

# Epilepsia, sueño y trastornos del sueño

**Dra. Julia Santín Martínez<sup>1</sup>, Dr. Jaime Godoy Fernández<sup>2</sup>**

*1 Profesor Auxiliar Asociado Departamento de Neurología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Email: jsantin@med.puc.cl*

*2 Profesor Titular Departamento de Neurología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Email: jgodoy@med.puc.cl*

## Introducción

La relación entre epilepsia y sueño es conocida desde la antigüedad. Es así como Aristóteles señalaba que “en muchos esta enfermedad comienza en el sueño, después las crisis son habituales durante el sueño” (1). Los vínculos posibles entre ambas condiciones son múltiples e incluyen la oscilación circadiana de algunos síndromes epilépticos (varios de ellos con manifestaciones restringidas al sueño), impacto en el curso de la epilepsia de la privación de sueño, coexistencia de afecciones como la apnea de sueño, efecto de los medicamentos antiepilépticos en el nivel de vigilancia diurna y en la calidad del sueño nocturno, fragmentación del sueño por crisis nocturnas frecuentes, cambios en la expresión de las descargas epileptiformes durante el sueño, etc. Es fácil entonces comprender la importancia de tener presente esta información cuando se evalúa o trata un paciente con epilepsia. La anamnesis en estos casos siempre debería incluir aspectos como los hábitos de sueño, indagación sobre presencia de somnolencia diurna, ronquido, ubicación horaria de las crisis epilépticas, etc. A continuación revisaremos algunos aspectos relevantes de la relación entre sueño y epilepsia.

## Trastornos del sueño y epilepsia: diagnóstico diferencial

Las epilepsias pueden tener manifestaciones clínicas extremadamente variadas; en el caso de las formas focales, puede haber tantas expresiones clínicas como funciones tiene la corteza. Sin embargo todas las crisis epilépticas presentan dos características consistentes que llevan a plantearse el diagnóstico: son eventos breves, generalmente de segundos a pocos minutos y simultáneamente estereotipados, siempre muy semejantes o idénticos en un mismo paciente. Por otra parte varios trastornos del sueño pueden manifestarse clínicamente como episodios breves y básicamente iguales, con las consiguientes dudas diagnósticas.

La cataplexia, síntoma cardinal de la narcolepsia (2), caracterizada por una súbita pérdida del tono postural, completa (con caída del paciente) o parcial (caída de la cabeza o sensación de debilidad intermitente en las extremidades inferiores), puede confundirse con crisis epilépticas atónicas. La diferenciación clínica está dada por la preservación de la conciencia en la cataplexia -fenómeno que además tiene una duración que es variable- versus las crisis atónicas, siempre muy breves; a esto se debe agregar el característico desencadenamiento de la cataplexia por emociones y ciertamente su asociación con hipersomnolencia y otros elementos de la llamada “tétrada de la narcolepsia”.

El síndrome de movimiento periódico de extremidades (3,4) constituye un diagnóstico diferencial de crisis epilépticas focales motoras. La diferencia clínica se establece por la bilateralidad de las manifestaciones, la ocurrencia en salvas, su aparición en la primera mitad de la noche y la asociación con piernas inquietas, insomnio o hipersomnolencia.

El trastorno conductual del sueño REM (TCR) se caracteriza por episodios de descontrol conductual durante este estadio, que se manifiestan principalmente durante la segunda mitad de la noche. Son eventos generalmente violentos y que sugieren a testigos la vivencia del correlato de actividad onírica, lo que efectivamente es corroborado por los propios pacientes si se les despierta durante estos eventos (5). Estos episodios pueden hacer sospechar crisis focales frontales nocturnas, las que pueden acompañarse de gran actividad motora, gesticulaciones y gritos (“crisis hipermotoras”). La diferencia clínica entre ambos eventos es la amnesia completa de lo ocurrido en el caso de las crisis epilépticas, que además ocasionalmente culminan en convulsiones generalizadas tónico-clónicas. Crisis epilépticas de este tipo también se han descrito originadas en el lóbulo temporal (6). La posible coexistencia de las dos condiciones aumenta la dificultad diagnóstica. Manni et al (7) describen un grupo de 6 pacientes de género

masculino, con edad promedio de 70.5 años, quienes tenían diagnóstico documentado de epilepsia y además presentaban episodios de descontrol conductual nocturno, que correspondieron a TCR en estudios video-polisomnográficos. Los autores encontraron además actividad epileptiforme interictal en el 26.4 % de casos con TCR (9/34), cifra similar al porcentaje de actividad epileptiforme interictal reportada por McBride y cols. (8) en pacientes mayores de 60 años de edad, con otros trastornos neurológicos.

Otras parasomnias, como el sonambulismo, terrores nocturnos y pesadillas, por su carácter episódico y en algunos de ellos la amnesia de lo ocurrido que conllevan, pueden confundirse con crisis epilépticas parciales complejas. La falta de estereotipia, mayor duración y, en el caso de las pesadillas y trastorno conductual del REM, la presencia de recuerdo fragmentado, ayudan en el diagnóstico diferencial.

El trastorno de pánico puede presentarse con eventos nocturnos. Estos tienen inicio brusco, se asocian a intenso miedo, manifestaciones autonómicas, temor a morir, etc. Aparecen principalmente en etapa II No-REM. Constituyen un diagnóstico diferencial de crisis epilépticas de las que se distinguen por no asociarse a alteración de conciencia, tener también una duración más prolongada y acompañarse de crisis de pánico diurnas (9).

En todos los casos antes mencionados los exámenes complementarios neurofisiológicos constituyen un elemento diferenciador. En los trastornos del sueño no habrá descargas epileptiformes intercríticas ni patrones de reclutamiento ictal, pero sí podrán encontrarse cambios específicos para narcolepsia en el test de latencias múltiples de sueño o alteraciones polisomnográficas en otras condiciones (movimiento periódico de extremidades, trastorno conductual del REM, etc). Cuando se plantea el diagnóstico diferencial con epilepsia, los registros poligráficos nocturnos deben incluir monitorización videográfica y suficiente número de canales para posibilitar una lectura electroencefalográfica confiable (10).

#### **Actividad epileptiforme ictal e interictal y sueño**

La epilepsia del lóbulo frontal suele manifestarse por crisis casi exclusivamente nocturnas, algunas de ellas difíciles de identificar como de origen comicial, especialmente si no hay eventos diurnos ni aparecen crisis tónico-clónicas nocturnas. Provini et al (11) presentaron una serie consecutiva de 100

pacientes con epilepsia frontal nocturna, estudiados poligráficamente. Establecieron la presencia de tres variedades semiológicamente identificables de crisis: a) despertares paroxísticos (que corresponden a crisis hipermotoras) en el 9%, b) distonías paroxísticas nocturnas (crisis del área motora suplementaria) en el 51% y c) “vagabundeo nocturno”, que corresponden a automatismos ambulatorios, en el 40%. Enfatizan entre las dificultades diagnósticas, el que sólo un tercio de los pacientes presentaba esporádicos eventos diurnos, más fácilmente reconocibles como epilépticos y cerca de un cuarto generalización secundaria en los eventos nocturnos, que también hacen más evidente el carácter epiléptico de las crisis. Una variedad particular de epilepsia frontal nocturna es la autosómica dominante, cuadro genético que se caracteriza por crisis de inicio en la infancia o adolescencia, generalmente sólo nocturnas y en las que en un 20 a 30% de los casos puede encontrarse mutación de genes que codifican receptores nicotínicos (12). Los “vagabundeos epilépticos nocturnos” fueron descritos por Pedley y Guillemainault en 1977 (13). Se caracterizan por deambulación y conductas bizarras paroxísticas manifestadas durante el sueño, que pueden interpretarse como sonambulismos. Estos eventos pueden también aparecer en epilepsias del lóbulo temporal (14). Nobili et al (15) describen el caso de un paciente que inició estos episodios a los 6 años de edad, siendo inicialmente diagnosticados como sonambulismo y finalmente como epilepsia. A los 39 años fue estudiado con monitoreo video-electroencefalográfico prolongado que mostró registros ictales con descargas bien localizadas de inicio en estructuras temporales derechas y ulterior dispersión al cíngulo.

Las crisis epilépticas nocturnas aparecen en distinta proporción en los estadios de sueño. Bazil et al. (16) estudiaron un total de 116 crisis en 188 pacientes, encontrando que de las crisis parciales complejas sólo un 3% se presentó durante REM, mientras que el 80% apareció en etapas I y II; ninguna crisis de inicio focal se generalizó durante REM. Estos mismos autores encontraron que la probabilidad de ocurrencia de crisis durante el sueño era significativamente mayor en epilepsias frontales versus epilepsias temporales. La serie de Minecan et al (17), que incluyó 55 pacientes, encontró resultados semejantes, ya que el 95% de las crisis nocturnas se presentaron durante sueño No-REM, principalmente en estadios I y II. El electroencefalograma (EEG) es el examen complementario más útil en el estudio de las epilepsias,

ya que puede mostrar alteraciones específicas de esta condición, tanto en los períodos intercríticos como durante crisis epilépticas clínicas. Dado que estas últimas son de ocurrencia relativamente infrecuente y por azar es menos probable obtener un registro de ellas en los estudios de rutina, el hallazgo más habitual que apoya la sospecha clínica de epilepsia son las descargas epileptiformes interictales (espigas o puntas). Estas alteraciones intercríticas se manifiestan de manera distinta en vigilia y en las distintas etapas del sueño. Así existe en las etapas No-REM un incremento significativo del número de descargas epileptiformes, tanto en las epilepsias focales como en las generalizadas idiopáticas, con el consiguiente incremento de la positividad de los EEGs; de ahí la importancia de registrar períodos de sueño en los trazados intercríticos, especialmente cuando se practican para verificar el diagnóstico de epilepsia. Algunos síndromes epilépticos tienen como característica distintiva un fuerte aumento de la actividad epileptiforme durante el sueño. Las epilepsias focales benignas de la infancia se caracterizan por crisis parciales motoras, que se presentan en niños, durante el sueño, comprometiendo principalmente cara y lengua; las espigas y puntas focales característicamente muestran un acentuado incremento durante el sueño no-REM. Este síndrome parece corresponder a un extremo de un espectro que abarca otras variedades, que incluyen el Síndrome de Landau Kleffner, hasta otra variedad en la que durante el sueño se desencadena actividad epileptiforme continua, al modo de un status epiléptico y que desaparece en vigilia (estatus epiléptico eléctrico del sueño) (18,19,20,21,22).

En contraposición, en las etapas REM la frecuencia de aparición de elementos epileptiformes intercríticos se reduce significativamente, lo que también se da para las crisis epilépticas, como ya se mencionó. Estas diferentes expresiones pueden entenderse a la luz de la fisiología del sueño, ya que en el sueño No-REM, encontramos múltiples manifestaciones de sincronización neuronal (ondas del vértex, husos de sueño, transientes positivos occipitales, etc.), que favorecerían de algún modo los fenómenos patológicos de tendencia sincronizante, como son los epilépticos. El sueño REM, en cambio, característicamente se asocia a desincronización, lo que dificultaría la activación simultánea de grupos neuronales involucrados en las descargas epilépticas, produciendo además espigas o puntas de mayor focalización. En suma, los períodos no-REM aumentan la probabilidad de encontrar descargas epileptiformes pero son menos

útiles para definir carácter focal versus generalizado, mientras el REM tiene menos rendimiento en el diagnóstico pero aporta mayor precisión topográfica (23).

El sueño puede también modificar la morfología de las descargas, lo que incluso puede llevar a interpretaciones erradas. La ya mencionada tendencia a sincronizar poblaciones neuronales puede hacer que la actividad epileptiforme focal de la vigilia se exprese de un modo más generalizado. Ocurre también lo opuesto, que espigas y puntas perfectamente sincrónicas en vigilia se muestren fragmentadas y lateralizadas o focalizadas durante el sueño. Finalmente, otro punto que debe tenerse presente es que durante el sueño aparece no rara vez un sinnúmero de variantes normales, de aspecto epileptiformes que suelen llevar a confusión, entre las que pueden mencionarse espigas wicket, espigas positivas a 14-6 ciclos por segundo, descargas rítmicas temporales medias, espigas fantasmas y transientes epileptiformes benignos del sueño (24).

Una práctica habitual empleada para aumentar la positividad del EEG en el diagnóstico de las epilepsias es realizarlo después de una privación de sueño. Este método incrementa las posibilidades de encontrar actividad epileptiforme interictal específica por al menos dos mecanismos, uno el simple aumento del tiempo de muestreo (estos registros son más largos que los llamados estándar) y porque en ellos aumenta la posibilidad de registrar sueño superficial, que, como se explicó, de suyo también produce un incremento de estas descargas.

### **Hipersomnolencia, insomnio y epilepsia**

Khatami et al (25) estudiaron la prevalencia de trastornos específicos del sueño en un grupo de 100 pacientes consecutivos con epilepsia y 90 controles, mediante tres instrumentos validados (escala de somnolencia de Epworth y escalas específicas para apnea del sueño y narcolepsia) encontrando que la frecuencia de apnea de sueño, piernas inquietas, bruxismo y pesadillas entre otros tenían una frecuencia semejante en ambos grupos, mientras el insomnio de mantención era más frecuente en epilépticos, aunque con una baja significación estadística.

### **Efecto de las crisis epilépticas y medicamentos antiépilépticos en el sueño**

La presencia de hipersomnolencia en pacientes con epilepsia es frecuente y se estima que alcanza a un

10-30%. Aunque en parte esto podría derivar del uso de fármacos antiepilépticos, el síntoma puede estar relacionado con la epilepsia per se. Drake et al (26) estudiaron con test de latencias múltiples de sueño un grupo de 30 pacientes con epilepsia con crisis parciales y generalizadas, de reciente diagnóstico y sin tratamiento farmacológico, a los que practicaron además EEG toda la noche anterior. Encontraron que el 10% tenía latencias promedio inferiores a 5 minutos y que el 27% tenía latencias inferiores a 8 minutos. De los hallazgos electroencefalográficos, la presencia de actividad epileptiforme en el lóbulo temporal derecho se correlacionó con somnolencia.

Varios medicamentos antiepilépticos tienen efectos sedantes, transitorios o permanentes y en muchos casos con impacto en la arquitectura del sueño. Con relación a los antiepilépticos clásicos, la fenitoina se asocia a disminución de la eficiencia, latencia de sueño y aumento del sueño superficial (etapas I y II No-REM), sin afectar significativamente otros estadios. La carbamazepina en cambio mejora la eficiencia de sueño, disminuye su fragmentación y aumenta el sueño delta (etapas III/IV NoREM) pero disminuye la densidad de los elementos fásicos del REM. El ácido valproico genera aparentemente menos alteración del sueño; para algunos autores estabiliza los ciclos de sueño mientras otros encuentran escaso o nulo efecto sobre su arquitectura en dosis terapéuticas. El fenobarbital usado crónicamente acorta la latencia de sueño, aumenta las etapas profundas NoREM y disminuye el REM. Los benzodiazepínicos tienen un efecto semejante pero además disminuyen el sueño delta y ambos compuestos pueden causar sedación diurna (27). Sin embargo, algunos autores (6,28,29) no encuentran estos hallazgos.

Otros fármacos pueden inducir insomnio eventualmente de tal magnitud que obliguen a su suspensión; entre estos están el felbamato (30) y la lamotrigina. Sadler et al (31) estudiaron retrospectivamente un grupo de 109 pacientes sin trastornos de sueño previos que recibieron lamotrigina, encontrando que el 6.4% desarrolló un insomnio que obligó a cambios en la terapia. Foldvary et al (32) estudiaron con polisomnograma pre y post tratamiento a 10 pacientes que recibieron lamotrigina 400 mg/día como terapia añadida; demostraron que el fármaco producía una reducción del sueño delta, aumento de las etapas II, aumento del REM y disminución de los despertares; estos pacientes no tuvieron somnolencia diurna.

Bonnani et al (33) estudiaron con test de latencias múltiples de sueño 14 pacientes en monoterapia con topiramato, comparándose con controles pareados por sexo y edad, antes de inicio de la terapia y dos meses después, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. El efecto de este fármaco, que ha sido usado en el trastorno nocturno del comer, sobre el sueño, no ha sido estudiado.

El levetiracetam parece no tener efectos deletéreos sobre el sueño. Un estudio con voluntarios normales tratados con este medicamento y estudiados antes y después de 3 semanas de terapia con PSG y test de latencias múltiples de sueño mostró consolidación del sueño (aumento de tiempo total de sueño y eficiencia de sueño) (34). Bell et al (35) muestran hallazgos semejantes en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, aunque otros (36) no encuentran efecto significativo alguno con una metodología muy similar. Respecto de la gabapentina, Foldvary-Schaefer et al (37) estudiaron un grupo de voluntarios normales con PSG y escala de Epworth basal y después de administración de 1800 mg/día, comparándolo con un grupo control. Encontraron aumento de la proporción de sueño delta, semejante a lo reportado por Legros et al (38) en un grupo de pacientes con epilepsia, sin cambios en la escala de somnolencia diurna.

Los pacientes con epilepsia pueden tener alteraciones en la arquitectura del sueño que incluyen aumento de la latencia de inicio del dormir, disminución y fragmentación del REM, mayor frecuencia de cambios de etapa y despertares y disminución de la eficiencia de sueño (39). Estos cambios pueden ciertamente producirse en pacientes que experimentan crisis clínicas o subclínicas nocturnas, subgrupo de pacientes que muestra la mayor distorsión en la arquitectura de sueño, pero no se limitan a ellos ya que pueden aparecer en pacientes con epilepsias con crisis sólo diurnas (16,39). El efecto de los fármacos tampoco explica estas alteraciones puesto que pueden presentarse en pacientes con epilepsias focales que no han recibido terapia (40). Estos cambios serían más frecuentes e intensos en las epilepsias parciales (16).

#### **Comorbilidad epilepsia y trastornos del sueño**

La alta prevalencia de trastornos del sueño que se manifiestan con hipersomnolencia, como la apnea de sueño y el síndrome de piernas inquietas hace probable su coexistencia con epilepsia y deben considerarse en el diagnóstico diferencial de este síntoma

en pacientes con epilepsia (41). Particularmente relevante es el diagnóstico de apnea de sueño (42, 43,44,45), ya que se ha demostrado que este trastorno dificulta el control de las crisis y que el uso de CPAP nasal produce una mejoría al menos parcial en los eventos epilépticos; debe sospecharse la asociación especialmente en pacientes cuyas crisis epilépticas aparecen exclusiva o principalmente durante el sueño. (mas detalles sobre esta asociación se encuentran en el capítulo correspondiente).

### Conclusión

Las relaciones entre epilepsia y sueño son múltiples, de gran interés y probablemente sólo parcialmente conocidas. Resultan de gran relevancia no sólo para mejor comprender la neurofisiología de las epilepsias sino por el impacto terapéutico que puede tener el diagnóstico de trastornos del sueño que simulan epilepsia, que coexisten con ella o incluso derivan de la terapia anticonvulsivante.

### Bibliografía

1. On Sleep and Sleeplessness. By Aristotle. <http://classics.mit.edu/Aristotle/sleep.html>.
2. Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M, Koziol JA. Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol.* 1990;7:93-118.
3. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev.* 2006;10:169-77. Review.
4. Mahowald MW. Restless Leg Syndrome and Periodic Limb Movements of Sleep. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5:251-260.
5. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002;25:120-38. Review.
6. Bazil CW. Sleep, Sleep Apnea, and Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2004 ;6:339-345.
7. Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM Sleep Behavior Disorder and Epileptic Phenomena: Clinical Aspects of the Comorbidity. *Epilepsia.* 2006;47:78-81.
8. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia.* 2002;43:165-9.
9. Craske MG, Lang AJ, Mystkowski JL, Zucker BG, Bystritsky A, Yan-Go F. Does nocturnal panic represent a more severe form of panic disorder? *J Nerv Ment Dis.* 2002;190:611-8.
10. Foldvary-Schaefer N, De Ocampo J, Mascha E, Burgess R, Dinner D, Morris H. Accuracy of seizure detection using abbreviated EEG during polysomnography. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23:68-71.
11. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain.* 1999;122:1017-31.
12. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, Andermann E, Desbiens R, Cendes F, Manson JI, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet.* 1994;343:515-7. Review.
13. Pedley TA, Guillemainault C. Episodic nocturnal wanderings responsive to anticonvulsant drug therapy. *Ann Neurol.* 1977;2:30-5.
14. Nobili L, Cossu M, Mai R, Tassi L, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Sartori I, Lo Russo G, Francione S. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. *Neurology.* 2004;62:482-5.
15. Nobili L, Francione S, Cardinale F, Lo Russo G. Epileptic nocturnal wanderings with a temporal lobe origin: a stereo-electroencephalographic study. *Sleep.* 2002;25:669-71.
16. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Diurnal and nocturnal seizures reduce REM in patients with temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 2000;57:363-8.
17. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep.* 2002;25:899-904.
18. Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci. Discharge rate during sleep. *Epilepsia.* 1975;16:133-40.
19. Luders H, Lesser R, Dinner DS, Morris HH. Benign focal epilepsy of childhood. En: *Epilepsy electroclinical syndromes*, Luders H y Lesser R eds, New York: Springer-Verlag, 1987, pp 303-346.
20. Hirsch E, Marescaux C, Maquet P, Metz-Lutz MN, Kiesmann M, Salmon E, Franck G, Kurtz D. Landau-Kleffner syndrome: a clinical and EEG study of five cases. *Epilepsia.* 1990;31:756-67.
21. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic



- study of six cases. *Arch Neurol*. 1971;24:242-52.
22. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia*. 2006;47:62-6.
  23. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 1997;38:56-62.
  24. Santín J., Godoy J., Ríos L, Mesa T., Aranda L. Incidencia de variantes normales de aspecto epileptiforme en electroencefalogramas normales. Estudio prospectivo y revisión de la literatura. *Rev. Chil. Neuropsiquiat*. 2003;41: 281-290
  25. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients a prospective study. *Seizure*. 2006;15:299-306.
  26. Drake ME Jr, Weate SJ, Newell SA. Contingent negative variation in epilepsy. *Seizure*. 1997;6:297-301.
  27. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*. 2000;54:S16-24.
  28. Herman ST. Epilepsy and sleep. *Curr Treat Options Neurol*. 2006;8:271-9.
  29. Placidi F, Diomedì M, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology*. 2000;54:S25-32.
  30. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, Ko D, White SR, Post RM, Theodore WH. Felbamate monotherapy has stimulant-like effects in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;23:129-37.
  31. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia*. 1999;40:322-5.
  32. Foldvary N, Perry M, Lee J, Dinner D, Morris HH. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1569-73.
  33. Bonanni E, Galli R, Maestri M, Pizzanelli C, Fabbrini M, Manca ML, Iudice A, Murri L. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia*. 2004;45:333-7.
  34. Cicolin A, Magliola U, Giordano A, Terreni A, Bucca C, Mutani R. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2006;47:82-5.
  35. Bell C, Vanderlinden H, Hiersemenzel R, Otoul C, Nutt D, Wilson S. The effects of levetiracetam on objective and subjective sleep parameters in healthy volunteers and patients with partial epilepsy. *J Sleep Res*. 2002;11:255-63.
  36. Bazil CW, Battista J, Basner RC. Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav*. 2005;7:539-42.
  37. Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M, Mascha E, Dinner D, Morris HH. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia*. 2002;43:1493-7.
  38. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*. 2003;4:51-5.
  39. Wang WW, Xie QH, Wu X. Structure of the spontaneous all night sleep in epileptics with polysomnography. *Clin EEG Neurosci*. 2005;36:36-41.
  40. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;2:73-81.
  41. Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19:514-21.
  42. Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurol*. 2006;55:74-9.
  43. Bazil CW. Sleep, Sleep Apnea, and Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2004 ;6:339-345.
  44. Foldvary-Schaefer N. Obstructive sleep apnea in patients with epilepsy: does treatment affect seizure control? *Sleep Med*. 2003;4:483-4.
  45. Vaughn BV, D'Cruz OF. Obstructive sleep apnea in epilepsy. *Clin Chest Med*. 2003 ;24:239-48.