

Tadeusz Markiewicz – sylwetka badacza i jego znaczenie w badaniach nad *neuromyelitis optica*

Tadeusz Markiewicz – the researcher's profile and his role in the studies on neuromyelitis optica

Sławomir Michalak

Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych IMDiK im. M. Mossakowskiego PAN w Poznaniu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47, 2: 194-198
DOI: 10.5114/ninp.2013.34731

Streszczenie

Tadeusz Markiewicz był neurologiem i neuropatologiem związanym z poznańską, a w ostatnim okresie życia – ze szczyńską kliniką neurologii. Dzięki doświadczeniu zdobytemu w Hirnpathologisches Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie w Monachium, pod kierunkiem Walthera Spielmeyera i Wilibalda Scholza, prowadził własne badania neuropatologiczne poświęcone zmianom popromiennym w mózgu, zwyrodnieniu koloidowemu i zwyrodnieniu koloidowemu naczyń mózgowia. Jednakże szczególne znaczenie, w świetle współczesnych danych klinicznych i neuropatologicznych, mają jego badania nad zapaleniem nerwów wzro-

kowych i rdzenia kręgowego (*neuromyelitis optica* – NMO). Od czasu opisanego przez Devica w końcu XIX w. toczyła się dyskusja nad jego zakwalifikowaniem do jednostek lub zespołów objawowych. W 1936 r. na podstawie szczegółowej analizy kliniczno-neuropatologicznej Tadeusz Markiewicz odróżnił postacie zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego będące jednostką nozologiczną (obecnie NMO) od zespołu objawowego (obecnie *NMO spectrum*). Dokonania Tadeusza Markiewicza, przedwcześnie zmarłego poznańskiego neurologa i neuropatologa, wpisują się w historię rozwoju koncepcji dotyczących patofizjologii *neuromyelitis optica* jako jednego z najbardziej znamienitych badaczy układu nerwowego.

Już w pierwszych latach po powstaniu w 1921 r. na Uniwersytecie Poznańskim Kliniki Neurologicznej i utworzeniu dzięki wysiłkom jej pierwszego kierownika, prof. Stefana Borowieckiego, pracowni biochemicznej i neuropatologicznej rozpoczęto badania nad chorobami zapalnymi i demielinizacyjnymi układu nerwowego. W wyniku podjętych badań w 1927 r. ukażała się pierwsza praca z ośrodka poznańskiego poświęcona odczynom w płynie mózgowo-rdzeniowym autorstwa Józefa Medema [1]. Rozpoczęte przez doktora Medema badania płynu mózgowo-rdzeniowego kontynuowała docent Anna Gruszecka, publikując ich wy-

niki w polskich i zagranicznych czasopismach [2,3]. Na podkreślenie zasługuje praca Gruszeckiej poświęcona „zespółowi globulinowemu”, na który składały się: lewostronne krzywe koloidowe, dodatni odczyn Weichbrodta, podwyższenie wskaźnika białkowego oraz rozszczepienia koloidowo-białkowego. Autorka wskazywała na znaczenie „zespołu globulinowego” w diagnostyce kiły ośrodkowego układu nerwowego i stwardnienia rozsianego [4]. W 1937 r. opublikowana została poświęcona kazuistyce *neuromyelitis optica* rozprawa doktorska Marii Jeżewskiej, której promotorem był Stefan Borowiecki.

Adres do korespondencji: Sławomir Michalak, Zakład Neurochemii i Neuropatologii, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 14 43, faks +48 61 869 14 44, e-mail: swami622@gmail.com

W takim oto środowisku poznańskiej Kliniki Neurologicznej pracował Tadeusz Markiewicz, którego sylwetka i wkład w poznanie patologii zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego są godne przypomnienia.

Z pochodzenia poznaniak, Tadeusz Markiewicz urodził się 10 lipca 1905 r. Początki jego edukacji wiązały się z renomowanym Gimnazjum im. Marii Magdaleny, które ukończył w 1923 r. Jego zainteresowania neurologią wykształciły się już podczas studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Poznańskiego, gdyż od 1926 r. uczęszczał do kierowanej przez prof. Stefana Borowieckiego Kliniki Neurologii. W tym czasie miała ona już nową lokalizację w budynku byłych koszar przy ulicy Północnej 10. Po ukończeniu studiów w 1929 r. Tadeusz Markiewicz pracował nadal w Klinice Neurologii, a w 1930 r. został powołany na stanowisko jej starszego asystenta [5].

Pierwsza praca Markiewicza poświęcona była neurologicznym powikłaniom niedokrwistości złośliwej [6]. W początkowym okresie pracy badawczej skupiał się on na badaniach behawioralnych związanych z narażeniem na alkohol opartych na doświadczeniach na myszach. Zwrócił uwagę na występowanie automatyzmów i stereotypii ruchowych oraz ich związek z procesem uczenia u zwierząt poddanych działaniu alkoholu [7]. Później zajmował się wpływem alkoholu na potomstwo myszy [8].

Praca eksperymentalna prawdopodobnie wzbudziła w Markiewiczu zainteresowanie neuropatologią. Chcąc zdobyć gruntowne doświadczenie w tym zakresie, udał się do Pracowni Neuropatologii Instytutu Patologii Mózgu (Hirnpathologisches Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie) w Monachium. Tutaj w latach 1934–1936 pracował najpierw pod kierunkiem prof. Walthera Spielmeiera (1879–1935), a następnie, po jego śmierci, Wilibalda Scholza (1889–1971). W ten sposób stanął w szeregu znakomitych uczniów Spielmeiera, do których należał także słynny polski neuropatolog Adam Opalski. Korzystając ze stypendium Fundacji Rockefellera, która wspierała monachijski Instytut Patologii Mózgu i jego pracowników, Tadeusz Markiewicz przedłużył pobyt w Instytucie, dzięki czemu



Ryc. 1. Tadeusz Markiewicz (1905–1950)

mógł korzystać z wykładów Oswalda Bumkego, Kurta Schneidera i Hugo Spatza. Czas spędzony w Monachium musiał podsyć zamiłowaniem Markiewicza do neuropatologii, gdyż po powrocie do Poznania w 1938 r. podjął starania o uzyskanie stypendium z funduszu im. Józefa Babińskiego od Kasy im. Józefa Mianowskiego. Dzięki jego uzyskaniu mógł się udać do Warszawy, aby prowadzić dalsze studia u Kazimierza Orzechowskiego, twórcy pierwszej polskiej Katedry i Kliniki Neurologii oraz kierownika Zakładu Neurobiologii Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego. Ówczesne badania neuropatologiczne i kliniczne prowadzone przez Markiewicza dotyczyły wstecznych zmian

w guzach mózgu, hiperkinez i urazów rdzenia kręgowego. Pracował ponadto nad rozdziałem podręcznika „Choroby mózdzku”, który został wydany przez PZWL już po śmierci Markiewicza w 1952 r., a współautorem rozdziału był prof. Wiktor Stein [5,9].

W 1939 r. przygotował rozprawę habilitacyjną, jednakże proces jej zatwierdzenia przerwała zawierucha wojenna.

Po wybuchu II wojny światowej, gdy poznańska Klinika Neurologiczno-Psychiatryczna pozostała bez kierownictwa, Markiewicz przybył do Poznania, by podjąć się kierowania tą jednostką. Profesor Marcin Zieliński, będący następcą prof. Borowieckiego, został bowiem pod koniec sierpnia 1939 r. powołany do wojska. Tadeusz Markiewicz kierował Kliniką do czasu jej przejęcia przez Niemców i utworzenia Neurologisch-Psychiatrische Klinik der Reichsuniversität Posen.

Podczas okupacji Tadeusz Markiewicz prowadził oddział neurologiczny dla polskich chorych. Po zakończeniu II wojny światowej ponownie objął kierownictwo poznańskiej Kliniki. W dniu 12 lipca 1946 r. zatwierdzono na Uniwersytecie Warszawskim jego habilitację wraz z rozprawą prof. Eufemiusza Hermana, który wspomina Tadeusza Markiewicza: „Był człowiekiem zamkniętym w sobie, milczącym i spokojnym, sprawiał wrażenie nieśmiałego i rozważnego. Wydaje się, iż jego zamiłowaniem do badań histopatologicznych, wymagających skupienia, uwagi i dokładności, odzwierciedlało jego postawę psychiczną. Takim poznałem go w dniu naszej wspólnej habilitacji na UW” [5].

Już w 1947 r. Markiewicz zorganizował Oddział Poznański Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Ostatnie lata życia spędził w Szczecinie, gdzie od sierpnia 1948 r. aż do śmierci 13 listopada 1950 r. kierował tamtejszą kliniką neurologiczną [9].

Najbardziej owocnym twórczo okresem życia Tadeusza Markiewicza była 2 połowa lat 30. XX w. Czas ten spędził on, jak wspomniano powyżej, w Monachium w Hirnpathologisches Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie. Powstały wówczas prace ukazujące Tadeusza Markiewicza jako uważnego i dociekliwego neuropatologa. Cykl tych prac otwiera badanie neuropatologiczne mózgu chorego, który był ekspozowany na znaczne dawki promieniowania rentgenowskiego. Markiewicz zwracał uwagę na występowanie w tym przypadku rozległych zmian o charakterze martwicy skrzepowej [10]. W kolejnych pracach zajął się martwicą skrzepową (*Koagulationsnekrose*) [11], uznając ją za zjawisko przejściowe i stanowiące początkowe stadium martwicy rozplywnej. W pracy poświęconej zwyrodnieniu koloidowemu naczyń mózgowia wykazał pogrubienie ich ściany oraz odkładanie w niej homogennej substancji dających silną reakcję w barwieniu metodą van Giesona. Markiewicz wyraźnie oddzielał koloidowe zwyrodnienie naczyń od martwicy skrzepowej [12].

Ostatnia z prac z powyższego cyklu, poświęcona zapaleniu nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego [13], opublikowana z Gerdem Petersem z Instytutu Patologii Mózgu z Monachium, godna jest przypomnienia ze względu na szczególnie trafne obserwacje kliniczno-neuropatologiczne. We wstępie pracy Markiewicz zwraca uwagę na ujmowanie *neuromyelitis optica* (NMO) jako jednostki chorobowej i zespołu chorobowego, który współcześnie nazwalibyśmy *NMO-spectrum*. Do przytaczanych przez Markiewicza zwolenników pierwszej opcji należeli: Eugène Devic, który od początku opisaną broniał jej jako jednostki chorobowej, oraz Guillain, Michaux, Bertrand, Alajouanine, Garcin, Milian, Lhermitte, Schäffer i Horowitz. Natomiast wśród badaczy ujmujących zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego jako zespół chorobowy znaleźli się: Oppenheim, Popow, Cestan, Riser, Planques, Wimmer, Bouchut oraz Dechaume. W swojej pracy Markiewicz przedstawia dokładny opis kliniczny i badanie neuropatologiczne dwóch przypadków chorych z rozpoznaniem zapaleniem nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Pierwszą chorą była 38-letnia kobieta mieszkająca w Poznaniu, a drugą – 19-letnia kobieta z Monachium. Tadeusz Markiewicz zwraca uwagę na odmien-

ny przebieg kliniczny obu przypadków. U chorej z Poznania w ciągu kilku dni po łagodnej infekcji górnych dróg oddechowych wystąpiły zaburzenia widzenia oka prawego, po kilku dniach oka lewego, a w ciągu miesiąca – osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych. Później rozwinęły się zaburzenia oddychania i kobieta zmarła po 3 miesiącach choroby. Natomiast u chorej z Monachium po 2 miesiącach od przebycia ropnej anginy rozwinęło się porażenie lewej kończyny dolnej, a po kilku dniach – prawej kończyny dolnej. W ciągu kolejnych 2 miesięcy wystąpiło czterokończynowe porażenie, zaburzenia połykania i zwieraczy. Następnie rozwinęły się zaburzenia oddychania i kobieta zmarła po upływie dwóch i pół miesiąca choroby. Markiewicz podkreślał brak zaburzeń widzenia w drugim przypadku [13].

Badanie neuropatologiczne pierwszego przypadku wykazało obecność zmian w środkowych częściach odcinka szyjnego rdzenia kręgowego – co podkreśla Markiewicz – wokół kanału centralnego. Zmiana była rozległa i sięgała do odcinka piersiowego rdzenia kręgowego, a cechy zwyrodnienia obserwowano aż do poziomu rdzenia przedłużonego. W skrzyżowaniu nerwów wzrokowych Markiewicz obserwował ostro odgraniczoną zmianę, bez nacieków z limfocytów czy komórek plazmatycznych, natomiast w mózgowiu – pojedynczą, rozwiniętą koncentrycznie wokół naczynia, ostro odgraniczoną zmianę, również bez nacieków komórkowych.

Drugi przypadek według Markiewicza wykazywał pewne podobieństwo w badaniu neuropatologicznym do pierwszego, jednakże podkreślał on jednocześnie istotne różnice. W górnej części szyjnego odcinka rdzenia kręgowego stwierdzano obecność zmiany obejmującej 3/4 przekroju poprzecznego i rozciągającej się równomiernie na istotę szarą i białą. Zajęta była również okolica kanału centralnego, a w obrębie zmiany stwierdzano nasiloną proliferację gleju. Natomiast w przeciwieństwie do pierwszego przypadku obserwowano nasilone okołonaczyniowe nacieki złożone z limfocytów i komórek plazmatycznych nie tylko w obrębie patologicznych ognisk, lecz także poza nimi. W skrzyżowaniu nerwów wzrokowych stwierdzono także obecność ogniska patologicznego, które w ocenie Markiewicza było bardziej odległe w czasie niż zmiany obserwowane w rdzeniu kręgowym. W mózgowiu, w przeciwieństwie do pierwszego przypadku, nie obserwowano zmian.

Markiewicz i Peters uznali przebieg kliniczny pierwszego przypadku za typowy dla choroby Devica i odróżniający się od innych zapalnych chorób układu nerwowego. Znamienne, w świetle współczesnej wiedzy o NMO, jest ich stwierdzenie: „Jest pewnym, że więk-

szości przypadków wyodrębnionych jako *Neuromyélite optique* nie można uznać za stwardnienie rozsiane, rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, epidemiczne zapalenie mózgu lub inne choroby ośrodkowego układu nerwowego (...). Uważamy, że pierwszy z naszych przypadków najbardziej odpowiada określeniu *Neuromyélite optique* i chcielibyśmy go rozpatrywać jako kolejny dowód upoważniający do szczególnego ujmowania klinicznej pozycji *Neuromyelitis optica*” [13].

Dalej autorzy zwracają uwagę na różnice w badaniu neuropatologicznym, wskazując na bardziej rozległą zmianę w pierwszym przypadku i jej centralną lokalizację wokół kanału centralnego, a w drugim przypadku – na nasilone okołonaczyniowe nacieki limfocytarne, mające według Markiewicza i Petersa charakter odczynowy.

W podsumowaniu badacze wskazują na możliwość występowania dwojakich postaci zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego: choroby Devica jako jednostki chorobowej oraz objawowego zespołu. Ujęcie to odpowiada przyjętemu współcześnie podziałowi na NMO i spektrum NMO.

Praca Markiewicza i Petersa była cytowana do czasów współczesnych w literaturze światowej [14] i ma swoje istotne miejsce w rozwoju poglądów dotyczących NMO. Ewolucywały one już od czasu opisanego choroby przez francuskiego lekarza Eugène Devica (1858–1930), który w 1894 r. w Lyonie przedstawił kliniczno-patologiczną analizę jednego przypadku zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego oraz 16 innych przypadków opisanych w Europie i Stanach Zjednoczonych [15,16]. Później materiał ten przeanalizował szczegółowo Fernand Gault w swojej rozprawie doktorskiej zatytułowanej „De la neuromyélite optique aiguë” [17]. Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego nazwano chorobą Devica w 1907 r., a twórcą tego eponimu był Peppo Acchiote [18]. Niektóre ze źródeł [19] sugerują, że pierwszym autorem opisu *neuromyelitis optica* był angielski lekarz sir Thomas Clifford Allbutt (1836–1925), który w 1870 r. opisał przypadek chorego z zapaleniem rdzenia kręgowego rozpoznany jako *sympathetic disorder of the eye* [20]. Ostatnia dekada przyniosła przełomowe doniesienia dotyczące patofizjologii choroby Devica. W 2004 r. Vanda Lennon wykryła przeciwciała anti-NMO [21], a rok później zidentyfikowała akwaporynę 4 jako antygen, przeciw któremu są one skierowane [22]. Wyniki badań Vandy Lennon pozwoliły na zrewidowanie w 2006 r. opublikowanych wcześniej przez Wingerchuka [23] kryteriów rozpoznania NMO [24]. Dopełniła się w ten sposób hipoteza ujmująca chorobę Devica jako odrębną

jednostkę chorobową o swoistym patomechanizmie związanym z przeciwciałami przeciw akwaporynie 4, których oznaczenie jest współcześnie niezbędnym elementem diagnostyki NMO.

Dokonania Tadeusza Markiewicza, przedwcześnie zmarłego poznańskiego neurologa i neuropatologa, wpisują się w historię rozwoju koncepcji dotyczących patofizjologii *neuromyelitis optica* jako jednego z najbardziej znamienitych badaczy układu nerwowego.

Piśmiennictwo

1. Medem J. O różnych zespołach odczynów płynu mózgowo-rdzeniowego w chorobach umysłowych i nerwowych i ich znaczeniu rozpoznawczym. *Nowy Psychiatr* 1927; 4: 235–237.
2. Gruszecka A. Die Müller-Ballungereaktion in Blut und Liquor bei Krankheiten des Nervensystems. *Klin Wochenschr* 1934; 13: 1218–1219.
3. Gruszecka A. Odczyn skłębienia Müllera we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w schorzeniach układu nerwowego. *Pol Gaz Lek* 1935; 4: 6–8.
4. Gruszecka A. Das Syndrom der Eiweissreaktionen in der Liquordiagnostik. *Zeitsch gesamt Neurologie Psychiatr* 1935; 153: 447–455.
5. Herman E. Neurologi polscy. *PZWL*, Warszawa 1958, ss. 321–325.
6. Łabendziński F, Markiewicz T. O objawach neurologicznych i niedokrwistości złośliwej. *Pamiętnik XIV Zjazdu Lekarzy i Przyrodników Polskich w 1933 r. Poznań 1933*, ss. 273–274.
7. Markiewicz T. On the behavior of normal and alcoholised mice on a storky maze. *Kwart Psychol* 1934; 5: 290–336.
8. Markiewicz T. O wpływie alkoholizmu samca na potomstwo na podstawie doświadczeń przeprowadzonych na myszach. *Pozn Tow Przyj Nauk. Prace Komisji Lekarskiej* 1938; 5: 2.
9. Zakrzewski T, Markiewicz T. *Polski Słownik Biograficzny. Zakład Narodowy im. Ossolińskich. Wydawnictwo PAN, Wrocław-Warszawa-Kraków-Gdańsk 1975*; 20: 33.
10. Markiewicz T. Über spätschädigungen des menschliches Gehirns durch Röntgenstrahlen. *Zeitschr f d gesamte Neur u Psych* 1935; 156: 548–568.
11. Markiewicz T. Zur frage der “Koagulationsnekrose” im Zentralnervensystem. *Zeitschr f d gesamte Neur u Psych* 1937; 159: 27–52.
12. Markiewicz T. Zur frage der “kolloiden” Degeneration und ähnlicher Vorgänge im Zentralnervensystem. *Zeitschr f d gesamte Neur u Psych* 1937; 159: 53–74.
13. Markiewicz T, Peters G. Beitrag zur Klinik und Anatomie ser Neuromyélite optique (Devic). *Zeitschr f d gesamte Neur u Psych* 1936; 156: 287–301.
14. Frank G. Progredient-perniziöse Verläufe bei chronischer Encephalomyelitis disseminata (MS) mit totaler diffuser optico-spinaler Sklerose. *J Neurol* 1976; 212: 23–40.
15. Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med* 1894; 8: 1033–1034.
16. Devic E. Myélite aiguë dorsolombaire avec névrite optique – Autopsie. *Congrès Francais de Médecine* 1895; 1: 434–439.

17. Gault F. De la neuromyéélite aiguë. *Thèse*, Lyon 1894.
18. Acchiote P. Sur un cas de neuromyéélite subaiguë ou maladie de Devic. *Rev Neurol (Paris)* 1907; 20: 775-777.
19. Matthews L.A.E., Baig F., Palace J. i wsp. The borderland of neuromyelitis optica. *Pract Neurol* 2009; 9: 335-340.
20. Allbutt T.C. On the ophtalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870; 95: 76-78.
21. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. i wsp. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364 : 2106-2112.
22. Lennon V.A., Kryzer T.J., Pittock S.J. i wsp. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473-477.
23. Wingerchuk D.M., Hogancamp W.F., O'Brien P.C. i wsp. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-1114.
24. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Pittock S.J. i wsp. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489.