

Sinds oktober 2020 is er een toegenomen aanvalsfrequentie en kan het detectie algoritme worden geoptimaliseerd. Ook patiënt REC2Stimo6 en REC2Stimo7 bevinden zich nog in de 'data-verzamel-fase'. We verwachten in het voorjaar van 2021 te starten met de REC2Stim-fase bij de hier genoemde drie patiënten.

Stimulatie

Bij patiënten REC2Stimo3 en REC2Stimo5 werd een detectie algoritme ingesteld met een goede sensitiviteit (voor beiden 94%) en een laag aantal fout-positieven per uur (respectievelijk 3.8/uur en 0.5/uur), gebaseerd op de gerapporteerde aanvallen en de geregistreerde detecties. Bij deze patiënten werd respectievelijk in juni 2020 en in december 2020 gestart met de REC2Stim-fase. In figuur 2 is de aanvalsfrequentie van patiënt REC2Stimo3 weergegeven gedurende het verloop van de studie. In week 25 werd gestart met stimulatie (zie linker verticale stippellijn). In de eerste periode werd voornamelijk continue gestimuleerd vanwege een effect van stimulatie op detec-

tie. Vanaf week 35 (zie rechter verticale stippellijn) werd er alleen gestimuleerd als er een aanval gedetecteerd werd. De patiënt heeft zelf het idee dat stimulatie geen effect heeft op de aanvalsfrequentie. Er is echter vanaf vijf weken na het begin van stimulatie een duidelijke reductie in aanvalsfrequentie. De komende periode worden voor beide patiënten de stimulatie parameters aangepast waarmee naar verwachting de aanvalsfrequentie afneemt.

Perspectief

De resultaten van deze nieuwe vorm van behandeling zullen in de loop van 2021 duidelijk worden. Als ze positief zijn, kunnen meerdere patiënten hiervoor worden geïncludeerd.

Referenties

van Offen M, van Rijen PC, Leijten FS. (2017) Central lobe epilepsy surgery - (functional) results and how to evaluate them. *Epilepsy Res.* 130:37-46

Door: Marieke Dekker (marieke@swets.com), neurologie, Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzania; Machiel Zwarts, neurologie, Kempenhaeghe, Heeze; Loretta van Iterson, psychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; Dick Lindhout, genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Huwelijk van geschuwden: Onchocerciasis-geassocieerde epilepsie

Is de ernstige epilepsie van kinderen in de dorpen van Tanzania, die vaak diep in de binnenlanden liggen, het gevolg van een parasiet of toch een autoimmuun aandoening? In deze bijdrage een verslag van de mogelijke oorzaken en gevolgen van deze vorm van epilepsie voor de kinderen die hierdoor worden getroffen.

Tanzania, een reisverhaal?

Diep in de binnenlanden van Tanzania ligt het dorp Sali, op drie dagen rijden vanuit Moshi. Een tocht in een grote, oude terreinwagen door een landschap van rode aarde, onder regenaankondigende wolken, langs groepjes Masai en langs ontbottende baobabs. In de jeep zitten drie plaatselijke artsen, onder wie de Nederlandse neurologe Marieke Dekker die al vele jaren in het Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC) werkt, en drie gasten uit Nederland: een neuroloog, een geneticus en een neuropsycholoog. In

Mahenge, de stad van de geroemde epilepsiekliniek van Louise Jilek-Aall, stapt ook de arts die iedere week in de verspreid liggende dorpen een epilepsiespreekuur houdt in de wagen. De wegen zijn niet verhard, de modder spat hoog op en zakt dan langzaam langs de ramen omlaag. Na drie dagen van dertien uur rijden komt het dorp in zicht: Sali, een idyllisch klein dorp aan een beekje, huizen omgeven door bananenpalmen, zuurzakbomen en ananasvelden.



Figuur 1 De epilepsiekliniek in Mahenge, opgericht in 1959 door Louise Jilek-Aall, biedt nog steeds zorg aan mensen met epilepsie.

Idyllisch, ja! Maar Sali is ook een van de dorpen waar het percentage mensen met epilepsie schrikbarend veel hoger ligt dan elders: ruim 4% (in plaats van wereldwijd minder dan 1%). Kinderen die in het water ravotten worden aldoor gestoken door de *black fly* (*Simulium* spp), een vlieg die een parasiet, de worm *Onchocerca volvulus*, mee kan dragen. Deze veroorzaakt jeukende bulten onder de huid en rivierblindheid. Wat blijkt, kinderen die in de beek speelden hebben een ernstige vorm van epilepsie, met deterioratie van cognitieve en motorische functies. Is er een verband tussen de vlieg, de huidaandoening, de epilepsie en de deterioratie en, zo ja, welke? Dit complexe vraagstuk houdt de wetenschap al een halve eeuw bezig, en heeft het team wetenschappers naar deze afgelegen plaats gebracht.

Infectieziekten

Sommige infectieziekten verspreiden zich wereldwijd en kunnen veel mensen treffen. Er zijn echter ook kleinere ‘vergeten’ infectieziekten die voortbestaan in kleinere gebieden en zich ook minder snel verspreiden, bijvoorbeeld omdat ze op afgelegen plekken met weinig migratie voorkomen. Hierdoor is hun globale verspreiding beperkt, maar kunnen de getroffen gebieden ernstig lijden onder de lokaal grote ziektelast.

Deze groep van aandoeningen is door de Wereldgezondheidsorganisatie *Neglected Tropical Diseases* genoemd, waarbij het bijvoeglijk naamwoord *tropical* al aangeeft welke regio hierdoor getroffen wordt (https://www.who.int/neglected_diseases/en/). Sub-Sahara Afrika (SSA) is onevenredig sterk vertegenwoordigd als het gaat om aandoeningen als leishmaniasis, lepra en onchocerciasis. Deze ziekten hebben met elkaar gemeen dat ze zich primair in de huid manifesteren, maar ook chronische multisysteem-aandoeningen kunnen worden.

De huidziekte onchocerciasis

Epilepsie en de huidinfectie onchocerciasis hebben met elkaar gemeen dat het complexe, chronische aandoeningen zijn. Ook hebben ze met elkaar gemeen dat ze beide omgeven worden door stigma, angst om de ziekte door te geven, en onwetendheid. Wanneer beide aandoeningen bij eenzelfde persoon samenkomen, wordt het probleem nog groter. Dit geldt zeker ook in SSA, waar mensen nauwelijks voor gezondheidszorg verzekerd zijn en waar er zeer weinig neurologen zijn (Mateen et al, 2016). In het Nederland van de vorige eeuw werden patiënten met ‘valende ziekte’ en chronische huidinfecties door de samenleving slecht geaccepteerd, in SSA is dit nog steeds het

geval. Verlies van inkomen voor een familie, ziekenhuisopnames en medicatie en het stigma van een zichtbare handicap leiden vaak tot een verslechterde sociale status van patiënt en familie.

Epilepsie

Van oudsher wordt epilepsie omgeven door stigma en bijgeloof, zeker in Tanzania. Een huwelijk met iemand met epilepsie wordt steevast ontraden: Deze persoon zou alleen maar in het vuur vallen tijdens het koken en verdrinken tijdens het water halen. Zonder dat er formele kennis van genetica aan te pas komt, is er in de Afrikaanse maatschappij het diep ingesleten idee dat dit onheil zal worden doorgegeven aan het nageslacht. Stigmatisering, bijgeloof, gebrek aan medische voorzieningen, en onzekerheid over de oorzaken van epilepsie leiden tot een brede 'behandelkloof': (H)Erkenning, diagnose en behandeling ontbreken voor ongeveer 75% van alle epilepsiepatiënten in SSA (Koutroumanidis et al., 2018; Meyer et al., 2010)

Onchocerciasis-geassocieerde epilepsie

Onchocerciasis-geassocieerde Epilepsie (OAE) is een enigmatisch neurologisch syndroom dat voornamelijk voorkomt in Centraal Afrika: Zuid-Soedan, Noord-Oeganda en Mahenge in Centraal-Tanzania. De aandoening is in Tanzania begin jaren zestig van de vorige eeuw voor het eerst beschreven door een jonge arts uit Noorwegen, dr. Louise Jilek-Aall (1970). De epileptische aanvallen die worden geassocieerd met onchocerciasis komen voor bij voorheen gezonde kinderen tussen de drie en acht jaar. Het kenmerkende symptoom is in series optredende knik-aanvallen van het hoofd, die waarschijnlijk bestaan uit atone aanvallen. Deze treden in series op en vaak tijdens het (zien van) eten. Ook andere triggers zijn wel beschreven. Tijdens de aanvallen kunnen er bewustzijnsdalingen plaatsvinden, maar dat is niet altijd het geval. EEG-EMG onderzoek heeft laten zien dat er sprake is van atonie tijdens de aanvallen met een gegeneraliseerde decrement respons in het EEG (Sejvar et al., 2013; Couderé et al., 2015). Deze aanvallen worden *nodding disease* genoemd. Daarna ontstaan vaak verschillende andere aanvalsoorten zoals tonisch-clonische aanvallen, focale aanvallen, myoclonieën en atypische absences. Tevens treedt er een knik in de ontwikkeling op, met vaak psychiatrische problematiek, groeiachterstand en thoracale en faciale deformiteiten. Dit alles kan leiden tot ernstige handicaps en soms de dood. Behandeling met verschillende anti-epileptica zoals fenobarbital, natriumvalproaat en carbamazepine leidt tot een duidelijke verbetering van de epilepsie en er zijn aanwijzingen dat goede behandeling met anti-epileptica ook de cognitieve achteruitgang kan voorkomen.

De etiologie van OAE is nog steeds onbekend. Wel is ge-

bleken dat vrijwel alle patiënten met OAE ook een infectie met *Onchocerca volvulus* hebben, maar het oorzakelijk verband met de epilepsie is nog steeds onduidelijk (Sejvar et al., 2013). Na tientallen jaren is het echter nog steeds onduidelijk of en hoe de infectie epilepsie veroorzaakt. MRI laat atrofie van het brein zien in ongeveer eenderde van de gevallen naast gliotische laesies en andere specifieke bevindingen (Winkler et al., 2013). In liquor van de hersenen is de worm nooit aangetroffen en ook PCR-onderzoek van liquor toonde geen tekenen van infestatie. Verder is de rondworm endemisch in veel andere gebieden in Afrika, en ook in Zuid-Amerika en Azië, maar daar komt OAE niet voor. Wel is gebleken dat in gebieden waar de rivieren systematisch met een insecticide wordt bestreden om de *Onchocerca* uit te roeien, de OAE ook verdwijnt. Een en ander doet de verdenking op een neuro-inflammatoire aandoening versterken (Johnson et al., 2017). Voorlopig onderzoek heeft aangetoond dat er in een vrij groot percentage van de OAE patiënten antilichamen tegen leiomodin-1 zijn aangetroffen (in serum en liquor). Dit leiomodin-1 komt in de hersenen ook tot expressie in de gebieden die bij OAE zijn aangedaan en zou dus een aangrijpingspunt van het antilichaam kunnen zijn en daarmee de bron van een autoimmuun aandoening.

Referenties

- Mateen FJ, Clark SJ, Borzello M, et al. (2016) Neurology Training in Sub-Saharan Africa: A Survey of People in Training from 19 Countries. *Ann Neurol*. 79:871-881.
- Koutroumanidis M, Dekker MCJ, Adadevoh C, et al. (2018) Misunderstanding seizures. Challenges and steps to improving the diagnosis and management of people with epilepsy in sub-Saharan Africa. *Africa Health* 20-22.
- Meyer A, Dua T, Ma J, et al. (2010) Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review *Bulletin of the World Health Organization* 88:260-266.
- Couderé K, Van der Moeren N, Van Oijen M, et al. (2015) Knikkebolziekte – een overzichtartikel *Nodding Disease – a review article*. *Tijdschr Neurol Neurochir* 116(2):64-69.
- Jilek WG, Jilek-Aall LM. (1970) The problem of epilepsy in a rural Tanzanian tribe *Afr J Med Sci* 1(3):305-7.
- Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, et al. (2013) Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observational case series. *Lancet Neurol*. 12(2):166-74.
- Johnson TP, Tyagi R, Lee PR, et al. (2017) A Nodding syndrome may be an autoimmune reaction to the parasitic worm *Onchocerca volvulus*. *Nath. Sci Transl Med* 15;9(377).
- Winkler AS, Friedrich K, Velicheti S, et al. (2013) MRI findings in people with epilepsy and nodding syndrome in an area endemic for onchocerciasis: an observational study. *Afr Health Sci*. 529-40.