

# Sto devadesát let od objevu chloroformu – historie inhalačních anestetik. Část 1

Málek J.<sup>1,2</sup>, Tůma P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Komise pro historii ČSARIM JEP

<sup>3</sup>Ústav hygieny 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Článek podává přehled objevu a využití chloroformu jako inhalačního anestetika a látek, které mu předcházely nebo ho následovaly, a také osob, které se do této historie významně zapsaly. Prvá část popisuje tři nejstarší inhalační anestetika: éter, oxid dusný a chloroform.

**Klíčová slova:** historie, inhalační anestetika, oxid dusný, ether, chloroform, ethen, cyklopropan, halogenované uhlovodíky, objev, zneužití.

## One hundred and ninety years since discovery of chloroform – history of inhalational anaesthetics. Part 1

The article presents discovery of chloroform and anaesthetic drugs that preceded its use or followed it as well as notable names connected with this history. Part one deals with the three oldest agents: ether, nitrous oxide and chloroform.

**Key words:** history, inhalational anaesthetics, nitrous oxide, ether, chloroform, ethen, cyclopropane, halogenated hydrocarbons, discovery, abuse.

### Úvod

Historie celkové anestezie byla po mnoho desetiletí historií pouze anestezie inhalační a mohla by být teoreticky mnohem delší. Prvé tři látky, které se k ní používaly, byly známy již dávno, především nejúspěšnější z nich – ether – dokonce několik století. Proč tedy byla anestezie objevena až ve 40. letech 19. století? Historiografové anesteziologie se shodují na tom, že kromě jisté úrovně chemie byly nutné i společenské změny [1, 2]. V západní civilizaci byla péče o blaho bližního především péčí o jeho duchovní stránku, zatímco chudoba, strádání, nemoc a bolest byly považovány za běžnou součást života, případně za trest za špatné skutky. Jak píše Greene [2], tak v době, kdy se v Salemu, 20 mil od Bostonu, upalovaly čarodějnice, anestezie nebyla na pořadu dne. Ostatně cirkumcize (nejen mužské) a další mutilace jsou dosud součástí některých kultur a prožití bolesti má pro dotyčného jistý společenský a morální význam [1]. Rovněž je známo, že i po publikaci použití anestetik k tlumení bolesti při porodu byla tato metoda z náboženských motivů kritizována [2]. Další překážkou pro usilovné hledání anestezie bylo dlouho i to, že chirurgie samotná byla často oddělena od ostatní akademické medicíny a křik pacienta na operačním stole byl známkou jeho vitality, na rozdíl od toho, který se již přestal bránit (obr. 1).

Teprve s rozvojem osvícenství a humanismu, kdy se péče o odstranění utrpení jak lidí, tak ostatních tvorů stala jednou z nejvýznamnějších aktivit člověka [2], byly dány společenské podmínky připravující vstup anestezie na scénu. Další podmínkou byl přechod od dogmatického používání prací Galéna v medicíně k využívání nových postupů a vědecké zvědavosti. Jedním z prvních lékařů, který se anestezií zabýval,

**Obr. 1.** Operace před objevem anestezie. Zdroj: Pinterest



**KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:**

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

**Článek přijat redakcí:** 20. 12. 2020; **Článek přijat k tisku:** 27. 1. 2021;

**Cit. zkr:** Anest intenziv Med. 2021; 32(1): 30–35

byl Henry Hill Hickmann (1800–1830), který zaslal výsledky svých pokusů o vyřazení bolesti a vědomí u zvířat intoxikací oxidem uhličitým do Royal Society of London, ale nedostal odpověď [3]. Z uvedeného vyplývá, že ve 40. letech 19. století se sešlo několik šťastných okolností, kdy se dal objev anestezie očekávat, a skutečně jak ether, tak oxid dusný a chloroform byly použity v průběhu několika málo let. To, že to byl právě ether, který se stal na více než 100 let nejrozšířenějším inhalačním anestetikem, bylo dáno jeho spektrem užitečných vlastností: optimální bod varu (34,6 °C) umožnil snadné uchovávání i odpařování, dostatečná potence (MAC 1,9) umožnila podávat ho bez použití hypoxie a široká bezpečnostní šíře umožnila podávání anestezie i nelékařům. Právě vysoká bezpečnost na druhou stranu vedla k tomu, že byl považován za ideální anestetikum a výsledkem byl malý tlak na vývoj nových anestetik a vznik samostatného lékařského oboru [2]. Další pokrok ve většině států následoval až po 2. světové válce. Výjimkou byla Velká Británie, kde menší bezpečnost chloroformu, který inde příliš populární nebyl, vedla k vzniku samostatného lékaře anesteziologa již v polovině 19. století [2].

Anestezie se stala jednou z nezbytných podmínek pro rozvoj chirurgie, nikoliv však dostačující. Jak zjistil Greene [4] rozbořením operačních knih ve velkých nemocnicích v USA a Velké Británii, počet operačních výkonů ani jejich spektrum se příliš nelišilo od záznamů před rokem 1846 a dalších téměř 50 let poté. Operace byly prováděny jen v nejnepříznivějších případech a týkaly se téměř výlučně povrchových výkonů. Byl to až rozvoj antiseptiky a hlavně aseptiky, pokroky ve fyziologii a patofyziologii, zlepšení výuky a profesionalismus, které vedly v 90. letech 19. století k dramatickému vzestupu chirurgie.

## Ether

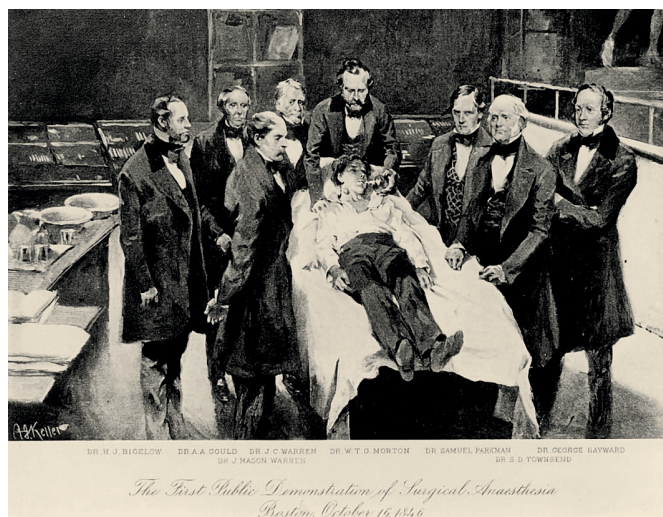
Zatímco u chloroformu máme poměrně přesná data o jeho objevu i použití, u etheru tomu tak není. Diethylether ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ ) vzniká reakcí kyseliny sírové a ethanolu (do r. 1730 byl znám jako „sladký vitriol“), takže jeho objev mohl nastat, jakmile byly k dispozici obě reagenty. Kyselina sírová je popsána arabským alchymistou Geberem okolo r. 760, za objevitele destilace ethanolu z vína je považován španělský chemik Raymundus Lullius (Raymond Lully), který žil v druhé polovině 13. století a kterému je rovněž připisován objev etheru [5]. Je jisté, že zpravidla nešlo o čistou látku, ale směs alkoholu, vody a etheru. Ta byla ostatně používána jako Hoffmannské kapky na nevolnost nebo bolest žaludku donedávna a ještě nyní je některé lékárny magistraliter vyrábějí [6]. Za další objevitele jsou považováni Paracelsus, nebo jeho žák Valerius Cordus (okolo r. 1540). Paracelsus (vlastním jménem Philippus Aureolus Paracelsus Theophrastus Bombastus, 1493–1541) o „sladkém oleji“ napsal, že tato látka je „... ze všech produktů vitriolu (tj. kyseliny sírové, pozn. autor) ta nejbezpečnější. Navíc má i příjemnou chuť, dokonce i kuřata ji s chutí přijímají, po čemž upadnou ve středně dlouhý spánek, ze kterého se beze vší škody probudí“ [7].

Za prvý zcela věrohodný popis syntézy vděčíme německému chemikovi Wilhelmu Godefroji Frobenovi, který látku v roce 1735 nejen vyrobil, ale i pojmenoval po tehdy populární představě nadzemské prchavé substance, která naplňuje vesmír. Kdy začal být ether používán k zábavě během různých „etherových párty“, kam ji přinesli především studenti, není známo. V každém případě to byla oblíbená zábava již

v první polovině 19. století. Kočovní demonstrátoři pořádali seance, kde byli muži z auditoria lákáni k tomu, aby inhalovali ether, případně oxid dusný k velké zábavě všech přihlížejících. Snížené vnímání bolesti mohli zažít mnozí z nich, ale k použití v medicíně došlo až začátkem 40. let. Za první podání etheru primárně pro potlačení bolesti se považuje podání etheru slečně jménem Hobie pro vytržení zubu v lednu 1842 ve Vermontu. Ether podal student chemie a medicíny William Edward Clarke (1819–1898), který již měl zkušenosti s etherovými dýchánky. Na některých z nich byl i s Williamem Thomasem Greenem Mortonem, který je dnes považován za objevitele etherové anestezie. Clarke použil ether za dohledu profesora E. M. Moora a vlastní vytržení zubu provedl dentista Elijah Pope. Průběh asi nebyl optimální, protože profesor Moore varoval Clarka před dalšími pokusy, a ten jich opravdu zanechal a k budoucím sporům o prioritu objevu anestezie se nepřipojil [8]. Za prvního lékaře, který použil ether k chirurgickým výkonům, je považován Crawford Williamson Long (1815–1878). Long a pravděpodobně i jeho první pacient, James Venable, kterému odstranil 30. 3. 1842 za dva dolary dva malé nádory na zádech, patřili ke skupince používající ether při „etherových“ párty [8]. Long provedl ještě několik anestezí, ale výsledky nepublikoval, až v r. 1849, kdy probíhaly spory o prvenství mezi Wellsem, Jacksonem a Mortonem (viz dále). Příčinou může být to, že pracoval v zemědělské oblasti mimo velké město (Jefferson ve státě Georgia), možná i proto, že etherové dýchánky nepovažoval za zcela legální.

Přes tyto uvedené pokusy je za objevitele anestezie považován William Thomas Green Morton (1819–1868), a to proto, že jeho demonstrace byla veřejná, úspěšná a publikovaná. Její historie je dostatečně známa. Morální kredit Mortona nebyl příliš vysoký, v několika státech USA byl stíhán pro podvody a defraudaci, měl však dar získat si popularitu. Pomoc i radu získával mimo jiné od prominentního chemika a lékaře Charlese Thomase Jacksona (1805–1880), nějakou dobu pracoval i s H. Wellsem, který používal oxid dusný. Morton viděl i Wellsovu neúspěšnou demonstraci použití oxidu dusného v lednu r. 1845, věděl i o použití etheru Clarkem [8]. Jako medik získal svolení k veřejné demonstraci použití „letheonu“, jak z finančních důvodů pojmenoval ether

**Obr. 2.** První demonstrace éterové anestezie 16. 10. 1846. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)





dodaný Jacksonem. Veřejnou demonstraci v Massachusetts General Hospital v Bostonu zprostředkoval významný lékař Henry J. Bigelow [9], operaci prováděl děkan lékařské fakulty a vedoucí chirurg John Collins Warren (obr. 2). Morton nebyl optimálně připraven, protože těsně před operací upravoval nový inhalátor, a přišel tak až na poslední chvíli. Přesto demonstrace proběhla dobře a 16. 10. 1846 byl bezbolestně odstraněn tumor z krku (někde se uvádí z čelisti) Edwarda Gilberta Abbotta. Ten po operaci uvedl, že byl sice vzhůru, ale nic necítil [8]. V auditoriu byl i doktor Oliver Wendell Holmes, který v soukromém dopise z 21. 11. 1846 navrhuje Mortonovi nazvat novou metodou anestezií [7]. Morton se snažil získat za svůj objev finanční kompenzaci, při té příležitosti se ale k prvenství přihlásili i Wells a Jackson. Ani jeden z účastníků sporu nezískal žádné finance. Horace Wells ukončil život sebevraždou (viz dále), Morton promarnil ve sporu jmění a zemřel po nehodě v New Yorku, kam jel obhajovat svoji při [8]. Jackson byl postižen mrtvicí údajně při spatření náhrobního kamenu Mortona, kde bylo uvedeno, že v hrobě leží objevitel anestezie, a dožil posledních 7 let v útulku pro choromyslné (dnes bychom ho spíše označili za pečovatelský dům) [8].

## Oxid dusný

Prvým náhodným objevitelem oxidu dusného ( $N_2O$ ) mohl být skotský lékař a chemik Joseph Black (1728–1799) v r. 1767, když zahříval dusičnan amonný, ale popis reakce je jen v poznámce jeho studenta a objev nijak nepublikoval [10]. Prokazatelně oxid dusný izoloval od ostatních nitróznych plynů Joseph Priestley v r. 1772, a to rok před tím, než popsal prvek kyslík. Kyslík sice již dříve objevil švédský lékárník Carl Wilhelm Scheele, ale jeho objev byl publikován až v r. 1877. Priestley novou sloučeninu pojmenoval deflogistikovaný nitrózní vzduch [10]. Začátkem 19. století byly velmi populární metody léčby všemožných onemocnění pomocí vdechování rozličných substancí. V r. 1798 Thomas Beddoes (1760–1808) založil v anglickém Bristolu Pneumatický léčebný institut ke studiu účinku plynů na člověka a možností jejich léčebného využití [11]. O rok později nastoupil do tohoto institutu chemik Humphry Davy (1778–1829), aby se účastnil výzkumu. Jedním z plynů, které vyzkoušel, byl i oxid dusný. Na začátku stálo tvrzení amerického lékaře Samuela Lathama Mitchilla, že oxid dusný je pro člověka toxický. Aby toto tvrzení vyvrátil, připravil Davy malé množství plynu a vdechoval ho. Po inhalaci pocítil neobyčejné zážitky, které ho přiměly podělit se o pocity s ostatními. Oproti Priestleyho metodě přešel na jednodušší postup zahřátím dusičnanu amonného ( $NH_4NO_3 \rightarrow N_2O + 2 H_2O$ ), což je postup, který se po více než 200 letech používá dosud [10]. Plynem plnil zelené hedvábné balónky, ze kterých nechal zájemce inhalovat, a sám se do intoxikace uváděl několikrát denně [12]. V době, kdy ho bolely zuby, zaznamenal i jeho analgetický účinek a zmínka o jeho možném využití v chirurgii se objevuje v jeho deníku. Přesto hlavním cílem pokusů bylo povzbudit intelekt a proud myšlenek [12]. Pokusy později zanechal jednak pro další nezáměr publika, jednak i možná proto, že pocítil nežádoucí účinky při chronickém zneužívání látky [13].

Seance s vdechováním „rajského plynu“ se staly oblíbenou zábavou (obr. 3) a později se podobně jako etherové seance dostaly do lidového prostředí jako zajímavá atrakce. Svůj podíl na tom měli určitě i studenti medicíny, kterým demonstrační účinek oxidu dusného i etheru zpest-

**Obr. 3.** Karikatura Jamese Gillraye z r. 1802 na demonstraci účinků oxidu dusného nazvanou „Vědecký výzkum! Nové objevy v Pneumatickém institutu!“ Humphry Davy je u stolu vpravo a drží měch s plynem. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



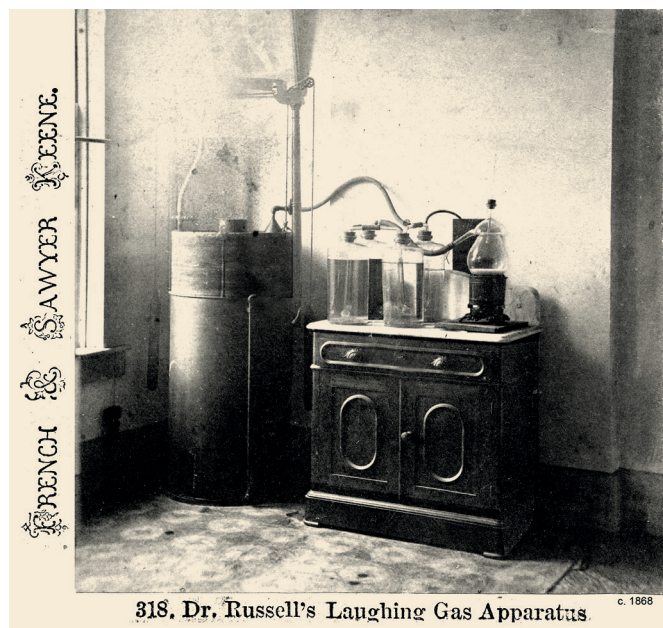
rovali hodiny jejich učitelé. V r. 1844 potulný chemik a bývalý medik Gardner Quincy Colton (1814–1898) předváděl v americkém městě Hartford, co udělá s lidmi inhalace této látky. Mezi publikem byl i místní zubař Horace Wells (1815–1848), který si všimnul, jak si jeden z účastníků této zábavy poranil nohu a necítil bolest, dokud účinek plynu nevyprchal. Wells si vyžádal od Coltona další vak s oxidem dusným a po jeho inhalaci si nechal příští den vytrhnout jiným zubařem bez pocitu bolesti zub moudrosti, který ho dlouho trápil. Nadšený úspěchem začal využívat oxid dusný i u svých pacientů a posléze uspořádal veřejnou demonstraci anestetických účinků tohoto plynu, která skončila neúspěchem – pacient při extrakci křičel [8].

Další historie je již dobře známa. Wells doporučil svému bývalému žákovi a společníkovi W. T. G. Mortonovi ether, později se stal účastníkem sporů o tom, kdo je objevitelem anestezie, a spáchal sebevraždu v r. 1848. Oxid dusný byl po objevu anestetických účinků etheru a chloroformu na delší dobu nepoužívaný, až již zmiňovaný G. Q. Colton se znovu spojil s dentisty a založil prosperující Colton Dental Association. Vyvinul vlastní přístroj, který oxid dusný současně vyráběl, purifikoval, skladoval a umožnil podávání pacientovi. Typický průběh je popsán v článku Goeriga a kol. [11]. Pacient při sevřených rtech a stisknutém nose pomalu zhluboka inhaloval oxid dusný z přístroje tak, aby nedocházelo k ředění okolním vzduchem. Anestezie nastupovala mezi 45 až 60 s a kromě vlastního anestetika k ní přispívala jistě i hypoxie [11].

Hlavní nevýhodou oxidu dusného bylo jeho skladování a výroba (obr. 4). Od „zelených pytlíčků“ k tlakovým lahvím uplynula desetiletí. Prvé dostupné ocelové tlakové lahve se objevily asi až v r. 1870 [14]. Další nevýhodou bylo riziko výbuchu při nadměrném zahřátí dusičnanu amonného a také jeho cena, vzhledem k nutnosti používat speciální přístroj, později i s tlakovou lahví s kyslíkem. Oxid dusný nebyl ještě za první světové války v Evropě příliš oblíbený, v německy hovořících zemích se nepoužíval vůbec [11].

V současnosti probíhají diskuze o jeho dalším osudu. Rozsáhlá studie ENIGMA-II [15] prokázala bezpečnost oxidu dusného u rozsáhlých ne-kardiálních operací. Nezvyšoval riziko smrti, kardiovaskulární morbiditu,

**Obr. 4.** Přístroj na výrobu oxidu dusného pro anestezii v 60. letech 19. století. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



318. Dr. Russell's Laughing Gas Apparatus. c. 1868

ani riziko infekce v ráně. Emetogenní účinek lze potlačit profylaktickým podáním antiemetik. K výhodám patří i snížení spotřeby dalších inhalačních anestetik. Recentní práce prokázala anti-nociceptivní účinky oxidu dusného i v nižších koncentracích ve směsi; nebyl rozdíl mezi 25% a 50% koncentrací s 50 % kyslíku ve vdechované směsi měřeno pomocí metody analgesia nociception index (ANI) a nociception level index (NOL) [16]. Přesto ho řada anesteziologů odmítá používat.

## Chloroform

Obecně se předpokládá, že objevitelem chloroformové anestezie je skotský lékař James Young Simpson, ale skutečná historie používání chloroformu je mnohem pestřejší. Chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) byl syntetizován nezávisle na sobě prakticky ve stejnou dobu v r. 1831–1832 třemi muži: slavným německým chemikem Justusem von Liebigem (1803–1873), významným francouzským chemikem a profesorem Eugènem Soubeiranem (1797–1859) a americkým chemikem a lékárníkem Samuelem Guthriem (1782–1848) [17]. Správný chemický vzorec chloroformu i samotný název chloroform pak publikoval francouzský chemik Jean-Baptiste Dumas až v r. 1834. Existují i zprávy, že látku objevil již německý chemik a farmaceut Moldenhawer z Frankfurtu nad Odrou při snaze o odstranění vyšších alkoholů z lihu vyráběného z brambor [17]. Látku však považoval za chlorid etheru, podobně jako Guthrie. Chlorid etheru je historický název halogenového derivátu uhlovodíku ethanu – 1,2-dichlorethanu, což je čirá, bezbarvá kapalina s nasládlou vůní, podobně jako chloroform, takže záměnu lze snadno vysvětlit. V současnosti je dichlorethan uváděn jako kancerogenní látka používaná převážně při výrobě polyvinylchloridu a jako rozpouštědlo, ale ve 30. letech 19. století byl považován za stimulans [18]. Zatímco Liebig vyrobil čistší produkt s obsahem chloroformu reakcí chloralu s hydroxidem draselným, Guthrie i Soubeiran nechali reagovat ethanol s bělícím práškem obsahujícím chlorové vápno (anglicky chlorinated lime, chemicky chlorid-chloran vápenatý  $\text{CaCl}(\text{ClO})$ ) a získali produkt

obsahující jak alkohol, tak i chloroform. Zatímco zprávy o tom, zda, případně jak využívali ether Liebig a Soubeiran, nejsou dostupné či neexistují, Guthrie pro svůj produkt využití našel.

S. Guthrie získal lékařské vzdělání, ale dlouho léčení neprovozoval. Založil manufakturu na výrobu střelného prachu a později palírnou lihu, věnoval se i farmaření. Zdokonalil některé formy střelného prachu, a jak se mu finančně vedlo lépe, začal stále více času trávit v laboratoři, kde se snažil vytvářet nové sloučeniny. Protože věděl z knihy *Elements of Chemistry* od Sillimana o „chloridu etheru“, který měl mít spekulativní (dosud neověřené) stimulační účinky, snažil se ho vyrobit různými postupy. Jedním z nich bylo smíchání 2 galonů whiskey s 3 librami chlorového vápna, které používal na desinfekci kurníků, v měděné nádobě s následnou destilací. Výsledný produkt – chloroform – považoval za očekávaný chlorid ether a začal ho využívat. Popisoval, že tento roztok popíjelo v laboratoři velké množství lidí až do intoxikace [19]. Ta byla jednoznačně přínosná, příjemná pro patro i žaludek, s rychlým nástupem oduševnělosti a hovornosti, aniž by po odeznění zanechala depresi běžnou po obyčejných destilátech. Vzhledem k blahodárným účinkům na zdraví a jemné chuti roztok popsal jako bezpečné, rychlé, energetické a chutné stimulanty. Guthrie výsledný produkt nazval sladkou whiskey („sweet whiskey“) a používal ji i k léčení. Jeho hospodyně později vzpomínala, že tuto novou medicínu dal jejímu manželovi na bolesti hlavy, a ten pak spal 18 hodin. Jejich dobrý známý si už myslel, že ho tím doktor zabil, ale „pacient“ se probral a chtěl novou dávku [19]. Při jiné příležitosti dal sedmiletému chlapci směs čichat pro repozici zlomené paže. Guthrie své laboratorní výzkumy ukončil, jak se mu hořilo zdraví částečně následkem mnoha úrazů při pokusech se střelným prachem a až před svojí smrtí v r. 1848 zjistil, že byl uznán jako objevitel chloroformu. Napsal své dceři, že mohl vydělat jmění, kdyby to věděl a začal používat sladkou whiskey k anestezii, a že ona byla asi první pacientkou, když jí dal chloroform při vdechnutí uhlí [19]. Jako kuriozitu lze uvést, že jeho vnuk, který studoval geologii, objevil na bývalé farmě svého dědečka obří žulový balvan o hmotnosti 10 tun, který chtěl umístit v Chicagu jako pomník svého děda. Balvan se opakovaně stěhoval po celém městě, až posléze skončil poněkud zapomenut v Pasteurově parku. Nápis na něm zní: „Na paměť Samuela Guthrieho MD (1782–1848), který objevil chloroform. Vztýčeno Chicagskou lékařskou společností“ [19].

Chloroform byl od svého objevu používán jako lék na různé choroby, jako astma a černý kašel (dávivý kašel, pertuse). Poprvé jeho anestetické účinky popsal Robert Mortimer Glover (1815–1859) na psech a králících již v r. 1842, ale podával ho do jugulární žíly či sondou do žaludku. Při pitvě pak u zvířat našel překrvené plicní žíly [20]. Stejně tak i francouzský fyziolog M. J. P. Flourens použil chloroform v experimentu na zvířeti začátkem r. 1847, ale rovněž ho považoval za příliš toxický, aby byl využitelný [21]. Slavný skotský lékař James Young Simpson se tou dobou zabýval anestetickými účinky různých látek, které by mohly nahradit ether, jehož použití k anestezii bylo publikováno necelý rok před tím (viz výše). Simpson využíval metodu, která má daleko k současným zkouškám farmak. Zval od podzimu 1847 na přátelské posezení své dobré známé a zpravidla po dobré večeři jim rozdával sklenice se lžičkou testované látky, aby mohli inhalovat a testovat dané vzorky.



K dispozici byl i kotlík s horkou vodou pro usnadnění vypařování [22]. Simpson vyzkoušel s malým úspěchem aceton, jodoform, nitroethan, benzen, 1,2-dichlorethan a chloroform [22]. Ten zprvu zavrhnul pro malou účinnost, která byla pravděpodobně způsobena vysokým obsahem alkoholu v testované látce, nebo tím, že mu přišlo, že se málo vypařuje (bod varu chloroformu je 61,2 °C). Kvalitnější látku mu slíbil dodat chemik a lékař David Waldie z Liverpoolu, který mu ji jako anestetikum přímo doporučil. Nakonec si však kvůli požáru Waldieho laboratoře Simpson obstaral další chemikálie včetně chloroformu od jiného výrobce. Waldie se pak cítil velmi ukřivděn, že jeho přínos Simpson při publikaci svého objevu nevyzvedl [21]. Objev anestetického účinku etheru se stal 4. 11. 1847, kdy Simpson po večeři se svými přáteli Dr. Georgem Keithem a Dr. Matthewsem Duncanem opět uspořádal inhalační degustaci. Po několika neúspěšných pokusech s různými látkami si vzpomněl na vzorek chloroformu, který rozděl do skleniček. Po několika minutách všichni účastníci upadli do bezvědomí, ze kterého se první probрал Simpson a uviděl zbylé dva účastníky pokusu stále ležet v bezvědomí na podlaze (obr. 5). Výsledek ho tak nadchnul, že údajně pokračovali v pokusech až do 3 hodin ráno [22].

I když Simpson pravděpodobně nebyl první, kdo použil chloroform k anestezii, byl tím, kdo ho úspěšně prosadil do praxe a především do porodnictví. Během týdne podal chloroform asi padesáti rodičkám pro odstranění bolesti při porodu a 15. 11. 1847 ho použil k anestezii. Naštěstí pro chloroform to bylo na jiném pacientovi, než bylo původně plánováno, protože ten během anestezie etherem zemřel krátce po začátku operace. To vedlo Simpsona k celoživotnímu přesvědčení, že nikoliv anestezie (a především nikoliv chloroform) mohou být příčinou smrti, ale je to samotná operace, co pacienty zabíjí [21].

Chloroform však zdaleka nebyl bezpečným anestetikem jako ether, a přestože již předtím docházelo k fatálním komplikacím během anestezii etherem, chloroform má smutné prvenství: Hannah Greenier (1833–1848) byla prvním člověkem, který má v úmrtním listu napsáno jako příčinu smrti anestezii (v originále „Died from the effects of Chloroform“) [23]. Šlo o její druhou anestezii pro snesení zarostlého nehtu. Při první byl použit bez problémů ether, při druhé chloroform kvůli rychlejšímu nástupu účinku. Chloroform byl podán „kapesníkovou metodou“ a po přiložení ubrousku nasáklého chloroformem k její tváři byl při známkách počínající anestezie proveden řez okolo nehtového lůžka. Dívka křídově zbledla a přestala dýchat. Resuscitace spočívala

**Obr. 5.** „Účinek tekutého chloroformu na Sira J. Y. Simpsona a jeho přátele. Rozbitá sklenička použitá během experimentu leží na podlaze.“ Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



v otevření okna, chrstnutí vody do tváře a pokusu o vpravení brandy do úst [23, 24]. Přes osvobození lékařů před soudem historie pokračovala širokou debatou o bezpečnosti chloroformu. Ve sporu mezi dvěma předními lékaři a odborníky na anestezii J. Y. Simpsonem, zastáncem bezpečnosti chloroformu, který uváděl jako příčinu aspiraci brandy a špatně prováděnou resuscitaci, a J. Snowem, který zastával názor o předávkování, zvítězil J. Snow. Nejpravděpodobnější vysvětlení však muselo čekat na publikaci téměř 100 let. V roce 1941 Henry K. Beecher, profesor anestezie na Harvard University, přispěl do debaty citací experimentů Goodmana Levyho z r. 1911, který zjistil, že u koček vede povrchní anestezie chloroformem při současném zvýšení plazmatické hladiny adrenalinu k fatálním arytmiím [25]. Příčinou tedy nejspíše nebylo předávkování, ale naopak příliš povrchní anestezie. V Německu statistiku úmrtí při anestezii provedl Gurlt mezi lety 1890 and 1897 [6]. V r. 1934 Killian konstatoval, že pravděpodobnost úmrtí při etherové anestezii je mezi 1 : 14 000 až 1 : 28 000, zatímco při použití chloroformu je 1 : 3 000 až 1 : 6 000 [26]. Pro úplnost je třeba dodat, že soud pro úmrtí během operace v etherové anestezii proběhl v Anglii již 13. 3. 1847, kdy Ann Parkinson zemřela 40 hodin po podání etherové anestezie, ze které se ovšem po operaci úspěšně probudila. Za příčinu byl rozhodnutím koronera a porotců zodpovědný ether, i když pravděpodobnou příčinou bylo krvácení, případně plicní embolie. Případ však postupně upadl v zapomnění, i když svého času vzbudil značnou diskuzi a obvinění z předpojatosti soudce a poroty [27].

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Oba autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. Oba autoři se podíleli na textu rukopisu, JM na historii a využití objevů, PT na odborné chemické části rukopisu. **Financování:** Podpořeno projektem Karlovy Univerzity Progres Q37. **Poděkování:** Autoři děkují doc. MUDr. Ladislavu Hessovi, DrSc., a MUDr. Michalu Horáčkoví, D.E.A.A., za cenné a podnětné připomínky k rukopisu.

## LITERATURA

- Adams AK. The delayed arrival: from Davy (1800) to Morton (1846). J R Soc Med. 1996 Feb; 89(2): 96P–100P.
- Greene NM. A consideration of factors in the discovery of anesthesia and their effects on its development. Anesthesiology. 1971 Nov; 35(5): 515–522. doi: 10.1097/0000542-197111000-00012
- Hickman HH. [on-line]. Wikipedia [cit. 2020-12-07]. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Henry\\_Hill\\_Hickman](https://en.wikipedia.org/wiki/Henry_Hill_Hickman)
- Greene NM. Anesthesia and the development of surgery (1846-1896). Anesth Analg. 1979; 58(1): 5–12. doi: 10.1213/0000539-197901000-00003.
- Cartwright F. The early history of ether. [on-line]. [cit. 2020-12-07]. Dostupné z: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2044.1960.tb13901.x>
- Hoffmanské kapky. Wikipedia [on-line]. [cit. 2020-12-07]. Dostupné z: [https://cs.wikipedia.org/wiki/Hoffmansk%C3%A9\\_kapky](https://cs.wikipedia.org/wiki/Hoffmansk%C3%A9_kapky)

7. Roberts DL. An historical look at the origins and early years of general anesthesia. [on-line]. <https://www.ast.org/pdf/234.pdf>
8. Desai SP, Desai MS, Pandav CS. The discovery of modern anaesthesia – contributions of Davy, Clarke, Long, Wells and Morton. *Anesthesiology and Perioperative Medicine Publications*. [on-line]. 2007 [cit. 2020-12-07]. Dostupné z: [https://escholarship.umassmed.edu/anesthesiology\\_pubs/157](https://escholarship.umassmed.edu/anesthesiology_pubs/157)
9. Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *Journal of Investigative Surgery* 2012; 25(3): 141–149. doi: 10.3109/08941939.2012.690328
10. Buslov A, Carroll M, Desai MS. Frozen in Time: A history of the synthesis of nitrous oxide and how the process remained unchanged for over 2 centuries. *Anesth Analg* 2018; 127(1): 65–70. doi: 10.1213/ANE.0000000000003423
11. Goerig M, Schulte am Esch J. History of nitrous oxide - with special reference to its early use in Germany. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2001; 15: 313–338.
12. Jay M. Císařové snů. Příběh drog v devatenáctém století. Praha: Volvox Globator; 2015.
13. Kent C, Domino K. A history of drug addiction in anesthesia. In: Eger II E, Saidman L, Westhorpe R (eds). *The Wondrous Story of Anesthesia*. Springer, New York 2014: s. 219–227.
14. Pauling M, Ball CM. Delivery of anoxic gas mixtures in anaesthesia: case report and review of the struggle towards safer standards of care. *Anesth Intensiv Care* 2017; *History Supplement*: 21–28.
15. Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014; 384(9952): 1446–1454. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60893-X.
16. Coulombe MA, Décaré E, Maximos S, Brulotte V, Drolet P, Tanoubi I, et al. Assessing the antinociceptive effect of nitrous oxide to tetanic stimulation in anaesthetised patients with new intra-operative nociception monitors: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2021; 37(1): 1–12. doi: 10.1097/EJA.0000000000001431.
17. Defalque RJ, Wright AJ. Was chloroform produced before 1831? *Anesthesiology* 2000; 92: 290. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200001000-00060>
18. Mead GB. Chloric ether: its properties and uses, especially in choleraic and other forms of diarrhoea and in cholera. *Assoc Med J*. 1854; 2(92): 905–908. [on-line]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486068/>
19. Wilkinson DJ, Reilly F. The Guthrie boulder: A forgotten monument to anesthesia in Chicago. *Anesth Analg*. 2020. doi: 10.1213/ANE.0000000000004956. Epub ahead of print.
20. Defalque RJ, Wright AJ. The short, tragic life of Robert M. Glover. *Anaesthesia*. 2004; 59: 394–400.
21. Simpson D. Simpson and the discovery of chloroform. *Scot Med J* 1990; 35: 151–155.
22. Moseley CG. The discovery of the anesthetic properties of chloroform. *Journal of Chemical Education* 1978; 55(9): 581–583.
23. Pears B. The short, sad life and tragic death of Hannah Greener. [on-line]. 2017 [cit. 2020-12-07]. Dostupné z: [https://brianpearsblog.files.wordpress.com/2017/01/short\\_sad\\_life.pdf](https://brianpearsblog.files.wordpress.com/2017/01/short_sad_life.pdf)
24. Málek J. „Slavné osmičky“ v historii anesteziologie. *Anesth Intensiv Med* 2018; 29(3): 175–179.
25. Knight PR, Bacon Dr. An Unexplained Death: Hannah Greener and Chloroform. *Anesthesiology* 2002; 96(5): 1250–1253.
26. Wawersik J. History of chloroform anesthesia. *Anaesthesiol Reanim*. 1997; 22(6): 144–152.
27. Calverley RK. The first deaths attributed to anesthetic agents. *Survey of anesthesiology* 1989; 33: 401–413.