

(Aus dem Physiologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. *Ilija Djuričić*] und aus der Nervenklinik [Direktor: Prof. Dr. *Laza Stanojević*] der Universität Beograd.)

Beitrag zum Problem der Therapie bei Myasthenia gravis pseudoparalytica.

Von

Prof. Dr. *Ilija Djuričić* und Dozent Dr. *Vladimir Vujić*.

(*Eingegangen am 15. Juli 1939.*)

Erst seit der vor einigen Jahren erfolgten Einführung des Prostigmins in die Therapie der Myasthenie seitens *Mary Walker* besitzen wir — abgesehen von den fraglichen Erfolgen der Thymektomie oder Röntgenbestrahlung der Thymus, Ephedrintherapie usw. — ein Mittel gegen diese schwere Erkrankung oder vielmehr das einzige Mittel von zweifellosem Wert. Sowohl die zahlreichen Veröffentlichungen als auch unsere eigenen Erfahrungen bestätigen die außerordentlich günstige Wirkung des Prostigmins. Nur ist leider seine Wirkung von allzu kurzer Dauer, so daß es im allgemeinen ständig eingenommen werden muß und außerdem verkürzt sich gewöhnlich die Wirkungsdauer durch längeren Gebrauch. Trotzdem kann — wie auch *Stiefler* mitteilt und wie auch wir in zwei unseren Fällen gesehen haben — durch perorale Darreichung eine länger dauernde Wirkung auch bei Verkleinerung der Dosen erzielt werden.

Bevor wir über unsere eigenen Beobachtungen hinsichtlich der Therapie berichten, wollen wir kurz die folgenden Krankengeschichten mitteilen.

Fall 1. Patientin B. P., 25 Jahre alt. Aufnahme 21. 2. 37. *Anamnese:* Seit Oktober 1933 erste Krankheitszeichen: Bei längerem Sprechen wurde Aussprache schlecht, konnte nicht lange laut lesen (*Lehrerin!*), die Sprache wurde unverständlich. Ein Jahr später Ptosis, besonders links, gleichzeitig Doppelzehen, Ermüdbarkeit beim Essen; beim Trinken lief ihr das Wasser durch die Nase heraus. Dieselbe Ermüdbarkeit in Armen und Beinen. In der Früh fühlte sie sich stärker und frischer.

Status praesens: Abgemagert. Beiderseitige Ptosis, stärker links. Völliges Augenschließen nicht möglich. Zunge ohne sichtbare Veränderungen. Sprache nasal. Lautes Zählen nach 20 wird unverständlich. Wiederholtes Schlucken erschwert. Schnelle Ermüdbarkeit der Extremitäten. Myasthenische Reaktion positiv. Der übrige neurologische Befund negativ. Röntgenaufnahme: Kein Verdacht auf Thymusgeschwulst. Am 19. 3. Ca 3,94 mg-%, P 7,24 mg-%.

Pat. bekommt täglich, wie vor Aufnahme in die Klinik, Prostigmininjektionen (0,5 mg) vor dem Mittag- und Abendessen.

Seit 20. 3. täglich A.T. 10 in steigenden Dosen von 0,8—6,0 ccm am 4. 4., am 5. 4. nur 2,0 ccm, am 6. 4. nur 0,5 ccm. Am 4. 4. Erbrechen. Seit 27. 3. ohne Prostigmin. Seit 26. 3. fühlt sie sich wohl, Schlucken, Aussprache gut, bewegt sich ohne größere Schwierigkeiten, Sesselbesteigen erschwert, aber jetzt möglich. Dynamometer zeigt jetzt 75, früher (außer nach Prostigmin) nur 20 (rechts). Pat. erklärt, daß sie seit Beginn ihrer Erkrankung nie so stark war wie jetzt, unter der

Wirkunggvon A.T. 10. Am 6. 4. wieder Erbrechen. Appetit sehr schlecht. Abneigung egen Nahrung, die so hochgradig wird, daß sie den Kopf bedecken muß, um nicht zu sehen, wie die anderen Kranken essen.

Am 7. 4. nur 0,5 ccm A.T. 10, am 9. 4. 1,0 ccm, am 10. 4. 4,0, am 11. 4. 0,5 ccm. Am 13. 4. wieder starke Abneigung gegen Nahrungsaufnahme. An demselben Tage Ca 12,93 mg-%, P 8,34 mg-%. Am 14. 4. Ca 12,24, P 8,85 mg-%. Am 18. 4. bekommt Pat. 4,0 ccm A.T. 10.

Schon ab 5. Tag nach Beginn der Therapie mit A.T. 10, d. i. vom 24.—28. 3. konnte man die Prostigmininjektionen zu Mittag aussetzen. Vom 29. 3. bis 19. 4. bekam Pat. überhaupt kein Prostigmin mehr.

Fall 2. Patientin J. B., 27 Jahre alt, verheiratet. Aufnahme in die Klinik am 21. 4. 38.

Typische Myasthenie schweren Grades. Kein Anhaltspunkt für Thymustumor (Röntgen). Ca 8,90, P 7,20 mg-%. (Blutentnahme zur Ca-P-Untersuchung ambulant, 6 Tage vor Aufnahme.)

Pat. bekommt ab 23. 4. A.T. 10 peroral täglich je 2 ccm, am 14. 5. und 15. 5. je 3 ccm. Ab 16. 5. kein A.T. 10 mehr. Am 13. 5. Ca 10,10 mg-%, P 7,85 mg-%. Dynamometer zeigt jetzt rechts 45, links 37, gegenüber rechts 26, links 24 vor der A.T. 10-Behandlung. Kauen und Schlucken jetzt ohne Schwierigkeiten. Fühlt sich stärker. Ptosis gebessert. Am 4. 5. bewegt Pat. die Zunge leicht, schluckt ziemlich gut, kann längere Zeit lesen ohne zu ermüden.

Am 15. 5. schluckte Pat. feste Nahrung schwierig, breiige ohne Schwierigkeiten. Den ganzen Tag bewegt sie sich im Krankenzimmer, hilft sogar den anderen Kranken.

Seit dem 21. 5., also 6 Tage nach Aufhören der A.T. 10-Therapie, verschlimmert sich der Zustand wieder.

Fall 3. Patient J. M., 45 Jahre alt, Maler. Aufnahme in die Klinik 27. 12. 37.—Leichte Myasthenie. Röntgenuntersuchung: Kein Anhaltspunkt für Thymustumor. Ca 4,8 mg-%, P 8,3 mg-% am 10. 1. 38.

Vom 24.—30. 1. 38 bekommt Pat. täglich 2 ccm A.T. 10. Ermüdbarkeit dieselbe, Atmen ist leichter geworden.

Fall 4. Z. J., 40 Jahre alte Frau. Ambulante Beobachtung. — Typische, schwere Myasthenie. Kein Anhaltspunkt für Thymustumor (Röntgen). Ca 7,2 mg-%, P 9,92 mg-%.

Pat. nahm täglich 1 ccm A.T. 10. Weigerte sich mehr zu nehmen aus Furcht, daß ihr das Mittel schaden könnte. Diese kleine Menge ergab keinerlei sichtbare Wirkung, außer daß Ca auf 10,60 mg-% anstieg und P auf 7,30 mg-% herunterging.

Fall 5. G. J., ein 30 Jahre alter Priester. Aufgenommen am 6. 4. 39.

Seit 4 Monaten bestehen typische myasthenische Beschwerden von schneller Progression. Das Ca ist 9,3 mg-% (8. 4. 39). Vom 8. bis zum 12. 4. behält er zuerst 3 ccm A.T. 10 täglich, einschließend bis zum 19. 4. 39 je 2 ccm täglich. Am 4. Tage der A.T. 10-Behandlung ist das Schlucken viel besser, der Pat. fühlt, daß er stärker geworden ist, der Dynamometer zeigt morgens 105 (am 8. 4. nur 85). Das Ca ist am 13. 4. 10,3 mg-%. Wegen Brechreiz wird am 19. 4. mit der A.T. 10-Darreichung ausgesetzt. Schon am nächsten Tage sowie auch weiter ist man gezwungen Prostigmin zu geben, aber überraschenderweise zeigt bei dem Pat. Prostigmin (1 Ampulle) nur eine auffallend kurze Wirkung; sie dauert höchstens 10 Min. Bis zum 28. 4., als der Pat. auf eigenen Wunsch die Klinik verließ, verschlimmerte sich sein Zustand ständig.

Die Angabe der Patientin B. P. (Fall 1), daß sich ihre Krankheit während der ersten Schwangerschaft bis zu dem Grade besserte, daß sie sich fast für gesund hielt, sowie die Tatsache, daß unmittelbar nach

der Geburt die Symptome plötzlich wieder auftauchten, bewogen uns, eine Reihe bestimmter Untersuchungen und therapeutischer Versuche durchzuführen. Bevor wir unsere Ergebnisse besprechen, müssen wir bemerken, daß auch gegenteilige Beobachtungen bekannt sind, nämlich daß die Myasthenie erstmalig gerade während der Schwangerschaft auftritt, wie *Curschmann* und *Hun* berichten. Andererseits bestätigt die Angabe unserer Patientin indirekt die Beobachtungen von *Verbiest*, dessen zwei Patientinnen die ersten Zeichen der Myasthenie nach der Geburt bemerkten.

Im Laufe unserer ersten Untersuchungen zeigte sich, daß bei 2 von unseren 5 Fällen eine eindeutige Hypocalämie besteht. Das veranlaßte uns, einen Versuch mit der Darreichung von A.T. 10 zu machen. Wie man aus der Krankengeschichte des 2. und besonders des 1. Falles sieht (wo die Patientin unter der Wirkung von A.T. 10 20 Tage lang das bis dahin unentbehrliche Prostigmin vollkommen entbehren konnte), hatte A.T. 10 eine sehr günstige Wirkung, und zwar nicht nur bereits am 4. Tage der Darreichung, sondern auch noch 7 Tage nach Aufhören der Darreichung. Die weitere Darreichung von A.T. 10 wurde wegen Völle- und Ekelgefühl, Abneigung gegen Nahrungsaufnahme und Erbrechen eingestellt, da diese Symptome den Beginn einer Intoxikation anzeigen. Die in der Literatur zur Bekämpfung von Intoxikationserscheinungen empfohlenen Mittel, wie Progynon und Bicarbonat, haben wir nicht verwendet, da wir die gesamte Wirkung von A.T. 10 sehen wollten, und zu weiteren Versuchen sind wir nicht gelangt, weil die Kranken die Klinik vorzeitig verließen.

Nach *Curschmann* bestehen auf Grund fremder und seiner eigenen Untersuchungen keine bestimmten für die Myasthenie charakteristischen Störungen des Stoffwechsels. Daß unsere Beobachtungen (wenn auch nur bei 2 von den 5 beschriebenen Fällen) nicht vereinzelt dastehen, sieht man bei *Pemberton* (cit. nach *Curschmann*), der bei der Myasthenie eine negative Ca-Bilanz feststellte.

Es ist interessant zu sehen, daß auch beim 2. Fall (Patientin J. B.), wo sich das Ca in normalen Grenzen bewegte, die Wirkung von A.T. 10 positiv war. Démnach ist die günstige Wirkung von A.T. 10 bei der Myasthenie nicht direkt abhängig von der Höhe der Calcämie.

Von praktischer Wichtigkeit ist, daß bei allen unseren Fällen die Wirkung von A.T. 10 von bedeutend längerer Dauer war als die von Prostigmin.

Wie ist nun der Mechanismus dieser günstigen Wirkung von A.T. 10 und in welcher Beziehung steht er zu dem noch unbekannten Mechanismus des Auftretens der raschen muskulären Ermüdbarkeit?

Wie bekannt, ist das A.T. 10 ein Derivat des bestrahlten Ergosterins, bzw. eine 0,5% ölige Lösung von Dihydrotachysterin, das bei verringter oder normaler Calcämie imstande ist, dieselbe zu erhöhen

(*Holtz*) und demnach eine dem Parathormon ähnliche (aber nicht identische!) Wirkung auslöst (*Rieder*), weshalb es in der Therapie der Tetanie mit Erfolg verwendet wird. Es ergibt sich nun die Frage, ob bei der Myasthenia gravis das günstige therapeutische Ergebnis auf dieselbe oder auf eine ähnliche Art eintritt?

Um an das Studium dieser Frage heranzugehen, war es vorher notwendig, den Stoffwechsel des Calciums (Ca), des Kaliums (K) und des anorganischen Phosphors (P) im Blutserum der Myastheniker zu untersuchen. Zu diesem Zwecke bestimmten wir nicht nur die Gesamtmenge des Ca, K und P, sondern auch alle ihre Fraktionen.

Zur Bestimmung des diffundierbaren Ca und P bedienten wir uns der Methode der Ultrafiltration nach *Greenberg*, weil diese ein am wenigsten verändertes Filtrat ergibt. Zur Adsorption des Ca benutzten wir 40% Bariumsulfat nach *Rivkin* und *Hess* mit etwas modifizierter Technik, um schneller arbeiten und mehrere Proben auf einmal ausführen zu können. Das Ca dosierten wir nach der Methode von *Kramer-Tisdall*, während das K als Kobaltnitritverbindung und der P nach *Benedict* (mit Benutzung des *Pulfrichschen Photometers*) bestimmt wurden.

Die Mengen des gesamten Ca und P bewegten sich bei 3 Fällen innerhalb der physiologischen Grenzen, sowohl vor als auch nach der Behandlung mit A.T. 10.

Fall 5 (G. J., schwere Myasthenie): Vorher Ca 9,30 mg-%; nachher Ca 10,50 mg-%.

Fall 4 (Z. J., schwerer Zustand): Vorher Ca 7,20 mg-%, P 9,92 mg-%; nachher Ca 10,60 mg-%, P 7,30 mg-%.

Fall 2 (J. B., schwerer Zustand): Vorher Ca 8,90 mg-%, P 7,20 mg-%; nachher Ca 10,10 mg-%, P 7,85 mg-%.

Bei Fall 3 (J. M.), mit einem leichten Grad von Myasthenie, bestand vor der Behandlung mit A.T. 10 eine Hypocalcämie: Ca 5,40 mg-%, P 10,70 mg-%, Ca 4,80 mg-%, P 8,70 mg-%, die nach der Behandlung in die physiologischen Grenzen zurückkehrte: Ca 10,90 mg-%, P 7,50 mg-%.

Fall 1 (B. P.) stellte eine sehr schwere Myasthenie mit starker Hypocalcämie dar: Vorher Ca 3,94 mg-%, P 7,24 mg-%; 10 Tage später Ca 12,93 mg-%, P 8,34 mg-%.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß sich bei Myasthenikern die Menge des gesamten Ca im Blutserum entweder innerhalb der physiologischen Grenzen bewegt oder daß sie verringert ist. In letzterem Falle kehrt sie durch Behandlung mit A.T. 10 auf normale Werte zurück, die sie auch nach Aufhören dieser Behandlung beibehält, obwohl die Symptome der Myasthenie nach einiger Zeit erneut auftreten.

Die Untersuchung der Fraktionen des Ca wurde nach der Behandlung mit A.T. 10 durchgeführt. Aus Tabelle 1, die eine Zusammenstellung der Ergebnisse dieser Untersuchung enthält, sieht man, daß auch in dieser

Richtung keine besonders charakteristischen Abweichungen vom Normalen zu erkennen sind.

Tabelle 1.

Fall	Ca des Blutserums							
	gesamtes		undiffundierbares		diffundierbares		diffundierbares nichtadsorptives	
	absolute Menge	%	absolute Menge	%	absolute Menge	%	absolute Menge	%
1 (B. P.)	10,7	100	5,4	50,4	5,3	49,5	0,55	8,8
4 (Z. J.)	10,6	100	4,9	46,2	5,7	53,7	—	—
2 (J. B.)	8,9	100	4,6	51,6	4,3	48,2	2,1	23,5
3 (J. M.)	10,9	100	5,9	54,1	5,0	45,8	1,15	10,5

Immerhin sieht man, daß — während bei gesunden Individuen die Fraktion des diffundierbaren Ca bedeutend größer ist als die des undiffundierbaren (kolloidalen) Ca — bei Myasthenikern das Verhältnis gewöhnlich umgekehrt ist, also die diffundierbare Fraktion geringer ist.

Infolgedessen ist auch der Ca-Quotient $\left(\frac{\text{Gesamt-Ca}}{\text{diffundierbares Ca}} \right)$ vergrößert und der Quotient $\frac{\text{diffundierbares Ca}}{\text{undiffundierbares Ca}}$ verkleinert. Das sieht man aus Tabelle, wo zwecks Vergleich auch die entsprechenden Werte von 4 mehr oder minder gesunden Personen zusammengestellt sind.

Tabelle 2.

Gesunde Personen		Myasthenia gravis	
Gesamt-Ca diffundierbares Ca	diffundierbares Ca undiffundierbares Ca	Gesamt-Ca diffundierbares Ca	diffundierbares Ca undiffundierbares Ca
1,82	1,20	2,00	0,98
1,83	1,19	1,86	1,16
1,76	1,29	2,07	0,93
1,76	1,30	2,18	0,84

Nach diesem Stand des Ca im Blut könnten wir *nicht* den Schluß ziehen, daß bei der Myasthenie die rasche Ermüdbarkeit der Muskeln mit dem Ca-Stoffwechsel in einem engen Zusammenhang steht und daß folglich die günstige Wirkung der Therapie mit A.T. 10 bei der Myastenie durch eine bessere Regelung des Ca-Stoffwechsels ermöglicht wurde.

In demselben Sinne spricht auch die Tatsache, daß wir in Fällen von Hypocalcämie durch Injektion von Ca Sandoz keine Beseitigung und nicht einmal eine Linderung der myasthenischen Symptome erzielen konnten.

Der Versuch einer Behandlung der Myasthenie mit Parathormon (*Colip*) brachte keinen Erfolg.

Auch die Mengen von K und P im Blut der Myastheniker sind nicht außerhalb der physiologischen Grenzen, was der gefundenen Calcämie entspricht.

Auf Grund des bisher Gesagten glauben wir schließen zu können, daß das wirksame Prinzip von A.T. 10 bei der Myasthenie weder identisch noch ähnlich ist mit jenem von A.T. 10 bzw. von Parathormon bei der parathyreopriven Tetanie.

Da wir durch chemische Untersuchungen der mineralischen Blutbestandteile bei Myasthenikern nicht imstande waren, den Wirkungsmechanismus von A.T. 10 bei der Myasthenie zu klären, und demnach auch das Problem des Auftretens der muskulären Ermüdbarkeit bei dieser schweren Erkrankung nicht näher beleuchtet konnten, versuchten wir, den gesamten Fragenkomplex von einem ganz anderen Standpunkt aus zu studieren.

Das Hauptsymptom der Myasthenie ist bekanntlich die rasche Ermüdbarkeit der Muskeln, die auch zu ihrer völligen Entkräftigung führen kann. Es ist nun die Frage, ob und in welchem Grade bei der Myasthenie die Erregbarkeit der Muskeln während des Ruhezustandes, im Laufe und nach der völligen Ermüdung verändert ist?

Feldberger und *Dale* sind auf Grund ihrer Beobachtungen der Meinung, daß die Myasthenie durch eine Störung der Funktion des Acetylcholins in der Erregungsübertragung auf die motorischen Nervenendplatten bedingt ist. Das Prostigmin und Physostigmin seien imstande, das Acetylcholin vor dem Abbau durch die Esterase zu schützen, wodurch eine für die Erregungsübertragung genügende Konzentration gewährleistet ist. Weder die Nervenfasern noch die Muskelfasern werden durch Prostigmin beeinflußt, vielmehr ist seine Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen gerichtet, weshalb dieselbe an der neuro-muskulären Bindungsstelle eintreten muß (*Cowan*).

Aus der Literatur ist bekannt, daß die Chronaxie bei der Myasthenie verlängert ist. Wir konnten dies bestätigen, und außerdem haben wir nachgewiesen, daß diese verlängerte Chronaxie sich nach Injektion von Prostigmin verkürzt.

Nach den Ergebnissen von *Lapicque* und auch den unserigen ist die Chronaxie auch bei curarierten Muskeln verlängert. Aus dieser Tatsache wird in neuerer Zeit die bekannte Hypothese über die Lähmung durch Curare als Folgeerscheinung einer verlängerten Muskelchronaxie abgeleitet.

Nach Untersuchungen von *Aeschlimann-Reinert* an Katzchen läßt sich eine durch 20 mg Curare hervorgerufene Lähmung des Nervus ischiadicus

Tabelle 3.

Fall	Ka		Anorganischer P	
	Serum	Filtrat	Serum	Filtrat
1	20,55	18,7	4,65	4,55
4	22,0	—	7,35	—
3	17,85	15,1	7,2	7,05
2	21,25	—	7,3	6,9

durch 0,5 mg Prostigmin beseitigen, und dieses Präparat bessert bedeutend, wie bekannt, auch die Symptome der Myasthenie, obgleich diese Besserung nicht von langer Dauer ist.

Wenn wir auch noch die Tatsache in Betracht ziehen, daß eine indirekte (über die Nerven geleitete) Faradisierung der Muskeln eine derjenigen von Curare ähnliche Wirkung hervorrufen kann, dann scheint uns eine ziemlich nahe Beziehung zwischen der raschen Ermüdbarkeit und Lähmung der Muskeln bei der Myasthenie und dem Zustand der motorischen Nervenendigungen und dadurch der Erregbarkeit der Muskeln selbst zu bestehen. Unsere weiteren Untersuchungen bewegen sich in dieser Richtung, und darüber werden wir bei der nächsten Gelegenheit berichten.

Jedenfalls sind weitere Untersuchungen über die Wirkung von A.T. 10 auf die Myasthenie sehr erwünscht, was vielleicht mehr Licht in diese rätselhafte Erkrankung bringen und dabei einer wirksameren Behandlung dieser vorläufig unheilbaren Krankheit beitragen kann. Es ist möglich, daß mit größeren Dosen von A.T. 10 bei gleichzeitiger Darreichung von Mitteln gegen eine Intoxikation — soweit letztere die erwünschte Wirkung von A.T. 10 nicht ungünstig beeinflussen — *bessere therapeutische Erfolge von praktischem Wert erzielt werden.*

Literatur.

- Aeschlimann-Reinert:* J. of Pharmacol. **43**, 413 (1931). — *Cowan:* J. of Physiol. **86**, 62 (1936). — *Curschmann, H.:* Handbuch der Neurologie, Bd. 16. — *Feldberger and Dale:* J. of Physiol. **82**, 121 (1934). — *Greenberg, D. and L. Gunther:* J. of biol. Chem. **85**, 491 (1930). — *Holtz, F.:* Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 48. — Med. Klin. **1935 I**, 26. — *Kramer and Tisdall:* J. of biol. Chem. **48**, 223 (1921). — *Rieder, W.:* Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 48. — *Rivkin, Helen, Benjamin and A. Hess:* J. of biol. Chem. **100**, 57 (1933). — *Stiefler:* Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 9—10. — *Verbiest, H.:* Nervenarzt, H. 4, 11. Jahrgang.
-