

Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878–1937) aneb měď, bazální ganglia, cheláty a nové pojetí učebnice

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN

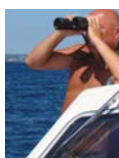
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878–1937) byl britský neurolog amerického (ale původně skotsko-irského) původu. Narodil se v New Jersey, ale již ve věku jednoho roku přesídlil s matkou do jejího rodného Skotska, do Edinburghu. Zde vystudoval střední školu i lékařskou fakultu. Po promoci v roce 1902 nastoupil jako sekundář do edinburské nemocnice Royal Infirmary, kde strávil jeden rok, poté po dobu tří let pracoval na neurologických pracovištích v Paříži a Lipsku. V roce 1905, po návratu do Británie, nastoupil do The National Hospital for Paralysed and Epileptic na Queen Square. V roce 1912 byl přijat na místo asistenta ve Westminster Hospital a o rok později byl do této pozice jmenován i na Queen Square. Po dobu první světové války pracoval na Queen Square, hned po skončení války mu bylo nabídnuto místo konzultanta v nemocnici King's College. Do stejné pozice byl jmenován i na Queen Square v roce 1921 a po zbytek aktivního života pracoval jako konzultant v obou těchto špičkových londýnských nemocnicích. Zemřel v roce 1937 na koronární příčinu. Wilson se do dějin neurologie a medicíny obecně zapsal především objevem a popisem hepatolentikulární degenerace, nemoci, která dnes nese jeho jméno. Choroba byla poprvé takto detailně popsána ve Wilsonově disertační práci, obhájené v Edinburghu v roce 1911 (za kterou dostal zlatou medaili edinburghské univerzity), v roce 1912 byla ve formě původního sdělení zaslána do časopisu Brain. Toto původní sdělení bylo v Brainu zveřejněno na 214 stranách a jedná se dodnes o nejdelší práci, kterou kdy Brain publikoval. Efektivní léčba Wilsonovy nemoci však zůstala nejasná až do padesátých let minulého století, kdy se Schouwinkovi a Walshemu jr. podařilo objevit terapii penicilaminem. Dědičnost Wilsonovy nemoci byla objasněna až v roce 1993, tedy více než osmdesát let po jejím klinickém popisu. V posledních letech života se Wilson věnoval sestavení učebnice, která vyšla až po jeho smrti v roce 1940. Jedná se o mimořádné dílo o téměř dvou tisících stranách, které po více než 30 let sloužilo jako referenční učebnice neurologie na celém světě; zároveň se jedná o poslední „velkou“ učebnici neurologie, která je dílem jediného autora.

Klíčová slova: Samuel Kinnier Wilson, hepatolentikulární degenerace, měď, ceruloplazmin.

Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878–1937), or copper, basal ganglia, chelates, and a new textbook concept

Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878–1937) was a British neurologist of American (actually of Scottish-Irish) ancestry. He was born in New Jersey, but when one year old his mother brought him to Edinburgh in her native Scotland. Here, he completed both secondary and medical school. After graduation in 1902, he worked as a house officer at the Edinburgh Royal Infirmary where he spent one year; afterwards, he worked in neurology wards in Paris and Leipzig for three years. In 1905, upon his return to Britain, he joined the National Hospital for the Paralysed and Epileptic, Queen Square, London. In 1912, Wilson was appointed assistant physician at the Westminster Hospital, and a year later he was promoted to assistant physician at Queen Square as well. During World War I, he worked at Queen Square, and right after the war, he was offered a consultant post at King's College Hospital. He was appointed to the same post at Queen Square in 1921, and for the rest of his active life, he worked as consultant in these two leading London hospitals. He died of coronary causes in 1937. Wilson is remembered primarily for the discovery and description of hepatolenticular degeneration, a disease named after him. The disease was first described in detail in Wilson's doctoral thesis, defended in Edinburgh in 1911 (for which he won a gold medal from the University of Edinburgh); in 1912, it was submitted as



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, petr.kanovsky@fnol.cz

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(5): 432–438

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2021

original article in Brain. This original article was published in Brain on 214 pages and has so far been the longest paper to have been published in Brain. However, an effective treatment of Wilson's disease had remained unclear until the 1950s when Schou-wink and Walshe, Jr. succeeded in finding a treatment with penicillamine. The inheritance of Wilson's disease was clarified only in 1993, more than eighty years after its clinical description. Wilson devoted his final years to compiling a textbook which appeared posthumously in 1940. It is an extraordinary, almost 2,000-page piece of work which served as a reference neurology textbook all over the world for more than thirty years; moreover, it is the last "big" neurology textbook to be compiled by a single author.

Key words: Samuel Kinnier Wilson, hepatolenticular degeneration, copper, ceruloplasmin.

Není úplně obvyklé, aby medailony významných a historických osobností začínaly osobní vzpomínkou, ale v tomto případě to jednomu autorovi nedá. Před více jak dvaceti lety jsem se jedno pondělní ráno prezentoval v ordinaci londýnské The National Hospital for Neurology and Neurosurgery na Queen Square Andrew Leesovi jako znovupřítomný Visiting Fellow. Při domluvě o „clinics schedule“ Andrew pravil: „Well, this year I do not have regular clinics on Friday, only teaching. Would you like to sit with John Walshe in his Wilson clinics in the Middlesex?“ Řekl jsem, že samozřejmě ano, nakonec nic jiného se nečekalo. A tak jsem se v pátek v devět ráno v neurologické recepci starého Sainsbury Wing na Cleveland Street (kde byly ambulance, v hlavní budově Middlesexu byla jen lůžková oddělení) ptal po doktoru Walshovi. Asi dvacetiletá recepční sestra kývla a řekla: „John is usually coming bit later, he is running from train at Pancras, and those trains are always late. Go and sit in his consulting room, I'll bring you Earl Grey with milk“. Prošel jsem tedy po staré prkenné (sic!) podlaze dlouhou chodbou, plnou sedících lidí, do jednoduše (a historicky) zařízené ordinace, úzké, leč dlouhé tak, že na oné prkenné podlaze mohl být připevněn mosazný pás s vyznačenými vzdálenostmi do délky pěti metrů. Dostal jsem čaj s mlékem a asi po čtvrt hodině se dovnitř vrátil zjevně letitý pán v proužkovaném obleku a cambridgeské kravatě, v jedné ruce držel přšplášť a deštník, v druhé ruce poměrně objemný kožený kufr. „Hi Peter, I am John. Andrew told me that you will stay with me for next few Fridays“. Byl zjevně rád, když jsem přisvědčil, a řekl: „Ya know, nobody is here on Friday, only me, and I finish round six, they're already in their countryside mansions, and I hate to work here alone“. Během řeči otevřel kufr a já jsem zíral. Byl to vlastně kontejner na zkumavky, doplněný o sterilní krabici s odběrovou soupra-

vou. John mi vysvětlil, že v otázkách vyšetření hladin mědi a ceruloplazminu v séru důvěřuje jen svému letitému příteli, biochemikovi v Bostonu, kam vždy vzorky posílá. Také mi vysvětlil, že dříve přijížděly vlaky přesně, a že z Pancras na Cleveland Street dříve běhal čtvrt hodiny, ale teď, v 78 letech, už mu to trvá skoro dvacet minut. A začalo se ordinovat. John si zval pacienty sám, každému věnoval zhruba patnáct minut, probral s ním/ním vývoj nemoci za posledního půl roku, zeptal se co doma, co rodiče a děti, zkontroloval poslední hodnoty sérových hladin mědi a ceruloplazminu, udělal si několik poznámek, a provedl odběr z kubitální žíly do celkem pěti zkumavek. Pak se rozloučil s obvyklým „see ya in six months“ a sáhnul po kartě dalšího pacienta, který byl na řadě. Takto pracoval několik hodin, během kterých vypil celkem půldruhého litru čaje s mlékem; skončil po páté. Poté zapnul diktafon a během hodiny nadiktoval dopisy praktikům vyšetřených pacientů. O půl sedmé sbalil kufr, oblékl kabát a řekl: „You know that Wilson during his Queen Square years consulted in this room? He ordered to put this meter on the floor to examine walking“. Doprovodil jsem jej na ulici a on vyrazil na nádraží St. Pancras, odkud mu jel vlak do Huntingdonu, kde tehdy již řadu let žil jako akademický penzista; dům v Huntingdonu pořídil v době, kdy působil na univerzitě v Cambridge, pozdní londýnské angažmá bylo fakticky jeho laskavostí vůči Andrew Leesovi a jeho firmě, na druhé straně měl akademickou klinickou základnu, ordinoval až do skoro devadesáti let... Večer ten pátek jsem si nastudoval, že John jako třicátník de facto objevil a ověřil efektivní léčbu penicilaminem (první dávku v humánní medicíně nepoužívané látky požil sám), že publikoval více jak padesát prestižních papírů o Wilsonově nemoci a že nastavil pro tuto nemoc diagnostické standardy, včetně definice fenokopii. Na další pátek jsem se těšil moc,

a bylo proč. Vyslechl jsem během těch pár pátků mnoho krásných příběhů z historie evropské a americké neurologie, dozvěděl se, jak Johnův otec sir Francis Walshe šéfredaktoroval Brainu („Oh God, I put this paper of that horrible chap Critchley under my books on the table, and forgot it for three months... Now I have to accept it anyway!“) a vyslechl skoro vše, co John věděl o Samuelu Kinnieru Wilsonovi. A to bylo asi nejvíc, co o Wilsonovi kdo opravdu věděl, John se přátelil i s jeho synem, slavným asyriologem Jamesem Kinnierem Wilsonem, který přednášel na Cambridge a kopal v Nimrudu.

Samuel Alexander Kinnier Wilson se narodil ve Spojených státech, v Cedarville ve státě New Jersey, 6. prosince 1878, jako jediný syn irského pastora; před Samuelem se rodičům narodila jako první dítě dcera. Když mu byl jeden rok, jeho otec zemřel (zřejmě na žlutou zimnici) a zbytek rodiny se přestěhoval do vlasti jeho matky, do Skotska, rodina se usadila v Edinburghu. Wilson byl po středoškolských studiích na koleji George Watsona přijat na lékařskou fakultu university v Edinburghu, kde v roce 1902 promoval summa cum laude; po dalším roce získal bakalariát věd ve fyziologii. Začal pracovat jako house officer ve firmě sira Byroma Bramwella (1847–1931), jednoho z pionýrů neurochirurgie, v nemocnici Royal Infirmary. Po dalším roce obdržel prestižní Carnegie Research Fellowship a na tomto základě odcestoval do Paříže, kde další dva roky pracoval v nemocnici Salpêtrière pod vedením Charcotových žáků, Pierre Marieho a Josepha Babinskiho. Poté se přesunul do Německa, kde pracoval téměř jeden rok v Lipsku s Paulem Flechsigem (1847–1929), slavným neuroanatomem a neuropatologem. V roce 1905 požádal o místo rezidenta v The National Hospital for Nervous Diseases na Queen Square v Londýně a na základě úspěšného pohovoru byl do nemocnice přijat. V pozdějších hovorech často uváděl, jakým vzorem byl pro něj Hughling

Obr. 1. E. Alexander Homén (1851–1926)



Obr. 2. Joseph Arderne Ormerod (1854–1926)



Jackson, který byl sice již v penzi, ale na Queen Square se často objevoval a žádal rezidenty, aby mu řekli o zajímavých případech.

Wilson pracoval na Queen Square jako rezident do roku 1912, kdy byl opět na základě konkurzu přijat na místo asistenta v nemocnici Westminster Hospital. O rok později, tedy v roce 1913, byl do téže pozice jmenován i na Queen Square, zde mj. pracoval na jednom z posledních (nepublikovaných) projektů Victora Horsleyho, prvního „kmenového“ neurochirurga této nemocnice (Horsley byl skutečným pionýrem neurochirurgie, v roce 1909 dokonce jel operovat do Paříže Brissauda pro mozkový tumor, protože neurochirurgie ve Francii v té době prakticky neexistovala). Ve zmíněném Horsleyho projektu byly u opic

zkoumány efekty arteficiálních lézí bazálních ganglií. Wilsonova práce na projektu skončila fakticky v roce 1914, kdy Victor Horsley i přes pokročilý věk narukoval, sloužil jako vojenský chirurg ve Flandrech, v Egyptě a v Iráku, kde nakonec v roce 1916 zemřel na „horečku“, pravděpodobně tyfus.

Po skončení války (Wilson odveden nebyl, patrně pro své dvojité občanství, Spojené státy totiž vstoupily do války až v roce 1917, do té doby zůstávaly neutrální, na frontě byli jen „dobrovolníci“ v rámci armád jiných států, např. v Itálii Ernest Hemingway) bylo Wilsonovi nabídnuto místo konzultanta v King's College Hospital, se kterým se pojila možnost přednášek neurologie na King's Medical School. Wilson nabídku přijal a zároveň odešel z Westminster Hospital. V roce 1921 byl navíc přijat na místo ambulantního lékaře na Queen Square, kde se o rok později stal konzultantem s „právem přijímat“, tj. indikovat své pacienty k vyšetření a léčbě na některém z lůžkových oddělení nemocnice.

Wilson začal publikovat – i na poměry své doby – poměrně pozdě, v necelých 30 letech (vzpomeňme např. na studentské vědecké práce Lewyho nebo Economa). První prací byl překlad francouzské monografie, kterou pod názvem „Les tics and leur traitement“ vydali v roce 1902 Henri Meige a Eugene Feindel (Meige et Feindel, 1907). Wilsonův anglický překlad vyšel v roce 1907 pod názvem „Tics and their traitement“ v newyorském nakladatelství William Wood and Comp. Nepochybně zajímavé je, že předmluvu původním autorům napsal Édouard Brissaud... V roce 1908 uveřejnil Wilson v Brainu stať „A contribution to the study of apraxia with a review of the literature“, práci o ohromujícím rozsahu 52 stran (Wilson, 1908). Problematikou apraxie se zabýval i později, v roce 1914 uveřejnil opět v Brainu spolu s Francisem Walshem (otcem Johna Walshe, viz výše) článek „The phenomenon of tonic innervation and its relation to motor apraxia“ (Wilson, 1914b). Jeho zájmy však byly nepochybně širší a i ovlivněny dobou. V roce 1918 uveřejnil v Lancet, mezi články věnujícími se převážně válečné chirurgii a válečné medicíně vůbec, letter nazvaný „Epidemic encephalitis“, ve kterém informoval o této nemoci, poprvé popsané na flanderské frontě v roce 1916 (Wilson, 1918; Menšíková et al., 2021).

Jeho „iniciační“ prací však byla nepochybně doktorská disertace. V roce 1911 obhájil před vědeckou radou lékařské fakulty v Edinburghu práci „Progressive lenticular degeneration – a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver – together with the experimental research into the anatomy and physiology of the lenticular nucleus“ (manuskript disertace je volně ke stažení na stránkách era-Edinburgh Research Archive, <https://era.ed.ac.uk/handle/1842/34489>). Disertační práce, jak se lze tedy přesvědčit „in natura“, obsahovala historickou část, obecnou část a dále podrobný popis šesti případů nemoci, které byly popsány v minulosti. Další částí byly podrobné kazuistiky tří pacientů, které Wilson léčil a podrobně dokumentoval osobně, tato část byla následována podrobnou studií patologickou těchto případů. Tuto výjimečnou práci ocenila edinburská univerzita zlatou medailí. První zkrácená čtyřstránková časopisecká verze popisu „nové“ nemoci byla publikována v roce 1912 nejprve v Lancet (Wilson, 2012a) a „plná“ časopisecká verze disertace vyšla ve stejném roce v Brainu na dvou stech a čtrnácti stranách (!), je to dosud nejdelší článek, který kdy byl v Brainu publikován (Wilson, 1912b). Ve stejném roce publikoval Wilson svůj objev i v Revue Neurologique, kde uveřejnil v podstatě jen francouzský překlad sdělení, které bylo uveřejněno tentýž rok v Lancet; francouzskou verzi lze ve fulltextu shlédnout na <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/856985/mmc1.pdf>. (Wilson, 1912c). Pro úplnost je zde třeba uvést, že Wilson připravil v roce 1912 popis nové nemoci i v němčině a použil jej jako kapitolu do druhého vydání klasické Lewandowskyho učebnice, ale v důsledku delšího času nutného pro editorickou přípravu učebnice byl text publikován až o dva roky později. Shodou náhod byla v prvním vydání Lewandowskyho učebnice o dva roky dříve publikována i kapitola, ve které Friedrich Heinrich Lewy poprvé popsal „hyalinní tělíska“, která pozoroval v mozcích pacientů s Parkinsonovou nemocí (Wilson, 1914a; Kaňovský et al., 2016).

Wilson v historické části připomněl Gowersův popis nemoci, nazvané „tetanoidní chorea“, kterou Gowers popsal ve druhém dílu svého manuálu již v roce 1888 (Kaňovský

Obr. 3. Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878–1937), fotografie ze zaměstnaneckého průkazu na Queen Square



2020). Gowers tam popsal případ desetiletého chlapce, jednoho ze čtyř sourozenců, kteří trpěli nemocí projevující se řadou poruch motoriky, a která u všech čtyř sourozenců začínala v mladém věku. U Gowersova pacienta byla při pitvě nalezena jaterní cirhóza, podobně jako u dalších dvou sourozenců, ale Gowers se nezmiňuje o žádné morfologické abnormalitě nervového systému. Až v roce 1890 si Joseph Arderne Ormerod (1854–1925), lékař pracující v nemocnici St. Bartholomew, u dalšího pacienta všiml „změkčení“ nucleus lenticularis, který ovšem přikládal předchozímu zánětu (Ormerod, 1890; Barbosa, 2009). Ve stejném roce referoval o třech sourozencích, u kterých byla autopticky zjištěna jaterní cirhóza a „změknutí“ bazálních ganglií v německém časopise finský lékař, později profesor E. A. Homén (1851–1926), praktikující v Helsinkách, tehdy samozřejmě ruských (Homén, 1890; Haltia, 1986). Wilsonovo prvenství netkví v úplně prvním popise nové nemoci (jak by se z výše uvedeného mohlo zdát), ale v tom, že jako první spojil onemocnění jater s onemocněním mozku. Wilson, věrný tehdejšímu pojetí klinické vědy, věnoval ve své disertaci (jež se později stala článkem v Brainu) více než sto stran podrobnému popisu nemoci u 12 „vzorových“ či „typických“ případů onemocnění u mladých lidí. Podobně věnoval popisu patologického nálezu u sedmi z těchto dvanácti případů mnoho desítek stran stejné publikace, u všech těchto sedmi případů po-

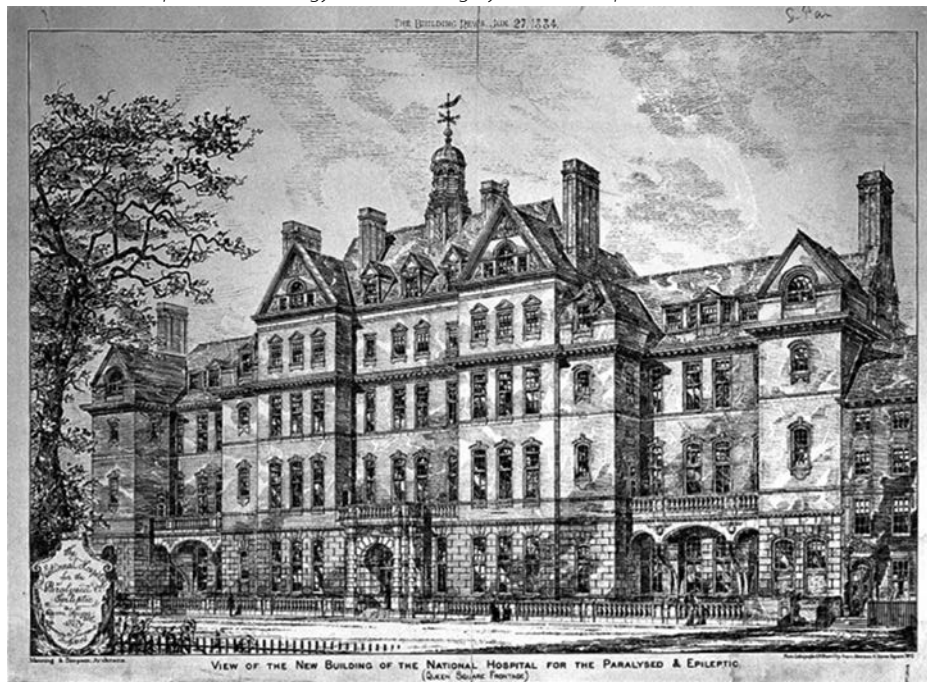
psal oboustrannou symetrickou degeneraci putamen a pallida, přičemž degenerativní změny byly výraznější v putamen; již tehdy navrhol, aby jím zavedený název „progressivní lentikulární degenerace“ byl rezervován pro ty případy, u kterých bude prokázána jaterní cirhóza. Sám však uváděl, že hypotéza o patofyziologickém podkladu nemoci je spíše spekulativní. Jeho spekulace však měla správný směr: předpokládal, že onemocnění bazálních ganglií je způsobeno dosud neznámým toxinem non-mikrobiálního charakteru, nejspíše chemickým, který vzniká v játrech a dostává se s krevním sérem do mozku. Jako podporu této hypotézy uváděl novorozencek s kernikterem, v rámci kterého jsou skutečně postižovány pouze struktury bazálních ganglií (Compston, 2009). O dva roky později Wilsonovu hypotézu podpořil jeho někdejší tutor Byrom Bramwell, který v Edinburghu popsal akutní fatální jaterní cirhózu u čtyř sourozenců v dětském věku a přiřadil tento případ k Wilsonem nově popsané nemoci (Bramwell, 2016).

Dnes víme, že v době prvního popisu hepatolentikulární degenerace již existoval popis onemocnění, které v lecčems Wilsonovu nemoc připomínalo a které Wilson (údajně nedopatřením) v rozsáhlém úvodu svého seminálního článku neuvedl, důvodem mělo být to, že se nedomníval, že mezi tímto onemocněním a jím popsanou jednotkou existuje nějaká spojitost. Jednalo se o Westphal-Strümpelovu pseudosklerózu, kterou oba němečtí neuropsychiatři popsali v roce v letech 1883 a 1898, přesněji v roce 1883 ji popsal Carl Westphal a Adolf von Strümpel existenci nemoci potvrdil o patnáct let později (Westphal, 1883; Strümpel, 1898). Wilson povědomí o existenci této choroby přiznal de facto až dva roky po prvním popisu v Brainu, a to právě v kapitole v Lewandowskyho učebnici, vydané v Berlíně v roce 1914; je pochopitelné, že v německé učebnici bylo obtížné předstírat „neglect“ jednotky popsané dvěma z „otců-zakladatelů“ německé neuropsychiatrie. První světová válka vědeckou debatu mezi britskými a německými neurology poněkud narušila. Až v roce 1920 uveřejnil Werner Spielmeyer kritickou revizi práce barona Hoesllina a Aloise Alzheimerera, která byla uveřejněna pod názvem „Ein Beitrag zur Klinik

and Pathologischen Anatomie der Westphal-Strumpellschne Pseudosklerose“ v německém časopise v roce 1912, tedy v roce, kdy Wilson uveřejnil svůj popis „nové“ nemoci v Brainu (von Hoesslin et Alzheimer, 1912). Spielmeyer dopěl k názoru, že minimálně z hlediska neuropatologie se jednalo o jedno a totéž onemocnění (Spielmeyer, 1920). Debata o tomto kontroverzním tématu trvala další rok, prakticky až do doby, kdy v Paříži vyšla autoritativní Hallova monografie (Hall, 1921). Hall sepsal precizní přehledný referát, vycházející z do té doby publikovaných prací o obou onemocněních, a shromáždil kazuistiky 64 podrobně popsaných případů; sám přispěl podrobným popisem průběhu onemocnění u čtyř vlastních pacientů. Závěrem konstatoval, že obě jednotky, jak Wilsonova nemoc, tak Westphal-Strümpelova pseudoskleróza, jsou nepochybně jedním a tímž onemocněním. Navíc téměř prorocky hypotetizoval, že se jedná o onemocnění s recesivním přenosem.

Je nutné se zde zvlášť zmínit o jednom ze symptomů, který unikl všem autorům prvních popisů onemocnění: o Keyser-Fleischerově prstenci. V roce 1092 pozoroval berlínský oftalmolog Bernhard Keyser na rohovce některých svých pacientů, odeslaných k vyšetření pro roztroušenou sklerózu, pigmentované kruhy na rohovce; o rok později učinil a publikoval podobné pozorování další německý oční lékař, Bruno Fleischer (Keyser, 1902; Fleischer, 1903). Samozřejmě ani Keyser, ani Fleischer netušili, co je příčinou zeleně zabarveného kruhu na rohovce. Ovšem až když několik badatelů ve třicátých letech minulého století nezávisle potvrdilo, že tento kruh je způsoben mědí, která se usazuje v Descemetově membráně rohovky, uznal Wilson, že Keyser-Fleischerův prstenec je příznakem nemoci, kterou popsal. Dnes víme, že Keyser-Fleischerův prstenec je pozorovatelný prakticky u všech pacientů, u kterých se vyvinou neurologické příznaky. Staří neurologové učili, že prstenec je dobře viditelný u pacientů s modrou nebo zelenou barvou očí, a že u hnědookých pacientů znamená absence prstence, že tam opravdu není. Dnes víme, že i u hnědookých pacientů je prstenec dobře vidět, pokud je provedeno vyšetření za použití šterbinové lampy (McIntyre, 1991).

Obr. 4. *The National Hospital for the Paralysed & Epileptic v roce 1884 (dnešní historická budova The National Hospital for Neurology and Neurosurgery na Queen Square)*



Nicméně o skutečné patofyziologii této záhadné nemoci se tušilo pořád jen to, co uvedl Wilson ve své práci v roce 1912. Měď byla poprvé zmíněna ve spojitosti s Westphal-Strümpellovou sklerózou v roce 1913, když její zvýšené množství v játrech poprvé popsal Alexander Rumpel, který tento jev přikládal patologickému ukládání stříbra v jaterní tkáni (Rumpel, 1913). V průběhu následujících 35 let se objevily další práce, odkazující na abnormální množství mědi v játrech a dalších tkáních pacientů (např. v rohovce nebo ledvinách) zemřelých na Wilsonovu nemoc nebo pseudosklerózu, ale jejich nálezy, publikované všechny ve více či méně provinčních periodikách, prakticky zapadly (Vogt, 1929; Haurowitz, 1930; Glazebrook, 1945). Skutečný průlom způsobila až práce bývalého Wilsonova sekundáře z Queen Square Johna N. Cumingse, publikovaná v roce 1948, která jasně prokázala zvýšené množství mědi v játrech a mozku pacientů. Cumings nazýval nemoc hepatolentikulární degenerací a spekoval o tom, že se jedná o poruchu metabolismu (Cumings, 1948). Téhož roku objevili v Oxfordu Mandelbrote a jeho kolegové zvýšené množství mědi v moči pacienta trpícího Wilsonovou nemocí, víceméně náhodně, neboť zkoumali roztroušenou sklerózu (Mandelbrote et al., 1948). V rámci těchto experimentů zkoušeli efekt různých látek na metabolické pochody,

a (rovněž náhodně) zjistili, že injekce látky nazývané 2,3-dimercaptopropanolol urychluje a zvyšuje vylučování mědi v moči. Jiný název pro použitou sloučeninu je British Anti-Lewisit (BAL), látka byla vyvinuta jako antidotum bojové otravné látky nazvané lewisit za první světové války.

Ve stejné době, kdy po Cumingsově objevu probíhalo zkoumání možné terapie Wilsonovy nemoci, pátrali Laurel s Holmbergem kolem fungování mědi v organismu, zejména v krevním kompartmentu. V rámci tohoto pátrání objevili protein, který byl schopen vázat ve svých molekulách atomy mědi, a nazvali jej ceruloplazmin. Jedná se alfa-globulin, který je tvořen v játrech a do plazmy je také v játrech uvolňován (Holmberg, 1947; Holmberg, 1948). Měď, která je vázána v ceruloplazminu, se neusazuje v jiných tělesných kompartmentech a naopak. V dalších letech fyziologický výzkum ukázal, že vztah hladiny ceruloplazminu a mědi v séru a moči je spíše nepřímý. Také patofyziologie bude patrně odlišná, neboť ceruloplazminový gen je lokalizován na chromozomu 3. Více než třetina pacientů s klinickými projevy Wilsonovy nemoci má normální hladinu ceruloplazminu; na druhé straně existuje řada dalších chorob, u nichž je snížená sérová hladina ceruloplazminu součástí celkového klinického obrazu. Každopádně se (zatím, při současném stavu poznání) soudí, že snížená

tvorba ceruloplazminu vede k malé vazebné kapacitě organismu pro měď a nadbytečná ionty kovu se ukládají v různých orgánech. U Wilsonovy nemoci se soudí, že primárním dějem je akumulace mědi v játrech, odkud je potom dále transportována – různými způsoby – do dalších orgánů.

Léčba pomocí BAL se ukázala po roce 1948 jako efektivní, i když nepříjemná a zatížená řadou nežádoucích účinků. Jiná terapie však nebyla k dispozici. Až v roce 1955 přišel právě John Walshe (tehdy pětatřicetiletý) s myšlenkou na chelaci mědi, jejíž pomocí by mohlo dojít k odstranění nadbytečného kovu z organismu. Jako látku, schopnou chelát mědi vytvořit, označil penicillamin, produkt metabolismu pacientů trpících chronickým jaterním onemocněním a léčených penicilinem; pracoval totiž na výzkumu metabolismu aminokyselin, nejprve v laboratoři Charlese Denta v Londýně a později díky Fullbrightovu stipendiu jako fellow u bostonského hepatologa Charlese Davidsona (Walshe, 1953, 2009). Nejprve zjistil, že když sám užije vysokou dávku penicilinu, vyloučí močí stejnou sloučeninu, a totéž zjistil u řady pacientů, léčených (pro nejrůznější diagnózy) vysokými dávkami antibiotika. Poté, co sám dávku vyloučené látky, tedy penicilaminu, požil (viz výše) a „nestalo se mu nic ani za 24 hodin“, podal gram penicilaminu prvnímu pacientovi s Wilsonovou nemocí, kterého na hepatologii referoval Derek Denny-Brown (Walshe, 2009). Navozená cupriúreza vypadala nadějně, nicméně pokusy připravit syntetický penicilamin ve větším množství byly neúspěšné, i přes angažmá renomované společnosti Merck, Sharp & Dohme. Použitelný penicilamin připravila až malá bostonská chemická společnost Mann's Fine Chemicals. John Walshe část této sloučeniny převezl do Londýna po ukončení fullbrightovského roku. První klinické zkoušky v Londýně dopadly nadějně a John Walshe o nich okamžitě referoval v Lancet a paralelně v American Journal of Medicine (Walshe, 1956a, 1956b). Hlavně Johnovou zásluhou se terapie Wilsonovy nemoci za pomoci penicilaminu během další dekády globálně rozšířila a stala se léčbou první volby v případě prokázaných případů Wilsonovy nemoci. V roce 1961 prokázal holandský neurolog Geert Schouwink, že soli zinku efektivně brá-

Obr. 5. Titulní strana slavného Wilsonova článku, uveřejněného v roce 1912 v časopise *Brain*

[MARCH, 1912.]

BRAIN.

PART IV., VOL. 34.

Original Articles and Clinical Cases.

**PROGRESSIVE LENTICULAR DEGENERATION:
A FAMILIAL NERVOUS DISEASE ASSOCIATED WITH
CIRRHOSIS OF THE LIVER.¹**

BY S. A. KINNIER WILSON, M.D., B.Sc. EDIN., M.R.C.P. LOND.
Registrar to the National Hospital, Queen Square, London.

(From the Laboratory of the National Hospital, Queen Square.)

| | PAGE |
|--|------|
| INTRODUCTION | 296 |
| CHAPTER I.—Historical | 300 |
| CHAPTER II.—Clinical Cases: (1) Personally observed | 320 |
| (2) Added to the Record from Unpublished Sources | 361 |
| CHAPTER III.—Pathological Findings in the Personal Cases | 363 |
| CHAPTER IV.—Synthetic Study of the Disease | 435 |
| (1) Definition and Terminology | 435 |
| (2) Etiology | 436 |
| (3) Symptomatology | 438 |
| (4) Pathology | 449 |
| (5) Diagnosis | 452 |
| (6) Duration and Prognosis | 454 |
| (7) Treatment | 455 |
| CHAPTER V.—Nature and Pathogenesis of the Disease | 455 |
| CHAPTER VI.—Pathological Physiology of the more Important Symptoms | 465 |
| (1) Involuntary Movements: Tremor | 466 |
| (2) Muscular Rigidity and Contracture | 470 |
| (3) Dysarthria: Dysphagia | 475 |
| (4) Emotionalism | 477 |
| CHAPTER VII.—Syndrome of the Corpus Striatum | 478 |
| (1) Relation to Paralysis Agitans | 479 |
| (2) Syndromes of other Authors | 480 |
| (3) Retrospect of the Literature on Disease of the Corpus Striatum | 484 |

¹ This paper formed part of a thesis for the degree of M.D. of the University of Edinburgh, July, 1911, for which a gold medal was awarded.

BRAIN.—VOL. XXXIV. 20

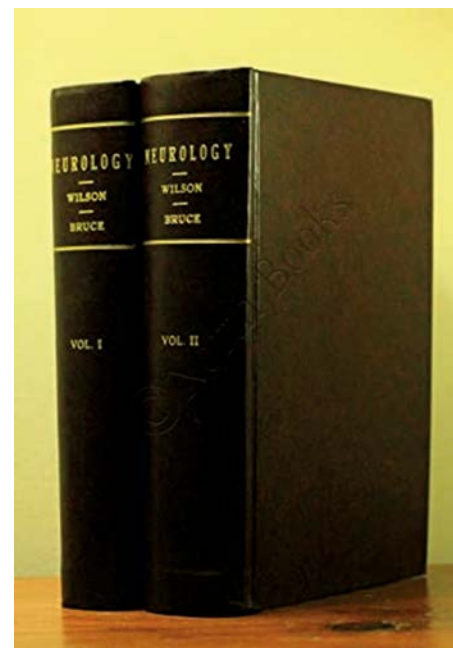
ní absorpci mědi ze zažívacího traktu a chelovaná měď je vylučována stolicí. Terapie je však výrazně méně efektivní a postupně se vyvinula v „náhradní“ terapii, která je používána u pacientů, kterým nelze (z nejrůznějších důvodů) podat penicilamin (Schouwink, 1961; Cleymaet, 2019).

Wilson se nedožil bližšího poznání příčiny své nemoci, jejíž autosomálně recesivní původ předpověděl již ve své disertaci v roce 1912. Až o více než osmdesát let později, v roce 1993, byla identifikována kauzální varianta genu ATP7B, který je lokalizován pericentromericky na dlouhém raménku chromozomu 13. Gen ATP7B kóduje konformaci transmembránového proteinu adenosin-trifosfatázy, která funguje jako měď-dependentní P-typ ade-

nosin-trifosfatázy. ATP7B funguje jako transportér v procesu transportu mědi jednak přes Golgiho komplex do struktury ceruloplazminu, jednak do žluči k další exkreci nebo uložení v organismu. Právě defekt fungování ATP7B je příčinou patologické akumulace mědi v játrech a následně v mozku (Hui et Tang, 2012; Dusek et al., 2019).

Začátkem třicátých let minulého století pocítil Wilson, tehdy o něco více než padesátiletý, potřebu sepsat učebnici, ve které by složil sumu svých názorů na moderní neurologii. Jde o obvyklý, poměrně častý jev a poměrně obvyklý věk, kdy nastává. Navíc ve Wilsonově případě (nebo spíše ve Wilsonově době) byla potřeba sepsat novou učebnici pocítována všeobecně. V Británii i Americe byl stále ja-

Obr. 6. Oba svazky prvního vydání Wilsonovy učebnice z roku 1940



ko učebnice neurologie používán Gowersův Manuál, tištěný v poslední úpravě třetího vydání, připraveného v roce 1899. Kromě toho byla k dispozici berlínská Oppenheimova učebnice z roku 1894 (!), tištěná v Británii v Bruceově překladu pátého vydání z roku 1911. Wilson pracoval na učebnici sedm let a prvního vydání, jež vyšlo v roce 1940, se nedožil, učebnici finálně editoval Ninianem Bruce, syn překladatele Oppenheimovy knihy. První vydání vyšlo v Londýně ve dvou svazcích na celkem 1 838 stranách (Wilson, 1940). Dobové recenze prvního vydání řadily Wilsonovu učebnici do společnosti právě Gowersova Manuálu a Oppenheimovy učebnice (Editorial NEJM, 1940). Pak však blitz, bitva o Británii a další léta druhé světové války obrátily pozornost medicínské veřejnosti trochu jiným směrem než k učebnicím. Druhé vydání, opět editované Ninianem, vyšlo až po 15 letech, v roce 1955 (Wilson, 1955). Protože se vlivem pokroku oboru v poválečné době učebnice rozšířila o několik set stran, vyšlo toto druhé vydání ve třech svazcích. Recenze byly ještě superlativnější než po vydání prvním (Viets, 1955).

Na rozdíl od Gowersovy učebnice, kde byly neurologické poruchy řazeny na základě anatomické klasifikace, Wilson poprvé vůbec používá rozčlenění neurologických chorob na základě jejich etiologie. Deset velkých kapitol jeho učebnice takto popisovalo

infekční onemocnění nervového systému, neurologické projevy intoxikací, (neuro)degenerativní onemocnění, cévní onemocnění nervové soustavy, nádory nervové soustavy a metabolická a vrozená onemocnění. Nemoci s „neznámým původem“ byly shrnuty do jedné kapitoly; sem byly řazeny epilepsie, narkolepsie, migréna, myastenie a tetanie. Poslední, desátá kapitola, nese název „Neurosy“ a pojednává o Touretteově syndromu, svalových spasmech, myotonii, torticollis a některých neurologických nemocech z povolání. Edwin

Bramwell, syn Wilsonova prvního učitele z Royal Infirmary v Edinburghu, ve své recenzi v *British Medical Journal* napsal: „Neurologie“ je neúplnější výčet nemocí nervové soustavy v anglickém jazyce, je referenční učebnicí a je nepostradatelná“. Jak uvádějí Ashworth a Jellinek ve své kapitole v Roseově knize, Wilsonova *Neurologie* je historicky poslední učebnicí oboru, sepsanou a sestavenou jediným autorem (Ashworth et Jellinek, 2001).

Wilson je mnoha svými krajany považován ze prostředního z trojice nejvýznamnějších

britských neurologů, kromě Wilsona jsou do této trojice řazeni ještě Willam Richard Gowers (1845–1915) a David Charles Marsden (1938–1998). Gowers byl v roce publikace největšího Wilsonova objevu ještě naživu, ale Wilson s Marsdenem se „minuli“ o pouhý rok, Wilson žil příliš krátce. Marsden také, dokonce se dá říci, že odešel ze stejné příčiny a prakticky ve stejném věku, jako Wilson. I když existují různá eponyma upomínajícího na každého z nich, existuje pouze jedna eponymní neurologická jednotka: Wilsonova nemoc.

LITERATURA

- Ashworth B, Jellinek E. Kinnier Wilson and his books (1878–1937). In: Rose, FC. *Twentieth Century Neurology: the British Contribution*. Imperial College Press, London 2001: 115–128.
- Barbosa ER, Machado AAC, Cancado ELR, Deguti MM, Scaff M. Wilson's disease. A Case report and a historical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 539–543.
- Bramwell B. Familial cirrhosis of the liver: four cases of the acute fatal cirrhosis in the same family, the patients being respectively nine, ten, fourteen and fourteen years of age: suggested relationship to Wilson's progressive degeneration of the lenticular nucleus. *Edin Med J* 1916; 17: 90–99.
- Cleymaet S, Nagayoshi K, Gettings E, Faden J. A review and update on the diagnosis and treatment of neuropsychiatric Wilson disease. *Expert Rev Neurother* 2019; 19: 1117–1126.
- Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with the cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson. *Brain* 1912; 34: 295–509.
- Cummings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1948; 71: 410–415.
- Dusek P, Litwin T, Czlonkowska A. Neurologic impairment in Wilson's disease. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl. 2):S: 64.
- Editorial NEJM. *Neurology*. NEJM 1940, 233: 76–77.
- Fleischer B. Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 193; 41: 489–491.
- Glazebrook AJ. Wilson's disease. *Edin Med J* 1945; 52: 83–87.
- Haltia M, Kivalo E. Suomen neurologian alkuvaiheita. *Hipokrates (Helsinki)*. 1986; 3: 150–60. Finnish. PMID: 11638715.
- Hall HC. La dégénérescence hépato-lenticulaire. Masson, Paris: 1921.
- Haurowitz F. Über eine Enomalie des Kupferstoffwechsels. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chemie* 1930; 190: 72–74.
- Hoeslin von C, Alzheimer A. Ein Beitrag zur Klinik und Pathologischen Anatomie der Westphal-Strümpellsehn Pseudosklerose. *Z Ges Neurol Psych* 1912; 8: 183–209.
- Holmberg CG, Laurell CB. Investigations in serum copper. I. Nature of serum copper and its relation to the iron-binding protein of the human serum. *Acta Chem Scand* 1947; 1: 944–950.
- Holmberg CG, Laurell CB. Investigations of serum copper. II. Isolation of the copper containing protein, and a description of some of its properties. *Acta Chem Scand* 1948; 2: 550–556.
- Homén EA. Eine eigenthümliche Familienkrankheit, unter den für eine progressive Dementia, mit besonderem anatomischen Befund. *Neurol Zentralblat* 1890; 9: 514–518.
- Hui J, Tang NL. Wilson's disease: a review of treatment options with a focus on zinc therapy. *Orph Drugs* 2012; 2: 35–35.
- Kaňovský P, Menšíková K, Hlušík P. Friedrich Heinrich Lewy, jeho tělíska a jejich nemoc. *Neurol. praxi* 2016; 17(4): 263–267.
- Kaňovský P. Sir William Richard Gowers (1845–1915) a první učebnice neurologie. *Neurol. praxi* 2020; 21(4): 327–333.
- Keyser B. Über einen fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902; 40: 20–25.
- Mandelbrote BM, Stanier MW, Thompson RHS, Thruston MN. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* 1948; 71: 212–228.
- McIntyre N. Wilson's disease, Kayser and Fleischer's sign and Walshe's treatment. *Br J Clin Pract* 1991; 45: 135–140.
- Meige H, Feindel E. Les tics and leur traitement. Masson, Paris 1902.
- Menšíková K, Šonka K, Kaňovský P. Baron Constantin Economo von San Serrf: (1876–1931) a jeho encefalitida, aneb válečný stíhač, neurovědec a největší medicínská záhada 20. století. *Neurol. praxi* 2021; 22(1): 73–82.
- Ormerod JA. Cirrhosis of the liver in a boy, with obscure and fatal nervous symptoms. *St. Bartholomew's Hosp Rep* 1890; 26: 56–68.
- Rumpel A. Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und die Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal – Strümpell). *Dtsch Z Nervenheilk* 1913; 49: 54–73.
- Schouwink G. De hepato-cerebral degeneration (met een onderzoek van de zinkstofwisseling). Arnhem: Van der Wiel; 1961.
- Spielmeier W. Die Histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerose. *Z Ges Neurol Psych* 1920; 57: 312–351.
- Strümpell A. Über die Westphal'sche Pseudosklerose and über diffuse Hirnsklerose, insbesondere bei Kindern. *Dtsch Z Nervenheilk* 1898; 12: 116–149.
- Viets HR. Book review: *Neurology* by S.A.K. Wilson. *NEJM* 1955; 253: 82–83.
- Vogt A. Kupfer und Silber aufgespeichert in Auge, Leber, Milz und Nieren als Symptom der Pseudosklerose. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1929; 83: 417–419.
- Walshe JM. Disturbances of aminoacid metabolism following liver injury. *Q J Med* 1953; 22: 483–505.
- Walshe JM, Camb MB. Wilson's disease. New oral therapy. *Lancet* 1956; 267: 25–26 (a).
- Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487–495 (b).
- Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. *Brain* 2009; 132: 2289–2295.
- Westphal C. Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomische Befund nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. *Arch Psychiat Nervenkrh* 1883; 14: 87–134.
- Wilson SAK. A contribution to the study of apraxia with a review of the literature. *Brain* 1908; 31: 164–216.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1912; 179(4626): 1115–1119.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with the cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295–509.
- Wilson SAK. Dégénération lenticulaire progressive. Maladie nerveuse familiale associée à la cirrhose du foie. *Rev Neurol* 1912; 23: 229–234.
- Wilson SAK. Progressive dégénération des Linsenkerns. In: Lewandowsky M, ed. *Handbuch der Neurologie Teil 5, 2. Ausgabe*; Julius Springer, Berlin; 1914: 950–990.
- Wilson SAK; Walshe FMR. The phenomenon of 'tonic innervation' and its relation to motor apraxia. *Brain* 1914; 37: 199–246.
- Wilson SAK. Epidemic encephalitis. *Lancet* 1918; 2: 7–12.
- Wilson SAK. *Neurology*, in 2 vol. Edited by A. Ninian Bruce; London: Edward Arnold & Co., 1940.