
Lokalbedøvelsens historie – fra kokablader til effektiv analgesi

I TIDLIGERE TIDER

ASTOR REIGSTAD

Astor Reigstad er dr.med., spesialist i generell og ortopedisk kirurgi og tidligere avdelingsoverlege ved Ortopedisk avdeling, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLE REIGSTAD

ole.reigstad@gmail.com

Ole Reigstad er ph.d., spesialist i ortopedisk kirurgi og overlege ved Seksjon for håndkirurgi og fotkirurgi, Ortopedisk klinikk, Martina Hansens Hospital.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Få enkelthendelser i medisinhistorien har fått så stor betydning som oppfinnelsen av lidokain i 1943. Midlet erstattet eternarkosen ved en rekke kirurgiske inngrep, som med lidokain kunne foretas trygt og effektivt på våken pasient.

Fra den første eternarkosen ble utført i 1842 av Crawford Long i USA, gikk det mer enn hundre år før oppfinnelsen av det epokegjørende lokalanestesimidlet lidokain i Sverige. Den tidlige historien om narkosen er preget av oppturer og nedturer hvor mange liv har gått tapt. Interessen for å få til et analgetisk operasjonsfelt uten bruk av narkose ble derfor vakt tidlig. Spesielt var dette aktuelt ved inngrep på ekstremitetene og i ansiktet, ved skader av huden, innen gynekologi og obstetikk, ved tannbehandling og ved øyeoperasjoner.

Kokain

Som i andre områder av medisinen er også fremskrittene når det gjelder lokalanestetika preget av tilfeldigheter. Det begynte med kokain, som kan hevdes å være «alle lokalanestetikas mor». Stoffet har sin opprinnelse i bladene fra kokabusken, *Erythroxylum coca*, som urbefolkningen i flere søramerikanske land fremdeles bruker på grunn av den milde stimulerende effekten (figur 1). Kokain, som er det aktive alkaloidet i kokablادene, ble første gang isolert i 1855, og fra begynnelsen av 1880-årene var rensset kokain kommersielt tilgjengelig etter omfattende arbeider av tyske kjemikere (1, 2).



Figur 1 Tørkede blader fra kokabusken, *Erythroxylum coca*. Foto: Laurange/NTB.

Som ung nevrolog i Wien spilte Sigmund Freud (1856–1939) en betydelig rolle som propagandist for kokain som behandling for flere medisinske tilstander (3) (figur 2). I tillegg til egen bruk av stoffet hadde han behandlet en pasient som var morfinist, med kokain. Pasienten registrerte at munnslimhinnen en stund etter inntaket av kokain ble nummen (2, 4). Dette fortalte Freud til oftalmologen Karl Koller (1857–1944), som tidligere og uten virkning hadde prøvd både kloralhydrat og morfin som øyebedøvelse i dyreforsøk (5) (figur 3). Koller dryppet kokain i øyet på en frosk, som etterpå ikke reagerte på stikk med en nål. Dermed var første steg på veien mot en effektiv lokalbedøvelse tatt. Koller regnes som grunnleggeren av moderne lokalanestesi (5).



Figur 2 Sigmund Freud, 38 år i 1884 ved utgivelsen av boka *Über Coca*, i perioden hvor han selv hadde et omfattende kokainmisbruk. Foto: Wikipedia Commons.



Figur 3 Øyelegen Karl Koller, lokalanestesiens far, som emigrerte fra Wien til New York i 1888 og introduserte kokain i oftalmologien. Foto: Wikipedia Commons.

Den amerikanske kirurgen William Stewart Halsted (1852–1922) og hans medarbeidere bygget videre på Kollers arbeid og startet i 1880-årene utprøving av kokain som lokalanestetikum på hverandre. De fant at det var et effektivt middel til lokalt bruk, og de beskrev flere nyttige perifere nerveblokader (6), men flere av medarbeiderne gikk til grunne i kokainmisbruk. Halsted kurerte sitt kokainmisbruk med morfin (som han brukte resten av sitt liv) under et langvarig sanatorieopphold. Fra 1892 var han med på oppbyggingen av Johns Hopkins Hospital i Baltimore, og han sto senere for noen av de største bidragene i amerikansk kirurgi i denne perioden (6). Karakteren Dr. Thackery i den populære amerikanske historiske sykehuserien *The Knick*, som omhandler livet og utviklingen i medisinen i New York rundt forrige århundreskifte, er løst basert på historien om Halsted.

«Man erkjente tidlig misbruksproblemene med kokain»

Man erkjente tidlig misbruksproblemene med kokain, og midlet viste seg lite vellykket til lokalbedøvelse bortsett fra i oftalmologien og odontologien. Tørrstoffet måtte tilsettes væske like før injeksjonen, og virkningen var kortvarig fordi kokain, som andre lokalanestetika før lidokain, var et esterpreparat som raskt brytes ned av kolinesterase. Den lokale virkningsmekanismen ved blokkering av Na⁺-kanalene slik at aksjonspotensialet ikke genereres, er i prinsippet den samme for kokain som for alle senere lokalanestetika (7).

Prokain

Kokainets svakheter førte til stor aktivitet for å utvikle mer egnede midler. Amylokain ble i en kort periode på begynnelsen av 1900-tallet brukt til spinalanestesi (8). I 1905 syntetiserte tyskeren Alfred Einhorn (1856–1917) prokain, som med handelsnavnet Novocain ble det dominerende lokalanestetiske midlet inntil lidokain kom på markedet i 1948 (9). Prokain kunne ikke misbrukes, men hadde kort virkningstid og var ustabil. Tørrstoffet måtte oppløses i væske kort tid før injeksjonen, og det hadde en vasodilaterende virkning som ga økt blødning. Ved større inngrep med høye doser, som for eksempel torakoplastikk utført i paravertebral blokk, var det fare for toksisk effekt som i verste fall kunne gi hjertestans. Adrenalin ble tilsatt for å redusere blødning og øke virkningstiden, men det kunne degradere prokainet og dermed redusere den analgetiske effekten (10).

«Lundqvist ble ekspert i å sette det nye midlet på seg selv og lyktes til slutt også med å sette spinalbedøvelse i sin egen rygg»

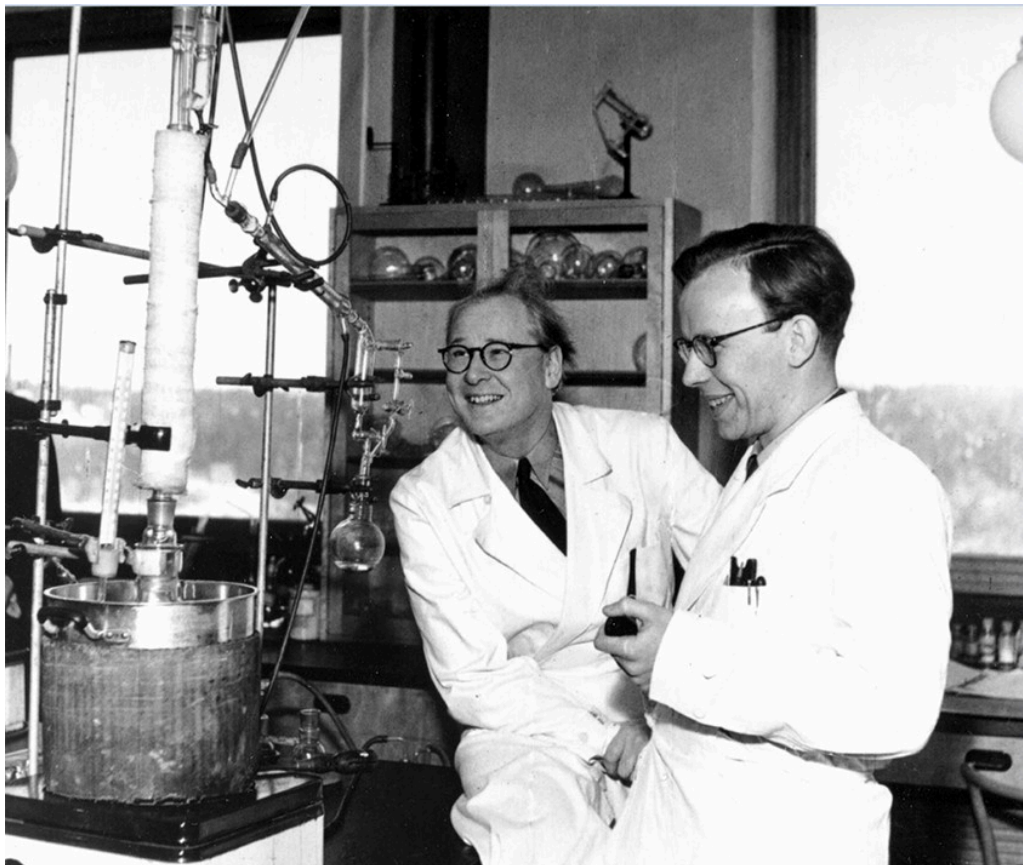
August Bier (1861–1949) hadde i 1898 utført den første spinalanestesi med kokain, men sto for et større gjennombrudd i lokalanestesiens historie da han i 1908 utførte den første intravenøse regionalanestesi med prokain. Metoden kalles fremdeles *Biers blokade* (11). Den spanske militærlegen Fidel Pagés (1886–1923) introduserte epiduralanestesi i 1921 med prokain, men det tok lang tid før metoden ble kjent utenfor den spansktalende verden (12). Prokain stimulerte også til utvikling av flere andre esterbaserte lokalbedøvelser som tetrakain, pantokain og decikain, men disse hadde få fordeler sammenliknet med prokain og fikk liten anvendelse (13).

I 1936 var det en alvorlig ulykke med prokain på Maria sjukhus i Stockholm da tilsetningsvæsken ble forbyttet med et giftig desinfeksjonsmiddel. Tre pasienter som gjennomgikk mindre inngrep, og en pasient som fikk injisert midlet på stedet for innlegging av et venøst drypp, døde noen dager senere. Ulykken førte til at Riksdagen alt i februar 1937 vedtok en paragraf i Patientsikkerhetslagen om rapporteringsplikt ved alvorlige hendelser, som fremdeles kalles *Lex Maria* etter navnet på sykehuset (14). Pasientfokus i loven medvirket sannsynligvis til at tilliten til lokalbedøvelse holdt seg i Sverige til tross for ulykken, og i 1940 ble fortsatt en tredel av alle kirurgiske inngrep i Sverige foretatt i lokal- eller regionalanestesi (15).

Lidokain, samtidslokalbedøvelse i 75 år

I Sverige var det i 1930-årene stor interesse blant kjemikere for å få frem et mer velegnet lokalt bedøvelsesmiddel. Nobelprisvinneren Hans von Euler-Chelpin (1873–1964) og hans medarbeidere på Stockholms högskola isolerte et alkaloid fra en mutert byggart som smakte bittert. Alkaloidet fikk navnet *gramin*, og Holger Erdtman (1902–89) fikk i oppgave å renfremstille og strukturbestemme stoffet. Til dette arbeidet knyttet han til seg Nils Löfgren (1913–67), som var en ung og ivrig kjemistudent. At munnslimhinnen ble bedøvet hvis man smakte på gramin, ga forhåpning. Prosjektet gikk videre med flere analoger og farmasøytiske tester av disse med tanke på å få frem et bedre lokalanestetikum. Ingen av stoffene ble vurdert å ha noen fordel sammenlignet med prokain, som fortsatt dominerte markedet, og prosjektet ble derfor lagt ned (10, 13).

Som kjemiker på Stockholms högskola tumlet Nils Löfgren videre med ideen om et bedre lokalt bedøvelsesmiddel. Han tok frem flere modifikasjoner av graminmolekylet, og disse ble testet på kjemistudenten Bengt Lundqvist (1922–53), som han hadde innledet et samarbeid med (figur 4). Ved å legge til en ekstra metylgruppe i benzenringens posisjon 6 kom de frem til et stoff med lengre virkningstid enn prokain. De ga stoffet betegnelsen *LL30* etter sine egne initialer. Den første utprøvingen sto Lundqvist for, og han ble ekspert i å sette det nye midlet på seg selv. Det hevdes at han i tillegg til forskjellige nerveblokader til slutt også lyktes med å sette spinalbedøvelse i sin egen rygg ved hjelp av et speil. I 1943 søkte de to patent på syntesen av *LL30* (16).



Figur 4 Oppfinnerne av lidokain, Nils Löfgren (t.v.) og Bengt Lundqvist. Foto: AstraZeneca.

De fikk senere i 1943 kontakt med Torsten Gordh (1907–2010), som hadde studert anesthesiologi i USA, og som var i ferd med å bygge opp en anesesiavdeling på det nybygde Karolinska sjukhuset (10). Gordh forsto straks verdien av preparatet, og i samarbeid med Leonard Goldberg (1911–2010) fikk han satt i gang farmakologiske og toksikologiske studier på LL30 (13). Fra 1944 og tre år fremover ble det under ledelse av Gordh utført utprøving på frivillige medisinerstudenter og på pasienter som fikk bedøvelse ved inngrep (16). Da hadde Löfgren og Lundqvist overlatt patentet sitt til Astra AB, et lite farmasøytisk firma i Södertälje som ikke hadde noen egenproduksjon, men som hadde utviklet og solgte Swix-skismurning (17). Pharmacia og Leo, som først ble forespurt, fant ikke preparatet interessant. Prisen for patentet var 10 000 kroner med det samme, pluss 5 000 når produksjonen kom i gang. Deretter var det 4 % royalty av salget i 17 år på deling til Löfgren og Lundqvist. Astra kalte produktet *Xylocain*, som skulle peke tilbake på det viktigste råstoffet til produktet, xylidine. Det generiske navnet ble *lidokain*, der endelsen *-kain* (eng. *-caine*) er felles for alle typer lokalanestetika.

«Lidokain ble en pengemaskin for Astra»

Utprøvingen viste at lidokain på praktisk talt alle områder var et langt bedre middel for lokalanestesi og nerveblokkade sammenlignet med prokain. Gordh og Goldberg fant at den analgetiske effekten varte 70 minutter med 1 % lidokain, som er et amidpreparat som brytes relativt langsomt ned i leveren, mot 17 minutter med prokain i et definert injisert område av huden. Lidokain holdt seg stabilt i oppløst tilstand og hadde langt lavere toksisitet. Det var lite lokalirriterende, og adrenalin kunne tilsettes uten problemer (16). Stoffet ble levert i forskjellige konsentrasjoner og ga et definert og raskt anslag i ønsket bedøvelsesområde alt etter konsentrasjon. I motsetning til kokain og prokain var det stabilt. Det kunne blandes med adrenalin for lengre effekt og mindre blødning, det kunne benyttes i større doser, og det var velegnet til blokader. Den omfattende kliniske utprøvingen viste at lidokain var velegnet ved poliklinisk behandling av skader, til blokkade av plexus brachiales og perifere nerver, som spinalanestesi (16) og til dental bruk (18). Patentet på lidokain fikk svensk godkjenning i 1948 og senere samme år godkjente Food and Drug Administration lidokain for bruk i USA.

Paradigmeskifte

Lidokain utgjorde et virkelig paradigmeskifte innen anestesien. Stoffet ble en pengemaskin for Astra og førte selskapet opp blant eliten av farmasøytisk industri. Det var tannleger i Europa og USA som først gjorde seg kjent med nyvinningen, men ganske snart ble lidokain tatt i bruk også i andre medisinske virksomheter og over store deler av verden. Nils Löfgren var senere en av utviklerne av prilokain, som Astra lanserte til dental bruk og intravenøs regionalbedøvelse i 1959. I 1950-årene utviklet farmakologen Bo af Ekenstam de tre andre viktige lokalanestetikaene fra Astra på samme amidbasis (15). Bupivakain, som kom i 1957, har lengre virkningstid enn lidokain og er særlig brukt til epidural- og spinalanestesi og postoperativ blokkade og lokalbedøvelse. Mepivakain fra 1960 har anslagstid på bare 2 minutter og egner seg i

dental praksis, men virkningstiden er bare 20 minutter. Ropivakain, som ble syntetisert alt i 1957, kom først i bruk i 1997. Det er mindre kardiotoxisk enn bupivakain og benyttes mye til effektiv obstetrisk epiduralanestesi (19).

Etter lanseringen av Astras fem midler har det ikke kommet noe nytt lokalt anestesimiddel på markedet (7), og etter 75 år er lidokain fortsatt «arbeidshesten» når det gjelder lokal-, lednings- og blokk-anestesi på de fleste poliklinikker og sykehus verden over. Lidokain gjør det mulig å gjennomføre en rekke inngrep uten narkose, med utmerket postoperativ smertelindring og redusert behov for opiat og andre sterke midler. Lidokain er ført opp på WHO's liste over essensielle legemidler (20).

Få tilsvarende enkelthendelser i medisinhistorien har fått så stor betydning som den de to unge kjemikerne Löfgren og Lundqvist sto for med sin geniale oppfinnelse av lidokain. Den videre kontakten de skaffet seg med det medisinske miljøet og industrien i Sverige, gjorde at det nye midlet relativt fort kom på markedet etter farmakologisk og toksikologisk kontroll og omfattende utprøving. Oppfinnelsen førte til at alt fra tannbehandling til øyeoperasjoner, tumor- og overflatekirurgi på hele kroppen, reponering av brudd og luksasjoner, omfattende kirurgi på ekstremitetene (fra proteseinnsettelse til amputasjoner), gynekologiske operasjoner og forløsninger kunne foretas med et effektivt og sikkert anestesimiddel med våken pasient, og et middel som dessuten gir smertelindring postoperativt.

LITTERATUR

1. Holmstedt B, Fredga A. Sundry episodes in the history of coca and cocaine. *J Ethnopharmacol* 1981; 3: 113–47. [PubMed][CrossRef]
2. Jay M. Miracle or menace?: The arrival of cocaine 1860–1900. *Int Rev Neurobiol* 2015; 120: 27–39. [PubMed][CrossRef]
3. Goldstein RA, DesLauriers C, Burda AM. Cocaine: history, social implications, and toxicity—a review. *Dis Mon* 2009; 55: 6–38. [PubMed][CrossRef]
4. Markel H. Über coca: Sigmund Freud, Carl Koller, and cocaine. *JAMA* 2011; 305: 1360–1. [PubMed][CrossRef]
5. Goerig M, Bacon D, van Zundert A. Carl Koller, cocaine, and local anesthesia: some less known and forgotten facts. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 318–24. [PubMed][CrossRef]
6. Osborne MP. William Stewart Halsted: his life and contributions to surgery. *Lancet Oncol* 2007; 8: 256–65. [PubMed][CrossRef]
7. Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA Educ* 2020; 20: 34–41. [PubMed][CrossRef]
8. Ball C, Westhorpe R. Local anaesthesia after cocaine. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 157. [PubMed][CrossRef]
9. Dunskey JL. Alfred Einhorn: the discoverer of procaine. *J Mass Dent Soc* 1997; 46: 25–6. [PubMed]

10. Gordh T. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. 1949. *Anesthesiology* 2010; 113: 1433–7. [PubMed][CrossRef]
 11. Van Zundert A, Goerig M. August Bier 1861-1949. A tribute to a great surgeon who contributed much to the development of modern anesthesia on the 50th anniversary of his death. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 26–33. [PubMed][CrossRef]
 12. de Lange JJ, Cuesta MA, Cuesta de Pedro A. Fidel Pagés Miravé (1886-1923). The pioneer of lumbar epidural anaesthesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 429–31. [PubMed][CrossRef]
 13. Goldberg L. Studies on local anesthetics; pharmacological properties of homologues and isomers of xylocain (alkyl amino-acyl derivatives). *Acta Physiol Scand* 1949; 18: 1–18. [PubMed][CrossRef]
 14. Wennergren G. Fyra dödande injeksjoner ledde fram till Lex Maria. *Lakartidningen* 2005; 102: 242–3. [PubMed]
 15. Dahlgren N. Snille och tur har format svensk regionalanalgesi. *Lakartidningen* 2011; 108: 739–41. [PubMed]
 16. Gordh T. Xylocain, a new local analgesic. *Anaesthesia* 1949; 4: 4–9. [PubMed][CrossRef]
 17. Lindquist KS, Sundling S. Xylocaine: a discovery, a drama, an industry. *Södertälje: Astra AB*, 1993.
 18. Björn H, Huldt S. [The efficiency of Xylocain as a dental terminal anesthetic as compared with that of procaine]. *Sven Tandlak Tidsskr* 1947; 40: 831–51.
 19. Butwick AJ, Bentley J, Wong CA et al. United States state-level variation in the use of neuraxial analgesia during labor for pregnant women. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e186567. [PubMed][CrossRef]
 20. WHO Model List of Essential Medicine: Lidocaine. Oppdatert 1.10.2021. <https://list.essentialmeds.org/medicines/8> Lest 3.10.2021.
-

Publisert: 13. desember 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0381

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 10. juli 2026.