

PORUCHY SPÁNKOVEJ ARCHITEKTÚRY A ZVÝŠENÁ DENNÁ SPAVOŠŤ U PACIENTOV S EPILEPSIOU – NAŠE PRVÉ KLINICKÉ SKÚSENOSTI

MUDr. Katarína Klobučníková, prof. MUDr. Pavel Varsík, DrSc., MUDr. Branislav Kollár, PhD.,
MUDr. Darina Buranová, PhD.

I. neurologická klinika FNsP a LF UK, Bratislava

V skupine epileptikov ($n = 42$) sme analyzovali typ epileptických záchvatov, charakteristiky EEG, etiológiu a patogenézu epileptického syndrómu a efektívnosť antiepileptickej liečby. Dennú spavosť sme hodnotili pomocou Epworthskej škály spavosti (ESS) a pomocou testu mnohopočetnej latencie spánku (MSLT), a u všetkých pacientov sme pomocou celonočného polysomnografického vyšetrenia (PSG) a video-EEG záznamu analyzovali architektúru nočného spánku a prípadné nočné epileptické záchvaty. V kontrolnej skupine zdravých dobrovoľníkov ($n = 19$) sme vyšetrovali dennú spavosť pomocou ESS, MSLT a celonočné PSG vyšetrenie, ako aj spánkové video-EEG monitorovanie.

Zistili sme, že pacienti so symptomatickou fokálnou epilepsiou mali tendenciu ku zvýšenej dennej spavosti pri vyšetrení pomocou ESS, naproti tomu pacienti s idiopatickou fokálnou, alebo generalizovanou epilepsiou, ale aj kontrolné osoby zvýšenú dennú spavosť nevykazovali. Pri objektivizácii dennej spavosti pomocou MSLT sme nezistili zvýšenú dennú spavosť v žiadnej vyšetrovanej skupine. Skóre ESS ani MSLT nezáviselo od aktuálnej antiepileptickej liečby. Zmeny v architektúre nočného spánku (predĺženie 1. a 2. štádia NREM spánku, skrátenie REM spánku) boli najvýraznejšie v skupine pacientov s generalizovanou epilepsiou. Poruchy architektúry nočného spánku považujeme za kľúčové z hľadiska vzniku dennej ospalosti pacientov.

Kľúčové slová: epilepsia, zvýšená denná spavosť, poruchy spánkovej architektúry u epilepsie.

Úvod

Mnoho pacientov s epilepsiou sa sťažuje na nedostatočný, alebo fragmentovaný nočný spánok, či zvýšenú dennú spavosť. Tieto ťažkosti sa v bežnej medicínskej praxi často prehliadajú. U pacientov s epilepsiou sú však závažnejšie než v bežnej populácii, pretože nedostatočný nočný spánok a následná zvýšená denná spavosť môžu viesť ku zmnoženiu epileptických záchvatov a zhoršeniu celkového klinického stavu pacienta. Uzavretý kruh poruchy spánku, následnej dennej spavosti a zmnoženia epileptických záchvatov, v dôsledku ktorých sa opäť znižuje kvalita nočného spánku, môže viesť až ku farmakorezistencii epilepsie (2, 3). Pri komplexnej starostlivosti o epileptika treba preto myslieť aj na možnosť porúch spánku, ktoré väčšinou možno liečiť a zlepšiť tým celkový stav pacienta.

Medzi najčastejšie príčiny porušeného nočného spánku u epileptikov patria:

1. nevhodný životný štýl
2. nesprávna spánková hygiena
3. koexistujúca primárna spánková porucha
4. poruchy cirkadiálneho rytmu
5. účinok antiepileptík
6. epileptické záchvaty (2).

Je známe, že nočné epileptické záchvaty navodzujú prebúdzajúcu reakciu a spôsobujú fragmentáciu spánku (7). Na druhej strane

aj epileptické záchvaty počas dňa menia architektúru spánku v pozáchvatovom období. Redukujú podiel REM fázy spánku, čo môže byť príčinou zvýšenej únavnosti v období po epileptickom záchvate (4).

Ďalšou významnou príčinou porúch spánku u epileptikov môže byť liečba antiepileptikami. Antikonvulzíva môžu ovplyvňovať nočný spánok a dennú bdelosť pozitívne aj negatívne. Zdá sa, že tento vplyv nesúvisí priamo s ich antikonvulzným účinkom. Barbituráty, benzodiazepíny, ale aj karbamazepín a valproát zvyšujú dennú spavosť (2, 17). Podľa niektorých údajov karbamazepín redukuje REM spánok, najmä v úvode liečby (16). Lamotrigín podľa niektorých údajov nemá vplyv na spánok (16), podľa iných prác redukuje hlboké štádiá NREM spánku (10). Na druhej strane, antiepileptiká môžu byť účinné aj v liečbe niektorých porúch spánku, napríklad gabapentín, karbamazepín ako i lamotrigín v liečbe syndrómu „nepokojných nôh“ (11).

Je známe, že u epileptikov sa často vyskytujú aj primárne spánkové poruchy. Napríklad syndróm spánkového apnoe opakovanými krátkymi apnoickými/hypopnoickými pauzami počas spánku výrazne narúša spánkovú architektúru (14). Chronická spánková deprivácia spolu s následnou zvýšenou dennou spavosťou môže zvyšovať záchvatovú pohotovosť a zvyšovať počet epileptických záchvatov.

Materiál a metódy

Do súboru sme zaradili 42 pacientov s epilepsiou (20 mužov a 22 žien) s priemerným vekom $42,8 \pm 13,0$ roka, u ktorých sme vylúčili organické poruchy spánku. Všetci pacienti boli kompletne vyšetrení v rámci klinického 5-stupňového diagnostického algoritmu vyšetrenia, v ktorom sme analyzovali typ epileptických záchvatov (podľa medzinárodnej klasifikácie ILAE) (6), charakteristiky EEG vrátane provokačných metód, etiológiu a patogenézu epileptického syndrómu (pomocou MRI mozgu, psychologického vyšetrenia, atď.) a efektívnosť aktuálnej antiepileptickej liečby. Pacientov sme rozdelili podľa návrhu klasifikácie epilepsií a epileptických syndrómov (6) na skupinu pacientov so symptomatickou fokálnou epilepsiou ($n = 22$), skupinu pacientov s fokálnou kryptogénnou epilepsiou ($n = 12$). 8 pacientov malo generalizovanú epilepsiou, z toho 4 pacienti mali kryptogénnu a 4 pacienti symptomatickú generalizovanú epilepsiou. Pritom chceme zdôrazniť, že termín kryptogénna epilepsia znamená len toľko, že súčasnými vyšetrovacími metódami nie sme schopní odhaliť štrukturálnu príčinu epileptogénneho fokusu.

Priemerný vek pacientov s fokálnou symptomatickou epilepsiou ($n = 22$) bol $35,9 \pm 15,2$ roka, pričom priemerná dĺžka ochorenia v tejto skupine bola $10,2 \pm 5,8$ roka. Z toho 13 pacientov malo temporálnu epilepsiou (10 pacientov s fokusom temporálne vľavo a 3 pacienti s fokusom

Tabuľka 1. Charakteristika súboru pacientov s epilepsiou

Typ epilepsie	fok. symptomatická epilepsia	fokálna idiopatická/kryptogénna epilepsia	generalizovaná epilepsia
počet pacientov (n)	22	12	8
M/Ž	10/12	5/7	5/3
vek	35,9 ± 15,2 r.	33,2 ± 12,4 r.	25,9 ± 7,2 r.
EEG v norme/nešpecif./špecif.	4/5/13	2/2/8	4/3/1
fokus T sin/T dx	10/3	5/1	–
F sin/F dx	3/2	3/3	–
viacpočetné	4	1	–
MRI bez štrukt. lézie/s štrukt. léziou	0/22	12/0	3/5
antiepileptická liečba monoterapia/kombinovaná ter.	10/12	8/4	4/4
dĺžka ochorenia	10,2 ± 5,8 r.	14,6 ± 4,8 r.	18,2 ± 4,1 r.

temporálne vpravo). 5 pacientov malo frontálnu epilepsiu (3 pacienti mali fokus frontálne vľavo, 2 pacienti fokus frontálne vpravo) a 4 pacienti mali viacpočetné epileptické fokusy. Pri vyšetrení EEG mali 4 pacienti fyziologický nález, 5 pacienti mali nešpecifický nález a 13 pacienti mali špecifický epileptiformný nález v EEG. Všetci pacienti s fokálnou symptomatickou epilepsiou mali prítomnú štrukturálnu léziu na MRI (3 pacienti mali arteriovenóznou malformáciu, u 4 pacientov sme zistili malformáciu kortikálneho vývoja, 5 pacientov malo arachnoidálnu cystu, 1 pacient mal známky mesiotemporálnej sklerózy, 3 pacienti mali viacpočetné ložiská demyelinizácie, 6 pacienti mali postmalatické ložisko). 10 pacientov bolo v čase nášho sledovania na monoterapii a 12 pacientov na viackombinácii antiepileptík (karmabazepín, lamotrigín, valproát, fenytoín) (tabuľka 1).

Skupina 12 pacientov s fokálnou idiopatickou/kryptogénnou epilepsiou mala priemerný vek 33,2 ± 12,4 roka, pričom priemerná doba ochorenia bola 14,6 ± 4,8 roka. Z toho 6 pacientov malo temporálnu epilepsiu (5 pacienti mali fokus vľavo temporálne a 1 pacient fokus vpravo temporálne). Ostatní 6 pacienti mali frontálnu epilepsiu (3 pacienti mali fokus frontálne vľavo a 3 pacienti fokus vpravo frontálne). Pri vyšetrení EEG sme u 2 pacientov mali fyziologický nález, u 2 nešpecifický a 8 pacientov špecifický epileptiformný nález. MRI vyšetrenie mozgu bolo fyziologické, resp. neodhalilo štrukturálnu léziu ani u jedného pacienta z tejto skupiny. 8 pacientov boli na monoterapii a 4 pacienti na viackombinácii antiepileptík (tabuľka 1).

Generalizovanú epilepsiu sme zistili u 8 pacientov s priemerným vekom 25,9 ± 7,2 roka. Priemerná doba ochorenia bola 18,2 ± 4,1 roka. Pri vyšetrení EEG u týchto pacientov sme u 4 pacientov našli fyziologický nález a 4 pacienti mali v EEG generalizovaný epileptiformný vzorec. MRI vyšetrenie v tejto skupine pacientov bolo u 4 pacientov v norme a u 4 pacientov boli prítomné štrukturálne zmeny (kortikálna atrofia). 4 pacienti mali v čase nášho sledovania monoterapiu antiepileptík a 4 pacienti mali viackombináciu antiepileptickej liečby (tabuľka 1).

Ani jeden z vyšetovaných pacientov neprekonal počas video-EEG monitorovania epileptický záchvat a ani nebol v pozáchvatovom období. Kontrolná skupina pozostávala z 19 zdravých dobrovoľníkov (11 mužov a 8 žien) s priemerným vekom 32,4 ± 12,9 roka, u ktorých sme vylúčili organické poruchy spánku, príp. dyssomie.

Na zistenie dennej spavosti pacientov aj kontrolných jedincov sme použili dotazníkovú metódu Epworthskej škály spavosti (ESS) s rozsahom skóre od 0 do 24. V literatúre sa uvádza hodnota skóre ESS do 10 ako fyziologická a nad 10 ako poukazujúca na zvýšenú dennú spavosť (13). My sme sa priklonili k podrobnejšiemu deleniu skóre (hodnota 0 – 6 bez zvýšenej spavosti, skóre 7–15 mierna ospalosť, skóre nad 17 výrazná ospalosť), ktoré sa taktiež používa v literatúre (19). Na základe našich klinických skúseností toto delenie považujeme za vhodnejšie na podrobnejšie oddiferencovanie jednotlivých stupňov poruchy dennej bdlosti. Na objektivizáciu dennej spavosti sme u všetkých vyšetovaných osôb použili test mnohopočetnej latencie zaspátia (**Multiple sleep latency test – MSLT**) s hodnotením podľa medzinárodných kritérií (1, 5, 15). U všetkých pacientov sme uskutočnili celonočné polysomnografické vyšetrenie (PSG) súčasne s vyšetrením pomocou video-EEG. V EEG zázname sme sledovali výskyt špecifických epileptiformných grafoelementov a ich prípadný korelát na videozázname. Štruktúru nočného spánku sme hodnotili štandardným skórovacím systémom (18). Sledovali sme percentuálne zastúpenie jednotlivých štádií NREM a REM spánku, efektivitu spánku, latenciu zaspávania po dosiahnutí 1. štádia NREM a celkovú dobu spánku (TST). Grafickým zobrazením nočného spánku bol hypnogram.

V kontrolnej skupine zdravých dobrovoľníkov sme pomocou ESS a MSLT vyšetovali dennú spavosť a uskutočnili sme u nich aj celonočné PSG vyšetrenie so spánkovým video-EEG záznamom rovnakou metódou ako u pacientov s epilepsiou.

Na štatistické spracovanie údajov sme použili Studentov t-test, pričom za hladinu

významnosti sme pokladali $P < 0,05$. Údaje v tabuľkách sú aritmetické priemery s ich smerodajnými odchýlkami (SD).

Výsledky

Pri hodnotení dennej spavosti pomocou ESS sme ani v skupine pacientov s epilepsiou, ani v kontrolnej skupine zdravých jedincov nezistili zvýšenú dennú spavosť (tabuľka 2). Len skupina pacientov so symptomatickou epilepsiou mala hranične zvýšené skóre ESS (7,2 ± 3,6) (tabuľka 3), čo hodnotíme ako mierne zvýšenú dennú spavosť.

Pri hodnotení štruktúry nočného spánku sme v skupine epileptikov zistili signifikantne významný úbytok REM spánku v porovnaní s kontrolnou skupinou ($P < 0,01$). Vyšší podiel 1. a 2. štádia NREM a nižšia efektivita spánku oproti hodnotám kontrolnej skupiny neboli štatisticky významné (tabuľka 2). Úbytok REM spánku je ešte výraznejší (štatisticky významne) u pacientov s primárne generalizovanou epilepsiou oproti pacientom s ostatnými typmi epilepsie (3,2% REM u pacientov s generalizovanou epilepsiou vs. 13,0% REM spánku u pacientov s fokálnou epilepsiou, $P < 0,001$) (tabuľka 3).

Objektivizácia dennej spavosti pomocou MSLT v skupine pacientov s epilepsiou aj v kontrolnej skupine nepotvrdila zvýšenú dennú spavosť (priemerná latencia spánku v skupine epileptikov bola 14,0 ± 4,7 min, v kontrolnej skupine 17,9 ± 3,1 min). Za fyziologické hodnoty sa považuje latencia spánku > 10 min (15). Hodnoty ESS a MSLT v jednotlivých skupinách pacientov nepotvrdili predpokladanú negatívnu koreláciu.

Antiepileptická terapia (monoterapia vs. viackombinácia) neovplyvňovala v našom súbore epileptikov mieru dennej spavosti (hodnoty ESS a MSLT sa nelíšili signifikantne). Avšak porovnanie kvality nočného spánku vo vzťahu k antiepileptickej terapii ukázalo, že pacienti s dvoj a viackombináciou antiepileptík mali signifikantne kratšiu latenciu po 1. spánkové štádium NREM než pacienti na monoterapii (39,9 min/66,7 min) (tabuľka 4).

Tabuľka 2. Miera dennej spavosti a analýza nočného spánku (priemer ± SD)

	M/Ž	vek	ESS	MSLT	NREM (štádium) %				REM %	ef. spánku %
					I.	II.	III.	IV.		
pacienti s epilepsiou n = 42	20/22	42,8 ± 13,0	6,6 ± 4	14,1 ± 4	22,5 ± 14	31,7 ± 13,7	7,9 ± 5,5	5,2 ± 6,4	9,8 ± 8,1 *P < 0,01	70,2 ± 19,3
kontrolná skupina n = 19	11/8	32,4 ± 12,9	5,6 ± 3,8	15,3 ± 3,2	20,4 ± 13	21,2 ± 7,3	5,2 ± 5,3	5,1 ± 4,3	18,6 ± 9,6	77,5 ± 15,5

Tabuľka 3. Denná spavosť a architektúra nočného spánku v kontrolnej skupine a v podskupinách podľa typu epilepsie (priemer ± SD)

typ epilepsie	počet (n)	ESS ± SD (do 6, 7–15, nad 16) (%)	REM (%)	efektivita spánku (%)
symptomatická	22	7,2 ± 3,6 (40,9–59,1–0)	13 ± 7,5	74,7 ± 19,6
kryptogénna/idiopatická	12	5,5 ± 3,7 (75–25–0)	13,5 ± 5,5	72,3 ± 9,6
generalizovaná	8	6,5 ± 5,0 (50–50–0)	3,2 ± 4,3 *P < 0,001	61,0 ± 16,5 *P = 0,03
kontrola – zdraví pac.	19	5,6 ± 3,2 (60–40–0)	18,6 ± 9,6	77,5 ± 15,5

Tabuľka 4. Denná spavosť a architektúra nočného spánku vo vzťahu k liečbe antiepileptikami. (priemer ± SD)

typ liečby antiepileptikami	počet (n)	ESS	MSLT	latencia po NREM I.
monoterapia AE	22	6,7 ± 4	13,8 ± 4,5	66,7 min. ± 23,5
viackombinácia AE	20	6,5 ± 3,9	14,6 ± 5,1	39,9 min. ± 18,2 *P < 0,01

Tabuľka 5. Denná spavosť u pacientov podľa lokalizácie epi fokusu (priemer ± SD)

Fokus (na EEG)	počet (n)	ESS	MSLT
temporálne vľavo	15	7,0 ± 3,6	13,6 ± 5,1
temporálne vpravo	4	4,1 ± 2,3	13,1 ± 4,9
frontálne vľavo	6	5,4 ± 3,3	12,3 ± 5,3
frontálne vpravo	5	5,0 ± 2,9	17,4 ± 3,3

Zo skupiny epileptikov sme vybrali pacientov s temporálnou epilepsiou (n = 19) a frontálnou epilepsiou (n = 11), pričom 15 z nich má epileptický fokus v ľavom temporálnom laloku, 4 pacienti v pravom temporálnom laloku, 6 pacientov v ľavom frontálnom a 5 pacientov v pravom frontálnom laloku. Zistili sme, že pacienti s fokusom v ľavom temporálnom laloku mali hraničnú hodnotu ESS (7,0 ± 3,6), kým ostatní pacienti mali hodnotu ESS fyziologickú. V hodnotách MSLT neboli výraznejšie rozdiely (tabuľka 5). Vzhľadom na nízky počet jedincov v podskupinách sme tieto hodnoty neporovnávali štatisticky (tabuľka 5).

Aj keď priemerná hodnota ESS v kontrolnej skupine bola v norme, chceme zdôrazniť fakt, že až 40% jedincov tejto skupiny malo subjektívny pocit ľahko zvýšenej dennej spavosti (podľa ESS 7–15) (tabuľka 3).

Diskusia

Cieľom práce bolo pokúsiť sa zodpovedať niektoré otázky o vzťahu medzi dennou spavosťou, kvalitou nočného spánku a epilepsiou. Snažili sme sa zistiť, či zmeny spánkovej ar-

chitektúry súvisia s antiepileptickou liečbou, prítomnosťou organickej lézie v CNS, či lokalizáciou epileptického fokusu.

U pacientov s epilepsiou sme v porovnaní s kontrolnou skupinou zistili zmeny v architektúre nočného spánku a to štatisticky významný úbytok REM spánku a vyšší podiel 1. a 2. štádia NREM spánku, čo je v súlade s literárnymi údajmi (2). Navyše sme zistili, že úbytok REM spánku bol najvýraznejší u pacientov s generalizovanou epilepsiou a tendencia k zvýšenej dennej spavosti bola u pacientov so symptomatickou fokálnou epilepsiou. Predpokladáme, že prítomnosť organickej lézie v CNS ako aj sekundárna generalizácia epileptického výboja môže narušovať funkciu štruktúr zodpovedných za cyklus spánok – bdenie, a tým pravdepodobne dochádza k narušeniu ich regulačnej funkcie pri navodzovaní a udržiavaní jednotlivých spánkových štádií. Pretože temporálny lalok má úzke anatomické prepojenia na limbický systém, ktorý priamo súvisí so štruktúrami regulujúcimi úroveň bdlosti, architektúru spánku, ale aj mechanizmy pamäti a správania, je pochopiteľné,

že pacienti s temporálnou epilepsiou majú častejšie poruchy spánku. Podľa DeHaasa a spol. (9) majú pacienti s parciálnou epilepsiou až 2x vyššiu prevalenciu spánkových porúch a podľa iných údajov (8) až 85% pacientov s temporálnou lobárnou epilepsiou v sledovanom súbore malo zvýšenú dennú spavosť, 100% pacientov malo fragmentáciu nočného spánku a 92% malo úbytok REM spánku. Aj keď sme v našom súbore pacientov s epilepsiou nezistili závislosť medzi zvýšenou dennou spavosťou a lokalizáciou epileptického fokusu, pacienti s fokusom v ľavom temporálnom laloku mali priemernú hodnotu ESS na hornej hranici normy (7,0). Tento výsledok si bude vyžadovať zväčšenie súboru pacientov s temporálnou epilepsiou a ďalšie sledovanie.

Z ďalších faktorov ovplyvňujúcich kvalitu nočného spánku je aktuálna liečba antiepileptikami, pričom ani viackombinácia antiepileptík podľa našich výsledkov neznižuje dennú vigiliu. Je to pravdepodobne spôsobené tým, že sa v súčasnosti preferujú novšie typy antiepileptík, ktoré majú menej nežiaducich účinkov. Avšak účasť medikamentózne liečby antiepileptikami na rozpade spánkovej architektúry nevieme posúdiť, pretože skupina epileptikov bez antiepileptickej liečby nám nebola dostupná.

Takisto nevieme jednoznačne posúdiť vplyv epileptického záchvatu na kvalitu nočného spánku, pretože počas monitorovania spánku pomocou PSG ani jeden pacient neprekonával epileptický záchvat, resp. nebol tesne v pozáchvatom období (do 24 hod). Vysvetľujeme to tým, že pacienti boli nastavení na účinnú antiepileptickú liečbu, boli kompenzovaní a liečbu sme preto počas vyšetrovania nemali. Zároveň sme si vedomí toho, že laboratórne sledovanie pacientov s epilepsiou ako aj zdravých jedincov je vo všeobecnosti zatažené určitými problémami spojenými s dyskomfortom spánku v sledovacej miestnosti (vnímanie elektród, nedostatok adaptácie, atď.). Preto všetky naše výsledky berieme s určitou rezervou zataženosti a to nielen v našom prípade, ale vo všeobecnosti vôbec.

Podľa literárnych údajov 12% zdravej populácie trpí na zvýšenú dennú spavosť (12). V našej kontrolnej skupine malo mierne zvýšenú dennú spavosť (ESS 7–15) až 40% jedincov. Nález poukazuje na to, že zvýšená denná spavosť je relatívne častá aj v tzv. „zdravej“ populácii. Myslíme si, že problematike kvality nočného spánku a dennej bdlosti nielen u epileptikov, ale aj v bežnej populácii by mala byť venovaná zvýšená pozornosť.

Literatura

1. American sleep disorders association: The clinical use of the Multiple sleep latency test. *Sleep* 1992; 15: 268–276.
2. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: 39–45.
3. Bazil CW. Sleep, sleep apnea, and epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2004 Jul; 6 (4): 339–345.
4. Bazil CW, Castro LHM, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch neurol* 2000; 57: 363–368.
5. Carscadon A (ed.) Guidelines for the MSLT: A standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519–524.
6. Commission report: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes: Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
7. Dasheiff RM, Kofke WA. Primarily generalised seizures are more effective than partial seizures in arousing patients from sleep. *Neurol Res* 2003 Jan; 25 (1): 63–7.
8. De Almeida CA, Lins OG, Lins SG, Laurentino S, Valenca MM. Sleep disorders in temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61 (4): 979–87.
9. De Haas S, de Weerd A, Otte A, et al. Epidemiology of sleep disturbance in patients with partial seizures. Paper presented at: 5th European Congress on Epileptology (ECE); 2002 October 6–10; Madrid, Spain.
10. 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.
11. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, crossover study. *Neurology* 2002; 59: 1573–9.
12. Happe S. Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases. *Drugs* 2003; 63 (24): 2725–2737.
13. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545.
14. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002–7.
15. Nevšimalová S., Šonka K. a kol. Poruchy spánku a bdení. Maxdorf, Praha, 1997, s. 126.
16. Placidi F, Diomedes M, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000; 54 (5, Suppl 1): 25–32.
17. Rang HP, Dale MM. Pharmacology. Churchill Livingstone, New York 1991: p. 689.
18. Rechtschaffen A, Kales A, Berger JR, Dement WC, Jacobson A, Roffwarg HP, Roth B, Walter RD. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1968.
19. Watanabe M, Matsura M, Sano T, Matsuda T, Matsuda R, Kojima T. Daytime sleepiness in hypersomniac patients, epileptic patients, and in healthy subjects. *Sleep and Biological Rhythms.* 2003; 1: 137–138.