

PROFESOR MUDR. EMIL STARKENSTEIN (18. 12. 1884 – 6. 11. 1942)

Osobnost a dílo významného pražského německého farmakologa (120. výročí narození)

V práci jsou uvedeny základní biografické a bibliografické údaje profesora farmakologie Emila Starkensteina. Je zdůrazněn zejména jeho přínos pro vývoj klinické farmakologie jako samostatného oboru. V práci „Klinická farmakologie – Teorie a praxe u lůžka nemocného“ z roku 1918 jako první formuloval základní úkol klinické farmakologie – přenášet poznatky farmakologie experimentální do terapeutické praxe a v ní je ověřovat. V období 1921–1933 se věnoval zejména vývoji léčivých přípravků z oblasti farmakologie analgetických kombinací (přípravek Veramon), léčby mořské nemoci (přípravek Vasano) a farmakologie železa (přípravek Ferrostabil). Emil Starkenstein zahynul v roce 1942 jako oběť holokaustu.

Klíčová slova: Emil Starkenstein, biografie, bibliografie.

PROFESSOR EMIL STARKENSTEIN, M.D. (18. 12. 1884 – 6. 11. 1942)

BIOGRAPHY AND BIBLIOGRAPHY OF AN OUSTANDING EUROPEAN PHARMACOLOGIST FROM PRAGUE

(To the 120th anniversary of his birth)

Emil Starkenstein contributed substantially to the development of pharmacology and also of the clinical pharmacology. In 1918 he published the article „Clinical pharmacology – Theory and Praxis at the Patient's Bed“. He defined that the main task of clinical pharmacology is to apply and verify the achievements of experimental pharmacology into the clinical therapy. In the period 1921–1933 his scientific interests were concerned namely with pharmacology of analgesic combinations, therapy of sea-sickness and with pharmacology of iron. His experimental research initiated the introduction into the therapy of pharmaceutical preparations Veramon (analgesic), Vasano (antiemetic) and Ferrostabil (antianaemic). Emil Starkenstein died in 1942 as the victim of Holocaust.

Key words: Emil Starkenstein, biography, bibliography.

Před 120 lety se narodil Emil Starkenstein (dále E. S.), profesor farmakologie a přednost Farmakologického ústavu německé lékařské fakulty Karlovy Univerzity v Praze (1929–1938). E. S. nebyl pouze experimentálním farmakologem a autorem řady původních a přehledových prací a učebnic. Jeho méně známou zásluhou je především to, že již v době I. světové války formuloval a v praxi realizoval koncepci farmakologie klinické, kterou v letech 1917 a 1918 publikoval (8b, 9b). Touto koncepcí, podle které je hlavním úkolem klinické farmakologie přenášet poznatky farmakologie experimentální do terapeutické praxe a v ní je ověřovat, se řídil i v době poválečné. Na základě svých teoretických úvah, jejichž správnost si ověřil experimentálně, v letech 1921–1933 navrhl a ve spolupráci s farmaceutickou firmou do terapie zavedl tři původní farmaceutické přípravky: analgetikum Veramon, první účinný přípravek pro léčbu mořské nemoci Vasano a přípravek železa s dobrou biologickou dostupností Ferrostabil.

Publikační činnost E. S. je však mnohem rozsáhlejší a obdivuhodná vzhledem k tomu, že zemřel předčasně v 57 letech jako oběť holokaustu. Snad právě proto nebyla osobnosti a dílu E. S. v německé poválečné literatuře věnována příliš velká pozornost. Jediným německým autorem, který napsal jeho nekrolog v r. 1947, byl profesor farmakologie z Berlína K. Junkmann (1a). Později věnoval osobnosti E. S. tři sdělení olomoucký profesor dějin lékařství M. Matoušek (2a, 3a, 4a). Při příle-

žitosti 100. výročí narození E. S. publikoval v roce 1984 finský farmakolog Kari Senius (5a) téměř úplnou Starkensteinovu bibliografii – seznam 243 prací, monografií a učebnic z let 1907–1942. Tragický osud E. S. inspiroval doc. Seniuse také k literárnímu ztvárnění ve formě rozhlasové hry „Ručitel“, která byla vysílána rozhlasovou stanicí Vltava 31. 5. 1989. Na význam E. S. pro historii klinické farmakologie upozornili J. Jezdinský a J. Jančíková krátkým sdělením v roce 1994 (6a).

Protože citované publikace nejsou běžně dostupné, považují za vhodné podat při příležitosti 120. výročí narození E. S. o této mimořádné osobnosti světové farmakologie podrobnější zprávu.

Emil Starkenstein se narodil 18. 12. 1884 v Poběžovicích u Domažlic v německé židovské rodině s několikasetletou lékařskou tradicí. Po maturitě na plzeňském gymnáziu vystudoval v letech 1903–1909 německou lékařskou fakultu Karlovy Univerzity v Praze. Za studií pracoval jako volontér a demonstrátor na farmakologickém ústavu této fakulty a po promoci v r. 1909 na tomto ústavu zůstal jako asistent. Jeho učitelem byl tehdejší přednosta ústavu prof. MUDr. Julius Pohl, který v roce 1911 odešel do Vratislavi. Již jako student zveřejnil E. S. několik experimentálních prací věnovaných farmakologii metylxanthinů, metabolismu inositolu a experimentálně vyvolaným arytmii kyselinou glyoxalovou včetně jejich elektrokardiografického zobrazení. Z období 1907–1909 pochází nejméně deset

profesor MUDr. Emil Starkenstein



jeho publikací. Zajímavá je jeho přednáška, která byla publikovaná v přírodovědném časopise Lotos (1909) pod názvem „Vivisekce a její odpůrci“. Dozvíme se z ní, že již od poloviny 19. století působily v Německu, Rakousku i Švýcarsku spolky požadující zákaz provádění pokusů na zvířatech na univerzitních pracovištích.

Jako asistent si E. S. doplnil znalosti botaniky a fyzikální chemie externím studiem na německé filozofické fakultě (1911–1912), znalosti zoologie si rozšířil dvěma studijními pobyty na výzkumných zoologických stanicích v Terstu a Neapoli (1910, 1911) a letní práz-

niny (1911 a 1913) strávil jako zatupující lodní lékař na parnicích rakouské společnosti Lloyd. Tam se prvně setkal s mořskou nemocí, které se později věnoval jako jednomu ze svých hlavních výzkumných témat.

V roce 1911 se stal přednostou německého farmakologického ústavu prof. MUDr. Wilhelm Wiechowski. Ten se již jako profesor farmakologie ve Vídni v roce 1909 proslavil svým objevem adsorpční účinnosti živočišného uhlí a kaolinu. E. S. s ním v Praze spolupracoval na výzkumu možnosti adsorpční terapie různých intoxikací léky a bakteriálními toxiny. Společně s Wiechowským prokázal E. S. silný protizánětlivý účinek tehdy nového urikosurika kyseliny fenylnchinonové (Atophanu) u experimentálně vyvolaného zánětu (1b). Do roku 1913 publikoval E. S. již nejméně 44 vědeckých prací (5a). Zcela původní a jedny z prvních enzymologických prací jsou jeho práce o významu diastázy pro trávení polysacharidů z let 1910–1912. V roce 1913 mu prof. Wiechowski umožnil habilitaci z farmakologie a farmakognozie. Jeho habilitační práce se zabývá farmakologií adrenalinu, habilitační přednášku věnoval tehdy již velmi aktuálnímu tématu racionálních lékových kombinací.

Jako třicetiletý soukromý docent farmakologie odešel E. S. na podzim 1914 do I. světové války a více než čtyři roky pracoval jako lékař a velitel rakouské polní infekční nemocnice v polské Radomi. E. S. tak získal příležitost, aby své dosavadní poznatky z experimentální farmakologie využil při léčbě skvrnitého tyfu, úplavice a cholery.

U skvrnitého tyfu zaujaly E. S. pitevní nálezy zemřelých, které svědčily o zánětlivých změnách mozkových a srdečních cév připomínajících periarteritis nodosa. Předpokládal, že zánětem zvýšená cévní propustnost umožní průnik hypotetických toxických látek z krve do tkání myokardu a mozku, což vede k druhotnému poškození těchto orgánů a k úmrtí nemocného. Aby této zvýšené cévní propustnosti zabránil, podával nemocným v počátečním stadiu nemoci vysoké dávky protizánětlivě působícího Atophanu a rozpustných solí vápníku. Tím se mu podařilo snížit úmrtnost nemocných tyfem z 16 % na 2,5 % (2b).

Při léčbě počátečních stadií úplavice a cholery se mu podařilo adsorpčně působícím živočišným uhlím ve vysokých dávkách (50–100 g/den) podstatně zkrátit dobu trvání silných průjmů a zabránit tak dehydrataci a oběhovému selhání. Takto léčení pacienti se rychle zotavovali. Tento účinek adsorpční léčby, která především brání resorpci bakteriálních toxinů, se nedostavil při pozdním zahájení léčby (3b).

Ani nepříznivé válečné podmínky nezabránily E. S. v průběžné publikaci těchto

válečných poznatků. Z období 1915–1919 je známo celkem 13 jeho válečných publikací (5a). Jedna z nich z r. 1915 je např. věnována zdůvodnění racionální terapie živočišným uhlím. V roce 1917 publikoval práci na téma využití poznatků experimentální farmakologie v klinické praxi (3b). V roce 1918 vyšla jeho nejvýznamnější práce z válečného období pod názvem „Klinická farmakologie – Teorie a praxe u lůžka nemocného“ (4b). Jedná se o text přednášky, kterou pod stejným názvem přednesl na shromáždění polních lékařů v Lublinu 16. 3. 1918. Klinickou farmakologii již tehdy považoval E. S. za perspektivní obor, který má přispívat k vývoji nových racionálních léčebných postupů vědecky zdůvodněných farmakologií experimentální.

Po návratu z války pokračoval E. S. v práci na pražském farmakologickém ústavu. V roce 1920 byl jmenován mimořádným profesorem a v roce 1929 převzal po úmrtí profesora Wiechowského vedení ústavu jako řádný profesor farmakologie a farmakognozie.

V prvním poválečném období se E. S. zaměřil především na hledání optimální analgetické kombinace dvou léčiv, která by při snížené toxicitě vedla ke zvýšení výsledného analgetického účinku. Výsledkem jeho experimentální práce z roku 1921 (5b) byl návrh additivní sloučeniny dvou molekul aminofenazonu s jednou molekulou kyseliny dietylbarbiturové. Výrobu této additivní sloučeniny jako nového analgetika převzala v r. 1922 německá farmaceutická firma Schering-Kahlbaum A.G. Berlin pod výrobním názvem VERAMON (6b). Tento přípravek se stal tehdy jedním z nejoblíbenějších analgetik ve střední Evropě. Tím začala dvanáctiletá plodná a vzájemně výhodná spolupráce E. S. s firmou Schering-Kahlbaum.

Další přípravek, vyráběný pod názvem VASANO (va sano = cestuj zdravý) určený pro prevenci a léčbu mořské nemoci, navrhl E. S. v roce 1927 (7b). Jednalo se o kombinaci kافrových solí anticholinergik l-hyoscyaminu a l-skopolaminu v poměru 4:1. Tento přípravek byl vyráběn v tabletách, čípcích a injekcích s obsahem 0,5 mg, 1 mg a 0,25 mg směsi kamforátů těchto alkaloidů. Při vývoji Vasana vycházel E. S. z poznatků Příbrama a Fischera z r. 1913, kteří shodně zjistili určitou nekonstatní terapeutickou účinnost injekčně podaného atropinu u mořské nemoci. E. S. uvažoval, že atropin nemůže účinně tlumit zvracení, protože působí sice periferně vagolyticky, centrálně však jádra n. vagu a emetické centrum stimuluje. Navíc je atropin racemátem představujícím směs l- a d-hyoscyaminu, z nichž účinná je pouze l-forma. Použil proto čistý levotočivý enantiomer l-hyoscyamin. Předpokládal, že skopolamin svým centrálně tlumivým účinkem bude antagonizovat nežádoucí stimulační účinek l-hyoscyami-

nu. Výrazný antiemetický účinek této kombinace prokázal E. S. experimentálně u psů s apomorfinem vyvolaným zvracením. Její účinnost u mořské nemoci prvně ověřoval v r. 1926 na skupině evropských fyziologů a farmakologů při cestě parníkem na XII. světový fyziologický kongres do Stockholmu (8b). Přípravek Vasano se při prevenci a léčbě mořské nemoci i jiných kinetóz plně osvědčil. V souvislosti s Vasanem přísluší E. S. nejméně dvě priority: zavedení skopolaminu do léčby mořské nemoci a také to, že snad jako první v historii navrhl použít v terapii účinný enantiomer místo racemátu. Také kافrová sůl nějakého alkaloidu nebyla dříve ani později použita. Tuto etapu výzkumu ukončil E. S. v roce 1932 rozsáhlou soubornou publikací o mořské nemoci (9b).

V té době se již E. S. zabýval především farmakologií železa. Na toto téma publikoval v letech 1926–1934 nejméně 22 prací (5a), poslední z nich je pak rozsáhlá knižní monografie „Eisen“ z roku 1934 (11b). Cílem výzkumů E. S. bylo především najít vhodné sloučeniny železa pro léčbu sideropenické anemie. Zjistil, že vhodné jsou výhradně anorganické sloučeniny dvojmocného železa, z nich pak považoval za optimální chlorid železnatý ve stabilizované tabletové formě. Výrobu tohoto přípravku pod názvem FERROSTABIL zavedla ve spolupráci s E. S. firma Schering-Kahlbaum v roce 1933 (10b).

Přípravkem FERROSTABIL skončila v roce 1933 dvanáctiletá spolupráce Emila Starckensteina s firmou Schering-Kahlbaum A.G. Berlin. V tomtéž roce nastoupil v Německu k moci nacismus, brzy pak vešly v Německu v platnost Norimberské zákony a jméno „Kahlbaum“ z názvu firmy zmizelo....

Počátkem 30. let byl E. S. vysoce váženou osobností. Pro školní rok 1931/32 byl zvolen děkanem německé lékařské fakulty UK a v roce následujícím zastával funkci proděkana. Jako proděkan napsal otevřený dopis prezidentu Masarykovi pod názvem „Hochschulen und Sparsystem“. Upozornil v něm na kritickou situaci československých vysokých škol v důsledku úsporných opatření vlády. Reformě studia farmacie v Československu, které bylo v té době pouze dvouleté, věnoval E. S. řadu svých přednášek a několik článků z let 1930–1934.

Jako vysokoškolský učitel napsal E. S. celkem tři německé učebnice. Již v roce 1914 vydal společně s internistou dr. Skutetzkyem učebnici pro lékaře „Novější léky a farmakologické základy jejich použití v lékařské praxi“. V roce 1929 napsal společně s J. Pohlem a E. Rostem učebnici toxikologie pro lékaře, zdravotní úředníky a studenty medicíny. Informace o tom, že E. S. v roce 1928 napsal společně s pražským internistou profesorem Hugo Příbramem též učebnici klinické farmakologie

je mylná. Uvádí ji prof. Matoušek (4a) na základě seznamu prací E. S. z roku 1928, který našel v Archivu Karlovy Univerzity. Ten byl zřejmě pořízen samotným E. S. při příležitosti jeho jmenovacího řízení řádným profesorem. V tomto seznamu stojí: „Klinische Pharmakologie – mit Hugo Přibram – in Vorbereitung“, tj. v přípravě. Svědčí to o úmyslu, který nebyl bohužel realizován. V roce 1938 vydal E. S. svoje životní pedagogické dílo – učebnici farmakologie, toxikologie a předpisu léků. Tato německá učebnice vyšla v nakladatelství F. Deuticke v Lipsku. V době svého vzniku byla vysoce ceněna i českými studenty medicíny, kteří z ní studovali farmakologii i v době poválečné.

V průběhu roku 1938 dostaly neblahé události v životě E. S. rychlý spád. Na podzim 1938 nacistické hnutí na německé části pražské univerzity zesílilo a němečtí studenti začali bojkotovat a narušovat Starkensteinovy přednášky. E. S. byl donucen požádat o zbavení přednáškové povinnosti, vzdát se vedení ústavu a po okupaci Československa v březnu 1939 mu byl vstup na německou univerzitu zakázán. Odešel v 54 letech do nuceného předčasného důchodu a snažil se o emigraci. V té době byl již jeho syn Walter nezvěstný. Odešel snad ilegálně do Polska a jeho další osud nebyl ani později objasněn. Na podzim 1939 získal E. S. s manželkou a dcerou Magdou povolení k vystěhování do Holandska. V Amsterdamu začal ihned pracovat jako farmakolog ve výzkumné laboratoři farmaceutické firmy Amsterdamsche Chininenfabriek, kde působil téměř dva roky. I v této době publikoval nejméně 11 prací věnovaných především farmakologii chininu a jemu příbuzných alkaloidů (5a). V roce 1940 bylo Holandsko obsazeno německou armádou a na podzim r. 1941 byl E. S. zatčen německou tajnou policií. Po věznění v Praze a Terezíně byl převezen v říjnu r. 1942 do koncentračního tábora Mauthausen, kde 6. listopadu 1942 zemřel.

Při vystěhování si E. S. odvezl do Amsterdamu svou rozsáhlou sbírku separátních otisků vědeckých prací z různých oborů medicíny, biochemie a přírodních věd. Tu shromažďoval systematicky od svých studentských let. Tato sbírka, která obsahuje více než 20 000 titulů včetně jeho vlastních prací, mu sloužila jako základní zdroj informací. Krátce po 2. světové válce věnovala paní Starkensteinová, která žila dále v Holandsku, tuto sbírku československému státu. Tato sbírka se dostala na olomouckou univerzitu a do r. 2002 byla deponována na farmakologickém ústavu její lékařské fakulty.

Z originálních prací E. S., obsažených v této sbírce, čerpal své poznatky o díle E. S. olomoucký historik medicíny prof. Matoušek a také pro autora tohoto článku byla hlavním

zdrojem poučení. V roce 2002 byl tento cenný Starkensteinův odkaz předán tam, kam svým původem náleží – do Archivu Univerzity Karlovy v Praze. V současné době je tam prováděna její katalogizace, aby cenné zdroje historických informací v ní dosud ukryté mohly být využity všemi, kdo o ně projeví při svém studiu zájem.

V roce 1961 označil britský profesor farmakologie J. H. Gaddum ve své přednášce o historii farmakologie profesora Emila Starkensteina za „nejvýznamnější osobnost evropské kontinentální farmakologie v době mezi dvěma světovými válkami“ (5a). Oprávněnost tohoto Gaddumova hodnocení jsem se snažil podpořit tímto článkem.

prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc.

Literatura

a) Publikace věnované biografii a bibliografii Emila Starkensteina

1. Junkmann K. Emil Starkenstein 1884–1942. Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1947; 204: 13–19 (nekrolog s 90 citacemi Starkensteinových publikací).
2. Matoušek M. Emil Starkenstein. Acta Univ. Palacki Olomuc., Fac. Med. 1958; 14: 237–248. (v češtině).
3. Matoušek M, Kok J. In memoriam Emil Starkenstein (1884–1942). Arzneim. -Forsch. 1964; 14: 1367–1368 (německy – seznam 11 publikací z období Starkensteinova pobytu v Holandsku – 1939–1942).
4. Matoušek M. Zur Bibliographie der Arbeiten des jungen Emil Starkenstein. Acta Univ. Palacki Olomuc., Fac. Med. 1965; 38: 35–44 (přehled publikací z období 1907–1929).
5. Senius KEO. Emil Starkenstein 1884–1942. The Life and Work of a Pharmacologist. Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1984; 328: 95–102 (obsahuje seznam 243 publikací).
6. Jezdinský J, Jančíková J. Professor Emil Starkenstein and the Clinical Pharmacology. Acta Univ. Palacki Olomuc., Fac. Med. 1994; 138: 65–77.

b) Vybrané publikace Emila Starkensteina

1. Über die Pharmakologie des Atrophans. (spoluautor W. Wiechowski). Wien. Klin. Wochenschr. 1913; 16: 87–88.
2. Beiträge zur Therapie des Fleckfiebers. Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit bei Fleckfieberkranken. (Gemeinsame Untersuchungen mit Fähnrich R. Zitterbart). Med. Klin. 1917; 13: 779–784.
3. Symptomatische Therapie auf experimentell – pharmakologischer Grundlage. Ther. Monatshefte 1917; 31: 189–200.
4. Klinische Pharmakologie – Theorie und Praxis am Krankenbette. Therapie der Gegenwart 1918; 59: 289–295.
5. Kombinationsversuche in der Analgetikareihe. Ther. Halbmonatshefte 1921; 35: 629–636.
6. Synergismus und antagonismus in Veramon. Dtsch. Med. Wochenschr. 1926; 2189–2190.
- *7. Pharmakotherapie der Seekrankheit. Med. Klin. 1927; 23: 1489–1492.
- *8. -a) Äussere Anlässe zum Studium de Pharmakologie der Seekrankheit. Med. Mitteil. Schering-Kahlbaum A.G. Berlin 1930; 2/4: 87–91.
- *8. -b) Zevní důvody ke studiu farmakologie mořské nemoci. Zprávy Lékařské Schering-Kahlbaum A.G. Berlin 1931; 1/3: 90–93.
9. Die Seekrankheit. In: Klemperer G, Klemperer F. (Editors) Neue Deutsche Klinik 1932; Band IX, Lieferung 45: 636–689.
10. Probleme und Untersuchungsergebnisse auf dem Gebiete der Pharmakologie des Eisens. Medizinische Mitteilungen Schering-Kahlbaum A.G. Berlin 1933; 5/2: 32–38.
11. Eisen. In: Hefter A, Heubner W. (Editors) Handbuch der experimentellen Pharmakologie 1934; 3 II: 682–1286.

* Jedná se o citace prací E. S. které dosud nebyly v žádném z publikovaných bibliografií E. S. uvedeny.