

# Nachtelijke frontaalkwabepilepsie; diagnostische dilemma's

## Nocturnal frontal lobe epilepsy; diagnostic dilemmas

Mw. dr. F.M.E. Cox<sup>1</sup>, dr. G.J. Lammers<sup>1</sup>, dr. G.H. Visser<sup>1</sup>

### Samenvatting

Nachtelijke frontaalkwabepilepsie is een aandoening waarbij de epileptische aanvallen (nagenoeg) uitsluitend tijdens de slaap voorkomen. De semiologie van de aanvallen kan per patiënt erg verschillend zijn, maar de aanvallen verlopen individueel wel stereotypisch. Differentiatie met de non-REM (NREM)-parasomnieën kan op klinische gronden lastig zijn. Toch zijn er verschillende klinische karakteristieken die gebruikt kunnen worden voor het onderscheid tussen nachtelijke frontaalkwabepilepsie en een NREM-parasomnie. Hiervoor is de 'frontal lobe epilepsy and parasomnias' (FLEP)-schaal ontwikkeld. Deze schaal kan in de spreekkamer helpen om een waarschijnlijkheidsdiagnose van nachtelijke frontaalkwabepilepsie harder te maken. Een gesynchroniseerde ictale EEG-videoregistratie is tot op heden de gouden standaard voor de diagnose. Het EEG laat echter bij een substantieel deel van de patiënten met frontale epilepsie geen ictale afwijkingen zien. De diagnose wordt dan gesteld op basis van de semiologie tijdens de aanval.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2016;117(1):11-16)*

### Summary

In nocturnal frontal lobe epilepsy seizures occur exclusively or almost exclusively during sleep. Semiology of seizures between patients is diverse, but individually stereotyped. Based on clinical characteristics, differentiation from NREM parasomnias can be difficult. However, some clinical characteristics described in literature are supposed to differentiate between the two, and these are comprised in the FLEP scale. The FLEP scale is a good tool in the consulting room to make a diagnosis of nocturnal frontal lobe epilepsy more probable. A synchronised ictal EEG-video registration is the gold standard for the diagnosis. However, ictal EEG registration is normal in a substantial part of the patients. In these cases, diagnosis must be made based on seizure semiology.

### Inleiding

Nachtelijke frontaalkwabepilepsie kan een zeer invaliderende aandoening zijn door de semiologie van de aanvallen zelf en de impact die de aanvallen hebben op de nachtslaap, waardoor een verhoogde slaapneiging overdag kan ontstaan. Het betreft met name een jonge populatie. Een diagnose is soms lastig te stellen, wat meerdere redenen kan hebben. De voornaamste is dat zowel het interictale als ictale EEG in veel gevallen geen afwijkingen laat zien. Hierdoor kan het bevesti-

gen van een diagnose en differentiatie met bijvoorbeeld parasomnieën soms erg lastig zijn. In dit artikel volgt een kort overzicht van de kliniek bij nachtelijke frontaalkwabepilepsie en de differentiatie met 'nonrapid eye movement' (NREM)-parasomnieën, de valkuilen bij het EEG en de klinische karakteristieken die een diagnose kunnen ondersteunen.

### Kliniek nachtelijke frontaalkwabepilepsie

Nachtelijke frontaalkwabepilepsie is een aandoening

<sup>1</sup>neuroloog, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, locatie Heemstede.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. F.M.E. Cox, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, locatie Heemstede, Postbus 540, 2130 AM Hoofddorp, tel.: 023 558 80 00, e-mailadres: fcox@sein.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** nachtelijke frontaalkwabepilepsie, parasomnieën, arousals, EEG.

**Keywords:** nocturnal frontal lobe epilepsy, parasomnias, arousals, EEG.

*Ontvangen 6 februari 2015, geaccepteerd 16 juni 2015.*

**Tabel 1. Differentiaaldiagnose van nachtelijke frontaalkwabepilepsie**

<b>Nachtelijke frontaalkwabepilepsie</b>
<b>NREM-parasomnieën</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 'Arousals'</li> <li>• Somnambulisme (slaapwandelen)</li> <li>• 'Sleep terrors'</li> </ul>
<b>'REM sleep behaviour disorder'</b>
<b>Andere slaapstoornissen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 'Rhythmic movement disorder'</li> <li>• 'Periodic limb movement disorder'</li> <li>• Obstructieve-slaapapneusyndroom</li> <li>• Psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA)</li> <li>• Nachtelijke paniekaanvallen</li> </ul>

waarbij de epileptische aanvallen uitsluitend of bijna uitsluitend tijdens slaap optreden.<sup>1</sup> Het betreft ongeveer 10% van de patiënten in een tertiair verwijzingscentrum.<sup>2</sup> Daarmee lijkt het relatief frequent voor te komen. De oorzaak kan genetisch zijn (autosomaal dominant), structureel of cryptogeen.<sup>3</sup> Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen en het debuut van de aanvallen is meestal in de kindertijd of puberteit.<sup>4</sup> Meestal ontstaan de aanvallen tijdens de NREM II-slaap.<sup>1</sup>

Nachtelijke frontaalkwabepilepsie kan een invaliderende aandoening zijn. Naast de aanval zelf kan de frequentie van de nachtelijke aanvallen de kwaliteit van de slaap nadelig beïnvloeden, met overmatige slaperigheid overdag als gevolg.<sup>1</sup> De behandeling is medicamenteus met een van de eerstekeuzemiddelen bij focale epilepsie, zoals carbamazepine, wat bij 20% van de gevallen zorgt voor aanvalsvrijheid en bij ten minste 50% een reductie van het aantal aanvallen geeft.<sup>4</sup> Het stellen van een definitieve diagnose kan uitdagend zijn, gezien de klinische gelijkenis met NREM-parasomnieën en het frequent voorkomen van een fout-negatief (ictaal) EEG.

De semiologie van epileptische aanvallen vanuit de frontaalkwab wordt vaak gekenmerkt door complex en prominent aanwezig gedrag, zoals complexe heftige bewegingen van benen of romp, vocalisatie of 'positionering'.<sup>5</sup> Nachtelijke frontaalkwabepilepsie lijkt een spectrum van verschillende aanvalstypen te zijn, waarbij aan het begin van het spectrum 'arousals' en aan het einde uitgesproken motorisch gedrag met schoppen, tonische houdingen en schreeuwen staan. Wat meer kunstmatig kan het op klinische gronden onderverdeeld worden in drie types: paroxysmale 'arousals', paroxysmale nachtelijke dystonie en episodisch nachtelijk ronddwalen.<sup>4</sup> De 'arousals' zijn het meest voorkomende aanvalstype, en

omvatten ongeveer 75% van de aanvallen. Patiënten worden hierbij wakker uit de NREM-slaap en vertonen (soms minimale) motorische activiteit die stereotype verloopt. Meestal duren deze aanvallen korter dan 20 seconden en kunnen makkelijk verward worden met gewone 'arousals'. Vaak beïnvloeden deze 'arousals' de slaap op een negatieve manier, resulterend in overmatige slaperigheid overdag. De duur van nachtelijke epileptische aanvallen is in het algemeen kort, sporadisch langer dan 2 minuten.<sup>4,6,7</sup> Tachycardie en tachypneu begeleiden de symptomen vaak. Patiënten kunnen meerdere aanvalstypes hebben, maar het begin van de aanval is dan over het algemeen wel steeds hetzelfde.

De differentiaaldiagnose van nachtelijke frontaalkwabepilepsie zijn parasomnieën en andere slaapstoornissen zoals obstructieve-slaapapneusyndroom en 'periodic limb movement disorder'. Een uitgebreide differentiaaldiagnose is vermeld in *Tabel 1*. Slaapstoornissen anders dan de parasomnieën kunnen met een goede (hetero)anamnese vaak goed onderscheiden worden van nachtelijke frontaalkwabepilepsie. Vooral de differentiatie met parasomnieën kan soms echter lastig zijn.

### Kliniek parasomnieën

De parasomnieën kunnen onderverdeeld worden in NREM- en REM-parasomnieën. NREM-parasomnieën kunnen ook weer onderverdeeld worden in drie categorieën, namelijk de 'confusional arousals', slaapwandelen en 'sleep terrors'. Bij de 'confusional arousals' zijn er weinig motorische of autonome verschijnselen. De patiënt ontwaakt gedeeltelijk en verricht (meestal stereotype) handelingen. Slaapwandelen gaat wel gepaard met veel motorische verschijnselen, maar weinig autonome verschijnselen. Hierbij is er vaak sprake van een uitdrukingsloos gezicht en het verlaten van het bed.



**Figuur 1.** Ictaal EEG (gemeenschappelijke referentiemontage) van een 21-jarige man met nachtelijke frontaalkwabepilepsie, met frequente (>15 keer per nacht) 'arousals' en af en toe nachtelijk rondwalen. De EEG-videoregistratie toont om 00:54 uur een 'arousal', waarbij het tracé van het EEG verandert van NREM-slaap naar diffuse attenuatie en (min of meer ritmische) frontale delta-activiteit (gemarkeerd). Spierartefacten ook aanwezig.

Ten slotte zijn er bij 'sleep terrors' juist veel autonome symptomen en in wisselende mate motorische activiteit, vaak beginnend met een schreeuw, overeind komen en een angstige gezichtsuitdrukking, met amnesie voor het gebeuren. Het idee achter het ontstaan van parasomnieën is dat er een incomplete of gestoorde 'arousal' is vanuit diepe NREM-slaap, waardoor er een overlapfase ontstaat tussen waak en slaap. Dit wordt soms ook in het EEG gezien, waarbij occipitaal een alfa-ritme wordt waargenomen, terwijl in de frontale gebieden nog slaapverschijnselen worden gezien, het zogenoemde gedissocieerde patroon.<sup>8</sup> Het is mogelijk dat een persoon verschillende soorten parasomnieën heeft. De REM-slaapparasomnie 'REM sleep behaviour disorder' (RBD) kan ook lijken op de symptomen van nachtelijke frontaalkwabepilepsie, maar RBD begint meestal rond het 60<sup>e</sup> levensjaar en als patiënten gewekt worden, melden ze vaak droomervaringen waar de gedragingen in passen.

### Diagnostiek nachtelijke frontaalkwabepilepsie

Om tot een diagnose nachtelijke frontaalkwabepilepsie te komen kan een simultane EEG-videoregistratie worden verricht. Een dergelijke registratie zal echter niet altijd een antwoord kunnen geven. Als de aanvalsfrequentie erg laag is, is de pakkans van een aanval tijdens de registratie vanzelfsprekend ook klein. Een ander probleem is dat bij een substantieel deel van de mensen

met frontaalkwabepilepsie het EEG, zowel interictaal als ictaal, geen epileptiforme afwijkingen laat zien. De frontaalkwab is de grootste hersenkwab en beslaat ongeveer 40% van de hersenen. Ruwweg kan hij onderverdeeld worden in 3 delen: het dorsolaterale, mesiale en basale deel.<sup>5</sup> Epileptiforme activiteit afkomstig uit deze gebieden blijft vaak verborgen voor detectie met oppervlakte-elektroden van het EEG. Daarnaast kunnen spierartefacten ictale activiteit maskeren. Een studie toonde aan dat een interictaal waak-en-slaap-EEG (bipolaire montage) bij 50% van de patiënten met nachtelijke frontaalkwabepilepsie normaal was.<sup>4</sup> Daarnaast bleek dat bij slechts 56% van de ictale registraties een verandering in het EEG te zien is, variërend van diffuse afvlakking van het signaal, focale ritmische theta- of delta-activiteit, piekgolfcomplexen of snelle activiteit van lage amplitude. De standaard voor het stellen van de diagnose is in dit onderzoek overigens niet duidelijk beschreven, maar waarschijnlijk gebaseerd op 'expert opinion'. *Figuur 1* toont een voorbeeld van een EEG tijdens een epileptische 'arousal'. Aanvallen die ontstaan uit de dorsolaterale convexiteit tonen vaker afwijkingen in het ictale en interictale EEG dan aanvallen vanuit de mesiale en basale delen.<sup>9,10</sup> Desalniettemin blijft tot op heden een simultane (nachtelijke) EEG-videoregistratie een belangrijk hulpmiddel voor de diagnostiek.

### Onderscheid NREM-parasomnieën

In de literatuur worden enkele klinische kenmerken

Tabel 2. De 'frontal lobe epilepsy and parasomnias' (FLEP)-schaal <sup>6</sup>		
Symptoom	Antwoord	Score
<b>Debutleeftijd</b> Op welke leeftijd vond de eerste aanval plaats?	< 55 jaar > 55 jaar	0 - 1
<b>Duur</b> Wat is de duur van een aanval?	< 2 minuten 2-10 minuten > 10 minuten	+ 1 0 - 2
<b>Clusteren</b> Wat is het gemiddelde aantal aanvallen per nacht?	1 of 2 3-5 >5	0 + 1 + 2
<b>Timing</b> Wanneer treden de aanvallen op?	< 30 minuten na inslapen Anders	+ 1 0
<b>Semiologie</b> Is er sprake van een aura?	Ja Nee	+ 2 0
Dwaalt de patiënt wel eens buiten de slaapkamer?	Ja Nee (onzeker)	- 2 0
Is er sprake van complex gedrag/interactie met de omgeving?	Ja Nee (onzeker)	- 2 0
Is er sprake van tonische of dystone houdingen of verkrampingen?	Ja Nee (onzeker)	+ 1 0
<b>Stereotypie</b> Zijn de aanvallen erg stereotype of juist variabel?	Zeer stereotype Iets variabel/onzeker Erg variabel	+ 1 0 - 1
<b>Herinnering</b> Kan patiënt de aanvallen herinneren?	Ja, levendig Nee, of slechts vaag	+ 1 0
<b>Vocalisatie</b> Spreekt patiënt gedurende de aanval, en zo ja, is er herinnering aan deze spraak?	Nee Ja, slechts geluiden of losse woorden Ja, coherente spraak zonder of minimale herinnering Ja, coherente spraak met herinnering	0 0 - 2 + 2
	<b>Totale score</b>	
Score < 0: parasomnie Score 0-3: geen zekere diagnose Score > 3: nachtelijke frontaalkwabepilepsie		

beschreven die zouden kunnen helpen in de differentiatie tussen nachtelijke frontaalkwabepilepsie en NREM-parasomnieën. De debutleeftijd is lager bij NREM-parasomnieën, meestal onder het 10<sup>e</sup> levensjaar, in tegenstelling tot patiënten met nachtelijke frontaalkwabepilepsie, waarbij de gemiddelde debutleeftijd 12 jaar is.<sup>4,11</sup> Er is echter een aanzienlijke spreiding, waardoor de debutleeftijd toch geen betrouwbaar onderscheid tussen de twee kan maken. Het beloop

bij nachtelijke frontaalkwabepilepsie is meestal stabiel of progressief, in tegenstelling tot de NREM-parasomnieën, die verminderen of verdwijnen tijdens de puberteit of op jong-volwassen leeftijd.<sup>4,11</sup>

De frequentie van aanvallen bij nachtelijke frontaalkwabepilepsie is met een gemiddelde van 36 per maand veel hoger dan bij de NREM-parasomnieën (1 tot 4 aanvallen).<sup>4,11</sup> Het patroon van de bewegingen kan ook een aanwijzing geven voor een juiste diagnose; van

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Nachtelijke frontaalkwabepilepsie omvat een breed spectrum aan klinische symptomen, variërend van 'arousals' (met een verhoogde slaperigheid overdag) tot vaak uitgesproken motorisch gedrag.
2. Bij bijna de helft van de mensen met nachtelijke frontaalkwabepilepsie laten interictale en ictale EEG-registraties geen (epileptiforme) afwijkingen zien.
3. Simultane EEG-videoregistratie is de standaard voor de diagnose nachtelijke frontaalkwabepilepsie, waarbij ook het beoordelen van de semiologie op de videobeelden een grote rol speelt.
4. Onbegrepen nachtelijke aanvallen en voor aanvallen verdachte verschijnselen met een impact op het dagelijks functioneren zijn een indicatie voor een (meerdaagse) simultane EEG-videoregistratie, bij voorkeur in een expertisecentrum voor epilepsie en slaap. De FLEP-schaal kan in een poliklinische setting meer richting geven aan een waarschijnlijkheidsdiagnose.

tonische en dystone houdingen wordt verondersteld dat deze alleen optreden bij nachtelijke frontaalkwabepilepsie.<sup>4</sup> Daarnaast is stereotypie van bewegingen, meerdere keren optredend in de nacht en soms ook overgaand in meer complexe bewegingen, suggestief voor nachtelijke frontaalkwabepilepsie. Agressief gedrag kan voorkomen in het kader van epilepsie, maar zelden bij NREM-parasomnieën.<sup>4,11</sup> Uitvoerige interactie met andere personen of de omgeving (voeren van een conversatie, lades openen) suggereert een NREM-parasomnie.<sup>7</sup> De duur van epileptische aanvallen is over het algemeen korter dan 2 minuten, terwijl NREM-parasomnieën meerdere minuten kunnen duren. Bijna de helft van de epileptische frontale aanvallen treden op tijdens NREM-slaap II, terwijl de parasomnieën vaak ontstaan vanuit diepe slaap (NREM III).<sup>4,11</sup> Ten slotte kunnen epileptische aanvallen de gehele nacht voorkomen, terwijl bij NREM-parasomnieën de aanvallen voornamelijk tijdens het eerste derde deel van de nacht voorkomen vanwege de relatie met diepe slaap die vooral in dit deel van de nacht voorkomt.<sup>4,11</sup>

In 2006 ontwikkelden en valideerden Derry et al. de 'frontal lobe epilepsy and parasomnias' (FLEP)-schaal (zie *Tabel 2*).<sup>6</sup> Hierin zijn onder andere de genoemde klinische kenmerken verwerkt. De schaal onderscheidt 3 groepen: een score onder nul pleit voor een parasomnie, een score van 0-3 geeft een onzeker onderscheid tussen een parasomnie en nachtelijke frontaalkwabepilepsie en een score van 3 of hoger wijst op nachtelijke frontaalkwabepilepsie. Het is een makkelijk af te nemen klinische vragenlijst met een positief voorspellende waarde van 0,91 en een negatief voorspellende waarde van 1,00. In 2008 werd de schaal echter door een andere groep onderzocht, en zij conclu-

deerden dat de FLEP-schaal geassocieerd was met een reëel risico op foute diagnoses (5,6%), en de diagnose onzeker bleef bij een derde van de patiënten.<sup>12</sup> In 2008 verrichtten Derry et al. een uitgebreide studie om de semiologie van parasomnieën beter te beschrijven met behulp van gesynchroniseerde EEG-videoregistraties, om zo het onderscheid tussen nachtelijke frontaalkwabepilepsie en parasomnieën nog beter te kunnen maken.<sup>8</sup> In deze studie werden klinische en EEG-kenmerken van 120 aanvallen beschreven (57 parasomnieën, 63 epileptische aanvallen). Uit deze studie bleek dat het begin van een aanval niet differentieert tussen beide, maar het einde wel. Patiënten met parasomnieën gaan na een aanval door met slapen of de symptomen doven langzaam uit, terwijl een epileptische aanval vaak abrupt eindigt en de patiënt duidelijk ontwaakt. Op basis van deze studie stelden de onderzoekers een stroomdiagram op waarmee in 94% van de aanvallen de juiste diagnose voorspeld kon worden bij het beoordelen van een EEG-videoregistratie. Volledig ontwaken, abrupt einde van de aanvallen, versie van het hoofd in combinatie met tonische/dystone houdingen en de mate van ambulatie zijn hierin verwerkt. Zij beschrijven ook dat op klinische gronden alleen bij 'arousals' geen onderscheid gemaakt kan worden tussen epilepsie of parasomnie.

### Conclusie

Nachtelijke frontaalkwabepilepsie bevat een breed spectrum aan klinische symptomen, variërend van zeer milde (frequente) 'arousals' tot complex en uitgebreid motorisch gedrag. Gesynchroniseerde EEG-videoregistratie is de gouden standaard bij de diagnose nachtelijke frontaalkwabepilepsie. Alhoewel het (ictale) EEG in veel gevallen negatief is, kunnen klinische kenmerken

van aanvallen, zoals stereotypie, dystonie of tonische houdingen, en aanvalsduur, goed worden geobserveerd door middel van de videobeelden. Hierdoor kan met meer zekerheid een diagnose gesteld worden en een behandeling worden ingezet. Home-videos kunnen bij het stellen van de diagnose zeker toegevoegde waarde hebben. Het begin van een aanval zal in bijna alle gevallen niet vastgelegd zijn, maar het einde vaak wel. Aangezien het einde van een epileptische aanval klinisch verschilt van een parasomnie, levert dit belangrijke informatie op. In een poliklinische setting is de FLEP-schaal een nuttige vragenlijst om meer richting te geven aan de diagnose. Onbegrepen nachtelijke aanvallen en voor aanvallen verdachte verschijnselen met impact op het functioneren overdag zijn een indicatie voor een nachtelijke EEG-videoregistratie, bij voorkeur in een centrum met speciale expertise hierin. Desalniettemin zal er een groep patiënten blijven bij wie een definitieve diagnose niet te stellen is.

## Referenties

1. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:394-404.
2. Young GB, Blume WT, Wells GA, et al. Differential aspects of sleep epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1985;12:317-20.
3. Nobili L1, Proserpio P, Combi R, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:424.
4. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999;122:1017-31.
5. Beleza P, Pinho J. Frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 2011;18:593-600.
6. Derry CP, Davey M, Johns M, et al. Distinguishing sleep disorders from seizures: diagnosing bumps in the night. *Arch Neurol* 2006;63:705-9.
7. Derry CP. Sleeping in fits and starts: a practical guide to distinguishing nocturnal epilepsy from sleep disorders. *Pract Neurol* 2014;14:391-8.
8. Derry CP, Harvey AS, Walker MC, et al. NREM Arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep* 2009;32:1637-44.
9. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology* 1998;50:1765-71.
10. Foldvary N, Klem G, Hammel J, et al. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001;57:2022-8.
11. Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;111:S129-35.
12. Manni R, Terzaghi M, Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia* 2008;49:1581-5.