

R. Mutani • A. Cicolin

## Management dei disturbi del sonno nell'epilessia

**Riassunto** La conoscenza del complesso rapporto fra epilessia e sonno è necessaria nel *management* dei disturbi del sonno nell'epilessia. Tale rapporto riguarda l'azione del sonno sull'epilessia, quella dell'epilessia sul sonno, la comorbidità fra epilessia ed apnee notturne e, infine, l'azione dei farmaci antiepilettici e della stimolazione vagale sul sonno. La strategia terapeutica deve essere impostata dopo una polisonnografia ed una misurazione della sonnolenza diurna. Solo attraverso il controllo di eventuali OSA notturne e l'uso di farmaci antiepilettici privi di effetti negativi sul sonno si potrà ottenere un reale miglioramento della qualità di vita dei pazienti con epilessia.

**Parole chiave** Epilessia • Sonno • Farmaci antiepilettici • Apnee notturne

R. Mutani (✉) • A. Cicolin  
Centro di Riferimento Regionale di Medicina del Sonno  
Clinica Neurologica II, Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Torino  
Via Cherasco 15, I-10126 Torino, Italia  
e-mail: roberto.mutani@unito.it

---

### Introduzione

Il *management* dei disturbi del sonno nell'epilessia si colloca nell'ambito generale del complesso rapporto fra sonno ed epilessia [1, 2]. L'influenza del sonno sull'epilessia era nota già nell'antichità: nel suo trattato su "Sonno ed Insonnia" Aristotele scriveva infatti che "...l'inizio dell'epilessia avviene spesso con crisi che si producono durante il sonno...".

I moderni contributi scientifici hanno chiarito le bidirezionalità del rapporto, indicando anche la rilevanza dell'influenza esercitata dall'epilessia sul sonno [3] e la presenza di una vera e propria comorbidità fra epilessia e apnee ostruttive nel sonno (OSA) [4].

---

### Effetto del sonno sull'epilessia

Il ciclo sonno-veglia esercita un'azione importante sulla comparsa delle crisi [5]. In alcune epilessie le crisi compaiono solo o quasi solo durante il sonno o il passaggio sonno/veglia (epilessia notturna del lobo temporale, epilessia benigna dell'infanzia con punte rolandiche, crisi supplementari sensori-motorie, epilessia autosomica dominante notturna del lobo frontale, punte-onda continue durante il sonno ad onde lente, epilessia mioclonica giovanile, crisi generalizzate tonico-cloniche del risveglio). Le crisi parziali frontali compaiono prevalentemente durante il sonno a differenza di quelle temporali, la cui frequenza non risente del ciclo sonno/veglia, ma che generalizzano più facilmente quando originano durante il sonno. All'opposto, il sonno sembra avere un'azione inibitoria sulla generalizzazione delle crisi frontali che facilmente generalizzano durante la veglia [6].

Gli stadi di sonno influenzano l'attività epilettica critica ed intercritica. In generale, raro appare il potenziamento in fase REM, mentre frequente è il potenziamento in fase NREM con differenza fra le varie epilessie [7].

Non completamente chiarita appare l'azione della deprivazione di sonno sull'epilessia. Mentre l'attività intercritica è potenziata in tutti i tipi di epilessia, l'attività critica sembra venire facilitata nelle epilessie generalizzate e non nelle parziali [8, 9].

### Effetti dell'epilessia sul sonno

Numerosi sono gli studi che documentano l'azione dell'attività critica sulla macro- e micro-architettura del sonno. Le crisi hanno un effetto che supera di molto la durata del periodo post-critico: crisi diurne parziali con e senza generalizzazione secondaria inducono una riduzione del sonno REM nella notte successiva, mentre crisi notturne sono associate anche ad aumento del sonno leggero, del CAP e degli *shift* di fase ed a diminuzione del sonno lento e dell'efficienza del sonno [10–12]. Anche l'attività intercritica focale è associata, in assenza di scariche critiche, ad aumento del CAP e degli *shift* di fase [13]. Risultati analoghi sono stati descritti in soggetti con epilessia primaria generalizzata (assenze e mioclonie dell'adolescenza), anche non in presenza di crisi cliniche [14, 15].

Si ritiene che la frammentazione del sonno associata all'epilessia rappresenti una condizione di deprivazione cronica di sonno responsabile da un lato di aumento dell'attività epilettica stessa e dall'altro dei problemi diurni, frequentemente riportati nei soggetti con epilessia, di sonnolenza e deficit cognitivi con riduzione degli indici di qualità di vita [15, 16].

### Comorbilità di epilessia e apnee ostruttive nel sonno (OSA)

La comorbilità di epilessia e OSA è riportata da vari autori, sia in pazienti adulti [4, 17] che in bambini [18]. Crisi epilettiche notturne, scatenate probabilmente dall'ipossia, possono essere il sintomo di presentazione in soggetti con OSA [19], mentre le apnee del sonno presentano una frequenza elevata nei soggetti con epilessia. Quando i due fenomeni sono pre-

sentati nello stesso soggetto si verifica pertanto un'interazione reciproca di potenziamento [4]. In tali soggetti il controllo delle OSA induce la riduzione della frequenza delle crisi epilettiche [20] ed il miglioramento della sonnolenza diurna, dei disturbi cognitivi e della qualità di vita [21].

### Farmaci antiepilettici (AEDs) e sonno

Il rapporto fra gli AEDs ed il sonno si colloca nell'ambito del descritto rapporto bidirezionale fra epilessia e sonno [1]. Gli effetti degli AEDs sul sonno sono sia diretti sia mediati attraverso l'azione farmacodinamica sui meccanismi molecolari della scarica critica ed intercritica [22]. Analogamente, l'azione degli AEDs sull'epilessia è sia diretta che mediata attraverso l'effetto sulla macro- e micro-architettura del sonno. La complessità del rapporto a tre fra AEDs, sonno ed epilessia indica, pertanto, quale AED ideale quello capace non solo di ridurre l'attività critica ed intercritica, ma anche di esercitare un'azione favorevole sull'architettura del sonno. Tale duplice capacità tende, infatti, attraverso il blocco dell'interazione di potenziamento fra epilessia e disturbi del sonno, ad ottimizzare la terapia in termini di frequenza delle crisi, sonnolenza diurna e deficit cognitivi.

Vengono esposti di seguito alcuni dati di letteratura relativi all'azione sul sonno degli AEDs classici e nuovi [2, 21, 23–30] (Tabelle 1 e 2):

- *Fenobarbital*: aumenta il tempo totale di sonno (in acuto), il sonno leggero (S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>) e la sonnolenza diurna. Riduce la latenza del sonno, il REM gli arousals;
- *Fenitoina*: aumenta il sonno leggero, il sonno lento (in acuto), gli arousals e la sonnolenza diurna. Riduce la latenza e l'efficienza del sonno ed il REM;
- *Carbamazepina*: sia in volontari sani che in soggetti epilettici aumenta la stabilità del sonno e la sonnolenza diurna, riduce il REM; la formulazione *retard* in acuto aumenta gli *shifts* di fase, la sonnolenza diurna e riduce il REM, mentre in cronico non modifica alcun parametro del sonno;
- *Etosuccimide*: aumenta il sonno leggero, il REM e gli arousals; riduce il sonno lento;

**Tabella 1** Effetti degli AEDs classici su alcuni parametri del sonno

	PB	PHT	CBZ	ESM	VPA
S1-S2	↑	↑		↑	↑
SWS				↓	
REM	↓	↓	↓	↑	
Efficienza	↓	↓			
WASO	↓				
Sonnolenza diurna	↑	↑	↑		↑

**Tabella 2** Effetti dei nuovi AEDs su alcuni parametri del sonno

	VGB	LTG	FBM	TGB	GBP	TPM	LEV
S1-S2			↑		↓		↑
SWS				↑	↑		↑
REM		↑			↑		
Efficienza			↓	↑			
WASO			↑				
Sonnolenza diurna	-	-			-	-↑	-↑

- *Valproato*: aumenta il sonno leggero e la sonnolenza diurna;
- *Vigabatrin*: in *add-on* non modifica la sonnolenza diurna associata alla monoterapia con carbamazepina;
- *Felbamato*: ha azione risvegliante con aumento degli *arousals* e del WASO (tempo di veglia in sonno) e riduzione dell'efficienza del sonno;
- *Tiagabina*: nell'anziano aumenta sia il sonno lento che l'efficienza del sonno;
- *Topiramato*: aumenta la sonnolenza diurna in *add-on*, ma non con titolazione lenta sino alla dose di 200 mg/die;
- *Lamotrigina*: in *add-on* aumenta il REM e riduce gli *shifts* di fase, invariata la sonnolenza diurna; in monoterapia non modifica la sonnolenza e la vigilanza;
- *Gabapentin*: in volontari sani aumenta il REM senza modificare la vigilanza diurna; in *add-on* in pazienti epilettici aumenta il REM ed il sonno lento con riduzione degli *arousals* e del sonno leggero;
- *Levetiracetam*: in volontari sani non provoca sonnolenza diurna; tale effetto è però riportato durante terapia *add-on* in pazienti epilettici.

pante, vista la comorbidità fra epilessia ed OSA, l'aumento dell'indice di apnea con conseguente necessità di utilizzazione della CPAP [35].

### Conclusioni

La complessità del rapporto fra epilessia e sonno deve essere ben tenuta presente al momento di impostare la strategia terapeutica nei confronti di un paziente con epilessia. In tali soggetti, infatti, è frequente la possibilità di alterazioni macro- e micro-strutturali del sonno e di un elevato indice di apnea, con conseguente potenziamento dell'attività epilettica, della sonnolenza e dei deficit cognitivi diurni. In questi casi appare pertanto opportuna la valutazione del paziente con la polisonnografia e la misurazione della sonnolenza diurna. Ogni sforzo deve essere fatto ai fini di eliminare ogni possibile e concomitante disturbo del sonno ed, in particolare, le OSA. La scelta dell'AED da utilizzare non può prescindere dagli effetti dell'AED stesso sul sonno, accanto agli ovvi criteri di efficacia e tollerabilità generale. La preferenza andrà riservata agli AED privi di effetti intrinseci negativi nei confronti del sonno. Solo adottando tali misure sarà possibile ottenere un reale miglioramento della qualità di vita dei pazienti con epilessia.

### Effetti della stimolazione vagale (SV) sul sonno

La stimolazione intermittente del vago di sinistra si è rivelata dotata di buona efficacia e tollerabilità nelle epilessie farmaco-resistenti non chirurgiche [31]. La risposta EEG sarebbe legata all'attivazione preferenziale di fibre sincronizzanti o disincronizzanti nell'ambito del nervo vago mentre la riduzione della frequenza critica sarebbe dovuta alla conseguente azione modulatrice della SV (attraverso il nucleo del tratto solitario) sul locus coeruleus, sul talamo intralaminare e sulla formazione reticolare del tronco, strutture coinvolte nell'equilibrio fra veglia, sonno NREM e sonno REM [32]. La SV migliora la vigilanza diurna e la qualità della vita ma riduce (solo ad elevata intensità) il REM [33, 34]. Tale azione è intrinseca alla SV e non correlata all'efficacia sulla frequenza critica. Tali benefici effetti vanno tuttavia bilanciati contro i possibili effetti respiratori della SV nel sonno fra i quali appare preoccupante,

### Bibliografia

1. Mendez M, Radtke RA (2001) Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 18:106-127
2. Bazil CW (2003) Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav* 4:39-45
3. Shouse MN, Mahowald MW (2005) Epilepsy, sleep and sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) *Principles and practice of sleep medicine*. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 863-878
4. Manni R, Terzaghi M, Arlasino C et al (2003) Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 44:836-840
5. Malow B (2002) Paroxysmal events in sleep. *J Clin Neurophysiol* 19:522-534

6. Herman ST, Walczack TS, Bazil CW (2001) Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 56:1453–1458
7. Shouse MN, Martins da Silva A, Sammaritano M (1996) Circadian rhythm, sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 13:32–50
8. Malow B, Passaro E, Milling C et al (2002) Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 59:1371–1374
9. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ et al (2005) Which seizure-precipitating factors do patient with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav* 6:85–89
10. Bazil CW, Castro LH, Walczack TS (2000) Reduction of REM sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 57:363–368
11. Crespel A, Baldy-Maulhainier M, Coubes P (1998) The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and pathiopathologic conditions. *Epilepsia* 39:150–157
12. Zucconi M, Oldani A, Smirne S et al (2000) The macrostructure and microstructure of sleep in patients with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 17:77–86
13. Touchon J, Billard M, Baldy-Maulhainier M et al (1982) Sleep and partial epilepsy. In: Horne J (ed) *Sleep '88*. Gustav Fisher Verlag, Stuttgart, pp 147–150
14. Gigli GL, Calia E, Marciani MG et al (1992) Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 33:799–804
15. Maganti R, Sheth RD, Hermann B et al (2005) Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46:104–109
16. De Weerd A, De Haas, S, Otte A et al (2004) Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia* 45:1397–1404
17. Malow B, Levi K, Maturen C (2000) Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 55:1002–1007
18. Becker DA, Fennel EB, Carney PR (2003) Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 4:651–658
19. Barthlen GM, Brown LK, Beach J et al (1998) Polysomnographic documentation of seizures in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 50:309–310
20. Vaughn BV, Cruz OF, Beach J (1996) Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnea. *Seizure* 5:73–78
21. Bazil CW (2003) Effect of antiepileptic drugs on sleep structure. Are all drugs equal? *CNS Drugs* 17:719–728
22. Walker MC, Fisher A (2004) Mechanisms of antiepileptic drug action. In: Shorvon SD, Fish DR, Perucca E, Dodson WE (eds) *The treatment of epilepsy*. Blackwell Publishing, Oxford, pp 96–119
23. Placidi F, Diomedei M, Scalise A et al (2000) Effect of anti-convulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 5[Suppl 1]:25–32
24. Placidi F, Marciani MG, Diomedei M et al (2000) Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 102:81–86
25. Bonanni E, Galli R, Gori S et al (2001) Neurophysiological evaluation of vigilance in epileptic patients on monotherapy with lamotrigine. *J Clin Neurophysiol* 112:1018–1022
26. Sammaritano M, Sherwin AL (2002) Effect of anticonvulsant drugs on sleep. In: Bazil CW, Malow B, Sammaritano M (eds) *Sleep and epilepsy: the clinical spectrum*. Elsevier, Amsterdam, pp 187–194
27. Bell C, Vanderlinden H, Hiersemeuzel R et al (2002) The effects of levetiracetam on objective and subjective sleep parameters in healthy volunteers and patients with partial epilepsy. *J Sleep Res* 11:255–263
28. Legros B, Bazil CW (2003) Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med* 4:51–55
29. Khatami R, Siegel AM, Bassetti C (2005) Hypersomnia in an epilepsy patient treated with levetiracetam. *Epilepsia* 46:588–589
30. Bonanni E, Galli R, Maestri M et al (2004) Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia* 45:333–337
31. Schachter SC (2002) Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval. *Neurology* 59[Suppl 4]:15–20
32. Saper CB, Chon TC, Scammell TE (2001) The sleep switch : hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 24:726–731
33. Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C et al (2003) Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 4:185–191
34. Rizzo P, Beelke M, De Carli F et al (2003) Chronic vagus nerve stimulation improves alertness and reduces REM sleep in patient affected with refractory epilepsy. *Sleep* 26:607–611
35. Marzec M, Edwards J, Sagher O et al (2003) Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia* 44:930–935