biologicznego i zmniejszenie skutków dysregulacji/desynchronizacji może być sposobem na odpowiednie postępowanie terapeutyczne [40]. Dys-

funkcje w działaniu genów zegarowych opisywano także w badaniach eksperymentalnych. Analiza genetyczna tkanek nerwowych mózgu-ogniska padaczkowego (po operacji padaczki) wskazała na niski poziom aktywności genu *CLOCK*, regulatora aktywności rytmu dobowego, w porównaniu do tkanek zdrowych, a brak aktywności tego genu w neuronach pobudzających był wystarczający do rozpoczęcia procesu epileptogenezy [41].

Czy zmiany rytmiczności okołodobowej w leczeniu padaczki mogą być zasługą stosowania melatoniny, odpowiedniej diety, naświetlenia, aktywności fizycznej? Czas i dalsze badania pokażą [40]. A może po prostu wykorzystanie niektórych leków przeciwpadaczkowych np. kwasu walproinowego, fenobarbitalu czy diazepamu będzie wystarczające? Te preparaty być może wpływają na ekspresję niektórych genów zegarowych [40, 42, 43]. Ich wykorzystanie przy dobrej znajomości chronozależności ekspresji genów zegarowych może warunkować skuteczność terapii przeciwpadaczkowej.

### CZY MOŻEMY MÓWIĆ O ISTNIENIU CHRONOTYPÓW PADACZKI ORAZ POTRZEBIE CHRONOFARMAKOLOGII ?

Wydaje się, że przykładem na potwierdzenie istnienia chronotypów padaczek jest na pewno młodzieńcza padaczka miokloniczna (juvenile myoclonic epilepsy, JME) [15, 44], w której napady miokloniczne zwykle pojawiają się w godzinach rannych, krótko po przebudzeniu. Jest to cecha charakterystyczna JME. Podobnie jak i deprywacja snu, która znacznie nasila ryzyko wystąpienia napadów w tym zespole padaczkowym oraz wyładowań napadowych w zapisie czynności bioelektrycznej mózgu, jest kolejnym czynnikiem pozwalającym na wyodrębnienie chronotypów padaczek, na przykładzie JME.

Napady zgięciowe także przede wszystkim występują przy budzeniu się dzieci, niezależnie od pory dnia. W analizie 219 napadów zgięciowych u 51 pacjentów zaobserwowano, że u młodszych chorych były dwa szczyty częstości występowania napadów tj. od 9:00 do 12:00 i od 15:00 do 18:00, a u starszych dzieci jeden szczyt między 6:00 a 9:00 [16].

W przypadku napadów nieświadomości uważa się, że rytm wyładowania iglica-fala wolna nie podlega zjawiskom chronozależności [5].

W dziecięcej padaczce ogniskowej z wyładowaniami w okolicach centralno-skroniowych, (CECTS, childhood epilepsy with centrotemporal spikes) napady zwykle pojawiają się w nocy. Międzypadadowo w zapisach EEG występują wysokonapięciowe zespoły fali ostrej z falą wolną lub iglice w okolicach centralno-skroniowych i są aktywowane sennością lub snem.

Napady padaczkowe w przebiegu zespołu Panayiotopoulosa (ZP) o symptomatologii autonomicznej, także w formie stanu padaczkowego pojawiają się u 2/3 chorych przede wszystkim we śnie.

Kolejnym przykładem może być padaczka wyłącznie z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone) znana wcześniej pod nazwą: padaczka z napadami typu grand mal po przebudzeniu (epilepsy with grand mal seizures on awake-

ning). Napady padaczkowe mają tu postać uogólnionych napadów drgawkowych, toniczno-klonicznych, które występują 1–2 h po przebudzeniu (po śnie nocnym lub śnie w ciągu dnia). Czynniki prowokującymi wystąpienie drgawek są deprywacja snu, zmęczenie i alkohol [45].

Autosomalnie dominująca nocna padaczka płata czołowego (ADNFLE, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) jest zespołem padaczkowym, w którym występują krótkie napady nocne z płata czołowego, napady hypermotoryczne, toniczne lub dystoniczne Często występujących w klasterach, wielokrotnie w ciągu nocy [25, 45].

Padaczka katamenialna to przykład kolejnego chronotypu padaczek. U ok. 1/3 kobiet w wieku rozrodczym, które chorują na padaczkę napady padaczkowe występują cyklicznie w zależności od wahań stężeń progesteronu i estrogenu podczas cyklu miesięczkowego. Ten typ napadów nazwano padaczką katamenialną. Nasilenie napadów padaczkowych ma miejsce w czasie zmniejszenia się poziomu progesteronu [46–48].

Oprócz możliwości zakwalifikowania niektórych zespołów padaczkowych jako tzw. chronozależnych rodzi się pytanie o istnienie chronotypów osób chorych na padaczkę. Dzięki obserwacjom, wywiadam z chorymi na temat preferowanych czasów snu i czuwania można zauważyć zindywidualizowanie takich chronotypów. Prowadzenie i analiza dzienników i kwestionariuszy aktywności chorych może ułatwić ocenę istnienia chronotypów. Najczęściej stosowane są w takich ocenach: The Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) [49] i the Munich Chronotype Questionnaire (MCQ) [50]. Choć w analizie opartej o kwestionariusz aktywności 200 chorych na padaczkę zauważono, że osoby chore w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej są aktywne rano i wcześniej kładą się spać. Nie było natomiast żadnych różnic między chorymi z uogólnionymi napadami w porównaniu do tych z napadami ogniskowymi [51]. Jednakże w innych badaniach zasugerowano, że chorzy z rozpozną genetyczną (dawniej idiopatyczną) padaczką uogólnioną mogą być określani mianem tzw. późnego chronotypu w odróżnieniu od tych z napadami ogniskowymi [52]. Przy wykorzystaniu narzędzia MEQ potwierdzono, w innym badaniu [53], że pacjenci z uogólnioną idiopatyczną padaczką pięciokrotnie częściej wykazywali cechy tzw. późnego chronotypu w porównaniu z grupą osób zdrowych. Nie było natomiast zasadniczych różnic pomiędzy zdrowymi a chorymi z ogniskową padaczką. W innych obserwacjach 160 osobowej grupy, potwierdzono, że chorzy z rozpoznaniem uogólnionym genetycznie uwarunkowanymi padaczkami, przy niskich wskaźnikach opisanych w kwestionariuszu MEQ częściej wskazują na preferencje tzw. późnych chronotypów w porównaniu do tych z napadami ogniskowymi [54, 55].

Czy konieczna jest chronoterapia czyli stosowanie leków przeciwpadaczkowych w zależności od wystąpienia spodziewanej największej podatności na napady padaczkowe? Taki sposób postępowania mógłby być podstawą do indywidualizacji terapii przeciwpadaczkowej w niektórych przypadkach padaczek czy zespołów padaczkowych

Zastosowanie melatoniny i lpp np. wieczorem w przypadku napadów nocnych lub tych, które pojawiają się

wczesnym rankiem może przyczynić się do poprawy efektów leczenia, tj. zmniejszenia liczby napadów. Dla przygotowania takiego postępowania ważna jest obserwacja dzienników napadów i poprawa detekcji zmian napadowych w czynności bioelektrycznej mózgu [56].

Guilhoto i wsp. [57] analizowali 17-osobową grupę dzieci z napadami nocnymi (zarówno o nieznannej etiologii, z napadami o symptomatologii czołowej i z napadmi rolandycznymi) lub występującymi we wczesnych godzinach rannych, u których zastosowano wyższą dawkę lpp wieczorem. Po kilkumiesięcznej (5.3 miesiąca) obserwacji 11 osób było bez napadów a u czterech osób obserwowano poprawę w postaci ich redukcji do 75–90%.

Stosowanie klobazamu w godzinach wieczornych (w wyższej dawce) w formie terapii dodanej u 27 osób (średnia wieku 9.1 lat) z napadami padaczkowymi pojawiającymi się w godzinach nocnych lub nad ranem zaproponowali Thome-Shouza i wsp. [58]. Zróżnicowanie dawek wieczornych (tych stosowanych po godz. 18:00) polegało na podawaniu klobazamu w dawce wyższej śr. o 50% niż całkowita dawka dzienna. Redukcja napadów padaczkowych w grupie z wyższymi dawkami (średnio o 66,7%) wynosiła 75% w porównaniu do 50% redukcji w grupie, która otrzymywała równe dawki klobazamu w ciągu dnia. Autorzy podkreślają, że odpowiedni dobór dawek leku przy zastosowaniu założeń chronoterapii i uwzględnieniu chronotypów napadów jest formą indywidualizacji leczenia padaczki.

## PODSUMOWANIE

Napady padaczkowe, co pokazują niektóre obserwacje, mają charakter cykliczny. Wnikliwa analiza większej liczby napadów i chorych na padaczkę może posłużyć do wyodrębnienia większej liczby tzw. chronotypów padaczki i przygotowania założeń chronoterapii.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al.: *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. *Epilepsia* 2017; **58**: 522–530.
- [2] Karoly P.J., Goldenholz D.M., Freestone D.R., et al.: *Circadian and circaseptan rhythms in human epilepsy: a retrospective cohort study*. *The Lancet Neurology* 2018; **17**: 977–985.
- [3] Wilson J.V., Reynolds E.H.: *Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy*. *Medical history* 1990; **34**: 185–198.
- [4] Loddenkemper T., Lockley S.W., Kalesias J., et al.: *Chronobiology of Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Implications of Chrono-Epileptology*. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2011; **28**: 146–153.
- [5] Smyk M.K., Coenen A.M., Lewandowski M.H., et al.: *Endogenous rhythm of absence epilepsy: Relationship with general motor activity and sleep/wake states*. *Epilepsy Research* 2011; **93**: 120–127.
- [6] Baud M.O., Kleen J.K., Mirro E.A., et al.: *Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy*. *Nature communications* 2018; **9**: 88–88.
- [7] Khan S., Nobili L., Khatami R., et al.: *Circadian rhythm and epilepsy*. *The Lancet Neurology* 2018; **17**: 1098–1108.
- [8] Zarowski M., Loddenkemper T., Vendrame M., et al.: *Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children*. *Epilepsia* 2011; **52**: 1076–1083.
- [9] Mirzoev A., Bercovic E., Stewart L.S., et al.: *Circadian profiles of focal epileptic seizures: A need for reappraisal*. *Seizure – European Journal of Epilepsy* 2012; **21**: 412–416.
- [10] Gumusyayla S., Erdal A., Tezer F.I., et al.: *The temporal relation between seizure onset and arousal-awakening in temporal lobe seizures*. *Seizure – European Journal of Epilepsy* 2016; **39**: 24–27.

- [11] Matos H.d.C., Koike B.D.V., Pereira W.D.S., et al.: *Rhythms of Core Clock Genes and Spontaneous Locomotor Activity in Post-Status Epilepticus Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy*. *Frontiers in neurology* 2018; **9**: 632–632.
- [12] Baud M.O., Ghestem A., Benoliel J.J., et al.: *Endogenous multidien rhythm of epilepsy in rats*. *Experimental Neurology* 2019; **315**: 82–87.
- [13] Wolk M.: *Wybrane chronobiologiczne aspekty padaczki: analiza sezonowości występowania napadów padaczkowych u pacjentów wieku rozwojowego*. [in:] *Akademia Medyczna Białystok*. 2003, Akademia Medyczna, Wydział Nauk o Zdrowiu: Białystok.
- [14] Hofstra W.A., A.W. de Weerd A.W.: *The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: A review of literature*. *Sleep Medicine Reviews* 2009; **13**: 413–420.
- [15] Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., de Weerd A., Beniczky S.: *Chronodependency and provocative factors in juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsy & Behavior* 2013; **28**: 25–29.
- [16] Ramgopal S., Shah A., Zarowski M., et al.: *Diurnal and sleep/wake patterns of epileptic spasms in different age groups*. *Epilepsia* 2012; **53**: 1170–1177.
- [17] Andrys-Wawrzyniak I., Jabłeczka A.: *Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część I)*. *Farm Współ* 2008; **1**: 94–108.
- [18] Małkiewicz T., Roman M., Tarczyńska A.: *Rola chronobiologii we współczesnej praktyce klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem terapii bólu*. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2012; **6**: 463–474.
- [19] Sitkiewicz D., Sygutowicz G.: *Molekularne mechanizmy funkcjonowania zegara biologicznego*. *Diagn Lab* 2017; **53**: 251–254.
- [20] Bell-Pedersen D., Cassone V.M., Earnest D.J., et al.: *Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms*. *Nature reviews. Genetics* 2005; **6**: 544–556.
- [21] Klimaszewska K., Kulak W., Krajewska-Kulak E. et al.: *Sezonowe występowania chorób neurologicznych*. *Neurol Dziec* 2008; **17**: 55–58.
- [22] Hofstra W.A., de Weerd A.W.: *How to assess circadian rhythm in humans: A review of literature*. *Epilepsy & Behavior* 2008; **13**: 438–444.
- [23] Yang Z., Liu H., Meng F., et al.: *The analysis of circadian rhythm of heart rate variability in patients with drug-resistant epilepsy*. *Epilepsy Research* 2018; **146**: 151–159.
- [24] Gowers W.: *Course of epilepsy, in Epilepsy and other chronic convulsive disorders: their causes, symptoms and treatment*, W. Wood, Editor. 1885, William Wood: New York. p. 157–164.
- [25] Scheffer E., Bhatia K.P., Lopes-Cendes I., et al.: *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: A distinctive clinical disorder*. *Brain* 1995; **118**: 61–73.
- [26] Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R.: *Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5-Year Prospective Study*. *Epilepsia*, 1994; **35**: 285–296.
- [27] Hofstra W.A., Spetgens W.P., Leijten F.S. et al.: *Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: An observational study*. *Epilepsy & Behavior* 2009; **14**: 617–621.
- [28] Durazzo T.S., Spencer S.S., Duckrow R.B. et al.: *Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions*. *Neurology* 2008; **70**: 1265–1271.
- [29] Quigg M., Straume M.: *Dual epileptic foci in a single patient express distinct temporal patterns dependent on limbic versus nonlimbic brain location*. *Annals of Neurology* 2000; **48**: 117–120.
- [30] Pavlova M.K., Shea S.A., Scheer F.A., et al.: *Is there a circadian variation of epileptiform abnormalities in idiopathic generalized epilepsy?* *Epilepsy & Behavior* 2009; **16**: 461–467.
- [31] Badawy R.A.B., Macdonell R.A., Jackson G.D. et al.: *Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning?* *Neurology* 2009; **73**: 218–222.
- [32] Gurkas E., Serdaroglu A., Hirfanoglu T., et al.: *Sleep-wake distribution and circadian patterns of epileptic seizures in children*. *European Journal of Paediatric Neurology* 2016; **20**: 549–554.
- [33] Scala M., Amadori E., Fusco L., et al.: *Abnormal circadian rhythm in patients with <em>GRIN1</em>-related developmental epileptic encephalopathy*. *European Journal of Paediatric Neurology* 2019; **23**: 657–661.
- [34] Cortez M.A., McIntyre Burnham W., Hwang P.A.: *Infantile spasms: Seasonal onset differences and zeitgebers*. *Pediatric Neurology* 1997; **16**: 220–224.
- [35] Cowan L.D., Hudson L.S.: *The Epidemiology and Natural History of Infantile Spasms*. *Journal of Child Neurology* 1991; **6**: 355–364.
- [36] JANZ D.: *The Grand Mai épilepsies and the Sleeping-Waking Cycle*. *Epilepsia* 1962; **3**: 69–109.
- [37] Loddenkemper T., Syed T., Burgess R.: *Generalized interictal epileptiform discharges are more frequent in the morning and after sleep deprivation*. *Epilepsia* 2007; **48**(suppl.6): 205–206.
- [38] Shouse M.N., Martins da Silva A., Sammaritano M.: *Circadian Rhythm, Sleep, and Epilepsy*. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996; **13**: 32–50.
- [39] Bazil C., Malow B.A., Sammaritano M.R.: *Sleep and epilepsy: the clinical spectrum*. 2002, Amsterdam: Elsevier.
- [40] Leite G.Áles Gitai D., de Andrade T.G., Dos Santos Y.D.R., et al.: *Chronobiology of limbic seizures: Potential mechanisms and prospects of chronotherapy for mesial temporal lobe epilepsy*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2019; **98**: 122–134.
- [41] Li P., Fu X., Smith N.A., et al.: *Loss of CLOCK Results in Dysfunction of Brain Circuits Underlying Focal Epilepsy*. *Neuron* 2017; **96**: 387–401.
- [42] Griggs C.A., Malm S.W., Jaime-Frias R., et al.: *Valproic acid disrupts the oscillatory expression of core circadian rhythm transcription factors*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018; **339**: 110–120.
- [43] Oggier D.M., Weisbrod C.J., Stoller A.M., et al.: *Effects of Diazepam on Gene Expression and Link to Physiological Effects in Different Life Stages in Zebrafish Danio rerio*. *Environmental Science & Technology* 2010; **44**: 7685–7691.
- [44] Xu L., Guo D., Liu Y.Y., et al.: *Juvenile myoclonic epilepsy and sleep*. *Epilepsy & Behavior*, 2018; **80**: 326–330.
- [45] [www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-syndrome-groupoverview.html](http://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-syndrome-groupoverview.html).
- [46] Herzog A.G., Klein P., Rand B.J.: *Three Patterns of Catamenial Epilepsy*. *Epilepsia* 1997; **38**: 1082–1088.
- [47] Herzog A.G.: *Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial*. *Seizure – European Journal of Epilepsy* 2015; **28**: 18–25.
- [48] Joshi S., Sun H., Rajasekaran K., et al.: *A novel therapeutic approach for treatment of catamenial epilepsy*. *Neurobiology of disease* 2018; **111**: 127–137.
- [49] Horne J. A., Ostberg O.: *A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms*. *Int J Chronobiol*. 1976; **4**: 97–110.
- [50] Roenneberg T., Wirz-Justice A., Mrosovsky M.: *Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes*. *Journal of Biological Rhythms* 2003; **18**: 80–90.
- [51] Hofstra W.A., Gordijn M.C., van Hemert-van der Poel J.C., et al.: *Chronotypes and Subjective Sleep Parameters in Epilepsy Patients: a Large Questionnaire Study*. *Chronobiology International* 2010; **27**: 1271–1286.
- [52] Kendis H., Baron K., Schuele S.U., et al.: *Chronotypes in Patients with Epilepsy: Does the Type of Epilepsy Make a Difference?* *Beh Neurol* 2015.
- [53] Choi S.J., Joo E.Y., SHong S.B.: *Sleep-wake pattern, chronotype and seizures in patients with epilepsy*. *Epilepsy Research*, 2016; **120**: 19–24.
- [54] Unterberger I., Gabelia D., Prieschl M.: *Sleep disorders and circadian rhythm in epilepsy revisited: a prospective controlled study*. *Sleep Med*. 2014; **16**: 237–242.
- [55] Manni R., De Icco R., Cremascoli R., et al.: *Circadian phase typing in idiopathic generalized epilepsy: Dim light melatonin onset and patterns of melatonin secretion*. *Seminar in Neurology* 2014; **34**: 334–337.
- [56] Ramgopal S., Thome-Souza S., Loddenkemper T.: *Chronopharmacology of anti-convulsive therapy*. *Current neurology and neuroscience reports* 2013; **13**: 339–339.
- [57] Guilhoto L.M.F.F., Loddenkemper T., Vendrame M., et al.: *Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures*. *Epilepsy & Behavior* 2011; **20**: 334–337.
- [58] Thome-Souza S., Klehm J., Jackson M., et al.: *Clobazam higher-evening differential dosing as an add-on therapy in refractory epilepsy*. *Seizure – European Journal of Epilepsy* 2016; **40**: 1–6.

**Adres do korespondencji:**

Barbara Steinborn, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, bstein@ump.edu.pl