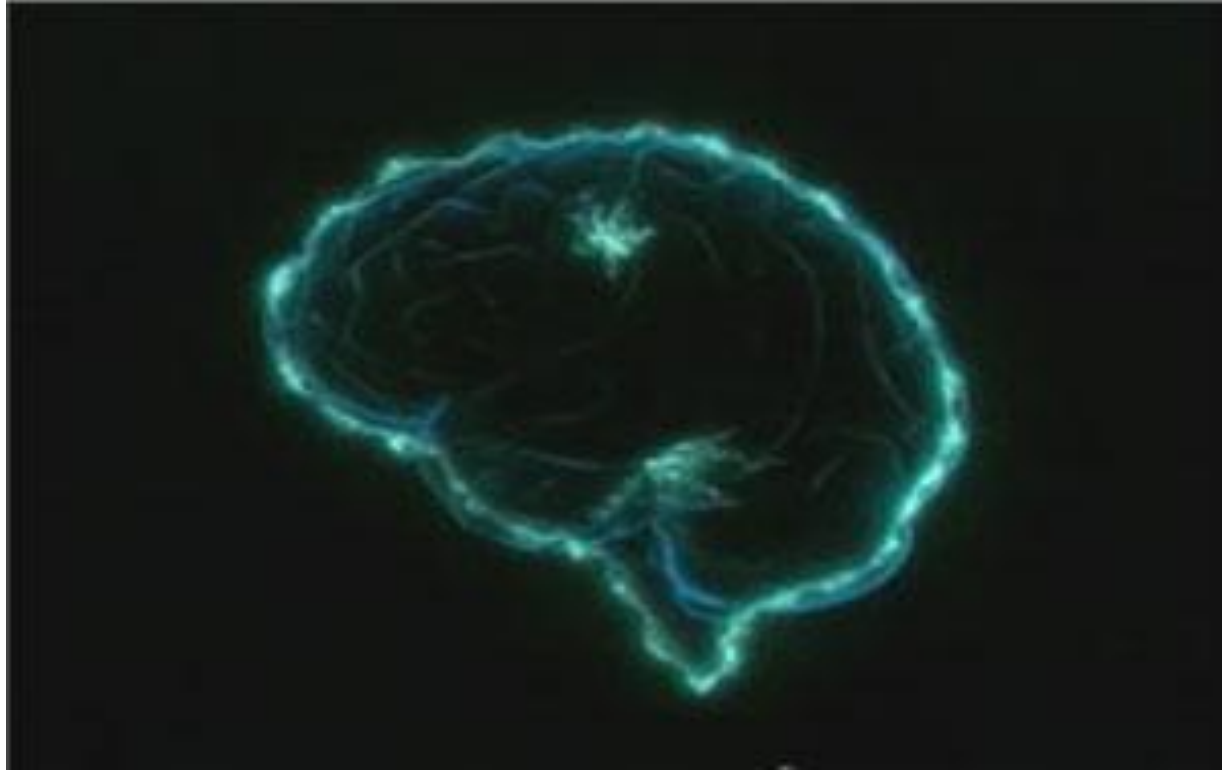
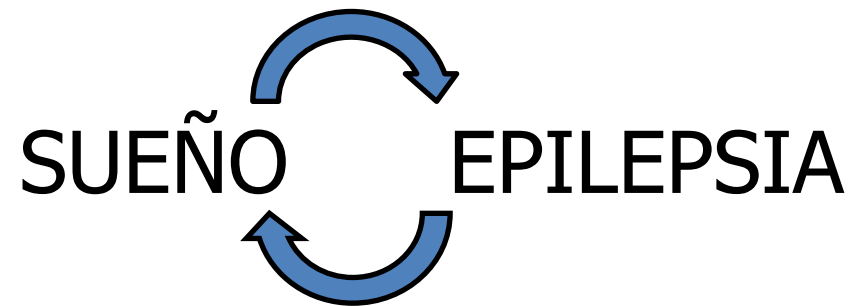


EPILEPSIA Y SUEÑO



HERNANDO PÉREZ DÍAZ

**UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DE TRASTORNOS DE LA VIGILIA Y EL SUEÑO
INSTITUTO DE ESPECIALIDADES NEUROLÓGICAS
QUIRÓN-SAGRADO CORAZÓN
SEVILLA**



FAES
VNS

Sedativos (barbitúricos y BZD) y EGI del despertar

Ganancia ponderal (VPA, GBP, PGB, CBZ) y SAOS

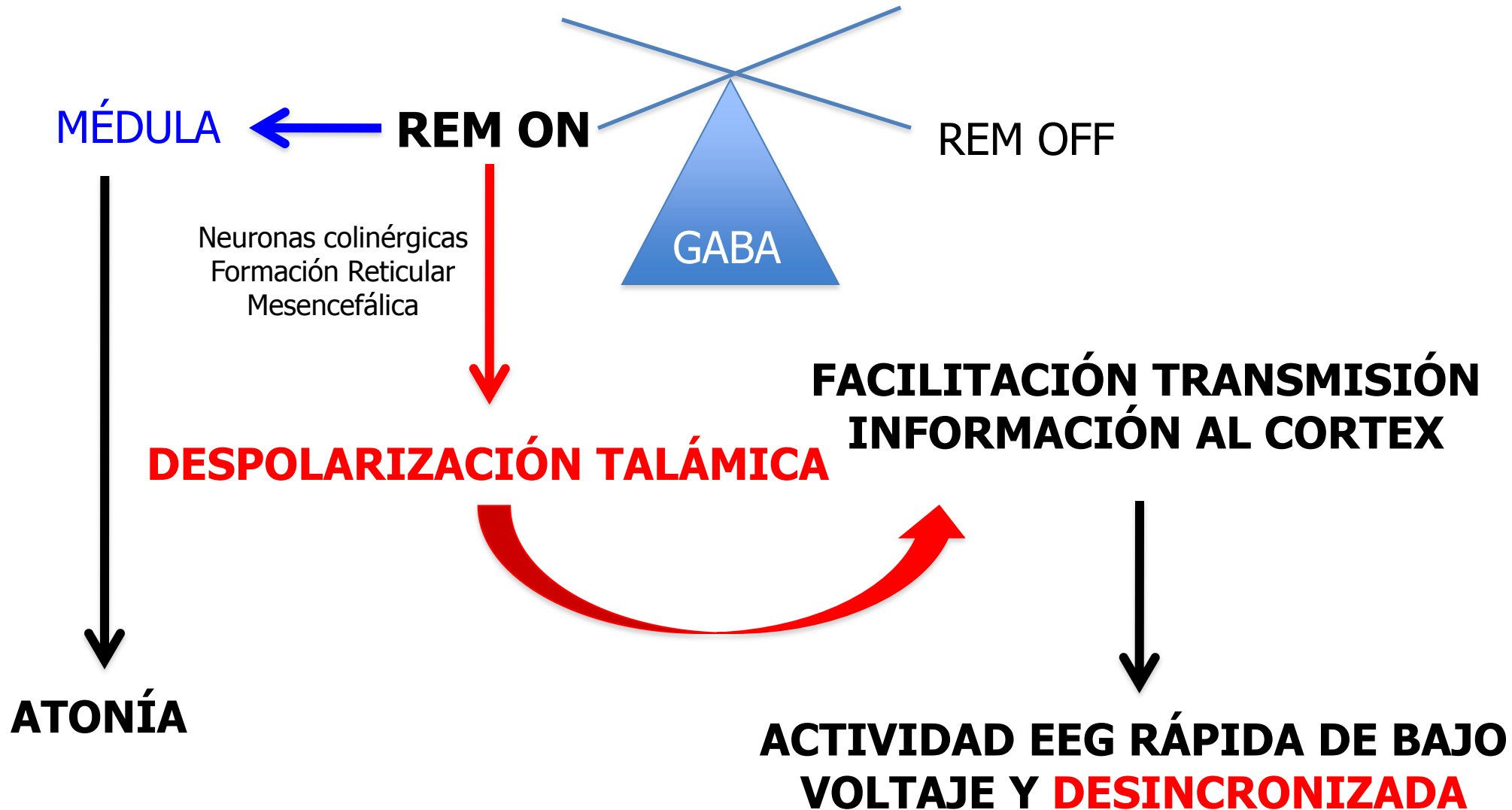
Depresores del SNC (barbitúricos, BZD y PHT) y SAOS

ÍNDICE

1. FISIOPATOLOGÍA
1. TRASTORNOS DEL SUEÑO Y CRISIS
2. EL SUEÑO NOCTURNO EN EL PACIENTE EPILÉPTICO
1. SÍNDROMES EPILÉPTICOS Y SUEÑO

REM

FLIP-FLOP EN TEGMENTO MESOPONTINO



NREM

TÁLAMO INACTIVO



NO FACILITACIÓN DE TRANSMISIÓN DE INFORMACIÓN AL CORTEX



DESCARGAS INTRÍNSECAS DE LAS NEURONAS CORTICALES
SINCRÓNICAS



COMPLEJOS K, HUSOS DE SUEÑO Y ONDAS TÓNICAS DE FONDO

FISIOPATOLOGÍA



< probabilidad de sumación espacial o temporal de alguna despolarización espontánea adicional

< probabilidad de facilitación de propagación interictal

RELATIVE RATES TO REM SLEEP

	W	N1	N2	N3
Generalized discharges	3.25	3.10	3.13	6.59
Rolandic Discharges	0.27	1.00	1.10	1.27
Focal discharges	1.11	1.75	1.69	2.46

Diferencia W-REM por NT excitadores

Neuronas con descarga máxima en W y mínima en REM:

Serotoninérgicas del núcleo del rafe

Noradrenérgicas del locus coeruleus

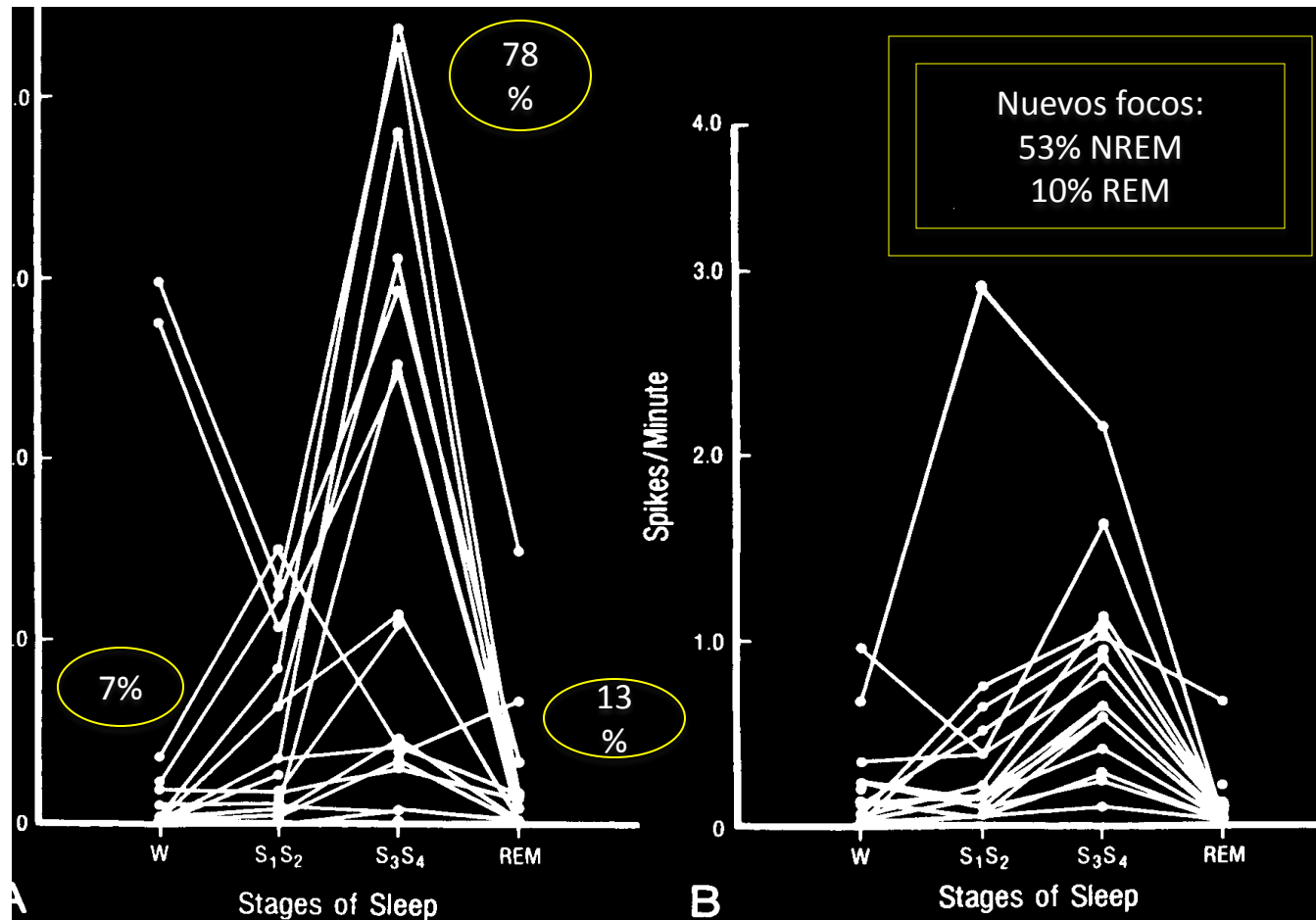
Histaminanérgicas de núcleos túberomamilares

FISIOPATOLOGÍA

- NREM (> en N3): ampliación del campo y aparición de nuevos focos
- REM: actividad **FOCAL muy localizada** ➡ utilidad en cirugía
- El tono muscular, ↓ en NREM y ausente en REM, influye en la expresión clínica
- REM relativamente antiepiléptico: no génesis, propagación ni expresividad clínica

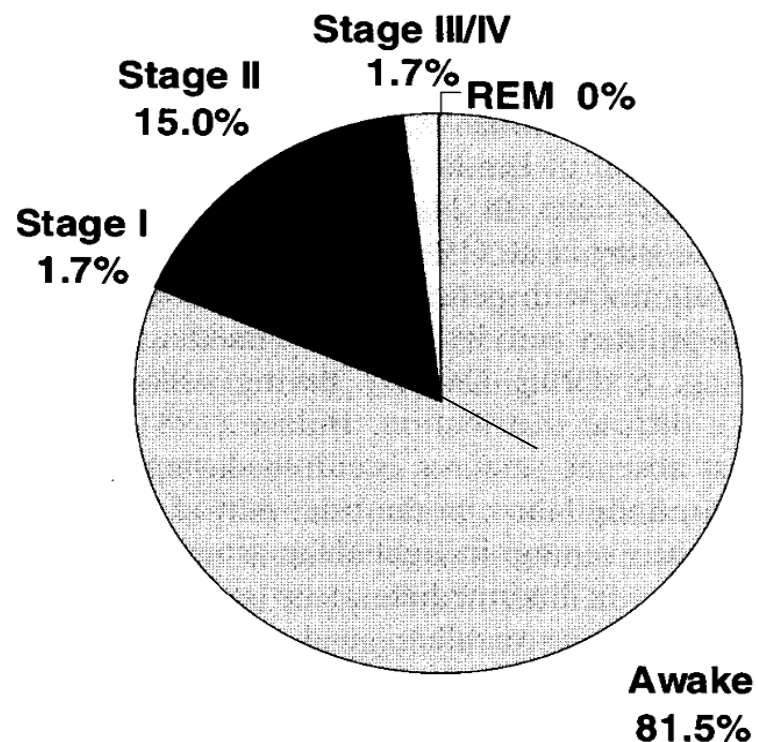
Efecto del sueño sobre la actividad epileptiforme interictal EEG

N= 40 ELT prequirúrgicas

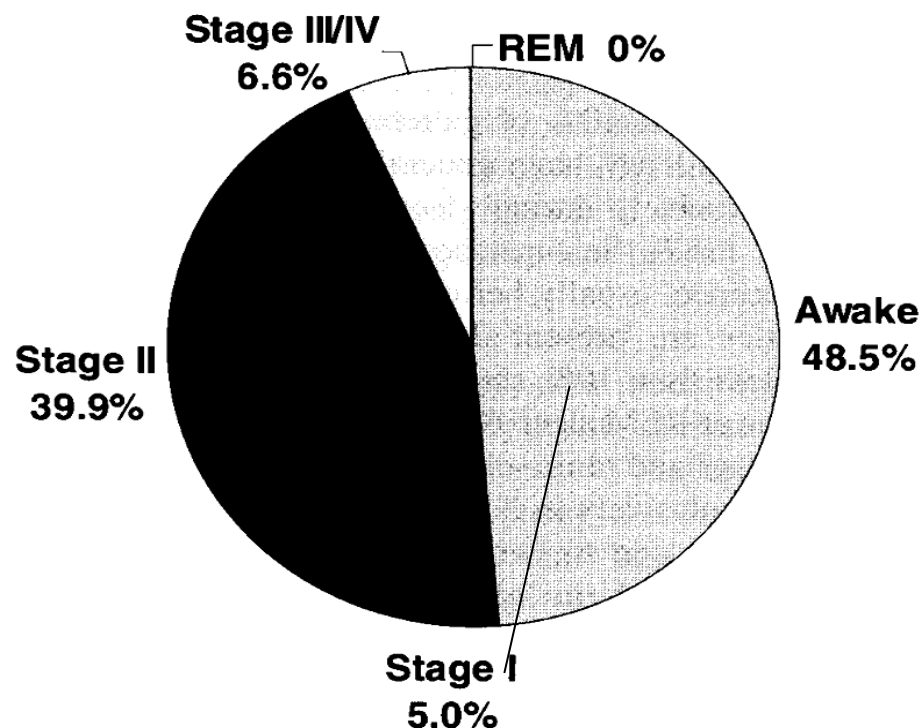


Distribución de las crisis generalizadas y focales durante la vigilia y el sueño en pacientes pediátricos

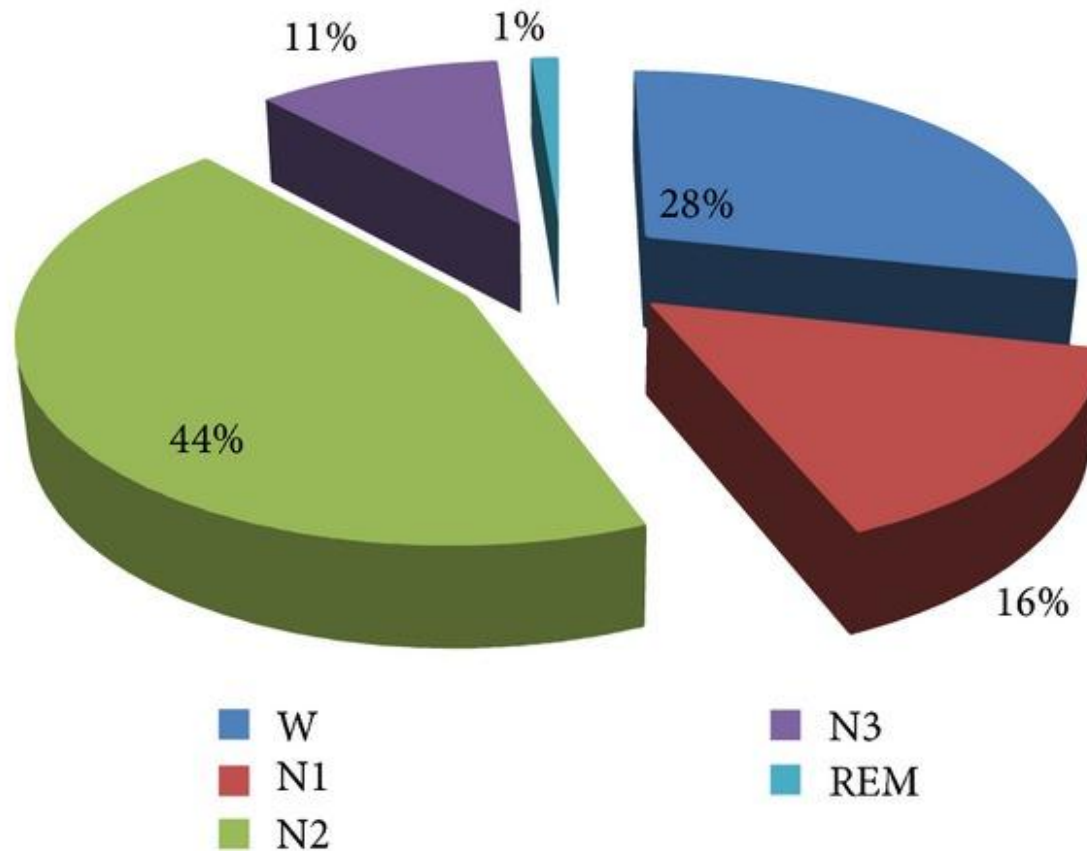
Generalized (n = 173)



Localization-related (n = 363)



Distribución de las crisis focales



RELATIVE RATES

REM 1.00

W 7.83

N1 87.25

N2 67.84

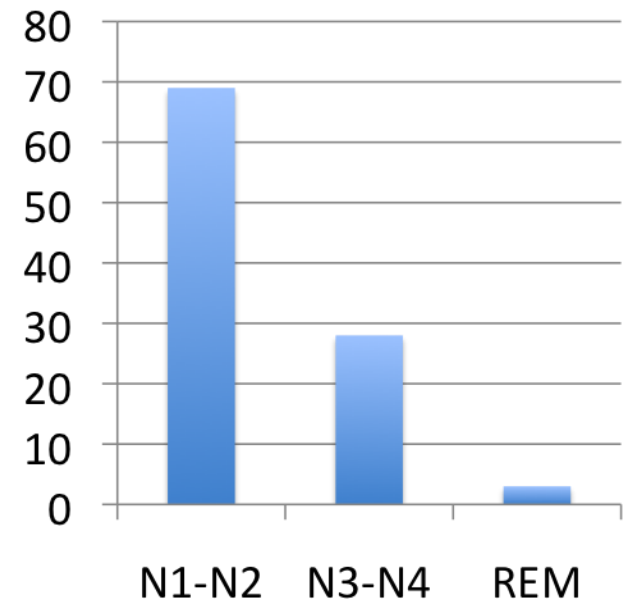
N3 50.78

N=1990 crisis / 542 pacientes

Nocturnal frontal lobe epilepsy

A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases

Federica Provini, Giuseppe Plazzi, Paolo Tinuper, Stefano Vandi, Elio Lugaresi and Pasquale Montagna



- CRISIS PARCIALES Y GENERALIZADAS: MÁXIMA EXPRESIÓN EN N2
- ACTIVIDAD INTERCRÍTICA: AUMENTA A MEDIDA QUE SE PROFUNDIZA EN NREM (N3)
- LA SINCRONIZACIÓN CORTICAL (> EN N3) NO ES EL ÚNICO FACTOR IMPLICADO EN LA GÉNESIS DE LAS CRISIS
- INFLUENCIA CIRCADIANA: EMT y relación EGI-melatonina

Bazil CW. *Epilepsia* 38:56,1997
Dinner DS. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:504-13
Manni R et al. *Epilepsy Res* 2005;67:73-80.
Foldvary-Schaefer I 2006. *J Clin Neurophysiol*

3. TRASTORNOS DEL SUEÑO Y CRISIS



- Mayor frecuencia de determinado tipo de crisis por:
 1. Fragmentación del sueño: predominio de fases superficiales y transiciones W-S o entre fases de sueño
 2. Somnolencia diurna excesiva
 3. Hipoxemia
- **SAOS** → CRISIS NOCTURNAS INDUCIDAS POR APNEA DEL SUEÑO
- **Síndromes de hipoventilación durante el sueño**
- **PLMs**: no hay estudios concluyentes

SAHS en epilepsia



Table 2 Differences between subjects with and without obstructive sleep apnea (OSA)

Characteristic	OSA, n = 13	No OSA, n = 26	p Value
SA/SDQ score, mean $\pm$ SD	28.9 $\pm$ 7.2	21.3 $\pm$ 5.1	0.003
Loud snoring or witnessed apnea, n (%)*	8 (62)	6 (23)	0.01
Body mass index, mean $\pm$ SD	28.6 $\pm$ 7.1	24.3 $\pm$ 4.2	0.03
Age, y, mean $\pm$ SD	39.9 $\pm$ 9.2	32.9 $\pm$ 9.9	0.04
Male sex, n (%)	9 (69)	9 (35)	0.04
Seizures during sleep, n (%)	10 (77)	11 (42)	0.04
Temporal localization, n (%)	11 (85)	25 (81)	0.76
Seizures/mo, n, mean $\pm$ SD	12.1 $\pm$ 15.0	10.8 $\pm$ 12.1	0.77
Antiepileptic drugs, n, mean $\pm$ SD	1.69 $\pm$ 0.6	1.50 $\pm$ 0.6	0.60
Epworth Sleepiness Scale score, mean $\pm$ SD	7.3 $\pm$ 3.6	6.0 $\pm$ 3.6	0.33
Secondarily GTCS, n (%)	5 (38)	8 (31)	0.63
Subjects taking antidepressant medications, n (%)	3 (23)	5 (19)	0.54

Boldface indicates significant characteristics.

* Defined as occasionally, often, or almost always.

SA/SDQ = Sleep Apnea Scale of Sleep Disorders Questionnaire; GTCS = generalized tonic-clonic seizure.

N=39 pacientes con epilepsia refractaria sin quejas de sueño
 AHI >10 en el 33% (30%*)
 AHI >20 en el 13% (16%*)

Malow et al, Neurology 2000

* Foldvary-Schaefer et al, Epilepsy Behav 2013. N=190 + PSG.

SAHS en epilepsia



Tratamiento del SAHS con CPAP mejora las crisis en el 40-86% de los pacientes y, en algunos casos, las hace desaparecer

Devinsky et al. Neurology, 1994
Vaughn BV et al. Seizure, 1996
Malow et al., Sleep, 1997.

Table 2. Comparisons between CPAP-compliant group and CPAP-noncompliant group

	CPAP-compliant (n = 28) mean, median (IQR)	CPAP-noncompliant (n = 13) mean, median (IQR)	Statistical analysis
ESS	12, 11 (8.2–15)	13.3, 14 (9.5–16.5)	p = 0.3
AHI	17.1, 12 (9–21)	17, 10 (7.8–29)	p = 0.29
Optimal CPAP pressure (cm)	10.5, 10 (8–12)	9.4, 8 (8–11)	p = 0.31
Actual CPAP treatment (cm)	10, 10 (8–12)	n/a	n/a
Baseline seizure frequency (/month)	1.8, 1 (1–3)	2.1, 1 (1–3.5)	p = 0.48
Post-CPAP seizure frequency (/month)	1.1, 1 (0–2)	1.8, 1 (0.5–2.5)	p = 0.2
N (%) of patients seizure-free post-CPAP	16 (57%)	3 (23%)	RR = 1.54 (CI = 1.017–2.039); p = 0.05
AEDs, median daily dose (median baseline and treatment levels)	LEV (n = 14) 2,000 (10, 23) PHT (n = 9) 300 (15, 17) OXC (n = 6) 900 (18, 13) LMG (n = 6) 300 (14, 17) VPA (n = 6) 1,500 (67, 54) TPM (n = 4) 150 (9, 8) GBP (n = 2) 1,800 (9, 10) CBZ (n = 2) 800 (10, 11)	LEV (n = 6) 1,500 (12, 22) PHT (n = 5) 300 (18, 14) OXC (n = 5) 900 (9, 18) GBP (n = 3) 1,500 (4, 7) LMG (n = 2) 250 (13, 12) TPM (n = 2) 200 (10, 7) VPA (n = 1) 1,500 (71, 69)	n/a
Follow-up time	12 months (6–25)	10.5 months (6–19)	p = 0.1

CPAP, continuous positive airway pressure; IQR, interquartile range; ESS, Epworth Sleepiness Scale; AHI, Apnea–hypopnea Index; AED, antiepileptic drug; LEV, levetiracetam; PHT, phenytoin; OXC, oxcarbazepine; LMG, lamotrigine; VPA, valproic acid; TPM, topiramate; GBP, gabapentin; CBZ, carbamazepine.

4. EL SUEÑO NOCTURNO EN EL PACIENTE EPILEPTICO

❑ Sueño nocturno desorganizado por:

1. Crisis recientes
2. FAEs
3. Gravedad del síndrome epiléptico (EG sintomáticas o criptogénicas)
4. Modificaciones de los NTs por las crisis

❑ Anomalías:

1. ↑ latencia de inicio del sueño
2. ↑ n° y duración de despertares
3. ↓ eficiencia de sueño
4. ↓ grafoelementos característicos (complejos K y OA vértex)
5. ↓ proporción de sueño REM
6. Crisis generalizada en W y NREM retrasa horas la aparición de REM
7. ELT>ELF/EGI

- El epiléptico se queja de **HIPERSOMNIA** (30-50%) e **INSOMNIO** (50%)
- No siempre están en relación con FAEs (SAHS y mala higiene)
- Epilépticos sin tratamiento > hipersomnia que controles
- **Manifestación exclusiva como DESPERTARES PAROXÍSITICOS INEXPLICABLES**

SUDEP

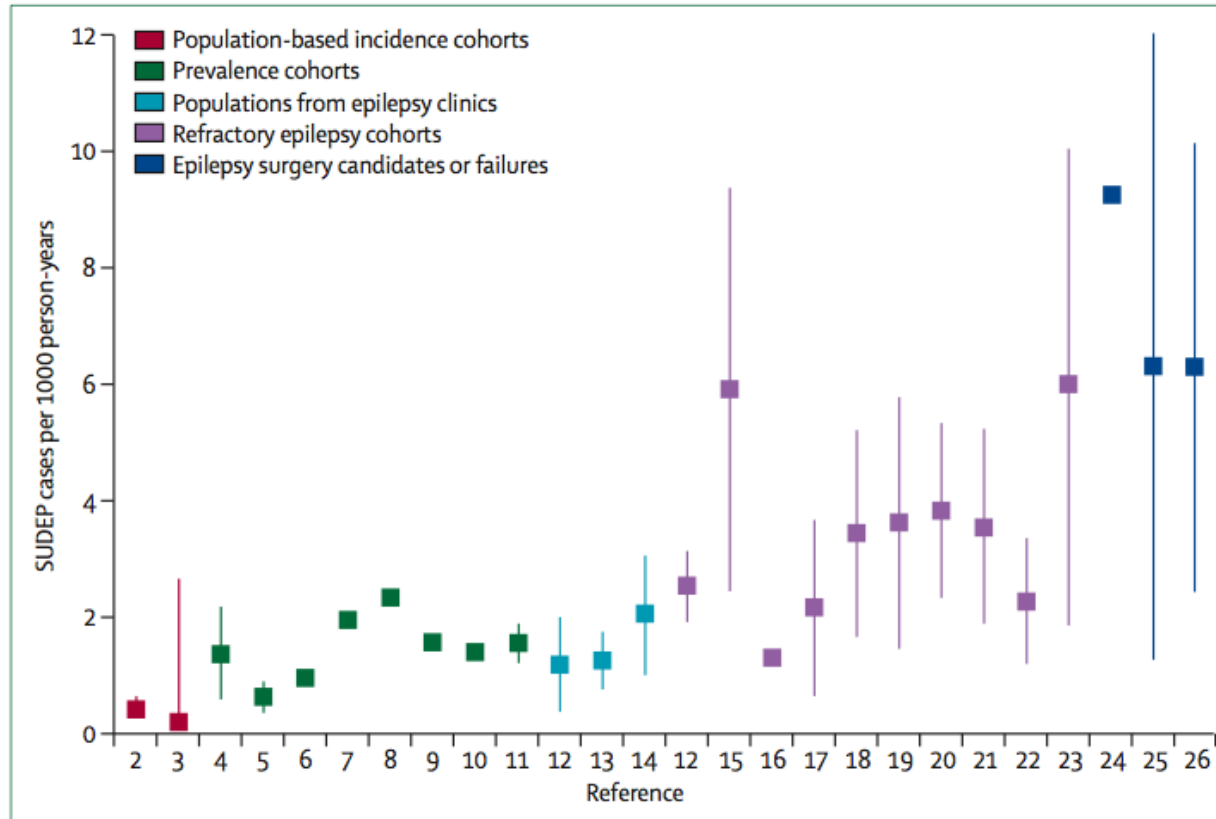
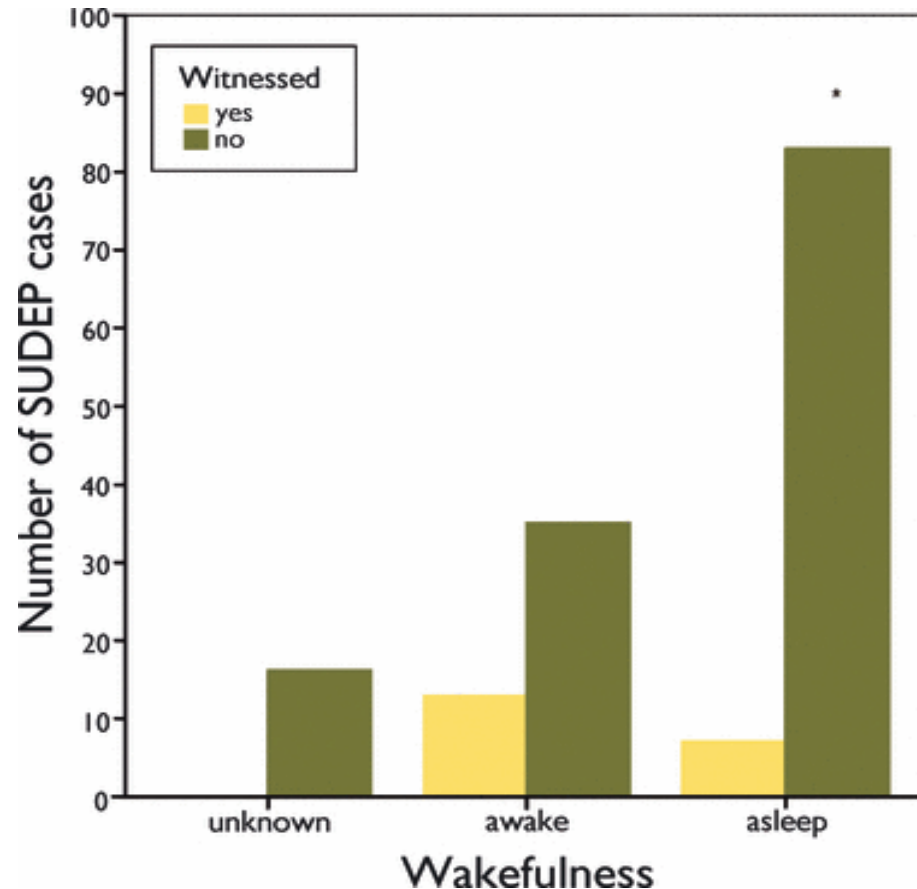


Figure 1: Incidence rates of SUDEP in 26 studies in different epilepsy populations

95% CIs are shown where data were available. Reproduced from Tomson and colleagues.³ SUDEP=sudden unexpected death in epilepsy.

20 veces superior a la población general

Sudden unexpected death in epilepsy: People with nocturnal seizures may be at highest risk



- ◆ Sueño sobre todo si el paciente duerme sólo
- ◆ Hipoventilación central u obstructiva
- ◆ Arritmias
- ◆ Disfunción autonómica
- ◆ FAES con efecto depresor respiratorio

5. SÍNDROMES EPILÉPTICOS Y SUEÑO

- EGI (grand mal del despertar, EMJ y ausencias): **EPILEPSIAS DEL DESPERTAR**
- EG sintomáticas o criptogénicas (West, Lennox-Gastaut y mioclónicas progresivas): **difícil diferenciación entre los estados W/NR/R**
- EPILEPSIAS FOCALES
- SÍNDROMES EPILÉPTICOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO:
 1. Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (rolándica)
 2. Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales
 3. POCS o ESES
 4. ADNFLE
 5. Epilepsia familiar focal con variables focos

SÍNDROMES EPILEPTICOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

- **EPILEPSIA BENIGNA DE LA INFANCIA CON PUNTAS CENTROTEMPORALES (ROLÁNDICA):**
 1. Cognitivamente normales
 2. Crisis parciales operculares frecuentemente sólo durante el sueño
 3. Descargas en NREM e incluso en REM (sólo durante el sueño en 1/3)
 4. Pronóstico excelente (remisión en adolescencia)
 5. La anomalía EEG se hereda de forma AD y sólo un 25% de los niños tienen crisis: hallazgo PSG sin significación clínica
- **POCS (punta-onda continua durante el sueño de onda lenta) o ESES (encephalopathy with status epilepticus during sleep):**
 1. NIÑOS con desarrollo previo normal o déficits neurológicos motores
 2. Proporción de P-O difusa > 85% en NREM que desaparece en REM
 3. NO crisis (GTC y mioclónicas) en vigilia
 4. Retraso/regresión cognitiva
 5. Landau-Kleffner: afasia progresiva adquirida e inatención a estímulos auditivos
 6. Las crisis y la actividad EEG desaparecen en la 2^o década de la vida

Focal sharp-slow wave discharges, wich became continuous during sleep

Alteration of the *in vivo* nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study

F. Picard,¹ D. Bruel,² D. Servent,³ W. Saba,² C. Fruchart-Gaillard,³ M.-A. Schöllhorn-Peyronneau,² D. Roumenov,² E. Brodtkorb,⁴ S. Zuberi,⁵ A. Gambardella,⁶ B. Steinborn,⁷ A. Hufnagel,⁸ H. Valette² and M. Bottlaender²

1. CANALOPATÍA
2. Genes CHRNA4, CHRNA2 y CHRNA2
3. Codifican subunidades α y β del receptor nicotínico de acetilcolina
4. Cromosoma 20 q13.2-q13.3 (15q24 y 1p21.1)

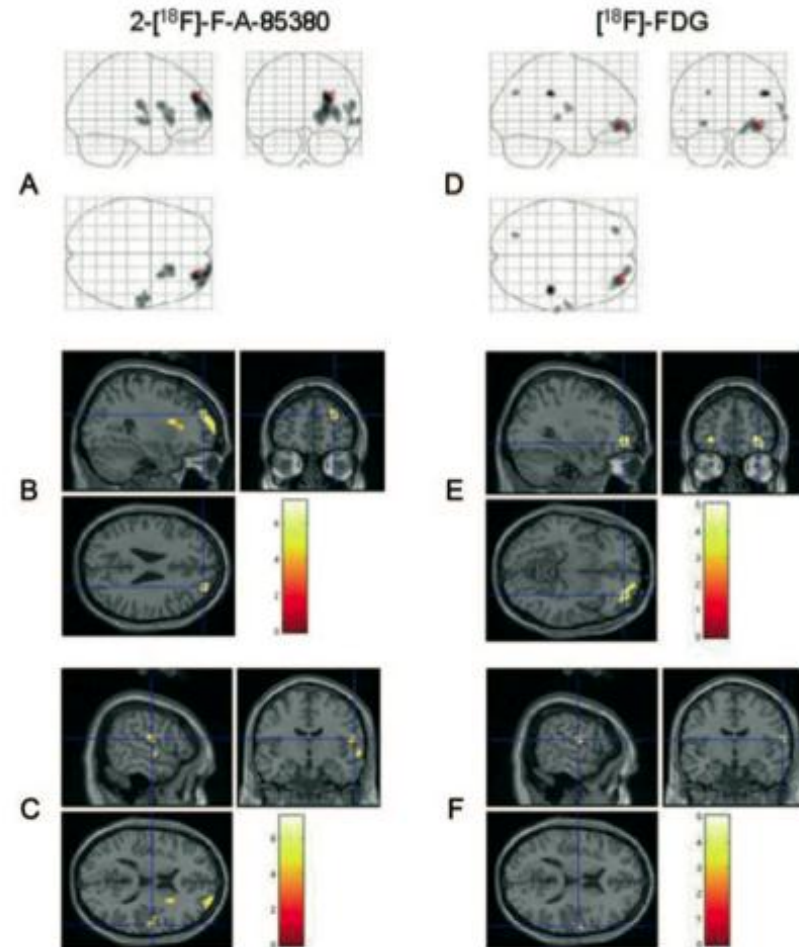
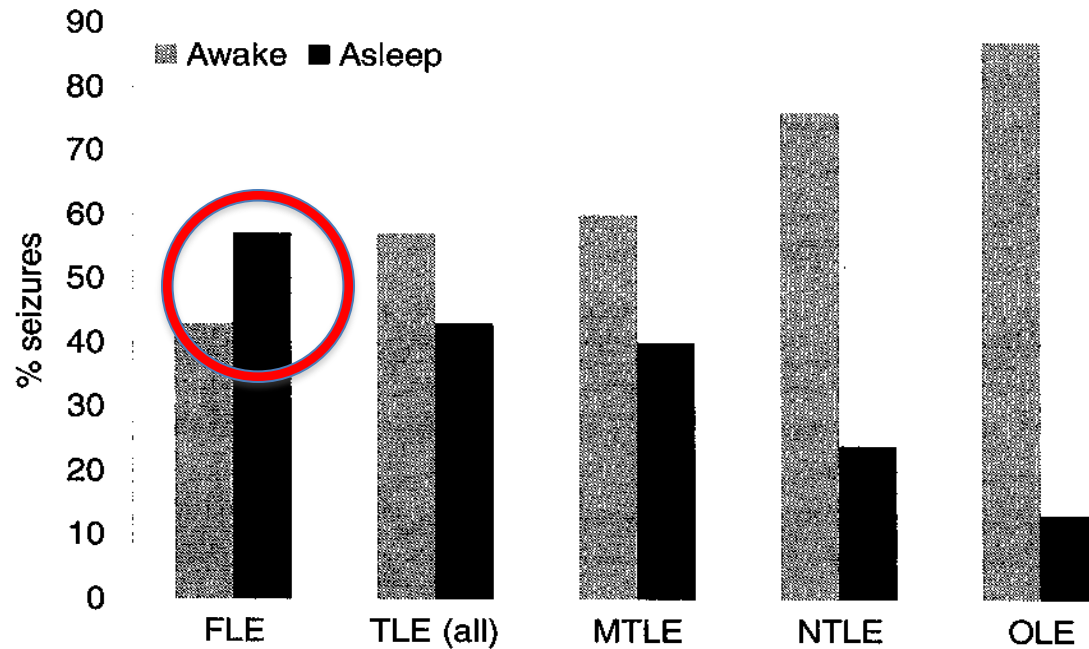


Fig. 4 SPM analysis of [^{18}F]-F-A-85380 and of [^{18}F]-FDG PET hypofixation in ADNFLE patients. (**A–C**) correspond to the [^{18}F]-F-A-85380 analysis (patients $n = 8$; controls $n = 7$; $P_{\text{uncorrected}} < 0.001$, $P_{\text{corrected}}$ at cluster level < 0.05). (**D–F**) correspond to the [^{18}F]-FDG analysis (patients $n = 5$; controls $n = 30$; $P_{\text{uncorrected}} < 0.001$). Z-values of statistical significance are represented by the colour bar on the right. The figure focuses on the prefrontal region (**B** and **E**) with the region of glucose hypometabolism (**E**) being beneath the region of F-A-85380 hypofixation (**B**). The right side is on the right on the coronal MRI images. Parts **C** and **F** show that the regions of glucose hypometabolism and of F-A-85380 hypofixation in the right opercular cortex are superimposable.

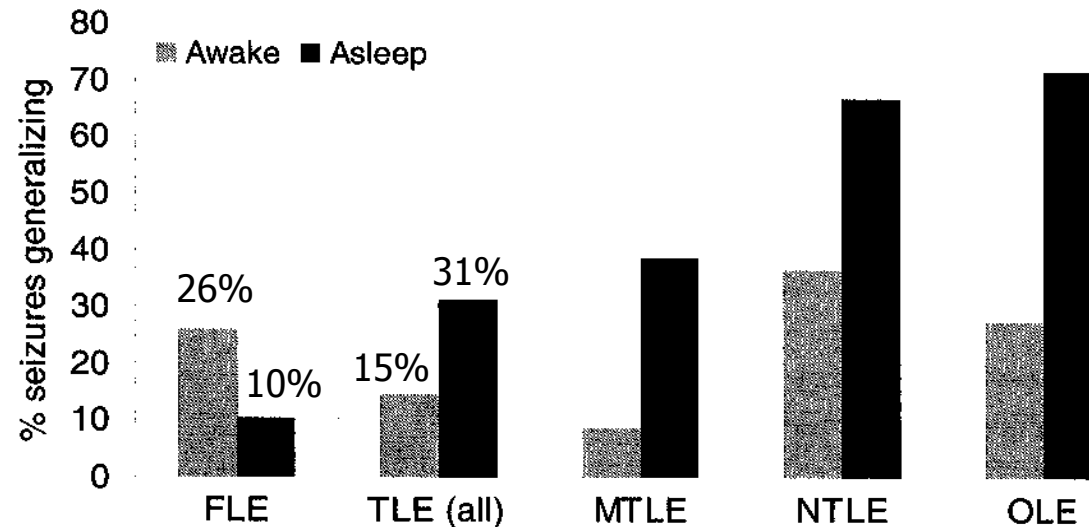
ADNFLE

1. NO INFRECIENTE
2. 85% < de 20 años (2 meses-56 años)
3. “Clusters” de crisis frontales breves: posturas tónicas/distónicas (AMS) y vocalizaciones
4. Manifestación aislada como innumerables despertares: “hipersomnia o insomnio”
5. Manifestación como pesadillas recurrentes: diagnostico de estas o de terrores nocturnos
6. EEG intercrítico normal y crítico con actividad rápida/puntas en el 40-88%
7. Neuroimagen normal
8. Sujetos cognitivamente normales
9. CBZ (refratariedad en el 30%). Añadir CLB. Parches de nicotina coadyuvantes.

EPILEPSIAS FOCALES



El sueño activa las ELF mas frecuentemente que las ELT



Generalización secundaria más probable en sueño para ELT y ELO, pero no para ELF

EPILEPSIAS DEL LÓBULO FRONTAL

1. Duración breve (<60seg)
 2. Clusters (10-40/noche) → clave en el diagnóstico (parasomnias NREM)
 3. Conciencia a menudo preservada, incluso, con componente motor bilateral
 4. No confusión postictal
 5. Comportamientos bizarros/hipermotores llevan al diagnóstico de pseudocrisis
 6. Inaccesible con frecuencia al EEG: normal o actividad propagada de un foco distante
 7. Los artefactos musculares y la rápida difusión dificultan reconocer el inicio ictal
-
1. ALTA RENTABILIDAD del VPSG

DX DIFERENCIAL en las EPILEPSIAS FOCALES:

LOS MAYORES PROBLEMAS LOS PLANTEAN LAS EPILEPSIAS FRONTALES

- PARASOMNIAS:

1. NREM: no estereotipadas, interacción, N3, < frec y 1º tercio de la noche

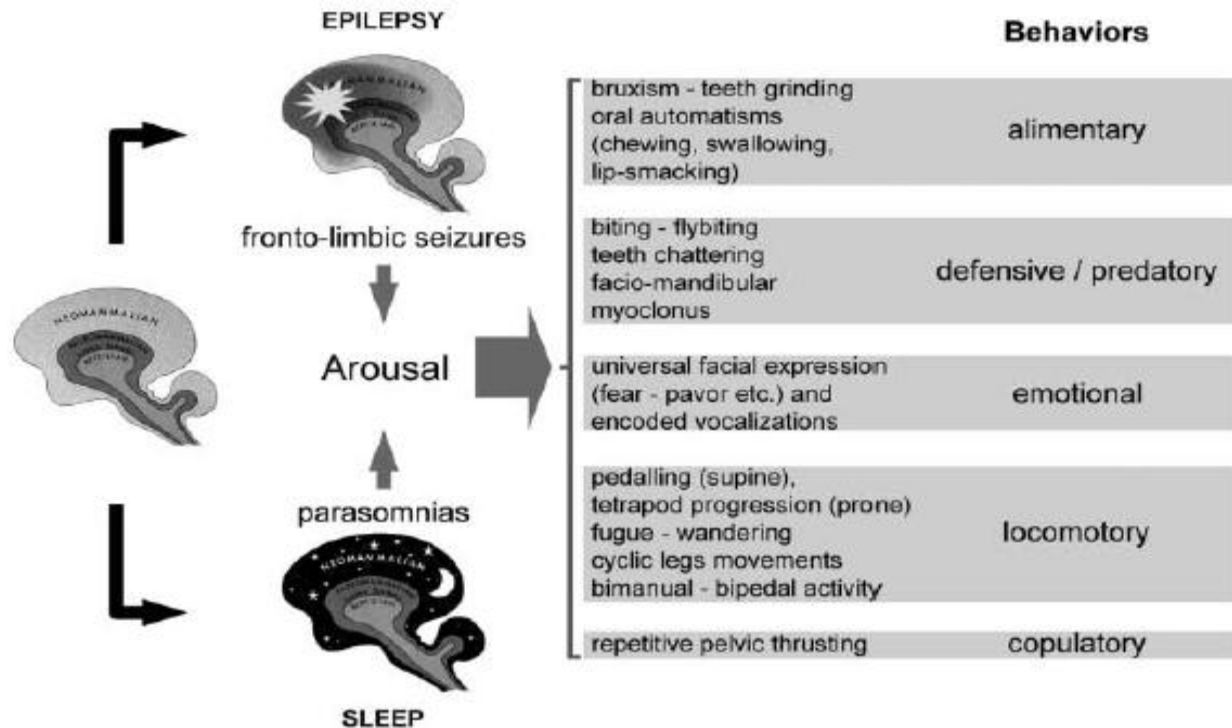
- a) Crisis con conciencia preservada
- b) Crisis dacrísticas: terrores nocturnos

2. RBD: crisis dacrísticas y gelásticas

- PSICOGENICIDAD

Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach

Emergence of innate alimentary-locomotory-emotional behaviors and the Triune Brain of MacLean



Nocturnal frontal lobe epilepsy

A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases

Federica Provini, Giuseppe Plazzi, Paolo Tinuper, Stefano Vandi, Elio Lugaresi and Pasquale Montagna

- Neuroimagen + vs -
- ESPECTRO de distintos tipos de epilepsia: continuidad PA-NPD-ENW
- Repetición en intervalos de 30 segundos a 2 minutos
- ESTEREOTIPIA

+

1) *Paroxysmal arousals:*

- ◆ breves (< 20 segundos)

2) *Distonía paroxística nocturna:*

- ◆ hasta 2 minutos
- ◆ crisis tónicas asimétricas

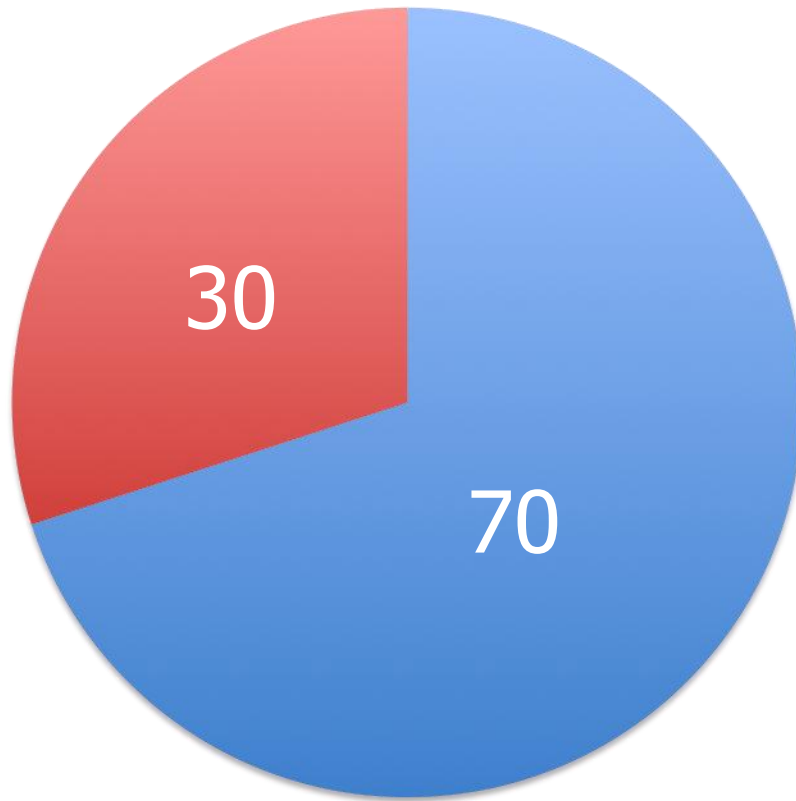
3) *Episodic nocturnal wanderings:*

- ◆ hasta 3 minutos
- ◆ crisis hipermotoras bizarras
- ◆ lesiones

↓

-

Epileptic motor behaviors during sleep: anatomo- electro-clinical features



■ FRONTAL

■ EXTRA-FRONTAL

TEMPORAL
INSULAR
PARIETAL
OCCIPITAL

DIFUSIÓN
REGIONES
FRONTALES Y
CÍNGULO

Crisis motoras complejas del sueño (bizarras)
N=40 prequirúrgicos

FCD 90% (type 2)

MUCHAS GRACIAS