

Biemond Cursus

Epilepsie en Slaapstoornissen

donderdag 9 april 2026

en

donderdag 3 december 2026

Postbus 20050 · 3502 LB Utrecht · vereniging@neurologie.nl · www.neurologie.nl



De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) betracht transparantie met betrekking tot relaties met de farmaceutische industrie. In dat kader is aan alle auteurs verzocht eventuele belangenverstrengeling (conflicts of interest) onderaan de syllabustekst te vermelden. Er is sprake van belangenverstrengeling wanneer een auteur financiële of persoonlijke relaties heeft die invloed zouden kunnen hebben op zijn of haar handelingen. Financiële relaties (zoals een dienstverband, consulentschap, aandelenbezit, honoraria, optreden als deskundige tegen vergoeding) zijn de meest voorkomende vormen van belangenverstrengeling. De auteur is verantwoordelijk voor de openbaarmaking van alle financiële en persoonlijke relaties tussen hem of haar en anderen die mogelijk de inhoud van de voordracht of de tekst van de syllabus beïnvloeden.

Niets uit deze syllabus mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de NVN.

Hoewel aan de samenstelling van deze syllabus de grootst mogelijke zorg is besteed, kan de NVN niet aansprakelijk worden gesteld voor eventuele fouten, noch kunnen aan de inhoud rechten worden ontleend.

De syllabus is tot stand gekomen onder verantwoordelijkheid van de auteurs zoals vermeld in de inhoudsopgave.

Copyright: Nederlandse Vereniging voor Neurologie
ISBN/EAN: 978-90-76756-53-0

Inhoudsopgave

5 **Nieuwe classificatie van epilepsie**
Dr. F.E. Jansen, (kinder)neuroloog

19 **Starten en stoppen**
Dr. M.C.G. Vlooswijk, neuroloog

31 **Diagnostiek bij slaapstoornissen**
Dr. M.H.M. Vlak, neuroloog

45 **Slaapstoornissen en slaaphygiëne**
Dr. H.M. Boss, neuroloog-somnoloog

57 **Status epilepticus**
Prof. dr. J. Hofmeijer, neuroloog

71 **Aanvalsdetectie**
A. Uiterwijk, neuroloog

81 **Epilepsiechirurgie**
Dr. P. van Eijsden, neurochirurg

93 **Epilepsie en comorbiditeit**
Dr. R.D. Thijs, neuroloog



Nieuwe classificatie van epilepsie

Dr. F.E. Jansen, (kinder)neuroloog
Universitair Medisch Centrum Utrecht, locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

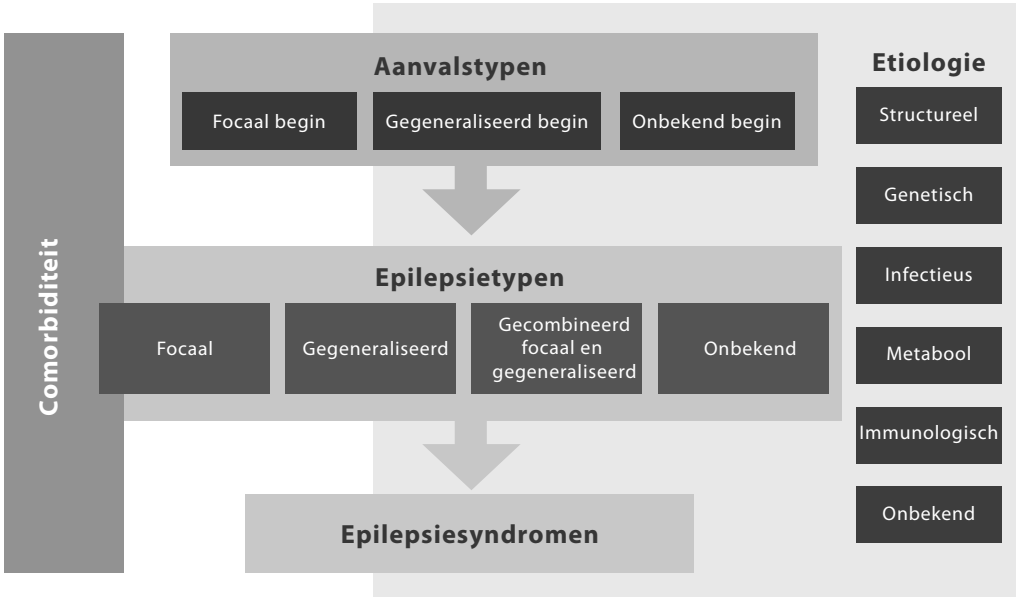
Inleiding

Een gestructureerde classificatie van epilepsie is essentieel voor de klinische praktijk, het onderwijs en het wetenschappelijk onderzoek. Classificatie met eenduidige terminologie leidt tot een nauwkeuriger diagnose, bevordert de communicatie tussen zorgverleners evenals de besluitvorming over diagnostiek en behandeling.

In 2010 introduceerde de International League Against Epilepsy (ILAE) [1] een vernieuwd raamwerk dat wereldwijd wordt toegepast (zie figuur 1). Dit raamwerk ondersteunt classificatie op meerdere niveaus en vormt de basis voor zowel diagnostiek als behandelstrategieën [2].

Een volledige classificatie omvat vijf samenhangende niveaus:
1. Classificatie van het aanvalstype
2. Classificatie van het epilepsietype
3. Classificatie van het epilepsiesyndroom
4. Etiologische classificatie
5. Vaststellen van comorbiditeit

Figuur 1 Raamwerk van epilepsieclassificatie 2009 [2,3]



Aangegeven wordt op welk niveau – aanvalstype, epilepsietype, epilepsiesyndroom, etiologie en comorbiditeit – classificatie dient plaats te vinden.

In 2017 publiceerde de ILAE een volledig herziene classificatie van aanvalstypen [4,5]. Een geactualiseerde versie verscheen in 2025 [6,7]. In deze versie is de kernstructuur behouden, maar zijn de terminologie en indeling aangescherpt.

Op het niveau van het epilepsiesyndroom bestond al lange tijd klinische consensus, maar ontbraken formele ILAE-criteria. In 2022 zijn epilepsiesyndromen formeel beschreven [8-13], gegroepeerd naar debuutleeftijd en epilepsietype, en voorzien van vastgestelde diagnostische kenmerken.

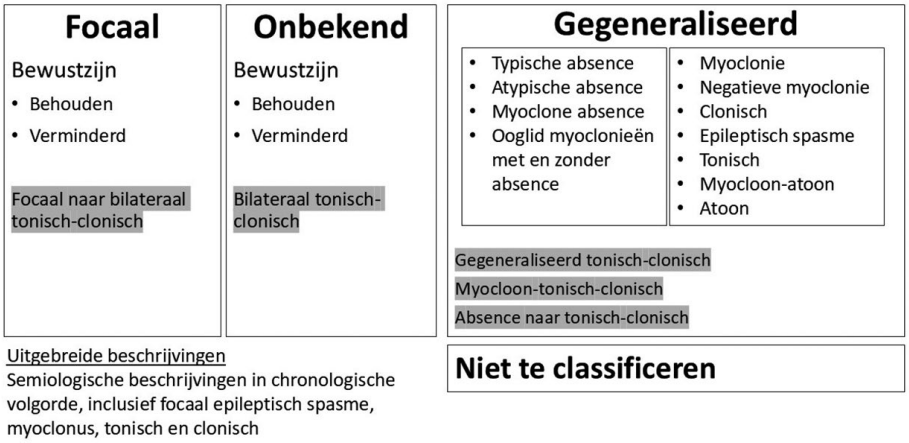
Een etiologische classificatie dient bij elke stap in het diagnostisch proces te worden overwogen en heeft directe implicaties voor de behandeling, prognose en inschatting van het risico op epilepsie bij familieleden.

Deze syllabusbijdrage maakt duidelijk hoe de classificatieniveaus gezamenlijk worden toegepast om klinische besluitvorming te ondersteunen. Hoewel deze niveaus afzonderlijk aan bod komen, dienen ze in de praktijk voortdurend in samenhang beoordeeld te worden. De classificatie is een dynamisch proces dat zich kan ontwikkelen gedurende het ziektebeloop, bijvoorbeeld wanneer nieuwe informatie beschikbaar komt vanuit een EEG, overige diagnostiek of observaties in de klinische praktijk.

Eerste niveau van classificatie: classificatie van het aanvalstype

In 2025 is de classificatie van epileptische aanvallen geactualiseerd [6,7] op basis van het schema uit 2017 [4,5]. De kernstructuur is behouden, maar de terminologie, hiërarchie en semantiek zijn verduidelijkt om de toepasbaarheid in de klinische praktijk te verbeteren. Het is echter belangrijk te erkennen dat de precieze semiologische beschrijving van aanvallen in de praktijk vaak afhankelijk is van heteroanamnese, observaties en aanvullende diagnostiek, zoals focale of gegeneraliseerde epileptische EEG-afwijkingen, waardoor classificatie soms beperkt blijft tot het niveau van de hoofdgroep.

Figuur 2 Schema aanvalsclassificatie 2025



Stappen in de classificatie

A. *Classifiers* (indeling in hoofdcategorieën)

1. Bepaal oorsprong van de aanval: focaal, gegeneraliseerd of onbekend.
   Beoordeel of er focale verschijnselen zijn in de aanvalsbeschrijving, zoals lateralisatie in motoriek, sensibele, autonome of cognitieve verschijnselen. In de klinische praktijk kan de classificatie echter beperkt worden door onvolledige of inconsistente observaties, bijvoorbeeld bij nachtelijke aanvallen, complexe motorische patronen of wanneer er geen getuigen aanwezig zijn.
2. Beoordeel bewustzijn bij focale aanvallen of aanvallen met onbekende oorsprong.
   Bewustzijn vervangt gewaarwording en kan worden beoordeeld aan de hand van responsiviteit/reactievermogen of gewaarwording. Bewustzijn is echter niet altijd betrouwbaar te beoordelen, vooral niet bij jonge kinderen en patiënten met cognitieve beperkingen, of bij aanvallen met een zeer snelle evolutie. In dat geval wordt dit niet geclassificeerd.

B. *Descriptors* (beschrijvende klinische kenmerken)

3. Beschrijf de semiologie chronologisch, met onderscheid in observeerbare en niet-observeerbare kenmerken.

- De semiologie kan misleidend zijn bij aanvallen met een frontale oorsprong, waarbij motorische verschijnselen kort en chaotisch zijn en EEG-correlatie vaak ontbreekt. De indeling is gebaseerd op observeerbare versus niet-observeerbare verschijnselen.
- Bij jonge kinderen kan de semiologie minder gedifferentieerd zijn en bij patiënten met een ontwikkelingsachterstand kunnen subtiele kenmerken ontbreken of moeilijk te interpreteren zijn.
- Aanvallen met een verhoogd risico op trauma of comorbiditeit worden apart gemarkeerd (zie figuur 2).

Deze gestructureerde aanpak ondersteunt consistente rapportage en maakt klinische besluitvorming transparanter. Het blijft essentieel om classificatie iteratief toe te passen en te herbeoordelen wanneer nieuwe aanvullende informatie beschikbaar komt, zoals video-EEG-resultaten, heteroanamnese of resultaten van aanvullende beeldvorming.

Tweede niveau van classificatie: classificatie van het epilepsietype

Classificatie van het epilepsietype gebeurt op basis van de klinische aanvalspresentatie, waarbij EEG- of MRI-bevindingen de classificatie kunnen ondersteunen. Een epilepsietype kan zijn:

- Focaal (unifocaal of multifocaal)
- Gegeneraliseerd (meestal ondersteund door gegeneraliseerde epileptiforme activiteit op EEG)
- Gecombineerd focaal en gegeneraliseerd
- Onbekend

In de klinische praktijk kan het uitdagend zijn om het epilepsietype eenduidig te bepalen. Epileptische EEG-afwijkingen kunnen ontbreken of niet-representatief zijn of het EEG kan uitsluitend focale of gegeneraliseerde activiteit laten zien, terwijl het klinisch beeld gemengd is. Bovendien kunnen sommige aanvallen beginnen met focale verschijnselen maar zeer snel naar bilateraal spreiden, waardoor de presentatie ten onrechte als primair gegeneraliseerd geïnterpreteerd kan worden. Daarnaast kan het epilepsietype zich in de loop van de tijd ontwikkelen, of kan er later aanvullende informatie van een MRI of genetische analyse aan het licht komen.

Derde niveau van classificatie: classificatie van het epilepsiesyndroom

Hoewel veel syndromen al klinisch werden herkend, zijn deze pas in 2022 formeel geclassificeerd door de ILAE [8-13]. De definitie van een epilepsiesyndroom is:

> *Een karakteristiek cluster van klinische verschijnselen en EEG-kenmerken, vaak ondersteund door specifieke etiologische bevindingen. Syndromen hebben een leeftijdsafhankelijk debuut en gaan vaak gepaard met comorbiditeit.*

Een syndroomdiagnose ondersteunt de prognose, behandelkeuze en genetische counseling en moet worden gesteld wanneer mogelijk. Bij ongeveer 50% van de mensen met epilepsie blijkt het niet mogelijk een epilepsiesyndroom te classificeren, zoals bij mensen met focale epilepsie met als etiologie een hersentumor of doorgemaakte beroerte. Hoewel epilepsiesyndromen veelal op de kinderleeftijd gediagnosticeerd zullen worden, is er wel een aantal uitzonderingen. Bovendien kan het ook voor neurologen die alleen volwassenen met epilepsie behandelen belangrijk zijn om deze syndromen te kunnen herkennen, zeker gezien de toegenomen mogelijkheid tot gerichte behandelingen.

Indeling naar debuutleeftijd

Epilepsiesyndromen worden op basis van de debuutleeftijd ingedeeld in drie leeftijdscategorieën:

- Neonataal en zuigelingenleeftijd (< 2 jaar)
- Kinderleeftijd (2-18 jaar)
- Variabele debuutleeftijd (kinder- of volwassen leeftijd)

Verder worden syndromen gekarakteriseerd op basis van aanvalstype, epilepsietype en de relatie met de ontwikkelingsachterstand of progressieve neurologische achteruitgang (zie tabel en figuur 3).

Groepen epilepsiesyndromen

Hieronder wordt een aantal groepen epilepsiesyndromen nader toegelicht.

Self-limiting focal epilepsies [11]

Self-limiting focal epilepsies (SeLFE's) vertegenwoordigen ongeveer 25% van alle kinderepilepsieën. Ze hebben een leeftijdsafhankelijk begin en einde. De aanvallen zijn meestal focaal, met of zonder bewustzijnsvermindering, en met observeerbare motorische of sensorische verschijnselen. Ze kunnen evolueren naar een bilaterale tonisch-clonische aanval. Epileptiforme EEG-afwijkingen hebben vaak een karakteristieke morfologie en lokalisatie, en nemen vaak toe tijdens de slaap, terwijl het achtergrondpatroon doorgaans normaal is.

De aanvallen reageren goed op anti-aanvalsmedicatie, maar behandeling is niet altijd noodzakelijk; de keuze hangt af van de frequentie, de impact en het risico op verwonding. Hoewel de ontwikkeling in de meeste gevallen normaal is en er geen structurele of genetische oorzaak wordt vastgesteld, kunnen sommige kinderen tijdelijk cognitieve of gedragsmatige problemen ervaren, bijvoorbeeld door slaapverstoring, interictale epileptiforme activiteit of angst rondom aanvallen.

Tabel Epilepsiesyndromen gerangschikt naar debuutleeftijd en epilepsietype

Debuutleeftijd categorie	Focale epilepsie	Focaal en/of gegeneraliseerd	Gegeneraliseerd	Syndromen met ontwikkelingsstoornis of neurologische achteruitgang
Neonaat of zuigeling	• Self-limiting (familiaire) neonatale epilepsie (SELFNE) • Self-limiting (familiaire) infantiele epilepsie (SELFIE) • Self-limiting familiaire neonatale-infantiele epilepsie (SELFNIE)	Gegeneraliseerde epilepsie met febriele convulsies plus (GEFS+)	Myoclone epilepsie op de zuigelingenleeftijd (MEI)	• Vroeg infantiele DEE • Vroeg infantiele epilepsie met migrerende focale aanvallen (EIMFS) • Infantiel epileptisch spasmesyndroom (IESS) • Dravetsyndroom (DS) • Etiologie-specifieke DEE*
Kinderleeftijd	• Self-limiting focale epilepsie met centrotemporale pieken (SELECT) • Self-limiting epilepsie met autonome aanvallen (SELEAS) • Occipitale visuele epilepsie van de kinderleeftijd (COVE) • Lichtflitsgevoelige occipitaalkwabepilepsie (POLE)		• Epilepsie met myoclone absences • Epilepsie met ooglidmyoclonieën	• Epilepsie met myoclone atone aanvallen (EMAS) • Lennox-Gastaut syndroom (LGS) • DEE of EE met piekgolfactivatie in slaap (DEE/EE-SWAS) • Febriele infectie-gerelateerd epilepsiesyndroom (FIRES) • Hemiconvulsie-hemiparese-epilepsiesyndroom (HHE)
Variabele debuutleeftijd	• Mesiale temporaalkwab-epilepsie met hippocampale sclerose • Familiaire mesiale temporaalkwabepilepsie • Slaapgerelateerde hypermotore (hyperkinetische) epilepsie (SHE) • Familiaire focale epilepsie met variabele foci (FFEVF) • Epilepsie met auditieve verschijnselen	Epilepsie met door lezen geïnduceerde aanvallen		• Rasmussen-syndroom (RS) • Progressieve myoclonusepilepsie (PME)
Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie			• Kinderabsence-epilepsie (CAE) • Juveniele absence-epilepsie (JAE) • Juveniele myoclonusepilepsie (JME) • Epilepsie met alleen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen	

De rijen rangschikken de epilepsiesyndromen naar debuutleeftijd. De idiopathische gegeneraliseerde epilepsieën zijn als aparte groep gerangschikt. De kolommen rangschikken de epilepsiesyndromen naar epilepsietype – focaal, gegeneraliseerd, of focaal en gegeneraliseerd. De laatste kolom toont de epilepsiesyndromen die gepaard gaan met een ontwikkelingsstoornis.

**Voorbeelden van etiologie-specifieke developmental and epileptic encephalopathies (DEE): KCNQ2-DEE, pyrydoxine-afhankelijke en pyridoxamine-5-fosfaat-afhankelijke epilepsie, CDKL5-DEE, PCDH19-clusterepilepsie, GLUT1DS-DEE, Sturge-Weber syndroom (SWS), gelastische aanvallen met hypothalamushamartoom.*

SeLFE's moeten worden onderscheiden van vroeg debuterende syndromen binnen het spectrum van *developmental and epileptic encephalopathies* (DEE, zie later in deze bijdrage), waar epileptische activiteit én onderliggende etiologie bijdragen aan een ontwikkelingsachterstand. Bij twijfel of een SeLFE zich ontwikkelt naar een DEE is regelmatige herbeoordeling aangewezen, met herhaling van een EEG tijdens de slaap en overweging van genetische analyse wanneer het klinisch beloop atypisch is.

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsieën [12]

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsieën (IGE's) vormen een subgroep binnen de genetisch gegeneraliseerde epilepsieën (GGE's) en omvatten vier belangrijke syndromen: kinderabsence-epilepsie (CAE), juveniele absence-epilepsie (JAE), juveniele myoclonus epilepsie (JME) en gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij ontwaken (GTCA). Deze syndromen tonen gedeeltelijke overlap in debuutleeftijd en aanvalstypen.

De ontwikkeling is bij de meeste patiënten normaal, maar comorbiditeit zoals ADHD, stemmingsstoornissen en leerproblemen kunnen voorkomen. Het EEG toont typische gegeneraliseerde 2,5-5,5 Hz piekgolfcomplexen, vaak geprovoceerd door hyperventilatie of visuele stimuli.

De respons op medicatie is over het algemeen goed, maar een verkeerde medicatiekeuze kan aanvallen verergeren. Natriumkanaalblokkers zoals carbamazepine of fenytoïne kunnen absence- en myoclonische aanvallen versterken, terwijl breedspectrummiddelen zoals levetiracetam, valproaat, lamotrigine en ethosuximide effectiever zijn. Bij de keuze van anti-aanvalsmedicatie is het belangrijk om een individuele afweging te maken, afhankelijk van leeftijd, geslacht en comorbiditeit. Omdat het IGE-syndroom zich over tijd kan ontwikkelen (bijvoorbeeld afname van absences maar persisterende myoclonieën en dus van CAE of JAE naar JME), is periodieke herbeoordeling van de classificatie van het epilepsiesyndroom en van de behandeling aangewezen.

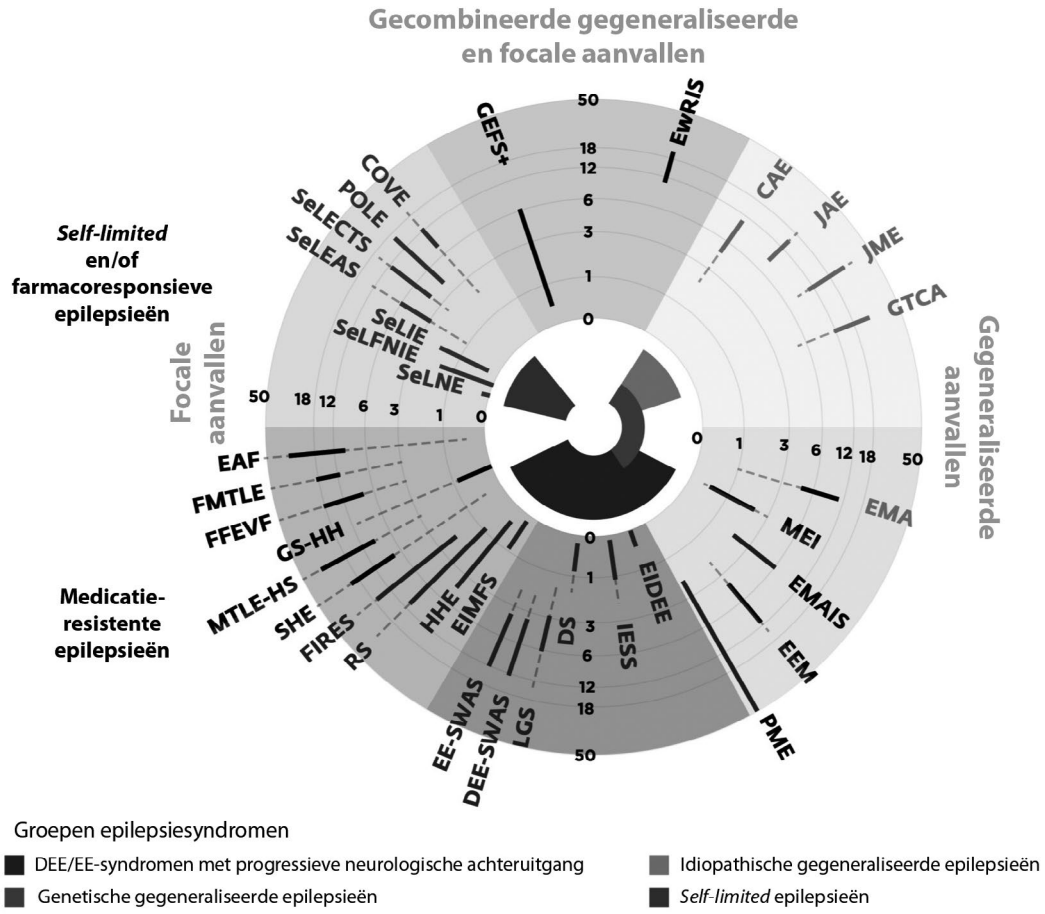
Developmental and epileptic encephalopathies [10-11]

Developmental and epileptic encephalopathies (DEE) worden gekenmerkt door een ontwikkelingsachterstand die veroorzaakt is door een combinatie van onderliggende etiologie en epileptische activiteit. Dit onderscheidt DEE's van aandoeningen waarin epilepsie wel voorkomt maar niet substantieel bijdraagt aan neurologische verslechtering.

Hoewel DEE's vaak optreden in de neonatale of vroege kindertijd [14], kan het fenotype zich gaandeweg ontwikkelen. De aanvalsfrequentie kan bijvoorbeeld afnemen met het vorderen van de leeftijd, terwijl de ontwikkelingsproblemen blijven bestaan. Dan spreken we eerder van een *developmental encephalopathy* (waarbij de ontwikkelingsstoornis primair door de onderliggende etiologie wordt bepaald), die zich onderscheidt van een *epileptic encephalopathy* (waarbij epileptische activiteit leidt tot verdere schade), omdat je enige verbetering van de ontwikkeling zou verwachten met goede aanvalscontrole. Bij veel patiënten spelen echter beide componenten een rol.

De aanvalspresentatie kan subtiel of niet-observeerbaar zijn, en het EEG kan prominente epileptiforme activiteit tonen zonder duidelijke klinische aanvallen. De behandeling is daarom vaak niet alleen gericht op het reduceren van aanvallen, maar ook op het verminderen van epileptische activiteit om verdere ontwikkelingsschade te beperken. In sommige gevallen is behandeling geïndiceerd ondanks een lage aanvalsfrequentie.
Een zorgvuldige classificatie met regelmatige herbeoordeling is aangewezen, vooral wanneer het klinisch beeld verandert of wanneer aanvullende diagnostiek nieuwe inzichten oplevert. Dit kan namelijk betekenen dat het nodig is om de behandeling aan te passen.

Figuur 3 Weergave van de epilepsiesyndromen [15]



Aangegeven is of te verwachten is dat ze self-limiting of farmacoresponsief zijn, of dat de kans groot is dat ze medicatieresistent zijn.

Etiologie-specifieke epilepsiesyndromen

Sommige syndromen worden primair gedefinieerd door hun onderliggende oorzaak, bijvoorbeeld:

- Genetisch: PCDH19, KCNQ2-DEE, CDKL5
- Metabool: GLUT1DS, pyridoxine-afhankelijke epilepsie
- Structureel: hypothalamushamartoom, mesiotemporale sclerose (MTS)
- Auto-immuun: anti-NMDA encefalitis, Rasmussen-encefalitis

Deze groep wordt apart beschreven onder de epilepsiesyndromen, omdat ze worden gekenmerkt door een relatief homogeen fenotype, wat classificatie vergemakkelijkt. Toch kan er substantiële variabiliteit bestaan binnen één genetische oorzaak. Zo kunnen varianten in SCN2A of KCNQ2 leiden tot zowel self-limiting neonatale epilepsie [10,14] als ernstige DEE-fenotypes met blijvende ontwikkelingsproblemen. Dit onderstreept dat genetische bevindingen richtinggevend zijn, maar dat het fenotype bepalend blijft voor de classificatie. Etiologie-specifieke classificatie heeft belangrijke klinische consequenties [16]. Steeds vaker zijn behandelingen direct gericht op de onderliggende oorzaak, zoals het ketogeen dieet bij GLUT1-deficiëntie, vitamine B6 bij pyridoxine-afhankelijke epilepsie en epilepsiechirurgie bij mesiotemporale sclerose. Hierdoor heeft het vaststellen van een etiologie niet alleen prognostische waarde, maar ook directe therapeutische implicaties.

De verwachting is dat door voortschrijdende ontwikkelingen in genetisch en beeldvormend onderzoek het aantal etiologie-specifieke syndromen zal toenemen. Tegelijkertijd blijft classificatie pragmatisch: niet elke genetische bevinding leidt tot een herkenbaar syndroom, en sommige klinisch duidelijke syndromen hebben geen eenduidig genetisch substraat.

Vierde niveau van classificatie: etiologische classificatie

Een etiologische diagnose dient bij elke stap van de classificatie te worden overwogen [1,2]. Het vaststellen van een etiologie is echter een dynamisch proces. In de vroege fase na de presentatie is vaak alleen een voorlopige classificatie mogelijk, waarbij aanvullende genetische, metabole of beeldvormende diagnostiek nodig is om tot een definitieve oorzaak te komen. De classificatie 'onbekend' is daarom geen eindcategorie, maar een tijdelijke status totdat voldoende informatie beschikbaar is om een meer specifieke etiologie te bepalen. De ILAE onderscheidt zes etiologiegroepen [1,2]. Deze categorieën dienen te worden opgevat als beschrijvende constructen die zowel naast elkaar kunnen bestaan als elkaar kunnen overlappen, vooral wanneer een genetische oorzaak leidt tot een structureel fenotype of metabole ontregeling.

Etiologie	Omschrijving
Structureel	Aangeboren of verworven hersenafwijkingen zichtbaar op MRI. Voorbeelden zijn een doorgemaakte beroerte, MTS of een hersentumor. Veel corticale aanlegstoornissen hebben een onderliggende genetische oorzaak. De structurele bevinding verklaart dan de epilepsie, maar de genetische oorzaak kan aanvullende prognostische en therapeutische implicaties hebben.
Genetisch	Direct gevolg van monogenetische varianten, chromosomale afwijkingen of mitochondriële mutaties. Het fenotype kan sterk variëren binnen één gen, met verschillende mate van ernst en aanvalspatronen. Daarnaast kan epilepsie multifactorieel zijn, met polygenetische risico's die de drempel tot epilepsie verlagen.
Metabool	Epilepsie als gevolg van biochemische defecten (bijvoorbeeld pyridoxine-afhankelijk). Metabole oorzaken hebben vaak een genetische basis, maar kunnen soms verworven zijn (zoals folaatdeficiëntie). De klinische presentatie varieert van behandelbare epilepsie tot ernstige encefalopathie, waardoor tijdige herkenning belangrijk is.
Infectieus	Direct gevolg van infectie of postinfectieus ontstane epilepsie. Wereldwijd een veelvoorkomende etiologische classificatie (malaria, tuberculose et cetera)
Auto-immuun	Epilepsie door een auto-immuungemedieerde ontsteking (bijvoorbeeld anti-NMDA, anti-LGI1).
Onbekend	Oorzaak (nog) niet vastgesteld. De kans op het vinden van een oorzaak neemt toe met de beschikbaarheid van genetische panelanalyses, *whole exome/genome sequencing* en verbeterde beeldvorming. Deze groep zal naar verwachting verder afnemen.

Belangrijke overwegingen bij het vaststellen van de etiologie zijn:
- Epilepsie kan multifactorieel of het gevolg van polygenetische risico's zijn. Daarnaast kunnen meerdere etiologische mechanismen bij dezelfde patiënt aanwezig zijn. Zo kan er een genetische predispositie bestaan die in combinatie met verworven structurele schade na bijvoorbeeld trauma of infectie leidt tot epilepsie.
- Oorzaak ≠ mechanisme. Genetische of structurele factoren kunnen leiden tot een gedeeld pathofysiologisch traject, waarbij neuro-inflammatie, netwerk-hyperexcitabiliteit en een verstoorde synaptische balans als *final common pathways* worden beschouwd.
- De diagnose is afhankelijk van de beschikbaarheid van en de uitgevoerde aanvullende diagnostiek.

Vijfde niveau van classificatie: vaststellen van comorbiditeit

Er is in toenemende mate aandacht voor het bestaan van comorbiditeit, zoals leer- en gedragsproblemen en psychologische factoren. Bij epilepsiepatiënten met een ernstig fenotype, zoals de DEE's, kan een complexe presentatie van comorbiditeit gezien worden, waaronder ook stoornissen in de motoriek en gastro-intestinale klachten. Net als bij de classificatie van

etiologie is het belangrijk steeds de aanwezigheid van comorbiditeit te overwegen. Met tijdige vaststelling kan adequate behandeling en begeleiding worden ingezet.

Take to work punten

- Epilepsie classificeer je altijd op meerdere niveaus.
- Classificatie is een dynamisch proces.
- Een syndroomdiagnose is klinisch waardevol, maar niet altijd mogelijk.
- Etiologie heeft directe therapeutische en prognostische implicaties.
- Comorbiditeit hoort bij de diagnose epilepsie.

Conclusie

Epilepsie is een aandoening, geen symptoom. Een zorgvuldige en systematische classificatie is essentieel voor:

- Het stellen van een nauwkeurige diagnose
- Communicatie tussen zorgverleners en overdracht in de zorgketen
- Interpretatie en vergelijking van klinisch onderzoek
- Behandelkeuze en inschatting van prognose
- Identificatie van etiologie voor gerichte therapieën

Classificatie is dynamisch. Nieuwe informatie uit EEG, genetisch onderzoek, beeldvorming of klinisch beloop kan aanleiding geven tot herbeoordeling. Een voorlopige classificatie is vaak passend in vroege fasen van de diagnostiek, vooral bij jonge kinderen.

Een routinematige toepassing van de vijf classificatieniveaus – aanvalstype, epilepsietype, epilepsiesyndroom, etiologie en comorbiditeit – leidt tot begrijpelijkere verslaglegging, uniformere besluitvorming en uiteindelijk betere zorg voor mensen met epilepsie.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizure and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-685.

2 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.

3 Hulshof HM, Sleurink KJ, Kurver A. Epilepsiesyndromen op de kinderleeftijd. Nervus. 2025;1:15-26. Dutch.

4 Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):522-530.

5 Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):531-542.

6 Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Abdulla F, Al Baradie R, Alonso Vanegas M, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 2025 Jun;66(6):1804-1823.

7 Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Singh MB, Blumenfeld H, Bogacz Fressola A, et al. A practical guide to the updated seizure classification 2025. Epileptic Disord. 2025 Oct 13.

8 Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. Epilepsia. 2022;63:1330-2.

9 Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1333-48.

10 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1349-97.

11 Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1398-442.

12 Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1475-99.

13 Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1443-74.

14 Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia. 2021;62(3):615-28.

15 Nabbout R, Kuchenbuch M, Tinuper P, Cross JH, Wirrell E. 3D figure of epilepsy syndromes. Epilepsia Open. 2023;8(1):217-20.

16 Specchio N, Pietrafusa N, Perucca E, Cross JH. New paradigms for the treatment of pediatric monogenic epilepsies: Progressing toward precision medicine. Epilepsy Behav. 2022;131:107961.

Ruimte voor aantekeningen



Starten en stoppen

Dr. M.C.G. Vlooswijk, neuroloog
Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Inleiding

Anti-aanvalsmedicatie, internationaal aangeduid als *antiseizure medication* (ASM), vormt de hoeksteen van de epilepsiebehandeling. Specialist en patiënt moeten gezamenlijk beslissen over het starten met anti-aanvalsmedicatie, waarbij de recidief kans, het epilepsietype en de wensen en omstandigheden van de patiënt (denk aan werk, rijgeschiktheid, angst voor een nieuwe aanval) zwaar meewegen.

Sinds 2020 zijn er nieuwe middelen beschikbaar gekomen, maar de meeste zijn alleen relevant voor specifieke syndromen. Voor de algemene neurologische praktijk geldt dat cenobamaat, in 2021 op de markt gekomen als add-on-medicatie, mogelijk steeds meer gebruikt gaat worden. Verder is er meer literatuur beschikbaar gekomen over de timing van starten, de effectiviteit en de tolerantie van al langer gebruikte middelen, onder andere uit meerdere cohorten. De belangrijkste inzichten komen uit de SANAD II-studie, waarin een aantal middelen *head-to-head* is vergeleken [1,2].

Ook het staken van anti-aanvalsmedicatie is een delicate beslissing binnen de epilepsiezorg. Deze beslissing kan zelfs met grotere onzekerheid gepaard gaan dan starten, zowel voor patiënten als voor behandelaars.

In deze nascholingstekst wordt ingegaan op het starten en stoppen van anti-aanvalsmedicatie, met aandacht voor de wetenschappelijke ontwikkelingen van de afgelopen vijf jaar.

Indicaties om te starten met anti-aanvalsmedicatie

De Nederlandse richtlijn *Epilepsie* adviseert om na een eerste aanval in principe een afwachtend beleid te voeren, tenzij er sterke aanwijzingen zijn voor een hoog recidief risico [3]. Dat is het geval bij een structurele hersenafwijking, epileptiforme afwijkingen op EEG die passen bij het aanvalstype en/of een nachtelijke aanval. In die gevallen verdubbelt de kans op een recidief aanval (van circa 10, 24 en 29% naar respectievelijk 26, 41 en 48% in 1, 3 en 5 jaar) [3]. Voor genetisch gegeneraliseerde epilepsie met bijpassende EEG-afwijkingen zijn de percentages nog veel hoger (tot 69% in het eerste jaar) [5].

Uiteraard is de kans op een recidief aanval in de eerste twee jaar een stuk lager als er gestart wordt met anti-aanvalsmedicatie. Maar meerdere onderzoeken toonden daarbij geen verbetering van de kwaliteit van leven. Bovendien zijn er geen aanwijzingen dat vroeg starten (na een eerste aanval vanuit waak) op de langere termijn (drie jaar) een betere aanvalsvrijheid biedt dan uitgesteld starten (na de tweede aanval) als er geen sprake is van EEG- of MRI-afwijkingen.

Een recente Zwitserse studie toont een relevant effect aan van snel starten van anti-aanvalsmedicatie zodra er een indicatie bestaat [6]. Slechts 32% van de 333 patiënten met een eerste aanval mét EEG- en/of MRI-afwijkingen die binnen de 48 uur startten, hadden een recidief binnen de 5 jaar, vergeleken met 57% van de 83 patiënten die pas na de tweede aanval startten. Het betrof een retrospectieve studie. Als prospectief onderzoek deze bevindingen bevestigt, moeten we de zorgprocessen in Nederland mogelijk aanpassen. Patiënten zouden dan binnen 48 uur na de eerste aanval een EEG en MRI moeten krijgen én een adviesgesprek over wel of niet starten.

Predictiemodellen

De afgelopen jaren zijn er diverse modellen ontwikkeld om het risico op een tweede aanval te voorspellen, vaak gebaseerd op retrospectieve cohorten en klinische parameters (EEG, MRI, aanvalstype, leeftijd). In een *evidence-based review* van NICE [7] zijn verschillende modellen systematisch onderzocht. De belangrijkste conclusie is dat de sensitiviteit van de modellen te laag is, met veel vals-negatieven (waarbij ten onrechte een te laag risico wordt ingeschat) en veel vals-positieven (waarbij ten onrechte een te hoog risico wordt ingeschat, met mogelijk onnodig starten van anti-aanvalsmedicatie tot gevolg). Voorlopig zijn de modellen dan ook meer geschikt als onderzoeksinstrument dan als klinische tool. Er is dus geen verdere ondersteuning voor de clinicus dan de correcte interpretatie van de klinische gegevens, het EEG en de MRI. De gezamenlijke beslissing tot starten vereist daarnaast het meewegen van patiëntspecifieke factoren (leeftijd, comorbiditeit, psychosociale context).

Eerstekeusmiddelen

Het eerstekeusmiddel is afhankelijk van het epilepsiesyndroom (focaal versus gegeneraliseerd), de leeftijd, het geslacht (denk aan teratogeniciteit bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd), de comorbiditeit, het bijwerkingenprofiel en de interacties. Zie hiervoor ook het hoofdstuk van collega Thijs in deze syllabus.

De SANAD II-studie is het grootste gerandomiseerde, *open-label* onderzoek van de laatste jaren naar eerstekeusmiddelen, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk. Deze *non-inferiority* studie had twee behandelarmen die met de standaardbehandeling werden vergeleken. Voor focale epilepsie werden levetiracetam en zonisamide vergeleken met de standaard lamotrigine, waarbij 990 patiënten van 5 jaar en ouder 1:1:1 werden gerandomiseerd [1]. Lamotrigine bleek superieur aan levetiracetam en zonisamide; er was met name een hogere *retention rate* (minder falen van therapie door bijwerkingen en/of uitblijvende effectiviteit). Verder werd iets sneller het primaire eindpunt van twaalf maanden aanvalsvrijheid bereikt, vooral ten opzichte van levetiracetam. Andere cohortstudies bevestigen de bevinding dat lamotrigine beter wordt verdragen dan levetiracetam [8].

De Nederlandse richtlijn adviseert sinds SANAD II om als eerste lamotrigine te kiezen, met levetiracetam en lacosamide (de 3 L's) als geschikte alternatieven als hiervoor aanleiding is op grond van bijwerkingenprofiel, aanvalsfrequentie, comorbiditeit, co-medicatie, leeftijd, geslacht, leefpatroon of gebruiksgemak. Bij een reguliere opbouw duurt het vier weken om de basisdosis van 100 mg te bereiken. In bepaalde situaties is deze termijn minder wenselijk (bijvoorbeeld na een reeks aanvallen of een status epilepticus). In die gevallen kan het een optie zijn om de eerste weken clobazam voor de nacht toe te voegen.

De tweede tak van de SANAD II-studie onderzocht genetisch gegeneraliseerde en niet-geclassificeerde epilepsie bij 560 patiënten van 5 jaar en ouder. Hierbij werd levetiracetam vergeleken met valproaat [2]. Valproaat was duidelijk superieur aan levetiracetam door een hogere effectiviteit. De mediane tijd tot het bereiken van 12 maanden aanvalsvrijheid was 445 dagen voor valproaat versus 636 dagen voor levetiracetam. Daarbij gaven beide middelen evenveel bijwerkingen.

De Nederlandse richtlijn adviseert om bij gegeneraliseerde epilepsie lamotrigine, levetiracetam, topiramaat of valproaat te starten. Wees wel voorzichtig met lamotrigine,

omdat dit middel kan zorgen voor een toename van myoclonieën. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare levensfase zijn valproaat of topiramaat geen eerste keus. Een uitzondering is te maken voor meisjes bij wie naar verwachting de epilepsie in remissie zal gaan en valproaat of topiramaat gestaakt kan worden voor de puberteit. Voor mannen in de vruchtbare leeftijd is er geen reden om valproaat of topiramaat af te raden. Dit advies van de richtlijn wijkt af van het advies van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) dat mannelijke patiënten geïnformeerd moeten worden over een mogelijk risico. Er zijn namelijk meerdere studies met tegenstrijdige uitkomsten. Er is dus geen overtuigend bewijs dat gebruik tijdens de conceptie kan leiden tot congenitale afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen bij het kind. Het CBG opteert wel voor voorzichtigheid ten aanzien van voorlichting. Maar de richtlijncommissie heeft dus de afweging gemaakt dat voorlichting over een mogelijk (maar niet bewezen) risico op ontwikkelingsstoornissen niet opweegt tegen de potentiële risico's van staken of switchen van valproaat bij gegeneraliseerde epilepsie.

Nieuwe anti-aanvalsmedicatie

Sinds 2020 is er geen nieuwe anti-aanvalsmedicatie beschikbaar gekomen als eerste- of tweedekeusmiddel. Voor lacosamide en perampanel is er een uitbreiding van de toepassing als add-on-medicatie bij falen van monotherapie bij aanvallen met een gegeneraliseerd begin, zoals bij juveniele myoclonus epilepsie. De kans op 50% aanvalsreductie, aanvalsvrijheid en bijwerkingen is voor beide middelen vergelijkbaar, maar bij perampanel leiden de bijwerkingen (prikkelbaarheid, slaperigheid, duizeligheid) vaker tot staken van het middel.

Cenobamaat is de belangrijkste nieuwkomer en geregistreerd als adjuvante behandeling voor focale epilepsie als ten minste twee anti-aanvalsmedicijnen hebben gefaald. Het moduleert subtypes van het GABA-A-ionkanaal en stimuleert de inactivatie van natriumkanalen, maar het is onbekend hoe het precies zijn therapeutische effect bereikt. Cenobamaat heeft een lange halfwaardetijd van 50-60 uur. De belangrijkste bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid en ataxie. Daarom is het advies om het voor te schrijven voor eenmaal daags voor het slapen gaan.

De opbouw van cenobamaat moet langzaam verlopen, te starten met 12,5 mg 1dd1, na twee weken 25 mg 1dd1, et cetera. Voor de eerste 4 weken bestaat er een startpakket met 14 tabletten van 12,5 mg en 14 tabletten van 25 mg. Vanaf week 5 adviseert het Farmacotherapeutisch Kompas de opbouw voort te zetten in stappen van 50 mg, maar in de praktijk is het weleens wenselijk om met kleinere stappen op te hogen. Schrijf dan opnieuw het startpakket voor om aan tabletten van 12,5 en 25 mg te komen, omdat die niet separaat verkrijgbaar zijn. Het is raadzaam om in de opbouwfase tweewekelijks contact te hebben. Vooral om bijwerkingen te monitoren en actief doseringen van de andere middelen aan te passen om een volgende dosisverhoging mogelijk te maken.

Cenobamaat heeft belangrijke interacties met andere anti-aanvalsmedicatie: clobazam (toename actieve metaboliet), fenytoïne en fenobarbital (spiegelverhogingen) en lamotrigine (spiegelverlaging). Vanaf bepaalde doseringen is het daarom aan te bevelen om proactief te verlagen. Handige tips voor pro- en reactieve dosisaanpassingen van andere anti-aanvalsmedicatie staan in het artikel van Smith et al. [9].

Het loont namelijk wel de moeite om cenobamaat te proberen als andere anti-aanvalsmedicatie gefaald heeft. Het middel is na de registratiestudies in meerdere studies onderzocht. Van een zeer therapieresistente groep patiënten (n = 216; mediaan 9 gefaalde middelen, mediane aanvalsfrequentie 8,8 per maand, en 42% had epilepsiechirurgie ondergaan) werd alsnog 14% aanvalsvrij, en 49% bereikte een 50% aanvalsreductie [10]. Dit is beduidend meer dan bij andere adjuvante anti-aanvalsmedicatie. Vergelijkbare resultaten werden gezien in studies van Lattanzi et al. (n = 388) [11] en Strzelczyk et al. (n = 234) [12].

Afbouw en stoppen van anti-aanvalsmedicatie

De huidige Nederlandse richtlijn schetst een breed kader waarbinnen afbouw te overwegen is. Afbouw is mogelijk na een periode van aanhoudende aanvalsvrijheid, doorgaans van twee jaar, mits het risico op een recidief acceptabel wordt geacht. De praktijk laat zien dat zowel onder- als overbehandeling voorkomt. Enerzijds zijn er patiënten die jarenlang onnodig doorbehandeld worden, vaak door twijfel van zowel arts als patiënt. Anderzijds zijn er patiënten die te vroeg afbouwen, soms op eigen initiatief.

Het is belangrijk om als behandelaar een inschatting te maken van het recidief risico, maar in de praktijk is dat best lastig. Het recidief risico is afhankelijk van het epilepsiesyndroom, het aantal aanvallen voordat er aanvalsvrijheid werd bereikt, het aantal geprobeerde middelen, leefstijl en of er sprake is van een verstandelijke beperking. Bij volwassenen is onvoldoende aangetoond dat epileptiforme afwijkingen op het EEG het recidief risico beïnvloeden, dus het wordt niet aanbevolen om een EEG te verrichten [13]. Bij patiënten met een leefstijl die de drempel voor aanvallen verlaagt, zoals onregelmatige slaap, wisselende alcoholconsumptie, meer dan gebruikelijke stress, is mogelijk meer terughoudendheid bij de afbouw geboden.

Voor patiënten kan een recidief aanval gevolgen hebben voor hun rijgeschiktheid, werk, zelfstandigheid en psychosociale stabiliteit. Angst voor dergelijke gevolgen kan zowel patiënt als behandelaar terughoudend maken om af te bouwen. Bij anderen speelt juist een sterke motivatie om medicatie te staken, bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen, zwangerschapswens, cognitieve klachten of het ervaren van stigmatisering door langdurig medicijngebruik. Deze patiënten accepteren vaak een hoger recidief risico.

Patiënten geven vaak aan dat het onderwerp ‘stoppen met anti-aanvalsmedicatie’ te laat ter sprake komt, of dat de risico’s onvoldoende concreet worden gemaakt [14,15]. Veel patiënten baseren hun beleving van het risico op een mix van eerdere ervaringen, angsten (bijvoorbeeld voor de rijbeperking na een recidief), optimisme en onduidelijke verwachtingen, waarbij ze hun recidief risico dikwijls hoger inschatten dan hun feitelijke recidief risico. Hierdoor blijft een aanzienlijk deel van de patiënten jarenlang doorgebruiken, ook in situaties waarin afbouw medisch verantwoord zou zijn.

Voorspellen van het recidief risico

In algemene behandelpopulaties, waarin patiënten niet geopereerd zijn en uiteenlopende oorzaken van epilepsie hebben, is het recidief risico na het volledig staken van medicatie grofweg 30-50%. Dat risico is niet gelijk verdeeld over de tijd: de meerderheid van de recidieven doet zich voor in de eerste 6-18 maanden na afronding van de afbouw. Hoewel het risico daarna niet volledig verdwijnt, neemt het wel geleidelijk af. Daarom geldt er bij afbouw na twee jaar aanvalsvrijheid geen rijbeperking meer.

Focale epilepsie met een structurele oorzaak (posttraumatisch, post-stroke, tumorgerelateerd of een focale corticale dysplasie) wordt gekenmerkt door een relatief hoog recidief risico na afbouw (> 50%). Ook bij langdurige onderdrukking van aanvallen blijven epileptogene zones aanwezig en kunnen hernieuwde aanvallen optreden. Bij focale epilepsie zonder structurele oorzaak ligt het recidief risico over het algemeen iets lager.

Bij genetisch gegeneraliseerde epilepsie zijn de verschillen tussen subsyndromen goed gedocumenteerd. Patiënten met juveniele myoclonus epilepsie hebben het hoogste recidief risico: 60-90%. Mede daarom zegt de AAN-richtlijn voor juveniele myoclonus epilepsie expliciet dat afbouw zelden verstandig is. Bij juveniele absence-epilepsie ligt het recidief risico aanzienlijk lager, mits langdurige onderdrukking van absences is bereikt. Bij uitsluitend tonisch-clonische aanvallen, met name zonder persisterende gegeneraliseerde piekgolven op het EEG, is het risico te overzien (40-45%).

De afgelopen jaren zijn er diverse *web-based* tools ontwikkeld die het recidief risico na afbouw trachten te voorspellen. Deze modellen gebruiken vaak klinische variabelen zoals leeftijd, syndroomdiagnose, duur van aanvalsvrijheid, EEG-activiteit en eerdere aanvalstypen. De meest gebruikte zijn te vinden op de website epilepsypredictiontools.info [17].

De voorspellende kracht van deze tools is matig. Ze zijn gebaseerd op retrospectieve data die vaak in specialistische centra verzameld zijn, waardoor ze niet altijd representatief zijn voor de algemene klinische praktijk. Toch hebben deze modellen waarde als gesprekstarter, als hulp bij het expliciteren van verwachtingen en voor het zoeken naar een gedeelde risicotolerantie tussen patiënt en specialist.

Overwegingen van patiënten en neurologen

Veel patiënten die medicatie gebruiken, onderschatten hun risico op aanvallen. Ze beschouwen de medicatie als een soort bescherming die ze liever niet kwijt willen, zelfs als ze last hebben van bijwerkingen. Ze schrijven hun aanvalsvrijheid volledig toe aan het medicatiegebruik en ervaren het als bedreigend om die bescherming te staken. Daartegenover staat dat neurologen weleens te optimistisch zijn over de mogelijkheid om veilig af te bouwen.

Een andere overtuiging die vaak speelt, is dat een recidief aanval patiënten terugwerpt ‘naar af’. In de praktijk worden de meeste patiënten na een recidief opnieuw aanvalsvrij en is de kans op blijvende verergering klein.

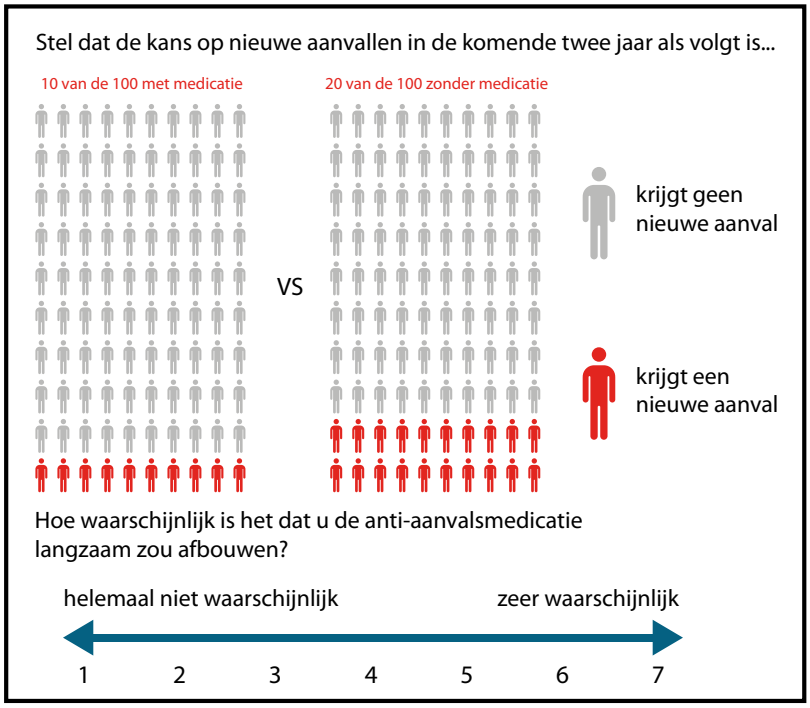
Gestructureerde risico-communicatie

Patiënten hebben vooral behoefte aan drie vormen van ondersteuning tijdens het gesprek over stoppen met anti-aanvalsmedicatie:

1. Concrete cijfers, gebaseerd op hun persoonlijke risicoprofiel. Abstracte formuleringen zoals ‘een matig risico’ of ‘een aanzienlijk verhoogde kans’ blijken in de praktijk onvoldoende informatief. Het kwantificeren van risico’s – ook als de schatting onzeker is – wordt door patiënten gewaardeerd en maakt hen beter in staat een afgewogen keuze te maken.

2. Visuele representaties, zoals risicografieken, *icon arrays* (figuur 1) of tijdgebonden grafieken van cumulatief recidief risico. Visuele risico-communicatie leidt tot beter begrip, minder angst en meer tevredenheid over het besluitvormingsproces.
3. Ruimte voor emoties, twijfels en eerdere ervaringen. Neurologen die deze emoties erkennen en benoemen, creëren een veiligere context om tot een gezamenlijk besluit te komen.

Figuur 1 Voorbeeldvraag uit studie van Terman [14]



Dit is een voorbeeld van een icon array waarin onderzoekspatiënten een hypothetisch aanvalsrisico gepresenteerd kregen. In totaal kregen de proefpersonen drie icon arrays voorgelegd.

In een studie van Terman et al. [14] bleek dat ongeveer de helft van de patiënten met hun medicatie wil doorgaan, onafhankelijk van de risico-inschatting (geen risicotolerantie). Een kwart wil sowieso de medicatie staken (ook als het recidief risico hoog is) en voor ongeveer nog eens een kwart kan gedeelde besluitvorming met concrete cijfers en visuele representaties met icon arrays het verschil maken tussen continueren of afbouwen.

Overwegingen bij therapieresistente epilepsie

Ook bij mensen met therapieresistente epilepsie is het belangrijk om periodiek te evalueren of er een middel gestaakt kan worden. Is alle medicatie nog nodig, leveren alle middelen een duidelijke meerwaarde op en/of zijn er hinderlijke bijwerkingen? In het ideale scenario wordt er bij therapieresistentie al bij de implementatie van een nieuw anti-aanvalsmedicijn

nagedacht over de (mogelijke) toekomstige afbouw, van het nieuwe middel óf van een van de al gebruikte anti-aanvalsmedicijnen.

In een studie van Janmohamed et al. [18] werd onderzocht of er verschillen zijn in effectiviteit tussen een add-on-strategie waarbij er geen plan is gemaakt voor de afbouw van een van de andere middelen ('add-on') en een strategie waarbij direct na de introductie van het nieuwe middel een ander middel wordt afgebouwd en gestaakt ('substitutie'). Hieruit bleek dat de effectiviteit tussen add-on en substitutie niet significant verschilt.

Milieu- en duurzaamheidsoverwegingen

Milieu-impact en duurzaamheid krijgen steeds meer aandacht binnen de neurologie. Aanvalsvrijheid en medicatie vormen dikwijls het centrale thema binnen de klinische besluitvorming, maar steeds vaker denken we actief na over de 'ecologische kosten' van die medicatie. Die kosten zijn reëel. Behandeling met anti-aanvalsmedicatie betekent dat er – wereldwijd – grote hoeveelheden geneesmiddelen worden geproduceerd, verpakt, getransporteerd, uitgeschreven, ingenomen en uiteindelijk uitgescheiden of weggegooid. Bovendien worden veel anti-aanvalsmedicijnen niet volledig afgebroken in afvalwaterzuiveringsinstallaties, waardoor ze in oppervlakte- en grondwater terechtkomen.

Voor anti-aanvalsmedicijnen bestaat er nog geen energielabel [19]. Bij het starten met anti-aanvalsmedicatie is de milieu-impact van het middel dus geen factor in de besluitvorming. Het is aan te bevelen om bij de start en opbouw van medicatie voor korte periodes voor te schrijven. Dit voorkomt dat er veel tabletten moeten worden weggegooid en vernietigd als patiënten de medicatie staken, bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen of het uitblijven van effectiviteit. Verder is het aannemelijk dat tabletten in de grootst mogelijke dosis (bijvoorbeeld 1 tablet van 100 mg versus 4 tabletten van 25 mg) een kleinere impact hebben op het milieu door minder verpakkingsmateriaal en transport.

Als een patiënt met langdurige aanvalsvrijheid succesvol kan stoppen met zijn medicatie, is er sprake van 'win-win': het reduceert niet alleen de persoonlijke medicatielast, maar vermindert ook de milieu-impact van medicatie.

Met dank aan Rob Rouhl en Rob Lamberts voor het kritisch lezen van deze bijdrage.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Marson A, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. Lancet. 2021;397(10282):1363-74. doi:10.1016/S0140-6736(21)00247-7.

2 Marson A, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD II study of valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsies: an open-label, multicentre, phase 4, non-inferiority RCT. Lancet. 2021;397(10282):1375-86. doi:10.1016/S0140-6736(21)00246-5.

3 Federatie Medisch Specialisten [Internet]. Richtlijn Epilepsie; c2019-2025 [cited 2025 Dec]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina_-_epilepsie.html.

4 Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. Neurology. 2015;84:1705-13.

5 Jomaa N, Kellinghaus C, Sander JW, Koepp M, Wang X, Trinka E, et al. Risk of recurrence in patients with an unprovoked tonic-clonic seizure and generalized epileptiform discharges on EEG. Epilepsia. 2023;64(10):2617-24. doi:10.1111/epi.17711.

6 Ménétré E, Brandt C, Beghi E, Koepp M, Trinka E, Sander JW, et al. Antiseizure medication ≤ 48 hours portends better prognosis in new-onset epilepsy. Eur J Neurol. 2024;31(2):e16107. doi:10.1111/ene.16107.

7 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence Review: Prediction of second seizure. In: Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management. London: National Guideline Centre; 2022.

8 Larsson D, Andersson ML, Carlsson S, Pettersson T, Hedstrom AK, Persson M, et al. Antiseizure medication selection and retention for adult onset focal epilepsy in a Swedish health service region: a population-based cohort study. Epilepsia. 2023;64(10):2617-24. doi:10.1111/epi.17711.

9 Smith MC, O'Brien TJ, Kanner AM, French JA, Perucca E, Brodie MJ, et al. Dose adjustment of concomitant ASM during cenobamate treatment: expert consensus. Neurol Ther. 2022;11(4):1705-20. doi:10.1007/s40120-022-00400-5.

10 Rheims S, Villanueva V, Marescaux C, Trinka E, Sander JW, Perucca E, et al. Real-world effectiveness and tolerability of cenobamate in drug-resistant epilepsy: retrospective analysis from Early Access Programs in Europe. Epilepsia Open. 2025;10(3):736-48. doi:10.1002/epi4.70021.

11 Lattanzi S, Strzelczyk A, Trinka E, Ricci L, Cagnetti C, Silvestrini M, et al. Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate: interim results from the BLESS study. Epilepsia. 2025;66(7):2239-52. doi:10.1111/epi.18357.

12 Strzelczyk A, Lattanzi S, Trinka E, Rheims S, Cervenka MC, Ryvlin P, et al. Post-marketing experience with cenobamate in focal epilepsies: a multicentre cohort study. CNS Drugs. 2025;39(3):321-31. doi:10.1007/s40263-025-01158-8.

13 Gloss D, Harden C, Hopp J, Riviello J, Swisher C, Arain A, et al. Seizure-free patients: practice advisory update summary. Neurology. 2021;96:1-12.

14 Terman SW, Jacobs M, Balestrini S, Koepp M, Kanner AM, Brodie MJ, et al. Patient perspectives on antiseizure medication discontinuation. A mixed-methods exploration of risk perception, tolerance, and counseling. Neurol Clin Pract. 2025;15:e200475. doi:10.1212/CPJ.0000000000200475.

15 Terman SW, Jacobs M, Balestrini S, Koepp M, Kanner AM, Brodie MJ, et al. Challenges in antiseizure medication discontinuation decisions: a qualitative study of clinicians who see patients with epilepsy. CNN. 2026;109242.
16 Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CSPM, Polster T, van Nieuwenhuizen O, et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery. (TimeToStop): a retrospective observational study. Lancet Neurol. 2012;11:784-91.
17 Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizano J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a meta-analysis and systematic review. Lancet Neurol. 2017;16(7):523-31.
18 Janmohamed M, Lawn N, Spilsbury K, Chan J, Dunne J. Starting a new anti-seizure medication in drug-resistant epilepsy: add-on or substitute? Epilepsia. 2021;62:228-37.
19 Klijberg M. Geef medicijnen een energielabel. Med Contact. 2023 Mar 9. Dutch.

Ruimte voor aantekeningen



Diagnostiek bij slaapstoornissen

Dr. M.H.M. Vlak, neuroloog
Haaglanden MC, Den Haag

Inleiding

In 1924 ontwikkelde de Duitse psychiater Hans Berger een techniek waarmee voor het eerst de elektrische activiteit van het menselijk brein kon worden geregistreerd [1]. De hersenen bleken tijdens de slaap verschillende, herkenbare patronen te hebben. Rond 1930 deelde Loomis deze vrij specifieke patronen op het elektro-encefalogram (EEG) in slaapstadia in [2]. In 1953 ontdekten Kleitman en Aserinsky dat er gedurende bepaalde periodes in de slaap snelle oogbewegingen (*rapid eye movements*, REM) plaatsvinden en dat deze samenvallen met levendige dromen [3]. Het combineren van de EEG-patronen, oogbewegingen en spieractiviteit, met metingen van ademhaling en hartritme, leidde uiteindelijk tot de ontwikkeling van de polysomnografie, die nog altijd de hoeksteen van de hedendaagse slaapgeneeskunde vormt.

Parallel aan deze ontwikkelingen groeide het begrip van de circadiane ritmiek: de interne biologische klok die ons slaap-waakritme regelt. Slaap wordt gereguleerd door twee belangrijke processen: het circadiaanse proces (proces C), dat zorgt voor de biologische timing van de slaap, en het homeostatische proces (proces S) (zie ook hoofdstuk Slaapstoornissen en slaaphygiëne in deze syllabus), dat de behoefte aan slaap opbouwt tijdens het waken [4]. De wisselwerking tussen deze twee processen vormt het fundament van ons slaap-waakritme.

De combinatie van technologische vooruitgang en theoretische inzichten heeft de slaapgeneeskunde getransformeerd tot het moderne medische vakgebied dat het vandaag de dag is.

Slaaponderzoeken

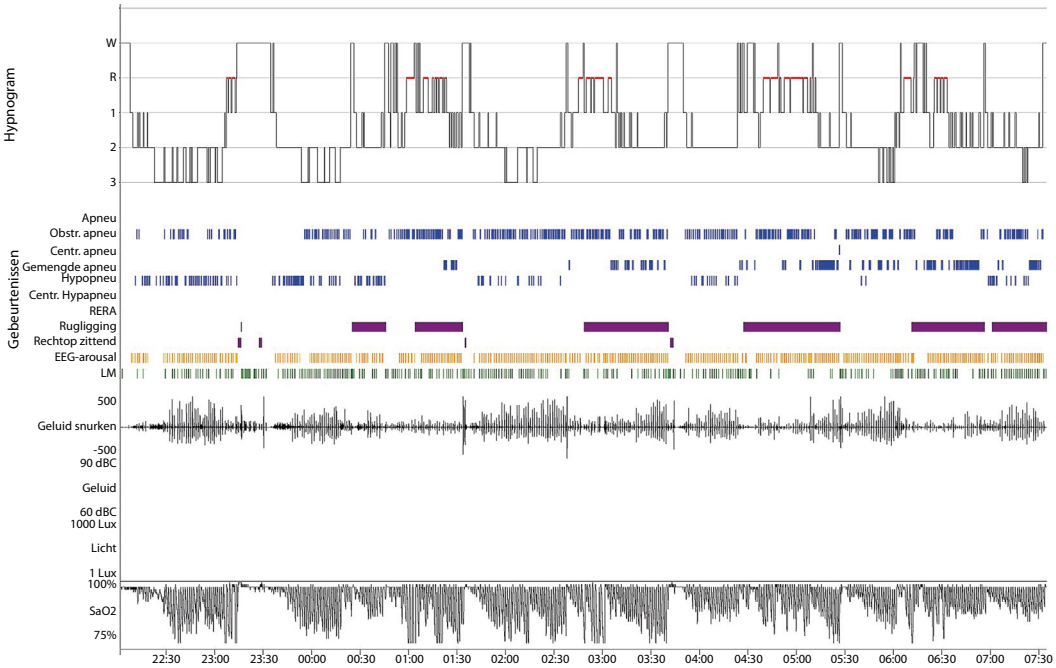
Om slaap en slaapritmes te meten, kan men gebruikmaken van diverse onderzoeken. In deze syllabusbijdrage komen eerst de meest, gebruikte onderzoeken in de slaapgeneeskunde aan bod. Daarna wordt uiteengezet bij welke indicaties men een of meerdere van deze onderzoeken kan inzetten.

Het polysomnogram (PSG) is nog steeds de gouden standaard voor het meten van de slaap. Voor het PSG, evenals voor de polygrafie (PG), maakt de American Academy of Sleep Medicine (AASM) onderscheid tussen verschillende typen slaapregistraties om het kwaliteitsniveau van de onderzoeksmodaliteiten aan te geven [5,6]: type 1 (bewaakt PSG), type 2 (ambulant PSG), type 3 en 4 (beide polygrafie). Andere veelgebruikte onderzoeksmodaliteiten zijn de actigrafie en de *multiple sleep latency test*.

Polysomnografie

Een PSG (figuur 1) registreert verschillende fysiologische signalen via sensoren die op het lichaam zijn geplaatst. De beschrijving van de technische aspecten zijn terug te vinden in de *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events* [8].

Figuur 1 Polysomnogram



Polysomnogram van een patiënt met ernstige slaapapneu. Van boven naar beneden: het hypnogram met de diverse slaapstadia, daaronder de diverse ademhalingsgerelateerde events, de lichaamspositie gedurende de nacht, de EEG-arousals, beenbewegingen (LM), het snurkgeluid en de zuurstofsaturatie gedurende de nacht, uitgezet tegen de tijd.

De signalen die tijdens een PSG worden geregistreerd zijn:

- EEG: registratie van slaapfases (doezelslaap, lichte slaap, diepe slaap en REM-slaap). Ook *arousals*, korte versnellingen in de hersenactiviteit, zijn te registreren met het EEG. Hiervoor worden enkele elektroden strategisch op de schedel geplaatst om slaapfenomenen te registreren.
  - Frontaal: K-complexen en deltagolven
  - Fronto-centraal: bètagolven, *low amplitude mixed frequency* (LAMF)
  - Centraal: slaapspoeltjes, vertexgolven, zaagtandgolven, thèta-activiteit
  - Occipitaal: posterieur dominant ritme
- Elektro-oculogram (EOG): dwalende oogbewegingen, snelle oogbewegingen in de REM-slaap.
- Electromyogram (EMG):
  - Kinelektrodes: bruxisme
  - Beenelektrodes: periodieke beenbewegingen
  - Been-, kin- en armelektrodes: tonische of fasische activiteit bij de REM-slaapgedragsstoornis (RBD)
- Ademhaling
  - Neusflow, thermistor: registratie van luchtstroom door neus en mond
  - Borst- en buikbanden: ademhalingsexcursies

- Zuurstofsaturatie
- Snurken
- Eventueel percutane CO_2-meting

- Elektrocardiogram (ECG, enkele afleiding)
- Lichaamshouding
- Gesynchroniseerde video

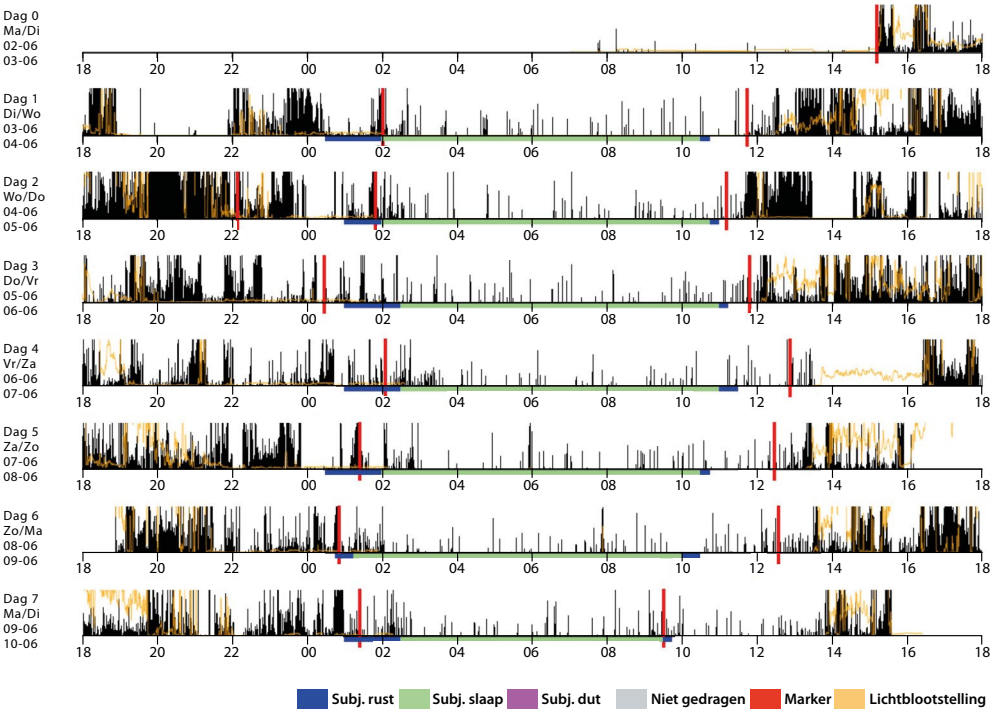
Scoren polysomnogram

Voor het scoren van een PSG worden de AASM-scoringsregels gebruikt voor het scoren van het EEG, maar ook voor alle andere fysiologische signalen die worden gemeten tijdens de slaap [8].

Indeling slaapfases

Het scoren van de slaap gebeurt per dertig seconden. Dit noemen we een epoch. De slaapfase die in een epoch overheerst, bepaalt de uiteindelijke score van dat epoch. Uiteindelijk wordt van de scores een grafische weergave gemaakt die we het hypnogram noemen (figuur 2). Een normaal hypnogram bestaat uit meerdere slaapcycli, die weer uit diverse slaapstadia bestaan.

Figuur 2 Actogram



Actogram van patiënt met vertraagde circadiaanse ritmiek. Elke regel is 24 uur. Elk streepje geeft activiteit weer; de hoogte markeert de intensiteit. De momenten waarop de patiënt gaat slapen en opstaat, zijn gemarkeerd met dikkere strepen. Er is te zien dat de patiënt regelmatige late en lange bedtijden heeft met vooral in de eerste uren veel onrust, wat duidt op inslaapproblemen.

1. Non-REM 1 (NREM 1, doezelslaap):
   a. > 50% van epoch thèta-activiteit (4-7 Hz), aanvankelijk meer in clusters, daarna meer continu. Eventueel vertexgolven waarneembaar.
   b. Trage dwalende oogbewegingen op EOG.
   c. Lagere tonische activiteit op kin-EMG dan in waak.
2. NREM 2 (lichte slaap):
   a. Slaapspoeltjes (11-15 Hz) of K-complex zonder arousals op achtergrond van thèta-activiteit. Maximaal 20% epoch bestaat uit trage delta-activiteit.
   b. Oogbewegingen verdwenen.
3. NREM 3 (diepe slaap):
   a. > 20% trage deltagolven (1-2 Hz) met amplitude > 75 uV. Eventueel slaapspoeltjes.
4. REM-slaap:
   a. LAMF, zaagtandgolven. Geen slaapspoeltjes of K-complexen.
   b. Snelle oogbewegingen.
   c. Lage spiertonus op kin-EMG.

Ademhaling

Een belangrijke indicatie voor een PSG is een verdenking op slaapapneu. Hierbij wordt gekeken naar verstoringen in de ademhaling door apneus en hypopneus. Ook voor het scoren van de ademhaling is het advies om de AASM-criteria te gebruiken [8].

Een apneu is een onderbreking van de ademhaling van ten minste tien seconden met > 90% afname van de oronasale luchtflow, met of zonder zuurstofdaling. Een apneu is obstructief als er op de thoraco-abdominale banden nog wel pogingen zijn om adem te halen gedurende deze tien seconden. Een obstructieve apneu ontstaat door een verhoogde luchtweerstand in de bovenste luchtwegen, waardoor er een gedeeltelijke of volledige collaps van het lumen kan optreden. Hierbij is op de borst- en buikademhalingsbanden te zien dat er wel een poging wordt gedaan tot ademhalen, maar door de gecollabeerde luchtweg leidt dit niet tot een inademing. Een apneu is centraal als er geen respiratoire inspanningspogingen zijn op de thoraco-abdominale banden. Hierbij zijn er kortdurend geen impulsen naar de ademhalingsspieren, waardoor op de borst- en buikademhalingsbanden geen poging tot ademhalen te zien is.

Een hypopneu is een meer dan tien seconden durende afname van de luchtstroom met ten minste 30% van het nasale druksignaal ten opzichte van de baseline voorafgaand aan de inzakking, met ofwel een arousal ofwel een desaturatie van ≥ 3%. Als alternatief mag een desaturatie van ≥ 4% ook als criterium worden gebruikt. Daarom is het belangrijk altijd in het verslag te vermelden welk criterium is gehanteerd [8].

Het totale aantal apneus en hypopneus wordt gedeeld door het aantal uren gemeten slaap, wat uiteindelijk leidt tot de apneu/hypopneu-index (AHI). De AHI is een maat voor de ernst van de slaapgerelateerde ademhalingsstoornis. Een AHI van > 5 wordt als afwijkend beschouwd. Maar volgens de Nederlandse richtlijn dienen naast de AHI ook de klachten te worden meegewogen in de bepaling van de ernst van de slaapapneu en is deze niet louter op basis van de AHI vast te stellen [7].

Overig

Ook voor de overige signalen, zoals het EMG, het ECG, de lichaamshouding en de video, staat in de AASM beschreven hoe deze te scoren dan wel te registreren. Wat betreft de beenbewegingen is vermeldenswaardig dat de criteria van de World Association of Sleep Medicine meer evidence-based zijn dan die van de AASM. Daarom gebruiken sommige centra deze criteria voor het scoren van periodieke beenbewegingen [9].

Verslaglegging polysomnogram

In de AASM-manual staat ook aan welke criteria de verslaglegging van een PSG moet voldoen [8]. In 2017 is in de *Lancet* een systematische review gepubliceerd met normaalwaarden voor volwassenen en tevens een online rekentool met waarden per leeftijd en geslacht (https://omc.ohri.ca/psgnorms/) [10].

Onder andere onderstaande items moeten in het verslag komen:

- Bijzonderheden registratie (dutjes, warmte het cetera)
- Slaapbeleving patiënt (subjectieve slaapduur en slaapkwaliteit)
- Hypnogram (inslaaptijd, REM-latentietijd, slaapcycli, opbouw, fragmentatie, slaapefficiëntie, % REM, % NREM, arousals)
- Ademhaling: AHI, % centrale component, gemiddelde en laagste saturatie, relatie ademhaling met houding en/of REM, eventueel CO_2-meting
- Beenbewegingen: fasische en tonische activiteit, % REM-slaap zonder atonie (RWA), (periodieke) beenbewegingen, wel/geen associatie met ademhaling
- Bijzonderheden video
- Conclusie met belangrijkste bevindingen en antwoord op de onderzoeksvraag

Polygrafie

Indien het onderzoek gericht is op slaapapneu, wordt vaak gebruikgemaakt van een PG. Hierbij vindt geen EEG-registratie plaats. Een PG is vooral geschikt voor patiënten met een heel hoge of juist heel lage kans (pre-testwaarschijnlijkheid) op een klinisch relevante obstructieve slaapapneu (OSA) zonder medische of somnologische comorbiditeit. Dit is omdat een PG een onderschatting geeft van de AHI, aangezien de AHI wordt berekend over het aantal uren in bed in plaats van de slaapduur, zoals bij een PSG. Daarnaast kunnen hypopneus op basis van arousal niet gescoord worden.

Een goede slaapanamnese bij een verdenking op slaapademhalingsstoornissen is dus van groot belang. De bijlage van de richtlijn *Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen* is hiervoor als handvat te gebruiken [7]. De AASM maakt bij een PG onderscheid tussen type 3 (≥ 4 signalen, waaronder ademhalingseffort, neusflow en zuurstofsaturatie) en type 4 (één of twee signalen). Type 4 wordt afgeraden voor diagnostiek naar slaapapneu [7].

Verslaglegging polygram

Voor het scoren van de ademhaling en andere gemeten signalen bij een PG gelden dezelfde regels en items voor verslaglegging als voor een PSG [7].

Actigrafie

Actigrafie (figuur 2) is een niet-invasieve methode om over een langere periode het slaap-waakpatroon te meten. Hierbij draagt de patiënt een meetinstrument ter grootte van een horloge om de pols, dat beweging en licht registreert. Door registratie van rust en activiteit op een dag krijgt men een overzicht van het waak- en slaappatroon. Hierbij wordt gekeken naar het tijdstip van naar bed gaan en opstaan, totale tijd in bed, fysieke activiteit, lichtblootstelling overdag en eventuele dutten. Belangrijk voor het interpreteren van de actigrafie is het door de patiënt ingevulde slaapdagboek, waar de bedtijden van dag tot dag op vermeld moeten worden, aangevuld met informatie over eventuele dutjes overdag, cafeïne- en alcoholgebruik en andere relevante informatie, zoals medicatiegebruik, werktijden en ziekte.

Objectieve meting van het dagelijkse ritme helpt bij het stellen van de diagnose van diverse slaapstoornissen. Zo wordt actigrafie vrijwel altijd gebruikt bij verdenking op een circadiane ritmiekstoornis, zoals een vertraagde of vervroegde slaapfase [11]. Ook aan de evaluatie van chronische slapeloosheid kan een actigrafie bijdragen, vooral door inzicht te geven in de regelmaat en duur van de bedtijden en andere slaaphygiënische aspecten. Omdat een actigrafie thuis en dus in de natuurlijke omgeving van de patiënt plaatsvindt, geeft het een realistischer beeld van het slaap-waakritme dan een eenmalige meting in een slaaplaboratorium.

Verslaglegging actigrafie

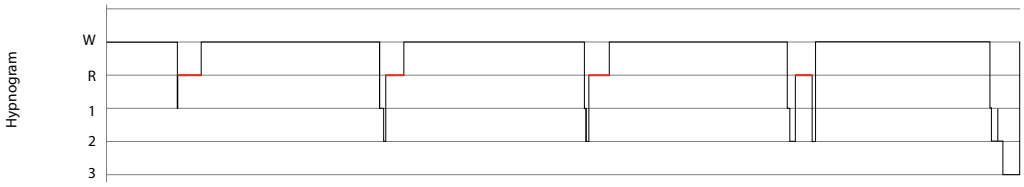
- Bijzonderheden registratie (dutjes, cafeïne- en alcoholinname et cetera)
- Regelmaat en duur slaaptijd
- Mate van actigrafische activiteit in de nacht
- Mate van activiteit, lichtblootstelling en eventueel dutten overdag
- Conclusie met belangrijkste bevindingen en antwoord op de onderzoeksvraag

Multiple sleep latency test (MSLT)

De MSLT meet de fysiologische slaapneiging in rustige situaties [8,12] (figuur 3). Slaapdeprivatie en een eventueel afwijkend waak-slaapritme moeten vooraf worden uitgesloten middels een slaapdagboek of actigrafie gedurende twee weken. De nacht voor de MSLT dient men slaapdeprivatie en slaapverstoorders uit te sluiten via een (bij voorkeur klinische) PSG [12,13].

Een MSLT bestaat uit vijf dutpogingen met steeds een tussenpoos van twee uur. Een gemiddelde inslaaplatentie van < 8 minuten is afwijkend. De aanwezigheid van REM-slaap binnen de vijftien minuten (SOREM) eveneens. De MSLT is vooralsnog de gouden standaard voor het objectiveren van hypersomnie, ondanks dat andere methoden mogelijk beter zijn in het vaststellen van hypersomnie [14,15].

Figuur 3 Multiple sleep latency test



Dut-analyse

Dut#	Start	Eind	Duur	N1 latentie	N2 latentie	N3 latentie	REM latentie	Patiënt slaap	rapporteert droom
1	08:30:55	08:51:36	0 uur 20 min. 41sec.	0 uur 6 min. 34 sec.	- uur - min. - sec.	- uur - min. - sec.	0 uur 7 min. 4 sec.	J	J
2	10:30:39	10:50:19	0 uur 19 min. 39 sec.	0 uur 4 min. 50 sec.	0 uur 7 min. 20 sec.	- uur - min. - sec.	0 uur 8 min. 50 sec.	J	J
3	12:30:08	12:50:34	0 uur 20 min. 26 sec.	0 uur 5 min. 21 sec.	0 uur 6 min. 21 sec.	- uur - min. - sec.	0 uur 8 min. 21 sec.	J	J
4	14:30:03	14:50:58	0 uur 20 min. 54 sec.	0 uur 4 min. 26 sec.	0 uur 5 min. 56 sec.	- uur - min. - sec.	0 uur 8 min. 56 sec.	J	J
5	16:49:43	16:50:10	0 uur 20 min. 27 sec.	0 uur 3 min. 46 sec.	0 uur 4 min. 16 sec.	0 uur 10 min. 46 sec.	- uur - min. - sec.	N	N

Gemiddelde slaaplatentie = 0 uur 4 min. 59 sec.

Multiple sleep latency test (MSLT) van een patiënt met narcolepsie. Er wordt vijf van de vijf dutpogingen geslapen. Gemiddelde inslaaptijd is <8 minuten. Er wordt vier keer REM-slaap geregistreerd.

Verslaglegging MSLT

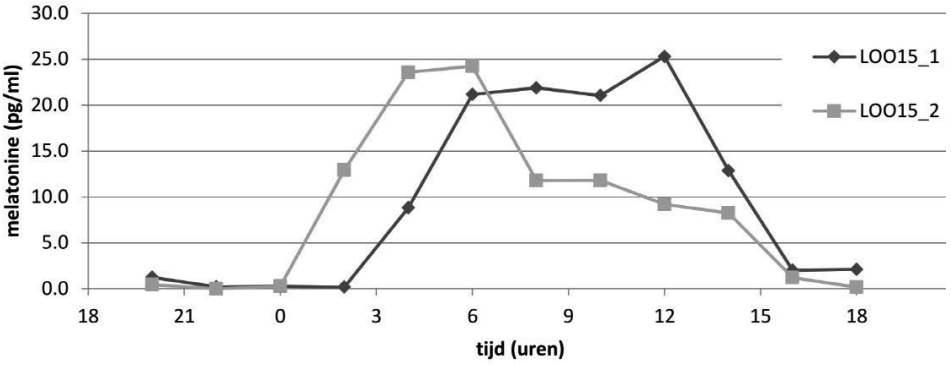
- Bijzonderheden (bijvoorbeeld medicatie)
- Aantal dutpogingen dat er geslapen werd
- Gemiddelde inslaaplatentie
- Aanwezigheid van REM-slaap
- REM-latentie
- Conclusie met belangrijkste bevindingen en antwoord op de onderzoeksvraag

Melatoninemeting

Het 24-uurs ritme van de melatonineconcentratie is erg stabiel en is daarom de gouden standaard voor het meten van de fase van de biologische klok. Het moment waarop de melatonine begint te stijgen, wordt *dim light melatonin onset* (DLMO) genoemd (figuur 4). Bij een melatoninemeting neemt de patiënt 5-7 speekselmonsters af rondom het normale tijdstip van inslapen. Omdat omgevingslicht de melatonine-aanmaak remt, wordt dit gedaan in een kamer met gedimd licht [17]. Beweging, voedsel (met name banaan en chocola), tandpasta, koffie en roken kunnen ook de meting beïnvloeden.

Als er duidelijk sprake is van een vertraagd of vervroegd circadiaans ritme, is er op basis van een slaapdagboek of actigrafie vaak een inschatting te maken van het tijdstip van inslapen en daarmee een schatting van de DLMO. Het moment van de DLMO is bij volwassenen meestal 2-3 uur voor het moment van in slaap vallen [16]. Een melatoninemeting is bewerkelijk en wordt niet vergoed. In de klinische praktijk wordt daarom vooral een melatoninebepaling verricht bij patiënten bij wie twijfel bestaat over de diagnose of die niet reageren op de behandeling.

Figuur 4 Melatoninemeting



Twee 24h melatoninecurves met 3 weken ertussen van 1 patiënt met een non-24h waak-slaapritme (N24hSWD). Zowel meting 1 als meting 2 toont op basis van 3 pg/ml een late dim light melatonine onset (DLMO) (2,38u resp. 0,25u). Er heeft tevens een duidelijke verschuiving van de DLMO plaatsgevonden.

Hypocretine-1-meting

Hypocretine-1 is te meten in de liquor. Bij narcolepsie type 1 is er een ernstig tekort aan of volledige afwezigheid van hypocretine-1. De test wordt niet beïnvloed door slaaptekort, medicatie of slaapapneu.

Indicaties voor slaaponderzoek

De (hetero)anamnese is in de slaapgeneeskunde het belangrijkste diagnostisch instrument. Deze dient te worden afgenomen door een professional met expertise in slaap. De anamnese bepaalt namelijk in hoge mate welk aanvullend slaaponderzoek geïndiceerd is. Alhoewel in de slaapgeneeskunde vaak gebruikgemaakt wordt van gestandaardiseerde vragenlijsten, mogen deze niet gebruikt worden als vervanging van een goede somnologische anamnese.

Slaapstoornissen zijn onderverdeeld in zes hoofdcategorieën [13]. Hieronder is weergegeven welke onderzoeken bij welke vraagstelling in overweging genomen kunnen worden.

1. *Insomnia [13]*

- Slaapdagboek
  - Eenvoudige insomnie zonder comorbiditeit
- Actigrafie (altijd in combinatie met een slaapdagboek)
  - Bij twijfel over betrouwbaarheid slaapdagboek of anamnese
  - Eenvoudige insomnie zonder comorbiditeit met behoefte aan objectieve data
- Polysomnografie
  - Niet, tenzij verdenking op of aanwezigheid van (somnologische) comorbiditeit of refractaire insomnie na adequate behandeling met cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGT-I).

2. *Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen [7]*
- Polygrafie
  - Hoge verdenking op obstructief slaapapneu syndroom (OSAS) na anamnese door een professional met expertise in slaap
  - Niet bij somnologische comorbiditeit (met name bij klinisch relevante in- of doorslaapklachten)
- Polysomnografie
  - Verdenking op OSAS met somnologische comorbiditeit
  - Bij verdenking op OSAS met negatieve, niet-eenduidige, technisch inadequate polygrafie of discrepantie tussen klacht en uitslag van de polygrafie
  - Verdenking op centraal slaapapneu syndroom
  - Voor instelling op *continuous positive airway pressure* (CPAP)
  - Bij overwegen chirurgische behandelopties
  - Laagdrempelig bij:
    - Verdenking op centraal slaapapneu of bijkomende hypoventilatie
    - Ernstig COPD, hartfalen, chronisch atriumfibrilleren, neuromusculaire aandoening of ernstig restrictieve longaandoening
    - Patiëntgebonden omstandigheden zoals woonomstandigheden, voorkeur van de patiënt (bijvoorbeeld bij angst), verstandelijke of fysieke beperking

3. *Centrale hypersomnie [13]*
- Hieronder vallen onder andere narcolepsie en idiopathische hypersomnie.
- Actigrafie of slaapdagboek gedurende twee weken met op de laatste dag (bij voorkeur klinische) PSG gevolgd door een MSLT de dag erna.
- Eventueel bepaling hypocretine-1 in liquor (bij verdenking op narcolepsie type 1 met inconclusieve MSLT).

4. *Circadiaanse ritmiekstoornis [11,13]*
- Hieronder vallen onder andere vervroegd en verlaat ritme of non-24-h waak-slaapritme.
- Actigrafie en/of slaapdagboek gedurende 1-2 weken om slaap-waakpatroon en slaaphygiëne in kaart te brengen.
- Bij verdenking op non-24-h waak-slaapstoornis wordt 2-3 weken actigrafie geadviseerd.
- Melatonine: niet standaard. Wel bij twijfel over type waak-slaapstoornis, uitblijven behandeleffect of onduidelijkheid over de timing van de behandeling.
- Er is geen indicatie voor PSG.

5. *Parasomnieën [13]*
- Hieronder vallen onder andere NREM-parasomnie en RBD.
- Bij een typische anamnese en leeftijd voor een NREM-parasomnie kan overwogen worden een PSG achterwege te laten.
- Een PSG met video en armelektrodes is altijd geïndiceerd als REM-slaapgedragsstoornis in de differentiaaldiagnose staat (ter ondersteuning van de diagnose en ter uitsluiting van secundaire oorzaken).
- Voor differentiatie tussen parasomnie en nachtelijke epilepsie (*sleep-related hypermotor epilepsy*, voorheen *nocturnal frontal lobe epilepsy*) wordt een PSG met video en volledige 10-20 beplakking geadviseerd.

- Een actigrafie of slaapdagboek is vaak zinvol om slaap-waakpatroon en slaaphygiëne in kaart te brengen bij NREM-parasomnie.

6. Slaapgerelateerde bewegingsstoornissen [13]

- Hieronder vallen onder andere het *restless legs syndrome* (RLS), periodieke beenbewegingen (PLM's), bruxisme, jactatio capitis en *body rocking*.
- PSG is niet standaard geïndiceerd bij slaapgerelateerde bewegingsstoornissen met een typische (hetero)anamnese, maar kan de diagnose bevestigen.
- PSG kan ondersteunend zijn bij PLM's en bruxisme.
- Bij RLS zonder slaapprobleem is er geen indicatie voor een PSG of actigrafie. Een PSG is hoogstens te gebruiken voor het aantonen van PLM's, die kunnen dienen als secundaire criteria voor de diagnose RLS.
- Een actigrafie is niet geschikt voor het diagnosticeren van RLS of PLM's.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr. 1929;87:527-570.
2 Loomis AL, Harvey N, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. J Exp Psychol. 1937;21:127-44.
3 Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science. 1953 Sep 4;118(3062):273-4.
4 Borbély, AA. A two process model of sleep regulation. Human Neurobiol. 1982;1:95-204.
5 Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. Sleep. 2003;26:907-13.
6 Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DS, Mehra R, Ramar K, et al. Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017:13;479-504.
7 Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen [Internet]; c2025 [cited 2025 Dec 20]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_-_obstructief_slaapapneu_osa.html.
8 American Academy of sleep Medicine. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications [Internet]; c2023 [cited 2025 Dec 20]. Available from: https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/.
9 Ferri R, Fulda S, Allen R, Zucconi M, Bruni O, Chokroverty S, et al. World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). Sleep Med. 2016;95:86-95.
10 Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019;19:533-543.
11 Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2018;14(7):1231-1237.
12 Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM, et al. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2021;17:2489-2498.
13 American Academy of Sleep Medicine. The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR) [Internet]; [updated 2023 Jun]. Available from: https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders/.
14 Torstensen EW, Haubjerg Østerby NC, Kornum BR, Wanscher B, Mignot E, Barløse M, et al. Repeated polysomnography and multiple sleep latency test in narcolepsy type 1 and other hypersomnolence disorders. J Sleep Med. 2023;110:91-98.
15 Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. J. Sleep Res. 2000;9:5-11.
16 Sletten TL, Vincenzi S, Redman JR, Lockley SW, Rajaratnam SM. Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm. Front Neurol. 2010;1:137.

17 Keijzer H, Smits MG, Peeters T, Looman CWN, Endenburg SC, Gunnewiek JM. Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. Clin Chim Acta. 2011;412:1616-20.

Handige naslagwerken/bronnen

- Zwarts M, van Dijk G, van Putten M, Mess W. Leerboek klinische neurofysiologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghem; 2014.
- Verbraecken J, Buyse B, Hamburger H, van Kasteel V. Sleep & sleep disorders. A practical handbook. Den Haag: Acco Uitgeverij; 2020.
- Website AASM: aasm.org

Ruimte voor aantekeningen



Slaapstoornissen en slaaphygiëne

Dr. H.M. Boss, neuroloog-somnoloog
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Inleiding

Elke neuroloog ziet patiënten met slaapstoornissen in zijn of haar spreekkamer of op de afdeling. Slaap is kwetsbaar, zeker bij mensen met een medische aandoening. Slaapstoornissen komen dan ook vaak voor bij patiënten met een neurologische ziekte (tabel 1). Anderzijds kunnen slaapstoornissen een negatief effect hebben op de klachten van de (neurologische) aandoening en op de kwaliteit van leven [1].

De laatste jaren is er in de spreekkamer steeds meer aandacht voor leefstijl en daarmee ook voor gezonde slaap. Ook patiënten zelf houden steeds meer bij met hun smartwatch, zoals beweging en slaap, en geloven op basis van deze data regelmatig dat ze een slaapstoornis hebben. Bovendien is in de behandeling van insomnie, de meest voorkomende slaapstoornis, een verschuiving opgetreden van medicamenteus naar niet-medicamenteus.

Bovenstaande maakt duidelijk dat goede kennis van normale slaap en slaapstoornissen, diagnostische mogelijkheden en niet-medicamenteuze behandeling voor neurologen van belang is. In deze syllabusbijdrage worden deze onderwerpen behandeld aan de hand van de slaapstoornissen insomnie en circadiane ritme slaap-waakstoornissen. Ook slaaphygiëne-adviezen komen aan bod, alsmede slaapproblemen tijdens een klinische opname.

Slaapfysiologie

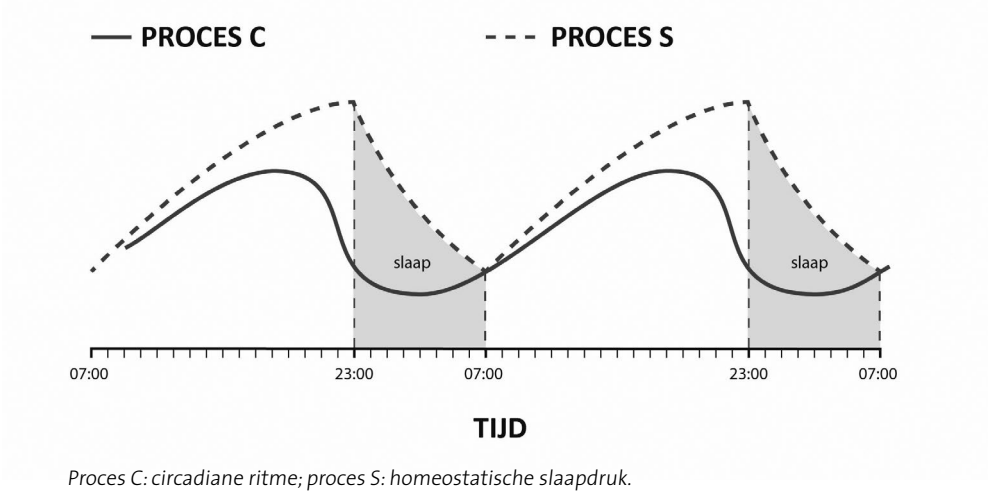
Slaap wordt ook wel omschreven als een normale, periodiek optredende toestand van rust, die gepaard gaat met een verlaging van het bewustzijn. Slaap wordt afgewisseld door waak en is onderdeel van ons 24-uurs ritme, dat onder andere wordt aangestuurd door de nucleus suprachiasmaticus (SCN) [2]. Deze bilaterale hersenkern is gelegen in de hypothalamus, vlak boven de kruising van de oogzenuwen, en heeft een eigen ritme van gemiddeld 24,2 uur: het circadiane ritme. Ook organen en vrijwel alle cellen hebben hun eigen 24-uurs ritme, waarbij de SCN met behulp van signalen zoals melatonine, cortisol en temperatuur deze ritmes en daarmee vele lichaamsprocessen in de pas van het slaap-waakritme dirigeert.

Het circadiane ritme wordt gedreven en beïnvloed door klokgenen, maar kan ook worden beïnvloed door externe factoren, zogenoemde *Zeitgebers*. Het effect van de belangrijke Zeitgeber licht, die de SCN via de tractus retinohypothalamicus bereikt, is afhankelijk van het tijdstip [2]. Dagelijkse blootstelling aan licht in de ochtend is belangrijk om de omlooptijd van het ritme dicht bij de 24 uur te houden, terwijl licht in de avond een tegengesteld effect kan hebben. Andere Zeitgebers zijn eetpatroon, lichaamsbeweging, temperatuur en sociale interactie, die in meer of mindere mate effect hebben op de centrale of perifere ritmes.

De betrokkenheid van circadiane ritmes bij gezondheid en ziekte wordt steeds duidelijker. Zo is bekend dat nachtdiensten een negatief effect hebben op de gezondheid, zoals een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen [2]. Bij neurodegeneratieve aandoeningen kunnen circadiane ritmes al vroeg in het beloop verstoord zijn, waardoor het rust-activiteitpatroon verandert met nachtelijke activiteit en slaperigheid overdag [3].

Het twee-processenmodel van slaapregulatie (figuur 1) illustreert het samenspel van het circadiane ritme en de homeostatische slaapdruk [4]. De slaapdruk neemt toe in de loop van de dag met het langer wakker zijn en daalt weer met het slapen. Door de hoge slaapdruk is

Figuur 1 Twee-processenmodel van slaapregulatie [4]



Proces C: circadiane ritme; proces S: homeostatische slaapdruk.

aan het begin van de nacht de hoeveelheid diepe slaap (NREM3) het grootst. Aan het eind van de nacht is er meer lichte slaap (NREM1&2) en REM-slaap.

De omlooptijd van het circadiane ritme, die onder invloed staat van klokgenen, bepaalt voor een groot gedeelte de natuurlijke voorkeur voor het slaap-waakritme ofwel het chronotype [2]. Leeftijd heeft ook invloed op het chronotype. Op jonge leeftijd is er meestal sprake van een vroeg chronotype, in de puberteit verschuift dit en ontstaat er een relatief laat chronotype, maar op oudere leeftijd wordt de voorkeur weer vroeger. Naast het chronotype treden er ook andere veranderingen op met het ouder worden: de hoeveelheid diepe slaap wordt minder, de slaapduur korter en de hoeveelheid wakker na inslapen neemt toe [5]. Echter, pas bij slaapproblemen met klachten overdag is er sprake van een slaapstoornis zoals insomnie.

Tabel 1 Prevalentie van slaapstoornissen bij neurologische aandoeningen

Aandoening	Insomnie	RLS	OSA	RBD	EDS
Migraine [6]	26%	14-25%	-	-	-
Herseninfarct/bloeding [7] (chronische fase)	36%	14%	25% (ernstig)	-	-
Ziekte van Parkinson [3,8]	44%	14%	28-48%	46%	35%
Ziekte van Alzheimer [3]	40%	4-6%	15-54%	zeldzaam	45%
Dementie met Lewy bodies [3]	26-75%	-	35-60%	76%	11-100%
Multiple sclerose [9-11]	22%	28%	16% (ernstig)	-	-
Epilepsie [12,13]	29-51%	-	34% (mild-ernstig)	-	-

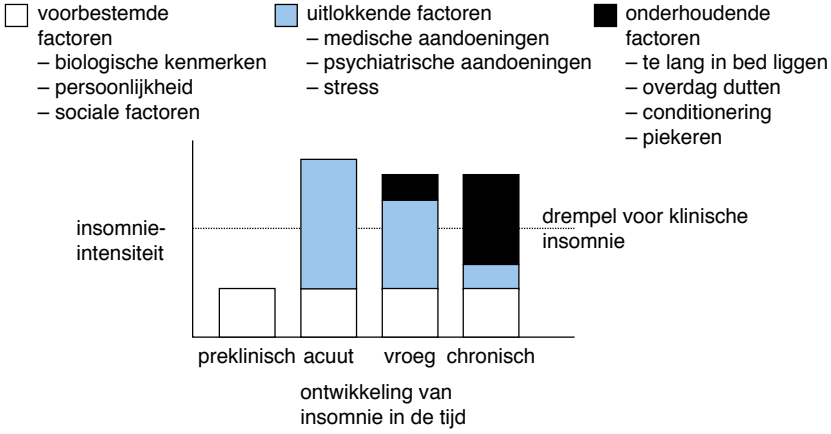
RLS: restless legs syndroom; OSA: obstructief slaapapneu; RBD: REM-slaapgedragsstoornis; EDS: slaperigheid overdag.

Insomnie

De International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3-TR) [14] definieert insomnie als een subjectieve slaapklacht, zoals in- en/of doorslaapproblemen, die minstens drie keer per week optreedt en gepaard gaat met klachten overdag. Er moet wel voldoende mogelijkheid zijn om te slapen. We spreken van acute insomnie als de klachten korter dan drie maanden aanwezig zijn; na die drie maanden noemen we het chronische insomnie. De subjectieve slaapbeleving is doorgaans slechter dan de daadwerkelijke hoeveelheid slaap.

Het ontstaan en aanhouden van insomnie wordt verklaard met het drie-factorenmodel van Spielman (figuur 2) [16]. Dit model definieert drie factoren: voorbestemde, uitlokkende en onderhoudende factoren. Voorbestemde factoren verhogen iemands gevoeligheid voor slaapproblemen. Voorbeelden van uitlokkende factoren zijn acute stress en medische aandoeningen. Door gedragsveranderingen, de onderhoudende factoren, kunnen slaapproblemen soms aanhouden ondanks het verminderen van de stressor. Aandacht hiervoor in het acute stadium kan chronische klachten voorkomen.

Figuur 2 Drie-factorenmodel [15]



De jaarlijkse incidentie van acute insomnie ligt rond 31-36%, bij de meeste patiënten (79%) treedt herstel op [17]. De prevalentie van chronische insomnie wordt geschat op 12,4% [18]. Insomnie komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, vooral tijdens de puberteit, de zwangerschap en de (peri)menopauze [19]. De prevalentie is ook hoger onder ouderen en bij patiënten met (neurologische) comorbiditeit (tabel 1).

Circadiane ritme slaap-waakstoornissen

Circadiane ritme slaap-waakstoornissen (CRSWS) zijn slaapstoornissen gerelateerd aan het circadiane ritme. CRSWS hebben effect op de timing van slaap en waak en worden gekenmerkt door een afwijkend 24-uurs slaap-waakritme. Intrinsieke CRSWS worden veroorzaakt door disfunctioneren van het circadiane systeem zelf (tabel 2). *Shift work disorder*, dat bij 27% van de ploegendienstwerkers voorkomt, en *jet lag disorder* zijn extern veroorzaakte verstoringen.

Tabel 2 Intrinsieke circadiane ritme slaap-waakstoornissen

Aandoening	Mechanisme	Kliniek	Prevalentie
Delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD)	Vertraagde slaapfase	Inslaapproblemen en/ of moeite met wakker worden	1% algemene bevolking 3-8% puberteit 10% patiënten met insomnie in slaapcentrum [14]
Advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD)	Vervroegde slaapfase	Vroeg in slaap vallen en/of vroeg wakker worden	< 1% algemene bevolking
Non-24h sleep-wake rhythm disorder	Free-running, geen synchronisatie van slaap-waakritme	Op wisselende tijden in slaap vallen, meestal iedere dag later	50% mensen met volledige blindheid Neurobiologische ontwikkelingsstoornis zoals autisme
Irregular sleep-wake rhythm disorder	Geen duidelijke slaapfase	Slaap- en waakmomenten verspreid over etmaal	Neurodegeneratieve aandoeningen

Diagnostiek

Voor de diagnose insomnie en CRSWS is het allereerst van belang om een goede slaapanamnese af te nemen, met aandacht voor de 24-uurs anamnese, voorgeschiedenis, medicatiegebruik en intoxicaties. In geval van CRSWS is er meestal sprake van een bepaald ritme, terwijl slaapproblemen bij insomnie vaak wisselend van aard zijn. Bij een vermoeden van CRSWS kan een slaapdagboek, eventueel in combinatie met actigrafie, meer duidelijkheid verschaffen. Bij insomnie kan een dagboek inzicht geven in ritme en tijd in bed, en daarmee behulpzaam zijn in de behandeling.

Een melatoninebepaling kan de diagnose CRSWS ondersteunen [20]. De bepaling van het moment waarop melatonine gaat stijgen, de zogenaamde *dim light melatonin onset* (DLMO), is de meest betrouwbare maat voor de slaapfase van de SCN. Over het algemeen ligt de DLMO bij volwassenen 2-3 uur voor het inslapen en deze kan daarom ook geschat worden. Een bepaling van de DLMO is dus zeker niet altijd nodig [20], maar kan bijvoorbeeld zinvol zijn als er twijfel is over de diagnose of als er comorbide psychiatrische problematiek speelt.

Een polysomnografie is voor de diagnose niet nodig. Maar in enkele gevallen kan deze wel geïndiceerd zijn, met name om andere oorzaken van de slaapproblemen uit te sluiten (zie het hoofdstuk 'Diagnostiek bij slaapstoornissen' van Monique Vlak).

Behandeling

In geval van slaapproblemen is een goede eerste stap om uitleg te geven over normale slaap en aandacht te besteden aan slaaphygiëne. Onder slaaphygiëne vallen gewoontes en leefomstandigheden die bijdragen aan een goede nachtrust; de belangrijkste basisadviezen staan hieronder.

Adviezen slaaphygiëne

1. Houd regelmatige bedtijden aan; de tijden van opstaan zijn daarin het belangrijkst. Slaap daarom maximaal 1-1,5 uur uit in het weekend. Sterk wisselende slaaptijden op werk- en vrije dagen wordt ook wel sociale jetlag genoemd. Dit heeft een negatief effect op de slaap en waarschijnlijk ook op de gezondheid [21].
2. Zorg overdag en zeker in de ochtend voor helder omgevingslicht. Hierdoor wordt de omlooptijd van het circadiane ritme weer 24 uur.
3. Zorg voor voldoende lichaamsbeweging, maar vermijd intensieve beweging in de avond. Er zijn aanwijzingen dat bewegen in de ochtend juist een positief effect heeft op de slaap.
4. Begin de ochtend met het ontbijt, vermijd zwaar tafelen in de avond.
5. Slaap bij voorkeur niet overdag. Indien toch gewenst is het advies een korte dut van maximaal twintig minuten voor 16.00 uur om een negatief effect op de nachtslaap te voorkomen.
6. Intoxicaties:
   - Vermijd alcohol in de uren voor het naar bed gaan. Het inslapen lijkt sneller te gaan, maar het veroorzaakt doorslaapproblemen en snurken (soms met ademstops).
   - Vermijd roken en/of nicotine in de avond. Nicotine is een activerende stof en kan daarom het slapen verstoren.
   - Vermijd cafeïne zes uur voor het slapengaan. Dit vermindert de slaperigheid door afname van de homeostatische slaapdruk, maar niet bij iedereen [22].
7. Zorg voor voldoende ontspanning overdag en bouw de dag af in het uur voordat je gaat slapen.
8. Ga pas naar bed bij slaperigheid en lig niet te lang in bed. Een volwassene heeft over het algemeen voldoende aan zeven uur slaap per nacht, alhoewel dit wisselt per persoon. Te lang in bed liggen kan het slapen verstoren en leiden tot negatieve conditionering.
9. Zorg voor een donkere slaapkamer met een aangename temperatuur (tussen de 16 en 19°C), voldoende ventilatie en zo min mogelijk geluid.

Insomnie

De eerstekeusbehandeling voor chronische insomnie is cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGT-I) [23]. Cognitieve gedragstherapie grijpt in op de onderhoudende factoren en bestaat uit voorlichting over slaap en slaaphygiëne, slaap-waakregistratie, gedragsinterventies zoals slaaprestrictie en stimuluscontrole, ontspanningsoefeningen en cognitieve therapie.

Bij slaaprestrictie wordt de tijd in bed verkort, waardoor de homeostatische slaapdruk toeneemt. Meestal wordt aan de hand van de ervaren slaapduur in het slaapdagboek de mate van slaaprestrictie bepaald; de minimale tijd is vijf uur in bed. Dit zorgt voor een efficiëntere slaap, waarna de bedtijden geleidelijk uitgebreid kunnen worden. Stimuluscontrole versterkt de associatie tussen het bed en slapen: de patiënt gaat pas naar bed bij slaperigheid en uit bed als het slapen niet lukt vanwege bijvoorbeeld rusteloosheid.

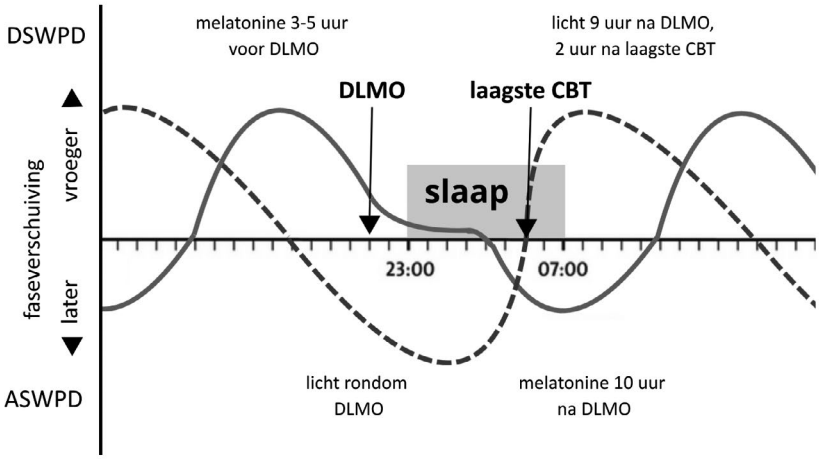
De meest recente NHG-Standaard Slaapproblemen geeft duidelijke handvatten voor de behandeling van slaapproblemen in de eerste lijn [24]. In bepaalde gevallen kan behandeling in het ziekenhuis wenselijk zijn, bijvoorbeeld bij interferentie met medische comorbiditeit.

Medicatie is bij chronische insomnie in alle gevallen off-label. Bij acute insomnie met een hoge lijdensdruk zijn benzodiazepines voor kortdurend gebruik te overwegen. Ze verbeteren de slaapkwaliteit echter niet. Andere medicatie is op dit moment onvoldoende onderzocht [23].

Circadiane ritme slaap-waakstoornissen

Over het algemeen slapen patiënten met een intrinsieke CRSWS het best als ze hun eigen slaap-waakritme kunnen volgen. Ook kan ervoor gekozen worden dit ritme stapsgewijs te verschuiven met behulp van licht en donker in combinatie met vaste bedtijden. Ter ondersteuning kan melatonine met acute afgifte ingezet worden, waarbij timing en dosering belangrijk zijn. De effecten van licht en melatonine op het circadiane ritme zijn sterk afhankelijk van het tijdstip van de dag. Beide stimuli kunnen leiden tot faseverschuivingen van het ritme. De faseresponscurve (figuur 3) toont dit aan.

Figuur 3 Faseresponscurve van melatonine en licht



Schematische weergave van de respons van het circadiane ritme na blootstelling aan licht (gestippelde lijn) of melatonine (doorlopende lijn) op verschillende tijdstippen ten opzichte van de DLMO en laagste CBT, gebaseerd op een aantal studies [25,26]. Bij DSWPD is het doel van de behandeling om de slaapfase naar een vroeger tijdstip te verschuiven, bij ASWPD naar een later tijdstip. Licht in de ochtend (9 uur na de DLMO) vervroegt de slaapfase, terwijl licht in de avond (rondom de DLMO) dit vertraagt. Melatonine heeft een tegengesteld effect: melatonine in de vroege avond (3-5 uur voor de DLMO) kan de slaapfase vervroegen, terwijl dit in de ochtend (10 uur na de DLMO) het ritme vertraagt.
DLMO: dim light melatonin onset; CBT: core body temperature; DSWPD: delayed sleep-wake phase disorder; ASWPD: advanced sleep-wake phase disorder.

Licht

Vooral blauw licht (480 nm) heeft effect op de SCN. Er is het meeste bewijs voor licht-therapie met een intensiteit van 5.000-10.000 lux gedurende 30 minuten. Bij DSWPD wordt lichttherapie in de ochtend toegepast; dit kan het slaap-waakritme vervroegen.

Met blootstelling aan licht in de avond wordt het tegenovergestelde effect bereikt. Lichttherapie in de avond kan daarom ingezet worden bij ASWPD om het slaap-waakritme te vertragen.

Melatonine

Melatonine is het hormoon van de nacht, maar kan ook terugkoppeling geven aan de SCN. Lage doseringen melatonine kunnen al voldoende zijn; 0,3 mg heeft meestal al invloed op fysiologische functies [27]. Een onjuiste timing of te hoge dosering kan een tegengesteld effect hebben en/of stapeling van melatonine veroorzaken. Een lage dosering 3-5 uur voor de DLMO kan het circadiane ritme vervroegen bij patiënten met DSWPD [20]. Theoretisch gezien zou melatonine in de vroege ochtend het slaap-waakritme bij ASWPD vertragen, maar dit wordt zelden ingezet.

Slaapproblemen in het ziekenhuis

Tijdens een ziekenhuisopname slapen patiënten over het algemeen slechter dan thuis [28]. Hier kunnen verschillende redenen voor zijn. Slaapverstoorders zoals geluid en licht tijdens de nacht, maar ook pijn en stress spelen vaak een rol. Vaak krijgen patiënten met acute slaapproblemen in het ziekenhuis benzodiazepines en melatonine voorgeschreven. Het effect van deze medicatie in het ziekenhuis is nooit goed onderzocht. Bovendien hebben deze middelen ook negatieve gevolgen zoals gewenning, een verhoogd valrisico en vermoeidheid overdag [29]. De recente richtlijn van Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) adviseert daarom gedragsinterventies en aandacht voor slaapverstoorders [30]. Een recent onderzoek toont aan dat deze aanpak effectief kan zijn [31].

Met dank aan Esther Gieteling, Jonathan van Zijl en Irene Miedema voor het kritisch meelezen.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Dikeos D, Georgantopoulos G. Medical comorbidity of sleep disorders. Curr Opin Psychiatry. 2011;24(4):346-54.

2 Meyer N, Harvey AG, Lockley SW, Dijk DJ. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. Lancet. 2022;400(10357):1061-78.

3 Shen Y, Lv Q-K, Xie W-Y, Gong S-Y, Zhuang S, Liu J-Y, et al. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. Transl Neurodegener. 2023;12(1):8.

4 Daan S, Beersma DG, Borbely AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. Am J Physiol-Regul, Integr Comp Physiol. 1984;246(2):R161-83.

5 Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. Sleep. 2004;27(7):1255-73.

6 Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. J Headache Pain. 2020;21(1):126.

7 Hasan F, Gordon C, Wu D, Huang HC, Yuliana LT, Susatia B, et al. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke. 2020;52(2):655-63.

8 Maggi G, Vitale C, Cerciello F, Santangelo G. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease: A meta-analysis on prevalence and clinical aspects of REM sleep behavior disorder, excessive daytime sleepiness and insomnia. Sleep Med Rev. 2023;68:101759.

9 Zeng X, Dorstyn DS, Edwards G, Kneebone I. The prevalence of insomnia in multiple sclerosis: A meta-analysis. Sleep Med Rev. 2023;72:101842.

10 Zali A, Motavaf M, Safari S, Ebrahimi N, Ghajarzadeh M, Khoshnood RJ, et al. The prevalence of restless legs syndrome (RLS) in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis—an update. Neurol Sci. 2023;44(1):67-82.

11 Li P, Liu J, Yang J, He J, Jiang J. The prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2024;15:1444470.

12 Macêdo PJOM, de Oliveira PS, Foldvary-Schaefer N, da Mota Gomes M. Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors. Epilepsy Res. 2017;135:158-67.

13 Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. Sleep Breath. 2017;21(2):263-70.

14 American Academy of Sleep Medicine. The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR) [Internet]; [updated 2023 Jun]. Available from: https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders/.

15 Verbeek I, van de Laar M. Behandeling van langdurige slapeloosheid: Protocollen voor de GGZ. Utrecht: Bohn Stafleu van Loghum; 2023.

16 Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A Behavioral Perspective on Insomnia Treatment. Psychiatr Clin North Am. 1987;10(4):541-53.

17 Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: Focus on prevalence and incidence of acute insomnia. J Psychiatr Res. 2012;46(10):1278-85.

18 van Straten A, Weinreich KJ, Fábián B, Reesen J, Grigori S, Luik AI, et al. The Prevalence of Insomnia Disorder in the General Population: A Meta-Analysis. J Sleep Res. 2025;34(5):e70089.

19 Baldi E, Cerolini S, Meneo D, Baglioni C, Palagini L. Insomnia Disorder: Gender Issues Over the Lifespan. J Sleep Res. 2025;34(5):e70110.

20 Boss M, Gordijn M, Kamphuis J, Miedema I, van Oosterhout F, Pijpers A, et al. Aanbevelingen voor het juiste gebruik van melatonine in de klinische praktijk. Praktisch handvat en expert opinion. versie 2.0 [Internet]; [cited 2025 Nov 14]. Available from: https://www.slaapgeneeskundevereniging.nl/wp-content/uploads/Expert_opinion_melatonine-v2.0-29102025_2.pdf.
21 Arab A, Karimi E, Garaulet M, Scheer FAJL. Social jetlag and obesity: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2024;25(3):e13664.
22 Erblang M, Drogou C, Gomez-Merino D, Metlaine A, Boland A, Deleuze JF, et al. The Impact of Genetic Variations in ADORA2A in the Association between Caffeine Consumption and Sleep. Genes. 2019;10(12):1021.
23 Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023;32(6):e14035.
24 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Slaapproblemen [Internet]; [cited 2025 Nov 14]. Available from: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/slaapproblemen.
25 Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human Phase Response Curves to Three Days of Daily Melatonin: 0.5 mg Versus 3.0 mg. J Clin Endocrinol Metabolism. 2010;95(7):3325-31.
26 Khalsa SBS, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A Phase Response Curve to Single Bright Light Pulses in Human Subjects. J Physiol. 2003;549(3):945-52.
27 Lewy AJ, Emens JS, Lefler BJ, Yuhas K, Jackman AR. Melatonin Entrains Free-running Blind People According to a Physiological Dose-response Curve. Chronobiol Int. 2005;22(6):1093-106.
28 Wesselius HM, van den Ende ES, Alsma J, Maaten JCT, Schuit SCE, Stassen PM, et al. Quality and Quantity of Sleep and Factors Associated With Sleep Disturbance in Hospitalized Patients. JAMA Intern Med. 2018;178(9):1201.
29 Stoffels JMJ, Thijs A. [Insomnia in hospital]. Ned Tijdschr voor Geneeskd. 2018;162:D1546.
30 Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. Richtlijn Zorg voor gezonde slaap en zorg bij slaapproblemen [Internet]; [cited 2025 Nov 14]. Available from: https://www.venvn.nl/media/f5vngxte/richtlijn-gezonde-slaap-definitief-28-9-2021.pdf.
31 de Gans CJ, Meewisse AJG, van den Ende ES, van Zuylen ML, Nanayakkara PWB, Hermanides J, et al. The effects of sleep improving interventions in medical hospital wards: the WEsleep study - A randomized clinical trial. Eur J Intern Med. 2025;139:106308.

Ruimte voor aantekeningen



Status epilepticus

Prof. dr. J. Hofmeijer, neuroloog
Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Inleiding

Status epilepticus is een levensbedreigende noodsituatie. De Europese incidentie is 10-40 per 100.000 mensen per jaar. Hooguit de helft van de patiënten is al bekend met epilepsie [1]. In deze syllabusbijdrage komen nieuwe definities, diagnostiek en behandeling van status epilepticus bij volwassenen aan bod.

Pathofysiologie

Verschillende pathofysiologische mechanismen spelen een rol bij status epilepticus. Ten eerste zijn er mechanismen waardoor een aanval steeds moeilijker ophoudt, zoals *receptor trafficking* (receptortransport). Hierbij worden inhiberende GABA-receptoren geïnactiveerd, terwijl de expressie van exciterende NMDA- en AMPA-receptoren toeneemt. Daardoor stopt een aanval steeds moeilijker en ontstaat er ongevoeligheid voor onder andere benzodiazepines. Receptor trafficking treedt al binnen enkele minuten na het begin van een aanval op [1].

Daarnaast zijn er processen die leiden tot postictale verschijnselen en hersenschade, zoals lactaataccumulatie en Ca^{2+}-afhankelijke celschade. Langdurige aanvallen kunnen bovendien vasoconstrictie veroorzaken, met hypoperfusie en hypoxie [2]. Deze pathofysiologische mechanismen onderstrepen het belang van snelle behandeling.

Definities

Globale definities

De International League Against Epilepsy (ILAE) definieert een status epilepticus als een toestand waarin de mechanismen die zorgen voor het stoppen van een epileptische aanval falen óf waarin mechanismen worden geactiveerd die leiden tot abnormaal langdurige aanvallen. Langdurige aanvallen richten vervolgens hersenschade aan [3]. Een *new onset* status epilepticus is een status epilepticus bij een patiënt zonder bekende epilepsie of andere duidelijke oorzaak [4].

Temporele definities

Praktisch gezien hanteert de ILAE twee tijdstippen (tabel 1): T1 is het tijdstip waarop aanvallen doorgaans niet meer spontaan stoppen en farmacoresistentie toeneemt. T2 is het moment waarop irreversibele hersenschade optreedt [3]. Bij een gegeneraliseerde status epilepticus ligt T1 op vijf minuten en T2 op dertig minuten na het begin van de aanval. Voor een focale status epilepticus zijn minder data beschikbaar en hangt de kans op irreversibele schade af van de locatie van de epileptogene zone, de aanvalsintensiteit, de leeftijd en comorbiditeit. Op basis van grove schattingen zijn T_1 en T_2 vastgesteld op tien en zestig minuten [5].

Tabel 1 Temporele definities van status epilepticus volgens de ILAE [3]

	T_1 – aanvallen stoppen niet spontaan, farmacoresistentie neemt toe	**T_2 – irreversibele neuronale schade treedt op**
Behandelconsequentie	Start behandeling	Status moet onder controle zijn
Gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus	5 minuten	30 minuten
Focale status epilepticus	10 minuten	60 minuten

Stadia

De ILAE definieert ook diverse stadia voor status epilepticus:
Stadium 1 – vroege status epilepticus (± 5-10 minuten): voortdurende of recidiverende aanvallen gedurende meer dan vijf minuten.
Stadium 2 – *established* status epilepticus (± 10-30 minuten): aanvallen die niet reageren op benzodiazepine.
Stadium 3 – refractaire status epilepticus (> 30 minuten): aanvallen die aanhouden ondanks twee adequaat gedoseerde medicamenten (bijvoorbeeld een benzodiazepine en een anti-aanvalsmedicament).
Stadium 4 – superrefractaire status epilepticus (> 24 uur): status epilepticus die aanhoudt ondanks continue infusie met sedativa of die terugkeert na 24 uur behandeling met sedativa.

Classificatie

De ILAE classificeert een status epilepticus langs vier assen: semiologie, etiologie, EEG-correlaat en leeftijd (tabel 2) [3]. Deze classificatie kan helpen bij een gestructureerde beschrijving van een patiënt met status epilepticus.

Tabel 2 Classificatie status epilepticus volgens de ILAE (ingekort) [3]

As 1 **Semiologie**	**Met prominente motorische symptomen** Gegeneralseerde convulsieve status epilepticus Focale motorische status epilepticus **Zonder prominente motorische symptomen** Gegeneraliseerde non-convulsieve status epilepticus Focale status epilepticus met verminderde gewaarwording Status epilepticus met autonome of discognitieve symptomen
As 2 **Etiologie**	**Bekend ('symptomatische status epilepticus')** Acuut (bv. herseninfarct, intoxicatie, encefalitis) *Remote* (bv. posttraumatisch, post-stroke) Progressief (bv. hersentumor, neurodegeneratieve ziekte) **Onbekend ('cryptogene status epilepticus')**
As 3 **EEG**	Locatie van de activiteit (gegeneraliseerd, lateraal, multifocaal) Patroon (bv. periodieke ontladingen, ritmische delta-activiteit) Morfologie (bv. scherpte, aantal fases, amplitude, polariteit) Tijdsgerelateerde kenmerken (bv. frequentie, evolutie, duur) Modulatie (spontaan of stimulus-geïnduceerd) Effect van medicatie
As 4 **Leeftijd**	Neonataal (0-30 dagen) Vroege kinderleeftijd (1-2 jaar) Kinderleeftijd (2-12 jaar) Vroege adolescentie en adolescentie (12-60 jaar) Oudere (> 60 jaar)

Diagnostiek

De diagnose convulsieve status epilepticus is vaak te stellen op basis van klinische verschijnselen, zonder EEG. Voor het onderscheid met psychogene niet-epileptische aanvallen kan wél EEG nodig zijn. Als de aanval voorbij is, kan bloedonderzoek helpen bij het onderscheid met een doorgemaakte psychogene niet-epileptische aanval. Verhoogd lactaat, prolactine of creatine kinase (CK) binnen een uur na de status pleit sterk voor een doorgemaakte status epilepticus (specificiteit > 90%, sensitiviteit rond 50%) [6,7]. Verhoogd CK na 24-48 uur is geassocieerd met status epilepticus, maar de voorspellende waarde voor de individuele patiënt is matig.

Een minimale of non-convulsieve status epilepticus presenteert zich veelal met minder specifieke verschijnselen, zoals bewustzijnsverandering, verwardheid of focale uitval. Voor de diagnose is meestal EEG nodig, waarbij het belangrijk is om het EEG te boordelen in combinatie met de klinische verschijnselen [6,8].

Verder aanvullend onderzoek is gericht op de onderliggende oorzaak en omvat onder andere anamnese, lichamelijk onderzoek en oriënterend bloedonderzoek. Toxicologische screening kan een onderliggende intoxicatie opsporen. Beeldvorming van de hersenen (CT of MRI) kan onder meer een structurele laesie of tekenen van herpes encefalitis aantonen. Meting van medicatiespiegels bij patiënten met bekende epilepsie is vooral te overwegen bij twijfel aan de therapietrouw, zwangerschap of het vermoeden van interacties met andere geneesmiddelen. Bij tekenen van infectie is focusonderzoek in bloed, urine en liquor geïndiceerd.

New onset refractaire status epilepticus

Bij een derde van de patiënten met een new onset refractaire status epilepticus is auto-immuun of paraneoplastische encefalitis gerapporteerd [4,6], in een Nederlands cohort zelfs bij 38% (persoonlijke communicatie). Daarom is het advies om bij new onset refractaire status epilepticus neuronale antistoffen in serum (GABAaR, GABAbR, Caspr2, LGI1, GlyR, GAD65) en liquor (GABAaR, NMDAR, AMPAR) te bepalen [9]. Bij patiënten met typische facio-brachio-dystone aanvallen kan LGI1 in serum worden gemeten. Auto-immuun encefalitis kan MRI-afwijkingen geven, waarbij het onderscheid met MRI-afwijkingen als gevolg van status epilepticus moeilijk kan zijn. Een status epilepticus geeft vaker diffusierestrictie, terwijl encefalitis met LGI1-, Caspr2- of GAD-antistoffen zich veelal presenteert als limbische encefalitis met unilaterale of bilaterale mesiotemporale T2- of FLAIR-hyperintensiteit, zonder diffusierestrictie [10]. Ongeveer een derde van de patiënten met NMDA-receptor encefalitis heeft MRI-afwijkingen, vaak 'fluffy' T2- of FLAIR- hyperintensiteit in de limbische gebieden dan wel aspecifieke wittestofafwijkingen [11]. Bij zo'n 10% wordt new onset refractaire status epilepticus veroorzaakt door een infectie, bijvoorbeeld herpes encefalitis. Ook onderzoek naar onderliggende maligniteit (PET-CT) of *inborn error of metabolism* is te overwegen [4]. Een volledig overzicht van diagnostiek en behandeling van new onset refractaire status epilepticus is te vinden op de website van het NORSE Institute [12].

EEG-criteria

Sinds 2021 worden de nieuwe American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) criteria gebruikt om EEG-patronen op de intensive care – inclusief status epilepticus – te beschrijven

[8]. Dit zijn gedetailleerde criteria met een nauwgezette beschrijving van de frequentie, morfologie en evolutie van het EEG. De criteria berusten op beschrijvingen door consensus-panels, zijn niet *evidence based,* en geen enkel ictaal EEG-patroon is 100% specifiek. Dat betekent dat de patronen ook kunnen worden gezien bij andere hersenaandoeningen, zoals metabole encefalopathie of encefalitis. Het is daarom belangrijk om het EEG altijd samen met de klinische verschijnselen te beoordelen.

Samenvattend zijn ritmische ontladingen of periodieke patronen > 2,5 Hz ictaal en patronen < 1 Hz niet-ictaal. Voor patronen met een frequentie tussen 1 en 2,5 Hz zijn additionele verschijnselen nodig, zoals spatio-temporele evolutie, een (subtiel) klinisch correlaat, of een elektro-klinische reactie op medicatie. Een elektrografische status epilepticus heeft een ictale fase van 1) ≥ 10 aaneengesloten minuten, 2) ≥ 20% van 60 minuten, of 3) ≥ 2 aanvallen zonder tussentijds herstel van bewustzijn met een totale duur van ≥ 10 minuten. Een uitgebreidere beschrijving is gepubliceerd door de ACNS [8].

MRI

Ondanks EEG-registratie kan twijfel blijven bestaan over de diagnose. Er verschijnen steeds meer studies over de waarde van MRI in zulke gevallen. Retrospectieve cohortstudies laten zien dat een kwart tot twee derde van de patiënten met status epilepticus cerebrale MRI-afwijkingen heeft [13,14]. Dit betreft meestal tekenen van corticale diffusierestrictie op DWI-, T2- of FLAIR-hyperintensiteit of (minder vaak) contrastaankleuring. De afwijkingen zijn vooral zichtbaar in de cortex en soms ook in de hippocampus of thalamus. De MRI-afwijkingen zijn geassocieerd met een langere insultduur, meer super-refractaire status epilepticus, langduriger intensivecare-opname en slechtere uitkomst [13]. MRI-afwijkingen zijn dus een duidelijke marker voor de ernst van een status epilepticus. Er kan met MRI echter geen onderscheid worden gemaakt tussen ictale en postictale veranderingen.

Misschien kan ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) positronemissietomografie (PET) ons in de toekomst helpen: recent onderzoek toonde focaal hypermetabolisme bij 92% van de patiënten met een niet-convulsieve status epilepticus [15]. Hiervoor is echter eerst meer bewijs nodig.

Behandeling

Behandeling van een status epilepticus is gericht op respiratoire en hemodynamische stabilisatie en snelle beëindiging van de status. De behandeling moet na maximaal vijf minuten (T1) worden gestart. Doel van de behandeling is aanvalsvrijheid, zowel klinisch als elektro-encefalografisch. Een gestandaardiseerd protocol leidt waarschijnlijk tot een betere uitkomst. Ongeveer de helft van de patiënten met aanhoudende bewustzijnsverandering na een convulsieve status epilepticus heeft een voortdurende non-convulsieve status epilepticus. Daarom wordt laagdrempelig EEG-onderzoek aanbevolen bij een aanhoudend postictaal verlaagd bewustzijn, agitatie of verwardheid [16].

Gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus

De behandeling gaat stapsgewijs (figuur 1). Opeenvolgende stappen worden zo snel mogelijk genomen als de status epilepticus voortduurt.

Figuur 1 Behandeling van status epilepticus

Gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus bij bekende epilepsie of met bekende oorzaak

Stap 1[a] – vroege status epilepticus (< 5-10 minuten)
Adequate dosis benzodiazepine, zo nodig herhalen

- ► Lorazepam 4 mg bolus
- ► Midazolam 10 mg bolus

Stap 2[b] – established status epilepticus (± 5-30 minuten)
Minimaal één anti-aanvalsmiddel in de genoemde hoge dosis

- ► Levetiracetam 60 mg/kg (maximaal 4500 mg)
- ► Valproïnezuur 40 mg/kg (maximaal 3000 mg)
- ► Fenytoïne 20 mg/kg (maximaal 1500 mg)
- ► Lacosamide 8 mg/kg (400-600 mg)

Stap 3[c] – refractaire status epilepticus (> 30 minuten)
Een van de volgende sedativa (of beide) gedurende 24 uur obv EEG

- ► Propofol 2 mg/kg bolus gevolgd door 2-5 mg/kg/uur
- ► Midazolam 0,2 mg/kg bolus gevolgd door 0,1-4 mg/kg/uur

Vervolg – superrefractaire status epilepticus (> 24 uur)
Er is geen klasse 1-bewijs, de beste behandeling verschilt per patiënt

- ► Opnieuw 24 uur midazolam en/of propofol
- ► Extra anti-aanvalsmiddelen met verschillend werkingsmechanisme[d]
- ► Ketamine 1-2 mg/kg bolus gevolgd door 1-10 mg/kg/uur[e]
- ► $MgSO_4$ 3-6 g bolus gevolgd door 0,75-6 g/uur. Streef naar 3,5 mmol/l[f]
- ► Immuunsuppressie[g]
- ► Barbituraten[h]
- ► Ketogeen dieet, hersenstimulatie, neurochirurgische resectie[i]

New onset refractaire status epilepticus

- ► Stap 1 t/m 3 gelijk
- ► Laagdrempelig immuunsuppressie,[g] aciclovir

Focale status epilepticus

- ► Stap 1 en 2 gelijk (voorkeur lacosamide in stap 2)
- ► Laagdrempelig meerdere (twee tot vijf) anti-aanvalsmiddelen[d]
- ► Terughoudend met sedatie en intubatie
- ► Overweeg ketamine,[e] magnesium,[f] immuunsuppressie[g]
- ► Overweeg ECT of neurochirurgische resectie in superrefractair stadium[i]

Elektrografische status epilepticus na reanimatie

- ► Inclusie TELSTAR-2

Opmerkingen bij figuur 1 – behandeling van status epilepticus

a. Bolus benzodiazepine

De eerste behandelstap is een adequate dosis midazolam (10 mg) of lorazepam (4 mg) [17]. Dit kan zo nodig worden herhaald. Nota bene, status epilepticus geeft een groter risico op respiratoire insufficiënte dan adequate behandeling met benzodiazepine [6].

b. Anti-aanvalsmedicatie

De tweede stap is een adequate bolus anti-aanvalsmedicatie. De in 2020 gepubliceerde ESETT-trial toonde gelijke effectiviteit en veiligheid van valproïnezuur, levetiracetam en fenytoïne in de in figuur 1 en tabel 3 genoemde hoge doseringen. Hiermee werd binnen een uur grofweg 50% adequate onderdrukking van de status epilepticus bereikt [18,19]. De TRENdS-trial toonde gelijke effectiviteit van lacosamide 400-600 mg en fosfenytoïne [20]. Cardiale monitoring tijdens opladen wordt bij (fos)fenytoïne standaard aanbevolen; bij lacosamide alleen bij bekende cardiale geleidingsstoornissen of co-behandeling met PR-interval-verlengende medicatie (zoals carbamazepine, lamotrigine) [21].

c. Sedatie en beademing op de intensive care

De derde stap is continue infusie met een sedativum op de intensive care. Midazolam en propofol zijn even effectief en geven minder complicaties dan barbituraten [6]. Het EEG is leidend bij de dosering. Europese en Amerikaanse richtlijnen adviseren titratie op geleide van continue EEG-registratie tot ófwel adequate onderdrukking van de status epilepticus ófwel de tolerantiegrens ófwel de maximaal aanbevolen dosering is bereikt. Er hoeft *geen* burst-suppressie EEG te worden nagestreefd [6]. Aan stap 3 is een adequate bolus met een tweede of derde anti-aanvalsmiddel toe te voegen. Inhalatiesedativa zoals isofluraan en sevofluraan worden niet aanbevolen. Hypothermie is niet effectief.

d. Extra anti-aanvalsmiddelen

Voor ieder tweede tot vierde toegevoegde anti-aanvalsmiddel is in retrospectief onderzoek bij focale status epilepticus een respons van 50% gerapporteerd [22]. Experts adviseren om middelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren (zie tabel 3) [6].

e. Ketamine

Ketamine (werkzame stof: esketamine) kan laagdrempelig worden toegevoegd aan behandeling op een bewaakte afdeling, ook zonder intubatie. Anesthesiologen en psychiaters gebruiken ketamine al geruime tijd voor pijnbehandeling en depressie. Het werkingsmechanisme (NMDA-receptor-antagonisme) is complementair aan dat van de meeste middelen. Het geeft nauwelijks bloeddrukverlaging en had in retrospectieve studies goed effect bij ongeveer de helft van de patiënten [5,6].

f. Magnesium

Magnesiumsulfaat wordt op de intensive care veel gebruikt, bijvoorbeeld bij cardiale aritmieën. Magnesium is een voltage-afhankelijke NMDA-receptor-antagonist en is veilig toe te voegen aan de behandeling van een status epilepticus. Een systematische review toonde goed effect bij 50% van de patiënten met een superrefractaire status epilepticus [5].

g. Immuunsuppressie en aciclovir

Bij (een verdenking op) auto-immuun of herpes encefalitis moet gericht worden behandeld. Bij een onbekende oorzaak is de kans op auto-immuun encefalitis minimaal een derde. Experts adviseren daarom bij new onset refractaire status epilepticus methylprednisolon (1000 mg/dag gedurende 5 dagen) of immunoglobulinebehandeling [4-6]. Overweeg ook pragmatische behandeling met aciclovir zolang een herpes encefalitis niet definitief is uitgesloten.

h. Barbituraten

Barbituraten zijn niet langer de eerste keuze bij refractaire status epilepticus, vanwege het relatief hoge risico op complicaties (hypotensie, infecties). Deze middelen zijn wél te overwegen bij superrefractaire status epilepticus.

i. Ketogeen dieet, hersenstimulatie, resectie

Er is toenemend anekdotisch bewijs dat een ketogeen dieet en neuromodulatie effectief kunnen zijn bij superrefractaire status epilepticus. Een ketogeen dieet zou onder meer de glutamaat-activiteit verlagen. De krachtigste vorm van neuromodulatie is elektroconvulsieve therapie (ECT). Uit de psychiatrische literatuur is bekend dat ECT de prikkeldrempel voor epileptische aanvallen verhoogt, mits voldoende sterk wordt gestimuleerd en een adequaat insult (> 20 s) wordt opgewekt. In ziekenhuizen met ervaren psychiaters is ECT

Tabel 3 Overzicht van anti-aanvalsmiddelen voor behandeling van status epilepticus

	Aangrijpingspunt	Halfwaardetijd	Oplaaddosis	Onderhoudsdosis
Levetiracetam	synaptisch vesikel-eiwit 2A	6 uur	60 mg/kg (max 4500 mg)	max 4500 mg/dag
Valproaat	GABA-receptor, Na^+- & Ca^{2+}- kanalen	16 uur	40 mg/kg (max 3000 mg)	max 3000 mg/dag
Lacosamide	Na^+-kanalen	12 uur	8 mg/kg (400-600 mg)	max 600 mg/dag
Fenytoïne	Na^+-kanalen	20-60 uur	20 mg/kg (max 1500 mg)	max 300 mg/dag (bloedspiegels)
Brivaracetam	via synaptisch vesikel-eiwit 2A	10 uur	4 mg/kg (max 300 mg)	max 300 mg/dag
Fenobarbital	GABA-receptor	48-144 uur	20 mg/kg	1-3 mg/kg/dag
Pregabaline*	Ca^{2+}-kanalen	6-8 uur	150-600 mg	max 600 mg/dag
Topiramaat*	GABA-receptor, AMPA-receptor, Na^+- & Ca^{2+}- kanalen	20 uur	100-800 mg	max 800 mg/dag
Clobazam*	GABA-receptor	18-50 uur	60 mg	10-60 mg/d
Perampanel*	AMPA-receptor	70 uur	8-24 mg	max 12 mg/dag

**Pregabaline, topiramaat, clobazam en perampanel worden per os gegeven, de andere middelen bij voorkeur intraveneus.*

relatief gemakkelijk toe te passen op de intensive care. Andere (waarschijnlijk minder effectieve) vormen van neuromodulatie zijn transcraniële magnetische stimulatie en nervusvagusstimulatie. Neurochirurgische resectie is te overwegen bij een superrefractaire focale status epilepticus met een duidelijke epileptogene laesie.

Afbouwen van sedativa

Er is nauwelijks bewijs voor de optimale duur van de behandeling met sedativa. De meeste experts adviseren geleidelijk af te bouwen na 24-48 uur, met hervatten van sedativa bij recidiverende status epilepticus. EEG-bewaking wordt aanbevolen tijdens en gedurende 24 uur na het afbouwen [6].

Focale status epilepticus

Bij een focale status epilepticus hangt de prognose sterk af van de onderliggende oorzaak en comorbiditeit. Er moet altijd een geïndividualiseerde behandeling plaatsvinden, met een balans tussen ictale en iatrogene schade.

De initiële behandeling is gelijk aan die van gegeneraliseerde status epilepticus: snelle toediening van benzodiazepine in combinatie met een niet-sederend anti-aanvalsmiddel (figuur 1). Continue sedatie met beademing op de intensive care wordt echter het liefst vermeden, omdat die geassocieerd is met verhoogde morbiditeit en mortaliteit. De meeste experts adviseren 'rationele polytherapie' bij een (super)refractaire focale status epilepticus: een combinatie van meerdere complementaire niet-sederende anti-aanvalsmiddelen (tabel 3). Het toevoegen van een tweede, derde, vierde en soms zelfs vijfde anti-aanvalsmiddel is waarschijnlijk effectief, met een gerapporteerde respons van 50% voor de eerste vier middelen [22]. Op basis van expert opinion is het advies om de eerste drie anti-aanvalsmiddelen in de eerste 24 uur te geven, daarna zo nodig een extra anti-aanvalsmiddel per dag erbij. Lacosamide is waarschijnlijk effectiever dan valproïnezuur als *add on* bij levetiracetam. Daarnaast kan een langwerkend benzodiazepine worden toegevoegd, bijvoorbeeld clobazam 2 dd 10 mg [5]. Bij ontslag uit het ziekenhuis kunnen in eerste instantie drie anti-aanvalsmiddelen met verschillend werkingsmechanisme worden gecontinueerd, bijvoorbeeld levetiracetam, valproïnezuur en lacosamide.

Persisteert een focale status epilepticus onder rationele polytherapie, dan kan worden gekozen voor intensivering van de behandeling ('blussen') of het effect van de behandeling afwachten ('laten uitdoven'). Valt de keuze op intensivering van de behandeling met bijvoorbeeld 24 uur midazolam, dan is vaak overplaatsing naar de intensive care nodig. Bij een focale status epilepticus met myoclonieën of bewustzijnsdaling kan incidenteel worden gekozen voor intubatie. Bij een focale status epilepticus met louter discognitieve verschijnselen of afasie is het advies om extra terughoudend te zijn met intubatie.

In sommige gevallen is te overwegen om de behandeling te staken. In observationeel onderzoek was een slechte prognose geassocieerd met het uitblijven van verbetering na 24 uur, geen voorgeschiedenis van epilepsie, ritmische delta-activiteit in het eerste EEG en epileptiforme afwijkingen > 2,5 Hz na de behandeling, naast de aanwezigheid van MRI-afwijkingen. Een uitgebreidere beschrijving van de overwegingen rondom focale status epilepticus is te vinden in een recent nascholingsartikel in *Nervus* [5].

Non-convulsieve status epilepticus bij patiënten op de intensive care

Een elektrografische status epilepticus is beschreven bij verschillende patiëntenpopulaties op de intensive care. Incidentiecijfers zijn gebaseerd op observationele onderzoeken en lopen uiteen van 5% bij herseninfarct tot 75% bij auto-immuun encefalitis [6]. De enige gerandomiseerde klinische trial toonde echter geen voordeel van continue EEG-registratie bij ongeselecteerde patiënten met een gedaald bewustzijn op de intensive care [23].

Status epilepticus bij comateuze patiënten na een hartstilstand

Bij ongeveer een derde van de comateuze patiënten met postanoxische encefalopathie worden ritmische en periodieke EEG-patronen gezien in de eerste dagen na een hartstilstand. Bij maximaal 10% classificeren de EEG-patronen zich als definitieve of mogelijke status epilepticus volgens de ACNS-criteria. De Nederlandse TELSTAR-trial toonde aan dat anti-epileptische behandeling niet zinvol is bij alle patiënten met ritmische en periodieke EEG-patronen na een reanimatie. Mogelijk was er wel voordeel bij een kleine subgroep met definitieve of mogelijke elektrografische status epilepticus [24].

Prognose

Bij ongeveer 85% van de patiënten kan een status epilepticus worden doorbroken met benzodiazepine of anti-aanvalsmedicatie. Zij hebben een goede prognose, al is die wel afhankelijk van de omstandigheden. De overige 15% heeft een refractaire status epilepticus met een slechtere prognose: 10-40% overlijdt, terwijl overlevenden een aanzienlijke kans hebben op blijvende restverschijnselen [1].

De onderliggende oorzaak is belangrijk voor de prognose. Vooral cerebrale ischemie en encefalitis zijn geassocieerd met een hoog risico op overlijden of blijvende restverschijnselen, naast hoge leeftijd, bewustzijnsdaling en comorbiditeit. De duur van de status is ook belangrijk: hoe langduriger, hoe groter de kans op een slechte uitkomst [1]. De kans op een tweede status epilepticus is zo'n 20% binnen vier jaar, met het grootste risico in de eerste zes maanden [6]. De kans op epilepsie is ongeveer 60% na een focale status epilepticus [5]. Er zijn verschillende predictiemodellen en -scores om de uitkomst van een status epilepticus in te schatten. De voorspellende waarde van deze modellen is echter matig en de klinische waarde is beperkt [1].

Kennishiaten en lopend onderzoek

Specifieke effecten van nieuwe medicatie of immuunmodulerende interventies zijn onbekend. Ketamine wordt onderzocht in meerdere trials (NCT06907173, NCT07177235). TELSTAR-2 (NCT06549426) onderzoekt de behandeling van status epilepticus na reanimatie. Longitudinale onderzoeken met adequate uitkomstmaten zijn nodig voor beter inzicht in de langetermijngevolgen van status epilepticus.

Met dank aan Bas Stunnenberg voor het lezen van een eerdere versie van de tekst en Maarten Titulaer voor de bijdrage aan passages over auto-immuun encefalitis.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Gettings JV, Chafjiri FMA, Patel AA, Shorvon S, Goodkin HP, Loddenkemper T. Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo. Lancet Neurol. 2025;24(1):65-76.

2 Farrell JS, Colangeli R, Wolff MD, Wall AK, Phillips TJ, George A, et al. Postictal hypoperfusion/hypoxia provides the foundation for a unified theory of seizure-induced brain abnormalities and behavioral dysfunction. Epilepsia. 2017;58(9):1493-501.

3 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.

4 Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). Seizure - European Journal of Epilepsy. 2019;68:72-8.

5 Stunnenberg B, van Dongen T, Kleintjes F, Glimmerveen A, Hofmeijer J, Keijzer. H. Focale status epilepticus bij volwassenen. Nervus. 2025;1:4-14. Dutch.

6 Rossetti AO, Claassen J, Gaspard N. Status epilepticus in the ICU. Intensive Care Med. 2024;50(1):1-16. Dutch.

7 Wang Y-Q, Wen Y, Wang M-M, Zhang Y-W, Fang Z-X. Prolactin levels as a criterion to differentiate between psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures: A systematic review. Epilepsy Res. 2021;169:106508.

8 Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. J Clin Neurophysiol. 2021;38(1):1-29.

9 Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Epilepsie [Internet]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/epilepsie/immunologie_bij_epilepsie/diagnostiek_bij_immunologie_bij_epilepsie.html.

10 Kelly MJ, Grant E, Murchison AG, Binks S, Ramanathan S, Michael S, et al. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of LGI1-Antibody and CASPR2-Antibody Encephalitis. JAMA Neurol. 2024;81(5):525-33.

11 Khatib L, Pique J, Ciano-Petersen NL, Criton G, Birzu C, Aubart M, et al. Abnormal Brain MRI in Anti-NMDA Receptor Encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2025;12(3):e200378.

12 NORSE Institute. Diagnostic Evaluation, Identification, and Treatment Recommendations for Seizure Control in NORSE & FIRES [Internet]. Available from: https://www.norseinstitute.org/diagnostic-evaluation.

13 Gaspard N. Magnetic Resonance Imaging in Status Epilepticus: Useful Scrying Board or Expensive Stopwatch? Epilepsy Curr. 2023;23(3):162-5.

14 Sarria-Estrada S, Santamarina E, Quintana M, Pareto D, Sueiras M, Auger C, et al. Magnetic resonance imaging findings in focal-onset status epilepticus. Eur J Neurol. 2022;29(1):3-11.

15 Gijs J, Geebels A, Vanderlinden G, Van Laere K, Radwan A, Wouters A, et al. Focal hypermetabolism in suspected non-convulsive status epilepticus. Epilepsia. 2025;66(11):4283-4297.

16 Zehtabchi S, Silbergleit R, Chamberlain JM, Shinnar S, Elm JJ, Underwood E, et al. Electroencephalographic Seizures in Emergency Department Patients After Treatment for Convulsive Status Epilepticus. J Clin Neurophysiol. 2022;39(6):441-5.

17 Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med. 2001;345(9):631-7.

18 Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. Lancet. 2020;395(10231):1217-24.
19 Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. N Engl J Med. 2019;381(22):2103-13.
20 Husain AM, Lee JW, Kolls BJ, Hirsch LJ, Halford JJ, Gupta PK, et al. Randomized trial of lacosamide versus fosphenytoin for nonconvulsive seizures. Ann Neurol. 2018;83(6):1174-85.
21 Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. Epilepsia. 2017;58(6):933-50.
22 Llauradó A, Campos D, Quintana M, Ballvé A, Fonseca E, Abraira L, et al. Reponse of second-line treatment in focal status epilepticus: A tertiary hospital experience. Epilepsy Res. 2022;185:106988.
23 Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, Rüegg S, Zubler F, Novy J, et al. Continuous vs Routine Electroencephalogram in Critically Ill Adults With Altered Consciousness and No Recent Seizure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020;77(10):1225-32.
24 Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, Tromp SC, et al. Treating Rhythmic and Periodic EEG Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2022;386(8):724-34.

Ruimte voor aantekeningen



Aanvalsdetectie

A. Uiterwijk, neuroloog
Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Heeze

Inleiding

Epilepsie is een chronische neurologische aandoening en behoort wereldwijd tot de meest voorkomende ernstige neurologische ziekten. De aandoening gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit, onder meer door status epilepticus, traumatisch letsel, verstikking en aspiratie, en psychiatrische comorbiditeit zoals angst- en stemmingsstoornissen [1]. Daarnaast is de mortaliteit verhoogd; *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) is een belangrijke doodsoorzaak, vooral bij patiënten met moeilijk instelbare epilepsie en frequente gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen [2]. Mensen met nachtelijke tonisch-clonische aanvallen die alleen slapen, hebben een fors hoger risico op SUDEP [3]. Het is wenselijk dat er tijdens of binnen enkele minuten na een tonisch-clonische aanval iemand aanwezig is om het risico op complicaties te verminderen, door toezicht te houden, hulp te bieden en zo nodig noodmedicatie toe te dienen.

Aanvalsdetectie wordt steeds vaker ingezet als hulpmiddel bij patiënten met epilepsie. Het doel is om ernstige aanvallen sneller te herkennen en tijdig te kunnen ingrijpen om complicaties te voorkomen. Het is aannemelijk dat de kans op SUDEP daarmee ook kleiner wordt. Daarnaast kan aanvalsdetectie bijdragen aan objectieve aanvalsregistratie en het herkennen van patronen, wat waardevol kan zijn voor het afstemmen van de behandeling en in de toekomst mogelijk ook voor het voorspellen van aanvallen.

Deze bijdrage biedt praktische handvatten voor het bespreken en toepassen van aanvalsdetectie binnen de klinische praktijk.

Aanvalsdetectie-apparaten

Er bestaan verschillende apparaten voor aanvalsdetectie. Deze kunnen uiteenlopende fysiologische parameters monitoren, zoals hartfrequentie, beweging, geluid, elektrodermale activiteit (zweten) of EEG. Deze signalen worden geanalyseerd door algoritmen die karakteristieke patronen van epileptische aanvallen herkennen en dan alarm geven. Sommige apparaten combineren meerdere sensoren. De meeste *seizure detection devices* (SDD's) die momenteel beschikbaar zijn, zijn gevalideerd voor tonisch-clonische aanvallen, sommige ook voor andere motorische aanvallen of absences [4,5].

Vanzelfsprekend is het belangrijk dat aanvalsdetectie-apparaten goed werken en dus voldoende sensitief zijn, maar ook dat er niet te veel fout-positieve meldingen zijn (*false alarm rate*, FAR). Harde grenzen voor een acceptabele FAR zijn er niet. Globaal wordt gesteld dat één fout-positief alarm per dag acceptabel is, maar dit is uiteraard persoonlijk. De impact van fout-positieve meldingen op patiënten, familie en begeleiders is onder andere afhankelijk van de setting (zorginstelling of thuissituatie), de aanvalsfrequentie en de belastbaarheid van het gezin [6].

Patiënten en naasten schaffen regelmatig consumenten-*wearables* aan voor monitoring, zoals *smartwatches*. Deze zijn echter niet gevalideerd voor het detecteren van epileptische aanvallen. In Nederland mogen alleen apparaten als medisch hulpmiddel worden ingezet als ze een CE-markering hebben en voldoen aan de Europese Medical Device Regulation (MDR). Die CE-markering betekent dat de fabrikant heeft aangetoond dat het product voldoet aan de eisen voor veiligheid, betrouwbaarheid, technische documentatie en een passende klinische

evaluatie. Consumenten-apparaten voor medische toepassingen die geen CE-markering hebben, zijn wel ondersteunend te gebruiken, bijvoorbeeld ter educatie of informatie, maar niet als detectiesysteem voor epileptische aanvallen. Hieronder volgt een korte beschrijving van de belangrijkste CE-gecertificeerde apparaten die in Nederland worden gebruikt.

De NightWatch+ (figuur 1), ontwikkeld door LivAssured, bestaat uit een band om de bovenarm met een algoritme op basis van accelerometrie en hartfrequentie. Het apparaat is geschikt voor volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar met nachtelijke tonisch-clonische aanvallen, met langdurige tonische aanvallen of met aanvallen met hyperkinetische kenmerken. In klinische studies werd een mediane sensitiviteit van 75-100% gevonden, met een lage FAR bij volwassenen (0,03-0,04 per uur). Bij kinderen is de FAR hoger, met name door foutieve meldingen tijdens waak in de nacht, maar door aanpassing van het algoritme was dit terug te brengen naar 0,08 per uur [7-9].

Figuur 1 NightWatch+



De Epi-Care Free (figuur 2a), ontwikkeld door Danishcare, bestaat uit een polsband met een algoritme op basis van accelerometrie. Dit apparaat is geschikt voor volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar met tonisch-clonische aanvallen en is zowel overdag als 's nachts te gebruiken. In een studie kwam een sensitiviteit van circa 90% en gemiddeld één vals alarm per vijf dagen naar voren [10]. De Epi-Care Free is enkel binnenshuis te gebruiken, met een bereik tot maximaal twintig meter. Bij de Epi-Care Mobile (figuur 2b) is het systeem verbonden met een app op een mobiele telefoon, waarmee dit apparaat ook geschikt is voor gebruik buitenshuis.

Figuur 2a Epi-Care Free



Figuur 2b Epi-Care Mobile



De Emfit (figuur 3a), ontwikkeld door het gelijknamige bedrijf, bestaat uit een mat met een bewegingssensor voor onder het matras. De Emfit is geschikt voor volwassenen en kinderen met nachtelijke (tonisch-)clonische aanvallen. Enkele kleinere onderzoeken toonden een sensitiviteit van 84-89% voor tonisch-clonische aanvallen aan [11-13]. De Emfit is op basis van persoonlijke factoren in te stellen. De sensitiviteit en de FAR zijn mede afhankelijk van deze instellingen.

Een andere bedsensor, bestaande uit een bewegingssensor die aan de zijkant van het matras bevestigd wordt, is de Epi-Care 3000 (figuur 3b), ontwikkeld door Danishcare. Ook deze sensor is geschikt voor nachtelijke tonisch-clonische aanvallen, al is hiervoor vrijwel geen wetenschappelijke onderbouwing.

Figuur 3a Emfit



Figuur 3b Epi-Care 3000



De EpiMonitor met EmbracePlus (figuur 4), de opvolger van de Embrace (2) en ontwikkeld door Empatica, bestaat uit een polsband met een multimodaal algoritme op basis van elektrodermale activiteit, accelerometrie en temperatuur. Er is geen wetenschappelijk bewijs voor dit apparaat, wel zijn er enkele artikelen over het onderliggende algoritme. Het apparaat is zowel overdag als 's nachts te gebruiken voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met tonisch-clonische aanvallen.

Een heel ander apparaat is de Epihunter (figuur 5), ontwikkeld door het gelijknamige bedrijf. Dit is een hoofdband met drie EEG-elektroden die absences detecteert. Bij een absence van ≥ 5 seconden gaat er een lampje branden om de omgeving te waarschuwen. Daarnaast worden de gegevens vastgelegd, zodat er een nauwkeuriger aanvalsdagboek kan worden bijgehouden. Een validatiestudie toonde een gemiddelde sensitiviteit van 79% met een gemiddelde FAR van 0,5 per uur [14].

Figuur 4 EpiMonitor met EmbracePlus



Figuur 5 Epihunter



Een overzicht van alle beschikbare SDD's in Nederland, inclusief een keuzehulp voor patiënten, is te vinden op de website van EpilepsieNL (epilepsie.nl) [15]. De keuzehulp is ontwikkeld door EpilepsieNL, Kempenhaeghe en SEIN, die tevens een telefonische helpdesk hebben ingericht voor alle vragen over aanvalsdetectie.

Aanbevelingen

De International League Against Epilepsy (ILAE) en de International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) hebben enkele jaren geleden een richtlijn gepubliceerd op basis van een systematische review naar SDD's [4]. In de richtlijn staat dat er een hoog niveau van bewijs is voor de nauwkeurigheid van automatische detectie van tonisch-clonische aanvallen. Het bewijs voor de detectie van andere aanvalstypen is matig en de klinische betekenis van de bijbehorende meldingen onzeker. De richtlijn adviseert aanvalsdetectie bij patiënten met tonisch-clonische aanvallen bij wie veiligheidszorgen bestaan, met name bij patiënten die alleen slapen. Een belangrijke voorwaarde is dat bij een alarm binnen enkele minuten iemand aanwezig kan zijn om hulp te bieden.

Ook de NVN-richtlijn *Epilepsie* (module Aanvalsdetectie, 2023) adviseert de inzet van aanvalsdetectie bij nachtelijke tonisch-clonische aanvallen of bij andere nachtelijke aanvallen met veel motorische verschijnselen, vooral wanneer aanvallen vaak onopgemerkt blijven of de zorglast voor naasten groot is [16].

Voor de Nederlandse praktijk worden vooral de NightWatch+ (bij nachtelijke aanvallen) en de EpiCare Free/Mobile (bij aanvallen overdag en 's nachts) geadviseerd. In de praktijk schaffen patiënten ook apparaten als de Emfit en de Embrace aan, onder andere vanwege positieve gebruikerservaringen.

De beslissing om aanvalsdetectie in te zetten dient in gezamenlijk overleg met de patiënt en de naasten te worden genomen. Niet alle aanvalstypen vereisen interventie, en patiënten die aanvallen voelen aankomen, kunnen vaak volstaan met persoonsalarmering. Wat patiënten als waardevol ervaren, verschilt sterk; aanvalsdetectie is dus niet bij iedereen noodzakelijk of zinvol.

Ervaringen van patiënten en naasten

Gebruikersonderzoek naar SDD's toont dat gebruiksgemak, comfort en betrouwbaarheid bepalend zijn voor langdurig gebruik. Gebruikers waarderen een eenvoudige bediening, lange batterijduur, waterbestendigheid en een niet-storend, comfortabel ontwerp. Een hoge sensitiviteit vinden zij doorgaans belangrijker dan het vermijden van foutieve meldingen. Vertrouwen in het systeem en praktische toepasbaarheid bepalen in sterke mate of een apparaat wordt geaccepteerd [5].

Bij ouders en andere naasten van kinderen met epilepsie ligt de nadruk op veiligheid en angstvermindering. De voortdurende angst om een aanval te missen, vooral 's nachts, leidt vaak tot waakgedrag, slaaptekort en een hoge zorgbelasting. Een detectiesysteem kan deze angst deels verlichten, maar ook extra spanning veroorzaken door valse meldingen of technische problemen [6].

Implementatie in de praktijk

Aanvalsdetectie wordt dus geadviseerd bij grote nachtelijke aanvallen waarbij er zorgen zijn over de veiligheid. Voor neurologen is het belangrijk te erkennen dat de keuze voor aanvalsdetectie sterk persoonlijk en contextafhankelijk is. Naast technische prestaties spelen angst voor aanvallen, mantelzorgbelasting en behoefte aan controle een grote rol.

Aanbevelingen van zorgverleners vergroten het vertrouwen en de therapietrouw. De beslissing om een SDD in te zetten vraagt daarom om gezamenlijke besluitvorming. Daarbij dient niet alleen de betrouwbaarheid van de apparaten te worden besproken, maar ook het doel van de apparatuur, de mogelijke impact op de kwaliteit van leven, de draaglast van naasten en de haalbaarheid in de dagelijkse praktijk. Belangrijke aandachtspunten hierbij zijn het type aanvallen, het moment van optreden van de aanvallen, de thuissituatie of woonvorm, de mogelijkheid tot snelle opvolging van meldingen en de verwachtingen van de patiënt en zijn of haar omgeving. Ook moet worden stilgestaan bij mogelijke negatieve effecten zoals slaapverstoring, stress en alarmmoeheid ten gevolge van fout-positieve meldingen.

In Nederland is vergoeding van de apparatuur niet standaard geregeld binnen het basispakket. Zorginstituut Nederland heeft onlangs vergoeding van de NightWatch+ afgewezen. Soms kan financiering plaatsvinden via bijvoorbeeld een individuele aanvraag bij de zorgverzekeraar of via Wlz- of Wmo-voorzieningen. In de praktijk moeten patiënten de apparatuur echter vaak zelf bekostigen. Verschillende fabrikanten bieden regelingen zoals proefperiodes aan.

Implementatie vraagt dus om maatwerk, afgestemd op patiëntkenmerken, zorgcontext en financiële haalbaarheid. Overweeg verwijzing naar een van de epilepsiecentra (SEIN of Kempenhaeghe) bij een wens voor aanvalsdetectie of vragen hierover. Zij kunnen bovenstaande punten samen met de patiënt inventariseren, alsmede beoordelen of er bruikbare methoden beschikbaar zijn voor de betreffende patiënt en de beste methode onderzoeken.

Innovatie en toekomst

De laatste jaren zijn er voortdurend nieuwe algoritmen en apparaten in ontwikkeling. De komende jaren zullen er naar verwachting meer SDD's beschikbaar komen, terwijl bestaande systemen worden verbeterd door verfijning van de algoritmen. De opkomst van kunstmatige intelligentie (AI) maakt het bovendien mogelijk om algoritmen te personaliseren met sensordata en aanvalspatronen die zijn afgestemd op het individuele profiel van de patiënt [17,18].

Momenteel wordt aanvalsdetectie vooral gebruikt als alarmeringssysteem bij (tonisch-clonische) aanvallen. In de toekomst zullen de apparaten echter breder worden toegepast. Er vindt al onderzoek plaats naar andere toepassingen, zoals het objectiveren van de aanvalsfrequentie en het ondersteunen of aanvullen van het vaak onbetrouwbare aanvalsdagboek. Digitale detectie kan zo bijdragen aan een nauwkeuriger evaluatie van de behandelrespons en therapietrouw. In beperkte mate gebeurt dit al. Zo is de NightWatch+ te koppelen aan de app Helpilepsy, waarmee onder andere de medicatie-inname en een aanvalsdagboek zijn bij te houden, maar het ook mogelijk is de meldingen van de NightWatch+ op te slaan en inzichtelijk te maken voor de patiënt en de behandelaar.

Daarnaast worden wereldwijd studies uitgevoerd naar het voorspellen van aanvallen op basis van multimodale data, waaronder EEG-, hartslag- en bewegingspatronen en uitademingslucht. Met deze modellen, gebaseerd op *machine learning*-technieken, komt een gepersonaliseerde risico-inschatting binnen bereik. Deze ontwikkelingen zijn veelbelovend, maar nog niet routinematig klinisch toepasbaar. Bovendien is het wetenschappelijk bewijs voor verbetering van klinisch relevante uitkomsten vooralsnog beperkt. Ook kan continue monitoring nadelen hebben, zoals onrust door het voortdurend registreren, alarmmoeheid en onnodige interventies, alsmede een vals gevoel van veiligheid. Vooralsnog kan aanvalsdetectie een klinische beoordeling niet vervangen, maar wel een waardevolle aanvulling zijn.

Met dank aan dr. R.H.C. Lazeron voor het kritisch lezen en aanvullen van deze bijdrage.

Belangenconflict: de auteur is lid van het TeleEpilepsie Consortium, waarmee samen met LivAssured de NightWatch+ is ontwikkeld. Van eventuele toekomstige winsten van de producent vloeit een klein percentage terug naar het consortium.
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. Epilepsy Behav. 2008;12(4):540-546.

2 Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. Lancet. 2011 Dec 10;378(9808):2028-2038.

3 Tomson T, Andersson T, Carlsson S, Sveinsson O. Influence of Risk Factor Combinations on Incidence Rates of SUDEP: A Population-Based Study. Neurology. 2025 Mar 11;104(5):e213372.

4 Beniczky S, Wiebe S, Jeppesen J, Tatum WO, Brazdil M, Wang Y, et al. Automated seizure detection using wearable devices: A clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology. Clin Neurophysiol. 2021;132(5):1173-1184.

5 Hadady L, Robinson T, Bruno E, Richardson MP, Beniczky S. Users' perspectives and preferences on using wearables in epilepsy: A critical review. Epilepsia. 2025;66(Suppl 3):4-13.

6 van Westrhenen A, de Lange WFM, Hagebeuk EEO, Lazeron RHC, Thijs RD, Kars MC. Parental experiences and perspectives on the value of seizure detection while caring for a child with epilepsy: A qualitative study. Epilepsy Behav. 2021;124:108323.

7 Arends J, Thijs RD, Gutter T, Ungureanu C, Cluitmans P, Van Dijk J, et al. Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting: A long-term prospective trial. Neurology. 2018;91(21):e2010-e2019.

8 Lazeron RHC, Thijs RD, Arends J, Gutter T, Ungureanu C, Cluitmans P, et al. Multimodal nocturnal seizure detection: Do we need to adapt algorithms for children? Epilepsia Open. 2022;7(3):406-413.

9 van Westrhenen A, Lazeron RHC, van Dijk J, Van Andel J, Tan F, Leijten FSS, et al. Multimodal nocturnal seizure detection in children with epilepsy: A prospective, long-term, home-based, multicenter trial. Epilepsia. 2023;64(8):2137-2152.

10 Beniczky S, Polster T, Kjaer TW, Hjalgrim H. Detection of generalized tonic–clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: A prospective, multicenter study. Epilepsia. 2013;54(4):e58-e61.

11 Van Poppel K, Fulton SP, McGregor A, Ellis M, Patters A, Wheless JW. Prospective study of the Emfit movement monitor. J Child Neurol. 2013;28(11):1434-1436.

12 Narechania AP, Garić II, Sen-Gupta I, Macken MP, Gerard EE, Schuele SU. Assessment of a quasi-piezoelectric mattress monitor as a detection system for generalized convulsions. Epilepsy Behav. 2013;28(2):172-176.

13 Anderson J, Grant V, Elgammal M, Campbell A, Hampshire J, Hansen S, et al. Safety at the William Quarrier Scottish Epilepsy Centre. Seizure. 2017;53:10-12.

14 Japaridze G, Loeckx D, Buckinx T, Armand Larsen S, Proost R, Jansen K, et al. Automated detection of absence seizures using a wearable electroencephalographic device: A phase 3 validation study and feasibility of automated behavioral testing. Epilepsia. 2023;64(S4):S40-S46.

15 EpilepsieNL. Aanvalsdetectie [Internet]; c2021 [cited 2025 Nov 14]. Available from: https://www.epilepsie.nl/aanvalsdetectie/.

16 Federatie voor Medisch Specialisten. Richtlijn Epilepsie [Internet]. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie; c2019 [cited 2025 Nov 14]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/epilepsie.

17 Beniczky S, Lhatoo S, Sperling MR. Artificial intelligence, digital technology, and mobile health in epilepsy. Epilepsia. 2025;66(Suppl 3):1-3.

18 Spahr A, Bernini A, Ducouret P, Baumgartner C, Koren JP, Imbach L, et al. Deep learning-based detection of generalized convulsive seizures using a wrist-worn accelerometer. Epilepsia. 2025;66(Suppl 3):53-63.

Ruimte voor aantekeningen



Epilepsiechirurgie

Dr. P. van Eijsden, neurochirurg
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Inleiding

Epilepsiechirurgie omvat alle ingrepen die tot doel hebben de epilepsie te genezen of het aantal epileptische aanvallen te reduceren en daarmee de kwaliteit van leven substantieel te verbeteren. In Nederland worden deze ingrepen uitgevoerd in twee gespecialiseerde samenwerkingsverbanden: UMC Utrecht/SEIN en Maastricht UMC+/Kempenhaeghe (ACE). De meerderheid van de patiënten (60%) heeft temporaalkwabepilepsie. Na een anteromesiale temporaalkwabresectie is 70-80% aanvalsvrij; na extratemporale resecties ligt dit percentage op 50-60%. Bij kinderen zijn de resultaten vaak iets beter. Een van de meest complexe groepen vormt de MRI-negatieve epilepsie, maar ongeveer 50% van deze patiënten wordt met invasieve monitoring toch nog aanvalsvrij [1]. Deze cijfers laten zien dat epilepsiechirurgie bij goede selectie een van de effectiefste behandelingen is die we hebben voor zowel volwassenen als kinderen met focale epilepsie.

In deze syllabusbijdrage komt het gehele traject aan bod: indicatiestelling (klassiek en modern, vooral bij kinderen), preoperatieve evaluatie, chirurgische technieken, peri- en postoperatieve zorg, uitkomsten en prognostische factoren – vanuit de Nederlandse praktijk, maar met verwijzing naar bestaande Europese en internationale standaarden. De tekst beperkt zich tot resectieve en disconnectieve chirurgie; neuromodulatie blijft buiten beschouwing. Het doel is om handvatten te geven voor een tijdige verwijzing en voor een goed inleidend gesprek met de patiënt (en de ouders).

Indicatiestelling

De klassieke indicatie om een patiënt te verwijzen naar een van de twee Nederlandse epilepsiechirurgiecentra is het vermoeden van een focale epilepsie en falen van twee adequaat gedoseerde en verdragen anti-epileptica [2]. Een verwijzing begint bij de ervaring van lijdensdruk bij de patiënt. Deze kan veroorzaakt worden door de epilepsie zelf of door de bijwerkingen van de anti-epileptica. Het overkoepelende doel van de diagnostische fase van het epilepsiechirurgietraject is om voor de patiënt inzichtelijk te maken wat de verhouding is tussen de kans op aanvalsvrijheid en de risico's van de operatie. Hoe jonger de patiënt, hoe groter de opbrengst van een aanvalsvrij en medicatievrij leven. Daarom wordt bij kinderen epilepsiechirurgie steeds vaker al vanaf het moment van de diagnose besproken, ook wanneer de aanvallen nog goed onder controle zijn met één of twee middelen [3,4].

Argumenten voor proactieve houding bij kinderen

De belangrijkste argumenten voor deze proactieve houding bij kinderen zijn:

- De kans op aanvalsvrijheid zonder chirurgie is laag (33%) [5].
- 'Verlate' medicatieresistentie komt regelmatig voor na een aanvankelijk goede respons [6].
- Iedere drie maanden uitstel verlaagt de kans op aanvalsvrijheid met 4% [7].
- Kortere epilepsieduur leidt tot betere aanvals- en cognitieve uitkomsten [1,8,9] en maakt het sneller mogelijk om medicatie af te bouwen [10].

Deze argumenten gelden in mindere mate ook voor jongvolwassenen. Aan de andere kant kunnen een hogere leeftijd (65+), somatische of psychiatrische comorbiditeit en maatschappelijke factoren een reden zijn om af te zien van operatie. Toch is het aan te raden om patiënten laagdrempelig te verwijzen naar SEIN of Kempenhaeghe voor een beoordeling, waarna zij intern kunnen worden doorverwezen voor een epilepsiechirurgietraject.

Preoperatieve evaluatie

De preoperatieve evaluatie volgt een gestandaardiseerd, stapsgewijs traject dat is vastgelegd in de Nederlandse richtlijn *Epilepsie* [2] en dat in lijn is met de internationale aanbevelingen [11]. Het proces bestaat uit drie fasen en eindigt met een multidisciplinair overleg waarin de volgende vraag wordt beantwoord: Is deze patiënt curatief operabel, palliatief operabel of helemaal niet operabel?

Fase 1 – Basis niet-invasieve evaluatie

Als een chirurgische ingreep wordt overwogen, moet eerst duidelijk zijn wat de kenmerken zijn van de patiënt en zijn of haar epilepsie, wat het EEG-correlaat is en of er iets passends te zien is op de beeldvorming. Deze diagnostiek gebeurt voor het overgrote deel in de epilepsiecentra of in de twee ziekenhuizen die epilepsiechirurgie aanbieden (UMC Utrecht en Maastricht UMC+).

Onderzoeken

De volgende onderzoeken vinden plaats:

- Anamnese en heteroanamnese (aanvalssemiologie, medicatiehistorie, ontwikkeling).
- Video-EEG (minimaal 24 uur, soms langer) om meerdere typische aanvallen te registreren voor zowel semiologische als electrofysiologische karakterisering.
- 3T MRI volgens epilepsieprotocol. Bij negatieve 1,5T MRI altijd herbeoordelen op 3T en door een gespecialiseerde neuroradioloog. Epileptogene laesies variëren van zeer grote niet te missen afwijkingen tot zeer subtiele verminderde differentiatie tussen de grijze en de witte stof, en alle afwijkingen moeten ook beoordeeld worden in het kader van de andere bevindingen.
- Neuropsychologisch onderzoek, waarbij gekeken wordt naar het cognitieve profiel, lateraliteit taal en geheugen, psychische comorbiditeit en draagkracht.

Fase 1 is vaak voldoende bij lesionale epilepsie als hemisferale concordantie wordt gevonden met semiologie en EEG [12]. Patiënten bij wie geen hypothese te vormen is over de epileptische bron, bij wie sprake is van multifocaliteit of die een negatief psychologisch advies krijgen (bijvoorbeeld vanwege beperkte draagkracht, ernstige persoonlijkheidsproblematiek of onrealistische verwachtingen van de chirurgie) worden afgewezen voor epilepsiechirurgie. Indien het vermoeden van een operabel focus blijft bestaan, ook bij discordantie, volgt verdere diagnostiek (fase 2).

Fase 2 – Verdiepende niet-invasieve evaluatie

Bij onderstaande diagnostische middelen staat een korte uitleg waarom ze gekozen worden en welke relevante afwijkingen te vinden zijn bij kandidaten voor epilepsiechirurgie.
Het voert te ver om uitgebreid in te gaan op de nuances van uitkomsten die gevonden kunnen worden bij deze onderzoeken.

Beeldvormend

- MRI met een hogere veldsterkte (bijvoorbeeld 7T) of post-processing.
- FDG-PET: detecteert interictaal hypometabolisme in de epileptogene zone, cruciaal bij MRI-negatieve patiënten (sensitiviteit 70-90% bij temporale epilepsie).

- Ictale en interictale SPECT (SISCOM): toont hyperperfusie tijdens aanvallen (ictaal) of hypoperfusie interictaal. Nuttig bij MRI-negatieve patiënten en bij discordante semiologie/EEG, of bij meerdere mogelijke epileptogene zones. Erg bewerkelijk vanwege de noodzaak om de tracer direct bij de start van een aanval te injecteren.

Bronlokaliserend

- MEG: lokalisatie interictale epileptiforme afwijkingen, zonder belemmering door schedel (met betere ruimtelijke resolutie dan EEG). Nuttig bij extratemporaal focus. Zeer sensitief (80-90%), maar weinig specifiek (30-50%) onderzoek.
- Polhemus: hoge resolutie EEG-bronlokalisatie met co-registratie met MRI. Indicatie bij diepe of complexe bronnen en mogelijke multifocaliteit.
- EEG-fMRI: detecteert hemodynamische veranderingen gekoppeld aan interictale EEG-afwijkingen. Technisch uitdagend en zelden gebruikt.

Deze onderzoeken zijn alleen geschikt voor patiënten met duidelijke interictale activiteit waarvan vrij zeker is dat deze voortkomt uit de epileptogene zone. Als in deze fase een bron gevonden wordt die voldoende is af te grenzen en waarbij voldoende concordantie met de andere onderzoeken bestaat, dan kan worden overgegaan tot operatie. Het gaat dan meestal om MRI-negatieve, PET-positieve temporaalkwabepilepsie.

Fase 3 – Invasieve evaluatie

Patiënten komen in aanmerking voor onderstaande diagnostiek bij een dominante hypothese over een operabele bron van de epilepsie, terwijl er tegelijk ten minste één andere krachtige hypothese is. Het meest voorkomende voorbeeld is een eenzijdige temporaalkwabepilepsie waarbij er aanwijzingen zijn voor onafhankelijke betrokkenheid van de andere zijde.

Technieken

- Stereo-EEG (SEEG) – in Nederland inmiddels de standaard (minder complicaties, betere dekking diepere structuren). Het complicatiepercentage bedraagt 3,3%, met 1,1% symptomatische bloedingen en < 1% permanente neurologische uitval [13].
- Subdurale grids/strips – vooral indien noodzaak tot uitgebreide functionele mapping. Het complicatiepercentage is 9,6%, met 3,5% infecties, 2,1% symptomatische bloedingen en een permanente neurologische uitval van 1,5-2% [13].

Deze evaluaties zijn deels vergelijkbaar, omdat er altijd een aantal dagen gewacht moet worden op typische spontane aanvallen om uitspraak te kunnen doen over de bron van de epilepsie. Daarnaast wordt gestimuleerd om aanvallen op te wekken en te kijken waar functionele gebieden zitten. Er zijn echter ook grote verschillen. Voor een gridregistratie moet een craniotomie plaatsvinden, waardoor deze altijd gepland wordt met een explantatiedatum, meestal 5-7 dagen later. Deze techniek wordt dus vooral gereserveerd voor patiënten met een zeer hoge kans op een resectabel focus, maar bij wie de resectiestrategie vooral afhangt van de omringende eloquente gebieden. De lijdensdruk van dit onderzoek is veel hoger dan die van SEEG, vanwege de uit te voeren craniotomie. Bij SEEG is de opnameduur op te rekken tot drie weken, waardoor er meer kans is om aanvallen te vangen. Bij SEEG zijn ook diepere bronnen te vangen dan bij grids.

Een belangrijk voordeel van SEEG is de mogelijkheid tot thermocoagulatie van de gevonden epileptische bron (radiofrequente thermische coagulatie, RF-TC): een minimaal-invasieve ablatie via de SEEG-elektroden, waarbij gerichte hitte (80-90°C) de gevonden epileptogene zone vernietigt. Dit is deels een diagnostische procedure. Partiële respons door vermindering van de aanvalsfrequentie of verandering van de semiologie ondersteunt dat de epileptogene zone is gevonden. Het is ook deels een therapeutische procedure, met aanvalsvrijheid van 10-50%, afhankelijk van de indicatie, en zeer lage risico's (1-2% neurologische uitval, 0,5% infectie) [14].

Klassieke chirurgische technieken

Epilepsiechirurgie omvat een breed spectrum aan ingrepen. Hieronder komen twee klassieke technieken aan bod: de curatieve resectieve en de disconnectieve technieken.

Temporale resecties

Circa 60% van alle epilepsiechirurgische ingrepen in ons land betreft de anterieure temporaalkwab. De limbische circuits, vermoedelijk vooral de hippocampus, spelen een belangrijke rol bij de transitie van een sporadische aanval of subklinische epilepsie naar klinische epilepsie. De klassieke methode die nog steeds het meest gebruikt wordt, is de anteromesiale temporale resectie (ATL), ook wel 'standaardresectie' genoemd. Hierbij verwijderen we de anterieure 3-4 cm van de temporaalpool, de amygdala en de hippocampus, inclusief de staart. De indicaties hiervoor zijn een klassieke mesiale temporale sclerose (MTS) en andere vormen van anterieure temporaalkwabepilepsie, zowel corticaal als hippocampaal. Dit is ook de operatie van eerste keuze bij discrete laesies in de temporaalkwab die dicht bij of in de hippocampus zitten. Resectie geeft 70-80% aanvalsvrijheid na één jaar [1].

Een alternatief is de selectieve amygdalohippocampectomie (SAH). Er bestaan verscheidene varianten, telkens gericht op verwijdering van de amygdala en hippocampus met minimale neocortexresectie. Deze ingreep kan transsylvisch (via fissura Sylvii) worden gedaan of via een subcorticale of transventriculaire route (via inferieure temporale gyrus). De indicatie is vooral de geïsoleerde MTS zonder neocorticale betrokkenheid. De succeskans van de selectieve optie ligt iets lager (60-70% aanvalsvrijheid na één jaar), maar mogelijk is er een lager risico op cognitieve achteruitgang en gezichtsvelddefecten dan bij ATL [15]. Dit debat is zeker nog niet beslecht, onder andere omdat de aanvalsvrijheid nog verder daalt in de opvolgende jaren en dit bij de SAH minder lijkt voor te komen. Vanwege de hoge succeskansen wordt in Utrecht nu betrekkelijk laagdrempelig gekozen voor een ATL. Ondertussen worden nieuwe minimaal-invasieve technieken ontwikkeld.

Lesionectomie

Lesionectomie is een gerichte verwijdering van een epileptogene laesie, vaak uitgebreid met omliggend potentieel epileptogeen weefsel op basis van de bevindingen van intraoperatieve electrocorticografie (ACoG). De kans op aanvalsvrijheid is over het algemeen hoog, 70-90%, afhankelijk van de pathologie. Het gaat hier meestal om laesies die zichtbaar zijn op MRI. Soms is dat niet het geval, maar is er wel een sterke verdenking op een focale structurele epilepsie op basis van PET, SISCOM of invasieve evaluatie. Indien gereserceerd wordt hierbij

uiteindelijk vaak een focale corticale dysplasie gevonden bij pathologisch onderzoek. Tijdens de operatie is er regelmatig wel degelijk een laesie te visualiseren met echo of te voelen bij resectie. De kans op succes is bij afwezigheid van een MRI-laesie een stuk lager (50%).

Disconnectieve technieken

Disconnectieve technieken worden toegepast voor het isoleren van de epileptogene cortex zonder grote resectie, vooral bij kinderen met wijdverspreide epilepsie in één hemisfeer of kwab.

- Hemisferotomie (8-12 per jaar in het UMC Utrecht): deze ingreep wordt vrijwel uitsluitend gedaan bij kinderen en de meest voorkomende indicatie is epilepsie na een perinataal media-infarct. Andere indicaties zijn hemisferale ontwikkelingsstoornissen (bijvoorbeeld hemimegalencefalie) of progressieve hemisferale aandoeningen (zoals Rasmussen encefalitis). Het betreft een grote, destructieve ingreep. Bij de meeste kinderen is er al vanaf de geboorte een ernstige disfunctie van de aangedane hemisfeer die al grotendeels gecompenseerd is, waardoor de ingreep nauwelijks tot nieuwe uitval leidt. De ernstige epilepsie leidt tot een epileptische encefalopathie met spreiding naar de gezonde hemisfeer, met ontwikkelingsstagnatie of regressie. Er is dan weinig functie te verliezen maar wel veel cognitieve vooruitgang te winnen, naast aanvals- en meestal medicatievrijheid. In uitzonderlijke gevallen wordt een hemisferotomie verricht ondanks weinig tot geen pre-existente neurologische uitval. Bij deze kinderen wordt na goed overleg met de ouders besproken of de winst van een operatie (aanvalsvrijheid, staken medicatie, vooruitgang – of zelfs hervatten – ontwikkeling) opweegt tegen een nieuwe halfzijdige uitval. Goede begeleiding door een neuropsycholoog, revalidatiearts, logopedist en ergotherapeut is essentieel. Het aanvalsvrijheidspercentage na hemisferotomie is hoog (80-90%) [17]. Een variant van deze ingreep is een gedeeltelijke disconnectie, bijvoorbeeld alleen het frontale of juist alleen het posterieure deel van de hemisfeer.
- Callosotomie: deze ingreep behelst het deels of volledig doorsnijden van het corpus callosum. Deze operatie is om onduidelijke redenen uit zwang geraakt. Het is namelijk een zeer effectieve doch palliatieve ingreep bij patiënten met *drop attacks* (atone aanvallen) bij een gegeneraliseerde of multifocale epilepsie, in het bijzonder het Lennox-Gastaut syndroom. Deze patiënten hebben meestal ook een intellectuele beperking en zijn vaak geïnstitutionaliseerd. Ze dragen een helm, maar bezeren zich desondanks regelmatig zeer ernstig door de zware plotselinge valpartijen. 70-90% van de patiënten is na operatie verlost van de drop attacks.

Ablatieve en andere innovatieve minimaal-invasieve technieken

Naast de klassieke open ingrepen biedt het UMC Utrecht ook stereotactische laserablatie (*laser interstitial thermal therapy*, LITT) aan. Deze techniek wordt wereldwijd gepromoot als een minimaal-invasief alternatief voor open chirurgie, met name bij diepliggende laesies zoals hypothalamushamartomen, periventriculaire nodulaire heterotopieën of kleine focale corticale dysplasieën. Bij deze procedure wordt onder MRI-geleide stereotaxie een dunne laserfiber in de laesie geplaatst en onder continue MRI-thermometriebewaking verhit tot 50-90°C.

De beste indicatie voor LITT is het hypothalamushamartoom. Deze laesie ligt in de wand van het derde ventrikel en is zeer moeilijk te bereiken met open chirurgie. Alternatieven zoals stereotactische bestraling laten ook te wensen over wat betreft aanvalsvrijheid en

langetermijngevolgen. Laserablatie van een hypothalamushamartoom leidt in 60-80% van de gevallen tot aanvalsvrijheid, met acceptabele complicatiepercentages (circa 10% neurologische uitval, meestal voorbijgaand; < 2% ernstige complicaties) [16]. Hoewel deze aandoening zeer zeldzaam is (slechts enkele gevallen per jaar), is er in Nederland inmiddels voldoende ervaring met LITT om deze mensen niet meer naar het buitenland te hoeven sturen.

Bij alle andere aandoeningen liggen de LITT-aanvalsvrijheidspercentages duidelijk lager dan bij open chirurgie: bij MTS 50-60% en bij focale corticale dysplasie 40-60% (aanvalsvrij, maar zelden volledig medicatievrij). Daarnaast zijn de kosten per procedure zeer hoog (apparatuur, *disposable fiber*, meerdere MRI-scans). Om deze redenen zet het UMC Utrecht LITT slechts sporadisch in – vooral bij patiënten die een open ingreep medisch of psychosociaal niet aankunnen, of bij zeer diepe laesies waarbij open chirurgie een onevenredig groot risico geeft. Voor de meeste patiënten die wél een klassieke resectie aankunnen, heeft open chirurgie in het UMC Utrecht de voorkeur vanwege de superieure langetermijnresultaten en betere kosteneffectiviteit.

Postoperatief beloop en uitkomsten

In de directe postoperatieve fase ligt de focus op monitoring van complicaties en vroege mobilisatie. Na ontslag (meestal 3-7 dagen) heeft de verpleegkundig specialist in de eerste weken regelmatig telefonisch contact met de patiënt. Zes weken na de operatie is er een consult bij de neurochirurg en als alles goed is, wordt de zorg weer overgedragen aan de verwijzend (kinder)neuroloog. Het UMC Utrecht blijft patiënten volgen en vijftien maanden na de operatie worden de uitkomsten altijd opnieuw besproken in het multidisciplinair overleg.

Vroegtijdig afbouwen van anti-epileptica is bij kinderen veilig en gunstig gebleken. Een grote multicenter Europese studie (TimeToStop-studie) toonde aan dat de timing van de medicatieafbouw bij kinderen geen relatie heeft met de uiteindelijke aanvalsuitkomst [10]. Bij volwassenen wordt het medicatiegebruik vaker voortgezet dan bij kinderen [18].

De aanvalsvrijheid over het gehele cohort van geopereerde patiënten was grofweg 70-80% na één jaar bij temporale resectie en 50-60% bij extratemporaal, afhankelijk van de pathologie: laaggradige tumoren 84%, focale corticale dysplasie type II 78%, cavernoom 81% [1]. Bij kinderen met laaggradige tumoren of cavernomen ligt de medicatievrije aanvalsvrijheid op 80%. Op lange termijn daalt bij vrijwel alle aandoeningen de aanvalsvrijheid nog wat verder. Dit is uiteraard deels het onvermijdelijke gevolg van de tijd bij een paroxysmale aandoening, maar dit kan ook het gevolg zijn van een incomplete resectie van de epileptogene zone, van niet-onderkende multifocaliteit, of van doorgaande epileptogenese, bijvoorbeeld bij een onderliggend (progressief) ziekteproces. Soms wordt een epilepsiechirurgisch traject herstart, waarbij uiteindelijk ook een aanvullende resectie plaatsvindt bij het vermoeden van een incomplete resectie. Daarbij speelt voortschrijdend inzicht ook een rol. Recent onderzoek laat bijvoorbeeld zien dat het reserceren van 50% van de piriforme cortex in de temporaalkwab de OR op aanvalsvrijheid laat stijgen met een factor 16 [19]. Iets waar we eerder geen oog voor hadden.

Neuropsychologische uitkomsten zijn cruciaal, vooral bij jonge kinderen bij wie epilepsie de ontwikkeling remt. Vertraging of zelfs achteruitgang van de cognitieve ontwikkeling is daarom ook een argument voor proactief chirurgisch ingrijpen, onafhankelijk van de ernst van de epilepsie. Langere duur van de epilepsie leidt tot een slechtere cognitieve uitkomst [8,9]. Vroege chirurgie is niet alleen vanuit aanvals- en cognitief uitkomstperspectief gunstig: de hersenplasticiteit op jonge leeftijd verbetert ook de functionele herstelkansen. Zo zal onder de leeftijd van 4-6 jaar zelfs de taalontwikkeling in de andere hemisfeer op gang kunnen komen, waardoor grote linkszijdige resecties mogelijk zijn. De neuropsychologische uitkomsten bij volwassenen worden, veel meer dan bij kinderen, bepaald door de lokalisatie van de resectie. Grofweg 15% van de patiënten in het UMC Utrecht laat significante achteruitgang zien op neuropsychologische terreinen en 15% juist vooruitgang. Het eerste is waarschijnlijk het directe gevolg van de resectie, het tweede van het stoppen van de epilepsie en/of de medicatie. Speciale aandacht gaat uit naar de ernstige psychiatrische ontregeling die vooral bij een kleine minderheid van de (rechtszijdige) temporaalkwabresecties te zien is. Dit is altijd van voorbijgaande aard.

Conclusie

Epilepsiechirurgie is een veilige en vaak curatieve behandeling die bij de juiste patiënten – ook bij kinderen met nog goed gecontroleerde structurele focale epilepsie – vroegtijdig moet worden overwogen. Het streven zou moeten zijn om elke chirurgisch behandelbare epilepsie zo vroeg mogelijk te identificeren en indien mogelijk chirurgische behandeling aan te bieden, of in ieder geval de voor- en nadelen van chirurgie af te wegen tegen de noodzaak tot vaak levenslang medicatiegebruik. Veel van deze patiënten worden te laat of zelfs helemaal niet gezien. Kijk in uw eigen praktijk nog eens goed of er mensen zijn die voor prechirurgische evaluatie gezien zouden kunnen worden. Bij twijfel altijd doen.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Sanders MW, Van der Wolf I, Jansen FE, Aronica E, Helmstaedter C, Racz A, et al; as the European Epilepsy Brain Bank Consortium (EEBB). Outcome of Epilepsy Surgery in MRI-Negative Patients Without Histopathologic Abnormalities in the Resected Tissue. Neurology. 2024 Feb 27;102(4):e208007. doi: 10.1212/WNL.0000000000208007. Epub 2024 Jan 30.

2 Federatie Medisch Specialisten [Internet]. Richtlijn Epilepsie (herziene versie 2022). Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina_-_epilepsie.html.

3 Vlaskamp DRM, Braun KPJ. Epilepsiechirurgie bij kinderen met goed gecontroleerde epilepsie. Epilepsie. 2025 (in druk). Dutch.

4 Braun KPJ, Cross JH. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. Expert Rev Neurother. 2018;18(4):261-263. doi:10.1080/14737175.2018.1455505.

5 Berg AT, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: a prospective, longitudinal study. Epilepsia. 2015;56(1):40-48. doi:10.1111/epi.12862. Epub 2014 Nov 28.

6 Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. Ann Neurol. 2006;60(1):73-79. doi:10.1002/ana.20866.

7 Sanders MWCB, Ebel M, Chari A, Fleumer M, Vasilica AM, Eriksson MH, et al. What determines the timing of epilepsy surgery in children with cortical malformations and low-grade epilepsy-associated tumors? Epilepsia Open. 2025;10(4):1345-1352. doi:10.1002/epi4.12999.

8 Eriksson MH, Prentice F, Piper RJ, Wagstyl K, Adler S, Chari A, et al. Long-term neuropsychological trajectories in children with epilepsy: does surgery halt decline? Brain. 2024;147(8):2791-2802. doi:10.1093/brain/awae147.

9 Cloppenborg T, van Schooneveld M, Hagemann A, Hopf JL, Kalbhenn T, Otte WM, et al. Development and Validation of Prediction Models for Developmental and Intellectual Outcome following Pediatric Epilepsy Surgery. Neurology. 2022;98(6):e225-e235. doi:10.1212/WNL.0000000000013225. Epub 2021 Nov 18.

10 Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CS, Polster T, van Nieuwenhuizen O, et al; TimeToStop study group. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. Lancet Neurol. 2012;11(9):784-791. doi:10.1016/S1474-4422(12)70165-6. Epub 2012 Jul 27.

11 Gaillard WD, Jette N, Arnold ST, Arzimanoglou A, Braun KPJ, Cukiert A, et al; Task Force for Pediatric Epilepsy Surgery, Commission for Pediatrics, and the Surgical Commission of the International League Against Epilepsy. Establishing criteria for pediatric epilepsy surgery center levels of care: report from the ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Task Force. Epilepsia. 2020;61(12):2629-2642. doi:10.1111/epi.16730. Epub 2020 Nov 14.

12 Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH; Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. Epilepsia. 2014;55(4):507-518. doi:10.1111/epi.12544.

13 Jehi L, Morita-Sherman M, Love TE, Bartolomei F, Bingaman W, Braun K, et al. Comparative effectiveness of stereotactic electroencephalography versus subdural grids in epilepsy surgery. Ann Neurol. 2021 Dec;90(6):927-939. doi: 10.1002/ana.26238. Epub 2021 Oct 14.

14 Bourdillon P, Ferrand-Sorbet S, Apra C, Ostrowsky-Coste K, Catenoix H, Guénot M, et al. Surgical treatment of epilepsy with stereo-electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2018;59(12):2367-2377. doi:10.1111/epi.14590. Epub 2018 Oct 21.

15 Josephson CB, Duchen L, Patten S, Liu X, Sadler RM, Jette N, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. Neurology. 2013;80(18):1669-1676. doi:10.1212/WNL.0b013e3182904f2f. Epub 2013 Apr 3.

16 Fayed I, Sacino MF, Gaillard WD, Keating RF, Oluigbo CO. MR-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Medically Refractory Lesional Epilepsy in Pediatric Patients: Experience and Outcomes. Pediatr Neurosurg. 2018;53(5):322-329. doi: 10.1159/000491823. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30110689.

17 Ramantani G, Cserpan D, Tisdall M, Otte WM, Dorfmüller G, Cross JH, et al. Determinants of Functional Outcome after Pediatric Hemispherotomy. Ann Neurol. 2024 Feb;95(2):377-387. doi: 10.1002/ana.26830. Epub 2023 Dec 12. PMID: 37962290.

18 Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, Braun KPJ; European Epilepsy Brain Bank writing group; study group; European Reference Network EpiCARE. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):748-757. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30220-9.

19 Borger V, Schneider M, Taube J, Potthoff AL, Keil VC, Hamed M, et al. Resection of piriform cortex predicts seizure freedom in temporal lobe epilepsy. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Jan;8(1):177-189. doi: 10.1002/acn3.51263. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33263942; PMCID: PMC7818082.

Ruimte voor aantekeningen



Epilepsie en comorbiditeit

Dr. R.D. Thijs, neuroloog
Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede
Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden
University College London (UCL), Queen Square Institute of Neurology, London, UK

Inleiding

Epilepsie is een van de meest voorkomende chronische neurologische aandoeningen en treft wereldwijd ruim zeventig miljoen mensen [1]. Epilepsie kent twee pieken in de incidentie: op de kinderleeftijd en bij ouderen. De laatste groep neemt nu beduidend toe onder invloed van de vergrijzing.

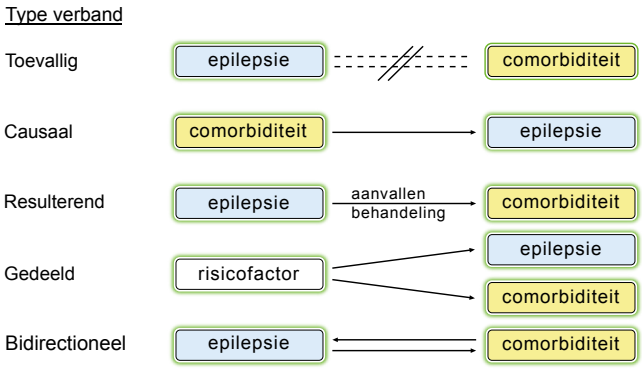
De diagnose epilepsie volstaat niet en het streven is om te komen tot een etiologische verklaring van de onderliggende hersenaandoening. Er is daarom toenemende aandacht voor comorbiditeit bij epilepsie [1]. Het wordt meer en meer duidelijk dat epilepsie onderdeel is van een breed symptoomcomplex. Het aantal bijkomende aandoeningen ligt bij patiënten met epilepsie 2-3 keer hoger dan bij de algemene bevolking [2]. Achter het symptoom van de aanvallen schuilen vele andere, vaak meer verborgen symptomen. Die verborgen symptomen zijn evenzeer relevant voor de kwaliteit van leven, de ondervonden bijwerkingen van de epilepsiebehandelingen, en beïnvloeden net als de aanvallen zelf de prognose en de mortaliteit. Soms bieden de bijkomende aandoeningen ook aanwijzingen voor de onderliggende etiologie en daarmee een gerichtere behandeling.

Epilepsie en comorbiditeit: wat zijn de feiten?

Multimorbiditeit verwijst naar het gelijktijdig voorkomen van twee of meer chronische aandoeningen bij één persoon. In 2023 had een op de drie Nederlanders twee of meer chronische aandoeningen [3]. Epilepsie is sterk geassocieerd met multimorbiditeit [2,4]. Van alle patiënten heeft circa 70% een andere aandoening, van wie circa 30% drie of meer [4]. Patiënten met epilepsie hebben gemiddeld 0,81 meer comorbide aandoeningen dan patiënten zonder epilepsie, met 1,02 meer lichamelijke en 0,26 meer psychische aandoeningen [4].

Iemand kan om verschillende redenen meerdere chronische aandoeningen hebben (figuur 1). Ze kunnen puur door toeval samen voorkomen of wijzen op een causaal verband. Ook in de volstrekt toevallige variant is het nog steeds relevant om alert te zijn op comorbiditeit, bijvoorbeeld bij de keuze van anti-aanvalsmedicatie. In deze syllabusbijdrage wordt ingegaan op de epidemiologie, een aantal veelvoorkomende comorbiditeiten en de relevantie voor de klinische praktijk.

Figuur 1 Associatie tussen epilepsie en comorbiditeit verklaard door verschillende verbanden [3]



Psychiatrisch

Grofweg een op de drie patiënten met epilepsie heeft een psychiatrische aandoening. Depressie is de meest voorkomende comorbiditeit [4]. Lang is dit verband geduid als een direct gevolg van de aandoening: de impact van de aanvallen of het gebruik van anti-aanvalsmedicatie. Dit blijkt echter niet de volledige verklaring. Het verband tussen epilepsie en depressie is bidirectioneel: het risico op depressie is óók verhoogd in de jaren voordat iemand zijn eerste aanval doormaakt [5].

De associatie tussen epilepsie en psychiatrische aandoeningen is markant, omdat het een heel breed spectrum betreft. Een recente meta-analyse vond bij maar liefst achttien van de twintig onderzochte aandoeningen bewijs voor een verhoogd risico bij epilepsie [6]. Depressie, suïcidale ideatie en een gegeneraliseerde angststoornis kwamen het meest voor, maar het risico was ook verhoogd voor onder andere eetstoornissen, autisme, middelenmisbruik, ADHD, OCD, psychotische stoornissen en PTSS. Psychiatrische symptomen kunnen zich ook manifesteren tijdens een aanval. Het bekendste voorbeeld is de postictale psychose [2]. Vaak wordt dit voorafgegaan door een cluster van veelal tonisch-clonische of focale, vaak temporale aanvallen, waarbij de patiënt na een lucide interval van 1-3 dagen een floride psychotisch beeld ontwikkelt met achterdocht en achtervolgingswaan. De sterke koppeling tussen epilepsie en psychiatrische symptomen doet een gezamenlijk substraat vermoeden en laat ook zien dat de grenzen tussen de neurologie en de psychiatrie arbitrair zijn.

Klinische implicaties

- Epilepsiemedicatie kan psychiatrische symptomen luxeren. Bij psychiatrische comorbidititeit is het belangrijk om middelen met negatieve psychotrope effecten te vermijden (tabel 1). Van de eerstekeusmiddelen voor focale of gegeneraliseerde epilepsie is levetiracetam het bekendste voorbeeld. Gebruikers van levetiracetam melden in vergelijking tot gebruikers van lamotrigine vaker klachten van agressie, ook na correctie voor angst of depressie voor de start van de medicatie. Soms heeft anti-aanvalsmedicatie juist een positief effect op de comorbiditeit (bijvoorbeeld stemmings-stabiliserend effect van valproïnezuur bij iemand met een bipolaire stoornis).
- Het is belangrijk alert te zijn op eventuele psychiatrische aandoeningen. Stemmingsstoornissen komen veel voor, maar worden niet altijd spontaan gemeld [2]. Daarom wordt aanbevolen om actief te vragen naar iemands psychisch welzijn en laagdrempelig te screenen (bijvoorbeeld met de HADS) of door te verwijzen.
- Psychiatrische comorbiditeit beïnvloedt de prognose. De kans op het ontwikkelen van medicatieresistentie is bijna twee keer verhoogd [7]. Ook is het risico op bijwerkingen verhoogd, ongeacht de keuze van de medicatie [8]. Deze gegevens pleiten voor een actievere follow-up en behandeling.
- Voor milde depressieve episodes hebben psychologische interventies de voorkeur (klasse B) en SSRI's bij een matige tot ernstige depressie (klasse B) [2]. Voor angststoornissen bij epilepsie is het wetenschappelijk bewijs zwak, maar lijken SSRI's naast psychologische interventies effectief [2].

Tabel 1 Potentieel voordelige en nadelige psychotrope effecten van anti-aanvalsmedicatie [2]

Anti-aanvalsmedicatie	Potentieel voordelige psychotrope effecten	Potentieel nadelige psychotrope effecten
Benzodiazepines en barbituraten	Anxiolytisch, sedatief, stemmingsstabilisator	Agressie, depressie, prikkelbaarheid, verminderde aandacht, cognitie en libido
Brivaracetam	Geen	Angst, depressie, prikkelbaarheid
Carbamazepine	Stemmingsstabilisator, afname agressie en manie	Verminderde aandacht, prikkelbaarheid
Cenobamaat	Geen	Verwardheid, prikkelbaarheid, afasie, geheugenstoornissen
Lacosamide	Geen	Depressie, geheugenstoornissen
Levetiracetam	Geen	Angst, depressie, prikkelbaarheid
Perampenel	Geen	Prikkelbaarheid, agressie, depressie
Topiramaat	Afname manie of eetbuien, stemmingsstabilisator	Depressie, verminderde aandacht, geheugen- en woordvindstoornissen, prikkelbaarheid
Zonisamide	Afname manie	Agressie, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid

Voor deze tabel is ook gebruikgemaakt van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Cognitieve functiestoornissen

Epilepsie heeft haar weerslag op het cognitief functioneren. Aanvallen leiden vaak tot amnesie, wat soms het enige symptoom is van de aanval (*transient epileptic amnesia*) [2]. Epilepsie is ook geassocieerd met blijvende geheugenstoornissen. Het verband is bidirectioneel: epilepsie kan predisponeren voor dementie, maar dementie ook voor epilepsie. Het ARIC-onderzoek liet zien dat de kans op het ontwikkelen van dementie drie keer verhoogd was onder deelnemers met late-onset epilepsy (debuut na het 67ste levensjaar) ten opzichte van deelnemers zonder epilepsie [10]. Het duurde gemiddeld 3,6 jaar voordat de diagnose dementie gesteld kon worden. Ook patiënten met temporaalkwabepilepsie die voor het 50ste levensjaar is ontstaan, kunnen een beeld ontwikkelen met atrofie van de mediale temporale hersenkwab, wat vergelijkbaar is met *mild cognitive impairment* (MCI) [11]. Aanvallen lijken ook een rol te spelen bij die versnelde cognitieve achteruitgang. Twee cohortstudies stelden vast dat actieve epilepsie (aanvallen in het afgelopen jaar) de kans op cognitieve achteruitgang vergroot [12,13]. Dit effect werd niet gezien bij deelnemers met epilepsie zonder insulten in het afgelopen jaar. Patiënten met actieve epilepsie hadden ook een grotere kans op overlijden en uitgebreidere neurodegeneratie (Alzheimer, amyloïd- en tau-stapeling) bij obductie [13].

Niet alleen aanvallen maar ook interictale ontladingen kunnen het cognitieve functioneren beïnvloeden [14]. Het meest overtuigende bewijs komt uit de hoek van Alzheimer, waarbij 20-50% van de patiënten epileptiforme afwijkingen vertoont, zonder een klinische diagnose van epilepsie. De aanwezigheid van deze subklinische afwijkingen associeert met een sneller cognitief verval, mogelijk door verstoring van de geheugenconsolidatie tijdens de slaap. Deze bevindingen leidden tot enthousiasme en de opzet van een eerste RCT naar het effect van levetiracetam bij patiënten met Alzheimer zonder klinische epilepsie [15]. De trial was neutraal: de levetiracetam-gebruikers hadden eenzelfde verval in cognitie als de placebogroep. Toch was er post-hoc wat interessants te zien: bij patiënten met epileptiforme afwijkingen voor de start van de trial trad een lichte verbetering van de cognitie op.

Klinische relevantie

- Wees alert op cognitieve functiestoornissen, vooral in de context van lang bestaande en moeilijk behandelbare epilepsie of bij patiënten met recent gedebuteerde epilepsie op de leeftijd > 60 jaar zonder duidelijke oorzaak bij aanvullend onderzoek, en overweeg in samenspraak met de patiënt verdere diagnostiek.
- Zet in op een goede aanvalscontrole bij patiënten met dementie, omdat dit ook de cognitieve uitkomst kan verbeteren.

Auto-immuunziekten

Epilepsie komt ongeveer vier keer vaker voor bij patiënten met auto-immuunziekten [16]. Het gaat hierbij om het hele spectrum: niet alleen auto-immuunziekten die bekendstaan om hun impact op het brein, maar ook aandoeningen zoals psoriasis blijken geassocieerd te zijn met epilepsie. Er zijn verschillende mogelijke redenen voor deze associatie [17]. Het kan uiteraard gaan om directe hersenschade (bijvoorbeeld neuroSLE of cerebrovasculaire schade bij diabetes). Het is ook mogelijk dat de systemische inflammatie (bijvoorbeeld cytokines) bijdraagt aan neuro-inflammatie en hiermee de drempel tot insulten verlaagt. Epilepsie kan ook een uiting zijn van een auto-immuun encefalitis, wat vaker voorkomt bij patiënten met een auto-immuunziekte (bijvoorbeeld anti-GAD65 encefalitis bij diabetes mellitus type I) [18].

Klinische relevantie

- Overweeg screening op anti-neuronale antistoffen als iemand met een auto-immuunziekte zich presenteert met focale epilepsie zonder duidelijke oorzaak. Screening wordt aanbevolen bij twee risicofactoren of meer (tabel 2). Begin met serologie naar anti-GAD65, anti-LGI1, anti-Caspr2, en anti-GlyR [18] en breid de diagnostiek uit bij klinische achteruitgang of meer richtinggevende klachten.

Tabel 2 Puntenscore voor het bepalen van het risico op auto-immuun encefalitis bij patiënten met focale epilepsie zonder duidelijke oorzaak [18]

ACES-score	
Auto-immuunziekte	1 punt
Gedragsverandering	1 punt
Cognitieve klachten	1 punt
Spraakproblemen	1 punt
Autonome symptomen	1 punt
T2-/FLAIR-hyperintensiteit temporaalkwab	1 punt

Screening wordt aanbevolen bij een score van 2 of meer.

Cardiovasculair

Epilepsie is sterk geassocieerd met cardiovasculaire comorbiditeit [19]. Epilepsie kan optreden na een beroerte, met name als deze bloedig is of corticaal gelegen. Het verband geldt ook andersom: patiënten met *late onset epilepsy* hebben, vergeleken met controles zonder epilepsie, na correctie voor klassieke cardiovasculaire risicofactoren een tweemaal grotere kans op het ontwikkelen van een TIA of myocardinfarct [20,21]. Dit doet vermoeden dat late onset epilepsy soms een uiting is van een eerste herseninfarct, ook als de beeldvorming dit niet aantoont. Patiënten met late onset epilepsy hebben al voor het optreden van de aanvallen een slechter cardiovasculair profiel dan patiënten zonder epilepsie [21,22]. Ook na het debuut van de epilepsie is het risico op cardiovasculaire aandoeningen en sterfte verhoogd [24]. Dit wordt primair verklaard door een hogere prevalente van cardiovasculaire risicofactoren. Medicatie speelt ook een rol. Sterke enzym-inducerende middelen (carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) kunnen het cholesterol verhogen [19]. Ongeveer een derde van het verhoogde risico op herseninfarcten bij epilepsie is toe te schrijven aan het gebruik van sterke enzym-inducerende middelen [20]. Natriumkanaal-blokkerende middelen (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, lamotrigine en lacosamide) verhogen juist het risico op geleidingsstoornissen (AV-block, verbreed QRS of abnormale QT-verlenging) [22]. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat patiënten met langdurige epilepsie een verminderde hartfunctie hebben en is bij postmortem onderzoek meer fibrose van het myocard aangetoond [19].

Insulten zelf hebben ook een sterke invloed op het hart, waarbij de meest voorkomende uiting een hartslagversnelling is. Ze kunnen ook leiden tot syncope door hartslagvertraging en/of bloedvatverwijding. Dit komt typisch voor bij aanvallen met verminderde gewaarwording en een temporaal begin. Ook in geval van een asystolie kan behandeling van de epilepsie syncope voorkomen. Als er geen behandelopties zijn voor de epilepsie en de asystolie de primaire oorzaak is, kan een pacemaker overwogen worden [24].

Klinische relevantie

- Screen laagdrempelig op cardiovasculaire risicofactoren bij late onset epilepsy zonder duidelijke oorzaak en behandel volgens primaire preventierichtlijnen. Overweeg behandeling volgens secundaire preventierichtlijnen bij sterke verdenking op een ischemische oorzaak.
- Vermijd sterke enzym-inducerende middelen met name bij ouderen of patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.
- Vermijd natriumkanaal-blokkerende middelen bij patiënten met geleidingsstoornissen. Screen de geleidingstijden voor de start met een natriumkanaalblokker bij patiënten > 60 jaar.
- Wees alert op cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met langer bestaande of refractaire epilepsie, bespreek leefstijlfactoren en behandel volgens primaire preventierichtlijnen.

Osteoporose

Patiënten met epilepsie hebben een ruim dertien keer hogere kans op fracturen [25]. Dit risico is te verklaren door de aanvallen zelf, maar ook door osteoporose. Ook zonder val kunnen aanvallen leiden tot een fractuur; persisterende rugpijn na een tonisch-clonische aanval kan berusten op een inzakkingsfractuur.

Patiënten met epilepsie lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van osteoporose. Meerdere factoren spelen hierbij een rol, zoals de epilepsie zelf, het gebruik van anti-aanvalsmedicatie en het vaker voorkomen van risicofactoren voor osteoporose (zoals roken, ondergewicht of gebruik van een corticosteroïd) [26]. De gemiddelde tijd tot het ontwikkelen van osteoporose is bij patiënten met epilepsie – onafhankelijk van de anti-aanvalsmedicatie en de klassieke risicofactoren – bijna de helft (41%) korter [26]. Los daarvan is er een onafhankelijk maar zwakker effect van anti-aanvalsmedicatie: voor enzym-inducerende middelen bedroeg dit 9% en voor niet-enzym-inducerende middelen 23%.

Hoe epilepsie de botkwaliteit kan verslechteren, is onbekend. Mogelijk hangt het samen met minder fysieke activiteit, minder zonlicht of een slechter voedingspatroon (bijvoorbeeld minder zuivel). Ongeveer de helft van de patiënten met epilepsie heeft een vitamine D-deficiëntie [27]. Enzym-inducerende anti-aanvalsmiddelen kunnen de afbraak van vitamine D versnellen. Van de overige middelen is dit effect niet bekend. Wel zijn er aanwijzingen dat valproïnezuur een negatief effect op de osteoblasten heeft. Het is onduidelijk waarom het negatieve effect op de botten van de niet-enzym-inducerende middelen sterker is dan dat van de enzym-inducerende middelen.

Klinische relevantie

- Screen op osteoporose en behandel volgens de FMS-richtlijn [28] bij:
  - patiënten > 60 jaar met vier risicofactoren of meer (tabel 3)
  - patiënten < 50 jaar met wervelfracturen of een andere fractuur na een insult zonder ander duidelijk veroorzakend trauma
  - glucocorticoïden-gebruikers
- Adviseer vitamine D-suppletie (zelfzorgmedicatie, 800 IE) aan iedereen die anti-aanvalsmedicatie gebruikt. Dit is een pragmatisch advies van de epilepsie-richtlijnencommissie vanwege het verhoogde risico op osteoporose en de hoge prevalentie van vitamine D-deficiëntie.

Tabel 3 Richtlijn voor botdichtheidsmeting bij patiënten zonder fractuur [28]

BMI < 20	1
Leeftijd > 60 jr	1
Leeftijd > 70 jr	2
Fractuur na 50ste levensjaar > 2 jr geleden	1
Ouder met heupfractuur	1
Vallen > 1x laatste jaar en/of immobiliteit	1
Roken en/of alcohol ≥ 3 E/dag	1
Gebruik van anti-aanvalsmedicatie of risicovolle aandoening die onvoldoende onder controle is [28]	1

Screening wordt aanbevolen bij een score van 4 of meer.

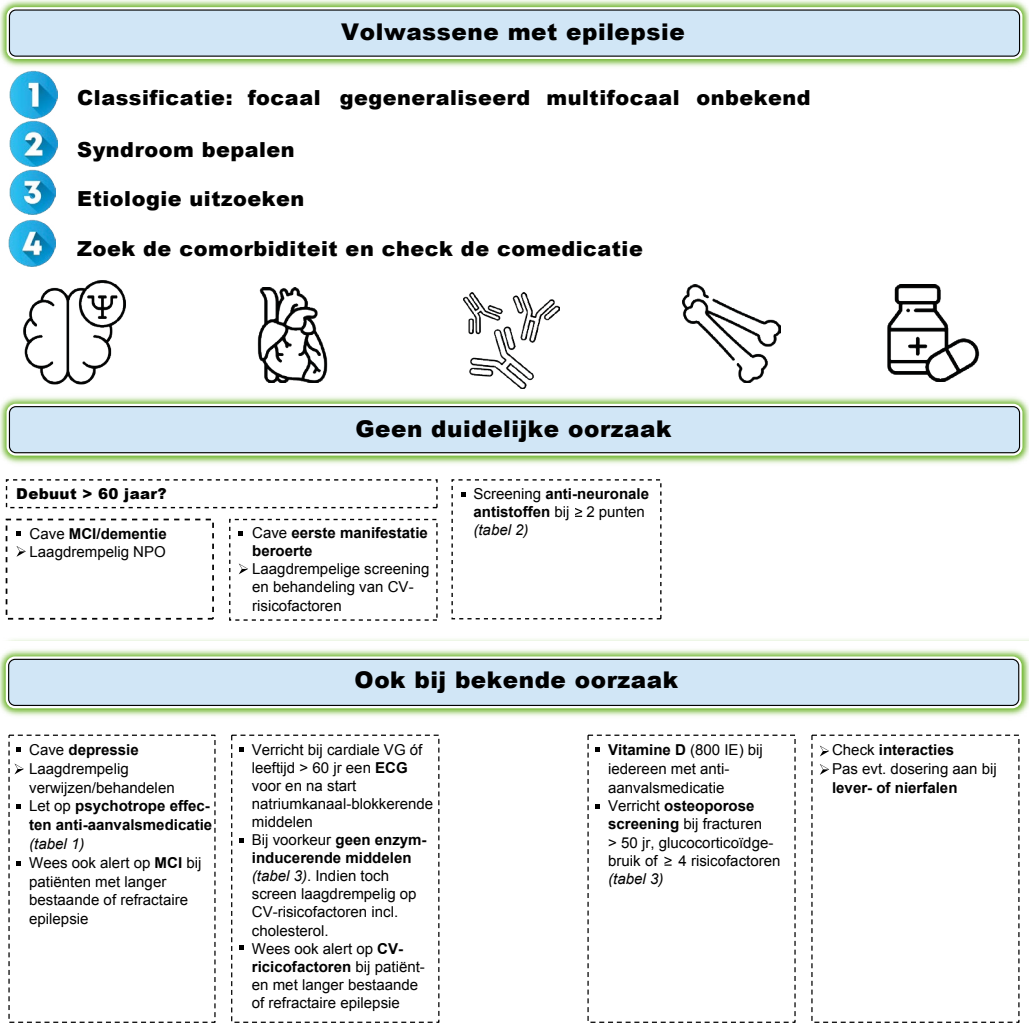
Comedicatie

Co-medicatie bij patiënten met epilepsie ligt aanzienlijk hoger dan bij de gemiddelde Nederlandse bevolking [29]. Dit uit zich ook in een hogere Drug Burden Index, een maat voor alle medicatie (los van de epilepsie) met een anticholinerg of sedatief effect. Polyfarmacie bij patiënten met epilepsie komt duidelijk vaker voor bij mensen > 60 jaar dan bij jongere patiënten.

Klinische relevantie

- Let bij de keuze van anti-aanvalsmedicatie op interacties en de eventuele gevolgen van nier- of leverfunctiestoornissen.

Figuur 2 Implicaties comorbiditeit voor diagnostiek en behandeling van epilepsie



Belangenconflict: lopende onderzoeks- en zorginnovatieprojecten gefinancierd door ZonMw, EpilepsieNL, Anna Teding van Berkhout Stichting, Michael J. Fox Foundation, New Life Wearables, EU Pathfinder, SKMS en Vriendenloterij. Financiële ondersteuning: incidenteel financiële ondersteuning met afdracht aan de organisatie voor consultancy, de organisatie van refereeravonden en workshops/symposia van Xenon, Theravance, LivAssured, Novartis, Eisai, Angelini Pharma, and UCB Pharma.

Referenties

1 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet. 2019; 393(10172):689-701.
2 Keezer MR. Epilepsy Comorbidities. Continuum. 2025;31(1):232-246.
3 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Internet]. [cited 2025 Dec 21]. Available from: vzinfo.nl.
4 Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: Population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland. Seizure. 2017 Feb;45:125-131.
5 Bølling-Ladegaard E, Dreier JW, Kessing LV, Budtz-Jørgensen E, Lolk K, Christensen J. Directionality of the Association Between Epilepsy and Depression: A Nationwide Register-Based Cohort Study. Neurology. 2023 Feb 28;100:e932-e942.
6 Kwon C, Rafati A, Ottman R, Christensen J, Kanner AM, Jetté N, et al. Psychiatric Comorbidities in Persons With Epilepsy Compared With Persons Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Neurol. 2025 Jan 1;82(1):72-84.
7 Barnard SN, Chen Z, Kanner AM, Holmes MG, Klein P, Abou-Khalil BW, et al. The Adverse Effects of Commonly Prescribed Antiseizure Medications in Adults With Newly Diagnosed Focal Epilepsy. Neurology. 2024 Oct 8;103:e209821.
8 Barnard SN, Chen Z, Holmes M, Kanner AM, Hegde M, Kuzniecky R, et al; Human Epilepsy Project (1) Investigators. Treatment Response to Antiseizure Medications in People With Newly Diagnosed Focal Epilepsy. JAMA Neurol. 2025 Oct 1;82(10):1022-1030.
9 Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, Guekht A, Hecimovic H, Kanemoto K, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. Epilepsia. 2022 Feb;63:316-334.
10 Johnson EL, Krauss GL, Kucharska-Newton A, Albert MS, Brandt J, Walker KA, et al. Dementia in late-onset epilepsy: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Neurology. 2020 Dec 15;95:e3248-e3256.
11 Kaestner E, Reyes A, Chen A, Rao J, Macari AC, Choi JY, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Atrophy and cognitive profiles in older adults with temporal lobe epilepsy are similar to mild cognitive impairment. Brain. 2021 Feb 12;144:236-250.
12 Zawar I, Kapur J, Mattos MK, Aldridge CM, Manning C, Quigg M. Association of Seizure Control With Cognition in People With Normal Cognition and Mild Cognitive Impairment. Neurology. 2024 Sep 24;103:e209820.
13 Zawar I, Luniewski A, Gundlapalli R, Manning C, Parikh P, Kapur J, et al. The association of seizure control with neuropathology in dementia. Brain. 2025 Jul 7;148:2469-2480.
14 Lisgaras CP, de la Prida LM, Bertram E, Cunningham M, Henshall D, Liu AA, et al. The role of electroencephalography in epilepsy research-From seizures to interictal activity and comorbidities. Epilepsia. 2025 May;66:1374-1393.
15 Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ, La A, Ah Pook K, Castro M, et al. Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 Nov 1;78(11):1345-1354.
16 Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. JAMA Neurol. 2014 May;71(5):569-74.
17 Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, Sander JW, Thijs RD. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications. Brain. 2021;144(2):372-390.
18 de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisova H, van Sonderen A, Thijs RD, Majoie MJM, et al. Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms Score. Ann Neurol. 2021;89(4):698-710.

19 Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, Schachter SC. Epileptic heart: A clinical syndromic approach. Epilepsia. 2021;62(8):1780-1789.
20 Li J, Shlobin NA, Thijs RD, Sylvestre MP, Josephson CB, Deacon C, et al. Antiseizure Medications and Cardiovascular Events in Older People With Epilepsy in the Canadian Longitudinal Study on Aging. JAMA Neurol. 2024 Nov 1;81(11):1178-1186.
21 Thacker EL, Choi H, Strobino K, Liu M, Misiewicz S, Beard JD, et al. Associations of Late-Onset Epilepsy With Myocardial Infarction and Nonstroke Vascular Death. Neurology. 2025;105(11):e214292.
22 Johnson EL, Krauss GL, Lee AK, Schneider ALC, Dearborn JL, Kucharska-Newton AM, et al. Association Between Midlife Risk Factors and Late-Onset Epilepsy: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Neurol. 2018;75(11):1375-1382.
23 Shlobin NA, Li J, Sander JW, Keezer MR, Thijs RD. Cardiac Conduction Delay for Sodium Channel Antagonist Antiseizure Medications: An Analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. Neurology. 2025; 104(4):e210302.
24 Thijs RD, Ryvlin P, Surges R. Autonomic manifestations of epilepsy: emerging pathways to sudden death? Nat Rev Neurol. 2021 Dec;17(12):774-788.
25 Babunovska M, Jovanovski A, Boskovski B, Foteva M, Kuzmanovski I, Trencevska GK, et al. Fractures in people with epilepsy: A nationwide population-based cohort study. Epilepsia Open. 2023 Sep;8(3):1028-1037.
26 Josephson CB, Gonzalez-Izquierdo A, Denaxas S, Sajobi TT, Klein KM, Wiebe S. Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non–Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis. JAMA Neurol. 2023;80(8):843-850.
27 Liu Liu Y, Gong C, Li J, Ning X, Zeng P, Wang L, et al. Vitamin D content and prevalence of vitamin D deficiency in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Front Nutr. 2024;11:1439279.
28 Federatie Medisch Specialisten [Internet]. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie [cited 2025 Dec 21]. Available from: richtlijnendatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/startpagina_-_osteoporose_en_fractuurpreventie.html.
29 Bunschoten JW, van der Palen J, Sander JW, Thijs RD. Medication burden in epilepsy: Exploring the impact of non-epilepsy concomitant drugs load. Seizure. 2020;81:104-110.

Ruimte voor aantekeningen