

Chronische Trichinose und neuromuskuläre Erkrankungen

Morphologische und pathogenetische Aspekte

F. Gullotta¹ und W. Fröscher²

¹Institut für Neuropathologie der Universität, Sigmund-Freud-Straße 25, D-5300 Bonn 1

²Nervenklinik/Epileptologie der Universität, D-5300 Bonn-Venusberg,
Bundesrepublik Deutschland

Chronic Trichinellosis and Neuromuscular Diseases. Morphological and Pathogenetic Aspects.

Summary. Muscle biopsies were carried out on five patients affected by a chronic neuromuscular disorder, mostly in the form of a spinal muscle atrophy. All patients had suffered from acute trichinellosis many years before, the interval between acute parasitic infection and the appearance of the slowly progressive neuromuscular syndrome being of 21, 13, 35, 26 and 16 years respectively. In biopsy specimens, morphological and enzyme-histochemical changes typical of a progressive neurogenic muscular atrophy were present; in addition, encapsulated but still living, enzyme-positive parasites and signs of focal myositis were detected. The possible pathogenetic correlations between the „chronic“ trichinellosis and the „degenerative“ neuromuscular disorder are discussed.

Key words: Chronic trichinosis – Spinal muscle atrophy

Zusammenfassung. Muskelbiopsische Untersuchungen an fünf Patienten mit einer chronischen „degenerativen“ neuro-muskulären Erkrankung, vorwiegend in Form einer spinalen Muskelatrophie, und mit einer alten, mehrere Jahre und Jahrzehnte zurückliegenden Trichinellen-Infektion („chronische“ Trichinose) haben neben Zeichen einer chronisch-progredienten neurogenen Muskelfaseratrophie eingekapselte, aber noch lebende Trichinen mit einer Herdmyositis unterschiedlichen Ausprägung aufgedeckt.

Die möglichen pathogenetischen Zusammenhänge zwischen der chronischen Trichinose und der später aufgetretenen neurogenen (spinalen) Muskelatrophie werden erörtert.

Schlüsselwörter: chronische Trichinose – spinale Muskelatrophie

Tabelle 1. Dauerbeschwerden und jetzige neurologische Diagnosen

Pat.- Nr.	Name u. Geb. Jahr	Akute Trichinose	Langanhaltende Symptome	Neurologische Diagnosen	Beginn der jetzigen Erkrankung
1	H. D., 1910	1950	„Muskelrheuma“, Kopf- schmerzen, Belastungs- dyspnoe, Herzbe- schwerden	Amyotrophe Lateral- sklerose	1971
2	E. F., 1937	1967	Muskelschmerzen, Kopfschmerzen psychomotorische Anfälle	Symptomatische Epilepsie, leichte Polyneuropathie	Epilepsie 1967, Poly- neuropathie allmählich einsetzend
3	E. G., 1900	1941	Muskelschmerzen, leichte gastroin- testinale Beschwerden, unklare Fieberschübe	Spinale Muskel- atrophie (DD: Poly- neuro-Radikulo- pathie)	1975
4	R. M., 1913	1940	„Muskelrheuma“, Kopf- schmerzen, Herzbe- schwerden, häufiger Stuhldrang	Spinale Muskel- atrophie	1966
5	F. B., 1912	1940	Muskelschmerzen, Herzbeschwerden, unklare Fieberschübe	Cerebrale Gefäß- sklerose	?
6	J. B., 1929	1964	Miktionsstörungen	Amyotrophe Lateral- sklerose	1980

Einleitung

In den vergangenen Jahren haben wir die Gelegenheit gehabt, klinische und muskelbiopsische Untersuchungen einiger Patienten mit einer chronischen neurogenen (spinalen) Muskelatrophie und einer „chronischen“ Trichinose durchzuführen. An anderer Stelle [6] wurden schon die klinischen Aspekte und Probleme der Behandlung erörtert. Hier werden die morphologischen Befunde dargestellt und die möglichen pathogenetischen Zusammenhänge zwischen der „chronischen“ Trichinose und der später aufgetretenen spinalen Muskelatrophie erörtert.

Kasuistik

Insgesamt handelt es sich um 6 Patienten, von denen 2 (H. D. und E. F. — Beobacht. 1 u. 2) in früheren Publikationen bereits dargestellt wurden [5, 7]. Die klinischen Hauptangaben sämtlicher Patienten wurden ausführlich geschildert [5], sind aber hier in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Zur Technik der Muskelbiopsie: Entnahme in Lokalanästhesie, Anfertigung von tiefgefrorenen Kryostatschnitten (Stufenschnitte, je 10 μ) und deren Färbung mit Trichrom nach

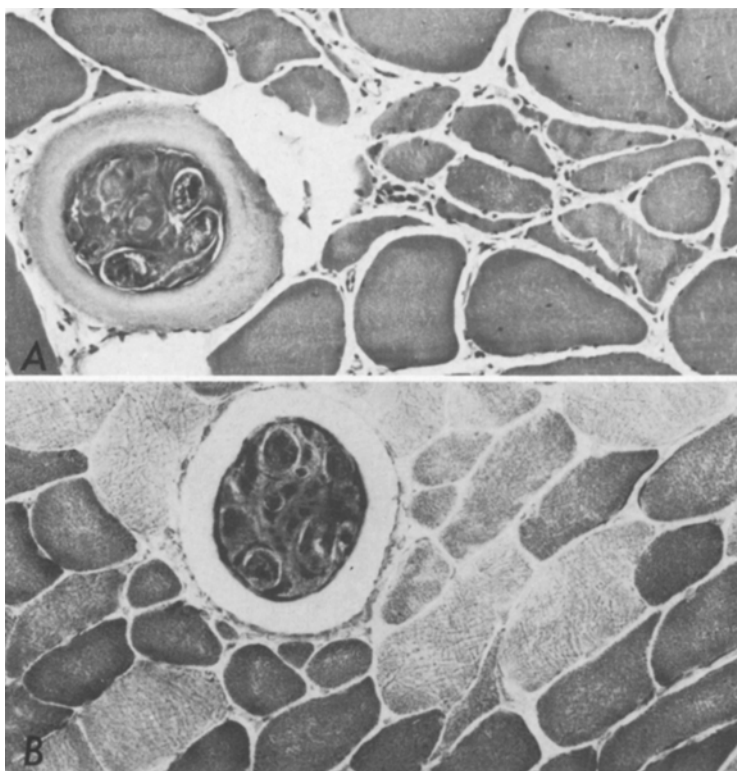


Abb. 1. (A) Beobachtung 1, H. D. Chronische neurogene Muskelfaseratrophie (Klinisch: ALS); eine eingekapselte noch lebende Trichine. Kryostatschnitt, H-E, $\times 40$. (B) Beobachtung 2, E. F. Eingekapselte, lebende, enzympositive Trichine. Benachbarte Fasern z. T. hypotrophisch, Tendenz zu Fasertypen-Gruppierung. Kryostatschnitt, NADH-Diaphorase, $\times 40$. (Ausführliche bildliche Darstellung dieser zwei Beobachtungen in Vliegen et al. [17])

Engel-Cunningham, Haematoxylin-Eosin und PAS. Enzymhistochemische Reaktionen für DPNH, ATPase, Phosphorylase, saure Phosphatase; Neutralfettnachweis.

Beobachtung 1 (H. D.). 62jähriger Mann. Akute Trichinose 1950 (Epidemie in Müddersheim bei Düren). Seither muskeltumorartige Beschwerden. Seit 1971 Muskelatrophien, 1972 Diagnose einer amyotrophen Lateralsklerose. Exitus Juli 1975, keine Obduktion. 1972 Muskelbiopsie (M. deltoideus links): histologisch und enzymhistochemisch typisches Bild einer chronischen, hochsitzenden neurogenen Muskelfaseratrophie mit zahlreichen eingekapselten Trichinen und an verschiedenen Stellen mäßige bis schwere lymphozytäre Infiltrate. Prävalenz und Hypertrophie der Typ-II-Fasern. Die histochemischen Reaktionen für die oxydativen Enzyme fallen in den Parasiten positiv aus.

Diagnose. Aktive Trichinose mit Herdmyositis; chronisch-progrediente neurogene, offenbar spinale Muskelfaseratrophie (Abb. 1A).

Beobachtung 2 (E. F.). Der 1937 geborene Patient erkrankte 1967 an einer akuten Trichinose (Epidemie in Dietz an der Lahn). Seither psychomotorische Anfälle und Muskelschmerzen. Seit 1980 EMG-Hinweise auf eine neurogene Muskelschädigung. Muskelbiopsie (M. deltoideus re., 1975): mehrere eingekapselte Trichinen mit perifokalen Lymphozyteninfiltraten und einzelnen Muskelfaseratrophien. Die Reaktion für die oxydativen Enzyme fallen in den Parasiten positiv aus und lassen auch eine Aufhebung des Zwei-Faser-Musters mit Tendenz zur

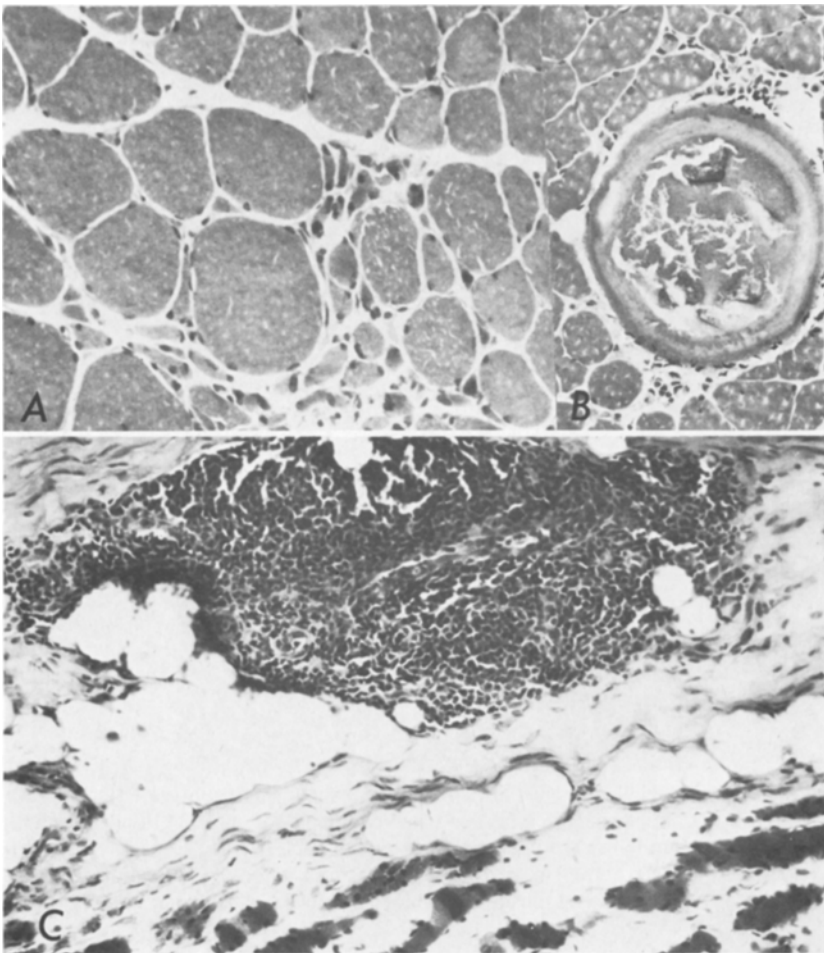


Abb. 2 A-C. Beobachtung 3, E. G. (A) Chronische neurogene Muskelfaseratrophie. (B) Verkalkte zerfallende Trichine, umgeben von einem schmalen Lymphozytensaum. (C) Umschriebener myositischer Herd, Muskelfaseratrophie und beginnende lipomatöse Umwandlung des Stromas. Kryostatschnitte, H-E, $\times 50$, $\times 40$, $\times 50$

enzymatischen Gruppenbildung erkennen (Hinweist auf neurogene Schädigung). Diese Befunde sind in weiteren Biopsien 1978, 1979, 1980 bestätigt worden, insbesondere die Zunahme der neurogen bedingten Muskelfaseränderungen bei leichter Prävalenz der Typ-I-Faser.

Diagnose. Aktive Trichinose mit Herdmyositis; neurogene Muskelfaseratrophie (Abb. 1B).

Beobachtung 3 (E. G.). Der 1900 geborene Patient erkrankte 1941 während des Krieges an akuter Trichinose (Epidemie in Minsk). Seit 1975 Auftreten einer chronisch-progredienten Muskelfaseratrophie. Muskelbiopsie 1977 (M. quadrizeps re.): mehrere verkalkte, offensichtlich abgestorbene Trichinen (enzymatische Reaktionen in den Parasiten negativ) mit vereinzelt entzündlichen Lymphozyteninfiltraten (Herdmyositis). Histologisch und enzymhistochemisch Zeichen einer chronischen neurogenen Muskelfaseratrophie bei Hypertrophie und Prävalenz der Typ-II-Faser. In einer zweiten Muskelbiopsie 1980 (M. deltoideus li.) werden diese Befunde voll bestätigt.

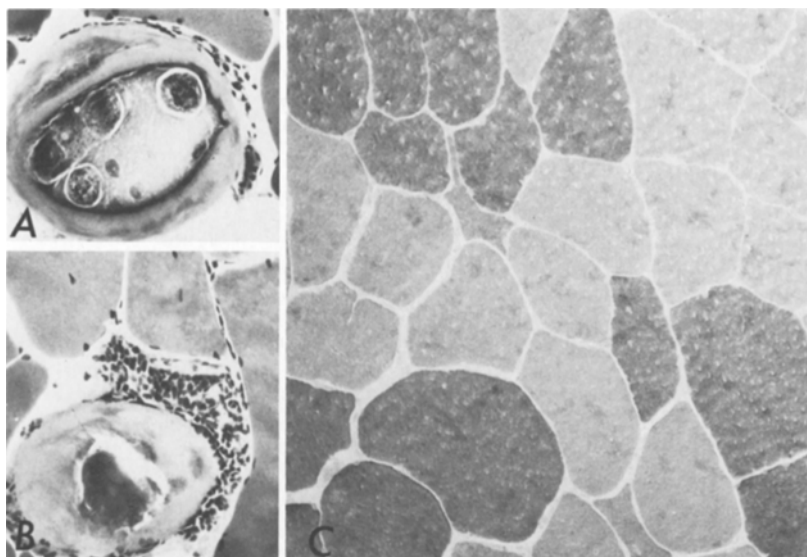


Abb. 3 A–C. Beobachtung 4, R. M. (A, B) Stufenschnitte desselben Parasiten. Lebende Trichine, periparasitärer Entzündungssaum. (C) Neurogene Muskelfaseratrophie: einzelne abgeplattete, atrophisierende Fasern, „Type grouping“ mit Typ-II-Faserhypertrophie. Kryostatsschnitte. (A, B), H-E, $\times 50$; (C) ATPase, $\times 50$

Diagnose. Aktive Trichinose mit Herdmyositis; chronische, neurogene offenbar spinale Muskelfaseratrophie (Abb. 2).

Beobachtung 4 (R. M.). Der 1913 geborene Patient erkrankte während des Krieges (1940) an akuter Trichinose (Epidemie in Südnorwegen – gleiches Bataillon wie Beobachtung 5). Seither „muskulrheumatische“ Beschwerden, dazu seit 1966 Muskelatrophien an den Beinen. Klinische Verdachtsdiagnose: spinale Muskelatrophie. Muskelbiopsie 1979 (M. biceps brachii): histologisch und enzymhistochemisch Zeichen einer chronischen neurogenen Muskelfaseratrophie mit Abplattung und Elongierung zahlreicher, oft in Grüppchen liegender Fasern mit enzymatischem Type-grouping bei Hypertrophie und Prävalenz der Typ-II-Fasern. Im Excisum eine eingekapselte Trichine mit periparasitärem entzündlichen Lymphozyteninfiltrat mäßiger Ausprägung. Enzymatische Reaktionen im Parasiten: positiv. Zweite Muskelbiopsie 1979 (M. biceps brachii): Bestätigung der früheren Befunde mit chronischer neurogener Muskelfaseratrophie und Nachweis einer eingekapselten Trichine mit schmaler periparasitärer Entzündung. Oxydative Reaktionen in den Parasiten negativ.

Diagnose. Aktive Trichinose mit Herdmyositis; chronische neurogene offenbar spinale Muskelfaseratrophie (Abb. 3).

Beobachtung 5 (F. B.).¹ Der 1912 geborene Patient erkrankte während des Krieges (1940) an akuter Trichinose (gleiches Bataillon wie Beobachtung 4). Seither intervalläre Herzbeschwerden, später Auftreten eines Bluthochdruckes und Zeichen einer allgemeinen Arteriosklerose. Exitus 1979 an akuter Coronarthrombose bei genuiner Hypertonie. *Sektion:* ausgeprägte Arteriosklerose der Aorta und ihrer Hauptäste, der Nieren- und Coronararterien. Im Herzen frische Coronarthrombose und histologischer Nachweis zahlreicher kleiner Bindegewebsnarben; keine Trichinen. Eingekapselte Parasiten wurden lediglich in der Zwerchfellmuskulatur gefunden; Neben eindeutig abgestorbenen Parasiten waren in diesem Muskel auch zahlreiche Trichinen vorhanden, deren Struktur in allen Punkten denen der lebendigen Trichinen

¹ Für die Überlassung der Sektionsbefunde sind wir Herrn Prof. Dr. E. Grundmann, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Münster, sehr zu Dank verpflichtet.

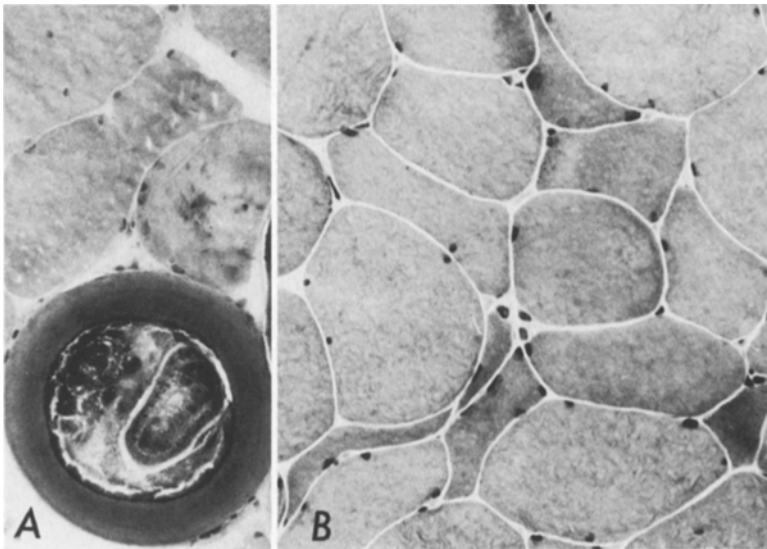


Abb. 4 A, B. Beobachtung 6, J. B. (A) Einkapselte, lebende Trichine. (B) Neurogene Muskelfaseratrophie (ALS). Kryostatschnitte, H-E, $\times 50$; $\times 64$

der übrigen Beobachtungen entsprach. Darüber hinaus bestanden im Zwerchfell hochgradige hypo- und atrophische Vorgänge zahlreicher, meist in Grüppchen liegender Fasern, die abgeplattet, elongiert und dreieckig erschienen. Stellenweise als Reste atrophischer Fasern, Kernklumpen bzw. kernreiche Sarkolemmschläuche. Diese Muskelfaseränderungen betrafen nicht die periparasitären Muskelfasern, sondern waren über der ganzen Fläche der untersuchten Areale vorhanden. Ihre topographische Ausbreitung entspricht vollkommen dem Bild einer chronischen neurogenen Muskelfaseratrophie. Enzymhistochemische Untersuchungen wurden leider nicht durchgeführt.

Diagnose. Arteriosklerose, Bluthochdruck, Coronarthrombose. Aktive Trichinose und chronisch-neurogene Atrophie der Zwerchfellmuskulatur.

Beobachtung 6 (J. B.). Der 1929 geborene Patient erkrankte 1964 in den USA an akuter Trichinose. 1980 Auftreten einer progredienten neurogenen Muskelfaseratrophie, die durch zahlreiche klinische Untersuchungen als amyotrophe Lateralsklerose diagnostiziert wurde (in der Familie des Patienten sind 3 weitere Fälle von ALS bekannt). Muskelbiopsie 1981 (M. deltoideus li.): histologisch und enzymhistochemisch typisches Bild einer chronisch-neurogenen, offenbar hochsitzenden Muskelfaseratrophie mit Abplattung, Elongierung und Atrophie zahlreicher, meist in Grüppchen liegender Fasern. Enzymhistochemisch erkennt man einen Befall beider Fasertypen, bei Prävalenz und Hypertrophie der Typ-II-Fasern. Im Excisum ein eingekapselter, gut erhaltener Parasit; keine entzündlichen Veränderungen. Die enzymhistochemischen Reaktionen fallen im Parasiten positiv aus.

Diagnose. Aktive Trichinose; chronisch-progrediente, offenbar spinale neurogene Muskelfaseratrophie (Abb. 4).

Diskussion

Bei sämtlichen Patienten – mit Ausnahme von F. B. – sind morphologisch und enzymhistochemisch Zeichen einer chronisch-progredienten neurogenen

Muskelfaserschädigung festgestellt worden, mit gruppenförmiger Atrophie, Aufhebung des Zwei-Faser-Musters, enzymhistochemischem „type-grouping“ und (Fälle 1, 3, 4 und 6) Prävalenz und Hypertrophie der Typ-II-Fasern. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen der klinischen und elektromyographischen Untersuchungen von 5 Patienten (Patient F. B. wurde diesbezüglich nicht untersucht) und weisen auf das Vorliegen einer chronischen Schädigung der Vorderhornzellen bzw. der Wurzeln und/oder der peripheren Nerven hin. Wir haben es offensichtlich zu tun mit einer spinalen Muskelatrophie (Beobachtungen 3 und 4), einer amyotrophischen Lateralsklerose (Beobachtungen 1 und 6) und einer chronischen Polyneuropathie (Beobachtungen 2 und 5). Die Frage einer möglichen Meningoencephalitis beim Patienten Nr. 2 wurde bereits an anderer Stelle ausführlich erörtert [5, 7].

Bei allen Patienten sind eingekapselte, zum Teil noch lebende Trichinen gefunden worden. Die enzymhistochemischen und serologischen Untersuchungen weisen auf ihre Vitalität hin. In den Biopsien der Patienten 1, 2, 3 und 4 lag auch eine chronische periparasitäre Herdmyositis unterschiedlicher Ausprägung vor, ein Befund, der durch wiederholte Biopsien bestätigt wurde und auf eine Reaktion seitens des Organismus gegenüber dem Parasiten hinweist. Andererseits sind die festgestellten neurogenen Muskelatrophien keine unmittelbare Folge der alten, vor Jahren stattgehabten Trichinellen-Infektion: *Ein postmyositischer Zustand liegt nicht vor.* Das neuromuskuläre Syndrom ist mehrere Jahre *nach* der akuten Infektion aufgetreten, die Symptome sind jetzt progredient. Dies stellt uns vor die Frage eines möglichen kausalgenetischen Zusammenhanges zwischen den seit Jahrzehnten eingekapselten, aber noch lebenden, aktiven Parasiten bzw. ihrer möglichen pathogenen Wirkung auf den Organismus („chronische“ Trichinose) und den aufgetretenen neuromuskulären Syndromen. Diese Frage ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern von besonderer Bedeutung in versorgungsrechtlicher Hinsicht. Schließlich wurden uns vier Patienten (1, 3, 4 und 5) zwecks gutachterlicher Fragestellung überwiesen.

Wichtig erscheint uns hier zunächst die Feststellung, daß es sich mit Ausnahme von Patient Nr. 6 (bei dem eine familiäre Belastung hinsichtlich ALS vorliegt – s. [6]), bei allen Beobachtungen um sporadische Formen von spinaler Muskelatrophie, ALS und Polyneuropathien handelt, d. h. Erkrankungen, bei denen, heute, eine exogene Genese mit hinreichender Wahrscheinlichkeit in Betracht kommt.

Polyneuropathien können bekanntlich multifaktoriell verursacht sein und auftreten als Folge bzw. im Rahmen immunopathologischer Phänomene, toxischer Einwirkungen, entzündlicher Prozesse, allergischer Zustände usw. Die Möglichkeit, daß im Rahmen einer „chronischen“ Trichinose eine Polyneuropathie auftritt, ist daher grundsätzlich gegeben. Aber auch für die *sporadische Form der spinalen Muskelatrophie und der amyotrophen Lateralsklerose* rückt heute die Theorie der multifaktoriellen Genese mit ganz verschiedenen exogenen, vielleicht unspezifischen und auf genetisch prädisponierte Individuen einwirkenden Faktoren immer stärker in den Vordergrund [1, 5, 17]. Spinale Muskelatrophien sowohl in Form der amyotrophischen Lateralsklerose oder als reine Erkrankung der Motoneuronen (spinale Atrophien im engeren Sinne) sind ebenso wie Klein-

hirndegenerationen beobachtet worden im Rahmen zahlreicher pathologischer Allgemeinzustände, wie Intoxikationen mit Blei, Quecksilber, Aluminium etc., Cisticercosis, Herpes zoster, M. Hodgkin, dysmetabolische Zustände, chronische Erkrankungen des Pankreas und des Darmtraktes etc. und als paraneoplastische Syndrome [2, 3, 4, 8, 9, 11, 14, 15, 16]. Es ist nicht uninteressant festzustellen, daß degenerative Veränderungen der Motoneuronen bei chronischer (abgelaufener) Trichinose in der Literatur schon früher erwähnt wurden. Oster-tag [12] hat 1932 bei der Sektion eines Patienten mit einer alten, 20 Jahre zurückliegenden Trichinen-Infektion außer zahlreichen Parasiten in der Muskulatur auch degenerative Veränderungen der Vorderhornzellen festgestellt. Paulian und Paunesco (1932) [13] stellten bei der Autopsie eines 58jährigen Mannes mit einer amyotrophen Lateralsklerose Trichinen in der Muskulatur fest.

Eine eindeutige Erklärung für den (toxisch-? immunologisch-bedingten?) Befall bestimmter Kerngebiete bzw. Bahnsysteme (Systemdegeneration) im Rahmen oder als Folge sehr heterogener Primärerkrankungen ist nicht bekannt. Nicht ausgeschlossen wird u. a., daß eine jeweils unterschiedliche Noxe auf genetisch prädisponierte Menschen einwirkt und zur Degeneration eines labilen Systems (hier die Motoneuronen) führen kann [10]. Ein Beispiel dafür könnte unser Patient Nr. 6 bieten. In dieser Hinsicht nicht uninteressant erscheint daher die jüngst von Appel [1] geäußerte Hypothese, daß bei der ALS ein primärer Ausfall eines muskulären, retrograd auf die spinalen Motoneuronen wirkenden neurotrophischen Faktors (Hormon?) vorliegt, mit konsekutiver Funktionsbeeinträchtigung und Degeneration der Vorderhornzellen. Die multifaktorielle Genese der spinalen Muskelatrophie findet übrigens Berücksichtigung in versorgungsrechtlicher Hinsicht („Kann-Versorgung“²).

Da bei unseren Patienten, abgesehen von der Trichinose, keine weitere chronische Grunderkrankung vorliegt, kann nach dem oben Gesagten ein wahrscheinlicher kausalgenetischer Zusammenhang zwischen chronischer Trichinose und neuromuskulärer Erkrankung grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Dies um so mehr, wenn man bedenkt, daß die eingekapselten Trichinen noch jahrzehntelang lebensfähig, d. h. pathogen bleiben und daher einen chronischen Reizzustand („chronische“ Trichinose) bilden – der seinerseits zu einer Herabsetzung der Resistenz führt. Die allgemein übliche Auffassung, daß eine Trichine nach der Verkalkung ihrer Kapsel abstirbt und damit der von ihr hervorgerufene krankhafte Zustand zu Ende kommt, sollte revidiert werden.

Literatur

1. Appel SH (1981) A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, Parkinsonism and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 10 : 499–505
2. Brain WR, Norris FH (1965) The remote effects of cancer on the nervous system. Grune and Stratton, New York London

² Nach den Richtlinien des BMA vom 25. 4. 1968 gehört die sporadische, im Erwachsenenalter auftretende spinale Muskelatrophie auf Grund der unsicheren Erkenntnisse über ihre Ätiologie nach § 1 Abs. 3 S. 2 BVG in den Bereich der „Kann-Versorgung“, wenn z.B. (Punkt e) „Erkrankungen (vorliegen), bei denen eine toxische Schädigung oder eine erhebliche Herabsetzung der Resistenz in Frage kommt“ (Weiteres s. dort).

3. Engel WK, Hogenhuis LAH, Collis WJ, Schalch DS, Barlow MH, Gold GN, Dorman JD (1965) Metabolic studies and therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. In: Norris F, Kurland L (eds) Motor neuron diseases. Grune and Stratton, New York London, pp 199-213
4. Felmus MT, Patten MB, Swanke L (1976) Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology (Minn.)* 26 : 167-172
5. Fröscher W (1977) Trichinose des Nervensystems. *Fortschr Neurol Psychiatr* 45 : 269-277
6. Fröscher W, Gullotta F, Saathoff M (1982) Chronische Trichinose und neuromuskuläre Erkrankungen. Klinische, serologische und therapeutische Erfahrungen. *Dtsch Med Wochenschr* 107 : 1432-1437
7. Gullotta F, Fröscher W (1983) Die chronische Trichinose. *Med Klin* (im Druck)
8. Koenig H (1965) Neurobiologic effects of agents which alter nucleic acid metabolism. In: Norris F, Kurland L (eds) Motor neuron diseases. Grune and Stratton, New York London, pp 347-368
9. Maida E, Kristoferitsch W (1981) Amyotrophic lateral sclerosis following herpes zoster infection in a patient with immunodeficiency. *Eur Neurol* 20 : 330-333
10. McComas AJ, Upton ARM, Scia REF (1973) Motoneuron Disease and Ageing. *Lancet* II : 1477-1480
11. Norris FH (1979) Adult spinal motor neuron disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of clinical neurology*, vol 22/II. North Holland Publ Co, Amsterdam, pp 1-56
12. Ostertag B (1932) Trichinose (Demonstration). *Zbl Neurol* 61 : 141
13. Paulian D, Paunescu T (1932) Sclérose laterale amyotrophique associé a une trichinose latente. *Rev Neurol* 1 : 1405-1412
14. Quick DT (1965) Pancreatic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. In: Norris F, Kurland L (eds) Motor neuron diseases. Grune and Stratton, New York London, pp 189-198
15. Somasundaram M, Cho E-S, Posner JB (1975) Anterior horn cell degeneration as a „remote effect“ of lymphoma. *Trans Am Neurol Assoc* 100 : 144-148
16. Thomas C, Zengerling W, Noetzel H (1972) Neurologische Formen des paraneoplastischen Syndroms. Schattauer-Verlag, Stuttgart New York
17. Vliegen J, Fröscher W, Gullotta F (1976) Beitrag zur Frage neurologischer Komplikationen bei Trichinose. *Nervenarzt* 47 : 439-443

Eingegangen am 15. August 1982