

Karl Koller, objevitel lokálně anestetického účinku kokainu, se narodil v Sušici!

Krátká historie lokálních anestetik

Horáček Michal¹, Gimunová Olga², Gimunová Tereza³, Vymazal Tomáš¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve Fakultní nemocnici v Motole, Praha

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty Masarykovy univerzity ve Fakultní nemocnici Brno

³Geografický ústav Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 1, s. 68–71

SOUHRN

Dne 2. prosince 2012 byla v Sušici na domě s číslem 82 v ulici Americké armády odhalena pamětní deska dr. Karlu Kollerovi, a to u příležitosti 155. výročí jeho narození (3. 12. 1857). Po studiích pracoval dr. Koller jako oftalmolog ve Vídni, kde objevil lokálně anestetický účinek kokainu. Krátce poté však byl donucen Vídeň opustit a emigrovat do USA, kde se i nadále věnoval očnímu lékařství. Kokain se podával nejenom topicky, ale začal se využívat i k dalším technikám regionální anestezie. Je však toxický a návykový, a proto ho dnes nahradily bezpečnější a účinnější látky.

KLÍČOVÁ SLOVA

kokain – Karl Koller – lokální anestetika

ABSTRACT

Horáček M., Gimunová O., Gimunová T., Vymazal T.: Karl Koller – the discoverer of the local anaesthetic properties of cocaine, was born in Susice! A short history of local anaesthetics

A memorial plaque has been ceremonially set up on the native house of Doctor Karl Koller in Sušice in South-Western Bohemia on the 2nd of December 2012 to mark Dr Koller's 155th birth anniversary on the 3rd of December 1857. After completing his studies, Dr Koller worked as an ophthalmologist in Vienna where he discovered the local anaesthetic action of cocaine. However, shortly afterwards he was forced to leave Vienna and settle in the USA to continue his career in ophthalmic medicine. Cocaine was applied not only topically but was also used in other techniques of regional anaesthesia. It is a toxic and addictive substance. Nowadays it has been replaced by safer and more efficient drugs.

KEYWORDS

cocaine – Karl Koller – local anaesthetics

Dne 2. prosince 2012 byla v Sušici na domě s číslem 82 v ulici Americké armády odhalena pamětní deska dr. Karlu Kollerovi, a to u příležitosti 155. výročí jeho narození (3. 12. 1857).

Slavnostního aktu se zúčastnili představitelé města, reprezentanti židovské obce a ČSARIM. Kdo byl Karl Koller a proč stojí za to jeho přínos připomínat?

Dr. Karl Koller objevil lokálně anestetický účinek kokainu. Jeho jméno se proto objevuje ve všech světových i českých učebnicích všeobecné anestezie i regionální anestezie, ale jen málokdy tam bývá uvedeno i místo jeho narození. Karl Koller sice nežil v Sušici příliš dlouho, po smrti matky odešli s otcem v roce 1862 do Vídně, ale jeho objev je natolik významný, že si pamětní desku ve svém rodišti určitě zaslouží.



Dr. Karl Koller
(1857–1944)



Pamětní deska na rodném domě s číslem 82 v ulici Americké armády v Sušici

Historie počátků místního znecitlivění je notoricky známá, ale přesto si ji krátce připomeneme, vytvářeli ji chemici i lékaři, postgraduální studenti, ale i budoucí nositelé Nobelovy ceny. Již staří Inkové věděli o stimulačním a znecitlivujícím účinku listů z keře kokainovníku pravého (*Erythroxylon coca*) z čeledi rudodřevovitých. Tehdejší chirurgové provádějící trepanace lebek je žvýkali, jak je tomu v Jižní Americe ostatně dodnes, a sliny přitom plivali do ran pacientů. Užitek tak měli oba, chirurg pro jejich stimulační účinek, pacient pro jejich znecitlivující účinek. Kokainové listy přivezl do Evropy Rakušan Scherzer v roce 1859 a alkaloid kokain z nich izoloval a pojmenoval německý lékárník Albert Niemann (1834–1861) v rámci svého studia k získání titulu PhD. na univerzitě v Göttingenu v roce 1860. Pozoroval rovněž, že kokain po ochutnání zmrtní jazyk. Niemannův žák Wilhelm Lossen (1838–1906) v roce 1865 určil chemický vzorec kokainu. Peruánský chirurg Tomás Moreno y Maiz svými výzkumy u zvířat rozlišil systémové a místní účinky kokainu a přitom zjistil, že kokain při podkožní aplikaci vyvolává místní znecitlivění. V závěru své disertace, kterou v Paříži v roce 1868 obhajoval, se ptal, zda by se kokain nedal použít jako místní anestetikum. Ruský lékař Vasilij Konstantinovič von Anrep (1852–1925) pracující na univerzitě ve Würzburgu v Německu byl v roce 1880 první, kdo podkožním podáním kokainu navodil znecitlivění u člověka. Doporučil proto kokain jako prostředek k vyvolání místní anestezie. Až do praxe však tyto výzkumy dovedl teprve dr. Karl Koller (1857–1944) v roce 1884.

Karl Koller absolvoval lékařskou fakultu ve Vídni v roce 1882 a začal tam pracovat jako oftalmolog. Oční operace se v tehdejší době často komplikovaly zvracením pacientů po anestezii éterem nebo chloroformem, takže se mnohdy raději prováděly bez jakéhokoliv znecitlivění. Koller se proto snažil objevit prostředek, jenž by umožnil oko znecitlivět a vyhnout se přitom

celkové anestezii. Jeho pokusy s morfinem, bromidy nebo chloralhydrátem však skončily neúspěšně.

Sigmund Freud (1856–1939, pocházel z Příboru na Moravě), jenž s kokainem ve Vídni sám experimentoval, svého přítele Kollera přiměl, aby zkoumal i možnosti jeho využití pro léčbu očních nemocí. Fascinovaly ho totiž cent-

rální účinky kokainu, které popsal německý vojenský lékař dr. Theodor Aschenbrandt, jenž ho na vojenských cvičeních přiděloval bavorským vojákům, aby zvýšil jejich tělesnou zdatnost, odolnost vůči bolesti a odstranil pocit hladu.

Jednou v laboratoři si Kollerův kolega dr. Engel povšiml, že má po olíznutí prstů potřísněných kokainem necitlivý jazyk. Koller mu odpověděl, že to přece ví každý, kdo kokain někdy ochutnal. Vtom si uvědomil, že právě objevil hledanou látku k místnímu znecitlivění oka. Vodný roztok kokainu aplikoval na oko žábě a ono to fungovalo. Účinek zkoušel i na králíkovi, psovi a potom i sám na sobě. Dne 11. září 1884 uskutečnil první operaci oka u pacienta v místní anestezii, a to pro glaukom.

Dr. Koller rychle připravil sdělení o svém objevu na nadcházející oftalmologický kongres v Heidelbergu v Německu, ale jako mladý lékař neměl dostatek prostředků na cestu. Požádal proto o přečtení svého příspěvku a demonstraci dr. Josefa Brettauera, oftalmologa z Terstu, který přes Vídeň cestou na kongres projížděl. Prezident Americké oftalmologické společnosti dr. Henry Noyes, jenž kongres rovněž navštívil, o tom poslal zprávu do Ameriky, která byla publikována v New York Medical Record 11. října. Američtí chirurgové William Stewart Halstedt (1852–1922) a Richard John Hall (1856–1897) kokain použili ke znecitlivění nervů. Harvey Cushing (1869–1939), Halstedtův student, navrhnul pro tento způsob znecitlivění termín místní anestezie na rozdíl od celkové anestezie éterem. Éra místního a regionálního znecitlivění mohla začít.

Lokální anestetika mohou být až zázračnými léky. Karl Koller proto může být za svůj objev považován za největšího dobrodince lidstva [1]. Byl pětkrát navržen na získání Nobelovy ceny (1904, 1908, 1913, 1931, 1937), ale nikdy neuspěl, protože svůj objev uskutečnil příliš dlouho před tím, než se Nobelova cena začala v roce 1901 udělovat.

Jaký byl další osud dr. Karla Kollera? Koller musel již v roce 1885 z Vídně odejít. Společně s dr. Fritzem Zinnerem, mladým chirurgem

na klinice profesora Billrotha, totiž ve službě ošetřovali muže s poraněním prstu, na který byl naložen turniket. Koller ve snaze prst zachránit turniket sejmul, a proto se oba lékaři pohádali. V hádce Zinner nazval Kollera drzým Židem, Koller dal zase Zinnerovi facku, načež Zinner Kollera vyzval na souboj. V něm Koller Zinnera zranil mečem, přičemž souboj byl podle zákona trestným činem. Koller byl sice později omilostněn, ale stejně nakonec musel Vídeň opustit.

Nejdříve emigroval do Holandska, kde pracoval pod vedením doktora Donderse (zavedl cylindrické a prizmatické čočky pro léčbu astigmatismu) a jeho zetě doktora Snellena (tabulky pro vyšetření zraku – Snellenovy optotypy). V roce 1888 odešel do USA, kde úspěšně pokračoval v oftalmologické praxi v Mount Sinai Hospital v New Yorku. Podařilo se mu např. vrátit zrak desetiletému chlapci Chauncey Depew Leakeovi (1896–1978), pozdějšímu farmakologovi a objeviteli celkového anestetika divinyléteru. Za svou lékařskou činnost dostal Karl Koller mnoho ocenění různých odborných společností. Zemřel v roce 1944 v New Yorku.

A co kokain? Používal se nejenom k topické anestezii, ale aplikoval se i přímo na nervovou tkáň obnaženou chirurgicky k vyvolání blokády periferních nervů (1885 – W. S. Halsted, respektive 1897 – George Washington Crile [1864–1943]). První perkutánní blokádu ale popsali až v roce 1911 němečtí chirurgové Diedrich Kulenkampff (1880–1967, supraklavikulární přístup) a George Hirschel (1875–1963, axilární přístup). Americký neurolog James Leonard Corning (1855–1923) kokain injikoval v letech 1885 a 1886 mezi spinální výběžky v bederní páteři u psů, v roce 1886 pak zdravému muži, čímž zřejmě navodil první epidurální anestezie. Předpokládal ale, že se kokain dostane k míše po vstřebání krevním oběhem. První subarachnoidální anestezii provedl v Kielu 16. srpna 1898 profesor chirurgie August Bier (1861–1949). Využil toho, že přednostou kielské kliniky vnitřního lékařství v té době byl profesor Heinrich Quincke (1842–1922), jenž v roce 1891 popsal techniku lumbální punkce.

Dostupnost kokainu se zvýšila od roku 1898, kdy se ho podařilo syntetizovat německému chemikovi Richardu Willstätterovi (1872–1942, Nobelova cena 1915). Současně se však začaly ukazovat i jeho nevýhody – vazokonstrikční účinek, toxicita a hlavně riziko vzniku závislosti, která postihla i Kollera či Halsteda. Hledaly se proto bezpečnější látky.

Chemik Alfred Einhorn (1856–1917) zkoumal degradační produkty kokainu a zjistil, že za znečistlivění odpovídá benzoylová skupina. Paul Ehrlich, pozdější nositel Nobelovy ceny za chemii

v roce 1908, ji nazval „anestezioforickou skupinou“. Einhorn po 12 letech výzkumů vytvořil prokain, který do praxe uvedl chirurg Heinrich Friedrich Wilhelm Braun (1862–1934). Krátce nato se pak objevila i další esterová lokální anestetika, která všechna stále měla jen nedlouhý účinek.

Prodloužit účinek se povedlo až v roce 1925 Karlu Meischerovi ve firmě CIBA ve Švýcarsku, když syntetizoval první amidové lokální anestetikum dibukain (= cinchokain, dnes se používá téměř výhradně jen k posouzení aktivity butyrylcholinesterázy štěpící sukcinylocholin – dibukainové číslo). Otto Eisleb v roce 1828 získal ester tetrakain. Obě látky sice působí dlouho, ale jsou velmi toxické. Chemici se kvůli tomu dalších pokusů většinou vzdali a začali prokain považovat za lék, který již dále nelze zlepšit [2].

Dalšímu pokroku napomohla jako vždy náhoda. Hans von Euler-Chelpin (1873–1964), profesor chemie a nositel Nobelovy ceny (1929), začal v roce 1932 ve Švédsku zkoumat, proč jsou určité kmeny ječmene odolné proti hmyzím škůdcům. V roce 1934 objevil jedovatý alkaloid gramin. Jeho asistent Holger Erdtman se ho pokoušel syntetizovat. Neuspěl, složitým postupem vytvořil jen izomer – izogramin. Šťastnou náhodou ho však – jako kdysi Niemann – napadlo produkt syntézy ochutnat a při tom shledal, že má necitlivý jazyk a rty. Stejně vlastnosti měly i meziprodukty syntézy – anilidy, které se daly vyrobit jednoduše. Pokračujícího výzkumu se zúčastnili i Nils Löfgren (1913–1967) a Bengt Lundqvist, jenž účinky všech vyrobených látek pečlivě zkoušel sám na sobě. Löfgren s Lundqvistem z těchto amidů v roce 1943 jako nejlepší vybrali látku s názvem LL30, kterou pojmenovali lidokain. Do praxe ji pak zavedl v roce 1948 Torsten Gordh (1907–2010), od roku 1964 první profesor anesteziologie ve Švédsku. Lidokain nevyvolával alergie jako prokain a nebyl toxický jako tetrakain, ale jeho účinek nebyl o mnoho mohutnější ani delší než účinek prokainu [2].

Skutečně účinná a dlouhodobě působící lokální anestetika syntetizoval až v 50. letech 20. století Švéd Bo af Ekenstam. Jsou to pipekolylylididové sloučeniny mepivakain, ropivakain a bupivakain. Mepivakain je minimálně toxický, zatímco bupivakain je od 60. let dodnes standardní a nejužívanější látkou. Nepodává-li se však uvážlivě, může vyvolávat neuro- a zejména kardiotoxické projevy, které mohou končit i fatálně. Důrazně před nimi varoval v roce 1979 George Albright v časopise *Anesthesiology* [3]. Začalo intenzivní hledání mechanismů kardiotoxicity a současně i nová snaha o opětovné nalezení lepších a bezpečnějších látek. První z nich – ropivakain – se do klinické praxe do-

stal po velmi důkladných zkouškách v roce 1996 na XI. světovém anesteziologickém kongresu v Sydney. Bylo to 40 let od jeho syntézy. Tím začala éra tzv. „chirálních -kainů“, třetí etapa historie místních anestetik. Ropivakain je bezpečnější než bupivakain, ale zřejmě za cenu nižší účinnosti, což platí i pro další čistý optický izomer – levobupivakain dostupný od roku 2000.

Od kokainu použitého k vyvolání topické anestezie oka v roce 1884 až k současným aplikacím pipekolylylididových lokálních anestetik v různých blocích, centrálních i periferních, tisícům pacientů na celém světě každý den byla dlouhá a nesnadná cesta. První krok na ní učinil dr. Karl Koller, rodák ze Sušice, který byl v Sušici již téměř zapomenut a kterého nyní připomíná pamětní deska na jeho rodném domě. Podnět k uctění památky Karla Kollera podala MUDr. Olga Gimunová, Ph.D., a její dcera, kterým se podařilo vypátrat i rodokmen Karla Kollera a jeho vzdálené příbuzné. Rod otce Karla Kollera žil po generace v židovské vesnici Sobědruhy u Teplic, matka pocházela z Bíliny.

Velké poděkování dále patří PhDr. Janu Lhotákoví, historikovi v Muzeu Šumavy v Sušici, a rovněž i městu Sušici v čele se starostou Bc. Petrem Mottlem, které desku věnovalo. Další připomínkou jeho významu je Kollerova cena, kterou Evropská společnost regionální anestezie každoročně uděluje lékaři, jenž svým dílem významně přispěl k rozvoji tohoto způsobu znecitlivění.

LITERATURA

1. **Myer, L.** Carl Koller: Mankind's greatest benefactor? The story of local anesthesia. *Journal of Dental Research*, 1998, 77, 4, p. 535–538.
2. **Lindqvist, K., Sundling, S.** *Xylocaine – a discovery – a drama – an industry*. Astra: Södertälje, Švédsko 1993.
3. **Albright, G. A.** Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979, 51, 4, p. 285–287.

Práce byla již zčásti publikována na webových stránkách České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (www.csarim.cz).

Do redakce došlo dne 14. 3. 2013.

Do tisku přijato dne 20. 7. 2013.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Michal Horáček, DEAA
Klinika anesteziologie, resuscitace
a intenzivní medicíny
2. LF UK ve FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: michal.horacek@fnmotol.cz