

**PRACE PRZEDSTAWIONE NA SYMPOZJUM
POŚWIĘCONYM MIASTENII
WARSZAWA, 6—7 GRUDNIA 1968 ROKU**

Irena Hausmanowa-Petrusewicz

**ZARYS HISTORYCZNY POGLĄDÓW NA ISTOTĘ MIASTENII
(WPROWADZENIE DO SYMPOZJUM)**

Z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. *I. Hausmanowa-Petrusewicz*

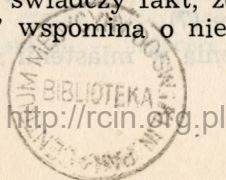
Zadaniem moim jest krótkie przedstawienie drogi poszukiwań, jaką przeszła neurologia od pierwszych wzmianek o miastenii, aż do dnia dzisiejszego. Jeżeli pierwszy wizerunek miasteniczki — jak chcą niektórzy — wyszedł spod pędzla *Leonardo da Vinci* (*Gioconda*), to pierwszy naukowy opis miastenii zawdzięczamy profesorowi oksfordzkiemu *Tomaszowi Willisowi*, autorowi słynnej *Anatomia cerebri*, znanemu każdemu lekarzowi, przede wszystkim z opisu nerwu XI i koła Willizjusza. W książce swojej *De anima brutorum* z 1672 r. *Willis* pisze o kobiecie „cnotliwej i czcigodnej, która od wielu lat była ofiarą rodzaju rzekomych porażań nie tylko kończyn, ale także języka, czasem mogła mówić swobodnie i płynnie, ale po dłuższym lub szybkim mówieniu nie mogła wymówić słowa, stając się niema jak ryba i mogła odzyskać głos dopiero po upływie godziny lub dwóch” (34). Ten sam *Willis* właściwie proroczo przewidział, że we krwi takich chorych krąży jakiś czynnik, dający przejściową słabość.

Dopiero w 1877 r., tzn. w 200 lat później, *Wilks* opisał następny w historii neurologii przypadek dziewczynki z napadowym zezem i przemijającym osłabieniem mięśni, które traktowano jako histeryczne. W późniejszym okresie u dziewczynki tej wystąpiła dyzartria, dysfagia i trudności oddechowe, wskutek których pacjentka zmarła. Wykonana autopsja — pierwsza znana nam sekcja pacjenta z miastenią — nie wykazała żadnych odchyłeń od normy (33).

W 1879 r. *W. Erb* w Heidelbergu opisał 3 przypadki miastenii z napadowym opadaniem powiek, podwójnym widzeniem, zaburzeniami mowy i połykania (6).

W 1893 r. *S. Goldflam* w Warszawie dał na tle świetnego uogólnienia danych piśmiennictwa opis własnych 3 przypadków, przeprowadzając klasyczne rozpoznanie różnicowe z porażeniem opuszkowym. Podkreślał on, że w przeciwieństwie do tego ostatniego w miastenii nie stwierdza się zaniku mięśni, drzeń włókienkowych, elektrycznego odczynu zwyrodnienia, natomiast bardzo często zajęte są „górne” mięśnie twarzy, zaoszczędzone zazwyczaj w porażeniu opuszkowym (8).

Omawiana choroba od tego czasu nosi nazwę Erba i Goldflama, ale o tym jak mało była znana świadczy fakt, że w 1892 r. *Osler* w „Zasadach i praktyce medycyny” wspomina o niej tylko w ramach zespołów histerycznych.



W 1895 r. *Jolly* wprowadza termin *myasthenia gravis pseudoparalytica* i — nazwaną jego imieniem — próbę elektryczną (14). *Jolly* również wypowiedział przypuszczenie, że istnieje jakaś substancja krążąca we krwi, która pod wpływem zmęczenia jednego mięśnia wywołuje osłabienie mięśnia odległego. Termin *myasthenia gravis*, mimo że jest niezbyt udanym łacińsko-greckim zlepkiem, został w 1899 r. zaakceptowany przez Berlińskie Towarzystwo Neurologów i Psychiatrów i dotąd, mimo powszechnych zastrzeżeń, jest obowiązujący w mianownictwie neurologicznym.

W 1901 r. *Laquer* i *Weigert* opisali pierwszy guz grasicy w miastenii (17). Prace *Leoviego* z 1932 r. (19) i *Dale* z 1936 r. (3) nad mediatorami pobudzenia stały się początkiem włączenia się fizjologii i farmakologii do badań nad patogenezą objawu miastenicznego.

Pierwszy *Lindsley* w 1935 r. w *Massachusetts General Hospital* opisał spadek amplitudy potencjału jednostki ruchowej pod wpływem powtarzającego się drażnienia nerwu (18). Prace te kontynuowali *Harvey* i *Masland* (12), *Grob*, *Johns* (10), *Desmedt* (4) i inni.

Nie znamy żadnych prób racjonalnego leczenia miastenii podejmowanych przed 1929 r. W 1929 r. lekarka z *Tucson* w stanie *Arizona* — *Harriet Edgeworth*, która sama cierpiała na miastenię, przypadkiem zażyła efedrynę jako dodatek do amidopiryny, zaleconej jej z powodu zapalenia zatok i bólów mięśniowych. Przypadkowo zażyta efedryna świetnie wpłynęła na zmniejszenie objawów miastenicznych, co dr *Edgeworth* opublikowała w *JAMA* w 1933 r. (5).

Inna lekarka — Angielka *Mary Walker* — stała się w 1934 r. sprawczynią cudownego wyleczenia (tzw. cud w *St. Alfege*), ona bowiem pierwszy raz zastosowała fizostygmینę u kobiety z miastenią, stosując się do rad swego konsultanta, którym był wtedy *Denny-Brown*. On to zwrócił jej uwagę na podobieństwo między zatruciem kurarą i miastenią. O niezwykłym efekcie działania fizostygminy doniosła *Mary Walker* w liście ogłoszonym w *Lancet* (31), ona też zamieniła fizostygmینę na neostygmینę (prostygminę) dla uniknięcia przykrych objawów ubocznych. W powszechne użycie weszła prostygmina w 1935 r., tzn. od opublikowania pracy *Mary Walker* (32). Jest to milowy słupek w rozwoju leczenia miastenii: od tego czasu śmiertelność z powodu miastenii gwałtownie spadła a wyłączeni uprzednio z życia chorzy mogą w nim często aktywnie uczestniczyć. Dla sprawiedliwości należy wspomnieć, że w niemieckim piśmiennictwie pojawiła się w 1932 r. wzmianka *Remena* o stosowaniu prostygminy, przeszła ona jednak całkowicie bez echa (23).

Następne wprowadzone leki oparte są o tę samą zasadę działania i oceniane są przeważnie pod względem efektywności w odniesieniu do prostygminy. Są to: mestinon, wprowadzony przez *Ossermana* i wsp. (22), szybko działający chlorek edrophonium (*tensilon*), wprowadzony w 1952 r. przez *Ossermana* i *Kaplana* (21); w 1955 *Schwab* wprowadził mytelazę (24). Już w 1950 r. *I. Wilson* w laboratorium *Nachmansohna* wykrył reaktywujące cholinesterazę działanie oksymów (35). Dane te, ze względu na ich związek z pracami nad gazami bojowymi, ujrzały światło dzienne dopiero w 1955 r.; *Grob* wprowadził w oparciu o to PAM i DAM do leczenia przełomu cholinergicznego (11). W 1966 r. *Flacke* wprowadził do leczenia alkaloidy weratryny (7).

Drugą linię rozwoju leczenia w miastenii stanowi postępowanie zabie-

gowe. W 1911 r. *Sauerbruch*, *Schumacher* i *Roth* wykonują w Zurichu pierwszą tymektomię, w 1936 r. *Blalock* usunął po raz pierwszy grasiczaka w miastenii (1). W 1942 r. *Keynes* wprowadził tymektomię w Anglii (15). Obecnie jest to coraz szerzej i z coraz większym teoretycznym uzasadnieniem stosowana metoda leczenia. W 1946 r. *Thevenard* i *Leger* wprowadzili odnerwienie zatoki szyjnej (27); zabieg ten upowszechnił w Polsce *L. Stępień* (16).

Nastuk i *Strauss* w 1959 r. dostarczają pierwszych dowodów immunologicznych przesunięć w surowicy chorych na miastenię; w 1960 r. stwierdzili oni metodą immunofluorescencji koplement wiążący globuliną surowicę miasteników (26). Dalsze badania tych i wielu innych autorów, głównie w St. Zjednoczonych i Holandii, wykazały obecność przeciwciał mięśniowych u 30—40% chorych z miastenią (u 85% chorych z grasiczakiem). Przeciwciała te są głównie skierowane przeciw prążkowi A.

W 1960 r. *Simpson* wyraził przypuszczenie, że przeciwciała te blokują receptory mięśniowej części płytki, formułując pogląd o postsynaptycznym charakterze bloku miastenicznego (25). W 1958 r. *Desmedt* dostarczył elektrofizjologicznych dowodów przedsynaptycznego charakteru bloku (4), co znalazło poparcie w pracach nad miniaturowymi potencjałami płytki *Dahlbäcka*, *Elmqvista*, *Johnsa*, *Thesleffa* (1960—1965) (2, 28).

Badania immunologiczne postawiły w nowym aspekcie rolę grasicy w patogenezie miastenii i w produkcji przeciwciał. Nowe badania *van de Velde*, *Friedmana* (29), *Henry* (13) i innych nawiązują do danych uzyskanych jeszcze w 1888 r. przez *Mayera* o komórkach myoidalnych grasicy młodych zwierząt (wg 13).

W 1966 r. *Goldstein* i *Whittinham* w Australii uzyskali pierwszy doświadczalny model zespołu miastenicznego (autoimmunologiczny *thymitis*) (9).

Chciałabym wspomnieć jeszcze o badaniach szkoły *Graszczenkowa* w Moskwie na temat roli humoralnych i ośrodkowo-nerwowych mechanizmów w powstawaniu miastenii.

Z powyższego, skróconego i pobieżnego przeglądu widać, jakim przeobrażeniom uległ pogląd na miastenię od historycznego porażenia lub choroby umieszczanej na marginesie podręcznika neurologii, do zespołu chorobowego, stanowiącego pomost między neurologią, chirurgią, interną itd. z jednej strony, a z drugiej stanowiącego jeden z najbardziej pasjonujących problemów współczesnej immunologii, elektrofizjologii i farmakologii.

И. Гаусманова-Петрусевиц.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК О РАЗВИТИИ ВЗГЛЯДОВ НА МИАСТЕНИЮ

Содержание

Автор представила исторический очерк о развитии взглядов на миастению, исследований касающихся патомеханизмов этого заболевания и терапевтических достижений. Исходным пунктом для этой статьи послужила работа Виллиса относящаяся к 1672 году, а заключительным этапом — наиболее новые иммунологические данные.

I. Hausmanowa-Petrusewicz

HISTORICAL VIEW ON THE DEVELOPMENT OF KNOWLEDGE ON
MYASTHENIA GRAVIS

Summary

The paper concerns the historical review of the knowledge on myasthenia and therapeutic results. The point to start was the T. Willis's work in 1672 until the recent immunological studies.

PIŚMIENNICTWO

1. *Blalock A., Mason M.* i wsp.: *Ann. Surg.*, 1939, 110, 544. — 2. *Dahlbäck O., Elmquist D.* i wsp.: *J. Physiol.*, 1961, 156, 336. — 3. *Dale M. M.*: *Harvey Lect.*, 1936—37, 229. — 4. *Desmedt J. E.* — w książce: *H. R. Viets: Myasthenia gravis.* Thomas, Springfield, Ill, 1959, 150. — 5. *Edgeworth H.*: *JAMA*, 1933, 100, 1401. — 6. *Erb W. H.*: *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1879, 9, 336. — 7. *Flacke W.* i wsp.: *New Eng. J. Med.*, 1966, 275, 1207. — 8. *Goldflam S.*: *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1893, 4, 312. — 9. *Goldstein G., Whittinham S.*: *Lancet*, 1966, 1, 315. — 10. *Grob D., Johns R. J., Harvey A. M.*: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1956, 99, 115 i 195.
11. *Grob D., Johns R. J.*: *JAMA*, 1958, 166, 1855. — 12. *Harvey A. M., Masland R. L.*: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1941, 64, 566. — 13. *Henry K.*: *Lancet*, 1966, 1, 183. — 14. *Jolly E.*: *Klin. Wschr.*, 1895, 32, 1. — 15. *Keynes G. L.*: *Lancet*, 1954, 1, 1197. — 16. *Konorski J., Stępień L.*: *Neur. Neurochir. Psych. Pol.*, 1952, 11, 5, 521. — 17. *Laquer L., Weigert C.*: *Neurol. Zbl.* 1901, 20, 594. — 18. *Lindsley D.*: *Brain*, 1935, 58, 470. — 19. *Loevi O.*: *Harvey Lect.*, 1932—33, 28, 218. — 20. *Nastuk W. L., Strauss A. J. L.*: w książce: *M. R. Viets: Myasthenia gravis.* Thomas, Springfield, Ill., 1969, 229.
21. *Osserman K. E., Kaplan L. J.*: *JAMA*, 1952, 150, 265. — 22. *Osserman K. E., Peng P., Kaplan L. I.*: *JAMA*, 1954, 155, 961. — 23. *Remen L.*: *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1932, 128, 66. — 24. *Schwab R. S.*: *Amer. J. Med.*, 1955, 19, 734. — 25. *Simpson J. A.*: *Scot. Med. J.*, 1960, 5, 419. — 26. *Strauss. A. J. L., Seegul B. C.* i wsp.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, 105, 184. — 27. *Thevenard A., Leger L.*: *Rev. Neurol.*, 1946, 78, 258. — 28. *Thesleff S.*: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 195. — 29. *Van de Velde R. L., Friedmann N. B.*: *JAMA*, 1966, 198, 287. — 30. *Viets H. R.*: *JAMA*, 1953, 153, 1273.
31. *Walker M. B.*: *Lancet*, 1934, 1, 1200. — 32. *Walker M. B.*: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1935, 28, 759. — 33. *Wilks S.*: *Guy Hosp. Rep.*, 1877, 22, 7. — 34. *Willis T.*: *De anima brutorum.* London 1672, 287. — 35. *Wilson I. B.*: *J. Biol. Chem.*, 1951, 190, 111.

Otrzymano: 14.II.69.

Adres: Warszawa, Lindleya 4, Klinika Neurologiczna AM.