

Farlig syntes gav vinstgivande sprängämne och värdefullt läkemedel

I jakten på nya sprängämnen uppfann den italienske läkaren och kemisten Ascanio Sobrero år 1847 – alltså för 150 år sedan – nitroglycerinet. Han blev omgående medveten om dess kraftiga sprängverkan och vågade inte längre ägna sig åt substansen. Andra tog dock vid: Den tyske homeopaten Hering var först att betrakta ämnet ur medicinsk synvinkel, ett ännu högst aktuellt terapeutikum. Alfred Nobel såg mera en möjlighet än en risk och lade grunden för sitt imperium, och i förlängningen Nobelpriset. Nitroglycerinet har i sanning en märklig farmakologisk väg!

William Heberden beskrev som den förste år 1768 den kliniska bilden vid angina pectoris [1]. Vid denna tid fanns inget läkemedel tillgängligt för att avhjälpa symtomen. Idag används världen över nitroglycerin såväl vid akuta attacker som i profylaktiskt syfte. Det är den substans som, tillsammans med digitalis, behållit sin plats längst i dagens farmakologi, och vi kan i år, 1997, fira 150-årsjubileet av dess tillkomst.

Historien börjar med Ascanio Sobrero

Historien om nitroglycerin börjar med Ascanio Sobrero. Han föddes år 1812 i den lilla italienska byn Casale Monferrato, belägen halvvägs mellan Turin och Milano. Han examinerades som läkare vid universitetet i Turin år 1834 och hade tänkt sig en akademisk bana [2]. Olika omständigheter tvingade dock Sobrero att överge den medicinska karriären och år 1836 började han arbeta vid ett kemiskt laboratorium. Han fann sig snart tillrätta, och kunde år

1840 fortsätta sina studier i Paris. Han avslutade dessa tre år senare hos dåtidens främste kemist där, professor Théophile Pelouze [3].

År 1844 tillträdde Sobrero en tjänst som assistent i tillämpad kemi vid universitetet i Turin, för att redan året därpå utnåmnas till professor. Han hade nu gjort akademisk karriär vid det universitet där hans medicinska bana ändades. Han skulle dock komma att tjäna mänskligheten i medicinskt avseende, långt mer än han kunnat ana.

Sobrero fortsatte de försök han utfört hos Pelouze, dvs att undersöka salpetersyrans inverkan på olika organiska ämnen. I förlängningen låg tanken på att skapa ämnen med explosiv verkan som kunde ersätta det gamla svartkrutet. Europas kemister låg bokstavligt talat i tävlan, och vinnare blev Ascanio Sobrero.

Nitroglycerinets födelse

På senhösten 1846 började Sobrero undersöka hur en blandning av salpetersyra och svavelsyra verkade på glycerin. Han erhöll en gulaktig, starkt aromatisk vätska som han benämnde »piroglicerina». Mycket snart förstod Sobrero att han framställt en synnerligen potent substans. Vid ett tillfälle upphettade han endast en droppe i ett glasrör, som splittrades i hans ansikte med en våldsam smäll. På kemisters vis vid denna tid smakade han försiktigt på vätskan och erfor strax en våldsam huvudvärk och häftig hjärtklappning [4].

Sobrero beskrev sin uppfinning i ett brev till Pelouze, publicerade sina rön [5] och förevisade sin uppfinning – en flaska innehållande 300 g (sic!) – för kollegerna vid Reala Accademia delle Scienze di Torino. Nitroglycerin kan explodera genom en stöt även i rumstemperatur, men Sobrero uppträdde uppenbarligen försiktigt och alla kom hem med livet i behåll.

Italienska regeringen visade snart intresse och sporrade Sobrero till fortsatta studier. Man anade möjligheten att substansen skulle kunna användas inom vapenindustrin. Flera dödsolyckor inträffade dock och Sobrero ville ej längre ha med sitt »piroglicerina» att göra. Han övergick till andra, mindre farliga

kemiska substanser. Han tycks aldrig ha ägnat sig åt läkaryrket, utan förblev kemistn trogen. Under 1850-talet utgav han en omfattande handbok i nio band, »Manuale chimica applicata di alle arti» [6].

Alfred Nobel »tämjer» Sobros uppfinning

Det faller utanför ramen för denna artikel att berätta om Nobel och hur han använde Sobros »piroglicerina», men beröringspunkter mellan de båda bör belysas.

Alfred Nobel kom redan som 17-åring till Paris för att förkovra sig i sitt favoritämne, kemi. Han kom snart i kontakt med professor Pelouze och fick vetskap om Sobros uppfinning. Han inledde sina försök att »tämja» den synnerligen instabila substansen. Ämnet benämndes nu nitroglycerin, och 1864 inlämnade Alfred Nobel patentansökan för beredning med bl a följande sentens: »...enär jag är den förste som bragt detta ämne från vetenskapens till industriens område» [4].

Sobrero blev irriterad över att inte omnämnas som ämnets uppfinnare, men Nobel hade inte glömt vem som gjort de första rönen till den substans som lade grunden för hans enorma framgång och rikedom. När nitroglycerinet, genom tillblandning av kiselgur, tyglats till den stabila dynamiten kom en av de första fabrikerarna märkligt nog att förläggas till orten Avigliana utanför Turin, alltså inte långt från Sobros hemtrakter.

Nobel belönade Sobrero genom att anställa honom som välbetald konsult. Som en ytterligare gest av tacksamhet avtäcktes år 1879 en byst av honom utanför disponentvillan, benämnd »Casa Rossa» på grund av att någon patriotisk svensk arbetare målat den med Falu rödfärg. Nobel trivdes här, vilket speglas i en festskrift utgiven av arbetarnas talesman år 1890 [7]. Här kan man läsa hur Nobel skrämde sina gäster med att bjuda på dynamitpatroner formade till cigarrer – de brann sakta men exploderade ej.

Fabriken var exemplariskt modern för tiden. Med hänsyn till explosionsrisken ville man undvika eld, och fabriken ►

Författare

MAGNUS CARLSSON

överläkare, medicinska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping.

ANNONS

försågs med elektrisk belysning bara något år efter det att Edisons system hade visats på världsutställningen i Paris år 1882. Fabriksområdet skyddades av många åskledare, och arbetarna var välbetalda med hänsyn till riskerna.

Efter Sobreros död år 1888 fick hans änka arvodelen, så länge Nobel levde. Han hade därmed visat innovatorn sin erkänsla [8].

Den sista kopplingen var sannolikt när den italienske kemiprofessorn Guareschi år 1912, i samband med 100-årsdagen av Sobreros födelse, framförde åsikten att det korrekta namnet för världens mest ärofulla pris borde vara Sobrero–Nobelpriset. Förslaget förbigicks med tystnad av Nobelstiftelsen.

Homeopatin var först med nitroglycerin som läkemedel

Vi kan sannolikt tacka den homeopatiska läkekonsten för att nitroglycerin någonsin blev ett läkemedel. Denna läkekonst hade startats i början av 1800-talet av tysken Samuel Hahnemann. Han var läkare, som besviken på sin tids möjligheter till bot sökte andra vägar som han benämnde homeopati (latinets *homeo* = lika, *pathia* = lidande).

Hahnemann fastlade lärans två grundstenar: *similia similibus curantur* (lika botar lika) och *Prüfung* (upprepad prövning av substanser på frivilliga) [9]. Han utvecklade sina tankegångar och utgav år 1821 i sex volymer sina teser i verket »Materia Medica Pura».

Hering gav Hahnemann stöd

Den 1 januari 1800 föddes Constantine Hering i Oschatz, Tyskland. Han växte upp i ett strängt religiöst hem och förväntades bli präst. Han ville dock bli läkare och utbildade sig i Leipzig.

Som examensarbete ombads Hering granska Hahnemanns skrifter, vilka irriterade företrädarna för skolmedicinen (allopatin). Hering förväntades skriva ett nedlåtande omdöme [10]. Resultatet blev det rakt motsatta. Hering blev den mest övertygade homeopat världen skådat.

Efter sex år i Surinam, utsänd av den saxiske kungen för att glömma vad som betraktades som »irrläror», emigrerade Hering år 1833 till Nordamerika. Här grundade han tillsammans med två likasinnade i Philadelphia ett homeopatiskt sällskap, och år 1848 initierade han utbildning vid Homeopathic Medical College of Pennsylvania. År 1884 ändrade skolan sitt namn till Hahnemann Medical College, för att hedra homeopatens fader. Antalet elever nådde sin höjdpunkt kring 1900-talets början.

»Lika botar lika»

Det dröjde inte länge förrän Hering blev uppmärksam på Sobreros rap-

port om nitroglycerinets verkan på människa. Han lyckades redan samma år, 1847, förmå en kemist i Philadelphia, Morris Davis, att tillverka 20 droppar. Hering provade på sig själv och andra och upplevde samma påverkan som Sobrero, dvs våldsam huvudvärk och palpitationer.

Nu kom det homeopatiska tänkandet in i bilden, »lika botar lika». Hering lät spåda nitroglycerinet i alkohol, från 1/300-dels droppe till 1/5 000-dels, och introducerade det som läkemedel *mot* huvudvärk och hjärtklappning under namnet Glonoin [11-13].

Hans medicin bestod av sockerbitar som fått absorbera det utspädda nitroglycerinet och som sedan fick smälta på tungan. Intressant nog blev farmakokinetiken redan från början densamma som dagens – sublingual administrering.

Preparatet rönt inte den framgång

Ascanio Sobrero (1812–1888), italiensk läkare och kemist, var den som inledde historien om nitroglycerinet. Nobel, vars framgång och förmögenhet hade sin grund i denna uppfinning, lät resa en staty över Sobrero, utanför disponentvillan »Casa Rossa» (bilden publiceras med benäget tillstånd av Stiftelsen Alfred Nobels Björkborn, Karlskoga).

Hering hade hoppats på, men han bör äras för sin djärvhet att prova detta högexplosiva ämne. Han föreslog dock aldrig att preparatet skulle användas vid angina pectoris.

Första effekten av nitroglycerin vid angina?

Under 1850-talet dök det upp sporadiska rapporter om nitroglycerinets effekter. Den engelske praktikern Alfred Field lät testa det såväl på sig själv och en kollega som på djur [14]. Mest intressant är kanske iakttagelsen att en liten dos Glonoin på tungan, given till en

Tyskfödde Constantine Hering

(1800–1880) följde efter. Han introducerade nitroglycerin som läkemedel mot huvudvärk och hjärtklappning (bilden publiceras med benäget tillstånd av National Center for Homeopathy, USA).

Skotten T Lauder Brunton (1844–1916)

var den förste som publicerade en artikel om substansens användning vid angina pectoris (bilden publiceras med benäget tillstånd av National Library of Medicine, USA).

Engelsmannen William Murrell

(1853–1912) var den som tog det slutliga steget att etablera nitroglycerinet som ett medel mot kärlekskramp (bilden publiceras med benäget tillstånd av National Library of Medicine, USA).

68-årig kvinna med »intense pain in the epigastrium, extending up to the top of the chest, and then down on the inner-side of the left arm», gav tydlig lindring för kortare stund.

Field förstod inte mekanismen och gjorde inga fler lyckosamma försök. Detta skedde år 1858 och var kanske första gången nitroglycerin gav lindring i ett fall av sannolik angina pectoris [15].

Fields artiklar stimulerade två forskare vid University College i London, Henry Fuller och George Harley, att undersöka fenomenet närmare. Deras slutsats blev att den upplevelse nitroglycerin gav betingades endast av rädsla och förväntan [16].

År 1864 publicerade Johann Albers i Bonn ett utförligt fysiologiskt studium av nitroglycerin. Han ansåg att de dramatiska kardiiovaskulära effekterna medierades via centrala nervsystemet, inte genom direkt inverkan på hjärtat [17].

Det är tydligt att många vid denna tid ansåg att angina pectoris inte var någon särskilt vanlig sjukdom, vilket kanske förklarar att det inte tycks ha bedrivits någon intensiv forskning eller visats något intresse för nya terapiformer. Osler uppgav så sent som på 1890-talet att angina pectoris var ovanligt [18].

Detta bekräftar kanske vår syn idag: att hjärt-kärlsjukdomar är vällevnads-sjukdomar som blivit vanligare i vår tid.

Amylnitrat och kärlekskramp

Amylnitrat är en substans som kemiskt är närbesläktad med nitroglycerin. Det framställdes år 1844 av den franske kemisten Antoine Balard, också känd för upptäckten av brom. Det är

en betydligt mer stabil substans än nitroglycerin, men kan explodera vid upphettning. Amylnitrat var ointressant som sprängmedel, men visade sig ha påtagliga fysiologiska egenskaper. Detta påpekades först av Guthrie år 1859 [19], som fann att ångorna från vätskan vid inhalation gav påtaglig hjärtklappning men också eufori, och han spekulerade över deras användning vid syncope samt vid kvävnings- och druckningsstillbud.

Thomas Lauder Brunton – pionjären

Amylnitrat blev föremål för alltmer vetenskapliga studier, och år 1867 publicerade en skotsk läkare, Thomas Lauder Brunton, en artikel i The Lancet med rubriken: »On the use of nitrite of amyl in angina pectoris» [20].

Brunton föddes 1844 i sydöstra Skottland. Han fick sin medicinska utbildning vid universitetet i Edinburgh, och belönades år 1866 med en guldmedalj för sin examensuppsats om digitalis, i vilken han framhöll vikten av vetenskapliga experiment jämfört med ren empiri.

Bruntons inställning exemplifieras av hans studium av amylnitratets verkan. Han fick tillfälle att använda en fransk nymodighet, »la sphygmographe», uppfunnen av fysiologen Étienne Jules Marey år 1863. Med denna apparat kunde man registrera pulsen grafiskt. Brunton fann att pulsen ökade och blodtrycket steg under en attack av angina pectoris, effekter som amylnitratet kunde motverka [21].

Efter studietiden i Edinburgh fortsatte Brunton sin utbildning hos fysiologer i Wien, Amsterdam och Leipzig. Han bosatte sig efter några år i London, där

han delade sin tid mellan forskning vid University College och kliniskt arbete vid St Bartholomew's Hospital. Han fortsatte sina studier kring nitrater och var tydligt medveten om Herings arbeten om nitroglycerin.

Han blev också den förste att publicera en artikel över dess användning vid angina pectoris [22], om än ur fysiologiskt perspektiv. Brunton ansåg att de kända biverkningarna hindrade kliniskt bruk.

T Lauder Brunton skrev under sina första 20 år efter examen nästan 50 vetenskapliga artiklar och många läroböcker. Med tiden blev han alltmer intresserad av sambandet mellan förändringar i kranskärlet och kärlekskrampssjukdomen. Han postulerar år 1897 att »... alla nitrater är endast palliativa redskap» [23], en sanning som består än idag, 100 år senare.

I dödsrunan i The Lancet år 1916 erkänns Brunton som »the first to consider pharmacology as a scientific study of the physiological action of drugs» [24].

William Murrell tog det »slutliga steget»

Den förste att lansera nitroglycerin som läkemedel vid kärlekskramp var den engelske läkaren William Murrell, vilket sker i en klassisk artikelserie i The Lancet år 1879 [25]. Han tjänstgjorde då vid Royal Hospital for Diseases of the Chest i London.

Murrell föddes år 1853 i Londonförorten Wimbledon, där hans far var framgångsrik advokat. Han tog sin medicinska examen vid University College i London år 1874, där han sannolikt träffade Brunton. Han var under starkt inflytande av sin läromästare i fysiolo-

gi, Sydney Ringer – samme Ringer som skapat den fysiologiska lösning vi alltjämt använder vid intravenös vätsketillförsel.

Under sitt arbete med nitroglycerin fann Murrell att denna substans gav längre effekt än amylnitrat, samtidigt som den inte var lika snabbt insättande. Genom att titrera olika doser fann han att biverkningarna uppfattades som tolerabla. Ett kuriosum i hans artikel är att två av de fyra redovisade patienterna fann att man har större nytta av att inta nitroglycerinet vid behov, inte – som Murrell ordinerat – tre till fyra gånger dagligen efter måltid!

Denna »olydighet» vid försöket lärde oss att använda snabbverkande nitroglycerin på rätt sätt.

Murrells artikel är klassisk, men han tycks snart ha lämnat kardiologin för att ägna sig åt andra ämnen inom medicinen. Han skrev om så skiftande ämnen som reumatoid artrit, pneumoni, anemi, syfilis, levercirros och diabetes mellitus. Han var även en kunnig rättsmedicinare och toxikolog, och hans bok »What do I do in cases of poisoning» utkom i elva upplagor [26].

Murrell var ungkarl och bodde tillsammans med sin syster i Mayfair. Han levde ett tillbakadraget liv och tjänstgjorde trofast i många år vid Westminster Hospital. Han var ännu i tjänst då han år 1912 avled, 55 år gammal [27, 28].

Med facit i hand

150 år efter upptäckten att nitroglycerin kan användas även medicinskt kan ovan nämnda huvudpersoner (från sin himmel) konstatera följande:

1. Sobrero ges hommage på Nobel Foundations hemsida på Internet. Hans staty och den omtalade flaskan med 300 g nitroglycerin skall placeras i Alfred Nobels sista hem, Villa Nobel i San Remo, vilket för musealt ändamål för närvarande genomgår en omfattande restaurering.

2. »The great donator» Alfred Nobel äras med rätta den 10 december varje år, en följd av ett snillrikt utnyttjande av nitroglycerin och ett uttalat affärssinne. (Själv skrev han den 25 oktober 1896 i ett brev från Paris: »Min hjärtåkomma uppehåller mig här i Paris åtminstone ännu några dagar till dess de konsulterande läkarna få alldeles klart för sig hur den måste behandlas. Det låter ju som ödets ironi att mig förordas N/GL nitroglycerin invärtes. De kalla den Trinitrin för att ej skrämma apoteken och publiken» [29].)

3. Hering konstaterar att Hahne-mann Medical School stängdes år 1938 och att de homeopatiska läkarnas antal utgör en bråkdel av de allopatiska. Han tvingas inse att hans medverkan till

nitroglycerinets användning inom medicinen är bortglömd.

4. Brunton finner att amylnitrat idag florerar på den narkotiska marknaden under fantasifulla namn som »Poppers», »Rush», »Jack Hammer», »Heart Run» etc. De fruktade biverkningarna har nu blivit en eftersökt verkan.

5. Murrell kan vila på lagrarna efter sitt segerrika förslag att använda nitroglycerinet som lindring vid angina pectoris. Han hann uppleva att substansen nådde läkemedelsindustrin redan år 1882 (Parke-Davis & Co i Detroit), och han ser att den fortfarande finns hos apotek världen över.

Nya indikationer

Den kemiskt enkla substansen nitroglycerin har inspirerat till tusentals artiklar ur olika aspekter, inte minst på senare år då man beskrivit dess komplicerade verkningsmekanism. Preparatet har fått nya indikationer, där man utnyttjar dess relaxerande effekt på glatt muskulatur, t ex vid dysmenorré, gallvägskolik, pankreatit, esofagusvaricer, hypertensiv kris, Mb Raynaud, och i form av lokal applikation vid så skiftande tillstånd som impotens, analfissur och tendinit [30-38].

Ascanio Sobreros »piroglicerina» har tagit sig fram på krångliga vägar. Man måste dock fastslå att det Green skrev år 1882 ännu äger viss giltighet:

»I am not overstating nitroglycerin's merits when I say that it deserves to rank only second to digitalis in the treatment of disease of the heart» [39].

Referenser

1. Heberden W. Some accounts of a disorder of the breast. Medical Transactions of the Royal College of Physicians 1772; 2: 59-67.
2. Holmed LC, DiCarlo FJ. Nitroglycerin: The explosive drug. J Chem Educ 1971; 48(9): 573-6.
4. Strandh S. Alfred Nobel. Mannen, verket, samtiden. Stockholm: Natur och Kultur, 1983.
5. Sobrero A. Sur plusieurs composés détonants produit avec l'acid nitrique et la sucre, la dextrine, la lactine, la mannite et la glycérine. Comptes Rendus Académies Sciences de la France 1847; 24: 247-52.
7. Campagna G. Memorie intorno alla Fabbrica di Dinamite di Avigliana, dalla sua fondazione nell'anno 1872 a tutto il 1890. Associazione Amici di Avigliana, 1890.
8. Nauchhoff S. Ur Daedalus: Sobreros nitroglycerin och Nobels sprängolja. Stockholm: Tekniska Museets Årsbok, 1948.
10. Fye WB. Nitroglycerin : a homeopathic remedy. Circulation 1986; 73: 21-9.
11. Hering C. Glonoin, a new medicine for headache & c. American Journal of Homeopathy 1849; 4: 3-8.
13. Munch JC, Petter HH. Development of glonoin. Journal of the American Pharmaceutical Association 1965; NS5: 491, 494 passima.
15. Field AG. Nitro-glycerin or Glonoin. Medical Times Gazette 1859; 18: 339.

18. Osler W. Lectures on angina pectoris and allied states. New York: Appleton Co, 1897.
20. Brunton TL. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. Lancet 1867; 2: 97-8.
21. Fye WB. T. Lauder Brunton and amyl nitrite: a Victorian vasodilator. Circulation 1986; 74: 222-9.
23. Brunton TL. Cardiac disease. Edinburgh Medical Journal 1897; 2: 439.
25. Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet 1879; 1: 80-1, 113-5, 151-2, 225-7.
26. William Murrell (1853-1912). Clinical pharmacologist and toxicologist [editorial]. JAMA 1969; 209(9): 1361.
27. Smith E, Hart FD. William Murrell, physician and practical therapist. BMJ 1971; 3: 632-3.
28. Fye WB. Profiles in cardiology: William Murrell. Clin Cardiol 1995; 18: 426-7.
29. Tjerneld S. Nobel – en biografi. Stockholm: Bonniers, 1972.
39. Green WG. Notes on the use of nitro-glycerine in the treatment of heart disease. Therapeutic Gazette 1882; 6: 304-6.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från överläkare Magnus Carlsson, Medicinska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, 551 85 Jönköping.