



Snille och tur har format svensk regionalanalgesi

Med orden »Gentlemen, this is no humbug« etablerade Bostonkirurgen John Warren företeelsen anestesi i den medicinska världen. Patienten Gilbert Abbott hade precis fått en kärltumör på halsen avlägsnad i eternarkos utan att visa några tecken på obehag. Narkosen gavs av tandläkaren William Morton. Denna medicinska vändpunkt ägde rum den 16 oktober 1846. I ett slag hade kirurgens kompetens fått ett annat kriterium än snabbheten, och utvecklingen blev svindlade. Anestesi visade sig dock inte vara utan risker, och fataliteter inträffade framför allt till följd av aspiration eller cirkulationskollaps. Alternativa vägar till smärtfrihet syntes angelägna. Ända sedan conquistadorerna återvände från Sydamerika fanns kännedom i Europa om kokabuskens märkliga blad. Man hade iakttagit hur personer i lokalbefolkningen, som skadat sig, stoppade kokabladen i munnen och efter tuggning lät drypa saliv i såret, med smärtlindring som följd. En djupare eftertanke kring detta lät vänta på sig mer än ett tredjedels millennium.

År 1860 renframställde den tyske kemisten Albert Niemann bladens vita saltinnehåll och gav pulvret namnet kokain. I Wien arbetade Siegmund Freud och hade lyckats avvänja en morfinist från sitt missbruk med hjälp av det psykotropa pulvret kokain. Att ett kokainberoende i stället uppstod var en annan sak. Patienten hade undsluppit sig att munslemhinnan för en stund blev känslös efter att det vita pulvret intagits, och denna iakttagelse lämnade

Freud till en kollega med ögonkirurgiskt huvudintresse, Carl Koller. Här gjorde rönet fullträff, för Koller gick omedelbart till hemklinikkens laboratorium och dröp kokainlösning i ögat på en groda. Strax kunde hornhinnan beröras utan minsta reaktion. Koller lät behandlingen ske på sig själv och sina arbetskamrater. Alla gjorde samma sensationella iakttagelse, och bedövningen lämnade inga spår efter sig. Regionalanalgesin var född. Detta rön rapporterades vid ögonkongressen i Heidelberg i september 1884 och mottogs med enastående internationell uppmärksamhet. Snart kom kokain till användning för andra typer av bedövning än vid ögonoperationer.

Vid 1900-talets början hade i stort sett alla de blockader vi i dag känner till fått sin beskrivning. Men alla medaljer har en baksida, och i detta sammanhang var det risken för kokainberoende som var en uppenbar fara. Ett känt exempel utgör den omtalade kirurgen William Halsted, som på sig själv anlade medicinhistoriens första perifera nervblockad 1885 genom att injicera kokain mot mandibularisnerven för att smärtfritt bli av med en problematisk underkäksmolar. Drogberoendet följde honom livet ut. Ett alternativ till kokain introducerades 1905 med det syntetiska prokainet, framställt av tysken Alfred Einhorn. Andra synteser följde, men prokain, Novocain, kom att bli referens för all regionalanalgesi fram till introduktionen av lidokain, Xylocain, år 1948. Upprinnelsen till Xylocain kan hänföras till kemisten Hans von Euler, sedermera professor vid kemiska institutionen vid Stockholms Högskola.

LOKALT BEDÖVAT
Neuron är kvicka att förmedla smärta och därför måltavla för smärtlindringskonstens produkter. Den svenska uppfinningen lidokain innebar på sin tid ett välkommet tillskott i regionalanalgesins arsenal av bedövningsmedel. Bilden föreställer tre veckor gamla neuronkluster, framodlade in vitro.

Foto: François Paquet-Durand/Science Photo Library



KREATIVT SKAPANDE
Kemisterna Nils Löfgren (t v) och Bengt Lundqvist lyckades efter flera skilda modifieringar av graminmolekylen finna en substans med önskvärda egenskaper. År 1943 sökte de patent på syntesen av lidokain. Illustrationen är hämtad ur boken »Xylocain – en uppfinning – ett drama – en industri«, utgiven av Astra-Zeneca.

Foto: Sten M Rosenlund

von Euler intresserade sig för mutationens kemiska koppling till fenotypen. Av genetikprofessorn i Lund, Herman Nilsson-Ehle, hade han fått en muterad kornart som var utan förmåga att syntetisera klorofyll och därtill resistent mot flera skadeväxter. Kornet smakade bittert av ett ämne kallat gramin. von Euler lämnade uppgiften att renframställa och strukturbestämma gramin till Holger Erdtman, docent vid institutionen. Erdtman knöt en intresserad ung kemist vid namn Nils Löfgren till sig för uppgiften. När Erdtman smakade på den renframställda produkten fann han att den bedövade munnen. Projektet gick därför vidare med avsikt att framställa ett nytt tandbedövningsmedel. Det lades dock ner, då man inte fann några fördelar hos det nyframtagna, jämfört med vad gängse preparat uppvisade. Men planen ströks inte hos Nils Löfgren, som omsider lierade sig med en kemistuderande vid namn Bengt Lundqvist, hejdlös i att testa framtagna synteser på sig själv. Han lade vid ett tillfälle spinalbedövning på sig själv med hjälp av en spegel. Efter flera skilda modifieringar av graminmolekylen hade man funnit en substans med önskvärda egenskaper och med arbetsnamnet LL30.

Året 1943 sökte Löfgren och Lundqvist patent på syntesen av lidokain. I stort behov av kontanta medel gav sig Löfgren i kast med att försöka sälja upptäckten. Det pågick ett andra världskrig vilket begränsade hans möjligheter i utbudet. Omsider kom han i kontakt med Astra, ett mindre läkemedelsföretag i Södertälje. Astra hade ingen egen tillverkning men förstod möjligheterna hos ett slagkraftigt lokalbedövningsmedel och lämnade anbud på syntesrättigheterna: 10 000 kr i kontanter och ytterligare 5 000 kr när produktionen påbörjats. Dessutom skulle de båda kemisterna få dela på fyra procent av försäljningsavkastningen. När produktionen kom igång och försäljningen inleddes 1948 medförde preparatets föredömliga egenskaper en omsättning i snabbt stigande omfattning. De magra fyra procenten blev en guldgris av dignitet som inte hade anats.

Genom tragiska omständigheter, med Bengt Lundqvists plötsliga bortgång till följd av hjärnblödning, blev Löfgren ensam mottagare av denna guldbrodd år 1953, och snart därefter återfanns hans namn bland de fem högst lönebetalda svenskar rannsakade

av Skattemyndigheten. Lokalanestetika uppvisar alla en gemensam grundstruktur som sönderfaller i tre komponenter. Ena änden av molekylen har en aromatisk ring. Denna del avgör fettlösligheten hos molekylen och därmed läkemedlets anslagstid. I andra änden påträffas en substituerad kväveatom med förmåga att kunna ändra laddning. Denna pol avgör molekylen affinitet till proteiner och därmed preparatets verkningstid. De två polerna är sammanknutna av en så kallad intermediärkedja. Längden på denna ska vara omkring åtta ångström för att ge substansen lokalbedövande verkan. Intermediärkedjan uppvisar antingen en ester- eller en amidbindning. Detta avgör hur läkemedlet ämnesomsetts. Esterpreparaten bryts ned av kolinesteras i blodet medan amidpreparaten degraderas i levern. Klyvningsprodukterna från estersubstanserna verkar inte sällan som allergener och esterbindningen medför en sämre hållbarhet i lösning och omöjliggör autoklavering.

Med lidokain presenterades det första lokalanestetikumet av amidtyp, den struktur som alla efterföljande lokalanestesisynteser uppvisar. Lidocain visade sig vara stabilt i upplöst tillstånd och bibehöll sina egenskaper också efter autoklavering. Substansen gav ett homogent anslag i proportion till tillförd koncentration, utan att lämna någon lokal irritation. Pionjär och nestor i svensk anesthesiologi var Torsten Gordh, sedermera Sveriges förste professor i disciplinen. Efter anesthesiologisk grundutbildning i USA, hos professor Ralph Waters i Madison, återvände Gordh med amerikabåt till Göteborg. Båten förtöjde den 8 april 1940. Man får tänka sig en annan utveckling av svensk anesthesiologi om resan hade fått ett dygns fördröjning. Torsten Gordh visade snart vad modern anesthesiologi kunde skänka för kirurgisk behandling, och utbildningstrycket på honom blev avsevärt. Suget efter anesthesiologer överträffade vida utflödet av grundutbildade narkosläkare. En konsekvens blev Gordhs beslut att låta delegera genomförandet av rutinanestesi till specialistutbildade sjuksköterskor. Narkossköterskan bidrog till att regionalanalgesin kunde få sin tillämpning då läkarna lämnades utrymme att praktisera blockadtekniken. Den tillväxande kadern av anesthesiologer var därför introducerad i bruket av regionalanalgesi.

Astra lät anförtra den kliniska prövningen av lidocain till Torsten Gordh. Tidigt insåg Gordh värdet av preparatet, som i slutet av 1940-talet kom till användning i skilda bedövningar vid nära 40 procent av alla anestesioper på Karolinska sjukhuset. Lidocainmolekylen kom senare att modifieras. Den svenske farmakologen Bo af Ekenstam introducerade mepivakain, ropivakain och bupivakain med respektive patentnamn Carbocain, Narop och Marcain. Dessa preparat fick klinisk prövning på skilda kliniker i Sverige, vilket befrämjade regionalanalgesins breda tillämpning i svensk sjukvård.

De tidigare esterpreparaten fick, som påpekats, beredas strax före användningen då ämnet snart tappade effekt i lösning. Här finns orsaken till den värsta katastrofen i modern svensk sjukvård, dödsfallen på Maria sjukhus i Stockholm, sommaren 1936. En ung sommarvikarierande undersköterska på operationsavdelningen hade blivit tillsagd att hämta en flaska desinfektionsmedel från sjukhusapoteket. Återkommen med flaskan frågade hon var buteljen skulle placeras och blev kort hänvisad



att ställa den i medicinskåpet. På apoteket hade man försummat att placera en dödskaletetikett på flaskan, som innehöll en klar lösning av kvicksilveroxid-cyanid. Så började dagens opererande med att man löste bedövningsmedlet i vätskan utan att läsa på flaskans etikett vad det var för innehåll. Tre patienter opererades för smärre åkommor, och en inneliggande patient fick slatten som var kvar injicerad som smärtlindring vid infartsplatsen för den droppbehandling han var underkastad. Några dagar senare var alla fyra döda till följd av njurkollaps. Regionalanalgesein blev dock inte beskylld för att ha orsakat katastrofen.

Konsekvensen av denna fatalitet lät inte vänta på sig. Redan i februari 1937 antog riksdagen den lag vi dagligen kallar lex Maria och vars syfte är att förebygga skador i vården. Annorlunda gick det i England, ett decennium senare, där man på ett sjukhus i London samma dag opererade tre patienter bedövade med spinalanalgesein. Detta var i oktober 1947. Dagen innan hade den undersköterska som desinficerade och iordningställde använda kanyler för kommande bruk fått gå hem då hon kände sig dålig. Hon visade sig lida av hjärntumör och avled snart efteråt. Hon hade inte sköljt nålarna, som innehöll formalin, och detta kom att tillföras i ryggraden på de tre patienterna, av vilka en avled strax efter operation till följd av kirurgiska orsaker. De två överlevande, mr Wolley och mr Roe, drabbades av livsvarig förlamning nedanför midjan. Ärendet kom till juridiskt avslut först sex år senare efter ett omfattande ältande i pressen. Man kan lätt förstå det motstånd som lokalbedövning, framför allt ryggbedövning, blev mött av om dess användning blev föreslagen vid operation. Från 1950-talet var engelsk anesthesiologi mycket framstående i inhalationsterapi, men regionalanalgesein var det sämre ställt med i flera decennier.

Det är intresseväckande hur svensk sjukvård påverkats av genial uppfinningsrikedom och samverkande omständigheter, vilka gynnat användningen av den för patienten alltid så värdefulla regionalanalgesein. Tillvägagångssättet omfattar i dag hjälpmedel som elektrisk nervstimulering eller nålföring vägled av ultraljud. Författaren av denna artikel har uppfattningen att bedövningen inte obligat ska fordra dessa hjälpmedel utan också kunna ske på »fri hand«. Oavsett detta, förbättras resultatet avsevärt om blockadtekniken får en så bred och frekvent användning som möjligt. Behandlingen ger det bästa postoperativa skyddet mot smärta, vilket bör vara ett tungt vägande argument vid planeringen av anesthesin.

Fortfarande finns dock vanföreställningen att om man får »lokalbedövning« så måste man vara vaken. Det gäller att kunna sälja varan, och det underlättas om man delar författarens uppfattning att ingen patient ska behöva vara vaken under operation, såvida inte medicinska hinder föreligger mot sedering eller narkos, som exempelvis vid kejsarsnitt. Åsikten gäller oberoende av vilken teknik som utgör fundamentet i skyddet mot smärta under och efter kirurgisk behandling.

Nils Dahlgren

docent i anesthesiologi, Lund

NOTERAT

Patient-pietà

Det är inte ofta en läkare reser en staty, ens i mindre format, åt sjuksköterskan, den hårt kämpande medarbetaren. Men Tor-Göran Henriksson, plastikkirurg från Uppsala, baserar hela sitt konstnärskap på ögonblicksbilder ur en vårdvardag befolkad med stramt uniformerade sjuksköterskor i gammaldags blåvitt. Hans kollektion av målningar och träskulpturer har nu samlats i boken »Mina systrar« (Atlantis).

Bilden nedan visar »Pietà«, ett verk från 2003, som enligt konstnären vill »... uttrycka hur sjuksköterskans urgamla funktioner som vårdare och tröstare kvarstår oförändrade genom århundradena«.



Tor-Göran Henrikssons skulptur »Pietà« från 2003.