

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU"
CLUJ-NAPOCA**

Rezumatul tezei de doctorat

Tulburările de somn la copiii cu epilepsie

**Doctorand:
Valentina Maria RĂCARU**

**Conducător de doctorat:
Prof. Dr. Ileana BENGA**

2012

CUPRINSUL PRESCURTAT AL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE.....	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	17
1. Somnul.....	19
1.1. Fiziologia somnului.....	19
1.2. Maturarea somnului.....	22
1.3. Tulburările de somn.....	24
2. Epilepsia.....	33
2.1. Definiție și clasificare.....	33
2.2. Epilepsia și somnul.....	35
2.3. Efectul epilepsiei asupra somnului.....	36
2.4. Simptomele tulburărilor de somn și epilepsia.....	37
2.5. Tulburări de somn primare și epilepsia.....	38
2.6. Forme de epilepsie legate de somn.....	38
2.7. Somnul și tratamentul antiepileptic.....	40
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	43
1. Obiective.....	45
2. Metodologie generală.....	47
3. Studiul 1. - Tulburări în arhitectura somnului la copilul epileptic și rolul presupus al tratamentului antiepileptic.....	55
3.1. Introducere.....	55
3.2. Ipoteze de lucru.....	56
3.3. Material și metodă.....	56
3.4. Rezultate.....	57
3.5. Discuții.....	64
3.6. Concluzii.....	70
4. Studiul 2. Arhitectura somnului și evaluarea neuropsihologică la copiii epileptici.....	73
4.1. Introducere.....	73
4.2. Ipoteza de lucru.....	74
4.3. Material și metodă.....	74
4.4. Rezultate.....	75
4.5. Discuții.....	79
4.6. Concluzii.....	81
5. Studiul 3. Tulburările de somn în deficitul de succinil semialdehid dehidrogenază. Cazuri particulare.....	83

5.1. Introducere	83
5.2. Obiective.....	84
5.3. Pacienți.....	84
5.4. Metodă.....	90
5.5. Rezultate.....	91
5.6. Discuții.....	93
5.7. Concluzii	95
6. Discuții generale.....	97
7. Concluzii generale.....	101
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.....	105
REFERINȚE.....	107

Cuvinte cheie: epilepsie, tulburări de somn, copii , tratament antiepileptic, video-polisomnografie.

Introducere

Copiii dorm aproape jumătate din timp, iar adulții pertec în medie o treime din viața lor dormind. Somnul este o stare comportamentală, un proces neurologic complex, de a cărui bună funcționare depinde starea de bine a individului.

În societatea actuală, datorită ritmului de viață care devine tot mai alert, tot mai mulți indivizi suferă de privare de somn. La adulți, cele mai frecvente simptome care indică existența unei tulburări de somn sunt insomnia și somnolența diurnă excesivă. Spre deosebire de adult, copilul cu o tulburare de somn reacționează prin hiperactivitate, dificultăți școlare, labilitate emoțională sau rezistență față de ora de culcare. De cele mai multe ori, tulburările de somn la copil sunt tranzitorii, fiind legate de anumite etape de dezvoltare.

Când tulburările de somn la copil sunt persistente pot determina apariția unor tulburări de dispoziție, de comportament, a unor tulburări cognitive, sau pot avea un impact asupra sănătății fizice. Somnul inadecvat la copil poate influența sănătatea fizică printr-un efect negativ asupra funcției cardiovasculare, asupra sistemului imunitar, asupra unor sisteme metabolice incluzând metabolismul glucozei, asupra proceselor de coordonare motorie și asupra riscului de accidente. Tulburările de somn sunt frecvent întâlnite la copii și datorită consecințelor nefavorabile pe care acestea le pot antrena,

pediatrii dintr-un grup operativ internațional au declarat că somnul insuficient la copii este o preocupare majoră de sănătate publică.

Epilepsia afectează aproximativ 1% din populație. Copiii cu epilepsie prezintă mai multe tulburări de somn față de copiii de aceeași vârstă. Prezența tulburărilor de somn la pacienții epileptici are un impact negativ major asupra calității vieții.

Unul dintre principalii factori care determină apariția crizelor epileptice este privarea de somn. Astfel, orice tulburare a cantității și calității somnului poate influența negativ controlul crizelor. Crizele epileptice și activitatea paroxistică intercritică pot determina apariția unor tulburări de somn. Medicația antiepileptică intervine de asemenea în relația somn epilepsie.

Polisomnografia este o metodă de investigare considerată standardul de aur în diagnosticul tulburărilor de somn. Totuși, puține studii publicate folosesc polisomnografia ca metodă de investigare a somnului la pacienții epileptici. Deși somnolența diurnă excesivă se află printre cele mai frecvente efecte secundare ale celor mai multe antiepileptice, puține studii analizează influența medicației antiepileptice asupra arhitecturii somnului. Cele mai multe studii din acest domeniu sunt realizate la adulți.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Metodologia generală

Pacienții din aceste studii au fost pacienți ai Spitalului Raymond-Poincaré din Garches, Spital din grupul de Asistență Publică din Paris-APHP, Franța. Acești pacienți au fost înregistrați polisomnografic timp de 17 ore, în laboratorul de somn al serviciului de Neurologie Pediatrică de la Spitalul Raymond-Poincaré utilizând un sistem video-polisomnografic Deltamed.

Întreaga analiză statistic a datelor a fost realizată folosind utilitarul de analiză statistică StatView. Pentru testarea ipotezelor am folosit testul Student pentru eșantioane neperechi (two sample t test). Testele au fost considerate a avea semnificație statistică la o valoare a p inferioară la 0,05.

Studiul 1. Tulburări în arhitectura somnului la copilul epileptic și rolul presupus al tratamentului antiepileptic

Obiective: analizata rezultatelor înregistrărilor polisomnografice la copiii cu epilepsie pornind de la ipoteza conform căreia arhitectura somnului este influențată de tipul de epilepsie. Al doilea obiectiv al acestui studiu a fost analiza diferitor parametri de somn în funcție de numărul medicamentelor antiepileptice. Alt obiectiv al acestui studiu a fost analiza relației dintre sexul pacienților și diferiți parametri ai arhitecturii somnului.

Pentru îndeplinirea acestor obiective am realizat un studiu retrospectiv, utilizând înregistrările polisomnografice a 75 de pacienți epileptici cu vârsta între 4 și 15 ani, pentru care exista suspiciunea de crize nocturne. Pacienții au fost înregistrați în perioada ianuarie

2004-decembrie 2008. Au fost excluși pacienții care erau tratați cu mai mult de 3 anti-epileptice, cei care au prezentat crize în timpul înregistrării nocturne, care prezentau o patologie neurologică progresivă și cei care prezentau o patologie respiratorie asociată. În funcție de tipul de crize pacienții epileptici au fost clasificați în: epilepsie parțială, epilepsie generalizată, epilepsie neclasată. În funcție de tratamentul antiepileptic pacienții au fost clasificați în trei grupuri: fără tratament antiepileptic (NT), cu monoterapie (MT) și politerapie(PT). Rezultatele studiului nostru arată o diminuare a parametrilor polisomnografici care reflectă calitatea somnului în relație cu numărul de medicamente antiepileptice. Durata timpului total de somn (TST) scade progresiv între cele grupurile NT 528±16 minute; MT 511±11 minute și PT 482±12 minute (între NT și PT, p=0,02). În grupul NT, există o diferență semnificativă între TST la pacienții cu epilepsie generalizată (TST: 489 minute) față de pacienții cu epilepsie parțială (TST: 576 minute, p=0,01), această diferență nu se regăsește la grupurile MT și PT. Durata somnului REM este de 92±7 minute (16,6% din TST) pentru grupul NT, de 75±5 minute (15,5% din TST) pentru grupul MT, de 72±5 minute (14, 27% din TST) pentru grupul PT. Observăm o diferență semnificativă a duratei REM între grupurile NT și PT (p<0.03).

Discutii: Aceste rezultate pot fi avute în vedere în alegerea unei asocieri medicamentoase, care să fie favorabilă atât din punct de vedere al controlului crizelor, dar și al calității somnului. Din punct de vedere al controlului crizelor asocierea a două antiepileptice poate fi superioară monoterapiei, iar asocierea mai multor molecule nu și-a demonstrat eficacitatea decât la 1% dintre pacienți. La pacienții epileptici, pe lângă echilibrarea epilepsiei este importantă alegerea unui tratament non-sedativ și tratamentul patologiilor care alterează somnul cu ajutorul măsurilor de igienă a somnului. Prin ameliorarea calității somnului la pacienții epileptici s-ar putea ameliora controlul crizelor, îmbunătățindu-se astfel calitatea vieții acestora.

Studiul 2. Arhitectura somnului și evaluarea neuropsihologică la copiii epileptici

În acest studiu am analizat relația între parametrii de somn și tulburările neuropsihologice la copii cu epilepsie utilizând datele polisomnografice provenite din aceleași înregistrări ca și la studiul 1. Pacienții au fost regrupați în funcție de diagnosticul neuropsihologic în 5 grupuri: fără patologie psihologică identificată, retard psihomotor, tulburări de comportament, tulburări de învățare, tulburări de limbaj. Rezultatele acestui studiu arată că arhitectura somnului la copiii cu epilepsie prezintă diferențe semnificative în funcție de patologia psihologică asociată. Astfel copiii cu tulburări de învățare au somnul REM semnificativ diminuat față de copiii epileptici fără patologie psihologică. Pacienții epileptici cu tulburări de comportament asociază o activitate paroxistică abundentă și o eficacitate a somnului scăzută. Implicațiile clinice ale acestor rezultate ar putea fi adaptarea medicației antiepileptice la copiii care prezintă tulburări de învățare sau de memorie, cu

evitarea antiepilepticilor care diminuează somnul REM. Acest studiu prezintă mai multe limite datorate în special construcției de tip retrospectiv. Datorită prezenței unei varietăți de tratamente antiepileptice, în studiul de față nu am putut analiza relația dintre tratamentul antiepileptic și patologia psihologică. Unele medicamente antiepileptice ar putea determina în timp apariția unor tulburări neuropsihologice la copii cu epilepsie prin preturbarea arhitecturii somnului. Studii prospective, cu populații bine selecționate sunt necesare pentru verificarea acestor afirmații.

Studiul 3. Tulburările de somn în deficitul de succinil semialdehid dehidrogenază. Cazuri particulare

Al treilea studiu prezintă cazurile particulare a trei pacienți înregistrați video-polisomnografic în contextul unei boli genetice rare: deficit în succinil semialdehid dehidrogenază (SSADH). Primii doi pacienți au fost adresați laboratorului de somn pentru suspiciunea de epilepsie, iar al treilea caz pentru suspiciunea de narcolepsie. Rezultatele analizei polisomnografice arată o dezorganizare a arhitecturii somnului cu scăderea somnului REM și prezența unor evenimente respiratorii. Deși un număr mare de pacienți cu SSADH prezintă tulburări de somn, foarte puțini pacienți au fost înregistrați polisomnografic. Studiul nostru este unul din primele de acest gen publicate în literatură.

Concluzii generale

1. Tipul de epilepsie influențează arhitectura somnului la copilul epileptic astfel:
 - Pacienții cu epilepsii generalizate au un timp total de somn, un index de eficacitate și o durată a somnului REM semnificativ diminuate față de pacienții cu epilepsii parțiale.
 - Această influență este semnificativă doar la pacienții netratați, nefiind observată în grupurile de pacienți cu monoterapie sau politerapie.
2. Parametrii arhitecturii somnului sunt influențați de numărul de medicamente astfel:
 - Timpul total de somn diminuează progresiv între cele trei grupuri, fiind semnificativ diminuat la pacienții cu politerapie față de pacienții netratați. Diferențele observate între grupurile netratați și monoterapie, respectiv monoterapie și politerapie nu sunt semnificative statistic.
 - Somnul REM este semnificativ diminuat la pacienții cu politerapie față de pacienții netratați. Există o scădere a valorilor somnului REM între grupurile netratați și monoterapie, respectiv monoterapie și politerapie, fără ca această diferență să fie semnificativă statistic.
 - Somnul lejer și somnul lent profund nu prezintă diferențe semnificative între cele trei grupuri.

- Timpul de veghe după adormire crește semnificativ la grupurile monoterapie și politerapie, comparativ cu pacienții netratați, fără diferență semnificativă între grupurile cu monoterapie și politerapie.
 - Timpul de veghe după adormire este mai mare la grupul cu monoterapie decât grupul cu politerapie, fără ca această diferență să fie semnificativă.
 - Latența de adormire crește progresiv între grupurile netratați, monoterapie și politerapie. Această creștere este semnificativă între pacienții netratați și monoterapie, și între netratați și politerapie. Diferența nu este semnificativă între pacienții cu monoterapie și politerapie.
 - Eficacitatea somnului scade progresiv între cele trei grupuri, fiind semnificativ diminuată la pacienții cu politerapie față de pacienții netratați. Diferența privind valoarea medie a eficacității somnului este ne semnificativă între pacienții cu monoterapie și cei cu politerapie.
3. Nu există o corelație între procentul de activitate paroxistică și somnul REM.
 4. La pacienții epileptici cu o activitate paroxistică importantă am constatat o creștere progresivă a somnului lejer, o diminuare progresivă a somnului REM, a timpului total de somn și a eficacității somnului între grupurile netratați, monoterapie și politerapie.
 5. Timpul total de somn la copiii cu epilepsie este slab influențat de vârstă.
 - În grupul pacienților epileptici netratați am constatat o variație mai importantă a timpului total de somn în funcție de vârstă.
 - Studii pe populații mai mari sunt necesare pentru a determina dacă tratamentul antiepileptic împiedică scăderea fiziologică a timpului total de somn în funcție de vârstă.
 6. Arhitectura somnului la copiii epileptici este influențată de sex. Pacienții epileptici de sex feminin au indicii de eficacitate și durata REM semnificativ mai mari față de pacienții de sex masculin, iar acest efect nu este influențat de tratamentul antiepileptic.
 7. În studiul nostru cel mai folosit antiepileptic a fost valproatul. Efectul valproatului (utilizat în monoterapie sau în politerapie) asupra somnului la copii epileptici din studiul nostru este reprezentat de o scădere a duratei somnului REM, cu o durată a trezirilor mai scurtă și o eficacitate a somnului mai mare, fără ca aceste diferențe să fie semnificative.
 8. Din cauza numeroaselor asocieri și a numărului mic de pacienți care aveau o anumită schemă terapeutică, o analiză țintită pe efectul unei anumite asocieri de antiepileptice asupra somnului nu a fost posibilă.
 9. Studii pe eșantioane perechi mai mari sunt necesare pentru a evidenția efectul asocierii de două sau mai multe antiepileptice asupra arhitecturii somnului.
 10. Studii prospective folosind eșantioane uniforme de pacienți incluși înainte de tratament și care să fie urmăriți polisomnografic pe parcursul evoluției bolii sunt necesare pentru a evidenția influența politerapiei asupra arhitecturii somnului.

11. Rezultatele noastre confirmă datele publicate până în prezent în literatură referitor la alterarea calității somnului la copii epileptici.
12. Noutatea acestui studiu constă în analiza conexiunilor dintre parametrii care caracterizează arhitectura somnului și numărul de medicamente antiepileptice.
13. Pacienții epileptici care asociază tulburări de învățare au procentul de somn REM semnificativ mai scăzut comparativ cu pacienții epileptici fără patologii psihologice asociate. Aceștia au durata somnului lejer semnificativ mai mare față de cei fără patologii psihologice asociate.
14. La pacienții cu epilepsie și tulburări de comportament indexul de eficacitate a somnului este semnificativ mai scăzut comparativ cu pacienții epileptici fără patologii psihologice asociate.
15. Pacienții epileptici cu tulburări de comportament asociază frecvent prezența unei activități paroxistice abundente și a unei eficacități a somnului diminuate.
16. Pacienții epileptici cu retard psihomotor incluși în studiul nostru nu prezintă modificări semnificative ale arhitecturii somnului comparativ cu pacienții epileptici fără patologii psihologice asociate.
17. Sunt necesare studii prospective care să determine dacă anomaliile observate la nivelul arhitecturii somnului la pacienții epileptici sunt factori cauzatori, sau consecința tulburărilor neuropsihologice asociate epilepsiei.
18. Prezența tulburărilor de somn la pacienții cu deficit de SSADH poate fi anticipată. Principalele simptome sunt dificultăți în menținerea somnului și somnolență diurnă excesivă.
19. Deficitul de SSADH pare să fie asociat cu diminuarea somnului REM și creșterea latenței somnului REM.
20. Tulburările de somn în legătură cu respirația sunt o manifestare frecventă la pacienții cu deficit în SSADH. În datele noastre, rezultatele polisomnografiei cu parametrii respiratori arătau apnei centrale și hipopnei asociate cu desaturări semnificative.
21. Aceste constatări sugerează că polisomnografia cu parametrii respiratori este o metodă utilă pentru a evalua pacienții cu deficit în SSADH.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "IULIU HAȚIEGANU"
CLUJ-NAPOCA**

Sleep Disorders in Children with Epilepsy

Summary of the PhD Thesis

**PhD candidate:
Valentina Maria RĂCARU**

**Scientific Advisor:
Prof. Dr. Ileana BENGA**

2013

SHORT TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION.....	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....	17
1. Sleep.....	19
1.1. Sleep Physiology.....	19
1.2. Sleep Development.....	22
1. 3. Sleep disorderes	24
2. Epilepsy.....	33
2.1. Definition and classification.....	33
2.2. Epilepsy and sleep	35
2.3. Epilepsy effects on sleep.....	36
2.4. Sleep disorders symptoms and epilepsy	37
2.5. Primary sleep diorders and epilepsy.....	38
2.6. Sleep related epilepsy	38
2.7. Sleep and antiepileptic treatment.....	40
PERSONAL CONTRIBUTION.....	43
1. Objectives	45
2. General methodology.....	47
3. First study. Sleep architecture impairment in epileptic children and putative role of anti epileptic drugs.....	55
3.1. Introduction.....	55
3.2. Working hypothesis.....	56
3.3. Material and methods	56
3.4. Results	57
3.5. Discussions.....	64
3.6. Conclusions	69
4. Second study. Sleep architecture and neuropsychological evaluation in epileptic children	73
4.1. Introduction.....	73
4.2. Working Hypothesis	74
4.3. Material and Method	74
4.4. Results	75
4.5. Discussions.....	80
4.6. Conclusions	81
5. Third study. Sleep disorders in succinic semyaldehyde dehydrogenase. Particular cases	83
5.1. Introduction.....	83
5.2. Objectives.....	84
5.3. Patients	84

5.4. Method	90
5.5. Results	91
5.6. Discussion.....	93
5.7. Conclusion	95
6. General discussion	97
7. General conclusions.....	101
8. Originality and innovative contribution of the research.....	105
REFERENCES.....	107

Keywords: epilepsy, sleep disorders, children, antiepileptic treatment, video-polysomnography.

Introduction

Children sleep almost half of the time, and adults spend in average a third of their life sleeping. Sleep is a behavioral state, a complex neurological process. The wellbeing of an individual depends on the best functioning of this process.

In today's society, as the life rhythm is speeding, more and more individuals are suffering from sleep deprivation. In adults, the most common symptoms which raise the suspicion of a sleep disorder are insomnia and excessive daytime sleepiness. Unlike the adult, the child with a sleep disorder reacts by hyperactivity, school disturbances, swinging moods or bedtime resistance. Most of the times, sleep disorders in children are self-limited, being related to certain developmental states.

When sleep disorders become persistent they can be responsible of mood swings, behavioral and cognitive disturbances or they can impact the physical health. Inappropriate sleep in children can influence the physical health by a negative effect on the cardio-vascular function, on the immune system, on some metabolic systems including glucose metabolism, on the motor coordination processes and accidental risk. Sleep disorders are common in children, and because of the unfortunate consequences they can determine, the International Pediatric Task Force declared insufficient sleep in children a major public health problem.

Epilepsy affects almost 1% of the population. Epileptic children suffer from more sleep disorders compared to children of the same age. Sleep disorders in epileptic patients have a major negative impact on the quality of life.

One of the main seizures precipitants is sleep deprivation. Thereby, any disturbance in sleep quality or quantity can have a negative influence on seizure control. Epileptic seizures and intercritical paroxysmal activity can be responsible of sleep disorders. Antiepileptic medication also influences the relationship between sleep and epilepsy.

Polysomnography is considered to be the gold standard for the diagnosis of sleep disorders. However, few studies are using polysomnography as an investigation tool for the epileptic patients.

Although excessive daytime somnolence is one of the most common side effects of most of the antiepileptic drugs, few studies are analyzing the influence of the antiepileptic medication on sleep architecture. Most of those studies are referring to adult population.

PERSONAL CONTRIBUTION

General Methodology

The patients from those studies were patients of the Raymond-Poincaré Hospital from Garches, Public Health Service in Paris, France. These patients were recorded for 17 hours in the sleep laboratory of the Paediatric Neurology Unit of the Raymond-Poincaré Hospital, using a Deltamed video-polysomnographic system.

All the statistical analysis was made using the StatView software. Student t test (two sample t test) was used to test hypotheses. The tests were considered statistically significant when $p < 0,05$.

First study. Sleep architecture impairment in epileptic children and putative role of anti-epileptic drugs

Objectives: analyzing the polysomnographic data from children with epilepsy, considering the hypothesis that sleep architecture is influenced by the type of epilepsy. The second objective is to analyze different sleep parameters in relation with the number of antiepileptic drugs. Another objective was to analyse the relationship between patients' gender and different sleep architecture parameters.

In order to fulfill these objectives I carried out a retrospective study, using the polysomnographic recordings from 75 patients, aged from 4 to 15 years, for which nighttime seizures were suspected. The patients were registered from January 2004 to December 2008. Patients treated with more than 3 antiepileptic drugs, the ones presenting seizures during the recording, the ones with progressive neurological disorder and thus with associated respiratory pathology were excluded. Considering the type of epileptic seizures, patients were classified as: partial epilepsy, generalized epilepsy and non-

classified epilepsy. Considering the type of antiepileptic treatment patients were classified in three groups: no treatment, mono-therapy and poly-therapy.

Our results show a decrease of the polysomnographic parameters reflecting the sleep quality, in relation to the number of antiepileptic drugs. Total sleep time (TST) duration is diminishing progressively between the groups NT 528±16 minutes; MT 511±11 minutes and PT 482±12 minutes (when NT compared to PT, $p=0,02$). In NT group there is a statistically significant difference between the TST in generalised epilepsy patients (TST: 489 minutes) and the partial epilepsy patients (TST: 576 minute, $p=0,01$). There is no such difference inside the MT or PT group. REM sleep duration is 92±7 minutes (16,6% of TST) for the NT group, 75±5 minutes (15,5% of TST) for the MT, 72±5 minutes (14,27% of TST) for the PT group. We observe a statistically significant difference in REM sleep duration between NT and PT groups ($p<0.03$).

Discussions: These results can be considered when it comes to associate the antiepileptic drugs, therapy that has to be favorable both in seizures control as in sleep quality. Considering the seizure control, the use of two antiepileptic drugs can be more efficient than mono-therapy, but a multiple association was proved to be efficient in only 1% of patients. In epileptic patients, besides seizure control, is important to choose a non-sedative treatment and to treat the sleep disorders using sleep hygiene measures. By improving the sleep quality in epileptic patients, the seizures control may also be improved, with a positive impact on the quality of their lives.

Second study. Sleep architecture and neuropsychological evaluation in epileptic children

In this study we analysed the relationship between the sleep parameters and the neuropsychological evaluation in children using the polysomnographical data from the same recordings as in the first study. The patients were distributed in five groups reflecting the neuropsychological diagnosis: without neuropsychological pathology, psycho-motor retard, behavioral disturbances, learning disabilities and language disorder. The results of this study are showing that sleep architecture in epileptic children has some significant differences depending on the associated psychological pathology. Thereby, children with learning disabilities have the REM sleep duration statistically significant briefly compared to the epileptic children without neuropsychological pathology. Epileptic patients with behavioral disturbances are showing both a rich paroxysmic activity and a diminished sleep efficacy. The clinical implication of these results may be the recommendation to adapt the antiepileptic treatment in children with learning disabilities or memory impairment, avoiding the drugs which are diminishing the REM sleep. This study has more limits due especially to the retrospective construction. Because of the large number of antiepileptic drugs, in this study we could not analyse of the relationship between the antiepileptic

treatment and the psychological pathology. Some antiepileptic drugs may cause neuropsychological disabilities in epileptic children by disturbing the sleep architecture. Prospective studies, with well selected populations are necessary in order to test this hypothesis.

Third study. Sleep disorders in succinic semialdehyde dehydrogenase. Particular cases

This third study shows the particular cases of three patients who were video-polysomnographically recorded in the context of a rare genetic disorder: succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH). The first two patients were addressed to the sleep laboratory for the suspicion of epileptic seizures, and the third patient was suspected of narcolepsy. The results of the polysomnographic analysis show a general disorganization of the sleep architecture with decrease of REM sleep and the presence of respiratory events. Although a great number of SSADH patients are suffering from sleep disorders, very few patients have been investigated by polysomnography. Our study is one of the first published in literature.

General conclusions

1. The type of epilepsy influences the sleep architecture in epileptic children as:
 - Generalized epilepsy patients have the total sleep time, the efficacy index and the REM sleep duration significantly diminished compared to partial epilepsy patients.
 - This influence is significant only in no treatment patients; there is no such difference noted for the mono-therapy patients or the poly-therapy patients.
2. Sleep architecture parameters are influenced by the number of antiepileptic drugs as:
 - Total sleep time is progressively diminishing between the three groups being significantly lower in poly-therapy patients compared to no treatment patients. There is no statistically significant difference noted between groups when compared no treatment to mono-therapy, and mono-therapy to poly-therapy.
 - REM sleep is significantly diminished in poly-therapy patients compared to no treatment patients. There is a decrease on REM sleep values between no treatment and mono-therapy, mono-therapy and poly-therapy, but without a statistical significance.
 - Light sleep and slow wave sleep show no significant difference between the three groups.
 - Wake after sleep onset increases significantly in mono-therapy and poly-therapy patients, compared to no treatment patients, without statistical significance between mono-therapy and poly-therapy.

- Wake time after sleep onset is higher in the mono-therapy group than in poly-therapy group, without significant difference.
 - Sleep latency increases progressively between the groups no-treatment, mono-therapy and poly-therapy.
 - Sleep latency increases between the groups no-treatment, mono-therapy and poly-therapy. This increase is statistically significant between groups no-treatment and mono-therapy or between no-treatment and poly-therapy. The difference is not significant between patients taking mono-therapy and poly-therapy.
 - Sleep efficiency is progressively diminishing between the three groups, being significantly lower in poly-therapy patients compared with no-treatment patients. The difference between the average values of sleep efficiency in mono-therapy patients compared to poly-therapy patients is not significant.
3. There is no correlation between the percentage of paroxysmal activity and the REM sleep.
 4. In epileptic patients showing an important paroxysmal activity we observed that light sleep is increased; REM sleep, total sleep time sleep efficiency are progressively diminished between groups no-treatment, mono-therapy, poly-therapy.
 5. Total sleep time in epileptic children is poorly related to the age.
 - In no-treatment epileptic patients we observed a more important variation of the total sleep time related to the patient's age.
 - Further studies on larger population are necessary to determine whether the antiepileptic treatment is interfering with the physiological age dependent decrease of the total sleep time.
 6. Sleep architecture in epileptic children is influenced by patients' gender. Female epileptic patients have significantly greater values of the sleep efficiency index and the REM sleep duration compared to male patients. This difference is not influenced by the treatment.
 7. Most of the patients included in our study were treated with valproate. The effect of valproate (in mono-therapy, or poly-therapy) on children sleep from our study is represented by a decrease of REM sleep duration, diminished wake after sleep onset time and an increase of the sleep efficiency, without statistical significance.
 8. Due to the high number of antiepileptic drugs association and the small number of patients on a certain drug schedule, a more specific analysis of the effect of a certain drug schedule on sleep architecture was not possible.
 9. Further and larger studies on paired samples are necessary to test the effect of antiepileptic drug association on the sleep architecture.

10. Prospective studies using well selected population undergoing polysomnography, before the antiepileptic treatment, and during this disease evolution are necessary to show the influence of poly-therapy on sleep architecture.
11. Our results confirm the results published so far regarding the sleep quality alteration in epileptic children.
12. The novelty of this study consists in analyzing the relationship between the sleep architecture parameters and the number of antiepileptic drugs.
13. Epileptic patients with learning disabilities have the REM sleep percentage significantly lower and the light sleep is significantly higher compared to epileptic patients without psychological pathology.
14. In epileptic patients with behavioral disturbances the sleep efficiency index is significantly lower compared to epileptic patients without psychological pathology.
15. In epileptic patients with behavioral disturbances an important paroxysmal activity is frequently associated with lower sleep efficiency.
16. The psychomotor retarded epileptic patients in our study show no significant difference in sleep architecture compared to epileptic patients without psychological pathology.
17. Prospective studies are necessary to determine whether the abnormalities observed in sleep architecture in epileptic children are the cause or the consequence of the neuropsychological disturbances associated to epilepsy.
18. The presence of sleep disorders in patients with SSADH deficiency can be anticipated. The main symptoms are difficulty in maintaining sleep and excessive daytime somnolence.
19. SSADH deficiency seems to be associated to diminished REM sleep and increased REM sleep latency.
20. Sleep breathing disorders are frequent in patients with SSADH deficiency. Our data resulted from the polysomnographical recordings show central sleep apneas and hypopneas associated to significant desaturation.
21. These results suggest that polysomnography with respiratory parameters can be useful to evaluate the patients suffering from SSADH deficiency.