Aus dem Pathologisch-bakteriologischen Institut der Landeskrankenanstalt in Czernowitz.

Zur Frage einer spezifisch-diagnostischen Reaktion bei Pellagra.

Von Priv.-Doz. Dr. Hugo Raubitschek.

Die Arbeiten der letzten Jahre haben auf dem Gebiete der Pathologie und Aetiologie der Pellagra insofern Bedeutung erlangt, als es gelungen ist, in ausgedehnten und unter allen Kautelen angestellten Experimenten eine Basis zu gewinnen, auf der dieser noch in vielen Beziehungen recht geheimnisvollen Erkrankung näher getreten werden kann. Die Versuche, die fast gleichzeitig und unabhängig voneinander Raubitschek¹⁾, Lode²⁾ und Horbaczewski³⁾ veröffentlichten, haben die deletären Wirkungen einer ausschließlichen bestimmten vegetabilischen Nahrung (Mais) auf weiße Mäuse und Meerschweinchen unter dem Einfluß des Sonnenlichtes dargetan und ohne weiteres die Vermutung nahegelegt, daß die Pellagra hervorgerufen wird durch eine einseitige Ernährung mit Mais, gleichgültig guter oder schlechter Qualität, die aber erst unter dem Einfluß des Sonnenlichtes zur Noxe wird. Ob und inwieweit bei dieser photodynamischen Aetiologie der Pellagra der Mais als Nahrungsmittel eine integrierende Rolle spielt, erscheint durch die Versuche der drei Autoren eigentlich nicht erörtert, zumal da es garnicht so unwahrscheinlich ist, daß auch eine ausschließliche Ernährung mit anderen vegetabilischen Nahrungsmitteln (Reis, Hirse, Buchweizen) unter starker Belichtung zu ähnlichen charakteristischen Erkrankungen führen kann.

Es ist begreiflich, daß die photodynamische Auffassung der Pellagra von manchen Seiten nicht unwidersprochen bleibt, und wenn hier auf die Einwände nicht weiter eingegangen wird, so hat dies vor allem seinen Grund in der Tatsache, daß die experimentelle Basis unserer Auffassung einwandfrei blieb⁴⁾ und daß lediglich die Schlußfolgerungen, die wir aus unseren Experimenten zogen, unter Anführung von statistischen Hinweisen, Erwägungen und reinen Spekulationen in ihrer Richtigkeit angezweifelt werden.⁵⁾

¹⁾ Wiener klinische Wochenschrift 1910, No. 26. Zentralblatt für Bakteriologie etc. 1911, Orig.-Bd. 57. — ²⁾ Wiener klinische Wochenschrift 1910, No. 31. (Sitzung der wissenschaftlichen Aerztegesellschaft in Innsbruck.) — ³⁾ Oesterreichisches Sanitätswesen. Beilage zu No. 31, 1910. — ⁴⁾ Vgl. O. Umnus Zeitschrift für Immunitätsforschung 1912, Orig.-Bd. 13, H. 5. — ⁵⁾ Vgl. Berliner klinische Wochenschrift 1912, No. 8, S. 380.

Daß diese neuere Auffassung der Pathologie der Pellagra als Belichtungskrankheit sich nicht rasch und allgemein Eingang zu verschaffen gewußt hat, hat neben vielen anderen Ursachen auch seinen Grund darin, daß die Pellagra derzeit noch die einzige gut charakterisierte menschliche Erkrankung ist, bei der eine photodynamische Aetiologie angenommen werden muß, bei der eine Sensibilisierung durch bestimmte Nahrungsmittel vom Darm aus erfolgt und erst eine nachträgliche intensive Belichtung zu deletären Folgen führt. Wäre also die Neuartigkeit einer derartigen Auffassung schon Grund genug, ihr nur langsam Eingang und Anerkennung zu verschaffen, so kommt noch dazu, daß gerade auf dem Gebiet der Pellagra-pathologie eine Unsumme von Publikationen, Untersuchungen und Befunden der fragwürdigsten und unzuverlässigsten Art vorliegt.

Aus allen diesen Gründen erschien es geboten, auf dem einmal begonnenen Wege weiterzuschreiten und möglichst genau und kritisch Erfahrungen aller Art zu sammeln, um durch sie unsere Kenntnisse über die Pellagragenese in dem ange deuteten Sinne zu erweitern und zu vertiefen.

Dies war nach zwei Richtungen hin ohne weiteres möglich.

Benutzt man nämlich die oben dargelegte Auffassung der Pellagragenese als Richtschnur für die Therapie, mit der es bei der Pellagra ohnedies am traurigsten bestellt ist, so war es eigentlich von selbst gegeben, den heilenden Einfluß des Lichtabschlusses resp. einer Elimination gewisser Lichtarten auf die spezifischen Hautveränderungen zu studieren.

Mit dieser Frage haben wir uns schon vor Jahren beschäftigt, indem wir weiße Mäuse, die bei Maisnahrung unter dem Einfluß des Sonnenlichtes erkrankt waren, ohne die Kost qualitativ zu ändern, für einige Zeit im Dunkeln hielten.¹⁾ Wir konnten damals in einer größeren Versuchsreihe uns davon überzeugen, daß trotz der unveränderten Maisnahrung sich die bereits erkrankten Tiere im Dunkeln sichtlich erholten, und als untrüglichen Beweis für den überaus günstigen Einfluß des Lichtabschlusses konnten wir die geringe Mortalität, die in dieser Versuchsserie auftrat, ansehen.

Es lag deshalb nahe, ausgehend von den Erfahrungen unserer Tierversuche, den Einfluß des Lichtabschlusses auf die pellagrösen Hautveränderungen auch beim Menschen zu studieren. Wir haben also frische Erkrankungen lange Zeit in Krankenzimmern halten lassen wollen, die entweder völlig verdunkelt, oder deren Fenster mit roten Scheiben in der üblichen Weise versehen waren, um die chemisch-aktiven Strahlen tunlichst fernzuhalten. Diese Maßnahmen konnten jedoch nicht lange genug in wünschenswerter Weise durchgeführt werden, da die Patienten unter pathologischen Aufregungszuständen schon bald energisch den Aufenthalt in derartigen Krankenzimmern verweigerten.

Wir sahen uns deshalb gezwungen, den schädlichen Einfluß des Lichtes nur von den erkrankten Körperpartien fernzuhalten, indem wir z. B. eine Hand mit einer schwarzen, Licht undurchlässigen Binde verbanden oder die Hand mit einer lichtdichten Salbe (Zeozonsalbe) oder mit Vaseline, der reichlich pulverisierte Holzkohle beigemischt war, bedeckten, während die andere Hand ohne irgendwelche Behandlung dem Licht frei ausgesetzt blieb.

Trotzdem der günstige Einfluß des Lichtabschlusses in den wenigen Fällen, die so behandelt wurden, unverkennbar war, konnten wir uns doch nicht entschließen, auf diesem Gebiete ausgedehntere Erfahrungen zu sammeln und uns mit der Behandlung Pellagröser weiter zu befassen, zumal da eine einwandfreie Beurteilung von Hautprozessen ohne genauere Kenntnisse der Dermatologie ausgeschlossen ist.

Wir konnten dieses Studium, ex juvantibus auf die Pellagragenese zu schließen, umso leichter aufgeben, als uns ja noch ein zweiter, mindestens ebenso aussichtsreicher Weg offen stand, auf dem wir zu verwertbaren Schlüssen auf die Aetiologie der Pellagra gelangen konnten. Denn die Erfahrungen der letzten Jahre haben mehrfach gezeigt, daß bei zahlreichen Erkrankungen im Blutserum der Patienten während oder nach der Erkrankung spezifische Stoffe auftreten, die, in irgend einer Weise sinnfällig nachgewiesen, von hoher diagnostischer Bedeutung für die Diagnose der Erkrankung sein können. Der umgekehrte Schluß, aus einer eventuell spezifisch diagnostischen Reaktion — empirisch gefunden — auf die Aetiologie einer

¹⁾ Zentralblatt für Bakteriologie Orig.-Bd. 57, S. 203 u. 204.

Erkrankung zu schließen, wäre allerdings neuartig und wenig aussichtsreich. Wir sahen uns aber dennoch veranlaßt, gegen unsere bessere Ueberzeugung diesen Weg einzuschlagen, da trotz der weitgehenden Unstimmigkeit, die zurzeit über die Pellagragenese herrscht, diese Krankheit nicht nur von manchen Seiten noch immer als Infektionskrankheit aufgefaßt wird, sondern gerade in der letzten Zeit eine fast unübersehbare Zahl Arbeiten von italienischen Autoren veröffentlicht wurden, nach denen man gewöhnlich auf höchst einfachem Wege aus dem Blut (Serum, Urin) der Patienten die Pellagra diagnostizieren könnte.

Ganz abgesehen davon, daß jeder, der auch nur einige Erfahrung auf dem Gebiet der Pellagra zu sammeln Gelegenheit hatte, wirdzugeben müssen, daß nicht das geringste praktische Bedürfnis, eine spezifisch diagnostische Reaktion für Pellagra zu besitzen, vorliegt, da die Diagnose bei der großen Prägnanz der klinischen Erscheinungen jederzeit und ohne weiteres gestellt werden kann, sind diese diagnostischen Serumreaktionen immer nur an einigen wenigen Fällen in kritikloser, unverständlicher und unverständlicher Anlehnung an Agglutinations-, Präzipitations- und Komplementablenkungsmethoden erprobt worden, sodaß alle diese Arbeiten, die den Stempel der Unwissenschaftlichkeit, der Leichtfertigkeit und Unrichtigkeit nur allzu offen zur Schau tragen, nicht einmal durch eine Kritik, daß sie falsch sind, ihrem wohlverdienten Schicksal, unbeachtet zu bleiben, entrissen werden sollen.¹⁾

So blieben denn nur einige wenige ernster zu nehmende und scheinbar bemerkenswerte Publikationen, deren Resultate einer eingehenden Nachprüfung an mehreren hundert Pellagrösen in zahllosen Einzeluntersuchungen unterzogen wurden. Wir möchten dabei ganz besonders die Aufmerksamkeit auf das große von uns verarbeitete Material lenken, da schon dadurch sowie durch die durchwegs eindeutigen, übereinstimmenden Befunde unseren Nachprüfungen die Bedeutung in manchen Richtungen nicht wird abgesprochen werden können. Allerdings bestanden diese Nachprüfungen im Wesen in einer Fortsetzung von Untersuchungen, über die wir schon vor einiger Zeit zu berichten Gelegenheit hatten²⁾.

Denn wir sahen uns gezwungen, neuerdings vor allem der Frage näherzutreten, ob sich Beweise für eine infektiöse Aetiologie der Pellagra auffinden lassen.

Seit Jahren wurde ja eine Unzahl von Bakterien und Schimmelpilze beschrieben, die angeblich eine ätiologische Rolle bei der Pellagra spielen sollen, und kaum eine Bakterienart, die auf gesundem oder verdorbenem Maismehl mit Leichtigkeit nachgewiesen werden kann, ist dem Schicksal entgangen, von einem kritiklosen Autor als Pellagraerreger angesprochen zu werden. Schon früher hatten wir uns vielfach davon überzeugen können, daß sowohl auf gesunder und guter, als auch auf stark verdorbener Maisfrucht eine schier unübersehbare Anzahl von Bakterien und Pilzen vorkommt, sodaß es wirklich keinerlei Schwierigkeiten hat, aus dem verwirrenden Formenreichtum von Mikroorganismen, die einem hier vor Augen kommen, einen beliebigen Stamm als Pellagraerreger zu erklären.

Die einfache Ueberlegung aber, daß weder die Maisfrucht noch das daraus hergestellte Mehl direkt genossen wird, bestimmte uns, die bakteriologischen Untersuchungen nicht so sehr an den genannten Rohmaterialien vorzunehmen, als vielmehr die daraus bereiteten Speisen einer eingehenden bakteriologischen Prüfung zu unterziehen. Da diese Untersuchungen schon vor einigen Jahren durchwegs negative Resultate ergaben, beschränkten wir uns diesmal auf die kulturellen Untersuchungen des strömenden Blutes von Pellagrösen sowie von Organen pellagröser Leichen in allen Stadien der Erkrankung.

Allerdings haben wir schon früher den Keimgehalt des Blutes Pellagröser zu prüfen Gelegenheit gehabt, und trotzdem wir uns schon vor Jahren von der unbedingten Keimfreiheit des Blutes vielfach überzeugen konnten, haben wir uns doch entschlossen, derartige Untersuchungen neuerdings und in ausgedehntestem Maße vorzunehmen, da Tizzoni³⁾ in mehreren Arbeiten berichtet hat, daß er im Blute, in der Zerebrospinalflüssigkeit und in den Organen von Kranken, die einer schweren Pellagra erlegen sind, Bakterien (*Streptobacillus pellagrae*) nachweisen konnte und daß er auch dieselben Bazillen aus verdorbenem Maismehl und aus den Entleerungen der Kranken rein kultivieren konnte.

Ungefähr gleichzeitig hat auch S. J. Wolfe⁴⁾ über Bakterien berichtet, die er bei mehreren Pellagrafällen im Blute der Kranken (offenbar nur

mikroskopisch im Ausstrichpräparat) nachgewiesen haben wollte und die er als identisch mit den von Tizzoni beobachteten Erregern betrachtete.

Trotz meines emsigsten Bemühens und trotz peinlichster Berücksichtigung der von Tizzoni angegebenen Technik gelang es mir in mehreren hundert Untersuchungen nicht ein einziges Mal, irgendwelche Keime zu isolieren, sodaß ich gezwungen bin, nach wie vor als sichere Tatsache hinzustellen, daß das Blut und die Organe Pellagröser keine mit unseren derzeitigen Methoden kultivierbaren Keime enthalten, daß speziell das Blut Pellagröser ausnahmslos keimfrei ist.

Nach dieser Feststellung hätte ich mich bezüglich der „Pellagraerreger“ Tizzonis zufrieden geben können, wenn nicht dieser Autor auch mitgeteilt hätte, daß das Serum Pellagröser sowohl Extrakte der betreffenden Bazillen aus Agarkulturen wie die Filtrate von Bouillonkulturen präzipitiert und daß der Grad dieser Präzipitation in einem direkten Verhältnis zu dem Zustand des Kranken steht. So unklar und ungenau auch die technischen Angaben Tizzonis, besonders bezüglich der verwendeten Mengen der reagierenden Stoffe, sind, wollte ich trotzdem dieses Phänomen selbst beobachten, da es sich ja hier zweifellos um eine spezifische Reaktion des pellagrösen Serums handeln müßte und wir auf Grund derselben zu verwertbaren Schlüssen bezüglich der Pellagragenese gelangen konnten.

Da es mir aber niemals gelungen ist, irgendwelchen Keim aus dem Blut Pellagröser zu isolieren, so sah ich mich gezwungen, Tizzoni zu ersuchen, mir einige seiner Stämme zu überlassen. Trotz mehrfacher Bitte sandte mir der genannte Autor unter den verschiedensten Motivierungen keine Kulturen, sondern immer nur gute Ratschläge über die Technik der Reinkultur seiner Erreger. Ich bin deshalb nicht in der Lage, mir ein eigenes Urteil über das Wesen der Erscheinung zu bilden, die Tizzoni als Präzipitation des Krankenserums mit Extrakten von Agarkulturen oder Bouillonkulturfiltraten seiner Pellagraerreger auffaßt.

In letzter Zeit scheint er allerdings selber davon abgekommen zu sein, seinen Stämmen oder der von ihm gefundenen Präzipitationsreaktion eine besondere Bedeutung für die Diagnose oder für die Pathologie der Pellagra beizumessen, da er vor kurzem eine neue, auf völlig anderen Prinzipien basierende Serumreaktion bei der Pellagra veröffentlicht hat¹⁾, der er scheinbar eine ganz außerordentliche Wichtigkeit beilegt („esperienza fondamentale“ schreibt Tizzoni selber von seiner neuen Reaktion).

Diese Reaktion von Tizzoni besteht prinzipiell darin, daß das Serum Pellagröser in Mengen von 0,2–0,3 cem geringe Quantitäten von Kaninchenblut agglutiniert, ohne zu hämolysieren, während das Serum Gesunder oder anderweitig Kranker Kaninchenblut komplett lösen soll, falls man die Epruvetten etwa 24 Stunden in der Brutkammer hält und dann das Resultat abliest.

Wir haben die Reaktion, so wenig verheißungsvoll sie auch anmuten mag, in etwa 100 Fällen geprüft und können behaupten, daß dieser Reaktion auch nicht der geringste diagnostische Wert beizumessen ist, was ohne weiteres aus der längst bekannten großen Differenz im Gehalt der einzelnen Sera an normalen Heteroagglutininen und Heterohämolysinen erklärlich erscheint.

Daneben mußten wir uns auch mit andersartigen Serumreaktionen beschäftigen.

So hat Gosio in mehreren Arbeiten spezifische Penizilliumpräzipitate im Serum Pellagröser beschrieben, und Bass²⁾ hat behauptet, daß das Serum Pellagröser mit Lezithin eine stark positive Komplementablenkung gibt. In seinen sechs untersuchten Pellagrafällen konnte Syphilis anamnestisch nicht nachgewiesen werden.

Auch diese Serumreaktionen haben wir einer eingehenden Nachprüfung in zahlreichen Einzeluntersuchungen unterzogen und sind zu dem Schluß gekommen, daß ihnen nicht der geringste diagnostische Wert zukommt.

Schließlich muß noch der Vollständigkeit halber erwähnt werden, daß mehrere italienische Autoren³⁾ eine Präzipitation beim Mischen von bestimmten Mengen pellagrösen Serums mit wäbrigem Maisextrakt als spezifisch für Pellagra beschrieben haben. Demgegenüber möchte

¹⁾ Siehe die letzten Jahrgänge der Riv. Pellagr. Ital.; Udine, Tipografia Domenico del Bianco. — ²⁾ Zentralblatt für Bakteriologie etc., Orig.-Bd. 57, S. 195 ff. — ³⁾ ebenda Bd. 61, S. 403 (daselbst auch Literatur). — ⁴⁾ ebenda Ref. Bd. 47, S. 520.

¹⁾ Pathologica 1912, Bd. 4, S. 288. — ²⁾ Journ. of the Amer. med. Assoc. 1909, Vol. 53, No. 15. — ³⁾ Riv. Pellagrol. ital. 1909.

ich auf eine Arbeit von Wilenko¹⁾ hinweisen, in der er eine Präzipitation beim Zusammenbringen von tierischem Normalserum mit den verschiedensten wäßrigen Samenextrakten konstant beobachtet, sodaß das pellagröse Serum auch in dieser Beziehung durch keinerlei Besonderheiten ausgezeichnet ist.

Trotzdem sahen wir uns veranlaßt, weitere Serumversuche anzustellen, um eventuell den Nachweis führen zu können, daß spezifische Antikörper gegen Maisweiß im Serum von pellagrösen Individuen vorkommen; denn bei der Annahme, daß die Pellagra hervorgerufen wird durch eine einseitige Ernährung mit Mais, speziell schlechter Qualität (Lombroso, Gosio, Gavina u. v. a.), erschien ein eventueller Nachweis von Antikörpern im Patientenserum gegen Mais nicht aussichtslos. Da aber die darauf gerichteten Vitroversuche (Komplementablenkung mit wäßrigem Maisextrakt als Antigen, Präzipitation etc.) zu keinen verwertbaren Resultaten führten, so haben wir (in Fortsetzung unserer früheren Versuche) in ausgedehntem Maße versucht, ob mit Hilfe der bekannten Ueberempfindlichkeitsreaktionen an pellagrösen Individuen selbst neue Stützpunkte gewonnen werden könnten.

Zu diesem Zwecke wurden in der üblichen Weise Kutan- und Ophthalmoreaktionen mit verschiedenen wäßrigen Maisextrakten an Pellagrösen in allen Stadien der Erkrankung durchgeführt. Da diese Versuche zu durchaus negativen Resultaten führten, so wurde auch in einigen Fällen versucht, durch subkutane Injektion von sterilem Maisextrakt Hautaffektionen zu erhalten, die vielleicht qualitativ oder quantitativ ein Charakteristicum für Pellagra abgeben könnten. Doch zeigte es sich, daß sowohl gesunde wie pellagröse Individuen eine subkutane Injektion von mehreren Kubikzentimetern eines wäßrigen sterilen Extraktes von gutem oder verdorbenem Mais ohne Lokal- und Allgemeinerscheinungen anstandslos vertrugen.

In Ergänzung aller dieser Versuche wurde schließlich auch erprobt, wie pellagröse Individuen, die sich seit kurzem mit einer einwandfreien gemischten Kost ernähren, eine einmalige ausgiebige Maisnahrung vertragen. War doch zu erwarten, daß solche Patienten, durch eine langdauernde, einseitige Maisnahrung vom Darm aus sensibilisiert, auf eine neuerliche Darreichung von Maisweiß mit Ueberempfindlichkeitserscheinungen (Schwindel, Fieber, Erbrechen, Diarrhöen) reagieren, falls die Pellagra kausal mit einer Maisernährung zusammenhängt. Doch zeigte es sich, daß Pellagröse sowie Gesunde eine kurzdauernde ausschließliche Maisernährung ohne Erscheinungen anstandslos vertragen.

Ueberblickt man schließlich die angeführten Versuchsergebnisse und die Ergebnisse unserer eingehenden Nachprüfungen, die in der Absicht angestellt wurden, kritisch einige Theorien der Pellagragenese an den Tatsachen zu prüfen, so sieht man, daß keinerlei stichhaltige Beweise für eine infektiöse oder toxische Theorie der Pellagraätiologie aufgefunden werden konnten. Alle diese negativen Befunde scheinen im Gegenteil in einem gewissen Sinne unsere Anschauung, die wir an anderer Stelle ausführlich und experimentell zu stützen in der Lage waren, zu erhärten, daß die Pellagraätiologie auf einem ganz anderen Gebiet zu suchen ist. Alle Beobachtungen und unsere Tierversuche sprechen unseres Erachtens für eine photodynamische Aetiologie dieser Erkrankung, die durch die Maisnahrung in der Art hervorgerufen wird, daß ein Stoff der Maisfrucht (das alkohollösliche Lipochrom) vom Darm aus die Individuen sensibilisiert und daß dann eine nachträgliche intensive Belichtung zu den bekannten deletären Lokal- und Allgemeinerscheinungen führt, die wir als Pellagra bezeichnen.

Zusammenfassung: Im strömenden Blut sowie in den Organen Pellagröser sind mit unseren momentanen bakteriologischen Methoden spezifische Keime nicht nachzuweisen. Speziell das Blut Pellagröser erweist sich, mit unserer heutigen kulturellen Technik untersucht, ausnahmslos als keimfrei.

Im Serum pellagröser Individuen kommen keinerlei Antikörper oder Stoffe vor, die, mit unseren gegenwärtigen serologischen Methoden geprüft, spezifisch für Pellagra wären.

Die Pellagra hat eine photodynamische Aetiologie, da diese Erkrankung hervorgerufen wird durch eine einseitige Ernährung mit Mais guter oder schlechter Qualität, die aber erst unter

dem Einfluß des Sonnenlichtes ihre deletären Wirkungen entfaltet.

Es ist möglich, daß auch durch andere Nahrungsmittel (Reis, Hirse etc.) unter dem Einfluß des Sonnenlichtes ähnliche Erkrankungen hervorgerufen werden.

¹⁾ Zeitschrift für Immunitätsforschung 1910, Orig.-Bd. 5.