

Das Pellagra gestern und heute – Auf den Spuren eines Jahrhunderträtsels

Pellagra then and now – Following the Trace of a Centuries-Riddle

Autor

A. Montag

Institut

Praxis für Dermatologie und Venerologie, Hamburg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-109029>
 Akt Dermatol 2016; 42: 131–138
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas Montag
 Praxis für Dermatologie
 und Venerologie
 Schweriner Str. 17
 22143 Hamburg
 info@praxis-dr-montag.de

Zusammenfassung

Das Pellagra ist eine Erkrankung, die durch die Entdeckung des Niacins ihren großen Schrecken verloren hat, aber dennoch weiterhin im Blick behalten werden muss. Von herausgehobener Bedeutung ist sie noch heute in Elendsvierteln und Flüchtlingslagern, aber auch anderen provisorischen Massenunterkünften mit einseitiger oder mangelhafter Ernährung. Pellagra ist eng verbunden mit der Kulturgeschichte des Mais in Europa. Mais ist mit einer Erntemenge von weltweit über 1 Milliarde Tonnen im Jahr 2014 das derzeit mengenmäßig bedeutsamste Getreide unserer Erde.

Historie

Erstbeschreibung des Pellagra durch den Spanier Casàl

Gaspar Casàl, *1679 in Gerona bei Barcelona, wirkte von 1717 bis 1750 in Oviedo, einer Stadt in der Provinz Asturien, im nordwestlichen Spanien. In seiner Funktion als Stadtarzt ab 1720 beobachtete er bei der armen Landbevölkerung aus der Umgebung zunehmend eine seltsame Krankheit, welche die Einheimischen „Mal de la Rosa“ oder „Mal de la Miseria“ nannten. Rötliche, krustige, schuppige und sich schälende Haut fand sich an Gesicht, Armen, Beinen und dem Rumpf, speziell im Nacken und Decolleté-Bereich („Casàlsches Halsband“), überall dort, wo die Kleidung die Haut freigab. Darüber hinaus litten die Betroffenen an zunehmender körperlicher Schwäche, brennenden Hautsensationen und einer zunehmenden Apathie bis hin zur Demenz, die Casàl als „Melancholie“ beschrieb [1–3]. Ca. 3–5 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome verstarben die Erkrankten an Kachexie, rezidivierenden Infekten und neurologischen Komplikationen [4]. Casàl hielt diese Krankheit für eine spezielle Form der Lepra, die seinerzeit ebenfalls in dieser Region Spaniens sehr verbreitet war. Er bezeichnete das

Die Zahl der Flüchtlinge weltweit hat mit aktuell über 50 Millionen ebenfalls einen neuen Rekord erreicht. Das Pellagra ist auch in dieser neuen Dimension menschlichen Elends eine aktuelle Bedrohung, ebenso wie andere Erkrankungen durch Mangel- und Fehlernährung. Im Rahmen medikamentöser Nebenwirkungen, Alkoholismus und konsumierender Grunderkrankungen stellt das Pellagra in den Industrieländern nach wie vor eine unterschätzte Gefahr dar. Die folgende Übersicht soll dazu beitragen, sich des Pellagra auch in unseren Tagen stets differentialdiagnostisch bewusst zu sein.

von ihm beschriebene Krankheitsbild deshalb zunächst als „Lepra scorbutica“ oder „Lepra asturiensis“ [3].

Aufgrund seiner außergewöhnlichen Befähigung als Arzt und Wissenschaftler wurde Casàl im Jahre 1751 Leibarzt des spanischen Königs Philipp V. Im Jahre 1752 wurde er zum Mitglied der „Royal Academy of Physicians“ gewählt und zum 1. Arzt („Protomedico“) Kastiliens. Bereits 1735 berichtete er über das von ihm wahrgenommene Krankheitsbild. Eine ausführliche Abhandlung darüber erschien jedoch erst posthum im Jahre 1762, publiziert durch seinen Freund Juan Sevillano [5]. Ursächlich führte Casàl die von ihm beschriebenen Beschwerden auf „atmosphärische Einflüsse der Umgebung“, also auf nicht näher eingrenzbar Umweltbedingungen Asturiens und vor allem auf die mangelhafte Ernährung der Landbevölkerung in jenen Tagen zurück. Die tägliche Kost eines armen asturischen Landarbeiters zur damaligen Zeit bestand fast ausschließlich aus Mais [5, 6].

Das klinische Bild des Pellagra

Als *frühes Pellagra-Symptom der Haut* zeigt sich eine brennende oder juckende Rötung an lichtexponierten Arealen, vergleichbar einem Sonnen-

brand, besonders ausgeprägt an mechanisch belasteten Hautbezirken, verstärkt durch Hitzeeinwirkung oder Druck. Nach wenigen Tagen bilden sich in den betroffenen lichtexponierten Hautbezirken Bläschen oder Blasen, die bald darauf eintrocknen und abschuppen. Das Bild des klassischen Casäl-Halsbandes, durch den textilen Rand von Ausschnitt oder Kragen geformt, kann überall dort fehlen, wo Menschen aus kulturellen oder praktischen Gründen den Oberkörper vollständig frei tragen.

Spätsymptome an der Haut entwickeln sich nach Wochen bis Monaten unter dem Bild einer zunehmend hyperkeratotisch verdickten, trockenen, schuppigen Haut mit gelbbraun bis zimtfarbenem, pergamentartigem Aussehen sowie zunehmend dunkelbraun pigmentierter Haut mit Schuppen und tiefen Fissuren, Rhagaden, breiten Rissen, schwarzen Krusten (• **Abb. 1**). Neue Schübe verursachen sich als frische Erytheme und Blasen innerhalb der chronisch geschädigten Haut.

Schleimhautbeteiligungen erscheinen ggf. bereits früh als Vulvitis, Balanoposthitis oder sterile Urethritis. Pellagratypisch sind jedoch vor allem die schmerzhaft, zunehmend atrophisierende, rötlich bis bläulich-livide Glossitis, eine nicht infektiöse Stomatitis und eine Gastroenteritis mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Bisweilen sind gastroenterale Symptome sogar das einzige herausragende Symptom der Erkrankung. Geradezu wegweisend gilt dies für das kindliche Pellagra [7].

Neurologische Frühsymptome entwickeln sich unter einem variablen Bild als leichte Verwirrtheit mit „Absencen“, Verstimmungen, depressiven Episoden oder einzelnen peripheren Neuropathien, meist sensibel, seltener auch motorisch.

Neurologische Spätsymptome verursachen schwere bis schwerste Verwirrheitszustände, schwere Erregungszustände oder Apathie, Verstimmungen, depressive Episoden und fortschreitende Demenz. Im Extremfall finden sich sogar ausgedehnte motorische Lähmungen, hirnorganisches Psychosyndrom, Parkinsonoid, Enzephalopathie und Koma.

Anmerkung: Das klinische Bild des Pellagra wird nicht selten durch den Umstand verschleiert, dass die klassische Symptomentrias der 3 „D“ (Dermatitis, Diarrhoe und Demenz) zeitlich deutlich versetzt oder abortiv, d. h. nur anteilig auftritt.

Histologie

Das histologische Bild pellagröser Haut und Schleimhaut zeigt keine wegweisenden Merkmale. Bullöse Formen wurden in der Vergangenheit als „Pemphigus pellagrosus“ bezeichnet, haben bis auf die Höhe der Spaltbildung aber keinerlei weitere Gemeinsamkeiten mit der autoimmunologisch determinierten Differentialdiagnose des Pemphigus vulgaris.

Kulturgeschichte des Mais und seine Bedeutung für das Pellagra

Das Pellagra ist eng mit einer wichtigen Kulturpflanze verbunden: 1492 und 1493 brachte Kolumbus von seinen Reisen in die „Neue Welt“ die ersten Maispflanzen nach Spanien. Diese Pflanze war bis dahin in Europa unbekannt, entwickelte sich aufgrund ihrer anspruchslosen, robusten Eigenschaften aber rasch zu einer äußerst beliebten Nutzpflanze. Zunächst nur der Tiermast vorbehalten, diente sie schon bald auch dem menschlichen Verzehr. Erste schriftliche Zeugnisse vom Maisanbau in Spanien stammen aus der Zeit um 1520. Schon bald begann der Mais aufgrund seiner wesentlich besseren Ernteerträge in ganz Europa angestammte Nutzpflanzen, wie die Hirse, zu verdrängen.

Bereits mehr als 8000 Jahre bevor Kolumbus erstmals seinen Fuß auf die östlich vorgelagerten Inseln Nordamerikas gesetzt hatte,

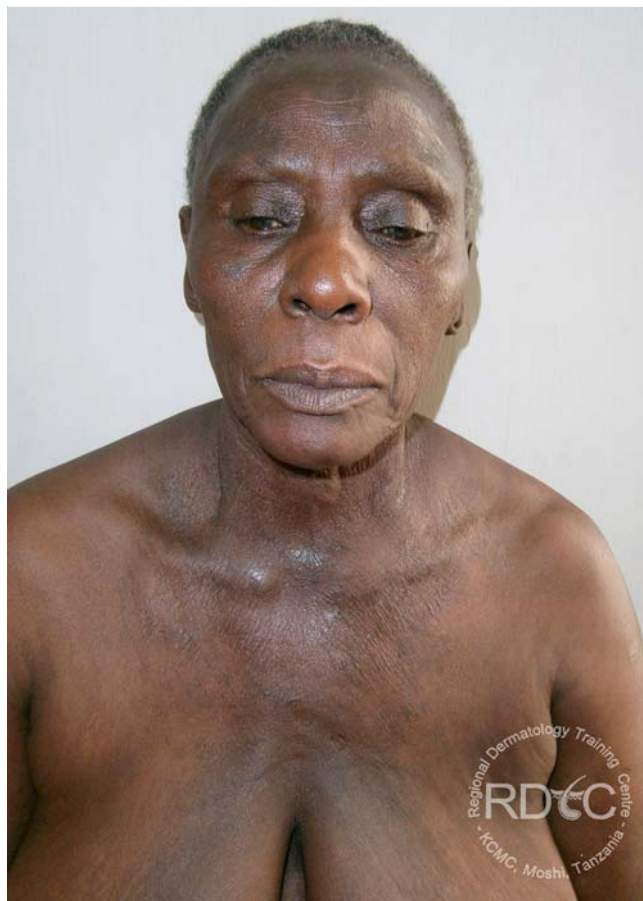


Abb. 1 Chronisches Pellagra: Pigmentiertes Ekzem als „Casalsches Halsband“ im sonnenexponierten Decolleté-Bereich. (Patientin gesehen im Rahmen einer klinischen Visite im RDTCC* in Moshi/Tansania, Februar 2014)

hatten die indianischen Ureinwohner der Neuen Welt, insbesondere die Azteken und Inka Mittelamerikas, bereits begonnen, aus der Teosinthe, einem dort heute noch wachsenden Süßgras, die Vorläufer des heute bekannten Mais herauszuzüchten [8].

Als das Ursprungsland des Mais gilt Mexiko, von dort breitete sich der Maisanbau unter den indianischen Völkern der präkolumbianischen Zeit bis hoch hinauf nach Nordamerika aus. Die seinerzeit schätzungsweise 500 von Indianern herausgezüchteten Maisarten sind bis heute auf mindestens 50000 weltweit bekannte Maisarten angewachsen. Der Mais hat mittlerweile Klimazonen erobert, denen die ursprünglich bekannten Arten kaum standgehalten hätten. Mit einer globalen Produktionsmenge von über 1 Milliarde Tonnen pro Jahr (2014) ist Mais heute Grundnahrungsmittel für 900 Millionen Menschen weltweit, vor allem in Afrika und seinen Ursprungsländern in Lateinamerika. Nicht selten ist er dort die einzige Nahrungsquelle. Neu entwickelte Sorten dienen heute vorzugsweise der industriellen Nutzung, z. B. für Biogasanlagen und Bioethanol. Die jedoch mit Abstand am häufigsten angebauten Maissorten weltweit dienen ausschließlich als Futtermais. So gehen ca. 60% der globalen Maisproduktion eines Jahres als Futtermittel in die Viehmast. Nur ca. 15% des weltweit geernteten Mais sind als Nahrungsmittel für den menschlichen Verzehr vorgesehen [9].

Die Ausbreitung der Maispflanze zur Selbstversorgung oder wirtschaftlichen Nutzung im Europa des ausgehenden 16. und beginnenden 17. Jahrhunderts beschränkte sich zunächst auf den

Mittelmeerraum mit Ausbreitung Richtung Osten. Norditalien, speziell die Lombardei, Venetien und die Emilia waren in der Zeit zwischen 1530 bis 1700 spanisches Herrschaftsgebiet. Dort schritt der Maisanbau besonders rasch voran. Bereits im ausgehenden 16. Jahrhundert gab es die ersten Berichte von Maisanbau auf dem Gebiet der heutigen Türkei und im Gebiet des Euphrat. Erst im ausgehenden 18. und dem beginnenden 19. Jahrhundert breitete sich der Mais zunehmend auch Richtung Norden aus. In Deutschland wurde Mais zu Beginn des 19. Jahrhunderts nur in Südbaden angebaut, Ende des 19. Jahrhunderts hatte der Mais als Kulturpflanze bereits Russland erreicht [6].

Oberitalien als europäisches Zentrum der Pellagra-Endemien und Pellagra-Forschung

Als Casàls Beschreibungen 1762 erstmals publiziert wurden, hatte die mysteriöse Krankheit von Nordspanien aus bereits das Gebiet Norditaliens erreicht. In den folgenden 150 Jahren sollten dort, im Gebiet der Lombardei, Venetiens und der Emilia, die weltweit meisten Erkrankungen und Todesfälle durch die „Mal de la Rosa“ zu beklagen sein. So wundert es nicht, dass im 18. Jahrhundert vornehmlich italienische Ärzte herausragendes Engagement bei dem Versuch zeigten, die Ursache dieses Krankheitsbildes zu entschlüsseln. Frapolli (1738–1773), Arzt am „Großen Hospital“ in Mailand, führte 1771 den ursprünglich volkstümlichen Begriff „Pellagra“ (von italienisch „pelle“ für „Haut“ und „agra“ für „rau“) in den wissenschaftlichen Sprachgebrauch ein. Er hielt „Sonnenstrahlen“ für das auslösende Agens und führte das periodische Wiederaufflammen der Pellagra-Epidemien auf korrespondierende Zykluswechsel der Sonnenflecken und eine dadurch bedingte Änderung der Sonnenstrahlung zurück [1, 2, 5]. Der am selben Hause tätige Kollege Michele Gherardini (1752–1825) verfasste 1780 die erste, auch ins Deutsche übersetzte Übersichtsarbeit über das Pellagra. Er verwarf die Sonnenstrahlentheorie Frapolli und unterstrich die Bedeutung des Mais als ursächlichem Faktor, dem ein Giftstoff oder anderes übertragbares Agens innewohnen sollte [10]. Auch noch im 19. Jahrhundert war das Pellagra in Norditalien von erheblicher Bedeutung. 1879 erkrankten in Italien nahezu 100 000 Menschen. Auf 10 000 Todesfälle kamen in dieser Zeit in der Lombardei 300 und in Venetien 500 Pellagra-Erkrankte. Auch Rumänien und Bulgarien wurden an der Schwelle zum 20. Jahrhundert noch von mehreren schweren Pellagra-Epidemien heimgesucht [6]. Auffälligerweise folgte das Pellagra der Ausbreitung des Mais jeweils ca. 50–100 Jahre nach. Seit Casàl wurde von kaum jemandem in der medizinisch-wissenschaftlichen Welt ein Zusammenhang von Pellagra und dem Hauptnahrungsmittel aller betroffenen Patienten, dem Mais, ernsthaft bezweifelt. Doch noch immer vermutete man als Auslöser ein giftiges Agens in verdorbenem Mais. Angeregt durch die Entdeckung des Milzbrand-Bacillus durch Robert Koch im Jahre 1876, wurde aber auch die Annahme eines infektiösen Erregers als Ursache des Pellagra in der medizinischen Fachwelt immer populärer.

Das Pellagra erreicht Nordamerika und wird ursächlich geklärt

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts erreichte das Pellagra schließlich die „Neue Welt“. Der Kontinent unmittelbar nördlich des mittelamerikanischen Teils, von dem aus der Mais mit Kolumbus einst seinen Siegeszug durch Europa angetreten hatte, war nun selbst zum Opfer der verheerenden Erkrankung geworden. An der Schwelle zum 20. Jahrhundert wurde vor allem im Süden der USA in großem Umfang Mais angebaut, der für die weitgehend mittellose Landbevölkerung der Südstaaten schon bald zum

Hauptnahrungsmittel wurde. 1910 erkrankten allein im Staat Georgia 50 000 Menschen an Pellagra. Zwischen 1907–1911 waren darüber hinaus auch in 8 weiteren Südstaaten insgesamt 15 870 Pellagra-Kranke zu beklagen, mit einer Sterblichkeitsrate von 39,1%. Hauptgrund der Sterblichkeit in psychiatrischen Hospitälern der nordamerikanischen Südstaaten im frühen 20. Jahrhundert war das Pellagra. Mindestens 20 000 Pellagra-Tote pro Jahr wurden in dieser Zeit weltweit verzeichnet [2]. 1914 bekam Joseph Goldberger, ein US-Marinesanitätsarzt ungarischer Abstammung, der in New York aufgewachsen war und in Pennsylvania als Arzt im öffentlichen Gesundheitswesen arbeitete, den Auftrag, das Pellagra zu erforschen. Er tat dies an Freiwilligen, in örtlichen Waisenhäusern, in Gefängnissen und in Selbstversuchen im Freundeskreis [11].

Inzwischen hatte sich weltweit die Auffassung eines infektiösen Erregers als auslösendes Agens durchgesetzt. Besonders energisch vertrat der Franzose Louis Pasteur diese Ansicht. Andere hielten unverändert an der Annahme eines toxischen Agens in verdorbenem Mais fest. Goldberger zeigte mit seinen wissenschaftlichen Studien schließlich, dass Pellagra mit tierischen Lebensmitteln, Eier, Leber und Milch, aber auch mit großen Mengen Bierhefe heilbar ist. Er widerlegte damit die Auffassung eines infektiösen Agens. 1920 postulierte er einen im Mais Korn befindlichen *Pellagra preventing factor* und stellte – untermauert durch seine klinischen Forschungsergebnisse – die These auf, dass dieser PPF aus einer Aminosäure, einem Mineralstoff oder aus einem bis dahin unbekanntem Vitamin bestehen müsse. Sämtliche zu dieser Zeit bekannten Vitamine hatte Goldberger bereits erfolgreich getestet [11, 12]. Der Biochemiker und Ernährungswissenschaftler Conrad Arnold Elvehjem (1901–1962), Sohn norwegischer Einwanderer, vollendete Goldbergers Arbeit und wies 1937 in der Leber erstmals die Pyridincarbonsäure „Niacin“ (Vitamin B₃) nach. Er gelang ihm seinerzeit, mit Hilfe des Niacins, die „Schwarze-Zunge-Krankheit“ des Hundes zu heilen, eine Erkrankung, die der menschlichen Pellagra entspricht [13]. 1945 isolierten Krehl und Mitarbeiter die essenzielle Aminosäure *Tryptophan*. Sie wiesen nach, dass Tryptophan ebenso wirksam gegen das Pellagra ist wie Niacin. 1948 zeigten Heidelberger und Mitarbeiter im Tierversuch an Ratten, dass Niacin im tierischen Organismus aus Tryptophan gebildet wird. Es dauerte dennoch bis weit in die 1950er-Jahre hinein, die therapeutisch wirksame Dosis für Niacin bzw. Tryptophan zu finden, um das Pellagra verlässlich heilen zu können [1].

Nixtamalisation – Warum die Indianer Mittelamerikas kein Pellagra kannten

▼ Warum erkrankte kein Indianer an Pellagra? Warum gibt es für Mexiko und seine Nachbarländer weder aus den Quellen der spanischen Entdecker und Eroberer noch aus den Quellen späterer Autoren Berichte über dieses Krankheitsbild? Diese Fragen lassen sich folgendermaßen beantworten: Bei der Einführung der Maispflanze aus der „Neuen Welt“ hatten die spanischen Entdecker ein bedeutsames Detail unbeachtet gelassen und das Wissen darum nicht in die „Alte Welt“ mitgenommen. Dies Detail hing eng mit der Zubereitung des Mais zusammen: Niacin ist im Mais und in der Sorghum-Hirse nur zu 10–15% als freie Nikotinsäure/Nicotinsäureamid biologisch verfügbar. 85–90% des Niacins sind im Mais als chemischer Komplex gebunden. Dieser für den Menschen nicht verwertbare chemische Komplex wird als *Niacytin* bezeichnet. Niacytin besteht aus Nikotinoyl-Estern, die fest an

die pflanzlichen Polysaccharide und Glykopeptide gebunden sind. Die Esterase des Menschen reicht zur Spaltung des Niacytins und damit zur Freisetzung und Verwertbarkeit des Niacins nicht aus. In Mais kommt Niacin lediglich in einer Größenordnung von 1,5 mg/100 g Mais vor. Ähnlich verhält es sich auch mit der Sorghum-Hirse, die in vielen Pellagra-Endemie-Gebieten neben dem Mais angebaut wird. Der Tagesbedarf des Menschen an freier Nikotinsäure (ca. 15 mg) ist aufgrund des geringen Niacin-Gehaltes allein aus Mais und Hirse deshalb nicht zu decken. In der Hirse wird dieser Mangel an biologisch verwertbarem Niacin allerdings durch den mit 180 mg/100 g Hirse relativ hohen Gehalt an Tryptophan ausgeglichen, denn sowohl der menschliche als auch der tierische Organismus ist in der Lage, in der Leber Niacin aus Tryptophan zu bilden. Voraussetzung ist jedoch, dass das verzehrte Lebensmittel ausreichende Mengen an Tryptophan enthält, da Tryptophan als essenzielle Aminosäure vom Organismus nicht selbst synthetisiert werden kann. Der Mensch benötigt 60 mg Tryptophan, um daraus 1 mg Niacin zu bilden. Dieses Mengenverhältnis wird als sog. Niacin-Äquivalent bezeichnet. Im Mais ist der Tryptophan-Gehalt mit 70 mg/100 g Mais allerdings zu gering, um daraus die für den Menschen täglich benötigte Niacin-Menge bilden zu können. Da der Tryptophan-Gehalt in der Nahrung je nach Lebensmittel sehr unterschiedlich ist und der reine Niacin-Gehalt eines Lebensmittels zur Beurteilung seiner Pellagra-präventiven Wirkung nicht ausreicht, ist insbesondere zur Supplementierung eines Niacin-Defizites die Angabe des „Niacin-Äquivalentes“ wesentlich aussagekräftiger [7, 14].

Zur Zeit der spanischen Eroberer war Mais bereits seit langer Zeit die Hauptnahrungsquelle der indianischen Ureinwohner Mittelamerikas. Azteken und Inka bereiteten Mais traditionell mit alkalischen Zusätzen zu, sei es durch mehrtätiges Einlegen in kalkhaltiges Wasser (z.B. mittels zerstoßenem Muschelkalk) oder durch Zusetzen von Holzasche (auch das Backpulver unserer Zeit eignet sich dazu). Bis heute wird der Mais in seinem Ursprungsland Mexiko nach der Ernte traditionell in alkalisches Kalkwasser gelegt und anschließend nass vermahlen. Welches Verfahren zur Alkalisierung man aber auch wählt, das entstehende basische Milieu sollte in jedem Fall einen pH-Wert von ca. 10 haben. Die beschriebenen alkalischen Zusätze trennen die faserige Maishülle vom weichen Korn durch Auflösung des Klebstoffs aus Hemizellulose und Freisetzung emulgierender Mono- und Diglyzeride. Das zugesetzte Kalzium führt darüber hinaus zusammen mit Wasser zur Quervernetzung der maiseigenen Glykopeptide und Polysaccharide. Das an Glykopeptide und Polysaccharide fest gebundene Niacin wird bei diesem Verfahren freigesetzt. Ausschließlich durch diesen Verarbeitungsprozess wird Niacin für den menschlichen Organismus biologisch verfügbar und kann in die von ihm begleiteten und kontrollierten Stoffwechselforgänge eingreifen. Damit wird nun verständlich, warum Pellagra unter den indianischen Ureinwohnern Mittelamerikas seit alters her unbekannt ist. Das Ergebnis der beschriebenen alkalisierten Zubereitung durch die indianischen Ureinwohner ist eine klebrige Maismasse, die in der aztekischen Nuahtl-Sprache als „Nixtamal“ bezeichnet wurde. Nur eine auf die beschriebene Art zubereitete Maismasse eignet sich zur Weiterverarbeitung als Teig. Schon Azteken und Inka fertigten daraus die noch heute bekannten, traditionellen „Tortillas“. Der aus dem geschilderten Verfahren abgeleitete, heutige, allgemein gültige wissenschaftliche Begriff der Zubereitung des Mais mit alkalisierten Zusätzen ist „Nixtamalisation“. Nixtamalisiertem Mais werden zu alledem deutlich verbesserte Geschmackseigenschaften zugeschrieben [14, 15].

Niacin und seine Funktionen im Stoffwechsel



Niacin ist im menschlichen Organismus in drei verschiedenen chemischen Formen wirksam: erstens als Pyridin-Karbonsäure, besser bekannt als Nikotinsäure, zweitens als Säureamid, dem sog. Nikotinamid, und drittens als Nikotinamid, gebunden an ein Nukleotid und eine Aminosäure in der Funktion eines Koenzyms, dem Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid/Phosphat (NAD/NADP). NAD(P)⁺ und NAD(P)H sind wichtige Redox-Systeme im menschlichen Organismus und beteiligt an vielen metabolischen Stoffwechselfprozessen. Beispiele dafür sind der Zitratzyklus (Krebs-Zyklus), die aerobe Glykolyse und die Fettsäuresynthese bzw. Fettsäureoxidation [14].

Wie bereits beschrieben, kann Niacin im menschlichen und tierischen Organismus aus der essenziellen Aminosäure Tryptophan gebildet werden. Die Bildung von Niacin aus Tryptophan ist jedoch abhängig von verschiedenen weiteren Faktoren: Zunächst ist ein ausreichender Tryptophan-Gehalt im Organismus zwingende Voraussetzung. Ohne Riboflavin (Vitamin B₂) und Pyridoxin (Vitamin B₆), Zink und Kupfer ist die körpereigene Niacin-Gewinnung aus Tryptophan aber gar nicht erst möglich. Stomatitiden und körperliche Schwäche eines Pellagrakranken können somit oft bereits durch einen begleitenden Riboflavinmangel erklärt werden. Niacin selbst hat eine blutdrucksenkende Wirkung bei Hypertonikern und verstärkt die Wirkung von Statinen. Es senkt den Triglyzeridspiegel und erhöht das HDL [16]. Eine echte kardiovaskuläre Schutzwirkung durch Kombination von Statinen (Ezetimib) mit Niacin konnte allerdings nicht nachgewiesen werden [17]. Niacin wirkt sowohl im Bereich des ZNS als auch im peripheren Nervensystem. Neben der peripheren neurologischen Symptomatik mit Dysaesthesien der Haut sind Stimmungsschwankungen, Störungen der Vigilanz und Demenz Zeichen einer zentralnervösen Störung durch Niacin-Mangel. Niacin unterstützt unter anderem Thiamin (Vitamin B₁) in seiner Wirkung. In Niacin-Mangelsituationen kommt es deshalb nicht selten schon durch einen konsekutiven Wirkungsverlust des Thiamin zu peripheren Neuritiden. Die klinischen Symptome des Pellagras sind somit längst nicht immer eindeutig einem alleinigen Niacin- oder Tryptophan-Mangel zuzuschreiben, sondern werden vielfach durch Niacin-/Tryptophan-Mangel-bedingte weitere Hypovitaminosen verantwortet, zumindest aber überlagert. Der Tagesbedarf an Niacin für einen erwachsenen Mann liegt bei 15–20 mg/Tag, der einer Frau bei 13–15 mg/Tag (Stillende bei 20 mg/Tag) und der eines kleineren Kindes bei 5–6 mg/Tag [14]. Schweineleber hat mit 15,7 mg/100 g Lebensmittel in unserer alltäglichen Ernährung den höchsten Niacin-Gehalt, gefolgt von Hühnerlei, Vollkornprodukten und Nüssen. Der Niacin-Gehalt in Milch ist mit 0,1 mg/100 g zwar gering, wird aber durch einen verhältnismäßig hohen Tryptophan-Gehalt (140 mg/100 g Kuhmilch) ausgeglichen [18].

Tryptophan und seine Funktion im Niacin-Stoffwechsel



Tryptophan ist als eine von 20 proteinogenen Aminosäuren am Aufbau vieler Proteine und Enzyme beteiligt. Durch Decarboxylierung entsteht aus Tryptophan z.B. das biogene Amin Tryptamin, welches die Kontraktion glatter Muskulatur fördert [19]. Über die Tryptophanhydroxylase wird Tryptophan mithilfe von Niacin bzw. dessen Stoffwechselprodukt Coenzym NADP/NADPH zu 5-Hydroxy-Tryptophan abgebaut. Mithilfe von Pyridoxal-5-Phosphat (Vitamin B₆) wird das entstandene 5-Hydroxy-Trypto-

phan weiter zu Serotonin verstoffwechselt. Serotonin wirkt im zentralen Nervensystem als Neurotransmitter und dient als Stimmungsaufheller. Unter Anwesenheit von Acetyl-Coenzym A, welches seinerseits aus Pantothersäure (Vitamin B₅) gebildet wird, entsteht aus Serotonin das 5-Acetyl-Serotonin. Dieses letztendlich wird unter Anwesenheit von S-Adenosyl-Methionin zu Melatonin verstoffwechselt. Das Zirbeldrüsenhormon Melatonin sichert den Tag-/Nacht-Rhythmus, fördert das Einschlafen und gewährleistet die generelle psychische und physische Erholung während des Schlafens [20–24].

Die geschilderten Zusammenhänge zeigen, wie komplex die Stoffwechselfolgen sind. Sie zeigen, dass die klinischen Symptome des Pellagra nicht isoliert auf die unmittelbaren Folgen eines isolierten Niacin-Mangels zurückgeführt werden können. Auch beim Pellagra muss die gesamte Bandbreite der klinischen Symptomatik sämtlicher beschriebener Stoffwechselfolgen berücksichtigt werden, die direkt oder indirekt mit einem Niacin- oder Tryptophan-Mangel verknüpft sind.

Heutige Ursachen des Pellagra

Mangelernährung in Flüchtlingslagern und ländlichen Regionen armer Länder

Das Pellagra unserer Tage, meist nach wie vor ausgelöst durch einseitige Ernährung mit Mais, findet sich heute vorzugsweise in einigen Regionen Zentralafrikas, seltener außerhalb Afrikas, aber stets vor allem in Flüchtlingslagern. Größere Pellagra-Ausbrüche mit einer Prävalenz bis zu 0,5% gab es in den Flüchtlingscamps in Malawi 1989 und 1990, in buthanesischen Flüchtlingslagern in Nepal im Juni und September 1994, aber auch unter der mittellosen Landbevölkerung in Angola 1999 und in Mosambik 1995 [7]. Pellagra-Erkrankungen in relevanter Größenordnung finden sich bis heute u. a. auch immer wieder in weiten Teilen des ländlichen Tansania (siehe **Abb. 1**). In allen diesen Fällen spielt der Mais bis heute stets eine ursächlich herausragende Rolle.

Primäres Pellagra: Die Hartnup-Krankheit als genetisch determiniertes Pellagroid

Die Hartnup-Krankheit bezeichnet eine angeborene Tryptophan-Malabsorption mit typischen Pellagra-artigen Hautläsionen, erhöhter Lichtempfindlichkeit und späterer Poikilodermie. Darüber hinaus finden sich neurologisch-psychiatrische Störungen und eine intermittierende zerebellare Ataxie. Im Urin ist typischerweise eine Aminoazidurie und Indicanurie nachweisbar. Die zugrunde liegende genetische Störung konnte 2004 aufgeschlüsselt werden [25]. Im Gegensatz zum Pellagra durch alimentären Mangel kommt es bei der Hartnup-Krankheit *nicht zum Befall der Schleimhäute*. Kinder mit alimentär induziertem Pellagra zeigen ohnehin weit weniger häufig Hautsymptome: Oft leiden sie ausschließlich an Diarrhoe [7].

Sekundäres Pellagra

Als sekundäres Pellagra werden Pellagra-Formen bezeichnet, denen andere Erkrankungen zugrunde liegen. Zu diesen Krankheitsbildern zählen unter anderem die chronische Colitis (Colitis ulcerosa), die Ileitis terminalis (M. Crohn), andere Formen chronischer Diarrhoe, chronischer Alkoholismus, Ernährungsstörungen wie die Anorexia nervosa, parenterale Langzeit-Ernährung

ohne Niacin-Supplementierung, Leberzirrhose, die Tuberkulose des Gastrointestinaltraktes, Karzinoid-Tumoren oder die terminale Niereninsuffizienz mit tubulärer Resorptionsstörung bzw. die Dialyse [26].

Medikamentös bedingtes Pellagra

Eine ganze Reihe von Medikamenten induziert Pellagra-typische Krankheitsbilder durch Störung der Niacin- bzw. Tryptophan-Resorption. Dies gilt vornehmlich für 5-Fluorouracil, nicht nur in systemischer sondern auch in topischer Form (siehe Packungsbeilage der entsprechenden, industriell gefertigten Creme), weiterhin 6-Mercaptopurin, Azathioprin, Diphenylhydantoin und andere Antikonvulsiva, Benzodiazepine wie z.B. Diazepam, Ethenzamid, Ethionamid, Isoniazid und andere Tuberkulostatika sowie Paracetamol, Phenobarbital und Salicylamid [26,27].

Die Fototoxizität

In der wissenschaftlichen Welt existieren vier Thesen, um die fototoxischen Auswirkungen des Niacin-Mangels im menschlichen Organismus zu erklären.

- Mangel an Urocainsäure in der Haut:** Urocainsäure ist ein Abbauprodukt des Histidins im menschlichen Schweiß und wirkt dort als fotoprotektive Substanz vor UV-B-Strahlung. Ihr Mangel fördert die hautschädigende Wirkung der natürlichen UV-B-Strahlung und ist an Niacin-Mangel gekoppelt [28].
- Anhäufung von Kynurensäure:** Niacin-Mangel führt zur Anhäufung von Kynurensäure im Gewebe. Kynurensäure ist ein Abbauprodukt des Tryptophans und kann im Bereich von 350–380 nm fototoxische Reaktionen erzeugen. Muskelschwäche, Bluthochdruck, psychomotorische Entwicklungsstörungen, Taubheitsgefühle, Stereotypien und Enzephalopathien können weitere Folgen eines erhöhten Kynurensäurespiegels sein [29].
- NAD-/NADP-Mangel:** NAD/NADP sind als Cofaktoren wichtige Reparaturmechanismen für UV-induzierte Schäden an der Epidermis. Ein NAD-/NADP-Mangel, z.B. durch ein Niacin-Defizit, reduziert diesen UV-Reparaturmechanismus und erzeugt Fotosensitivität [30].
- Pathologischer Porphyrin-Metabolismus:** Ein veränderter Porphyrin-Metabolismus als Ursache für Pellagra könnte ebenfalls die fototoxischen Auswirkungen erklären. Bis heute konnte ein solcher Metabolismus allerdings wissenschaftlich nicht belegt werden [31].

Differentialdiagnosen zum Pellagra

Zahlreiche dermatologische Erkrankungen können dem klinischen Bild des Pellagra gleichen und bedürfen der differentialdiagnostischen Abgrenzung. Eine Übersicht dazu gibt **Tab. 1**.

Diagnostik

1. Klinischer Befund

Pellagra-Symptome der Haut, neurologische Symptome, Diarrhoe, reduzierter Allgemein- und/oder Ernährungszustand lassen bereits auf einen klinisch manifesten Niacin-Mangel schließen.

Tab. 1 Differentialdiagnostische Abgrenzung zum Pellagra [7, 26].

klinisches Bild des Pellagra	Differentialdiagnosen zum Pellagra	klinische Abgrenzung der Differentialdiagnosen zum Pellagra
Haut: nach Wochen bis Monaten Bild einer zunehmend hyperkeratotisch verdickten, trocken schuppigen Haut mit gelbbraunem bis zimtfarbenem, pergamentartigem Aussehen	Fototoxische Dermatitis Aktinisches Retikuloid	Anamnese, keine pellagratypischen Haut- oder Schleimhautveränderungen, keine Diarrhoe, keine neurologischen Auffälligkeiten
In der Folge dunkelbraun pigmentierte Haut mit Schuppen und tiefen Fissuren, Rhagaden, breiten Rissen, schwarzen Krusten	Akrodermatitis enteropathica (Zinkmangel) Kontaktdermatitis	nicht lichtexponierte Areale betroffen, keine pellagratypische Pigmentierung Anamnese, keine pellagratypischen Hautveränderungen/Pigmentierungen, keine Gastroenteritis, keine neurologischen Auffälligkeiten
Neue Schübe zeigen sich als frische Erytheme und Blasen innerhalb der chronisch geschädigten Haut.	Thiamin-(Vitamin B ₁)-Mangel Riboflavin-(Vitamin B ₂)-Mangel	periphere Neuritiden, keine Fototoxizität, keine pellagratypische Pigmentierung oder entsprechende Hautveränderungen Stomatitis, körperliche Schwäche, keine Fototoxizität, keine pellagratypische Pigmentierung oder entsprechende Hautveränderungen
Schleimhäute: schmerzhaft, zunehmend atrophische, nicht selten bläulich-livide Glossitis nicht infektiöse Stomatitis, Gastroenteritis mit Übelkeit, Erbrechen und typischer, nicht infektiöser Diarrhoe (bei kindlichem Pellagra oft einziges Symptom) ggf. bereits frühzeitig Vulvitis, Balanoposthitis oder sterile Urethritis	Pyridoxin-(Vitamin B ₆)-Mangel Cobalamin-(Vitamin B ₁₂)-Mangel	Stomatitis, körperliche Schwäche, keine Fototoxizität, keine pellagratypische Pigmentierung oder entsprechende Hautveränderungen ebenfalls atrophische Glossitis, Stomatitis aber megaloblastäre Anämie, keine Fototoxizität oder entsprechende Hautveränderungen
Neurologische Frühsymptome: variables Bild als leichte Verwirrtheit mit Absenzen, Verstimmungen, depressiven Episoden, peripheren sensiblen oder motorischen Neuropathien, hirnorganisches Psychosyndrom, Demenz, Koma	Arzneimittlexanthem Dermatitis solaris	Anamnese, klinischer Verlauf, keine pellagratypischen Hautveränderungen Anamnese, klinischer Verlauf, keine pellagratypischen Haut- oder Schleimhautveränderungen, keine neurologischen Auffälligkeiten
Tod durch fortschreitende Kachexie, Infektionen und/oder schwerste neurologische Symptomatik [7]	Polymorphe Lichtdermatose Ekzem Kwashiorkor	variable klinische Hautveränderungen, keine Schleimhautbeteiligung, keine Gastroenteritis, keine neurologischen Auffälligkeiten Anamnese, keine Schleimhautbeteiligung, keine Gastroenteritis, keine neurologischen Auffälligkeiten generalisierte Ödeme, Proteinmangel, generalisierte Hauteruptionen, dünnes, helles Haar
	Porphyria cutanea tarda Porphyria variegata	Bullae auf exponierter Haut nach mechanischer Reizung, Porphyrinurie und Hepatopathie Erytheme, Bullae, anfallsartige abdominale Symptome, Porphyrin-Nachweis in Urin und Stuhl
	Pemphigus vulgaris Lupus erythematosus	Bullae aus unauffälliger Haut, Lokalisation, Zytodiagnostik, Histologie Allgemeinzustand, Infiltrate, Schmetterlingserythem, transiente Erytheme an Handflächen und Fingern, Proteinurie, Zylindrurie, Tapeziernagelphänomen der Wangenregion, Narbenbildungen

2. Messung des Vitamin-B₃-Spiegels (Methyl-Nikotinamid) im Urin [32]

Material: 5 ml Urin

Methode: HPLC („High pressure liquid chromatography“)

Normal: 1600–4300 µg/g Kreatinin

Mangelernährt: ≤ 500 µg/g Kreatinin (Pellagra)

Niedrig: 500–1590 µg/g Kreatinin

Hoch: 4300 µg/g Kreatinin [32]

(Die Messung von Methyl-Nikotinamid im Blutserum ist zu ungenau) [32].

3. Auslöser aller Formen des sekundären Pellagra

Umfassende dermatologische und internistische Diagnostik

Therapie

1. Niacin

Niacin, initial: 3 × 200 mg handelsüblicher Tbl./Tag p.o. (oder alternativ 2–4 × 25 mg/Tag i.v.),

Erhaltungsdosis: 1–3 × 100 mg/Tag

Bei schweren neurologischen Symptomen oder Diarrhoe: 3–4 × 1000 mg Tbl./Tag

Zusätzlich zur Niacin-Substitution:

Gabe weiterer B-Vitamine (v.a. B₂, B₆), Zink, Magnesium und kalorienreiche Ernährung [26]

2. Tryptophan

60 mg Tryptophan können in der Leber zu 1 mg Niacin verstoffwechselt werden (Niacin-Äquivalent). Werden ausreichende Mengen an Tryptophan mit der Nahrung zugeführt, kann ein Niacin-Defizit damit ausgeglichen werden [7, 14].

3. Leber

Der Verzehr größerer Mengen Leber kann Pellagra heilen. Grund ist deren sehr hoher Niacin-Gehalt (15 mg/100g) [7, 18].

4. Bäckerhefe/Bierhefe

Bäckerhefe enthält mit ca. 1,5 mg/100g Lebensmittel ebenso wenig Niacin wie Mais und Sorghum-Hirse. Niacin liegt hier jedoch, im Gegensatz zu Mais und Sorghum-Hirse, in einer biologisch verwertbaren Form vor und ist nicht als Niacytin gebunden. Zudem ist der Tryptophan-Gehalt der Bäckerhefe mit 150 mg/100g Hefe ähnlich hoch wie in der Sorghum-Hirse mit 180 mg/100g Hirse. Dieser ist in beiden Fällen doppelt so hoch wie im Mais, wo der Tryptophan-Gehalt lediglich 70 mg/100g Mais ausmacht und der wesentliche Anteil des Niacins als Niacytin ohnehin biologisch nicht verwertbar an die Pflanzenfasern gebunden ist [14, 18]. Die Bäckerhefe kann deshalb trotz ihres auf den ersten Blick geringen Niacin-Gehaltes in größeren Mengen sogar zur Behandlung des Pellagras eingesetzt werden. Besser noch gelingt dies aber mit Bierhefe, wie bereits Goldberger [11, 12] nachweisen konnte. Auch Bierhefe enthält nur 1,5 mg Niacin/100g Hefe. Ihr Tryptophan-Gehalt beträgt jedoch beachtliche 700 mg/100g [7, 14, 18].

Schlussbemerkung

Das Pellagra im klinischen Alltag zu erkennen ist zuweilen schwierig, da die klassische Symptomentrias zumeist zeitversetzt oder nur anteilig auftritt und das eigentliche Krankheitsbild auf diese Weise sehr oft verschleiert wird. Obwohl es auch in den industrialisierten Ländern mit ihrem nutritiven Überangebot schon immer einige besonders Pellagra-anfällige Patientengruppen gab, drohte dieses Krankheitsbild dort innerhalb der vergangenen Jahrzehnte im ärztlichen Bewusstsein zu einer der vielen „vergessenen“ Differentialdiagnosen zu werden.

Derzeit erleben wir die größte Flüchtlingswelle der modernen Menschheitsgeschichte. Die davon betroffenen Gesellschaften der europäischen Mitgliedsländer, allen voran Deutschland, werden durch diese uns vermutlich noch über die kommenden Jahre begleitenden Ereignisse nachhaltig verändert. Die tatsächliche Bedeutung vieler „vergessener“ Erkrankungen, auch die des Pellagra, ist vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Flüchtlingsströme derzeit noch nicht abschätzbar. Insbesondere bei Menschen, die in diesen Tagen bei uns Zuflucht suchen und zuvor lange in Flüchtlingslagern lebten oder aus Gebieten mit bekanntem einseitigem Maiskonsum stammen, sollte bei verdächtigen Symptomen auch das Pellagra vermehrt in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Danksagung

Ich danke für die freundliche Genehmigung zur Verwendung des Abbildungsmaterials dem Regional Dermatology Training Centre (RDTC) des „Kilimanjaro Christian Medical Centre“ (KCMC) in Moshi/Tansania c/o Prof. Dr. Henning Großmann (Vice Principal).

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors sowie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) besteht.

Abstract

Pellagra then and now – Following the Trace of a Centuries-Riddle

After the discovery of Niacin, Pellagra has lost its threatening consequences, but still needs to be considered in slum areas, refugee camps and temporary mass accommodations. Pellagra is closely related to the cultural history of maize in Europe. The global harvest size of maize for the year 2014 was more than 1 billion tons. The serious challenge of 50 million refugees is a new dimension of human distress and of particular significance for pellagra as well as other diseases caused by hunger and malnutrition. Adverse drug reactions, alcoholism and consuming underlying diseases are often underestimated reasons for pellagra in industrialized countries. The following review aims to facilitate constant awareness of pellagra as a differential diagnostic option.

Literatur

- 1 Bruyn GW. Pellagra. In: Bruyn GW, Poser CM. The History of tropical Neurology: Nutrition disorders. Saga More MA/USA: Science History Publications/Watson Publishing International; 2003: 109–139 (126)
- 2 McDowell LR. Pellagra. In: McDowell LR. Vitamin History – The Early Years. Gainesville: Design Publishing University of Florida; 2013: 183–219 (190)
- 3 Casàl G. The natural and medical history of the principality of the Asturias. In: Major RH, ed. Classic Description of disease. 3rd ed. Springfield/Illinois: Charles C. Thomas; 1945: 607–612
- 4 Bär M. Pellagra. In: Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. Neurologie compact für Klinik und Praxis. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009: 5019
- 5 Wan P et al. Review of Pellagra with emphasis on photosensitivity. *BJD* 2011; 164: 1189
- 6 Babes V, Sion V. Die Pellagra. In: Nothnagel H, Hrsg. Spezielle Pathologie und Therapie. 24. Band (II. Theil) Wien: Alfred Hölder; 1901: 1–87
- 7 World Health Organisation, United Nations High Commissions for Refugees. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Geneva: World Health Organisation; 2000
- 8 Piperno DR, Ranere AJ, Holst I et al. Starch grain and phytolith evidence for early nineteenth millennium B.P. maize from the Central Balsas River Valley, Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Mar 31; 106 (13): 5019–5024
- 9 Food Agriculture Organisation. The State of Food Insecurity in the World 2015. Im Internet: www.fao.org/hunger/en (Stand: 17.8.2015)
- 10 Gherardini M. Geschichte des Pellagra – aus dem Italienischen. Lemgo: im Verlage der Meyerschen Buchhandlung; 1792. Nachdruck: Charleston: Nabu Press; 2011
- 11 Terris M. Goldberger on Pellagra. Baton Rouge: Louisiana State University Press; 1964
- 12 Goldberger J. The Etiology of Pellagra – The Significance of Certain Epidemiological Observations. *Public Health Rep* 1914; 29: 1683–1686
- 13 Elvehjem CA, Madden RJ, Strong FM et al. Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *J Amer Chem Soc* 1937; 59: 1767
- 14 Biesalski HK. Niacin. In: Biesalski HK, Bischoff St, Puchstein C, Hrsg. Ernährungsmedizin. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010: 176–179
- 15 Lastra S. Nixtamalisation – The Secret of the Tortilla. Im Internet: <http://nordicfoodlab.org/blog/2015/8/13/nixtamalisation-the-secret-of-the-tortilla> (13.8.2015), www.nordicfoodlab.org (Stand 17.8.2015)
- 16 Lindsay AC, Halcox JP. Niacin compared with ezetimibe. *N Engl J Med* 2010; 362: 1046–1048
- 17 Niacin: Nach Studienabbruch Zweifel am „guten“ Cholesterin (27.5.2011). *JAMA*. Im Internet: www.aerzteblatt.de (Stand: 17.8.2015)
- 18 Elmadfa I, Aign W, Muskat E Hrsg. Die große GU Nährwert-Kalorien-Tabelle 2016/17. München: Gräfe & Unzer; 2015
- 19 Knapp H. Tryptophan. In: Eisenbrand G, Schreier P, Meier AH. Römpp – Lexikon der Lebensmittelchemie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006

- 20 Arai R, Karasawa N, Nagatsu T et al. Exogenous L-5-hydroxytryptophan is decarboxylated in neurons of the substantia nigra pars compacta and locus coeruleus of the rat. *Brain Res* 1995; 669: 145–149
- 21 Namboodiri MA, Sugden D, Klein DC et al. 5-hydroxytryptophan elevates serum melatonin. *Science* 1983; 221: 659–661
- 22 Ursin R. The effect of 5-HTP on sleep patterns. *Brain Research* 1976; 106: 106–115
- 23 Petitjean F, Buda C, Janin M et al. Insomnia caused by administration of parachlorophenylalanine: reversibility by peripheral or central injection of 5-hydroxytryptophan and serotonin. *Sleep* 1985; 8: 56–67
- 24 Touret M, Sarda N, Gharib A et al. The role of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in the regulation of the sleep/wake cycle in parachlorophenylalanine (p-CPA) pretreated rat: a multiple approach study. *Exp Brain Res* 1991; 86: 117–124
- 25 Kleta R, Romeo E, Ristic Z. Mutations in SLC6A19, encoding B(0)AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet* 2004; 36: 999–1002
- 26 Altmeyer P. Pellagra, symptomatische. In: Altmeyer P, Paech V, Hrsg. *Die Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2011
- 27 Kowalzik L, Eickenscheidt L, Büttner A, Schell B. Photosensitivität bei Pellagroid unter tuberkulostatischer Therapie mit Pyrazinamid. In: Kowalzik L, Wagner G, Hrsg. *Dermatologie von Fall zu Fall – Spannende Kasuistiken aus der klinischen Praxis*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013: 113–116
- 28 Rhodes LE, Lim HW. The acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM, ed. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare; 2007: 76–89
- 29 Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361: 2113–2122
- 30 Buchness MR. Photoexacerbated dermatoses. In: Lim HW, Soters NA, ed. *Clinical Photomedicine*. New York: Marcel Dekker Inc; 1993: 277–278
- 31 Gillmann J, Gillmann T, Brenner S. Porphyrin fluorescence in the livers of pellagrins interrelation to ultra-violet light. *Nature* 1945; 156: 689
- 32 Tiller FW, Fahr AM, ed. *Das klinische Labor. Vitamin B3 im Urin*. 2. Aufl. Landsberg: ecomed; 2005: 447