

(30)

Wilhelm Uhthoff (1853–1927) – ważny współtwórca światowej neurookulistyki

Wilhelm Uhthoff (1853–1927) – important contributor of world neuro-ophthalmology

Andrzej Grzybowski^{1,2}, Adela Justyńska³, Martyna Pieniążek⁴

¹ Oddział Okulistyczny Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego w Poznaniu
Ordynator: dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski, prof. UWM

² Katedra Okulistyki Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
Kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski, prof. UWM

³ Oddział Okulistyczny Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
Ordynator: lek. Małgorzata Orska

⁴ Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

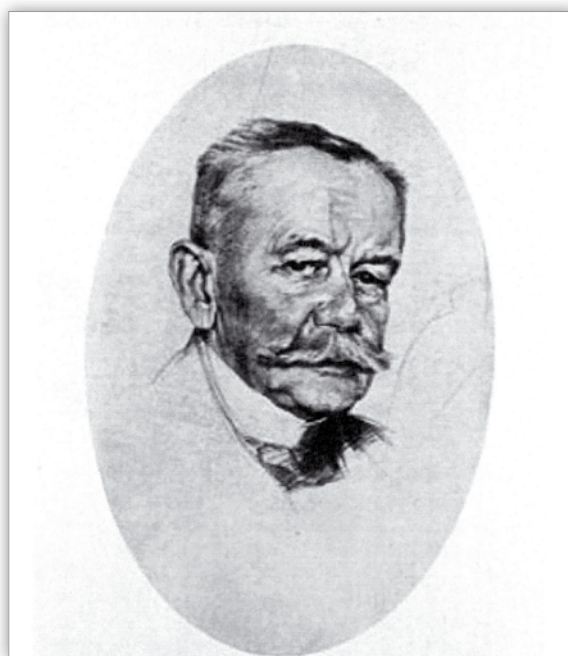
Streszczenie:	Przejęciowe zamazywania obrazu pojawiające się w wyniku wysiłku fizycznego u chorych na stwardnienie rozsiane znane jest dzisiaj jako „objaw Uhthoffa”. Wilhelm Uhthoff był niemieckim okulistą, szczególnie interesował się neurologią. Był oddanym lekarzem i zarazem naukowcem – w badaniach własnych, które prowadził z udziałem dużej liczby pacjentów, zaobserwował wiele objawów zarówno okulistycznych, jak i neurologicznych. Opisał je w licznych publikacjach. Wyniki jego pracy miały wielki wpływ na rozwój neurookulistyki.
Słowa kluczowe:	Wilhelm Uhthoff, neurookulistyka, objaw Uhthoffa, diagnostyka stwardnienia rozsianego, historia okulistyki.
Summary:	The reversible blurred vision occurring in patients with multiple sclerosis after a strenuous physical exercise is known as Uhthoff's phenomenon. Wilhelm Uhthoff was a German ophthalmologist, especially interested in neurology. He was a clinician and a devoted researcher – he observed many ophthalmic and neurological symptoms in his numerous patient cohorts, which he reported in many published research papers. His research contributed significantly to the development of neuro-ophthalmology.
Key words:	Wilhelm Uhthoff, neuro-ophthalmology, Uhthoff phenomenon, multiple sclerosis diagnosis, history of ophthalmology.

Biografia

Wilhelm Uhthoff (ryc. 1.) urodził się 31 czerwca 1853 roku w Klein-Warin w Wielkim Księstwie Macklenburg-Schwerin. Wychowany na wsi, jako jedno z dziewięciorga dzieci, nie mógł liczyć na wsparcie finansowe ze strony rodziny. To zmusiło go w późniejszym okresie do pracy przez 7 dni w tygodniu nawet po 12–14 godzin, aby mógł spłacić pożyczki zaciągnięte na swoją edukację (1). Od 1873 roku studiował medycynę w Tubingen, Gottingen, Rostoku i Berlinie. Cztery lata później w Berlinie uzyskał tytuł doktora medycyny. W tym okresie poznał Rudolfa Virchowa (1821–1902). Ta znajomość miała dobry wpływ na osiągnięcia osiągnięcia młodego Uhthoffa, który czerpał z doświadczeń starszego kolegi i przykładał się starannie do badań naukowych. Obaj badacze pracowali później na Uniwersytecie Wrocławskim.

W 1878 roku Wilhelm Uhthoff rozpoczął specjalizację z okulistyki i został asystentem w berlińskiej klinice prowadzonej przez Heinricha Leopolda Schoelera (1844–1918) (2). W tym samym czasie pracował w Instytucie Fizyki Helmholtza nad związkiem ostrości wzroku z oświetleniem (3).

Szczególnie zainteresowany neurookulistyką podjął się konsultowania w klinice neurologii Carla Westphala w Szpitalu Charite w Berlinie (3). Stworzyło mu to okazję do podjęcia

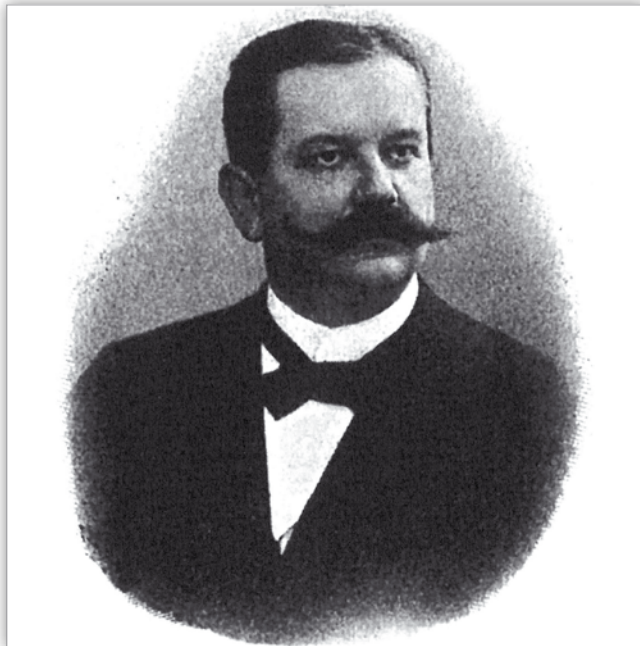


Ryc. 1. Wilhelm Uhthoff (1853–1927).

Fig. 1. Wilhelm Uhthoff (1853–1927).

współpracy z neurologami. Jego współpracownikami byli m.in.: Adolf Wallenberg (1862–1949) (niemiecki neurolog i neuroanatom – odkrywca zespołu Wallenberga, czyli zespołu bocznego opuszki), Hermann Oppenheim (1858–1919) (neuropsychiatra, który wniósł wkład w badania nad polio, stwardnieniem rozsianym i kiłą). Zespołem Oppenheima nazywano stwardnienie rdzenia kręgowego związane z guzami przysadki – Carl Moehli (1849–1919) (jako pierwszy opisał zespół stresu pourazowego) i neurolog Ernst Siemerling (1857–1931) (2).

Z pomocą swojego najstarszego studenta Theodora Axenfelda¹ Wilhelm Uhthoff rozpoczął również badania bakteriologiczne. W 1885 roku uzyskał tytuł doktora habilitowanego, a 5 lat później został profesorem zwyczajnym w Katedrze Okulistyki w Marburgu. W 1896 roku przyjął posadę profesora w uniwersyteckiej klinice okulistycznej we Wrocławiu – stanął na jej czele. Później został nominowany na rektora Śląskiego Uniwersytetu Fryderyka Wilhelma, a następnie – w 1908 roku – Uniwersytetu Wrocławskiego. W czasie, kiedy sprawował tę funkcję, prawo do studiowania uzyskały kobiety. Ponieważ miał nie tylko ogromny zasób wiedzy, ale i pasję nauczania, był świetnym nauczycielem i wykładowcą. Po przejściu na emeryturę (ryc. 2.) w 1923 roku nadal pracował nad swoimi publikacjami tworzonymi na podstawie prywatnego materiału. Zmarł nagle 21 marca 1927 roku we Wrocławiu (3).



Ryc. 2. Wilhelm Uhthoff (1853–1927).
Fig. 2. Wilhelm Uhthoff (1853–1927).

Praca naukowa

Wilhelm Uhthoff był autorem wielu publikacji, szczególnie z zakresu neurookulistyki. Był badaczem metodycznym, do swoich prac zatem zgromadził obszerny materiał. Nie były to jedynie opisy objawów, ale również próbki materiału patologicznego. Własny dorobek prezentował podczas wykładów

dla studentów, na niemieckich kongresach okulistycznych oraz corocznych spotkaniach sekcji okulistycznej Brytyjskiego Towarzystwa Medycznego (British Medical Association).

Jego prace dotyczyły m.in. anatomii i patologii oka (4–6), zależności między ostrością wzroku a intensywnością oświetlenia (7), „zaniewidzenia poalkoholowego” (8, 9), percepcji odcieni barw (10), ostrości wzroku (11), badań nad kiłą ośrodkowego układu nerwowego (12–14), bakteriologii zapaleń rogówki (15), anatomii twardówki (16), patologii rogówki i spojówki (17), a także różnic w ocenach neurologicznej i okulistycznej (18). Opisywał również postępowanie w trakcie zabiegu odwarstwienia siatkówki, zaburzenia okulistyczne w stanach po zatruciach (19), a także wypowiadał się w kwestii niewidomych (20). Był współautorem podręczników i atlasów, w tym podręcznika Graefe-Saemich oraz stereoskopowego atlasu okulistycznego (21). W 1915 roku opisał dokładnie objawy okulistyczne u chorych na guzy mózgu, w tym uzupełnił opis zespołu Fostera-Kennedy’ego (21).

W czasie I wojny światowej badał żołnierzy, którzy doznali urazów głowy, analizował połączenia między siatkówką a korą mózgu. Opisał to sir Gordonowi Morgan Holmesowi² (1876–1965). Efektem ich współpracy był bardzo dokładny opis reprezentacji siatkówkowej w korze wzrokowej. Jego ostatnia praca „O zaniewidzeniu połowicznym i mroczku migocącym” została wydrukowana już po jego śmierci w 1927 roku (22).

Objaw Uhthoffa

W 1890 roku Uhthoff jako pierwszy opisał przemijające pogorszenie widzenia w przebiegu stwardnienia rozsianego związanego z wysiłkiem fizycznym (23). U jego pacjenta (nr XVIII) przed ćwiczeniami widzenie w OP wynosiło 6/200, a w OL 1/6. Pacjentowi zalecono chodzenie po pokoju – w wyniku tego wysiłku wyjściowa ostrość wzroku zmalała do 4/200 w OP i do 14/200 w OL. U czterech pacjentów spośród stu doszło do pogorszenia ostrości wzroku, było ono spowodowane wzrostem temperatury ciała z powodu wysiłku fizycznego (23). Pogorszenie widzenia wskutek wysiłku nazwano później objawem Uhthoffa.

Uhthoff stwierdził również, że stwardnienie rozsiane – w kolejności zaraz po guzach mózgu i gruźliczym zapaleniu opon mózgowych – jest schorzeniem neurologicznym, któremu towarzyszy najwięcej zmian okulistycznych.

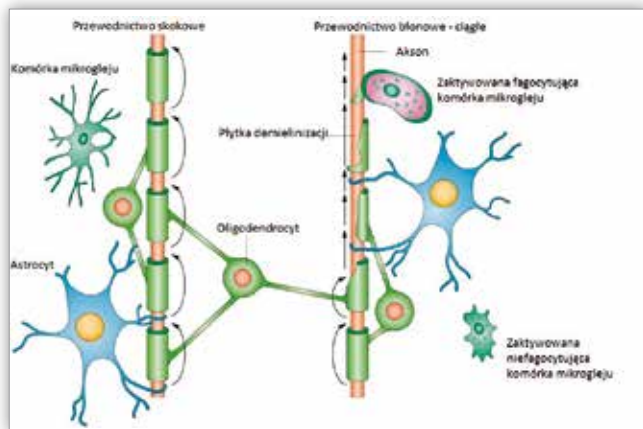
Objaw Uhthoffa definiuje się jako występujący w przebiegu stwardnienia rozsianego lub innych chorób demielinizacyjnych krótkotrwały (trwający krócej niż 24 godziny), powtarzalny i odwracalny objaw neurologiczny wynikający z nawracających zaburzeń w przewodnictwie nerwowym (24). Opisano różne czynniki go wywołujące – takie jak ćwiczenia fizyczne, gorąca kąpiel, przebywanie w pobliżu źródeł ciepła, gorączka, opalanie, stres – w następstwie podwyższenia temperatury ciała (23, 24). Nawet okołodobowe wahania temperatury ciała oraz wzrost ciepłoty związany z cyklem menstruacyjnym mogą wywoływać ten objaw (25). Po ochłodzeniu i powrocie temperatury ciała do wartości normalnych objaw zanika w czasie od kilku minut do godziny, jest to związane z przywróceniem przewodnictwa w uszkodzonych demielinizacyjnie aksonach oraz obniż-

¹ Karl Theodor Paul Polykarpus Axenfeld (1867–1930) – niemiecki lekarz okulista. Jego zainteresowania dotyczyły zapaleń bakteryjnych oka. W 1909 roku otrzymał medal Graefego za badania nad zapaleniem współczulnym. Niezależnie od Herwigha Riegera opisał zespół Axenfelda-Riegera.

² Brytyjski lekarz neurolog znany ze swoich pionierskich badań dotyczących mózdku i kory wzrokowej. Do jego odkryć przyczyniły się jego doświadczenia jako lekarza polowego z czasów I Wojny Światowej, gdzie miał możliwość obserwowania jaki efekt wywołują uszkodzenia określonych obszarów mózgu.

niem produkcji tlenu azotu (NO), który wydzielany w dużych ilościach w płytkach demielinizacyjnych zwalnia przewodnictwo synaptyczne oraz hamuje funkcję mitochondriów (24, 25).

U chorych na stwardnienie rozsiane w obszarach dotkniętych demielinizacją przewodnictwo nerwowe jest spowolnione. Zamiast szybkiego przewodnictwa skokowego, polegającego na propagacji sygnału od jednego przewężenia Ranviera (część aksonu nieosłonięta mieliną) do kolejnego, przeważa powolne przewodnictwo ciągle charakteryzujące włókna niezmielinizowane (ryc. 3). Podwyższenie temperatury ciała powoduje zamknięcie kanałów sodowych bramkowanych napięciem, tym samym zostaje zaburzona faza depolaryzacji potencjału błonowego (przepływ jonów sodu do wnętrza komórki). Miejscowa demielinizacja sprzyja występowaniu zwiększonego zagęszczenia błonowych kanałów potasowych z tendencją do wypływu jonów potasu na zewnątrz komórki, to dodatkowo zwiększa polaryzację błony (różnicę potencjałów między obiema stronami błony, napięcie elektryczne). W warunkach podwyższonej temperatury ciała obniżony jest progowy potencjał zamknięcia porów kanału sodowego aksonu (część kanału sodowego, przez którą przedostają się kationy sodu) (26) (ryc. 4.). Może się zdarzyć, że w uszkodzonym demielinizacją aksonie potencjał depolaryzacyjny generowany w przewężeniu Ranviera nie osiągnie progu pobudliwości następnego przewężenia (25). Ogół opisanych zaburzeń może prowadzić do utraty zdolności przewodnictwa skokowego, zwolnienia przewodnictwa, a nawet do jego zatrzymania (26, 27).

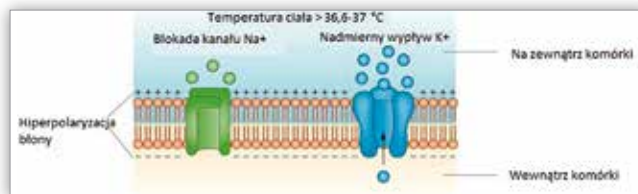


Ryc. 3. Wpływ demielinizacji na przewodnictwo nerwowe. Lewa strona ryciny obrazuje stan prawidłowy: osłonka mielinowa aksonu tworzona przez wypustki oligodendrocytów, między nimi znajdują się przewężenia Ranviera. Przewężenia zawierają gęsto rozmieszczone kanały jonowe, ułatwia to szybkie przewodnictwo skokowe (zakrzywione strzałki). Po prawej stronie ryciny obserwujemy wpływ demielinizacji w postaci zmiany przewodnictwa ze skokowego na wolne ciągle przewodnictwo błonowe (proste strzałki).

(Na podstawie: Frohman T.C., Davis S.L., Beh S., Greenberg B.M., Remington G., Frohman E.M.: *Uhthoff's phenomena in MS-clinical features and pathophysiology*. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9: 535–540)

Fig. 3. The effect of demyelination on neural transmission. Left side presents the physiological situation: axon's myelin sheath created by oligodendroglia, and separated by nodes of Ranvier. The nodes contain clustering of sodium channels enabling fast saltatory conduction mechanisms (curved arrows). Right side presents the influence of demyelination that resulted in a transformation from saltatory conduction to slow membrane conduction (straight arrows).

(Frohman T.C., Davis S.L., Beh S., Greenberg B.M., Remington G., Frohman E.M.: *Uhthoff's phenomena in MS-clinical features and pathophysiology*. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9: 535–540)



Ryc. 4. Patofizjologia objawu Uhthoffa. Podwyższenie temperatury ciała w zdmielinizowanych aksonach powoduje zamknięcie porów kanałów sodowych bramkowanych napięciem i tym samym zaburza fazę depolaryzacji potencjału błonowego. Miejscowa demielinizacja powoduje występowanie zwiększonego zagęszczenia błonowych kanałów potasowych z tendencją do wypływu jonów potasu na zewnątrz komórki, to dodatkowo zwiększa polaryzację.

(Na podstawie: Frohman T.C., Davis S.L., Beh S., Greenberg B.M., Remington G., Frohman E.M.: *Uhthoff's phenomena in MS-clinical features and pathophysiology*. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9: 535–540)

Fig. 4. Pathophysiology of Uhthoff's phenomenon. Body temperature increase in demyelinated axons leads to the closure of voltage-gated sodium channels, thus disrupting the membrane potential depolarization. Segmental demyelination increases the density of membrane potassium channels and in line with a high predilection for potassium ion leakage outside the cell, it additionally increases the polarization.

(Frohman T.C., Davis S.L., Beh S., Greenberg B.M., Remington G., Frohman E.M.: *Uhthoff's phenomena in MS-clinical features and pathophysiology*. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9: 535–540)

Objaw Uhthoffa może być mylnie rozpoznany jako kolejny rzut stwardnienia rozsianego (SM). Nawrót SM często wiąże się z wystąpieniem zmian histopatologicznych (demielinizacji, częściowej remielinizacji, procesu zapalnego i neurodegeneracji). W większości przypadków kolejne rzuty choroby występują w odstępach czasu nie mniejszych niż 2–3 lata. Objaw Uhthoffa natomiast może pojawiać się dużo częściej. Nie jest on również związany ze zmianami histopatologicznymi, a jedynie z zaburzeniem funkcji aksonów (26). Ponadto prezentacja kliniczna powinna korespondować z anatomiczną lokalizacją istniejących już płytek demielinizacyjnych. Po rzucie SM w postaci zapalenia nerwu wzrokowego zatem u pacjenta objaw Uhthoffa może manifestować się jako zaburzenia widzenia, ale już nie jako zaburzenia czucia skórno-motoryczne.

Po przebadaniu 125 chorych na typowe zapalenie nerwu wzrokowego (w przebiegu stwardnienia rozsianego) (100% badanych) wykazano, że 32,8% z nich doświadczało ataków pogorszenia ostrości widzenia już po ustąpieniu zapalenia nerwu wzrokowego. W większości było to związane z czynnikami wywołującymi wzrost temperatury ciała (takimi jak zaburzenia emocjonalne, ćwiczenia fizyczne, zmiana temperatury, nasłonecznienie, menstruacja) (27). Udowodniono, że wzrost temperatury ciała nawet o 0,2–0,4° C wywoływał zaburzenia ruchomości oczu u pacjentów z porażeniem międzyjądrowym (internuclear ophthalmoplegia – INO) towarzyszącym SM (27).

Dokładny wywiad umożliwia wysunięcie podejrzenia, że wystąpienie objawów zależy od podwyższonej temperatury ciała. Właściwie postawiona diagnoza może oszczędzić pacjentowi wzmożonej terapii oraz diametralnie zmienić rokowanie.

Ważne jest propagowanie świadomości, jakie są możliwe konsekwencje podwyższenia temperatury ciała u chorych na stwardnienie rozsiane (może to być np. utonięcie w gorącej kąpieli albo doznanie udaru ciepłego podczas opalania) (26).

Wilhelm Uhthoff był dokładnym i niezmiernie pracowitym lekarzem okulistą i naukowcem. Alfred Bielschowsky (1871–1940) nazwał go „prawdziwym twórcą klinicznej neurookulistyki” z racji równego oddania i okulistyce, i neurologii (28).

Piśmiennictwo:

1. Selhorst JB, Saul RF: *Uhthoff and his symptom*. J Neuroophthalmol. 1995; 15: 63–69. Erratum in: J Neuroophthalmol 1995; 15: 264.
2. Pearce JM: *Early observations on optic neuritis and Uhthoff's sign*. Eur Neurol. 2010; 63: 243–247.
3. Stutzer P, Kesselring J: *Wilhelm Uhthoff: a phenomenon 1853 to 1927*. Int MS J. 2008; 15: 90–93.
4. Uhthoff W: *Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1883; 29: 167–190.
5. Uhthoff W: *Ein Fall von ungewöhnlicher Degeneration der menschlichen Conjunctiva*. Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin 1881; 86: 322–328.
6. Uhthoff W: *Beitrag zur Sehnervenatrophie*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1880; 26: 244–282.
7. Uhthoff W: *Ueber das Abhängigkeitsverhältniss der Sehschärfe von der Beleuchtungsintensität*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1886; 32: 171–204.
8. Uhthoff W: *Untersuchungen über den Einfluss des chronischen Alkoholismus auf das menschliche Sehorgan*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1887; 33: 257–318.
9. Uhthoff W: *Untersuchungen über den Einfluss des chronischen Alkoholismus auf das menschliche Sehorgan*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1886; 32: 95–188.
10. Uhthoff W: *Ueber die Unterschiedsempfindlichkeit des normalen Auges gegen Farbentöne im Spektrum*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1888; 34: 1–15.
11. Uhthoff W: *Weitere Untersuchungen über die Abhängigkeit der Sehschärfe von der Intensität sowie von der Wellenlänge im Spektrum*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1890; 36: 33–61.
12. Uhthoff W: *Untersuchungen über die bei der Syphilis des Centralnervensystems vorkommenden Augenstörungen*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1894; 40: 43–122.
13. Uhthoff W: *Untersuchungen über die bei der Syphilis des Centralnervensystems vorkommenden Augenstörungen*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1893; 39: 126–203.
14. Uhthoff W: *Untersuchungen über die bei der Syphilis des Centralnervensystems vorkommenden Augenstörungen*. Albrecht von Græfes Archiv für Ophthalmologie 1893; 39: 1–182.
15. Uhthoff W: *Weitere Beiträge zur Bakteriologie der Keratitis des Menschen, insbesondere der eitrigen*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1897; 44: 172–205.
16. Uhthoff W: *Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie der Skleritis*. Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie 1900; 49: 539–560.
17. Uhthoff W: *Beiträge zur Klinik und Anatomie der degenerativen Veränderungen der Hornhaut und der Bindehaut*. Albrecht von Græfes Archiv für Ophthalmologie 1921; 105: 205–220.
18. Uhthoff W: *Kriegsneurologisch-ophthalmologische Mitteilungen*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1917; 58: 31–39.
19. Uhthoff W: *Über die Augenstörungen bei Vergiftungen*. Wilhelm Engelmann 1901.
20. Uhthoff W: *Weiterpersönliche Erfahrungen und Betrachtungen zur Kriegsblindenfürsorge von Wilhelm Uhthoff, Breslau*. Klinische Monatsblätter F Augenheilkunde 1917; 58.
21. Uhthoff W: *Augensymptome bei Grosshirntumoren. Græfe-Sämisch*. Handbuch der Augenheilkunde 1915., Volume I: 1143.
22. Uhthoff W: *Hemianopsia and scintillating scotoma*. Klin Monatsblätter F Augenheilkunde 1927; 78: 305.
23. Uhthoff W: *Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen*. Arch Psychiatr Nervenkrankh 1890; 21: 305–410.
24. Smith KJ, McDonald WI: *The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999; 354: 1649–1673.
25. Sá MJ: *Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis*. Arq Neuropsiquiatr. 2012; 70: 733–740.
26. Frohman TC, Davis SL, Beh S, Greenberg BM, Remington G, Frohman EM: *Uhthoff's phenomena in MS – clinical features and pathophysiology*. Nat Rev Neurol. 2013; 9: 535–540.
27. Perkin GD, Clifford Rose F: *Uhthoff's syndrome*. Br J Ophthalmol. 1976; 60: 60–63.
28. Bielschowsky A: *Wilhelm Uhthoff †*. Klinische Wochenschrift 1927; 6: 879.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.03.2014 r. (1477)
Zakwalifikowano do druku 15.06.2014 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski, prof. nadzw.
Oddział Okulistyczny Wielospecjalistycznego Szpitala
Miejskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3
61-285 Poznań
e-mail: ae.grzybowski@gmail.com