

# JME Hastalarında Polisomnografi ve CAP Skorlaması

## Polysomnography and CAP scoring of JME patients

Aylin BİCAN\*, İbrahim BORA\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

### Özet

**Amaç:** Epilepsi, uykunun doğal yapısında değişikliklere yol açar; öte yandan epilepsi hastalarında, eşlik eden bir uyku hastalığı (uykuda solunum bozukluğu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu v.b. ) varsa, bu durum nöbetlerin artmasına neden olabilir. Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME) genetik geçişli idiyopatik jeneralize epilepsi sendromunun % 8-10 kadarını oluşturur . Aniden uyandırılma ve uykusuzluk ile nöbetler tetiklenebilir.Uyku EEG'si genelde uyanıklık EEG'sine göre daha anormaldir . EEG değişiklikleri derin yavaş dalga uykusunda açıkça aktive olurken uykunun REM evresinde deşarjlar kaybolma eğilimindedir . Siklik alternan patern (CAP), N uykusunun periyodik EEG aktivitesi ve geçici elektrokortikal değişikliklerin zemin EEG aktivitesinden farklı ve 1 dakikaya kadar uzayan intervallerin görülmesiyle karakterizedir. CAP A ve B fazı olan periyodik aktivitedir. **Hastalar ve yöntem:** Ortalama dört yıldır JME tanısıyla takip ettiğimiz 10 hastanın PSG'si yapıldı. Hastaların hepsi antiepileptik ilaç kullanıyordu ve son 3 aydır nöbetleri yoktu.. Benzer yaş grubunda 10 hasta da kontrol olarak alındı. **Bulgular:** Epworth Uykululuk Skalası ortalama 3 puan idi. JME hastalarının ortalama uykuya dalma süresi % 8.4 dk, ortalama toplam uyku süresi 390 dk., Evre N1 % 9.8, N2 % 41.5, N3% 21.9 R % 26.8 , ortalama CAP % 39.9 olarak sonuçlandı. Eşlik eden bir uyku bozukluğu gözlenmedi. JME hastalarının ortalama CAP % 39.9 ve kontrol grubunda ise % 26.6 olarak sonuçlandı. **Sonuç:** Hastaların uyku bozukluğuna ait belirli bir şikayeti yoktu. JME hastalarının uyku EEG' lerinin kontrol grubundan daha fazla oranda patolojik olması, uyku sırasında arousalların sıklığının artması epileptik aktiviteye zemin hazırlaması , uyku bütünlüğünün bozulması ve uyku bozukluklarının eşlik edebileceğini çalışmamız telkin etmektedir. Sonuç olarak nöbeti olmayan, düzenli ilaç kullanan ve uyku hastalığı tarif etmeyen epilepsi hastalarında da uyku bozukluğu açısından dikkatli olunmalıdır.

### Summary

**Objective:** Epilepsy leads changes in sleep structure. In patients with epilepsy, concomitant sleep disorder (sleep-disordered breathing, periodic limb movement disorder etc.) may increase the number of seizures. Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) composes 8-10% of hereditary idiopathic generalized epilepsy syndromes. Awakening suddenly and sleeplessness may trigger seizures. In general, sleep EEG is more abnormal than EEG recorded during wakefulness. While EEG changes are apparently activated during slow wave sleep, discharges have a tendency to diminish during R period. Cyclic alternating pattern (CAP) is characterized by periodic EEG activity of N sleep and transient electrocortical changes to be different from ground EEG activity and intervals last one minute. CAP is a periodic activity composed of A and B phases. **Patients and Methods:** 10 patients with JME followed for average of 4 years were examined by polysomnography (PSG). All patients were taking antiepileptic therapy and had no epileptic seizure for last three months. 10 individuals matched for ages considered as controls. **Results:** Median Epworth Sleepiness Scale score was 3. Average time to fell asleep for patients with JME was 8.4 minutes, average total sleep time was 390 minutes, stage N1 9.8%, N2 41.5%, N3 21.9%, R 26.8%. No associated sleep disorder was observed. CAP results for patients with JME and controls were 39.9% and 26.6%, respectively. **Conclusion:** Patients did not report any specific complaint for sleep disorder symptoms. Our study suggests that, when compared to control group, sleep EEG of patients with JME were more pathologic with the increment of arousals during sleep and provide ground to epileptic activity, disruption of sleep integrity and the possibility of associated sleep disorders. As a result, physicians should be careful for sleep disorders in epileptic patients who take medicine regularly, have no epileptic seizure and describe no sleep complaints.

Epilepsi, uykunun doğal yapısı ve organizasyonunda değişikliklere yol açar; öte yandan epilepsi hastalarında, eşlik eden bir uyku hastalığı (uykuda solunum bozukluğu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu v.b. ) varsa, bu durum nöbetlerin artmasına neden olabilir. Gerek uyku, gerek uykusuzluk durumları interiktal epileptiform deşarjların ve belli nöbetlerin ortaya çıkmasına doğrudan etki eder.<sup>1</sup>

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME) genetik geçişli idyopatik jeneralize epilepsi sendromunun önemli bir bölümünü içerir. Tüm epilepsilerin % 8-10 kadarını oluşturur.<sup>2,3</sup> Genellikle 5 ile 16 yaş arasında en sık olarak 12-16 yaşlarında görülür. JME kızlarda (12-14) erkeklere (14-16) göre daha erken yaşlarda başlamaktadır.<sup>2,4</sup> Bu fark, kızlarda hormonal gelişmenin erkeklere oranla daha erken olması ile açıklanmaktadır. Myokloniler bazı hastalarda tek nöbet tipi olarak kalabildiği gibi çoğu hastada bir yıl içinde yine benzer tetikleyici etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan jeneralize tonik klonik nöbetler tabloya eklenir. Aniden uyandırılma ve uykusuzluk ile nöbetler tetiklenebilir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde absans nöbetler görülür ve genellikle daha erken yaşlarda ortaya çıkar.<sup>2,5,6</sup> Uykusuzluk ve ani uyanma, yorgunluk, alkol alımı, parlak ışık uyarısı, televizyon veya bilgisayar oyunları ve nadir bazı olgularda bazı mental fonksiyonlar (okuma, oyun oynama, vb.) uyarıcı faktörlerdir. Myoklonik jerkler sıklıkla sabah uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde görülürler, öğleden sonra uykularından uyanma ile de myokloniler izlenebilir.<sup>4,6</sup> Nöbetlerin saate bağımlı dağılımı da JME'nin önemli özelliğidir. Özellikle hasta sabah uyanıldığı zaman nöbetler tipiktir, gün içindeki kestirmelerden uyanırken veya ani uyandırılma ile de nöbetler ortaya çıkabilir.<sup>2,7,8</sup>

Bu hastaların interiktal EEG'lerinde frontosentral bölgelerde maksimum amplitüde sahip 3-5 Hz'lik bilateral simetrik diken ve multipl diken dalga deşarjları görülür. Olguların 1/3'ünde çekilen ilk EEG normal olarak bulunur. Bazı olgularda da EEG'de asimetric ve fokal anomalilere rastlanabilir.<sup>9</sup> Tanının konulabilmesi için EEG'nin tekrarlanması ve bazen uykusuz kalmayı takiben EEG çekilmesi (Uyku deprivasyonlu) yararlıdır.<sup>2,10,11</sup> Uyku EEG'sinde geçiş dönemlerinde deşarj oranları belirgin şekilde artar. Uyandıktan sonra ilk 10 dk içinde deşarj izlenmesi JME tanısı için oldukça yardımcıdır. Deşarjlar gece uyanmalarında sabah uyanmalarına oranla daha sıktır. Uyku EEG'si genelde uyanma EEG'sine göre daha anormaldir.<sup>12,13,14</sup>

EEG değişiklikleri derin yavaş dalga uykusunda açıkça aktive olurken uykunun R evresinde deşarjlar kaybolma eğilimindedir.<sup>15,16,17</sup>

Epileptogenez için gerekli olan kortikal eksitabilite ve senkronizasyonun varlığıdır. Bunlar uyku sırasında, hatta uykunun N evresinde uyanıklık haline göre daha yüksek düzeylere ulaşmakta; bu da epileptiform deşarjların aktive olmasına neden olmaktadır.<sup>18</sup> N evre uykusunda görülen uyku içcikleri ve yavaş dalgalar senkronizasyon nedeniyle oluşmaktadır.<sup>19</sup>

Siklik alternan patern (CAP), N uykusunun periyodik EEG aktivitesi ve geçici elektrokortikal değişikliklerin zemin EEG aktivitesinden farklı ve 1 dakikaya kadar uzayan intervallerin görülmesiyle karakterizedir. CAP uyku sürekliliğinin bozulması, bazı uyku bozuklukları (uykuda solunum bozukluğu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu) ya da her ikisinin varlığında eşlik edebilir. CAP 2 i e 60 sn arasında değişen A ve B fazı olan periyodik aktivitedir. A ve B fazı birbirlerini takip eden sikluslardır. Ani frekans ya da amplitüd değişikliği ile zemin ritminden ayırt edilebilir. B fazı ile kıyaslandığında A fazı yavaş dalga yüksek voltajlı, düşük voltajları hızlı olan ya da mikst paterni olan ritmlerden oluşur. Non-CAP 60 sn'nin üzerinde CAP'ın görülmediği Ndönemini tanımlar.

A fazında görülen EEG paternleri, delta burstleri, verteks keskinleri, K kompleksler, polifazik burstler, K-alfa paterni, intermitant alfa ve EEG arousalları olarak ayrılabilir.

CAP A , 3 subtip'e ayrılır. EEG senkronizasyona göre tanımlanır. Alt tip klasifikasyonunda ,yüksek voltajlı yavaş dalgalar , EEG senkronizasyonu , düşük amplitüdü hızlı ritim , EEG desenkronizasyonu göz önüne alınır.

A1 alt tipi : Desenkron EEG'nin ,%20'sinden azında delta börtleri, K-kompleks dizileri, verteks keskin dalgaları, polifazik börtler bulunur.

A2 alt tipi : desenkron EEG'nin %20 - %50'si arasında yavaş ve hızlı ritim karışımı, polifazik burstler bulunur. A3 alt tipi: Desenkron EEG A fazının % 50'sinden fazlasını kapsar Temel aktivite düşük voltajlı hızlı ritim olup oluşturan dalgalar K-alfa, EEG arousalları ,polifazik börtler şeklinde skorlanır.<sup>20</sup>

## Hastalar ve Yöntem

Noroloji polikliniğimizde JME tanısıyla takip ettiğimiz 6. sı kadın 4. ü erkek 10 hastanın PSG.si yapıldı. Benzer yaş grubunda 10 hasta da kontrol grubu olarak alındı. Yaş ortalaması 21 yaş ( 13-37 yaş), nöbetlerinin başlangıç yaşı ortalaması 11 ( 9-16 yaş) yaş olup ortalama 4 yıldır poliklinik takibinde olan hastalar çalışmaya alındı. Polisomnografi çekiminde EEG kaydı, Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1 şeklinde bipolar bağlantı yapılarak uygulandı. CAP skorlaması Sleep Medicine 2001.de yayınlanan tanımlamalara göre yapıldı. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS13-0/ Chicago,IL istatistiksel analiz programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum-maksimum ve medyan değerleri ile birlikte verilmiştir. Veri sayısının yeterli olmaması ve normal dağılıma uygunluk göstermemesi açısından non-parametrik ( parametrik olmayan) testler tercih edilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon sıra toplam testi ( Wilcoxon Signed Rale Test) kullanılmıştır. CAP skorlarının gruplar arası karşılaştırmalarında fark skorlarından yararlanılmıştır. Çalışmada genel olarak  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Hastaların hepsi antiepileptik kullanmakta idi. 7 hasta Valproik asit, 2 hasta Lamotrigin, 1 hasta hem valproik asit hem lamotrigin kullanmakta idi. Hastaların son 3 aydır jeneralize nöbetleri olmayıp, 3 hasta zaman zaman myoklonilerinin devam ettiğinin belirtti. Hastaların gündüz EEG.lerinde 3.ü normal, 5. inde jeneralize çoklu diken dalga aktive, 2. sinde jeneralize diken dalga aktivite olarak sonuçlandı. 10 hastanın 1 tanesinde horlama, 2. sinde uykuya dalma ve sürdürmekte zorluk dışında diğer hastaların uykuya ait bir semptomu yoktu.

Epworth Uykululuk Skalası ortalama 3 puan idi. 10 hastanın ortalama uykuya dalma süresi % 8.4 dk, ortalama toplam uyku süresi 390 dk., Evre N1 % 9.8, N2 % 41.5, N3% 21.9 R % 26.8 , ortalama CAP % 39.9 olarak sonuçlandı. Solunum (oral, göğüs, abdomen), EOG, bacak ve çene EMG, ve oksji Hb kayıtlarında bir patolojiye rastlanılmadı. Hastaların sabah

uyandırıldıktan sonra 20 dk. uyanıklık çekimleri esnasında 2 hastada myokloni ve eş zamanlı EEG değişikliği kaydedildi. PSG sonuçlarında bir hastada basit horlama, 1 hastada fragmante uyku , 2 hastada klinik ve elektrofizyolojik olarak gözlemlenen nöbetin varlığı belirlendi. 6 hasta normal olarak rapor edildi.

**Tablo 1.**

Yaş/ Cinsiyet	JME başlangıç yaşı	Nöbet tipi	EEG	Kranial görüntüleme	Tedavi
23/Erkek	9	Myokloni+JTK	Jen.ÇDDA	Normal	VA
37/Kadın	10	Myokloni+JTK	Normal	Normal	VA+LTG
19/Erkek	16	Myokloni	Jen.ÇDDA	Normal	VA
20/Kadın	12	Myokloni+JTK	Jen.DDA	Normal	LTG
13/Erkek	9	Myokloni	Jen.ÇDDA	Normal	VA
19/Kadın	10	Myokloni+JTK	Normal	Normal	VA
19/Kadın	13	Myokloni+Absans	Jen.ÇDDA	Araknoid kist	LTG
20/Erkek	11	Myokloni+JTK	Normal	Normal	VA
24/Kadın	14	Myokloni+JTK	Jen.DDA	Normal	VA
27/Kadın	10	Myokloni+Absans +JTK	Jen.ÇDDA	Normal	VA

**Tablo 2.**

Hasta	CAP sekansı %	CAP A-1 %	CAP A-2 %	CAP A-3 %	PSG sonuçları
1. Hasta	40	29	39	32	Normal
2. Hasta	50	31	30	39	Basit horlama
3. Hasta	49	20	25	55	Nöbet
4. Hasta	45	15	50	35	fragmante uyku
5. Hasta	30	29	36	35	Normal
6. Hasta	43	20	41	39	Normal
7. Hasta	37	19	33	48	Nöbet
8. Hasta	38	41	35	24	Normal
9. Hasta	36	44	33	23	Normal
10. Hasta	31	52	27	21	Normal

## Tartışma

JME hastalarının ortalama CAP % 39.9 ve kontrol grubunda ise % 26.6 olarak sonuçlandı. Gigli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da JME 'li hastalarda CAP kontrol grubuna göre yüksek oranda sonuçlandı.<sup>21</sup> Gruplar arasında CAP skorlamasında Wilcoxon Signed Ranks Testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p < 0.001$ ).

JME hastalarında kontrol grubuna göre CAP' ın A-1,A-2, A-3 alt tiplerindeki skorlamaya göre anlamlı farklılık gözlemlendi.

Polisomnografi sonuçlarında horlama, fragmente uyku ve nöbeti olan hastaların özellikle CAP A-2 ve A-3 'ün daha yoğun olduğu gözlemlendi.

Hastaların kullandıkları antiepileptik ile CAP arasında yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Ancak hastaların uzun zamandır antiepileptik ilaç kullanmalarından dolayı uyku üzerinde etkili olabileceği düşünüldü. Antiepileptik ilaçların uykuyu stabilize edici özellikleri bulunmaktadır. Antiepileptik ilaçlar sedatif özelliklerinden dolayı mikro uyanıklıkları baskılayıp uyku bölünmesini ve uyanmaları azaltmaktadır.<sup>22,23,24</sup>

Lamotrijin ve Gabapentin epileptik nöbetleri R evre uykusu üzerinde pozitif etkileri ile azaltır ve uyku stabilizasyonunu sağlar.<sup>25</sup> Santral sinir sisteminde kesintileri regülasyonu sağlamak amaçlı olarak yeni antiepileptik ilaçlar seçilebilir. Valproik asit uyku siklusunu stabilize eder, total uyku zamanında değişiklik yaratmaz ancak derin yavaş uykuda artışa ve arousal sıklığının artmasına neden olabilmektedir.<sup>26</sup>

Yapılan çalışmalarda antiepileptiklerin uykuyu stabilize edici etkisi göz önüne alındığında çalışmamızda kontrol grubunun epileptik olmaması ve ilaç kullanmaması dikkate alındığında JME hastalarının epileptik olmayan hastalara göre uykunun elektrokortikal olarak daha aktif olduğu gözlemlendi. Ancak bu hastalar antiepileptik ilaç kullanmıyor olsalardı uyku EEG' lerinin daha stabil olmayacağı öngörülebilirdi.

Epilepsi hastalarında farklı semptomlarda ve değişik derecelerde uyku ile ilgili sorunların olduğunu bilinmektedir. Bu hastalar antiepileptik ilaç yanında eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle de ilaç kullanmak zorundadırlar. Özellikle depresyon başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıklar eşlik etmektedir (27,28). Bu nedenle hastalarda uykuya dalma zorluğu nedeniyle ilaç kullanımı siktir. Nöbetleri kontrol altında olan hasta gün içi aşırı uykululuk hali tanımlıyorsa uyku bozukluğunun varlığı yönünde değerlendirme yapılmalı ve gün içi aşırı uykululuk hali nedenleri içinde sık karşılaşılan uykuda solunum bozukluğu veya uykuda periyodik ekstremite hareket bozukluğu açısından tetkik edilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda nöbetleri sık tekrarlayan hastalarda da uygun dozda antiepileptik uygulanıyorsa yine uyku bozukluğu

açısından hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir. Primer bir uyku bozukluğu nedeniyle hasta sık uyanma reaksiyonları gösterip stabil bir uykuya sahip olmaması nedeniyle nöronal hipereksitabilite nedeniyle nöbetlere zemin hazırlayabilmektedir.

## Sonuç

Çalışmamızda epilepsi hastalarının spesifik bir grubunu oluşturan JME hastaların uyku bozukluğu ve gece boyunca EEG' lerinin incelenmesi amaçlandı. JME hastalarının uyku EEG' lerinin kontrol grubundan daha fazla oranda patolojik olması, uyku sırasında arousalların sıklığının artması epileptik aktiviteye zemin hazırlaması , uyku bütünlüğünün bozulması ve uyku bozukluklarının eşlik edebileceği çalışmamızda literatür eşliğinde tartışılmıştır.

## Kaynaklar

1. Baldy-Moulinier M, Touchon J, Besset A, Billiard M, Cadillac J, Passount P.Sleep architecture and epileptic seizures. In: Degen R, Niedermeyer E, eds. Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Amsterdam: Elsevier, 1984:pp 109-118
2. C.P.Panayiotopoulos. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment . Juvenile myoclonic epilepsy. 2002;pp 139-144.
3. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. Epilepsia. 2006;47 Suppl 2:107-110.
4. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile Myoclonic Epilepsy Chapter 24.Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (3rd edition) J.Roger, M.Bureau, Ch.Dravet, P.Genton, CA.Tassinari, P.Wolf . John Libbey Co Ltd 2002; pp 335-355
5. International League Against Epilepsy Commission on Classification and Terminology: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.Epilepsia 1989; 30:389-99.
6. Janz D, Durner M. Juvenile Myoclonic Epilepsy. A Comprehensive Textbook J.Engel and T.A.Pedley . Lippincott-Raven Publishers 1997; pp 2389-2400
7. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001; 42: 796-803.

8. Labate A, Ambrosio R, Gambardella A, Sturniolo M, Pucci F, Quattrone A. Usefulness of a morning routine EEG recording in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2007 ;77:17-21.
9. Baise-Zung C, Guilhoto LM, Grossmann RM. Juvenile myoclonic epilepsy: non-classic electroencephalographical presentation in adult patients. *Eur J Neurol*. 2006 Feb;13:171-5.
10. Sousa NA, Sousa Pda S, Garzon E, Sakamoto AC, Braga NI, Yacubian EM. EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *J Arq Neuropsiquiatr* 2005 ;63:383-8.
11. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Piccioli M, Parisi P, Hirsch E. Commentary on the usefulness of a morning routine EEG recording in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2008 ;78:244-5.
12. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001 ;10:374-8.
13. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile Myoklonic Epilepsy Chapter 24. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (3rd edition)* J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, P. Wolf . John Libbey Co Ltd 2002; pp335-55
14. Fittipladi F, Curra A, Fusco L, Ruggieri S, Manfredi M. EEG discharges on awakening: a marker of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2001;56:123-6
15. Duncan JS. Idiopathic generalized epilepsy of childhood and adolescence.. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, editors. *Epilepsy*. London: Chapman and Hall; 1987. pp 423-34.
16. Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995.
17. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Mahestwari D. Juvenile myoklonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001;10:374-78.
18. Rossi GF, Colicchio G, Pola P. Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984 ; 58 : 97 - 106 .
19. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000.
20. M.G. Terzano, L. Parrio, A. Smerieri, R. Chervin, S. Chokroverty, C. Guilleminault, M. Hirsakowitz, M. Mahowald, H. Moldovsky, A. Rosa, R. Thomas, A. Walters. Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine* 3 (2002) 187-199.
21. G.L. Gigli, E. Calia, M.G. Marciani, S. Mazza, G. Mennuni, M. Diomedi, M.G. Terzano and D. Janz. Sleep Microstructure and EEG Epileptiform Activity in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 1992 33: 799-804
22. Harding GF, Alford CA, Powell TE. The effect of sodium valproate on sleep, reaction times, and visual evoked potential in normal subjects. *Epilepsia* 1985;26:597-601.
23. Gigli GL, Gotman J, Thomas ST. Sleep alterations after acute administration of carbamazepine in cats. *Epilepsia* 1988;29:748-52.
24. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60. 1261-73.
25. Placidi F, Diomedi M, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. In: Ehrenberg B, supplement ed. Effect of co-morbid disease and neuropharmacology on sleep architecture. *Neurology*, 54, number 5, supplement 1, 25-32
26. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. In: Ehrenberg B, supplement ed. Effect of co-morbid disease and neuropharmacology on sleep architecture. *Neurology*, volume 54, number 5, supplement 1, 16-24
27. Sokic D, Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, Sindjelic AR. Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission. *Seizure* 2007 Sep;16:533-7.
28. Plattner B, Pahs G, Kindler J, Williams RP, Hall RE, Mayer H, Steiner H, Feucht M. Juvenile myoclonic epilepsy: a benign disorder? Personality traits and psychiatric symptoms. *Epilepsy Behav* 2007 Jun;10:560-4.