©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Mitt. Österr. Ges.
Tropenmed. Parasitol. 18 (1996)
259 - 264

Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck (Vorstand: Univ. Prof. Dr. Werner Poewe)

Neue Aspekte und neue Dimensionen der tropischen Myeloneuropathien

E. Schmutzhard

Einleitung

Der Begriff „tropische Myeloneuropathien" wurde erstmals von GUSTAVO ROMAN und Mitarbeitern im Jahre 1985 gebraucht, um eine Patientengruppe mit unklarer Paraparese, die in tropischen Ländern beobachtet werden konnte, als mögliche Entität zusammenzufassen (19). Sie unterscheiden zwei Hauptgruppen:

- tropische spastische Paraparese (TSP), sowie
- tropische ataktische Neuropathie (TAN).

Diese beschreibenden Termini werden allerdings der großen Gruppe von Paraparesen, die weltweit und natürlich auch in tropischen Ländern zur Beobachtung kommen, in keiner Weise in ihrer ätiologischen, differentialdiagnostischen und damit auch prognostischen Eingrenzung gerecht.

Es ist nun akzeptiert, daß mindestens vier Krankheitsentitäten unter dem Terminus „tropische Myeloneuropathien" subsummiert werden (11):

Lathyrismus

HTLV I-assoziierte Myelopathie (HAM)

Konzo

Tropische ataktische Neuropathie (TAN)

Neben einer kurzen Auflistung wichtiger klinischer und epidemiologischer Parameter dieser vier Krankheitsentitäten soll in der vorliegenden Studie über eine Krankheitssymptomatik berichtet werden, die die gesamte Bandbreite der tropischen Myeloneuropathien in ihrem klinischen Spektrum ausfüllt, allerdings keiner dieser bekannten abgegrenzten Krankheiten zuordenbar ist, und deren Ätiologie noch spekulativ erscheint.

Lathyrismus

Lathyrismus ist eine epidemische Form einer akuten spastischen Paraparese, die vorwiegend in Indien, Bangladesh, Äthiopien, gelegentlich auch in Südostasien beobachtet wird (13). Epidemien treten dann auf, wenn die überaus trockenheitresistente Kichererbse (*Lathyrus sativus*) als Grundnahrungsmittel in großen Mengen konsumiert wird. SPENCER konnte diese Krankheitssymptomatik mit der neuroexzitatorischen Aminosäure, Beta-N-Oxalyl-Amino-L-Alanine, die in der Kichererbse in großen Mengen vorkommt, in einen kausalen Zusammenhang bringen (21).

TEKLE HAIMANOT konnte Lathyrismus auch in Äthiopien diagnostizieren, wo Kichererbsen zu den Grundnahrungsmitteln gehören und aufgrund der politischen, wirtschaftlichen und sozialen Situation häufig konsumiert werden (23).

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

HAM OSAME et al. benützten den Terminus HTLV I-assoziierte Myelopathie (HAM) zum ersten Mal, um eine chronisch progressive Myelopathie bei sechs Patienten mit sehr hohen Serum und Liquor HTLV I-Antikörper-Titern zu beschreiben (16). Diese Erkrankung wurde erstmals 1985 von GESSAIN et al. bei zwei Patienten mit einer spastischen Paraparese aus Martinique beschrieben (7). In der Karibik, Südamerika, den Seychellen, sowie den Westindies wurden Ende der 80er Jahre HTLV I-Antikörper bei Patienten mit spastischer Paraparese gefunden. Die Klinik ist – wie der ältere Name „tropische spastische Paraparese" zum Ausdruck bringt – vorwiegend von einer spastischen Paraparese gekenzeichnet, die mit Sphinkterstörungen und üblicherweise geringen Sensibilitätsstörungen einhergeht. Der definitive kausale Zusammenhang zwischen HTLV I und HAM konnte erst 1990 etabliert werden, als ein Herztransplantationspatient die typische klinische neurologische Symptomatik ein Jahr nach einer mit HTLV I-infizierten Bluttransfusion entwickelte (8). Aus Afrika wurden Patienten mit HAM an der Elfenbeinküste, in Nordzaire, Südafrika, sowie Simbabwe gefunden (1, 5, 10, 12). Trotzdem ist HTLV I in Afrika ein ungewöhnliches ätiologisches Agens für eine tropische Myeloneuropathie, eine Tatsache, die auch durch seroepidemiologische Studien klar bestätigt wird (20).

Konzo Im Jahre 1938 beschrieb TROLLI im früheren Belgisch-Kongo eine Epidemie von mehr als 1000 Patienten mit einer akuten spastischen Paraparese. In seiner Arbeit erwähnt er ähnliche Epidemien in den Jahren zuvor, die erste im Jahre 1928. Er benützte den lokalen Namen für diese Erkrankung: „Konzo" (25). Die klinische Ähnlichkeit mit Lathyrismus war ihm bereits aufgefallen; da allerdings in dieser Gegend des heutigen Zaire keine Kichererbsen (*Lathyrus sativus*) konsumiert werden, wurde eine infektiöse Ursache bzw. ein toxisch nutritioneller Effekt, der von einer möglichen Zyanid-Intoxikation bei Genuß von ungenügend bearbeitetem Cassava herrührt, vorgeschlagen. Neue Epidemien im heutigen Zaire wurden 1978 und 1983 beobachtet (3). CLIFF und Mitarbeiter berichteten über eine Epidemie von mehr als 1000 Patienten mit einer spastischen Paraparese in einem Cassava-Anbaugebiet Mozambiques (4, 26). Es wurde postuliert, daß ungenügend bearbeiteter Cassava zu einer deutlich erhöhten Zyanidaufnahme führte und bei gleichzeitiger Defizienz von schwefelhaltigen Aminosäuren (z. B. Methionin) kausal mit diesem Krankheitsbild in Zusammengang stünde, da die Detoxifizierung durch Überführung von Zyanid in Thiocyanat nicht ausreichend stattfände (4). CARTON et al. fanden im Jahre 1986 eine ähnliche Erkrankung in der Bandundu Region Zaires (2, 27).

Tropische ataktische Neuropathie (TAN) Tropische ataktische Neuropathie, eine vorwiegend in Afrika vorkommende weitere Form einer tropischen Myeloneuropathie, ist gekennzeichnet durch eine ataktische Polyneuropathie und wurde bereits von STRACHAN (22) bei Zuckerrohrarbeitern in den Westindies erstmals beschrieben. Schon in den 30er Jahren wurde eine Assoziation zwischen einer TAN und einer Vitamin-B-Mangelernährung vermutet. OSUNTOKUN beschrieb die Klinik einer TAN in einer Cassava konsumierenden Bevölkerungsgruppe Nigerias (17). Ähnliche Symptome wurden auch 1962 bzw. 1972 aus Tanzania berichtet (9, 14). Neben der möglichen Zyanid-Exposition (bei Cassava-Ingestion) dürften andere diätetische Faktoren, insbesondere Vitamindefizienzen, eine kausale Rolle in der Entwicklung einer TAN spielen.

Material und Methoden

Es wird erstmals über Patienten berichtet, die im Jahr 1990 im Rahmen einer internationalen Mission zur Beurteilung akut auftretender neurologischer Symptome in Südangola untersucht wurden. Liquor, Serum, Harn sowie Erdproben für immunologische bzw. toxikologische Untersuchungen wurden nach Europa mitgenommen.

Aus einer Gruppe von ca. 50 Patienten in einem Lazarett Südangolas konnten neun „typische" Patienten exakt klinisch neurologisch untersucht werden. Bei allen wurden Serum- und Harnproben gewonnen, sechs dieser Patienten konnten auch lumbalpunktiert werden. Alle

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Tabelle 1:

Klinisch neurologische Symptomatik bei neun Patienten mit möglicherweise phosphinassoziierter Myeloneuropathie.

Klinisch neurologische Symtomatik	**n = 9**
spastische Paraparese	5
Polyneuropathie	5
herdförmige Encephalopathie	3
cerebelläre Symptomatik	3
N. opticus-Atrophie	2
spinale Herdsymptomatik	2
extrapyramidalmotorische Symptomatik	1

Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 2:

Liquor cerebrospinalis-Befunde bei sechs Patienten mit möglicherweise phosphinassoziierter Myeloneuropathie.

***Liquor cerebrospinalis*-Befunde**	**n = 6**
Liquor-Elektrophorese:	
bei 3 Patienten oligoklonale Banden	
bei 3 Patienten negativ	
Liquor-Serologie:	
negativ für Retroviren	
(HTLV I, HTLV II, HIV I, HIV II)	
Adenoviren	
Herpes simplex V.	
Varicella zoster V.	
Zytomegalievirus	
Polioviren	
Coxsackie V.	
Influenzavirus	
Mycoplasma pneumoniae	
Legionellen	
Borrelien	
Cysticercus cellulosae	

Zellzahl: aufgrund der langen Latenz zwischen Liquorpunktion und Untersuchung nicht relevant.
IgG-Index: 0,27 - 0,88; mittlerer IgG-Index 0,54 (normal <0,66)

biologischen Proben wurden gekühlt asserviert und an vier toxikologischen Labors in Belgien, England, Wien sowie im neurologischen Labor der Univ.-Klinik Innsbruck entsprechend toxikologisch und immunologisch/serologisch aufgearbeitet. Die serologischen Testmethoden umfaßten ELISA, Komplementbindungsreaktionen und für die Retroviren Westernblot; alle Methoden wurden im Serum und Liquor paralell angewandt. Erdproben wurden von verdächtigen Arealen (Bombenkratern) gewonnen und in Belgien, England und Wien toxikologisch untersucht.

Ergebnisse

Das mediane Alter der neun untersuchten Patienten betrug 23 Jahre (Bereich: 2 - 38 Jahre); sieben männliche und zwei weibliche Patienten wurden vorgestellt.

Tabelle 1 zeigt die Zusammenfassung der klinischen Symptomatik.

Die Tabelle 2 führt die Serologie- und Liquorbefunde im Detail auf. Die Zellzahl ist aufgrund der zeitlichen Verzögerung zwischen Liquorentnahme und Verarbeitung nicht aussagekräftig. Die serologische Aufarbeitung des Serums von allen neun Patienten, sowie des Liquors der sechs Patienten erbrachten keinerlei Hinweis auf eine Infektion mit neurotropen Viren (z. B. aus der Herpesgruppe, HIV I oder HIV II, HTLV I oder HTLV II) bzw. mit bakteriellen Erregern (z. B. *Borrelia burgdorferi, Borrelia recurrentis, Treponema pallidum, Brucella* spp., *Listerien*) und *Cysticercus cellulosae*. Die Anamneseerhebung, die allerdings mittels zweier Dolmetscher (Lokalsprache -- portugiesisch, portugiesisch-englisch) erhoben wurde, erbrachte bei allen neun Patienten eine gleichförmige Information: anläßlich eines Bombenabwurfes, der in unmittelbarer Nähe stattgefunden hätte, sei es zur Entwicklung von blauschwarzen Wolken gekommen, die einen intensiven Piri-Piri-Geruch entwikkelt hätten, die Patienten seien bewußtlos geworden und in unterschiedlichen Zeiträumen wieder „aufgewacht". Im Anschluß daran hätte sich in subakuter Art und Weise die neurologische Symptomatik entwickelt.

Übereinstimmend wird berichtet, daß es bei solchen „Attacken" auch Todesfälle gegeben habe. Es ist anzumerken, daß die Übersetzer derselben „Bürgerkriegspartei" wie die Patienten angehören. Die innerhalb der ersten Stunden/wenigen Tagen sich entwickelnde neurologische Symptomatik hat sich bei sieben von neun Patienten praktisch nicht mehr zurückgebildet, bei den zwei weiblichen Patienten ist es zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik gekommen.

Diskussion

Mit Trikresyl-Phosphat kontaminiertes Olivenöl führte Anfang der 80er Jahre in Spanien zu einem epidemieartigen Auftreten einer Symptomatik, die als Myeloneuropathie zu bezeichnen ist (15, 18). Zielbeleuchtungsbomben beinhalten Polyvinylchlorid (= PVC) mit einem sehr hohen Anteil an Trikresyl-Phosphat als Weichmacher (24, 28). Beim Abbrand dieser Zielbeleuchtungsbomben entsteht als Pyrolyseprodukt Phosphin (15, 28), das zusammen mit HCL einen typischen Piri-Piri-Geruch ergibt. Phosphin wurde in den von den Angehörigen der Patienten ausgewiesenen Bombenkratern in allen toxikologischen Untersuchungslabors übereinstimmend gefunden. Die Landwirtschaft Südangolas ist in keiner Weise auf einem Standard, der den Einsatz von Phosphin als Rodentizid vermuten ließe. Es erscheint daher möglich bzw. sogar wahrscheinlich, daß im Rahmen von Kriegshandlungen während des angolanischen Bür-

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

gerkrieges Zielbeleuchtungsbomben eingesetzt wurden, die Trikresyl-Phosphat und Phosphin beim Abbrand freigesetzt haben und damit — zumindest hypothetisch — für die Entwicklung einer neurologischen Symptomatik, die unter den Terminus der „tropischen Myeloneuropathien" unschwer zu subsummieren wäre, verantwortlich zeichnet. Auffällig ist allerdings, daß bei zwei von sechs Patienten im Liquor eine intrathekale IgG-Synthese gefunden wurde und bei drei von sechs eine pathologische Liquor-Elektrophorese mit der Darstellung von oligoklonalen Banden zu beobachten war. Diese Konstellation würde auf ein entzündliches Geschehen hinweisen. Es wurde allerdings beschrieben, daß Phosphinintoxikationen mit immunologischen Reaktionen im zentralen Nervensystem einhergehen (6). Eine naheliegende Erklärung dieses „entzündlichen Liquors" im Sinne einer retroviralen Infektion konnte mit den zur Verfügung stehenden Methoden (ELISA, Westernblot im Serum und Liquor) hoch unwahrscheinlich gemacht werden.

Zusammenfassung Die bekannten Ursachen der tropischen Myeloneuropathien werden dargestellt. In Südangola konnten vermutlich Intoxikationen mit Trikresyl-Phosphat und Phosphin, die im Rahmen von Bürgerkriegshandlungen eingesetzt wurden, als weitere Ursachen für Krankheitssymptome des Überbegriffs tropische Myeloneuropathien gefunden werden. Die neurologische Symptomatik, serologische, toxikologische und Liquoruntersuchungsbefunde werden dargestellt.

Schlüsselwörter Tropische Myeloneuropathien, Trikresyl-Phosphat, Phosphin.

Summary *New aspects and new dimensions of Tropical Myeloneuropathies*

Wellknown manifestations of tropical myeloneuropathies are Lathyrism, Konzo, tropical atactic neuropathy and HTLV associated myelopathy. In Southern Angola intoxications, presumably by Trikresyl-phosphate and/or phosphine, observed during civil war actions, lead to signs and symptoms indistinguishable from myeloneuropathies of known origin. Neurologic features, serologic and toxicologic findings are presented.

Key words Tropical myeloneuropathies, Trikresyl-phosphate, phosphine.

Literatur

1. BHIGJEE, A. I., KELBE, C., HARIBHAI, H. C., et al. (1990):
Myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) in Natal, South Africa.
Brain 113, 1307-1320.

2. CARTON, H., KAZADI, K., KABEYA, O., BILLIAU, A., MAERTENS, K. (1986):
Epidemic spastic paraparesis in Bandundu (Zaire).
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 49, 620-627.

3. CEPLANUT (1982):
Rapport de mission sur le „buka-buka" (paralysie spastique) dans la vallée de la Lukula, Luie et Inzia dans la région de Bandundu, Ceplanut Report no 30.

4. CLIFF, J., MARTENSSON, J., LUNDQUIST, P., ROSLING, H. (1985):
Association of high cyanide and low sulphur intake in cassava induced spastic paraparesis.
Lancet ii, 1211-1213.

5. DE-THÉ, G., GIORDANO, C., GESSAIN, A., et al. (1989):
Human retroviruses HTLV-1, HIV-1 and HIV-2 and neurological disease in some equatorial countries and areas of Africa.
J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 27, 17-27.

6. DREISBACH, R., H. (1977):
Handbook of poisoning.
Lange Med. Publ. Los. Altos. California.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

7. GESSAIN, A., FRANCIS, H., SONAN, T., et al. (1986):
HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Africa.
Lancet ii, 698.

8. GOUT, O., BAULAC, M., GESSAIN, A., et al. (1990):
Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation.
N. Engl. J. Med. 322, 383-388.

9. HADDOCK, D. R. W., EBRAHIM, G. L., KAPUR, B. B. (1962):
Ataxic neurological syndrome found in Tanganyika.
Br. Med. J. 2, 1442-1443.

10. HOUSTON, S., THORNTON, C., EMMANUEL, J., AHMED, L. (1994):
Human T cell lymphotropic virus type 1 in Zimbabwe.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 88, 170-172.

11. HOWLETT, W. P. (1994):
Tropical myeloneuropathies; in: Neurological Disorders in Tanzania.
Bergen University Medical Dissertations. ISBN 82-7815-000-1, 16-19.

12. KAYEMBE, K., GOUBOU, P., DESMYTER, J., VLIETINCK, R., CARTON, H. (1990):
A cluster of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Equateur (Zaire): ethnic and familial distribution.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 53, 4-10.

13. LUDOLPH, A. C., HUGON, J., DWIVEDI, M. P., et al. (1987):
Studies on the pathogenesis of motor neuron diseases. 1. Lathyrism: Clinical findings in established cases.
Brain 110, 149-165.

14. MAKENE, W. J., WILSON, J. (1972):
Biochemical studies in Tanzanian patients with ataxic tropical neuropathy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 35, 31-33.

15. MOESCHLIN, S. (1986):
Klinik und Therapie der Vergiftungen, G. Thieme Verlag, Stuttgart.

16. OSAME, M., MATSUMOTO, M., USUKA, K., et al. (1987):
Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T cell leukaemia-like cells.
Ann. Neurol. 21, 117-122.

17. OSUNTOKUN, B. (1968):
An ataxic neuropathy in Nigeria: a clinical, biochemical and electrophysiological study.
Brain, 91, 215-248.

18. RICOY, J., R., CABELLO, A., RODRIGUEZ, J., TÉLLEZ, J. (1993):
Neuropathological studies in the toxic syndrome related to adulterated rapeseed oil in Spain.
Brain 106, 817-835.

19. ROMĂN, G. C., SPENCER, P. S., SCHOENBERG, B. S. (1985):
Tropical myeloneuropathies: The hidden endemias.
Neurology 35, 1158-1170.

20. SCHMUTZHARD, E., FUCHS, D., HENGSTER, P. (1989):
Retroviral Infections (HIV 1, 2, HTLV1) in rural NW-Tanzania: Clinical findings, epidemiology and association to infections common in Africa.
Am. J. Epidemiol. 130, 309-331.

21. SPENCER, P., ROY, D., LUDOLPH, A., HUGON, J., DWIVEDI, M., SCHAUMBURG, H. (1986):
Lathyrism; evidence for role of the neuroexitatory aminoacid BOAA.
Lancet ii, 1066-1067.

22. STRACHAN, H. (1888):
Malarial multiple peripheral neuritis.
Sajou's Ann. Univ. Med. Sci. 1, 139-141.

23. TEKLE-HAIMANOT, R. (1990):
Neurological disorders in Ethiopia: a community-based study on pattern and prevalence of lathyrism.
Umea University Medical Dissertations.
New series N 291-ISSN 0346-6612, 1-64.

24. THINIUS, K. (1960):
Chemie, Physik und Technologie der Weichmacher, VEB Verlag Technik, Berlin.

25. TROLLI, G. (1938):
Paraplégie spastique epidemique, konzo des indigèns du Kwango. In: Resumé des observations réunies, au Kwango, au sujet de deux affections d'òrigine indeterminée.
Brussels, Fonds Reine Elisabeth, 1-36.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

26. TYLLESKÄR, T. (1994):
The causation of konzo. Studies on a paralytic disease in Africa.
Acta Universitatis Uppsaliensis, Comprehensive Summaries of Uppsala dissertations from the Faculty of Medicine, 413, 67pp Uppsala. ISBN 91-554-3207-7.

27. TYLLESKÄR, T., BANEA, M., BIKANGI, N., FRESCO, L., PERSSON, L. A., ROSLING, H. (1991):
Epedemiological evidence from Zaire for a dietary aetiology of konzo, an upper motor neurone disease.
Bull WHO 69, 581-590.

28. ULLMANN'S ENZYKLOPÄDIE DER TECHNISCHEN CHEMIE (1979):
Hrsg: W. Foerst;
7. Aufl., Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin Band 18.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. R. Schmutzhard
Universitätsklinik für Neurologie, Neurologische Intensivstation

Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck · Austria

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie

Jahr/Year: 1996

Band/Volume: 18

Autor(en)/Author(s): Schmutzhard Erich

Artikel/Article: Neue Aspekte und neue Dimensionen der tropischen Myeloneuropathien. 259-264