

# Knikkebolziekte - een overzichtsartikel

## Nodding Disease – a review article

Mw. K. Couderé<sup>1\*</sup>, mw. N. Van der Moeren<sup>1\*</sup>, mw. dr. M. Van Oijen<sup>2</sup>, prof. dr. R. Colebunders<sup>3</sup>

### Samenvatting

'Nodding syndrome' of knikkebolziekte is een neurologische aandoening die in Zuid-Soedan, Noord-Oeganda en Tanzania voorkomt. Het syndroom wordt gekenmerkt door aanvallen waarbij het hoofd repetitief naar beneden valt (knikkebolt). Verder in het verloop kunnen gegeneraliseerde insulpen, cognitieve achteruitgang en groeiachterstand optreden. De ziekte komt hoofdzakelijk voor bij kinderen en adolescenten. Ondanks uitgebreid onderzoek naar toxische, infectieuze, nutritionele, genetische en psychosociale factoren blijft de oorzaak tot op heden een mysterie. Er lijkt een verband te bestaan met *Onchocerca volvulus*, de oorzaak van rivierblindheid, maar tot nog toe kon niemand dit verband verklaren. Wij stellen dat de zwarte vlieg (*Simulium damnosum*), die onchocerciasis overbrengt, ook een andere pathogeen kunnen bevatten, mogelijk een nog ongekend neurotroop virus. Er is weinig bekend over het verloop van knikkebolziekte. De grote morbiditeit heeft een zeer grote impact op families en lokale gemeenschappen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2015;116(2):64-69)

### Summary

The Nodding Syndrome is a neurological disorder that has been reported in South Sudan, Northern Uganda and Tanzania. The syndrome is characterised by attacks of repetitive downward movements of the head (hence the name Nodding Syndrome). As the syndrome progresses, generalised seizures, cognitive impairment and stunted growth may occur. Mostly children and adolescents are affected. Despite elaborate research of possible toxic, infectious, nutritional, genetic and psychosocial factors, the aetiology remains a mystery to date. However, there seems to be an association with *Onchocerca volvulus*, the parasite causing river blindness, but the nature of this connection remains unclear. We hypothesise that the Nodding Syndrome is caused by a neurotropic virus transmitted by the blackfly (*Simulium damnosum*), the vector of onchocerciasis. Little is known on the natural course of the Nodding Syndrome, but spontaneous recovery has not been described. The high morbidity caused by the Nodding Syndrome has a devastating effect on families and local communities.

### Inleiding

'Nodding syndrome' of knikkebolziekte (KZ) werd in de eerste helft van de vorige eeuw voor het eerst beschreven in Tanzania.<sup>1</sup> Deze progressieve neurologische aandoening werd de afgelopen twee decennia bij duizenden slachtoffers vastgesteld met grote gevolgen

voor families en lokale gemeenschappen.<sup>2</sup> Toch is er weinig bekend over de aandoening. De aangedane regio's zijn afgelegen en arm met vaak een recent verleden als conflictgebied.

Sinds een aantal jaren bestaat er meer aandacht voor KZ: een dertigtal mogelijke causale factoren werd on-

<sup>1</sup>promovendus tropische geneeskunde en internationale gezondheid - Instituut voor Tropische Geneeskunde en vakgroep Epidemiologie en Sociale geneeskunde, Universiteit Antwerpen <sup>2</sup>arts, afdeling Neurologie, Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam <sup>3</sup>internist-infectioloog, departement Klinische Wetenschappen, Instituut voor Tropische Geneeskunde en vakgroep Epidemiologie en Sociale geneeskunde, Universiteit Antwerpen \*Deze auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan dit artikel.

Correspondentie graag richten aan: mw. N. Van der Moeren, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Instituut voor Tropische Geneeskunde en vakgroep Epidemiologie en Sociale geneeskunde, Wilrijkstraat 10, B-2650 Antwerpen, tel: +32 3 821 30 00, e-mailadres:

n.vdmoeren@gmail.com.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** epilepsie, knikkebolziekte, onchocerciasis, Oost-Afrika.

**Keywords:** Eastern Africa, epilepsy, nodding disease, onchocerciasis.

Ontvangen 1 april 2014, geaccepteerd 24 juli 2014.



Figuur 1a. Wereldwijde distributie van onchocerciasis.

derzocht en de Wereldgezondheidsorganisatie ('World Health Organization', WHO) organiseerde een eerste internationale wetenschappelijke bijeenkomst rond het onderwerp in 2012.<sup>3</sup> Ook in de media kwam de aandacht recent aan bod.

Met dit artikel willen we een beeld schetsen van KZ en een overzicht bieden van enkele recente ontwikkelingen in de zoektocht naar de etiologie.

## Epidemiologie

Knikkebolziekte werd tot op heden beschreven in drie afzonderlijke foci in de Oost-Afrikaanse landen: Tanzania, Zuid-Soedan en Oeganda. (zie Figuur 1b)

Reeds in 1934 werd in Tanzania (Mahenge) een aandoening, gekarakteriseerd door knikkebollen, mentale retardatie en groeistop, bij leden van de lokale Wapogoro-stam beschreven.<sup>1</sup> In 1991 werd de aandoening waargenomen in de provincie West-Equatoria in Zuid-Soedan. Meldingen uit de Noord-Oegandese provincies Kitgum, Lamwo en Prader volgden in 2000.<sup>4</sup> Verder werden syndromen beschreven die een sterke gelijkenis vertonen met KZ en vermoedelijk dezelfde ziekte zijn. Zo is er het Nakalanga-syndroom, voor het eerst gerapporteerd in Oeganda in 1950.<sup>5</sup> In 1983 werd ook in Liberia knikkebollen bij patiënten beschreven.<sup>2</sup> Naar schatting hebben 5.000-10.000 Oost-Afrikaanse kinderen KZ.<sup>6</sup> Exacte cijfers over prevalentie, incidentie en geografische distributie zijn echter onbekend.<sup>2</sup> De aangedane regio's zijn vaak afgelegen en arm, met een moeilijke rapportering tot gevolg. Het

is waarschijnlijk dat KZ ook in andere onchocerciasis-hyperendemische regio's voorkomt, maar hier nog niet werd gerapporteerd. Zo toonde een recente expeditie naar de provincie Oriental, regio bas-Uélé, in Democratische Republiek Congo (DRC) aan dat KZ ook hier endemisch voorkomt.

Het ontstaan van de eerste symptomen clustert zich rond de leeftijd van 5-15 jaar. Jongens en meisjes zijn in gelijke mate aangedaan. Er bestaat tevens familiale clustering: tot 91% van de patiënten heeft minstens één familielid met epilepsie.<sup>7</sup>

## Klinische verschijnselen

Het beginstadium van KZ wordt over het algemeen gekenmerkt door karakteristieke aanvallen waarbij het hoofd repetitief en kortstondig neerwaarts zakt. Dit gaat gepaard met electrodecrementie op het EEG en het wegvallen van de tonus van de paraspinale spieren op het EMG en wordt beschouwd als een atone epileptische aanval. Interictaal wordt er een vertraagd achtergrondpatroon gezien met epileptiforme afwijkingen (polypieken). Dit is een patroon dat compatibel is met atypische absences.<sup>7-9</sup>

Het zien of nuttigen van lokaal voedsel en koud weer worden herhaaldelijk als uitlokkende factoren aangeduid.<sup>10,11</sup> Het bewustzijnsniveau tijdens een knikkebol-episode varieert: patiënten reageren op aanspreken en voeren opdrachten uit of verliezen het bewustzijn.<sup>1</sup> De voorgeschiedenis van patiënten bevat doorgaans geen bijzonderheden en er vindt een normale ontwik-



**Figuur 1b.** Distributie van kikiebolziekte.

keling plaats tot aan de eerste tekenen van KZ.

In een volgend stadium ziet men vaak een progressieve toename van de frequentie en de ernst van de epileptische insulten. Er kunnen tonisch-clonische en myoclonie aanvallen ontstaan met of zonder kikiebolepisodes.<sup>9</sup> Bij sommige kinderen zouden een progressieve cognitieve achteruitgang en gedragsproblemen optreden.<sup>6</sup> Het is tot nog toe echter niet duidelijk of de progressie intrinsiek is aan het syndroom zelf of het gevolg is van herhaaldelijke epileptische aanvallen. Karakteristiek zijn er sequelen van brandwonden, opgelopen tijdens epileptische aanvallen.<sup>4</sup> Bij het neurologisch klinisch onderzoek worden over het algemeen geen afwijkingen gevonden behoudens cognitieve achteruitgang. Uitgebreide prospectieve studies ontbreken en er is weinig bekend over het verloop van KZ.<sup>8</sup>

Liquoronderzoek toont veelal een normale chemie. Bij MRI-onderzoek worden globale atrofie, hippocampale laesies en gliale aantasting gezien, die progressief lijken in het verloop van de aandoening.<sup>12</sup> Er bestaat geen duidelijkheid of deze aantasting de oorzaak of een gevolg is van de epileptische insulten.

Een case-definitie voor KZ werd afgesproken op de door de WHO georganiseerde internationale wetenschappelijke bijeenkomst in augustus 2012.<sup>3</sup>

### Etiologie

Ondanks uitgebreid onderzoek naar infectieuze, toxische, nutritionele, psychologische en genetische potentiële risicofactoren (zie *Tabel 1, pagina 67*), kon

er tot nog toe geen duidelijke causale factor worden gevonden. Wel observeerde men systematisch een significante associatie met onchocerciasis. (zie *Tabel 1, pagina 67*).

Bij case-control onderzoek in Zuid-Soedan vond men een positieve polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR) huidtest voor *Onchocerca volvulus* (OV) bij 92% van de patiënten met KZ, tegenover 43% bij de controles.<sup>13</sup> Onderzoek van Winkler et al. in Tanzania wees op een significante positieve associatie tussen letsels op MRI-onderzoek en positieve huid-PCR voor de parasiet.<sup>7</sup>

Recent onderzoek van Johnson et al. wijst op een auto-immuungemedieerde reactie als mogelijk mechanisme aan de basis van KZ. In deze case-control studie kwamen leimodine-1-antilichamen significant vaker voor bij personen met KZ in vergelijking met de controles. De beschreven antilichamen zijn neurotoxisch in vitro en vertonen een kruisreactie met specifieke OV-antigenen. De leimodine-1-antilichamen werden ook in het cerebrospinaal vocht van een aantal KZ-patiënten teruggevonden.<sup>14</sup> Of deze antistoffen de oorzaak zijn van de ziekte of eerder het gevolg dient nog verder onderzocht te worden.

Ook de geografische overlap van KZ en onchocerciasis vormt een belangrijk argument. KZ komt enkel voor in gebieden hyperendemisch voor OV, in dorpen in de nabijheid van snelstromende rivieren. Deze rivieren vormen de broedplaats van de onchocerciasis-vector, de *Simulium damnosum* of zwarte vlieg.<sup>2</sup>

**Tabel 1: Overzicht onderzochte etiologische factoren** <sup>4,18</sup>

INFECTIEUS	NUTRITIONEEL	TOXISCH	ANDEREN
<p><b>HELMINTHEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Onchocerca volvulus</i></li> <li>• <i>Mansonella streptocerca</i></li> <li>• <i>Mansonella Perstans</i></li> <li>• <i>Loa Loa</i></li> <li>• <i>Wucheria Bancrofti</i></li> </ul> <p><b>ANDERE INFECTIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afrikaanse trypanosomiasis</li> <li>• Afrikaanse varkenspest</li> <li>• hepatitis E</li> <li>• cysticercosis</li> <li>• malaria</li> <li>• meningitis</li> <li>• mazelen</li> <li>• prionziekte</li> <li>• 19 virusfamilies (PCR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 'bushmeat'</li> <li>• apenhersenen en -vlees</li> <li>• riviervis</li> <li>• noodvoedsel, geschonken zaden om te planten</li> <li>• urinaire thiocyanaten</li> <li>• Vitamine B12, A, seleniumdeficiëntie</li> <li>• lokale voeding (rode sorghum en cassave)</li> <li>• vitamine B6-deficiëntie</li> <li>• vroege ondervoeding</li> <li>• schimmelinfectie lokaal voedsel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vermalen plantwortels (traditionele geneeskunde)</li> <li>• blootstelling aan bepaalde munitie</li> <li>• waterbron voor huishouden</li> <li>• kwik, arsenicum, lood, koper</li> <li>• pesticiden</li> <li>• andere toxische stoffen uit de omgeving</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• genetisch</li> <li>• psychogeen</li> <li>• populatie-ontheemding</li> <li>• armoede</li> </ul>

Bovenstaande elementen wijzen in de richting van OV als mogelijke oorzakelijke factor in het ontstaan van KZ. Deze stelling wordt mede onderbouwd door de observatie dat de incidentie van KZ in Oeganda drastisch daalde bij bestrijding van de zwarte vlieg met larviciden (vernietigen de larven van de zwarte vlieg in de rivier) en Ivermectine-behandeling van de bevolking, die tweemaal per jaar plaatsvindt.<sup>15</sup>

## Impact

De impact van KZ beperkt zich niet tot de patiënt en zijn onmiddellijke omgeving, maar heeft gevolgen voor de gehele gemeenschap. Kinderen stoppen met school, verliezen hun zelfstandigheid en moeten onder voortdurend toezicht staan. Het risico op het oplopen van ernstige verwondingen of verdrinking tijdens een insult is groot.<sup>4</sup> Lokaal kan het gaan om zeer hoge prevalenties van KZ en binnen eenzelfde gezin kunnen meerdere kinderen aangedaan zijn. In 2002 werd in Amadi, Zuid-Soedan, het aantal gevallen van KZ in de populatie op 6,7% geschat.<sup>12</sup> Jonge mensen vormen de

basis van de maatschappij en bijgevolg ondermijnt deze ziekte de gehele sociale structuur. Men spreekt lokaal van een verloren generatie.

Het sociaal stigma maakt patiënten met KZ erg kwetsbaar. Epilepsie kent in lokale culturen een mystieke connotatie en wordt beschouwd als een bezetenheid door boze geesten of een besmettelijke ziekte.<sup>15</sup> Verwaarlozing, ondervoeding en het oplopen van ernstige verwondingen kunnen hiervan het gevolg zijn. Kinderen vallen in een open vuur of verdrinken omdat omstanders bang zijn om patiënten met KZ aan te raken tijdens een aanval.<sup>1</sup> Daarnaast hebben dergelijke stigmata een negatief effect op een goede toegang tot de gezondheidszorg. Het belang van sensibiliseren en gezondheidseducatie is daarom groot.<sup>16</sup>

## Behandeling

Tot op heden is er geen curatieve behandeling wegens het gebrek aan inzicht in de fysiopathologie van KZ. Wel werden er positieve resultaten beschreven onder een behandeling met anti-epileptica, met een afname

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Knikkebolziekte is een epileptisch syndroom. Tot op heden werd alleen de ziekte in Oost-Afrika beschreven. Het voorkomen in andere onchocerciasis-hyperendemische regio's is echter waarschijnlijk.
2. De etiologie van knikkebolziekte blijft tot op heden onbekend. Er is een sterke associatie met onchocerciasis. Een mogelijke verklaring is de transmissie van een arbovirus via eenzelfde vector (*Simulium damnosum*). Dit dient verder onderzocht te worden.
3. Een uitbreiding van de definitie naar epidemisch voorkomende vormen van epilepsie in onchocerciasis-endemisch gebied dient zich aan.

van het aantal insulden en een gunstige invloed op het ziekteverloop.<sup>7,11</sup> Zo beschreef een recente studie van Idro et al. een substantiële klinische en functionele verbetering onder de combinatie van behandeling met natriumvalproaat, ondersteuning bij gedrags- en emotionele moeilijkheden, nutritionele therapie en fysieke revalidatie.<sup>17</sup> Dit positieve effect is echter vaak beperkt en niet iedereen heeft baat bij een behandeling. Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde gecontroleerde studies met anti-epileptische medicatie uitgevoerd.<sup>8,13,16</sup> Daarnaast hebben de lokale gezondheidswerkers vaak geen of slechts een beperkte ervaring met de behandeling van epileptische syndromen. Oeganda ontwikkelde recent een handleiding met richtlijnen voor de behandeling van KZ, in zowel ambulante als in opnamesetting. Men kan vraagtekens zetten bij de haalbaarheid van een dergelijke handleiding daar de beschikbaarheid van anti-epileptica in de meeste afgelegen regio's zeer beperkt is.<sup>10</sup> Bovendien maakt politieke instabiliteit de aanpak van dit uiterst complexe syndroom zeer moeilijk. Zo ontstond in Zuid-Soedan eind 2013 een conflict tussen regeringstroepen en rebellen. De afgelopen maanden leidde dit tot duizenden slachtoffers en bijna een miljoen interne vluchtelingen. Gezondheidsfaciliteiten zouden regelmatig het slachtoffer zijn.<sup>16</sup>

### Conclusie

KZ is een epileptisch syndroom in Oost-Afrika dat recent onder de aandacht kwam. Retrospectief werd het syndroom reeds in de eerste helft van de vorige eeuw beschreven. KZ kent lokaal grote psychosociale en socio-economische gevolgen. Onderzoek gaf tot op heden geen duidelijke oorzaak aan maar wijst op een associatie met het voorkomen van onchocerciasis. Dit verband werd tot nu toe nog niet verklaard maar zou kunnen berusten op een auto-immuun gemedieerd fenomeen.<sup>14</sup> Anderzijds zou de aanwezigheid van een

nog ongekend pathogeen dat, naast onchocerciasis, door de zwarte vlieg wordt overgedragen, een mogelijke verklaring voor de associatie kunnen geven.<sup>19</sup> Er is een verhoogde prevalentie van andere epilepsievormen in onchocerciasis-endemische regio's, met een soortgelijke leeftijdsdistributie als bij KZ. In case-control studies werd ook voor deze andere vormen van epilepsie een associatie met onchocerciasis beschreven.<sup>20,21</sup> Mogelijk hebben KZ en andere epilepsievormen in onchocerciasis-endemische gebieden een zelfde oorzaak. Grootschalig onderzoek naar de epidemiologie van epilepsie in onchocerciasis-endemisch gebied is noodzakelijk. Daarnaast dient het effect van een betere onchocerciasis controle -door optimaliseren van Ivermectine-distributie enerzijds en vectorcontrole met larviciden anderzijds- op de incidentie van epilepsie te worden onderzocht.<sup>15</sup>

### Referenties

1. Spencer PS, Palmer VS, Jilek-Aall L. Nodding syndrome: origins and natural history of a longstanding epileptic disorder in sub-Saharan Africa. *Afr Health Sci* 2013;13(2):176-82.
2. Korevaar DA, Visser BJ. Reviewing the evidence on nodding syndrome, a mysterious tropical disorder. *Int J Infect Dis* 2013;17(3):e149-52.
3. International Scientific Meeting on Nodding Syndrome: Meeting report. World Health Organisation, 2012.
4. Dowell, SF, Sejvar JJ, Riek L, et al. Nodding syndrome. *Emerg Infect Dis* 2013;19(9):74-84.
5. Kipp W, Burnham G, Bamuhiga J, et al. The Nakalanga syndrome in Kaborole District, Western Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54(1): 80-3.
6. Idro, R, Opoka RO, Aanyu HT, et al. Nodding syndrome in Ugandan children--clinical features, brain imaging and complications: a case series. *BMJ Open* 2013; 3(5): pii: e002540.
7. Winkler AS, Friedrich K, König R, et al. The head nodding syndrome--clinical classification and possible causes. *Epilepsia* 2008;49(12):2008-15.
8. Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, et al. Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observatio-

- nal case series. *Lancet Neurol* 2013;12(2):166-74.
9. Winkler AS, Wallner B, Friedrich K, et al., A longitudinal study on nodding syndrome--a new African epilepsy disorder. *Epilepsia* 2014;55(1):86-93.
10. Kaiser C, Benninger C, Asaba G, et al. Clinical and electro-clinical classification of epileptic seizures in West Uganda. *Bull Soc Pathol Exot* 2000(93):5-259.
11. Nyungura JL, Akim T, Lako A, et al., Investigation into the Nodding syndrome in Witto Payam, Western Equatoria State, 2010. *Southern Sudan Med J* 2011;4(1):3-8.
12. Winkler AS, Friedrich K, Velicheti S, et al. MRI findings in people with epilepsy and nodding syndrome in an area endemic for onchocerciasis: an observational study. *Afr Health Sci* 2013 13(2):529-40.
13. Tumwine JK, Vandemaele K, Chungong S, et al., Clinical and epidemiologic characteristics of nodding syndrome in Mundri County, southern Sudan. *Afr Health Sci* 2012;12(3):242-8.
14. Johnson T, Tyagi R, Lee PR, et al. Detection of auto-antibodies to leiomyodin-1 in patients with nodding syndrome. *J Neuroimmunol* 2014;275(1-2):103.
15. Colebunders R, Post R, O'Neill S, et al. Nodding syndrome since 2012: recent progress, challenges and recommendations for future research. *Trop Med Int Health* 2015;20(2):194-200.
16. Winkler AS, Mayer M, Schnaitmann S, et al., Belief systems of epilepsy and attitudes toward people living with epilepsy in a rural community of northern Tanzania. *Epilepsy Behav* 2010;19(4):596-601.
17. Idro R, Namusoke H, Abbo C, et al., Patients with nodding syndrome in Uganda improve with symptomatic treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4(11): e006476.
18. Medische zorg onder vuur in Zuid-Soedan. *Artsen Zonder Grenzen*, Februari 2, 2014: p. Beschikbaar op: <http://www.msf-azg.be/nl/nieuws/medische-zorg-onder-vuur-in-zuid-sudan>.
19. Colebunders R, Hendy A, Nanyunja M, et al., Nodding syndrome-a new hypothesis and new direction for research. *Int J Infect Dis* 2014;27:74-7.
20. Kaiser, C, Pion SD, Boussinesq M. Case-control studies on the relationship between onchocerciasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(3): e2147.
21. Pion SD, Kaiser C, Boutros-Toni F, et al., Epilepsy in onchocerciasis endemic areas: systematic review and meta-analysis of population-based surveys. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3(6):e461.