

(Aus der Psychiatrischen Klinik der Medizinischen Fakultät zu Madrid
[Prof. Dr. J. J. López Ibór].)

Neuropathien infolge mangelhafter Ernährung.

Von
Dr. M. Peraita.

(Eingegangen am 30. August 1941.)

Der Mangel an Lebensmitteln, der sich in Madrid kurz nach Ausbruch des Bürgerkrieges fühlbar machte, hatte zur Folge, daß schon in dieser Zeit in verschiedenen maßgebenden Kreisen ernstliche Befürchtungen für das Schicksal des größten Teiles der Zivilbevölkerung von Madrid gehegt wurden. Zu Beginn war es jedoch nicht leicht vorauszusehen, welchen Grad diese Katastrophe erreichen könnte und noch weniger die Ausmaße und verschiedenen Eigentümlichkeiten derselben. Wenn wir auch heute wissen, daß bereits im Dezember 1936 verschiedene Symptome von Avitaminosen unter den Bewohnern von Madrid in Erscheinung traten, steht dennoch fest, daß der Hunger erst viel später große Gruppen der Bevölkerung betraf und man daher die Karenzzustände als „epidemisch“ bezeichnen konnte.

Während des Sommers und Herbstes 1937 begannen sich die Störungen des Verdauungsapparates und Schleimhautaffektionen (Glossitis) zu häufen, die die Bevölkerung und auch mehrere Ärzte den verschiedensten Ursachen, wie z. B. dem schlechten Brot, zuschrieben. Besonders während des Winters 1937/38 beobachtet man eine Unmenge von Fällen mit ganz eigentümlichen, und den Madrider Ärzten bisher ganz unbekannten klinischen Bildern. Deshalb kann es auch nicht befremden, daß bei diesen Kranken damals die verschiedensten Diagnosen gestellt wurden, die überhaupt nicht zutrafen (Rheumatismus, beiderseitige Ischias, Tabes, Plattfüße usw.). Zu unserer Befriedigung können wir sagen, daß wir unter den ersten waren, welche diese klinischen Bilder als Karenzzustände erkannten, wenn wir auch gestehen müssen, daß wir uns zu Anfang über die exakte nosologische Zugehörigkeit derselben schwer orientieren konnten. Auch erfüllten sich leider zu dieser Zeit die Voraussagungen von *Cosin* über das Auftreten von Sehstörungen unter der Zivilbevölkerung in wahrhaft erschreckendem Umfange. Es häuften sich die Fälle von schweren Sehstörungen, welche die Kollegen *Poyales* und *Leoz* untersuchten.

Eine neue Überraschung wurde uns in den letzten Winterwochen von 1937/38 bereitet. In diesem Zeitraum, speziell in der Woche vor der Frühlingssonnenwende und in den folgenden Wochen, wurden in der Psychiatrischen Klinik des Provinzspitales zahlreiche Fälle von

Pellagra mit Geistesstörungen eingeliefert. Kurz nachher gelangte zu unserer Kenntnis, daß auch in die Kliniken der Herren Prof. *Diaz Rubio* und Dr. *Bravo* zahlreiche Kranke mit Pellagra eingeliefert wurden, und bald hatten alle Ärzte in Madrid Gelegenheit, diese Krankheitsform persönlich kennenzulernen, denn die Fälle steigerten sich in alarmierender Weise. Die Bedeutung des Auftretens der Pellagra ist leicht verständlich. In erster Linie handelte es sich um eine schon bekannte Avitaminose und wir konnten deren Beziehungen zu allen jenen neurologischen Syndromen, die seit einiger Zeit auftraten, einer genauen Untersuchung unterziehen. Diese Untersuchungen bilden den Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Von diesem Zeitpunkte an widmeten wir uns beinahe ausschließlich dem Studium dieser Hungerneuropathien, wobei wir mit zahlreichen Hindernissen und Schwierigkeiten zu kämpfen hatten, welche wir aber hier übergehen wollen.

Es erscheint überflüssig, hier anzudeuten, daß die Ursache dieser pathologischen Erscheinungen, über deren Ausmaß und Bedeutung sich nur ungefähre Berechnungen anstellen lassen, in der Hungerdiät zu suchen ist, unter der die Madrider Zivilbevölkerung litt. Nach den Berechnungen von Dr. *Grande*, der die Einzelheiten dieser Ernährung einem genauen Studium unterzog, war dieselbe ganz beträchtlich niedriger als die der Zentralmächte während des Krieges 1914—1918. Noch bevor wir die Ergebnisse der Untersuchungen *Grandes* kannten, hatten wir dies geahnt, da nach den uns zur Verfügung stehenden Berichten in jenen Ländern nur wenige der von uns bei einem großen Teil der Madrider Zivilbevölkerung festgestellten Krankheitserscheinungen und symptomatischen Komplexe, die den Karenzzuständen zuzuschreiben sind, beobachtet worden waren. Die genaueren Einzelheiten und Besonderheiten der damaligen Ernährung sind in den Veröffentlichungen *Grandes* zu finden. Nach seinen Untersuchungen war sie vollkommen ungenügend, sowohl vom energetischen als auch vom qualitativen Gesichtspunkte aus. Von August 1937 bis Februar 1939 betrug der mittlere Calorienwert pro Kopf und Tag 1060 Calorien. Die tägliche Proteinmenge betrug 34 g, von welchen nur 22 % tierischen Ursprungs waren. Der Vitamingehalt war auch außerordentlich niedrig, wenn auch dieser Mangel nicht alle Vitamine gleichmäßig betraf. Während der Gehalt an Vitamin A und C genügend oder halbgenügend war, und der Mangel an Vitamin D₃ infolge des Umstandes, daß die Nahrungsmittel gewisse Mengen von Provitamin enthielten, einigermaßen ausgeglichen wurde, ganz besonders „infolge der guten klimatologischen Verhältnisse in Madrid (*Grande*)“, waren die Mengen der den Komplex B₂ bildenden Faktoren ganz außerordentlich gering. Diesem Mangel ist sicherlich der größte Teil der krankhaften Erscheinungen in Madrid zuzuschreiben, unter welchen sich die symptomatischen Komplexe befinden, die den Gegenstand vorliegender Arbeit bilden. Das „Großexperiment“ von Madrid dient

unter anderem auch dazu, um mit Bestimmtheit den Ursprung einer Reihe von Krankheitsscheinungen, die Karenzzuständen zuzuschreiben sind, festzustellen und die Zweifel zu zerstreuen, die etwa noch einige Autoren über diese Probleme hegen¹.

Weiter oben erwähnten wir schon die großen Schwierigkeiten einer auch nur ungefähren Schätzung der Einflüsse und Folgen, welche eine zwangsläufige und langandauernde Diät dieser Art auf die Zivilbevölkerung Madrids hatte. In großen Zügen können wir sagen, daß bei mehreren Zehntausenden von Personen die Karenzerscheinungen in der einen oder anderen Form, und ebenso pellagröse Bilder zutage traten. Eine große Anzahl dieser Kranken ging an den Folgen dieser Avitaminosen zugrunde. Die Höhe derselben kann nicht mit Bestimmtheit angegeben werden, da speziell in den ersten Zeiten einige atypische Formen nicht als solche diagnostiziert werden konnten und der Tod einer anderen Ursache zugeschrieben wurde. Trotzdem ist es leicht möglich, daß die Mangelkrankheiten im Vergleich mit den Verheerungen durch Verschlechterung von schon bestehenden tuberkulösen Prozessen oder Vorbereitung des Terrains für die Tuberkulose eine verhältnismäßig gutartige Folgeerscheinung des Hungers darstellten. Ebenso verheerend waren die Auswirkungen des Hungers auf den normalen Verlauf von Schwangerschaften und auf das Wachstum und die Entwicklung der Kinder. Bei Tausenden von Personen hinterließ der Hunger unlösbare Spuren im Zentralnervensystem, in den Sinnesorganen, im endokrinen und vegetativen System sowie im Verdauungsapparat. Allerdings ist bekannt, daß sich infolge der Unterernährung, wie es auch im Weltkriege 1914—1918 vorkam, der Zustand bei gewissen Stoffwechsel-Gicht, Diabetes) und Magenkranken besserte. Nichtsdestoweniger ist die Bilanz zwischen diesen vereinzelten günstigen Wirkungen und den großen Verheerungen so eindeutig, daß sie dazu dienen kann, die Apostel der Hungerkuren, von denen schon *Leschke* gesprochen hat, und die Anpreiser von gewissen Nahrungsregimen, die jeder logischen und wissenschaftlichen Grundlage entbehren, zum Nachdenken zu veranlassen.

Unser Belegmaterial umfaßt 300 Fälle von verschiedenen durch Avitaminosen hervorgerufenen nervösen und psychischen Syndromen. Ungünstige und nicht zu überwindende Schwierigkeiten verhinderten die Anführung einer noch größeren Anzahl von Fällen. Bei ungefähr dem dritten Teil dieser 300 Fälle bestanden psychotische Störungen, welche den Gegenstand einer anderen Arbeit bilden werden (*Llopis*). Bei ungefähr dem dritten Teil der übrigen bestanden außer den nervösen Störungen pellagröse Hautveränderungen, mit welchen wir uns in der vorliegenden Arbeit nicht befassen werden; wir wollen uns vielmehr auf die klinischen Beobachtungen bei jenen Kranken beschränken, bei

¹ Hier wollen wir anführen, daß der Mais in Madrid und seiner Provinz unbekannt ist.

denen eine *ausgesprochene nervöse Symptomatologie ohne die geringste Hautveränderung* bestand. Bei dieser Gruppe handelte es sich um 98 Patienten, und zwar 78 Frauen und 20 Männer, das Verhältnis betrug also etwa 4 : 1. Die bevorzugte Altersgruppe bei beiden Geschlechtern war die zwischen 40 und 60 Jahren (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Alter Jahre	Frauen	Männer
10—20	1	—
20—30	11	—
30—40	14	4
40—50	20	9
50—60	20	5
60—70	10	2
70—80	2	—

Ähnliche Ziffern erhielten *Grande* und *Jimenez* bei einer viel größeren Zahl von Fällen. Wir empfehlen allen den sich mit diesem Problem befassenden Forschern, die Arbeiten dieser Autoren zu Rate zu ziehen. Hier wollen wir nur hervorheben, daß die jungen Leute und speziell die Kinder, von diesen Krankheitserscheinungen verschont blieben.

Aus noch nicht erklärten Ursachen bestanden bei den während dieser Zeit beobachteten tausenden Avitaminosefällen ausgesprochene und ins Auge fallende nervöse Störungen. Neben Syndromen und gut bekannten klinischen Bildern (Pellagra, „Pellagra sine pellagra“, funikuläre Myelose usw.) wurde eine Reihe von eigentümlichen klinischen Bildern, insbesonders nervöse Symptome, beobachtet, wo deren ätiopathogenetische Beziehungen zur Pellagra ganz gewiß sehr enge waren. Neben den klassischen polysymptomatischen Bildern (Läsionen der Haut und der Schleimhäute, nervöse Symptome, Geistesstörungen, Störungen des Verdauungsapparates, endokrine und Stoffwechselstörungen usw.) wurde bei der Mehrzahl der Patienten vom Beginn des Krankheitsprozesses an und während seines Verlaufes das Vorherrschen oder das Hervortreten einer Gruppe von Manifestationen, speziell nervösen Charakters, beobachtet. Unsere klinischen Untersuchungen über Avitaminotiker (*Peraita*) und die Statistiken über eine viel größere Anzahl derselben (*Grande*) haben uns bewiesen, daß der klassische Komplex und das polysymptomatische Bild der Pellagra sich in seine verschiedenen Elemente auflösen kann, welche sich uns dann als selbständige Krankheitsbilder darstellen können. Darin besteht eine der hervorstehendsten Eigenschaften der Unzahl der in Madrid beobachteten Fälle. Ebenso ist es, wie gesagt, unzweifelhaft, daß auch bei diesen autonomen und oligosymptomatischen Fällen, ebenso wie bei den klassischen Symptomenkomplexen, die nervösen Manifestationen bezüglich Intensität und Häufigkeit vorherrschten. Ein indirekter Beweis für diesen Umstand ist die Tatsache, daß verschiedene Ärzte, die die Klinik der pellagrösen Neuropathien und die anderer Karenzneuropathien wenig kannten, dieselben als „*Beri-beri-Polyneuritis*“ diagnostizierten (*F. Grande* und *M. Peraita*: „*Avitaminosis y sistema nervioso*“, wo die klinischen Unterschiede zwischen diesen Krankheitsbildern genau

erklärt und beschrieben werden). Aber diese diagnostischen Irrtümer beweisen nur noch mehr das Dominieren der das klinische Bild beherrschenden nervösen Symptome. Unter den vielen zwischen den pellagraösen Neuropathien und der Beri-beri-Polyneuritis bestehenden Unterschieden verdient einer hervorgehoben zu werden, der unserer Meinung nach ein Hauptmerkmal bildet. Die Beri-beri-Krankheit charakterisiert sich hauptsächlich durch sensible und motorisch-periphere Störungen, während bei der Pellagra das periphere motorische Nervensystem (Neuron des Vorderhorns zum Muskel) praktisch genommen keine Störungen aufweist und bei dieser Krankheit die Störungen hauptsächlich die *sensiblen und neurovasomotorischen Systeme* befallen, wie wir nachher ausführen werden (*Peraita, Peraita und Marquez*).

II. Bei einer großen Anzahl von Kranken wurden neben allgemeinen Symptomen oder Erscheinungen in verschiedenen Organen (Adynamie, neurasthenische Reaktion, Glossitis, Verdauungsstörungen usw., siehe weiter oben), nur leichte akroparästhetische Manifestationen beobachtet. Die Kranken klagten über „Ameisenkribbeln“ in den distalen Teilen der Zehen, oder in der Umgebung der Nägel. Dieses Gefühl breitete sich später auf den Fußrücken, auf die Sohle und auf die anliegenden Zonen aus. In anderen Fällen stellten sich diese Beschwerden, nachdem sie in den Füßen begonnen hatten, bald nachher in den Händen ein. Alle Kranken beschrieben diese Symptome in ähnlicher Weise: „Wie wenn ich Tierchen hätte, die drinnen nagen“; „wie wenn es Ameisen wären, die das Fleisch der Finger abnagen“; „wie wenn etwas nagte“; „wie wenn kleine Schlangen herumkriechen würden“ usw. usw. hörte man in vielen Fällen. Auch wurden Fälle beobachtet, bei denen diese Parästhesien nicht das erste Symptom bildeten, sondern bei denen es sich um andere anormale Sensationen handelte, die sich den beschriebenen wohl näherten, ohne sich jedoch mit denselben zu identifizieren. Eine unserer Patientinnen sagte, daß sie seit Beginn ihrer Krankheit in den Fingern ein Gefühl wie von einem „störenden Objekt“ hätte, „wie wenn sich ein Haar um den Finger wickeln würde“, und versicherte, daß sie häufig Bewegungen mit den Händen ausführte, um dieses nicht vorhandene „störende Objekt“ zu entfernen. Eine andere Kranke erklärte, daß das erste Symptom in einem Gefühl bestand, „wie wenn sich in den Füßen sehr gespannte und sich zerreißende Fäden finden würden“.

Es gab viele Fälle, bei denen sich die nervös-sensible Symptomatologie auf diese parästhetischen Sensationen beschränkte und welche ohne größere Beschwerden verliefen. Wir klassifizierten diese Kranken in einer Gruppe, welche wir als einfaches parästhetisches Syndrom oder parästhetisches Syndrom bezeichneten.

In anderen Fällen stellten die soeben beschriebenen Erscheinungen nur eine Art Vorakt für Symptome dar, die viel alarmierender und für den Patienten wirklich unerträglich waren. Bald nach Beginn derselben

beklagten sich die Kranken über die verschiedensten schmerzhaften Dysästhesien („fürchterliche Stiche“, „wie Messerstiche“, „wie Lanzenstiche“, „wie wenn man mir die Haut abreissen würde“, „wie wenn mich ein Hund beißen würde“), welche gewöhnlich fulguranten und lanzinierenden Charakter hatten. Gleichzeitig oder bald nach dem Auftreten dieser schmerzhaften Parästhesien stellten sich die von uns kausalgische Sensationen genannte Erscheinungen ein. Die Kranken klagten, daß ihre Füße, die während des Tages „kalt wie ein Eisblock“ waren, während der Nacht „brennen“, oder „wie Feuer“ waren. Zur genauen Beschreibung dieser Manifestationen müßten wir über viel Raum verfügen¹ und beschränken uns deshalb auf den Hinweis, daß sie den Kranken wirklich ganz unerträgliche brennende Schmerzen bereiteten und sehr der von *W. Mitchell, Morehouse* und *Keen* beschriebenen Kausalgie nach Verletzung der peripheren Nerven ähneln. Um dieses Verbrennungsgefühl zu bekämpfen, strecken die Kranken die Füße aus dem Bett heraus, gehen barfuß auf dem Fußboden, oderwickeln die Füße in feuchte und kalte Tücher ein. Während dieser Anfälle verspüren sie auch eine Erhöhung der lokalen Temperatur in den Füßen und Händen. Häufig vertragen sie auch nicht die geringste Erhöhung der Außentemperatur und verzichten auf den Gebrauch von Socken oder Strümpfen, um auch die geringste Temperaturerhöhung zu vermeiden. Ein anderes äußerst charakteristisches Symptom besteht in der cutanen Hypersensibilität der betreffenden Zonen während des „kausalgischen Anfallen“. Das Verbrennungsgefühl wird von einer speziellen Hypersensibilität der Haut begleitet, welche auch den geringsten Kontakt mit irgendeinem Objekt unerträglich macht (Bettwäsche usw.).

Die Kranken sahen sich gezwungen, sich eine Art Stützen zu vervollständigen, die die Bettdecken hochhalten und auf diese Weise den Druck derselben auf die Füße verhinderten. Eine Kranke war ganz verwundert, daß sie, obwohl sie während der Nacht in den kausalgischen Anfällen zu diesen Mitteln greifen mußte, in der Sprechstunde mit den Füßen auf den Boden stampfen konnte, ohne irgendetwas zu spüren, oder wie sie sagte: „überhaupt nichts“. Andere waren ganz erstaunt, daß sich die kausalgischen Symptome beträchtlich minderten, wenn sie auf die befallenen Zonen einen sanften Druck ausübten oder wenn sie die Beine bandagierten, d. h. die Blutzirkulation in den betreffenden Gliedern reduzierten, was man ja auch bei der traumatischen Kausalgie beobachten kann. Ein Kranke führte ein doppeltes Manöver aus, um ruhen und während der Nacht einige Momente schlafen zu können. Er bandagierte sich die Beine, die Füße unbedeckt lassend, welche er aus dem Bett herausstreckte. Nur auf diese Weise gelang es ihm, dem in den Füßen bestehenden unerträglichen Verbrennungsgefühl Herr zu werden. Mit der gleichen oder vielleicht größerer Häufig-

¹ Siehe „Avitaminosis y sistema nervioso“.

keit leiden die Kranken auch unter einem Kältegefühl, oder abnormer Kälte, in den distalen Zonen der Glieder. In gewissen Fällen bestanden auch beide Gefühlsstörungen. („Bei mir bestehen beide Gegensätze“, sagte uns ein Kranke, „entweder brennen die Füße oder sie sind eiskalt“). In anderen Fällen ersetzen die Kälte und die anfänglichen Sensationen von abnormaler Kälte die kausalgischen Sensationen. In anderen bestehen die ersten während der ganzen Krankheit, ohne daß sich die zuletzt erwähnten einstellen. Nächst der Gruppe der Kältesensationen finden wir die der Feuchtigkeitssensationen (Hygric dysesthesiae, *Wilson*). Die Kranken haben ein Gefühl, wie wenn mehr oder weniger ausgebreitete Zonen ihres Körpers „feucht“ oder „angefeuchtet“ wären („wie eine feuchte Kälte“, „wie wenn kaltes Wasser herablaufen würde“, „wie wenn Tropfen von eiskaltem Wasser darauffallen würden“). Diese Feuchtigkeitsparästhesien wurden mit gleicher oder fast gleicher Häufigkeit in den Gliedern oder am Rumpfe beobachtet. In letzterem Falle klagten die Kranken auch über ein Druck- oder Schnürungsgefühl („wie wenn meine Brust mit vielen feinen Fäden umwickelt wäre, die mich einschnüren“, „wie wenn ich eine Leibbinde tragen würde“ usw.). Im Gesicht, besonders in der Umgebung des Mundes, haben sie ein Gefühl wie von „Ameisenkribbeln“, „Eingeschlafensein“, „Spannung“, „Gewicht“, „Kälte“ usw. Es scheint uns von Interesse, hier anzuführen, daß einige, über ein gutes Eigenbeobachtungsvermögen verfügende Kranke, eine beträchtliche Erhöhung der parästhetischen Beschwerden (Gefühl von Starre, von Einschnürung usw.) nach den Mahlzeiten angaben. Bei anderen Kranken mit organischen Affektionen des Nervensystems und mit gleichen Symptomen konnten wir ähnliche Beobachtungen machen.

Bei einer bestimmten Anzahl von Patienten, bei deren größter Mehrzahl die klinische Untersuchung der Diagnose der funikulären Myelose bestätigte, beobachteten wir ausgesprochene Manifestationen von Hyperpathie, speziell in den Händen und Füßen. Eine unserer Kranken berichtete uns ganz erstaunt, daß sie in dem Moment, in dem sich das in den Fingerspitzen beginnende Gefühl von Eingeschlafensein verstärkte und sie glaubte, daß diese ganz „korkig“ oder „gefühllos“ wären, ein höchst „unangenehmes“ oder „unerträgliches“ Gefühl hatte, wenn sie mit diesen Stellen einen Gegenstand berührte. Eine andere Kranke berichtete uns unter Bezugnahme auf das gleiche Symptom: „Es ist etwas, was schwer zu beschreiben ist, was mich aber sehr beunruhigt“. Eine andere erzählte uns, daß „es wäre, wie wenn sie keine Haut hätte und die Gegenstände mit dem bloßen Fleisch in Berührung kämen“. Ebenso wurden kompliziertere Wahrnehmungsstörungen beobachtet (Nachdauer, Verschmelzung, Neigung zu Pseudoperzeptionen, Funktionswandel usw.).

Nur bei sehr schweren und komplizierten Fällen wurden Störungen des Gefühls der Einheit des Körpers beobachtet. Hier wollen wir einen

Fall anführen, wo der Kranke sagte, daß er ein „ganz besonderes Gefühl“ empfand, speziell während der Nacht im Bette. Hier schien ihm, wie wenn der untere Teil seines Körpers, von der Kreuz- und Beckengegend abwärts, ebenso wie die Schenkel und Beine nicht einen Teil seines Körpers bilden würden, wie wenn sie sich vom übrigen Körper trennten und nicht mehr mit ihm ein Ganzes bildeten. Der Eindruck war so intensiv, daß sich der Kranke befürchtete, um sich zu überzeugen, daß ihm nichts passiert wäre, und daß es sich nur um Täuschungen handelte und der somatischen Einheit seines Organismus nichts widerfahren war.

Dieser Komplex von ineinander übergehenden und sich auf die verschiedenste Art und Weise kombinierenden abnormen Empfindungen, Parästhesien, schmerzhaften Dysästhesien und speziell die kausalgischen Manifestationen, bildeten bei einer großen Gruppe von Kranken das symptomatologische Hauptmerkmal. Die Schwere und Bedeutung dieser Symptome, die im Vordergrund standen, und der Umstand, daß die anderen Mängelerscheinungen (Glossitis, Colitis, neurasthenische Reaktion usw.) nur angedeutet oder schon verschwunden waren, führten uns dazu, den erwähnten Symptomenkomplex als Ausdruck der schwersten und tiefgreifendsten Störungen bei vielen Fällen zu betrachten (parästhetisch-kausalgisches Syndrom).

Ein gutes Beispiel für die Begrenzung und Umschriebenheit der nervösen Störungen bei vielen Fällen, was auch das von uns am Anfang dieser Arbeit über die Autonomie und Unabhängigkeit der verschiedenen Mängelmanifestationen in einem bestimmten Falle Gesagtes bestätigt, stellt jene umfangreiche Gruppe von Patienten dar, die an Störungen des sensorialen Nervensystems litten (retrobulbäre Neuritis, cochleäre Neuritis, Geschmacksstörungen usw.).

Bei einer großen Anzahl von Kranken bestand die ganze Krankheit in Sehstörungen, die in gewissen Fällen sehr schwere waren, sich hie und da sehr rasch einstellten und infolge ihrer Merkmale unter die retrobulbäre Neuritis des Opticus eingereiht werden mußten (*Poyales, Leoz.*). Die Kranken beginnen zu klagen, daß sie alles „trübe“ sähen, „wie in Gaze oder Schleier eingehüllt“. Dann stellen sich Schwierigkeiten beim Lesen ein. Sie sagen, daß sie nur die großen Buchstaben der Zeitungen sähen, und wenn sie versuchen, ein Wort zu lesen, könnten sie nur einige Buchstaben desselben wahrnehmen; erst wenn sie den Blick auf ein anderes Wort lenken, erschienen ihnen alle oder fast alle Buchstaben des vorhergehenden Wortes. Eine unserer Kranken sagte uns, daß sie, wenn sie unvermittelt auf die Uhr schaute, die Stunde ablesen konnte; wenn sie aber nachher versuchte, den Blick auf das Zifferblatt zu fixieren, konnte sie die Zeiger nicht sehen. Diese Kranken sehen die Gegenstände wie „gebleicht“, „ohne Farben“, wie wenn die Farben verschwunden wären oder sich schwächten. Bei grellem Lichte pflegen sie dunkle Brillen zu tragen, da sie dasselbe blendet oder ihnen

„Schmerzen bereitet“. Im Halbdunkel oder in der Dämmerung sehen sie viel besser (Nictalopie). Wir beobachteten einige Fälle von optischen Halluzinationen szenenhaften Charakters. Bei anderer Gelegenheit sagten die Kranken, daß sie in einer gewissen Zone des Gesichtsfeldes nur „Schatten“ sähen, welche sich immer in derselben Richtung bewegten und ihre Form änderten, wenn sie ihre Stellung wechselten. Auch wurden Fälle von beweglicher Vision der Gegenstände und Metamorphosien beobachtet.

Etwas kleiner war die Gruppe der Kranken mit Gehörstörungen. Diese bestanden hauptsächlich in einer Verringerung der Gehörschärfe, welcher gewisse Gehörtäuschungen vorausgingen oder sie begleiteten („befremdliche Geräusche“, „wie Hammerschläge oder Glockenklänge“ oder wie „Pfiffe“).

Bei einer anderen Gruppe von Patienten traten schließlich von Beginn an ganz klare Manifestationen des Defizit einiger Leitungsbahnen des Rückenmarks in den Vordergrund, welche die Gruppe der funikulären Myelopathien bildeten. Im Gegensatz zu den an erster Stelle angeführten symptomatischen Komplexen (parästhetisches Syndrom, parästhetisch-kausalgisches Syndrom) und bei denen die Abwesenheit oder Geringfügigkeit von objektiven Symptomen charakteristisch ist, bestehen bei den Kranken dieser Gruppe objektive Sensibilitätsstörungen (Verminde rung der vibratorischen Sensibilität, Schwellenabilität, Funktionswandel, siehe weiter vorne), welche dazu dienten, die Störungen der Hinterstränge festzustellen. In anderen Fällen vermittelten die grobe Ataxie, die schweren Störungen der nöetischen Leistungen und das Fehlen der Sehnen-Knochenreflexe die Kenntnis von der Schwere dieser krankhaften Prozesse.

In diese Gruppen konnten wir unser Beobachtungsmaterial unter Bezugnahme auf die nervöse Symptomatologie und die in den einzelnen Fällen vorherrschenden Manifestationen einteilen. Es erübrigt sich, speziell anzuführen, daß neben Formen mit einer exakt definierten und reinen Symptomatologie viele Fälle beobachtet wurden, bei denen Symptome der verschiedenen Gruppen nebeneinander bestanden (gemischte Formen).

Wenn auch kein Zweifel darüber besteht, daß die besprochenen nervösen Störungen das markante Symptom oder die symptomatische Hauptgruppe der erwähnten Fälle bildeten, steht andererseits fest, daß diese Manifestationen nur ausnahmsweise als einziger klinischer Ausdruck des Mangelzustandes beobachtet wurden. Bei dem größten Teil der Kranken begleiteten die soeben angeführten nervösen Symptome gewisse Störungen allgemeinen Charakters, sowie solche, die sich auf andere Organe und Systeme bezogen. Wegen ihrer Häufigkeit führen wir in erster Linie die Manifestationen von Adynamie und von neurasthenischer Reaktion an. Als Früh symptom wurde in vielen Fällen eine

intensive Adynamie beobachtet, welche die Kranken häufig verhinderte, ihre normale Lebensweise zu führen. Sie fühlten sich „sehr matt“, „sehr schwach“, „erschöpft“, „kraftlos“ und einige von ihnen versicherten uns, daß ihnen der einfachste Willensakt, wie das Ergreifen eines Buches, das Rücken eines Sessels eine intensive Sensation von Erschlaffung verursachte, weshalb sie sich gezwungen sahen, den größten Teil des Tages unbeweglich im Bett zu verbringen. Neben diesen Beschwerden wurden bei einigen Patienten auch ungewöhnliche coenästhesische Störungen beobachtet. Ein Kranker sagte, daß er hie und da ein äußerst unangenehmes Gefühl wie von einem „inneren Schüttelfrost“ hatte. Es handelte sich nicht um ein Kältegefühl im Körper, an welchem er auch litt (siehe weiter vorne), sondern um etwas vollkommen Verschiedenes, was er mit der Sensation verglich, die man verspürt, „wenn man auf einer Schiefertafel kratzt oder eine sehr saure Zitrone isst“. Eine der Kranken erklärte uns, daß sie hie und da ein Gefühl wie von Angst, von Nervössein oder wie von Furcht hatte: „wie wenn man sich aufregt und es einem nachher scheint, daß etwas durch den Körper laufe, das ist das, was mir passiert“.

Die Kranken zeigen gewöhnlich ausgesprochenen depressiven Stimmungszustand. Sie klagen über eine „permanente Traurigkeit“, „über Lebensmüdigkeit“, daß sie sich in krankhafter Weise um alles bekümmern und über eine unerklärliche „Melancholie“, weshalb sie häufig weinen. Die Kranken pflegen selbst die ersten zu sein, die von diesen Erscheinungen überrascht sind, und die ihre tiefe Traurigkeit befremdet, „welche durch nichts zu erklären ist“. Sie fühlen sich schwer krank und glauben an ihr nahes und unabwendbares Ende, oder an irgendeinen ungünstigen Ausgang ihrer Krankheit. Auch ist die Verringerung des Aktivitätsimpulses bei diesen Fällen sehr charakteristisch. Sie haben nicht den geringsten Wunsch sich zu bewegen, zu arbeiten oder am gesellschaftlichen oder Familienleben teilzunehmen. Dabei werden sie von dieser Unlust oder Willensschwäche, irgend etwas zu unternehmen, sehr gequält. In diesen klinischen Bildern treten aber auch Überempfindlichkeitserscheinungen oder psychische Reizbarkeit hervor. Die Kranken selbst klagen über ihre große „Unruhe“, „Ungeduld“ und „schlechten Charakter“. Irgendein unbedeutendes Vorkommnis regt sie fürchterlich auf und in einigen Fällen kam es zur versuchten oder ausgeführten Mißhandlung der nächsten Familienangehörigen. Ebenso erscheinen auch die höheren psychischen Leistungen gestört (aktive Aufmerksamkeit, Konzentrations- und Merkfähigkeit usw.).

Unabhängig von den sekundären Schlafstörungen (infolge der Schmerzen und kausalgischen Symptome) treten bei vielen Kranken primäre Störungen des Schlaf- und Wachzustandes auf. Wir beobachteten Störungen des Beginnes, der Tiefe und der Dauer des Schlafes und nur ausnahmsweise eine Neigung tagsüber zu schlafen und nachts

nicht, Umkehr von Schlaf- und Wachzustand, sowie Manifestationen von Hypersomnie.

Nicht nur von großem klinischem Interesse, sondern auch für die Ätiopathogenese der verschiedenen Formen wichtig sind die Läsionen der Schleimhäute (der Zunge, des Mundes, des Pharynx, der Bindehaut, der Nase, des Mastdarms, der Blase und der Harnröhre usw.). Die Störungen wurden sehr häufig beobachtet und stellten in vielen Fällen ein Frühsymptom dar. In diesen Fällen klagten die Kranken ziemlich lange vor dem Auftreten der subjektiven sensitiven Störungen und gleichzeitig mit den ersten allgemeinen Symptomen (Adynamie) und auch in gewissen Fällen unabhängig von denselben, daß sie auf der Zunge „kleine Geschwüre“ wie Abschürfungen hätten oder gehabt hätten. In anderen Fällen handelte es sich um zahlreiche Furchen oder Risse und in den schwersten Fällen um krankhafte Veränderungen der ganzen Zungenschleimhaut, welche die Kranken bei der Aufnahme der Speisen sehr belästigte. Wie wir bereits erwähnten, beschränkten sich diese Läsionen in vielen Fällen nicht nur auf die Zunge, sondern griffen auf das Zahnfleisch, auf die Lippen, den Gaumen, auf die Schleimhaut des Rachens und auch auf die des Kehlkopfes über. In diesen Fällen klagten die Patienten nicht nur über Beschwerden beim Kauen und Schlingen der Speisen („ich habe einen Schmerz und ein eigenartiges Ziehen in der Kehle“, „wie von einem Hindernis“), sondern es wurden bei ihnen auch Veränderungen der Stimme, Tonlosigkeit beobachtet. Sie klagten über ein Gefühl „wie wenn ein Hindernis bestehen würde“, „wie von einer Reizung“ in den Augen. Bezüglich der Veränderungen der Nasenschleimhaut klagten sie über „einen Katarrh“ und eine gewisse Verstopfung der Nase. In einigen Fällen wurde auch beim Sprechen genästelt.

Häufiger als einige der bisher erwähnten Symptome oder Symptomgruppen wurden bei vielen Kranken Manifestationen von thermischer Dysregulation beobachtet. Vom klinischen Standpunkt aus handelte es sich um ein intensives Kältegefühl im ganzen Körper, welches in vielen Fällen die Patienten veranlaßte, ihre eigene Temperatur zu messen, welche auch tatsächlich unterhalb der normalen unteren Grenze lag. Im Juli 1938 und bei einer Außentemperatur von 30° verbrachte eine unserer Kranken den ganzen Tag im Bett, „weil sie fror und sich schlecht fühlte“. Eine andere Patientin klagte über eine „unerträgliche innere Kälte“ und sagte uns, daß sie im Hochsommer sich mit warmem Wasser waschen mußte. Eine dritte Kranke erklärte uns ihre Beschwerden in nachstehender Weise: „Mir kommt etwas ganz Verkehrtes vor. Für den Körper brauche ich viel Kleider und im Gegenteil auf den Füßen kann ich sie nicht vertragen.“

Im Gegensatz zu der Kältsensation im Körper, die, wie wir bereits erwähnten, eine sehr verbreitete Erscheinung bildete, wurde ein Hitzegefühl nur ausnahmsweise beobachtet.

Zu den häufigsten Beobachtungen zählten auch die Verdauungsstörungen. Diese bestanden vor allem in Appetitlosigkeit, Verstopfung und Durchfall, der bei unserem Material von Nervenkranken häufiger war als die Verstopfung. In vielen Fällen erschienen die Durchfälle und die Glossitis vor den übrigen Symptomen. In anderen Fällen hinwiederum war es interessant zu beobachten, daß gleichzeitig mit der Diarrhöe die Akroparästhesien auftraten, abnormale Kältesensationen, Sphincterstörungen usw. und so auf diese brüske und akute Form das klinische Bild eingeleitet wurde. In engem Zusammenhange mit diesen Störungen standen die Unregelmäßigkeiten der Entleerung des Mastdarmes, die allerdings weniger häufiger waren als die der Harnblase, wie wir nachher besprechen werden. Die Kranken wurden nicht nur von häufigen und schmerzhaften Tenesmen geplagt, sondern es bestanden auch in gewissen Fällen Schwierigkeiten in der Retention der Exkremeante.

In dem von uns untersuchten Krankenmaterial waren die Störungen der Innervation der Harnblase häufig. Daher hatten sie auch große klinische Bedeutung. Von dem extremsten Fall an, wo es überhaupt unmöglich war, den Harn zurückzuhalten, sobald der innere Druck in der Blase eine gewisse Höhe erreichte, bis zu den leichtesten Fällen, bei denen diese Störung nur in einer leichten „miction impériouse“ bestand, wurde eine ganze Reihe von Zwischenstufen beobachtet. In gewissen schweren Fällen ging mit dem Fortschreiten des Prozesses die „miction impériouse“ in eine Blasenparalyse über. In diesen Fällen erklärten die Kranken, daß sie im Gegensatz zu dem, was ihnen zu Beginn passierte, jetzt keinen Drang mehr zum Harnlassen verspürten und daß sie die Blase nur in größeren Zeitabständen entleeren und dabei große Anstrengungen machen müßten. In einigen Fällen mußte zur Sonde gegriffen werden.

Alle diese Störungen wurden gewöhnlich durch eine gleichzeitig bestehende Polyurie verschlechtert. Die Kranken lenkten spontan unsere Aufmerksamkeit auf diese Störung und versicherten uns, daß sie jetzt größere Mengen von Harn wie früher ließen, was auch in einigen Fällen durch Messung der ausgeschiedenen Harnmenge nachgewiesen wurde. Wie die Kranken selber sagten, war der Harn „sehr klar“, fast „farblos“.

Junge Patienten, bei denen infolge ihres Alters, ihrer Vorgesichte, der klinischen Untersuchung, der Blut- und Harnanalysen usw. mit Sicherheit jedwede cardiovasculäre, renale oder hepatische Affektion ausgeschlossen werden konnte, bestanden darauf, daß sie nachts ebensoviel oder mehr Harn ließen als tagsüber. Es bildet eine interessante Tatsache, daß diese Störungen des Rhythmus der Wasserausscheidung (Nikturie), ebenso wie die Polyurie und die „miction impériouse“ im Verlaufe der Krankheit beträchtliche Schwankungen in bezug auf ihre Intensität aufwiesen.

Wegen des Interesses und der Bedeutung der Störungen der Schweißabsonderung entschlossen wir uns, einige Untersuchungen über diese vorzunehmen, wobei wir uns der Technik von *Minor-Guttmann* bedienten. Bald erregte unsere Aufmerksamkeit, daß uns die Kranken im Sommer 1938 erklärten, sie schwitzten im Gegensatz zu früher jetzt zum ersten Male nicht oder nur sehr wenig. In einigen Fällen war diese Hypohydrosis allgemein, in anderen nur an den Extremitäten ausgeprägt, besonders den unteren, wo die schon besprochenen sensitiven Symptome ihren Sitz hatten.

Hyperhydrosen wurden weniger häufig beobachtet. Sie waren gewöhnlich weniger ausgedehnt und betrafen im Gegensatz zu den Hypohydrosen in keinem Falle die ganze Körperoberfläche. Sie pflegten sich auf die Gebiete der kausalgischen Krisen zu beschränken und gleichzeitig mit diesen aufzutreten.

Wir glauben, daß es nicht notwendig ist, viel über die Häufigkeit und Bedeutung der sexuellen Störungen zu sagen. Bei unseren Patientinnen, die noch nicht im Klimakterium standen, waren die Menstruationsstörungen konstant (Amenorrhoe, Olygomenorrhoe). Ebenso konnte Verminderung der Libido und des sexuellen Impulses festgestellt werden. Bei den Männern wurde auch eine akzentuierte Verminderung der Libido und der Potenz beobachtet.

Bei ziemlich viel Kranken wurde auch Erythema pernio beobachtet. Besonders während des 2. Kriegswinters (1937—1938) war sie außergewöhnlich häufig. Bei gewissen Patienten hatten sie einen torpiden und schweren Verlauf (Geschwüre, sekundäre Infektionen). Bei vielen von uns beobachteten Fällen traten sie im Zusammenhang mit den anderen Symptomen des Mangelzustandes zum ersten Male im Leben der Patienten auf. Beim weiblichen Geschlecht wurde mit besonderer Häufigkeit die sogenannte Erytrocyanosis crurum puellarum beobachtet.

Ferner wollen wir auch einige trophische Störungen erwähnen, die, wenn sie auch weniger häufig als die bisher beschriebenen Symptome auftraten, nichtsdestoweniger für die Klinik und die Ätiopathogenese von evidentem Interesse sind. Durch das Ergrauen und Ausfallen der Haare machten die noch jungen Patienten einen greisenhaften Eindruck. Auf den Nägeln wurden auch die verschiedensten trophischen Symptome beobachtet (Bildung von Streifen, Querfurchen, Höckern, Pigmentationen, Ausfall der Nägel). An der Basis der Nägel und an ihrem ganzen Umfange erschien die Haut wie brüchig und abgeschuppt und bildeten sich Risse und Furchen, kleine Geschwüre mit sekundären Infektionen, Eiterung und schließlich Ausfall des Nagels. Bei gewissen Kranken, bei denen infolge ihres Alters ein Altersstar mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden konnte, kam es zu Trübungen des Glaskörpers, was zur Verschlechterung des Sehvermögens beitrug.

Schließlich wollen wir noch einiges über die Veränderungen des Körpergewichtes bei diesen Patienten berichten. Beim größten Teile

handelte es sich um erhebliche Verluste, welche in einem Falle 55 kg erreichten, ein Umstand, der uns nicht befremdete, wenn wir die Nahrungsverhältnisse der Zivilbevölkerung in Betracht ziehen; bei einer gewissen Gruppe war der Gewichtsverlust aber nicht besonders beträchtlich und nicht höher als bei irgend einer anderen banalen Krankheit. Bei diesen waren hingegen die Manifestationen des Mangelzustandes sehr ausgeprägt. Speziell wollen wir den Fall des Patienten J. P. anführen, welcher, trotzdem eines schweren Mangelsyndrom bestand (parästhetisch-kausalgisches Syndrom, retrobulbäre Neuritis, neurasthenische Reaktion, Colitis), nicht den geringsten Gewichtsverlust während seiner Krankheit erlitt, sondern im Gegenteil eher etwas zunahm. Dieser Kranke, der sich keine vollwertigen Lebensmittel (Fleisch, Milch, Eier und Frischgemüse) verschaffen konnte, suchte diesen Ausfall durch die Aufnahme großer Mengen von Reis, Bohnen, Wicken usw. zu kompensieren, über welche er dank seiner Stellung verfügte. Bei diesem Kranken konnte wie bei keinem anderen Fall und mit einer wirklich experimentellen Sicherheit nachgewiesen werden, bis zu welchem Grade gewisse Lebensmittel zur Erhaltung der anatomischen und funktionellen Integrität bestimmter Organsysteme notwendig und unersetzlich sind, da ja bei diesem Kranken der Anteil der Nahrung, welcher grundsätzlich calorische Energie produziert, genügend und mehr als genügend war.

Bei der neurologischen Untersuchung wurde gewöhnlich keine Druckempfindlichkeit der Nervenaustrittspunkte oder der Augäpfel festgestellt. Mit gewisser Häufigkeit wurden Störungen der Pupillenreaktion im Sinne von Pupillotonien beobachtet. Mit Ausnahme des zweiten und achten Paars, über welche die betreffenden Spezialisten noch eingehender berichten werden, und einer wenig ausgeprägten Verminderung der Sensibilität im Bereich des Trigeminus wurden keine anderen Störungen im Gebiete der Hirnnerven beobachtet, abgesehen von den ja erwähnten Geschmacksstörungen und der Motilität des Rachens.

Bei ungefähr 30% der Fälle waren die Knochen-Sehnenreflexe in den oberen Extremitäten normal, bei 50% waren sie lebhaft bis gesteigert und bei 20% beobachteten wir eine Verminderung oder Auslöschung dieser Reflexe. In den unteren Extremitäten wurden analoge Abweichungen des Achillessehnen- und Patellarreflexes festgestellt. Häufig war auch das Zeichen von *Hoffmann-Trömner* positiv. Bei sehr wenig Fällen wurde die Verminderung oder das Auslöschen des Grundgelenkreflexes von *Mayer* beobachtet. Das Phänomen von *Wartenberg* war nur ausnahmsweise positiv. Der *Lérische Griff* löste in den meisten Fällen normale Reaktionen aus. Die Stützreaktion ergab die gleichen Resultate (negative Phase *Magnus-O. Schwab*); es war nicht möglich, die positive Phase auszulösen.

Wegen des Zustandes der Bauchwand war es nicht in allen Fällen möglich, sich ein exaktes klinisches Urteil über das Verhalten der

Bauchdeckenreflexe zu bilden. Auf jeden Fall waren sie positiv und gleichförmig, d. h. normal bei der größten Anzahl unserer Patienten; wir haben den Eindruck, daß bei ihnen außer bei fortgeschrittenen Fällen meistens keine Störungen auftreten. Bei gewissen Kranken mit einem ausgeprägten und schweren Syndrom von funikulärer Myelopathie (tabische Form) waren die Bauchdeckenreflexe außerordentlich verstärkt und konnten auf dem betreffenden Hemithorax von der Glutealregion oder dem oberen Drittel des Oberschenkels an ausgelöst werden. Alle diese Fälle wurden sorgfältig auf das etwaige Bestehen von Pyramidenzeichen (*Babinski, Oppenheim, Rossolimo, Gordon, Schäffer, Mendel-Bechterew, Gerhartz usw.*) untersucht. Bei 90 % der Fälle waren diese Zeichen negativ, bei den übrigen war das eine oder andere positiv. Bei sehr wenig Patienten bestand ein Klonus. Der Muskeltonus erschien nur bei einer kleinen Anzahl vermindert, während er bei den anderen Fällen normal war.

Die objektiven Sensibilitätsstörungen sind unzweifelhaft neben den Störungen der Reflexe so charakteristische klinische Manifestationen, daß sie mit großer Häufigkeit bei unserem Material beobachtet wurden. Bei der Untersuchung der Sensibilität folgten wir den von *Stein* und *v. Weiszäcker* vorgeschlagenen Normen und verwandten auch nach Möglichkeit die von diesen Autoren vorgeschlagene Untersuchungstechnik. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen konnten wir unser Material in drei große Gruppen einteilen:

1. Kranke, ohne objektive Störung der Sensibilität;
2. Kranke mit sensitiven Ausfällen distaler Lokalisation, welche elementare Qualitäten betrafen (Tast-, Schmerz-, thermische Empfindung);

3. Kranke, bei denen ein Funktionswandel festgestellt wurde.

Bei diesen wurde besonders sorgfältig ihr Verhalten auf iterative und Schwellenreize ebenso wie der Zustand der nötiischen Leistungen untersucht, welche zum größten Teil gestört erschienen. Bei vielen Kranken war der Druck auf die Muskeln und Nervenstränge schmerhaft.

Der Knie-Hacken-Versuch war bei mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle normal. Die übrigen könnte man in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe umfaßt die Kranken mit sehr geringen Äußerungen von Ataxie. Die zweite viel kleinere Gruppe umfaßt die Fälle mit ausgesprochener Ataxie, welche nicht nur mittels der vorher erwähnten Probe, sondern auch beim Heben und Senken des ausgestreckten Beines, beim Zeigen mit dem Fuße auf einen bestimmten Punkt usw. nachgewiesen wurde. Der Finger-Nasen-Versuch ergab ähnliche Resultate.

Die Muskelkraft ebenso wie die Einzel- und synergischen Bewegungen erschienen beim größten Teil der Fälle erhalten. Hier muß man allerdings die sehr wenigen Fälle mit einem ausgesprochenen Syndrom von funikulärer Myelopathie ausschließen, bei denen eine schwere Schädigung der Pyramidenbahnen zu beobachten war. Hier bestanden zentrale

Paresen, die sich besonders in den unteren Extremitäten bemerkbar machten.

Bei einer gewissen Anzahl von Fällen mit schweren Syndromen wurden auch zerebellare Symptome beobachtet (Neigung nach hinten oder nach einer Seite zu fallen, Abweichen von der Gehrichtung, taumelnder Gang, Asynergie). Ausnahmsweise wurden auch andere Störungen festgestellt (kombinierte Flexion, Zeigerversuchstörungen, ebenso wie in dem Verhalten der nach vorne gestreckten Arme, Dysdiadochokinese, *Gierlichsches Phänomen usw.*). Störungen der Tonusverteilung zerebellarer Natur wurden nicht beobachtet, ebensowenig wie Intentions- oder Wackeltremor sowie Bradyteleokinese.

Zum Unterschied von den Patienten mit schweren pellagrösen Psychosen, besonders in den letzten Phasen derselben (pellagröser Typhus, Zustand tiefer Benommenheit des Bewußtseins, *Llopis*), wurden bei den Fällen, mit denen wir uns hier befassen, keine motorischen Störungen vom Typ des „Gegenhaltens“, „Hackelns“, Greifreflexe, Saugreflexe und hyperkinetische Manifestationen extrapyramidalen Typs beobachtet (choreiforme Zuckungen, Zittern, myorhythmische Kontraktionen usw.). Nicht selten war die idiomuskuläre Erregbarkeit verstärkt. Auch konnten häufig durch Beklopfen der Muskeln Wulstbildungen hervorgerufen werden. Hier wollen wir auf die Tatsache hinweisen, daß oft gar kein Verhältnis zwischen *der Schwere der subjektiven Manifestationen sensitiver Natur und dem geringen Ergebnis* der neurologischen Untersuchung bestand.

III. Um uns nun eine möglichst exakte Vorstellung über den Mechanismus und den Ursprung der soeben berichteten Symptomenkomplexe zu bilden, hätten wir gerne die Ergebnisse der histologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen bei den an Folgen dieser Krankheit oder an interkurrenten Affektionen verstorbenen Patienten gekannt. Widrige Umstände, die wir nicht überwinden konnten, waren die Ursache, daß wir diese Untersuchungen nicht unseren Wünschen gemäß vornehmen konnten, weshalb sich unsere Schlußfolgerungen über den Mechanismus dieser Symptome auf die Analyse der klinischen Daten und auf die Ergebnisse der von anderen Autoren in ähnlichen Fällen vorgenommenen histologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen, stützen.

Vom neurologischen Standpunkt aus ist es ganz augenscheinlich, daß die fundamentale Störung, die beim größten Teil der Patienten zum Vorschein kam, in einer mehr oder weniger schweren und mehr oder weniger diffusen Veränderung *des sensiblen, sensoriellen und neurovasomotorischen Systems* bestand, wobei gleichzeitig ein bunter Komplex von neurovegetativen Funktionen in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Es besteht kein Zweifel, daß in vielen Fällen eine Reihe von Symptomen, speziell die Form und Art der sensiblen Ausfälle als periphere

Nervenstörung angesehen werden mußten, welche schon von *Georgi* und *Beyer*, *Flinker*, *Spies* u. a. m. bei Pellagrösen beschrieben wurden. *Righetti*, *Marinesco* und *Kozowsky* fanden bei diesen Kranken eine multiple degenerative Neuritis. Im Gegensatz zu diesen Autoren führen *Bumke* und *Krapf* an, daß man bei dieser Krankheit nur selten Störungen in den peripheren Nerven findet. *Lavinder* teilt die Ansicht von *Tuczek*, für welchen diese Läsionen keinen spezifischen Charakter haben und sich in nichts von den Läsionen unterscheiden, die durch andere chronische Leiden hervorgerufen werden. Diese verschiedenen Anschaulungen, denen man in der Literatur über die polyneuritischen Störungen bei den Pellagrösen begegnet, kann man sich leicht erklären, wenn man die Eigentümlichkeiten dieser Veränderungen in Betracht zieht. Und diese gerade haben uns bewogen, sie unter die sensible Polyneuritis einzureihen (*O. B. Meyer*, *Leyden*, *Margulis*), da in keinem einzigen Falle Symptome angetroffen wurden, die auf Alterationen der motorischen Fasern der peripheren Nerven hätten schließen lassen (gegenüber den konstanten und ausgeprägten Störungen der sensiblen Elemente), im Gegensatz zu dem was man bei den klassischen Bildern der gewöhnlichen Polyneuritis zu beobachten pflegt (*Wexberg*). Schon *Schlesinger* griff zu dieser Diagnose (sensible Polyneuritis), um verschiedene klinische Bilder zu klassifizieren, die er während und nach dem Kriege 1914—1918 bei Kranken mit Hungerödemen beobachtete, also bei Kranken, die gewiß einigen den von uns beobachteten Fällen nahestanden. Die Eigentümlichkeit der hier in Frage stehenden Störungen und ihre ausgesprochenen Unterschiede bezüglich der gewöhnlichen Polyneuritis haben *Flinker* dazu geführt, zu behaupten, daß „eine echte Polyneuritis bei Pellagra nur ausnahmsweise zu beobachten ist“.

Wenn es uns auch scheint, daß über das Bestehen von peripheren sensiblen Störungen nicht diskutiert werden kann, so zwingen uns doch zahlreiche Daten dazu, eine mehr zentrale Beteiligung des sensiblen Systems anzunehmen. Die Existenz von funikulären und radikulären Störungen steht auch ohne Zweifel fest. Häufig überragte die zentrale Störung in ihrer Bedeutung die peripherie. Diese Tatsache stellt einen der vielen und fundamentalen Unterschiede dar, die zwischen den in Madrid beobachteten neurologischen Syndromen und der Beri-beri-Polyneuritis bestehen. Auch *Schlesinger* beobachtete gemischte neuritisch-myelopathische Formen. Es ist bekannt, daß sich nach *Foerster* bei der sogenannten toxisch-infektiösen Neuritis der krankhafte Prozeß hauptsächlich in zentralem Sinne ausbreitet, die Wurzeln erreicht und eine Degeneration der Hinterstränge verursacht. Bei unseren Patienten bewies die Untersuchung der Struktur der sensiblen Störungen bei vielen ein ausgesprochenes Defizit des nöetischen Systems, d. h. eine sensible Dysfunktion, welche den Ausdruck von anatomischen Störungen in den Fasersystemen, die die Hinterstränge bilden, darstellt. Eine der

konstantesten Veränderungen des Nervensystems bei den Pellagrösen ist die Degeneration der verschiedenen spinalen Bahnen (*Poussié, Belmondo, Tuzcek, Gaucher und Sergent, Lombroso, Babes und Sion, Carmao, Gregor, Anderson, Spiller, Winkelmann, R. Tucker, Pentschew* u. a. m.). *Lavinder* weist auf die größere Häufigkeit und die besondere Intensität der Läsionen in den Hintersträngen im Verhältnis zu den Alterationen in den anderen Rückenmarksbahnen hin. In unseren Fällen mit der Diagnose von funikulärer Myelopathie herrschten die tabesähnlichen Bilder vor, was daher ganz und gar mit den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchungen zusammenfällt, die nachher zu unserer Kenntnis gelangten. Diese Patienten wiesen ein reines Syndrom von Degeneration der Hinterstränge auf (siehe weiter oben); es würden bei ihnen die Merkmale des sogenannten Syndroms der langen „Hinterwurzelfasern“ beobachtet (*Dejerine und Jumentié*).

Was die Ursache und den Mechanismus der abnormalen Verbrennungs- und Kältesensationen betrifft, welche für die hier behandelten neurologischen Mangelsyndrome so charakteristisch sind, muß man hierfür Störungen von seiten des neurovasomotorischen Systems annehmen, welches den Gefäßtonus der distalen Zonen der Extremitäten reguliert. Hier wollen wir daran erinnern, daß man zur Erklärung der Genese der Kausalgie, der die bei unserem Material beobachteten Manifestationen äußerst gleichen, zu einem analogen Mechanismus griff. In dieser Hinsicht sind die Ergebnisse der Untersuchungen von *T. Lewis, Feldberg, Sternberg, Krogh* u. a. m. über die Physiologie der peripheren Zirkulation von größtem Interesse. Diese Autoren haben nachgewiesen, daß für die Regulation des Gefäßtonus in den distalen Segmenten die Integrität der sensiblen Innervation einen Faktor von wenigstens ebenso großer Bedeutung wie die normale Funktion des neurovegetativen Systems darstellt. Es genügt, sich die außerordentliche Schwere der sensiblen Störungen beim größten Teil unserer Fälle vorzuhalten, die ebenfalls Folgen der durch die neurovasomotorische Dysregulation hervorgerufenen Störungen waren, ebenso wie die Häufigkeit ihrer Assoziation um an die Möglichkeit zu denken, daß zwischen beiden Symptomgruppen engere Beziehungen als die einer einfachen Koinzidenz oder zufälligen Superposition bestünden, besonders wenn man die vorher erwähnten experimentellen Resultate in Betracht zieht. Hier wollen wir daran erinnern, daß *Cassirer und Hirschfeld* so weit gehen, anzunehmen, daß die Störungen, welche die *Raynaudsche* Krankheit charakterisieren, durch Alterationen der sensiblen Innervation der Haut hervorgerufen sein können. Auch *Zierl* hebt die Beteiligung des vaso-sensiblen Systems in der Pathogenese der Erythromelalgie hervor.

Im Verein mit *J. Marquez* untersuchten wir auch die Hauttemperatur bei einer Gruppe von Kranken und beobachteten, daß die Kälte und das abnormale Kältegefühl, an welchen diese an Händen und Füßen

litten, wirklich mit einem beträchtlichen Temperaturabstieg in diesen Regionen zusammenhängt. Zu diesen Bestimmungen benützten wir ein mit einem Galvanometer (Modell von Cambridge) in Verbindung stehendes Thermoelement. Die Temperaturdifferenzen in den distalen Segmenten der Extremitäten bei unseren Patienten und den normalen Werten, wie sie von *Ipsen* und *Foged* angegeben werden, schwankten zwischen 5 und 6°. Bei einer Kranken mit einen besonders schweren Krankheitsbild betrug die Temperatur auf den Fußsohlen 19,9° und 20,2°, nachdem sie sich drei Viertelstunden in einem Zimmer mit einer Temperatur von 25° befand. Die in den proximalen Zonen (Oberschenkel, Oberarm, Stirnfläche) beobachteten Temperaturen bei unseren Kranken stimmten mit den von *Ipsen* und *Foged* angegebenen Werten bei gesunden Personen überein. Es handelt sich daher um eine ausgesprochene distale neurovasomotorische Störung. Die Tatsache, daß diese Arteriospasmen nach einem langen Verweilen in einem warmen Zimmer nicht zurückgingen, stellen einen Maßstab für die Intensität der neurovasomotorischen Störungen dar, die wahrscheinlich ihrerseits mit Störungen der Thermoregulation zusammenhängt. Dies ist ein weiterer Beweis für die Kompliziertheit und den Grad der neurovegetativen Störung. Um eine vollkommenere und genauere Kenntnis von dem funktionellen Zustand der vasomotorischen Regulation zu erhalten, führten wir nachher bei einer gewissen Anzahl von Kranken eine Reihe von Untersuchungen über die Gefäßerweiterungsreaktionen in den unteren Gliedmaßen aus, wobei wir die Technik von *Landis* und *Gibbon* benutzten. Auch die mit dieser Methode erhaltenen Ergebnisse waren höchst interessant. Häufig wurden teilweise, unvollständige oder verspätete Gefäßerweiterungsreaktionen beobachtet und in einigen Fällen verursachte langes Untertauchen der Arme in Wasser von 45° nicht die geringste Temperaturerhöhung in den Füßen. Die von den entsprechenden Zentren ausgeübte vasodilatatorische Wirkung war daher nicht genügend, um den Arteriospasmus zu bezwingen, eine Tatsache, die uns ganz klar den Grad der Störung der neurovasomotorischen Funktionen vor Augen führt.

Diese Störung der vasomotorischen Neuroregulation trug ganz gewiß viel zur Genese der „Epidemie“ von Pernionen bei, die, wie wir schon vorher erwähnten, bei den Bewohnern von Madrid während des Krieges zum Ausbruch kam. Die Pernionen, sowohl die vereinzelten, die mit großer Häufigkeit bei Personen auftraten, die überhaupt noch nie unter ihnen gelitten hatten, oder die im Verein mit anderen Karenzerscheinungen auftraten, stellen ganz gewiß ein weiteres Symptom der Avitaminose dar, was auch durch die Tatsache ihrer Besserung oder Heilung bei Verbesserung der Nahrungsweise oder beim Vervollkommenen derselben mit Bierhefe bewiesen wurde.

Bezüglich der Parästhesien „gemischten Typs“, wie *Wilson* die Feuchtigkeitsdysästhesien nennt, bestehen sehr geringe Angaben in der

Literatur. Nach *Wilson* selbst, der im Aufbau der Feuchtigkeitsparästhesien „*eine taktile Komponente*“, einen thermalen Faktor und ein kinetisches Element“ annimmt, würde es sich um gleichzeitige Störungen in den taktilen und den thermoästhetischen Bahnen in jenen Zonen handeln, in denen eine relative Überlagerung derselben zustande kommt. Bei unseren Kranken wurden sie immer im Verein mit der Kälte und dem abnormalen Kältegefühl beobachtet, an denen der Patient in den befallenen Zonen litt. Es schien, wie wenn das intensive Kältegefühl die Grundlage oder die Basis der Feuchtigkeitsdysästhesien darstellte, an deren Genese aber andere parästhetische Phänomene teilnehmen können.

Im Gegensatz zu dem, was bei anderen Neuropathien vorkommt, die ausschließlich (Beri-beri-Polyneuritis) oder teilweise auf solche Mangelzustände zurückgeführt werden (Schwangerschaftspolyneuritis, *Plass-Mangert-Strauss, McDonald* u. a. m., alkoholische Polyneuritis, *Minot, Joliffe* und *Joffe* usw.), wurden bei unserem Material keine Atrophien, Paralysen oder Paresen peripherer Art wahrgenommen. Auch die chronaximetrische Untersuchung einer Reihe von typischen Fällen überzeugte uns von der Integrität des Systems peripheres Neuron→Muskel. Wir wollen diese Tatsache, die unserer Ansicht nach wirklich fundamental ist, nämlich die *Abwesenheit peripherer motorischer Störungen bei unseren Patienten*, besonders hervorheben, da sie nicht nur vom klinischen Standpunkt aus, sondern auch für die Pathogenese von Bedeutung ist; sie weist nämlich auf zwei verschiedene Arten von Störungen des Nervensystems bei Mangelzuständen hin (pellagröse und beri-berische).

Die klinischen Einzelheiten und die Ergebnisse der chronaximetrischen Untersuchungen können uns bestimmen, eine zentrale Genese für die motorischen Störungen bei unseren Kranken anzunehmen, wenn auch ausnahmsweise wirkliche spastische Paresen zur Beobachtung kamen und in den Fällen, wo eine funikuläre Myelose festgestellt wurde, Ausfälle des sensiblen Systems (Hinterstränge) über die pyramidalen Symptome vorherrschten. Es bestand daher nur eine sehr mäßige Alteration der cortico-spinalen Bahnen mit sehr geringer Tendenz zur Progression.

Der Entstehungsmechanismus der Gangstörungen bei diesen Patienten kann sofort verstanden werden, wenn man nur folgende Veränderungen in Betracht zieht. 1. eine diffuse, wenn auch wenig intensive Affektion des Pyramidensystems; 2. viel konstantere und tiefgreifendere Störungen des sensiblen Systems (peripherie Nerven, *speziell der hinteren Wurzeln und Hinterstränge*).

Jetzt wollen wir zu den Störungen des cerebellären Systems übergehen. Seit altersher ist bekannt, mit welcher Häufigkeit bei Pellagra die Zellen der *Clarkeschen Säule* (unter anderen siehe auch *Winkelmann*) und die spinal-zerebellären Systeme mitbeschädigt werden. Bei gewissen schweren Fällen findet man auch ausgeprägte Störungen in der Körperhaltung, der Bipedestation und sehr charakteristische Störungen

des Ganges, deren Natur ganz klar eine Perturbation im fronto-zerebellaren System anzeigt. In diesen Fällen würde es sich um mehr als um grobe und destruktive anatomische Läsionen, nämlich um den Effekt einer mehr oder weniger selektiven Intoxikation dieses Systems handeln, also um etwas ähnliches wie bei gewissen exogenen Intoxikationen. Diese Hypothese tauchte uns auf, als wir beobachteten, mit welcher Schnelligkeit diese Symptome bei Einsetzen einer geeigneten Behandlungsmethode zurückgingen (Nicotinsäure).

Das bei unseren Patienten beobachtete psychische Bild stimmt mit dem von *Gregor* bei der Pellagra beschriebenen „neurasthenischen Zustandsbild“ überein. In beiden Fällen kann man in sehr ausgeprägter und charakteristischer Weise alle jene Manifestationen beobachten, die die neurasthenische Reaktion bilden. Im Grunde genommen entspricht das bei unseren Patienten beobachtete neurasthenische Bild jenem, das *Braun* als vitales Syndrom infolge einer ausgedehnten und tiefgreifenden Perturbation der vital-vegetativen Innervation bezeichnet. Das neurasthenische Syndrom stellt nichts anderes als den klinischen Ausdruck einer Reihe von Störungen in derselben dar, welche sich auf der somatischen Seite als vegetative Symptome äußern, während sie in der psychischen Sphäre als Alterationen der vitalen Eigenschaften auftreten, die die „vitale Person“ (vitaler Antrieb, vitale Stimmung, vitale Reizempfänglichkeit, Schlaf-Wachfunktion) bilden (*E. Braun*). Diese Veränderung der vital-vegetativen Innervation ist möglicherweise auf die infolge des Vitaminmangels verursachte Hemmung verschiedener metabolischer Reaktionen zurückzuführen, was eine sehr schwere Störung der die Energie produzierenden Prozesse bedeutet und daher auch der Funktion der Organe, in denen dieses Phänomen stattfindet. Es ist nicht gerade nötig und vielleicht auch nicht korrekt, an die Ansammlung von toxischen Produkten als unmittelbare Ursache dieser Störungen zu denken, und zwar, außer anderen Gründen, weil eine große Anzahl der normalen Metaboliten nicht toxisch sind (*Grande*).

Im Zusammenhang mit dem bis jetzt Dargelegten müssen wir sagen, daß bei den Pellagrösen in konstanter und regelmäßiger Weise die mesodiencephalen vegetativen Kerne in Mitleidenschaft gezogen werden (*Ostertag*). Diese Beobachtungen von *Ostertag* dienen nicht nur zur Unterstützung der Hypothese von *Braun*, sondern sie bestätigen und verstärken auch die von verschiedenen anderen Autoren ausgesprochenen Meinungen, welchen wir die unsere anschließen, wenn man die Störungen des Wasserstoffwechsels (Polyurie), der Temperaturregulation und schließlich des Protein- und Kohlehydratstoffwechsels (hohe oder flache Blutzuckerkurven, *Ruiz Gijon, Cosin*) und der Fette bei den Pellagrösen als abhängig von der Affektion der vegetativen Zentren annimmt (*Bumke und Krapf*). Die Arbeiten von *Jores* haben die diencephalo-hypophysäre Natur der Nicturie bewiesen. Hier wollen wir daran erinnern, daß die „niétion

impérieuse“ die Folge einer Störung der sympathischen hypogastrischen Innervation der Harnblase ist. Speziell *Orton* und *L. Bender* finden Veränderungen, die sie „spezifische Alterationen“ nennen, im Seitenhorn der dorsolumbalen Segmente bei an Pellagra verstorbenen Patienten, welche schon von *Babes* und *Sion* erwähnt worden waren. *Orton* und *L. Bender* schlagen vor, die Genese einer Reihe von Symptomen (gastro-intestinale, urogenitale und vasomotorische) durch die Veränderungen der sympathischen Kerne des Seitenhorns zu erklären. *Bruggia* und auch *R. Tucker* haben schwere Läsionen in den cervicalen und abdominalen sympathischen Ganglien beschrieben.

An der Genese der Erscheinungen von Hypothermie sind gewiß außer den zentralen neurovegetativen Störungen endokrine Dysfunktionen (Thyroides, Nebennieren, Hypophyse) und Störungen in den die Thermo-regulation effektorischen Organen beteiligt. Hier wollen wir daran erinnern, daß nach *Freund* und *Janssen* das periarterielle Nervennetz eine wichtige Rolle dabei spielt, da es die neurovegetativen Korrelationen der oberen thermoregulierenden Zentren mit der Muskulatur vermittelt. Diese thermoregulierende Bahn durchquert das Stellarganglion, um längs der sympathischen Kette oder mit den periaortischen Plexen nach der Peripherie zu verlaufen. Von verschiedenen Seiten wurde auf die Häufigkeit hingewiesen, mit welcher sich bei den Pellagrösen Veränderungen in diesen Ganglien und Bahnen einstellen.

Auch muß man vegetativ-endokrinen Störungen diejenigen der sexuellen Sphäre zuschreiben. In den betreffenden nervösen Zentren, ebenso wie in der Hypophyse und den Geschlechtsdrüsen, wurden bei Pellagrösen anatomische Läsionen gefunden.

Im Verein mit *J. Marquez* und unter Verwendung der Methode von *Minor-Guttmann* wurde die Schweißabsonderung bei einer Gruppe von Patienten untersucht, die von Avitaminosen befallen waren. Bei einer gewissen Anzahl derselben wurde eine Hyperhydrose angetroffen, die den von sensiblen Störungen (Schmerzen, kausalgische Symptome) befallenen Zonen entsprach. Auch erlaubte bei einigen die Einseitigkeit der Störungen ein leichtes Auffinden und genaue Bestimmung des Grades und der Intensität der Alteration der Schweißabsonderung auf der kranken Seite. Diese Hyperhydrose ist unzweifelhaft der Ausdruck der irritativen Störungen der peripheren Teile der sympathischen Bahnen.

Mit größerer Häufigkeit wurden Hypohydrosen beobachtet. Bei einigen Patienten waren sie in den distalen Segmenten der Extremitäten lokalisiert und entsprachen unzweifelhaft einem Defizit in der Funktion besagter sympathischer Bahnen. Bei anderen Kranken war die Hypohydrase nicht umschrieben, sondern erstreckte sich auf große Zonen der Hautoberfläche und hie und da auch auf die Gesamtheit derselben. Bei diesen waren diese Störungen ganz sicher das Resultat von zentralen neurovegetativen Störungen, denn sie pflegten von

Hypothermie, vermehrtem Durstgefühl, Veränderungen der Diurese usw. begleitet zu werden.

Nun bleibt nur noch ein Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Chronaxie, die wir im Verein mit *Ruiz Gijon* bei verschiedenen Kranken mit den vorher beschriebenen neurologischen Syndromen vornahmen. Eines der wichtigsten Ergebnisse war, worauf wir schon zu verschiedenen Malen hinwiesen, daß die motorische Chronaxie bei unseren Kranken normal war. Auch die sensible Chronaxie auf dem Fuhrücken bei Kranken mit ausgeprägten sensiblen Störungen und mit Vorherrschen von irritativen Erscheinungen (Akroparästhesien, schmerzhafte Dysästhesien) bewegte sich häufig innerhalb der normalen Grenzen. Interessant ist das Verhalten der Chronaxie nach Injektion von Adrenalin. Mit großer Häufigkeit konnte unter diesen Bedingungen ein Zurückgehen der chronaxischen Werte beobachtet werden (paradoxe Reaktion), die nach *Foerster*, *Altenburger* und *Kroll* eine Alteration des neurovegetativen Gleichgewichtes bedeutet und als Folge „des Fortfallen des sympathischen nervösen Einflusses auf das cerebrospinale System“ (*Altenburger*) angesehen werden kann. Dieses Verhalten der sensiblen Chronaxie gegenüber der Verabreichung von Adrenalin würde daher eine weitere Bestätigung für die schwere neurovegetative Dysfunktion bei diesen Kranken darstellen.

IV. Das soeben Angeführte stellt ungefähr die Gesamtheit der von uns gemachten klinischen Beobachtungen dar. Aber wie wir schon zu Beginn unserer Arbeit andeuteten, überwogen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens gegenüber den klassischen und polysymptomatischen Bildern die Formen mit einer nicht so mannigfaltigen Symptomatologie. Dieselbe war hauptsächlich nervöser Natur. Auf Grund derselben haben wir ein Schema zur Klassifikation des oben erwähnten Materials zusammengestellt.

Derjenige, der mit Aufmerksamkeit unsere klinischen Ausführungen verfolgte, hat vielleicht zu seinem Befremden bemerkt, daß wir in keinem Falle cutane Läsionen bei unseren Patienten erwähnten. Und gerade die *Abwesenheit jedweder cutanen Läsion* stellt eines der grundsätzlichsten Merkmale der 98 hier beschriebenen Fälle dar.

Die statistische Bearbeitung einer viel größeren Anzahl von Fällen (ungefähr 3000), welche von *Grande* und *Jimenez* durchgeführt wurde, beweist auch, daß unter den klassischen Bildern der Pellagra die klinischen Formen ohne cutane Manifestationen die Mehrheit darstellten. Das alles dient als Beweis für das, was wir über Abscheidung, Zerlegung oder Deskomposition des großen Mangelkomplexes in klinische Formen mit einfacherer Symptomatologie sagten, und daß gerade eines dieser Symptome oder einer dieser Symptomgruppen, nämlich die kutanen Manifestationen, mit größerer Häufigkeit bei diesen fehlten. Wir hatten es zu Beginn der „Mangelepidimie“ (Herbst 1937 bis Winter 1937—1938)

hauptsächlich mit vorwiegenden neurologischen Formen zu tun, und in gewissen Fällen mit rein neurologischen, welche, wenn sie auch bald als Folgen des Mangelzustandes identifiziert wurden, Schwierigkeiten für ihre exakte nosologische Klassifikation boten, da bei ihnen die cutanen Manifestationen fehlten und sie infolge ihrer klinischen Eigentümlichkeiten von den anderen bekannten Mangelneuropathien abwichen (Beriberi-Polyneuritis). Einige Zeit nachher, im Frühjahr 1938, begannen zahlreiche Fälle von typischer Pellagra aufzutreten, bei denen man die Koexistenz oder Assoziiierung der von uns schon bekannten neurologischen Bilder mit einer klassischen pellagrösen Symptomatologie beobachten konnte (Pellagroderma, Verdauungsstörungen, Schleimhautaffektionen, pellagröse Psychosen usw.). Nun verstanden wir die engen äthiopathogenetischen Beziehungen zwischen so verschiedenen klinischen Bildern und auf Grund der großen Anzahl erkrankter Personen konnten wir uns ein Bild über den enormen Polymorphismus der in der Klinik beobachteten Mangelzustände machen.

Ebenso wie zahlreiche gemischte und Übergangsformen die Verbindung zwischen den verschiedenen klinischen Gruppen darstellten, in die wir unsere Kranken auf Grund ihrer nervösen Symptomatologie eingeteilt haben (parästhetisches Syndrom, kausalgisches Syndrom, funikuläre Myelose, retrobulbäre Neuritis, kochleäre Neuritis), bestehen auch vom klinischen Standpunkt aus fast unmerkliche Übergänge zwischen diesen Formen ohne cutane Veränderungen und den klassischen Bildern der Pellagra. Wir haben ziemlich viele Patienten gesehen, bei denen nur mittels einer sehr sorgfältigen Untersuchung der Haut die Gegenwart von äußerst geringen Veränderungen derselben festgestellt werden konnte, die nicht einmal die Patienten selbst beobachtet hatten (Pigmentation, leicht rauhe Haut usw.).

Auf Grund dieser Angaben haben wir für verschiedenen nervösen Symptomenkomplexe folgende Gruppen aufgestellt:

1. Gruppe ohne Hautläsionen.

- A. Parästhetisches Syndrom.
- B. Parästhetisches-kausalgisches Syndrom.
- C. Retrobulbäre Neuritis.
- D. Funikuläre Myelopathien.
- E. Kochleäre Neuritis.
- F. Gemischte und Übergangsformen zwischen A, B, C, D und E.
- G. Übergangsformen zur Gruppe 2.

2. Gruppe. Mit pellagrösen Hautläsionen.

- H. Pellagra mit einfachen parästhetischen Manifestationen.
- I. Pellagra mit parästhetisch-kausalgischen Manifestationen.
- J. Pellagra mit retrobulbärer Neuritis.
- K. Pellagra mit funikulärer Myelose.

L. Pellagra mit kochleärer Neuritis.

M. Pellagra ohne parästhetische Manifestationen.

N. Pellagra assoziiert mit komplizierten nervösen Bildern (H, I, J, K).

Hier wollen wir darauf aufmerksam machen, daß nicht nur die Symptome oder Symptomgruppen nervöser Natur in einem bestimmten Falle ein autonomes klinisches Bild darstellen können. Bei einer großen Anzahl von Fällen beschränkte sich die Klinik des Mangelzustandes auf Veränderungen der Schleimhäute, speziell der Zunge (einfache Glossitis, *Jimenez* und *Grande*). Bei anderen Fällen bestanden vom Anfang an nur schwere Verdauungsstörungen, welche bei ziemlich vielen Patienten letal verliefen. Bei jungen Frauen wurden häufig keine anderen Symptome als Menstruationsstörungen und neurasthenische Beschwerden beobachtet.

Diese Beispiele und das, was wir bereits über die nervösen Formen sagten, dürften genügen, um uns eine Vorstellung über die überaus große Mannigfaltigkeit der beobachteten klinischen Bilder zu machen. Darüber haben sich auch *Grande* und *Jimenez* exakt mit folgenden Worten geäußert: „Individuen, die unter der gleichen Diät standen, wiesen ganz verschiedene klinische Bilder auf“.

Mit *Winkelmann* sind wir der Anschauung, daß es grundlegende klinische Unterschiede bei der Pellagra in den verschiedenen Ländern gibt. Auch einige amerikanische Autoren vertreten in letzter Zeit diese Meinung. Auf andere Weise könnten wir uns nicht den Umstand erklären, daß jene sensiblen Symptome subjektiver Natur, die unsere Patienten in Madrid peinigten, und die bei vielen von ihnen die am stärksten ausgeprägten und fast unerträglichen Manifestationen des klinischen Bildes darstellten, von anderen Autoren, die sich auch eingehend mit der Klinik der Pellagra befaßten, fast nicht erwähnt werden. Das gleiche kann man auch von dem Vorkommen einer so bedeutenden Anzahl von Fällen sagen, bei denen praktisch genommen keine andere Symptomatologie als die in Frage stehende nervöse zur Beobachtung kam. Einige Autoren erwähnen flüchtig „Schmerzen und Parästhesien“ (*Stepp* und *Voit* u. a. m.). Im Gegensatz dazu weist *Lavinder* auf die außerordentliche Schwere hin, die die sensiblen Manifestationen in einigen Fällen erreichten und die sogar „zum Selbstmorde“ führten. Schon *Gaspar Casal* hatte bei seinen Kranken parästhetische Symptome und kausalgische Manifestationen beobachtet. Auch ein spanischer Forscher, *Roel*, erwähnt in seinem Werk „Die Ätiologie der Pellagra“ diese Symptome und unterstreicht ihre Bedeutung. Alle diese Daten und ganz speziell die in Madrid gemachten Erfahrungen berechtigen unser Befremden, wenn Autoren wie *Georgi* und *Beyer*, *Flinker* u. a. m. das allem Anschein nach nur ausnahmsweise Auftreten der von uns mit so großer Häufigkeit beobachteten Symptome bei einigen von ihren Fällen, ebenso wie *Rachmilewitz* und *Slotopolski* bei verschiedenen

ihrer Beobachtungen damit zu erklären suchen, daß sie Erscheinung von „polyneuritischen Alterationen“ durch die rheumatische Anlage ihrer Patienten bedingt wäre oder durch die Koexistenz von anderen Noxen als die dem Mangelzustande eigentümlichen (Malaria, Alkoholmißbrauch).

So meinen *Georgi* und *Beyer*, wenn sie auch annehmen, daß die bei einem ihrer Fälle beobachteten „neuritischen Manifestationen“ durch den pellagrösen Prozeß ausgelöst worden seien, daß sie keine essentiellen klinischen Elemente des Mangelzustandes darstellten, sondern daß es sich vielmehr um fakultative Symptome handelte, die einzig und allein zur Entwicklung gekommen seien, weil die Noxe auf einen „Locus minoris resistantiae“ getroffen hatte, welcher nach *Georgi* und *Beyer* in diesem Falle die „rheumatische Anlage“ des Patienten darstellte.

Wir verhehlen die Bedeutung nicht, die konstitutionelle oder erworbene Faktoren für die definitive Struktur des Syndroms haben können. Was wir jedoch nicht annehmen können, ist, daß die sensiblen Symptome, mit deren Untersuchung wir uns hier befassen und von denen einige bei der Kranken von *Georgi* und *Beyer* bestanden, als etwas Nebensächliches oder Untergeordnetes zu betrachten seien, was nur ausnahmsweise im klinischen Bilde erscheine, wenn es sich um ganz spezielle Umstände in der ätiologischen Konstellation des vom Mangelzustand betroffenen Individuums handelt. Ganz im Gegenteil, diese Symptome müssen als die konstantesten und charakteristischsten von allen denen betrachtet werden, die der pellagröse Mangelzustand auslöst. Das wurde zum wenigsten in Madrid beobachtet, wo die fraglichen Manifestationen bei Tausenden von Kranken auftraten, die weder Rheuma noch Malaria hatten oder Alkoholiker waren. Es ist leicht möglich, daß ihr seltenes Vorkommen in dem anderen Autoren zur Verfügung stehenden Material auf die verschiedene Zusammensetzung der Diät ihrer Kranken zurückzuführen sei, wie wir schon vorher sagten, denn man könnte nicht annehmen, daß so alarmierende Symptome, welche zweifellos die unerträglichsten dieses klinischen Bildes darstellten und die bei der größten Anzahl der Fälle die Patienten zum Arzte zwangen, der klinischen Untersuchung entgangen wären, wenn sie auch noch so oberflächlich gewesen wären.

Die Eigenart des Materials, auf das wir uns hier berufen (98 Fälle ohne Hautveränderungen), ebenso wie die Betrachtung der statistischen Ergebnisse von *Grande* und *Jimenez* und auch die Untersuchung von zahlreichen vereinzelten Fällen, welche in keiner Statistik erscheinen, ersparen uns hier eine Diskussion des Problems der klinischen Existenz der sogenannten „Pellagra sine pellagra“ der klassischen Autoren. Wenn einige moderne Autoren annehmen, daß man die Diagnose von Pellagra nicht stellen kann, wenn nicht die „typischen cutanen Manifestationen“ bestehen, so bedeutet dies keine oder nur wenig klinische Erfahrung

über diese Krankheit. Hier wollen wir daran erinnern, daß in Madrid die Fälle mit cutanen Manifestationen in der Minderzahl waren, im Gegensatz zu der großen Masse der Kranken mit neurologischen (in der verschiedensten Art in bezug auf die Intensität und Gruppierung der Symptome im Einzelfalle), gastrointestinalen Manifestationen, Schleimhautaffektionen, mentalen, genuinen pellagrösen endokrino-metabolischen Störungen und ohne die geringste Beteiligung von seiten der Haut. Und ebenso wie man nicht in allen Fällen Durchfälle oder andere gastrointestinale Störungen oder Symptome einer retrobulbären Neuritis, einer kochleären Neuritis, einer Glossitis usw. beobachtete, ebensowenig kamen bei vielen Kranken während des Verlaufes ihrer Krankheit kutane Läsionen zum Vorschein, ein Umstand, den die klassischen Autoren besser als die modernen kannten. Andererseits ist es auch vollkommen verständlich, daß die Untersuchung *einer beschränkten Anzahl von Patienten oder die eines Einzelfalles nicht genügend Gelegenheit bietet*, um die so mannigfaltige Reihe von klinischen Bildern zu beobachten, wozu wir Gelegenheit hatten, und daß sich dann das klinische Problem von einem vollkommen verschiedenen Standpunkt aus präsentierte. Nach den in Madrid gemachten Erfahrungen kann man ruhig behaupten, daß die klassischen cutanen Manifestationen bei der Pellagra nichts anderes als ein Symptom mehr darstellen, das nicht einmal eines der häufigsten noch eines der charakteristischsten ist und nur bei einer gewissen Anzahl der Fälle auftritt, die an einem Mangel des Komplexes B₂ leiden. Diese und andere Überlegungen haben uns dazu bewogen; verschiedene Ausdrücke zur Bezeichnung der einzelnen symptomatischen Komplexe, speziell der nervösen, anzunehmen und vorzuschlagen. Auf dieselbe Weise wie bisher wurde bei der Benennung gewisser karenzieller Bilder (retrobulbäre Neuritis, funikuläre Myelose) die vorherrschende Symptomatologie derselben in Betracht gezogen, und wir haben daher zum Zwecke einer genaueren klinischen Klassifikation und Abgrenzung des Materials vorgeschlagen, jene Formen, bei denen die parästhetischen und kausalgischen Symptome den symptomatischen Hauptfaktor bilden, als parästhetische und parästhetisch-kausalgische Syndrome zu benennen. Hier wollen wir hervorheben, daß sich diese Nomenklatur durch die Verschiedenheit und die klinischen Eigentümlichkeiten des Materials aufzwingt, und daß dies jedenfalls korrekter ist, als so mannigfaltige klinische Formen ohne kutane Läsionen mit dem Namen eines der Symptome (Pellagra) zu bezeichnen, welches, wie wir gesehen haben, nicht einmal eines der konstantesten ist und daher nur einen beschränkten klinischen Wert hat. An anderer Stelle (siehe „Avitaminosis y sistema nervioso“) haben wir die Benennung Pellagra vorgeschlagen, um ausschließlich die Formen mit cutanen Läsionen zu bezeichnen. Die Formen ohne Manifestationen von seiten der Haut wären daher auf Grund ihrer vorherrschenden Symptomatologie zu bezeichnen, und wir haben die Benennung

„Casalsche Krankheit“ als generelle Bezeichnung vorgeschlagen, welche die verschiedenen durch den in Frage stehenden Mangelzustand ausgelösten Bilder umfaßt und welche auch für alle zu gebrauchen wäre (mit oder ohne cutane Läsionen).

Der Raummangel verhindert uns, hier die Eigentümlichkeiten zu besprechen, welche die in dieser Arbeit beschriebenen Symptomenkomplexe von gewissen Leiden unterscheiden oder sie ihnen ähnlich machen, deren Ätiologie auf der Basis eines Mangelzustandes feststeht, während bei anderen einige Karenzfaktoren für ihre ätiologische Konstellation in Betracht gezogen werden (Beri-beri, *Strachansche* Krankheit, Myelopathien bei der perniziösen Anämie, Acrodynie der Erwachsenen usw.). In unserer Monographie „Avitaminosis y sistema nervioso“ haben wir uns ausführlich mit diesem Gegenstand befaßt. Hier wollen wir nur die Aufmerksamkeit auf diese so greifbaren Unterschiede lenken, welche die pellagrösen Neuropathien von der Beri-beri-Polyneuritis trennen. Da wir über keine klinische Erfahrung über die Beri-beri-Krankheit verfügen, haben wir die vorzügliche Arbeit von *Shimazono* im Werk von *Stepp* und *György* zu Rate gezogen. In Tabelle 2 stellen wir in schematischer Weise die Grundzüge der Beri-beri-Polyneuritis und die hervorragendsten Eigentümlichkeiten der von uns untersuchten neurologischen Syndrome zusammen.

Tabelle 2.

Neurologische Syndrome pellagröser Natur (nach den Beobachtungen der „Epidemie“ von Madrid. Parästhetisches Syndrom, parästhetisch-kausalgisches Syndrom. Retrobulbäre Neuritis. Funikuläre Myelopathie. Neuritis des 8. Hirnnerven. Gemischte und Übergangsformen usw. (*Peraita, Marquez*).

1. Die parästhetischen und parästhetisch-kausalgischen Syndrome sowie die Myelopathien pellagröser Natur stellten sich vorzüglich bei Erwachsenen ein (von mehr als 40 Jahren) und bei Personen mit vorgerücktem Lebensalter.

2. Die pellagrösen Neuropathien bevorzugen das weibliche Geschlecht.

3. Die nervösen Formen, die zur Gruppe der Pellagra gehören, stellten sich während der Wintermonate ein, um ihr Maximum in der zweiten Hälfte desselben und nachher zu Beginn des Frühjahrs zu erreichen.

Beri-beri - Polyneuritis (Shimazono) (speziell die motorisch-sensiblen und atrophischen Formen).

1. Die Beri-beri-Krankheit befällt hauptsächlich junge Leute. Das Maximum von Morbidität und Mortalität bewegt sich zwischen 15 und 30 Jahren.

2. Die Beri-beri-Krankheit befällt vorzüglich das männliche Geschlecht (*Scheube, Kamada, Nikaido*). Vergleichende Ziffern über Mortalität bei beiden Geschlechtern ergeben ausgeprägte Differenzen in dem schon angedeuteten Sinne.

3. Die Beri-beri-Krankheit erreicht ihr Maximum im Hochsommer, von Juni bis September, also bis zum Beginne des Herbstes (*K. Miura, Nikaido, Scheube*).

Tabelle 2 (Fortsetzung).

4. Während des Winters 1937—1938 und während des folgenden Frühlings, wo das Auftreten der nervösen Pelagra-symptome das Maximum erreichte, war das Wetter außerordentlich kalt und trocken.

5. Bei verschiedenen nervösen Syndromen pellagröser Natur war die Beteiligung des Zentralnervensystems in der Genese derselben ganz ausgeprägt, wie aus der klinischen Untersuchung und den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchungen hervorgeht.

6. Eine der interessantesten Eigen-schaften der pellagrösen Neuropathien stellt die Tatsache dar, daß trotz der ver-schiedensten und tiefgreifendsten Störun-gen des sensiblen Systems das periphera-motorische System praktisch genommen verschont bleibt. Es ist bekannt, daß man bei den Pellagrösen keine Verände-rungen der elektrischen Erregbarkeit der Muskel und Nerven beobachtet (*Ron-coroni*). Die motorische Chronaxie ist normal (*Peraita* und *J. Ruiz*).

7. Bei den pellagrösen Neuropathien stellen, wie schon ihre Benennungen an-deuten (parästhetisches Syndrom, par-ästhetisch-kausalgisches Syndrom), Par-ästhesien der verschiedensten Natur, un-erträgliche Schmerzen, Verbrennungs-gefühl, Hyperästhesie, Hyperalgesie, Hy-perpathie, die wichtigsten Elemente des klinischen Bildes dar.

8. Dissoziiierungen der Sensibilität, Syndrom der langen Hinterwurzelfasern von *Dejerine* und *Jumentié*, ebenso wie Funktionswandel wurden häufig bei unserem Material beobachtet.

9. Bei unserem Material wurden auch häufig Manifestationen von Ataxie be-obachtet. Wir wollen hier besonders auf die Fälle von funikulärer Spinalerkrankung hinweisen, wo die Ataxie den höchsten vorstellbaren Grad erreichte und die Kranken vollkommen ver-hinderte, sich aus eigener Kraft zu be-wegen.

4. Feuchtes und heißes Klima för-dern die Entwicklung der Beri-beri-Krankheit.

5. Sowohl das klinische Bild wie die Ergebnisse der anatomisch-histologischen Untersuchungen beweisen, daß das Zentralnervensystem an der Genese der Symptome wenig mitwirkt (*Shima-zono*).

6. Bei allen Formen der Beri-beri-Krankheit (sensibel-motorische, atrophi-sche, feuchte usw.) wird konstant eine tiefgreifende Alteration der motorischen peripheren Fasern angetroffen, was zur Entwicklung von Paresen, Paralysen und Atrophien peripheren Typs Ver-lassung gibt. Daher werden auch erheb-liche Störungen in der elektrischen Erreg-barkeit der Muskeln und Nerven ange-troffen (*Scheube*, *Pekelharing-Winkler*, *K. Miura* u. a. m.). „Die Sensibilität und Motilität werden meist parallel, ungefähr in gleichem Grade, und auf beiden Seiten beinahe symmetrisch ge-stört“, berichtet *Shimazono*.

7. Bei den Patienten mit Beri-beri-Polyneuritis sind die subjektiven sensiblen Manifestationen gewöhnlich ge-ling. Ein leichtes Gefühl von Einge-schlafensein oder von Ameisenkribbeln in den befallenen Zonen. Es fehlt jedes Anzeichen von Schmerz, Hyperästhesie, Hyperalgie oder Hyperpathie. „Hyper-ästhesie wurde nie beobachtet“, sagt *Shimazono*.

8. „Die Dissoziation der Sensibilität wurde nie beobachtet...“ (*Shimazono*).

9. Selbst in jenen Fällen von Beri-beri, bei denen das motorische System relativ verschont bleibt und die Sen-sibilität im Gegenteil sehr gestört er-scheint, sind die Manifestationen der Ataxie immer sehr leicht.

T a b e l l e 2 (Fortsetzung).

10. Beim größten Teile unseres Materials waren die Knochen- und Sehnenreflexe lebhaft oder ganz erheblich gesteigert.
11. Zu den konstantesten und eigen-tümlichsten Symptomen der pellagrösen Neuropathien zählen die Störungen des nervösen Mechanismus, der die Tätigkeit der Harnblase und des Mastdarms leitet. Die Störungen der Harnkontinenz (miction impérieuse", Inkontinenz) und die der Funktion des Anal sphincters waren so konstant und typisch bei unserem Material, daß wir als Grund derselben in einigen Fällen bei jenen Kranken eine Frühdiagnose stellen konnten, bei denen außer diesen Störungen kaum andere Symptome bestanden.
12. Während der „Pellagraepidemie“ von Madrid war die Gruppe der Kranken mit retrobulbären Neuritis eine der zahlreichsten, und die Fälle von Sehstörungen wurden nach Hunderten und Tausenden gezählt. Auch wurden Störungen im Bereich des 8. Hirnnerven, des Glossopharyngeus und des Olfactorius, wenn auch in geringerer Anzahl, beobachtet.
13. Das Auftreten der schwersten und mannigfaltigsten Geistesstörungen bei den Patienten mit nervösen Syndromen pellagröser Natur stellt eine der ausgeprägtesten Eigen-tümlichkeiten bei diesen Fällen dar.
14. Sowohl bei den männlichen wie bei den weiblichen Patienten werden häufig und wiederholt Störungen in der sexuellen Sphäre beobachtet.
15. Die Neigung zur Polyurie und das Auftreten von ausgeprägten Polyurien wurden mit großer Häufigkeit bei unserem Material beobachtet.
16. Bei unseren Patienten wurden nie Hypertrophien des rechten Herzens, Arrhythmien, Tachykardien usw. beobachtet, die für die Beri-beri-Krankheit so charakteristisch sind.
10. Im Gegensatz zu dem unter 6. Angeführten beobachtet man bei der Beri-beri-Polyneuritis nach Ablauf der prodromalen Periode immer Verminde-rung und Auslöschung der Knochen- und Sehnenreflexe.
11. „... Die Blasen- und Mastdarm-funktionen werden nicht gestört“... Die Funktion der Sphincter ist nicht beein-trächtigt“... „Unwillkürliche Entleerung des Harns kommt niemals vor“... (Shimazono).
12. Die Beri-beri-Neuropathien pfe-gen im allgemeinen die Hirnnerven nur in geringem Maße anzugreifen, mit Aus-nahme von gewissen Fällen von Säug-lings-Beri-beri.
13. Bei den Beri-beri-Kranken... „bleibt die Psyche immer frei bis einige Stunden vor dem Tode.“... „Das Be-wußtsein ist bei Beri-beri immer klar“ (Shimazono).
14. „... Die Geschlechtsfunktion ist in der Regel nicht gestört,“ (Shimazono).
15. Bei der Beri-beri und speziell bei den Fällen mit Zirkulationsstörungen besteht Oligurie. In schweren Fällen kommt es zur Ausscheidung von nur 500, 300 ccm oder noch geringeren Mengen von Harn.
16. Neben den nervösen Störungen stellen die besonders charakteristischen Störungen des Kreislaufes (Hypertrophie und Erweiterung des Herzens, speziell des rechten Herzens, Tachykardie, Ar-rrhythmien usw.) die wichtigsten Sym-ptome dieser Krankheit dar.

Tabelle 2 (Fortsetzung).

17. Die Ödeme, die bei unseren Kranken beobachtet wurden, ähnelten infolge aller ihrer Eigentümlichkeiten sehr den bei der Ödemkrankheit zur Beobachtung kommenden (von welcher auch zahlreiche Fälle in Madrid beobachtet wurden), welche von vielen Forschern Zentraleuropas während des Weltkrieges 1914—1918 genauen Untersuchungen unterzogen worden waren.

18. Die nervösen Symptome der pellagrösen Neuropathien werden durch die Verabreichung von Vitamin B₁ teilweise beeinflußt.

17. *Schittenhelm* sagt in seinen Untersuchungen über die Ödemkrankheit unter Bezugnahme auf die Analogien und Unterschiede zwischen dieser und den Ödemen der Beri-beri, daß wenn auch der Entstehungsmechanismus gewisser Symptome ein und derselbe sei, „sich dennoch die Krankheitsbilder nicht decken“, und weist auf die bedeutenden klinischen Unterschiede des Stoffwechsels und der neurovegetativen Mechanismen hin, die beide Bilder voneinander trennen. Unter bezug auf dasselbe Problem sagt *Shimazono*: „Beide Zustände sind jedoch ganz verschieden.“

18. Die Beri-beri-Krankheit wird durch Verabreichung von Vitamin B₁ geheilt.

(*Shimazono, J.*: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Herausgegeben von *W. Stepp* und *P. György*: S. 539—617. Berlin: Springer 1927.)

Die bei unserem Material beobachteten Ergebnisse der Behandlung hatten uns schon dazu geführt, an verschiedene ätiopathogenetische Prozesse bei der Genese der Nervenstörungen bei Pellagra und der Beri-beri-Krankheit zu denken. Die Gegenüberstellung der entsprechenden klinischen Eigenschaften bestärkt diese Hypothese und fordert geradezu zu einer dringlichen Revision und einer genauen Untersuchung der verschiedenen Faktoren auf, die beim Zustandekommen der neurologischen Störungen pellagröser Natur zusammenwirken. Schon *Schlesinger* weist ganz ausdrücklich in seiner Arbeit über die nervösen Syndrome (Polyneuritis durch Nährschaden), die er während und nach dem Kriege 1914 bis 1918 beobachtete, mit folgenden Worten darauf hin: ... „im Gegenteil haben wir während der letzten Jahre häufig Fälle von Polyneuritis gesehen, die während oder nach der Hungerkrankheit aufgetreten waren, und welche nicht zur Gruppe der Beri-beri gehörten“ und hebt hervor, daß zwischen dieser und jener „große klinische Abweichungen“ bestehen; er unterscheidet sie daher von nervösen Störungen bei der Beri-beri und auch der Pellagra. Wir haben keinen einzigen Patienten in Madrid gesehen, bei dem man die Diagnose Beri-beri stellen können. Ganz im Gegenteil wie wir soeben gesehen haben (Tabelle 2), stellen die von uns untersuchten Fälle eher die Gegenspiele dieser Krankheit dar. Auch ist sehr bemerkenswert, daß ein Herzspezialist von der Erfahrung von *Marquez* bei etwa 500 Patienten mit schweren pellagrösen Neuropathien nicht die geringste Herz- und Kreislaufstörung, die man der Beri-beri hätte zuschreiben können.

V. Aus alldem, was wir bis jetzt ausgeführt haben, geht klar hervor, daß die Behandlung der in Frage kommenden Mangelneuropathien ein anziehendes und interessantes Problem von einem doppelten Gesichtspunkte aus darstellt, nämlich dem theoretischen und dem praktischen. Immer wurde danach getrachtet, eine Behandlung auf Grund der pathogenetischen Überlegungen einzuleiten. Wir hofften, durch unsere therapeutischen Ergebnisse zur Erklärung der Genese dieses bunten und eigentümlichen Symptomenkomplexes beizutragen und damit die Anwendung unserer Methoden auch bei anderen pathologischen Prozessen zu rechtfertigen, welche ähnliche neurologische Bilder darbieten und deren Ursprung und Entstehungsmechanismus den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen bilden, ohne daß bis heute eine befriedigende Erklärung hätte gegeben werden können.

Deshalb ist es schade, daß wir während des Krieges nur über eine kleine Zahl von Mitteln verfügten, unter Umständen, bei denen die Verwendung derselben wirklich bedeutenden Probleme der Vitaminologie hätte aufklären können. Erst gegen Ende des Krieges stellten uns einige ausländische Firmen (besonders die Firma Hoffmann-La Roche) gewisse Mengen von Vitaminpräparaten und von Vitaminen in reinem Zustand zur Verfügung, mit welchen wir einige Fälle behandeln konnten. Auf diese Weise konnten wir einige Erfahrungen sammeln, die sonst vollkommen verloren gegangen wären.

Zur Behandlung wurden jene Fälle ausgesucht, bei denen die Manifestationen am ausgeprägtesten waren und bei denen es sich hauptsächlich um polysymptomatische Bilder handelte, um auf diese Weise jeden therapeutischen Effekt auf eines der verschiedenen Symptome nachweisen zu können, die das klinische Bild zusammensetzten. Auf diese Weise konnte genau festgestellt werden, welche Störungen auf eine bestimmte Behandlungsweise ansprechen und welche nicht. Wenn es auch paradox erscheint, so hat doch bei einigen Gelegenheiten das Fehlen von entsprechenden Mitteln dazu gedient, um die therapeutische Beobachtung in gewisser Hinsicht zu vervollständigen. In der Tat sahen wir uns in vielen Fällen leider gezwungen, eine schon eingeleitete Behandlung wegen Mangels an geeigneten Mitteln aufzugeben. Dann war es interessant, zu beobachten, wie die Symptome, die zu Beginn der Behandlung zurückgegangen waren, wieder auftraten; wir erhielten auf diese Weise eine Art therapeutischer Gegenprobe.

Als wir dann wieder über Medikamente verfügten, wurden die Patienten noch einmal der ersten Behandlungsmethode unterzogen. Dieser Wechsel der Methoden bei einem und demselben Patienten, während des Verlaufes seiner Krankheit, erlaubte einen Vergleich zwischen den positiven und negativen Wirkungen der einzelnen Vitamine auf die verschiedenen pathologischen Erscheinungen.

Im ganzen hatten wir Gelegenheit, 51 Patienten mit parästhetischem Syndrom, parästhetisch-kausalgischen Syndrom, funikulärer Myelose usw. mit Bierhefe zu behandeln. Von dieser Zahl müßte man eigentlich noch 8 Fälle abziehen, da bei diesen außer der Bierhefe gleichzeitig noch andere Mittel (Nicotinsäure, Vitapan usw.) verabreicht wurden. Die Bierhefe kam in einer täglichen Dosis von 60—90 g zur Anwendung.

Bei 36 von den 43 mit Bierhefe oder deren Präparaten (Lävurinose, Aluzyme usw.) behandelten Fällen wurde ein positives Resultat sowohl hinsichtlich der nervösen Symptome (Parästhesien, schmerzhafte Dysästhesien, kausalgische Symptome usw.) wie auch der anderen Symptomenkomplexe erreicht (neurasthenische Reaktion). Auch besserten sich ganz erheblich gewisse somatische Symptome neurovegetativer oder endokriner Natur (Polyurie, „miction impérieuse“, Kältegefühl, Amenorrhoe, sexuelle Störungen).

Bei einigen Kranken besserten sich auch ganz deutlich die Sehstörungen. Bei ungefähr der Hälfte der beobachteten Fälle gingen die sensiblen Symptome vollkommen zurück. Bei den anderen kam es, wenn auch nicht zu einem deutlichen Rückgang dieser Manifestationen, so doch zu einem teilweisen. Auch hatten wir Fälle, die jeder Behandlung trotzten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich bei diesen Fällen um organische Veränderungen von einem solchen Grade handelte, daß sie nicht mehr zu beeinflussen und keiner vollständigen Heilung mehr zuzuführen waren.

In einem Falle (Patientin L. B.), wo wir eine Behandlung bereits mit vollem Erfolg durchgeführt hatten, sahen wir uns gezwungen, diese wegen Mangels an Bierhefe wieder abzubrechen. Bald erschienen von neuem die Symptome, die vorher die Kranke gequält hatten. Eine neue Sendung von Bierhefe versetzte uns in die Lage, die Behandlung in wenn auch etwas veränderter Weise, von neuem aufzunehmen. Dieses Mal wurde die Bierhefe nach einstündiger Erhitzung (130°) der Patientin verabreicht. Nach den Berichten derselben war das Ergebnis der zweiten Bierhefebehandlung genau dasselbe wie bei der ersten.

Es ist schade, daß diese Untersuchungen infolge der geringen zur Verfügung stehenden Menge von Bierhefe nicht bei anderen Fällen wiederholt werden konnten. Wir wagen nicht, diesen Fall als entscheidend zu betrachten; man könnte einwenden, bei dieser Kranken habe sich die tatsächlich geringere und unvollständigere therapeutische Wirkung der erhitzten Bierhefe auf suggestivem Wege erhöht, besonders im Hinblick auf den Erfolg der ersten Bierhefebehandlung, den die Kranke nicht genug rühmen konnte. Auf jeden Fall erscheint uns angezeigt, diesen Umstand bei einer möglichen Wirkung der Bierhefe, der das Vitamin B₁ entzogen wurde, auf die pellagrösen Nervensymptome nicht außer

acht zu lassen, denn er steht in innigem Zusammenhang mit dem, was wir gleich nachher über die Behandlung dieser Manifestationen mit Präparaten von Aneurin anführen wollen. Der Umstand, daß wir über gewisse Mengen von Nicotinsäure verfügten, erlaubte uns, die therapeutische Wirkung derselben auf verschiedene Symptome zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 11 Fälle ausgewählt und ihr Verlauf unter dem Einfluß der Nicotinsäure genauestens verfolgt. Bald konnten wir feststellen, daß, wenn auch der Effekt der Nicotinsäure auf das gastrointestinale Syndrom und auf die verschiedenen Komponenten des neurasthenischen Syndroms ein wirklich hervorragender in bezug auf seine Wirksamkeit und Schnelligkeit seiner Aktion ist, sich im Gegenteil keine erkennbare Wirkung auf die Parästhesien, schmerzhaften Dysästhesien und kausalgische Symptome beobachten ließ. Nur in einem der von uns beobachteten Fälle besserten sich die sensiblen Symptome, zur selben Zeit wie Diarrhoe, welche nach der Verabreichung dieses Mittels aufhörte; der Allgemeinzustand besserte sich erheblich. Möglicherweise hing in diesem Falle die Besserung der acro-sensiblen Symptome infolge der Verabreichung der Nicotinsäure mit der Heilung des schweren gastrointestinalen Syndroms zusammen, das bei diesem Kranken bestand, als er unsere Hilfe aufsuchte. Diese fehlende Wirkung der Nicotinsäure auf die sensiblen Symptome wurde auch von *Cooper, Blankenhorn, Matthews* u. a. m. beobachtet. Ihre therapeutische Wirkung auf die anderen Komponenten des pellagrösen Symptomenkomplexes ist ganz außerordentlich. Wir können uns nicht erklären, wie ein Autor von dem Rufe von *Flinker* die Wirksamkeit der Nicotinsäure bei der Pellagra in Frage stellen kann, und zweifeln daran, daß diese Meinung das Ergebnis einer direkten objektiven und unbeeinflußten Beobachtung der Tatsachen ist. Auch wir konnten in gewissen, besonders komplizierten Fällen, bei denen eine interkurrente Krankheit die Prognose noch verschlechterte, den ungünstigen Verlauf der Krankheit nicht beeinflussen. Hier wollen wir den Fall einer schweren pellagrösen Psychose anführen, bei dem die Nicotinsäure kaum eine leichte Besserung bewirkte und die Kranke bald nachher starb. Bei der Sektion fanden wir außer anderen Veränderungen auch eine bilaterale Bronchopneumonie. Bei einer anderen Kranken, bei der die geistigen Störungen viele Monate vor Beginn der Behandlung aufgetreten waren, bewirkte die Nicotinsäure auch keine vollständige Heilung, sondern es verblieben einige Ausfallssymptome, welche ohne Zweifel mit irreversiblen Alterationen des Substratums im Zusammenhang standen. Aber im Gegensatz zu diesen Fällen verfügen wir über eine Mehrzahl von Patienten, bei denen die rasche und intensive Wirkung der Nicotinsäure wirklich verblüffend war.

Wir glauben, daß die von *Flinker* geäußerte Meinung, die Pellagra nicht als Folgezustand einer Avitaminose zu betrachten, jeder wissenschaftlichen Grundlage entbehrt.

In Madrid war die Pellagra vor dem Kriege 1936—1939 praktisch genommen eine unbekannte Krankheit. Im Verlaufe des Krieges und als unmittelbare Folge des Lebensmittelmangels wurde berechnet, daß ihre Symptome in der einen oder der anderen Form bei ungefähr 30000 Personen auftraten. In vielen Fällen, wo die Verdauungsstörungen, die das klinische Bild komplizierten, nicht besonders schwer und noch nicht unheilbar waren, genügte eine Verbesserung der Nahrungsweise, um die Symptome zum Verschwinden zu bringen. Nach Kriegsende und mit Besserung der Nahrungsverhältnisse der Hauptstadt verschwand auch ganz plötzlich das Auftreten von neuen Fällen von Mangelkrankheiten.

Bei einer Kranken mit einem ausgeprägten parästhetisch-kausalgischen Syndrom (M. A.) wurde Lactoflavin von La Roche versucht. Die Behandlung wurde im Verein mit Dr. *Cosin* ausgeführt. Die Einspritzung von 12 Ampullen Lactoflavin jeden zweiten Tag hatte bei dieser Kranken nicht die geringste Besserung ihrer Beschwerden zur Folge. Nachher wurden ihr 90 g getrocknete Bierhefe täglich verschrieben. Wenige Tage nach Beginn der Bierhefebehandlung setzte eine ganz evidente Besserung ein, speziell der nervösen Symptome (erhebliche Besserung der Schmerzphänomene, Abklingen einiger Parästhesien, ausgesprochene Besserung der kausalgischen Sensationen).

Die experimentellen Beobachtungen von *Mellanby* und seine Ideen bezüglich der Genese der nervösen Symptome bei der Pellagra führten uns dazu, einige Fälle ausschließlich mit Vitamin A-Präparaten (Vitapan) zu behandeln. Aber die Verabreichung von beträchtlichen Mengen von Vitamin A führte zu keiner erkennbaren Besserung der sensiblen Symptome.

Da wir über keinerlei entsprechende Präparate verfügten, war die Behandlung der Kranken mit Vitamin B₁ ebenso interessant wie schwierig. Gegen Kriegsende erhielten wir gewisse Mengen von Benerva der Firma Hoffmann-La Roche und konnten so unsere Absicht ausführen, wenn auch nicht in dem Ausmaße wie es notwendig gewesen wäre. Damals dachten wir, daß in der Genese der nervösen Störungen, die wir bei unseren Patienten beobachteten, dem Mangel an Vitamin B₁ in der Ernährung eine hervorragende Rolle zuzuschreiben sei, weshalb wir erwarteten, raschere und vollkommenere Erfolge bei der Verabreichung von Aneurin als mit der Bierhefe zu erzielen, denn die mit letzterer dem Organismus einverleibte Menge dieser Substanz ist viel geringer als die den Kranken mittels der Injektion von Benerva verabreichte. In großen Linien bestand die Behandlung in der intravenösen Injektion von 10 mg von Benerva, jeden 2. Tag durch 1 Monat. An dem anderen Tag nahm der Patient 6—10 Tabletten dieses Medikamentes ein. Wir wollen schon vornherein sagen, daß die Ergebnisse unsere Erwartungen enttäuschten. Die Proportion und Intensität der erreichten Besserungen

waren kaum besser oder geringer als die mit der Bierhefe erzielten. Die Beziehungen zwischen der Anzahl und der Intensität der mit letzterer und mit Benerva erzielten Besserungen standen in keinem Verhältnis mit der mittels dem einen oder anderen Mittel verabreichten Menge von Vitamin B₁. Die Tatsache, daß mit der Bierhefe oder ihren Präparaten mehr und vollkommenere Besserungen erzielt wurden, berechtigt uns, daran zu denken, daß auch noch der Mangel an anderen Faktoren, die in jeder normalen Diät und in der Bierhefe existieren, seien sie nun bekannt oder unbekannt, dazu beitragen und an der Genese der nervösen Störungen teilnehmen würde, weshalb auch die gleichzeitige Verabreichung aller Faktoren bessere Resultate als die eines einzigen (Vitamin B₁) ergibt.

In der Literatur finden wir eine interessante Arbeit von *K. O'Shea-Elsom*, in welcher die Autorin die Geschichte zweier Patienten beschreibt, bei denen künstlich ein Mangelzustand hervorgerufen wurde und die nachher verschiedenen Behandlungsmethoden unterzogen wurden, wobei auf das genaueste der Einfluß auf jedes der Symptome in jeder der therapeutischen Perioden beobachtet wurde. Nachdem ganz klar das Auftreten verschiedener Mangelsymptome durch Ausfall von Vitamin B in der Diät erzielt worden war (Adynamie, Anorexie, Verdauungsstörungen, Schmerzen und Parästhesien in den Extremitäten), und nachdem der betreffende Kranke durch längere Zeit in seinem Mangelzustand unter Beobachtung stand, wurde der Diät Vitamin B₁ beigefügt. Nach einer gewissen Zeit wurde dem Kranken auch Vitamin B₂ verabreicht. Nach der genauen Untersuchung der verschiedenen Symptome wurde der Diät auch Bierhefe beigegeben (Mangeldiät + Vitamin B₁ + Vitamin B₂ + Bierhefe). Ihre Untersuchungsergebnisse sind zusammenfassend folgende: Wenn schon während der zweiten Etappe, während welcher der Kranke außer der Mangeldiät auch Vitamin B₁ erhält, die Schmerzen und Parästhesien sich zu bessern beginnen, ohne daß ein Einfluß auf die anderen nervösen Symptome zu beobachten ist (Hyperreflexie, Pallanästhesie), konnte ein vollständiges oder fast vollständiges Verschwinden derselben nur in der letzten Etappe erzielt werden, d. h. wenn dem Kranken die Mangeldiät + Vitamin B₁ + Vitamin B₂ + Bierhefe verabreicht wurde. Jetzt kehrten schließlich auch die Sensibilität auf den Stimmgabeln und die Reflexe zu ihrem Normalzustand zurück. Wir glauben, daß wir nicht besonders auf den Parallelismus zwischen den Experimenten von *O'Shea-Elsom* und unseren klinischen Beobachtungen hinweisen müssen. Auch glauben wir, daß im Zusammenhang mit dem Problem, mit dem wir uns hier befassen, die Ergebnisse der Untersuchungen von *Wintrobe*, *Mitchell* und *Kolb* interessant sind. Diese erreichten bei Ferkeln mittels einer an Vitamin B₁ reichen Diät und an Lactoflavin, aber ungenügend in bezug auf die restlichen Komponenten des Komplexes B, eine ausgeprägte Degeneration des Nervensystems. Unter diesen Umständen wird das Wachstum aufgehalten und stellt

sich ein Komplex von schweren Nervenstörungen ein, unter denen die Ataxie besonders hervorzuheben ist („Degeneration of the posterior columns of the spinal cord, peripheral nerves and dorsal root ganglion cells“). Wenn der Diät Bierhefe beigefügt wurde, stellten sich diese Erscheinungen nicht ein.

Nach Abfassung des Vorhergesagten gelangte in unsere Hände eine neue und auch sehr interessante Arbeit von *Wintrobe, Miller und Disco* (Departments of Medicine and Pathology, Johns Hopkins University). Diese Autoren erhielten ausgedehnte degenerative Läsionen in den peripheren Nerven, in den Spinalganglien, in den hinteren Wurzeln und den Hintersträngen bei Ferkeln von etwa 3 Wochen Alter, die unter einer standardisierten Diät gehalten wurden, bei welcher die Bierhefe überhaupt fehlte oder nur in sehr geringen Mengen vorhanden war, trotzdem ihnen gleichzeitig Vitamin B₁, Riboflavin und Nicotinsäure in genügender Menge verabreicht wurde. Es scheint, daß eine ungenügende Ernährung im Sinne der Verabreichung von ungenügenden Mengen von Proteinen, Kohlehydraten und Fetten auf die Pathogenese dieser Alterationen keinen Einfluß hat. Wenn der an Bierhefe armen Diät getrocknete Leber beigefügt wurde, wurden keine Schädigungen des Nervensystems beobachtet. Die Verabreichung von Weizenkeimöl, genügte nicht um die Tiere vor diesen Veränderungen zu schützen. Aber wenn außer dem Weizenkeimöl der Diät auch gewisse Mengen von Bierhefe oder Leber beigefügt wurden, verblieb der Zustand der Tiere normal.

Spies, Bean und Ashe beobachteten bei den Pellagrösen eine ausgeprägte Besserung der Symptome nervöser Natur (Unsicherheit des Ganges, Nervosität usw.) nach der Verabreichung von synthetischem Adermin. Unter den Symptomen, welche bei *Spies, Bean und Ashe* mit Vitamin B₆ gebessert oder geheilt wurden, befindet sich aber nicht der Komplex der *sensiblen und neurovasomotorischen Störungen*, der unzweifelhaft den eigentümlichsten und charakteristischsten Symptomenkomplex in Madrid darstellte.

Die Behandlungsergebnisse bestätigen daher unsere Vermutungen über die ätiologischen und pathogenetischen Unterschiede zwischen der Beri-beri-Polyneuritis und den neurologischen Syndromen pellagröser Natur. An anderer Stelle haben wir gesehen, daß große klinische Unterschiede bestehen. Und soeben haben wir auch gesehen, daß die pellagrösen Neuropathien nur teilweise oder unvollkommen auf die Verabreichung von Vitamin B₁ ansprechen, welches ein spezifisches Mittel zur Behandlung der Beri-beri-Polyneuritis darstellt. Es scheint, als ob dem großen Symptomenkomplex, welcher von den sensiblen Symptomen und den neurovasomotorischen Erscheinungen (zwischen welchen andererseits engere Beziehungen zu bestehen scheinen) gebildet wird, als Ursache ein Mangel an einem oder dem anderen der in der Bierhefe enthaltenen Vitamine zugrunde zu legen ist. Der Mangel oder Ausfall derselben

verursacht nicht die Beri-beri-Polyneuritis, sondern die Symptomenkomplexe, die wir in vorliegender Arbeit beschreiben. Auch in dem wenig wahrscheinlichen Fall, daß diese Neuropathien dem Mangel an Vitamin B₁ zuzuschreiben sind, erscheint es von größtem Interesse, zu untersuchen, welche Faktoren schließlich und endlich in gewissen Fällen die Beri-beri-Krankheit und in anderen die pellagrösen Neuropathien bestimmen¹.

Andererseits ist es auch vollkommen verständlich, daß diese Gesamtheit dieser zum größten Teil subjektiven sensiblen und neurovasomotorischen Symptome anderen Forschern entgangen ist, die experimentelle Untersuchungen angestellt haben in der Annahme, daß dieser Komplex ein Äquivalent bei den Tieren hat. Die Erforschung des exakten ätiopathogenetischen Mechanismus dieser Gruppe von Phänomenen stellt unzweifelhaft eines der interessantesten Probleme der heutigen Vitaminologie dar.

Literatur.

Grande, F. y M. Peraita: Avitaminosis y sistema nervioso. Madrid-Barcelona: Edit. M. Servet 1941.

¹ Nach Beendigung dieser Arbeit hatten wir Gelegenheit, die Veröffentlichung *A. Schretzenmayrs* (Klin. Wschr. 1937 II, 1737) über die Klinik der Avitaminose B₁ mit unseren Ergebnissen zu vergleichen. Die Angaben dieses Verfassers bestätigen nachträglich unsere Ansicht über den bestehenden und so ausgesprochenen Unterschied des klinischen Bildes der beriberischen Polyneuritis und der von uns beobachteten pellagrösen Neuropathien.