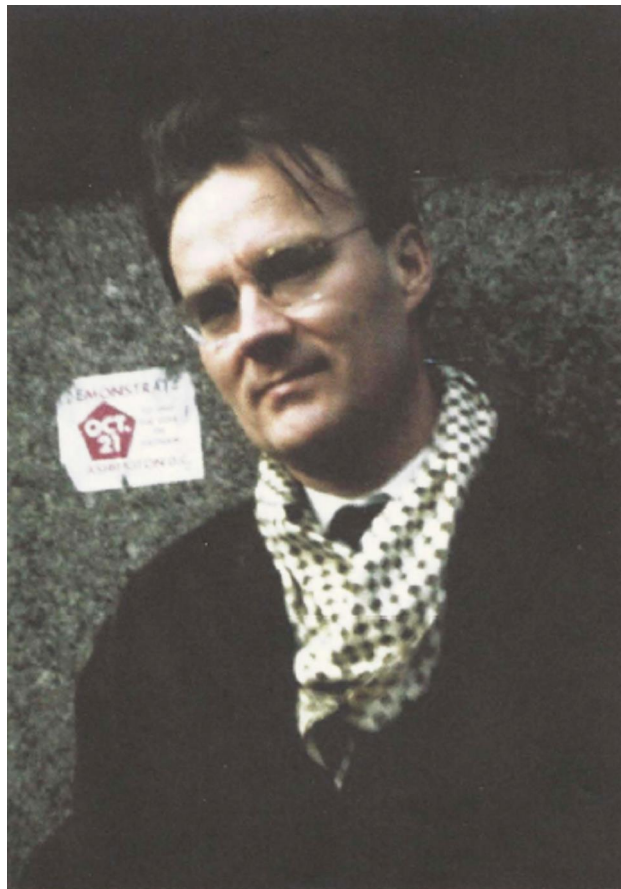


**"Några minnesbilder från 1960-talet
kring uppkomsten av icke-joniska
joderade röntgenkontrastmedel"**



Torsten Almén i USA 1967

Utdrag ur föreläsning i Mälardalens Röntgenklubb 10 november 1994.

Torsten Almén
Professor emeritus, Diagnostisk radiologi,
Universitetssjukhuset MAS, Malmö,
Lunds universitet

"Några minnesbilder från 1960-talet kring uppkomsten av icke-joniska joderade röntgenkontrastmedel"

Jag skall berätta om uppkomsten av iden, icke-joniska joderade röntgenkontrastmedel, så gott det nu går att minnas vad som hände för 30-40 år sedan.

På sommaren 1959 började jag arbeta som vikarierande underläkare på röntgendiagnostiska avdelningen vid Malmö allmänna sjukhus. Jag hamnade tidigt på ett röntgendiagnostiskt laboratorium där man under det tidiga förmiddagspasset (07:30 - 09:30) gjorde orala cholecystografier och undersökningar av oesophagus-ventrikel-duodenum samt under sena förmiddagspasset (09:30- ungefär 13.00) gjordes hjärtkateteriseringar, angiocardiografier eller arteriografier av blodkärl eller organ i bukhåla eller retroperitoneum.

Detta var före tillkomsten av bildförstärkare. Två saker krävdes vid genomlysning med röntgenstrålar för att "kunna se" jodkontrastmedel i gallblåsa eller bariumkontrastmedel i magsäck eller för att "kunna se" läge av en kateter i hjärta och blodkärl. Dels krävdes totalt mörker i röntgenlaboratoriet och dels krävdes en mörkeradapterad läkare, som kunde se den mycket ljussvaga bilden av kontrastmedel eller kateter på en genomlysningsskärm.

Tidigt deltagande i angiografier

Angiografier och hjärtkateteriseringar gjordes av äldre, mera erfarna läkare och jag fick vara "genomlysningsnisse", d.v.s. jag skulle vara mörkeradapterad vid angiografiernas början och hjälpa de äldre läkarna (innan de blivit mörkeradapterade) att se kateter eller kontrastmedel i den ljussvaga genomlysningsbilden. I skarven mellan de båda förmiddagspassen, då patient för angiografi eller hjärtkateterisering steriltvättades och täcktes med sterila dukar kunde jag smita ifrån för en kort kaffepaus. Rollen som "genomlysningsnisse" krävde att jag under kaffepausen bar röda glasögon för att inte förlora mörkeradaptationen.

Ofta hade jag med mig till kafferummet remissen för angiografiundersökningen för att studera den ytterligare en gång före undersökningen. Remitterande läkare skrev ofta extra viktig information med röd text, som kontrast mot den svarta standardtexten. Men en röd text blev osynlig för mig med röda glasögon. Förvirrande text eller luckor i texten gjorde att jag kunde misstänka närvaro av röda bokstäver och kunde då låta en kollega utan röda glasögon läsa texten för mig.

Äldre, erfarna kolleger, som skulle göra angiografiundersökningarna, var ibland offer för mångsyssleri på grund av ett pressat arbetsschema. Genomgång av en demonstrationsrond var kanske inte avslutad då en angiografi skulle påbörjas. Det kunde då hända att jag blev anmodad att lägga in en kateter i arteria femoralis eller bukaorta och sedan övertogs katetern av den äldre kollegan. På detta sätt blev jag tidigt exponerad för angiografisk teknik och fick efterhand själv göra en allt större del av en angiografi.

Kontrastmedel smärta

Patienterna fick ofta kortvarigt ont i buken, i bäckenet, i låren och ned i underbenen, när kontrastmedlen injicerades med tryckspruta i bukaorta och sedan rann ut i distala artärgrenar. Kontrastmedlen var salter av tre-joderade bensoesyrederivat. De hade en högre osmolalitet än plasma. Den höga osmolaliteten antogs bidra till kontrastmedelsmärtan. Det krävdes alltid en del psykisk energi att berätta för patienten om denna smärta, så att han/hon verkligen förstod att det skulle göra kortvarigt ont, och att det gällde att trots denna smärta hålla andan och ligga helt stilla för att inte fördärva undersökningen genom att åstadkomma rörelseoskärpa i

bilderna. Dessa erfarenheter skapade en önskan i mig: "Tänk om man kunde minska eller eliminera smärtan vid injektion av kontrastmedel!"

Möjlighet att deltaga vid experimentella angiografier

En något äldre kollega på röntgenavdelningen, Göran Nylander, gjorde serier av angiografier på djur, dels för att hjälpa några kirurger med deras avhandlingar och dels med tanke på en egen framtida avhandling. Han frågade mig om jag ville hjälpa till vid sådana undersökningar och jag svarade tacksamt: "Ja." Dessa undersökningar (bland annat leverangiografier på hund) ägde rum sena kvällar i de ordinarie röntgenlaboratorierna och när undersökningarna var färdiga vädrade vi laboratorierna mycket noggrant så det blev kallt. Göran plockade fram skurspann och svabb och pekade på ställen man kunde råka förbise vid städningen. Det fanns många vänner på röntgenavdelningen som roade sig med att dagen efter ett djurexperiment extra noggrant inspektera laboratoriet. Hittade man då ett hårstrå i ett hörn så kallade man på den trötte experimentatorn och påpekade att "om unge doktorn vill fortsätta med sina experiment i hopp om att bli docent så fick han allt lära sig lite bättre städning".

Vid leverangiografierna lade vi in en kateter i arteria coeliaca, i arteria hepatica communis eller i någon perifer gren av arteria hepatica och genom katetern injicerades ett vattenlösligt jodkontrastmedel (till exempel Urokon® eller Urografin®). Vi tog två röntgenbilder per sekund av levern med hjälp av en bladfilmväxlare och bedömde från bilderna koncentration av kontrastmedel i artärer, leverparenchym och dränerande levervenor. Ju mer kontrastmedel som injicerades i en perifer gren av arteria hepatica desto kraftigare blev anrikningen av kontrastmedel i det område av leverparenchymet som försörjdes av denna perifera gren av arteria hepatica. Däremot var kontrastmedelkoncentrationen (bedömt från bilderna) hela tiden mycket lägre i den leverven som dränerade det kontrastmedeluppladdade leverparenchymet än i den tillförande leverartären. Kontrastmedel sågs under mycket längre tid i den dränerande levervenen än i den tillförande artären.

Vi funderade över fynden och filosoferade kring olika mekanismer. Vi förmodade att de små kontrastmedelmolekylerna lämnade blodbanan snabbt och diffunderade ut i vävnaderna, ut i interstitialvätskan. Kanske skulle stora kontrastmedelmolekyler (till exempel polymerer baserade på Urokon® eller Urografin®), försvinna långsammare ur kapillärerna och ge högre kontrastmedelkoncentration i venerna? Kanske orsakades den låga koncentrationen av kontrastmedel i venerna av att det hypertona kontrastmedlet (Urokon® eller Urografin®) sög åt sig vätska från vävnaderna och späddes ut? Kanske skulle det då bli högre koncentration av jod (högre koncentration av kontrastmedel) i venerna om man injicerade kontrastmedel med låg osmolalitet, det vill säga medel med lågt osmotiskt sug av vätska i relation till deras koncentration av jod?

Intresse för kemi växks

På grund av funderingarna kring stora kontrastmedelmolekyler, polymerer, så köpte jag några böcker i kolloidkemi, polymerkemi och organisk kemi och började läsa på lediga stunder. Det fanns väl egentligen inte så mycket lediga stunder för en ung läkare, som har jourer en del nätter och vanligt arbete dagen efter. Dessutom krävde inläring av röntgenläkarjobbet bokliga studier på den så kallade fritiden. Dessutom fanns en ung familj med hustru och två pojkar. Kemiböckerna blev insomningslitteratur. När skedde detta? Jag har idag, år 2001, minnet av att jag försökte köpa så moderna böcker som möjligt och jag minns att en av böckerna var tryckt samma år som jag köpte den. Den modernaste kemiboken var tryckt år 1963.

Intresse riktas mot kontrastmedelsmärt

En dag fick jag uppdraget att försöka injicera ett cytostaticum i vänster arteria lingualis för att försöka behandla en recidiverande tungcancer. Det gällde en, till vänster i tungbasen belägen, cancer som först avlägsnats kirurgiskt och som kommit tillbaka en tid senare och då strålbehandlats och åter försvunnit. Nu hade tumören återkommit en andra gång och man kunde inte ge mer strålning på grund av risk för nekros. Från arteria femoralis förde jag en kateter via aorta, arteria carotis communis och arteria carotis externa in i arteria lingualis (tungartären). För att undersöka kärlförsörjningen till tumören injicerades kontrastmedel genom katetern i tungartären och flera bilder per sekund togs under de följande sekunderna.

De flesta bilderna blev oskarpa därför att injektionen av kontrastmedel gjorde så ont att patienten inte kunde ligga stilla med huvudet. På de enstaka skarpa bilderna kunde man se att tumörens blodförsörjning kom via den kateteriserade artären och att det hypertona kontrastmedlet hade runnit bakåt ur tungartären till arteria carotis externa och via denna till olika grenar av arteria facialis och givit den kraftiga smärtan i ansiktet. Sedan injicerades långsamt ett cytostaticum i tungartären (jag tror det var Sendoxan®) och tumören gick åter i regress.

Denna händelse fokuserade mitt intresse starkt på kontrastmedelsmärt. Jag funderade alltmer på kontrastmedelsmärt och blev besatt av en önskan att eliminera den.

Ett barndomsminne

En tid senare inträffade en några sekunder lång episod, som kombinerade "observans av kontrastmedelsmärt" och "en teori om kontrastmedelsmärt" och "en möjlighet att eliminera smärtan med lämplig kontrastmedelskemi". Upplevelsen var sekundlång men beskrivningen tar lite längre tid:

"Jag tror jag gjorde en femoralisarteriografi. Jag gjorde samma iakttagelse som hundratals andra angiograförer gjorde denna dag runt om i världen. Varje gång jag injicerade det hypertona röntgenkontrastmedlet så gjorde det ont och varje gång jag injicerade fysiologisk koksaltlösning för att skölja blod ur katetern så gjorde det inte ont. Plötsligt upplevde jag mekanismen bakom smärtan.

Jag växte upp i Ystad på Skånska sydkusten. Som pojke simmade jag på sommaren ofta under vattnet. Man kunde titta på sandbotten, på stenar på sandbotten och på platta fiskar som var väl kamouflerade och nästan osynliga när de låg stilla.

En sommar under andra världskriget var jag med mina föräldrar i Bohuslän. Där var det inte lika roligt att simma under vattnet. Så fort jag öppnade ögonen för att titta på botten så började det svida i ögonen. Det salta (hypertona) vattnet i Bohuslän drog vätska ur mina ögonslemhinnor, och det gjorde ont. Det bräckta vattnet utanför Ystad (ungefär som fysiologisk koksaltlösning?) gav ingen sveda när jag öppnade ögonen.

Den fysiologiska koksaltlösningen i arteria femoralis drog ingen vätska ur kärlendothelet. Det gjorde inte ont.

Den hypertona kontrastmedellösningen i arteria femoralis drog vätska ur kärlendothelet. Det gjorde ont.

"Kanske skulle en plasma-isoton vattenlösning av kontrastmedelmolekyler inte göra ont?"

Ideer kring ett plasma-isotont, vattenlösligt jodkontrastmedel för angiografi

De vattenlösliga jodkontrastmedel (Urokon®, Urografin®, Isopaque®), som användes på 1960-talet för angiografi, var alla salter. De hade tre jodatomer ("tunga atomer" med hög absorption av röntgenstrålar) kovalent bundna till en bensenring, som ingick i den negativa jonen. Den åtföljande positiva jonen i kontrastmedlet innehöll inga "tunga atomer" och gav ringa bidrag till absorption av röntgenstrålar. Dessa kontrastmedel användes i koncentrationer som gav en osmolalitet som var 5-8 gånger högre än den hos plasma.

På 1960-talet var det allmänt bekant att det radioaktiva kontrastmedlet thoriurndioxid var smärtfritt vid arteriografi. Thoriurndioxid användes i en suspension, som jag antog var isoton med plasma. (När jag några år senare mätte osmolaliteten hos suspensionen så hade den cirka 50% högre osmolalitet än plasma. En del socker var tillsatt för att stabilisera suspensionen.)

Jag hittade ett japanskt arbete från 1930 av Saito och medarbetare som beskrev hur de hade gjort en emulsion av jodoljan lipiodol, vilken kunde injiceras smärtfritt i arteria carotis interna eller arteria carotis externa. Saitos emulsion var isoton i förhållande till serum. När jag på 1980-talet första gången besökte Japan berättade de japanska kollegerna för mig att man hade funderat en del kring smärtfriheten vid arteriografi med Saitos emulsion. Man tänkte att smärtfriheten kanske berodde på de "stabilisatorer" som hade satts till emulsionen för att göra den stabil. Man hade inte råkat tänka på att emulsionen var isoton i förhållande till plasma och att detta kunde vara en möjlig förklaring till smärtfriheten.

Eftersom både isotona suspensioner av kontrastmedel (i fast fas) och isotona emulsioner av kontrastmedel (i oljefas) tydligen kunde användas smärtfritt vid arteriografi, så fanns det kanske en chans att en isoton vattenlösning av kontrastmedelmolekyler skulle kunna vara smärtfri.

På 1960-talet fanns det en omfattande litteratur som visade att hypertona vätskor, däribland kontrastmedel, som blandades med blod kunde stoppa flödet genom kapillärerna. Detta ansågs då bero på att kontrastmedlet aggregerade röda blodkroppar. Man visste också att hypertona vätskor, däribland kontrastmedel, som injicerades intra-arteriellt gav kärldilatation och kunde medföra risk för blodtrycksfall. Det verkade alltså som om ett lågomotiskt eller plasma-isotont kontrastmedel inte bara skulle reducera smärtan utan också bli mindre giftigt än de dittills tillgängliga medlen på grund av en (hypotetisk) lägre risk för blodtrycksfall.

Kontrastmedlen var vattenlösliga salter. Dessa hade tre jodatomer på den negativa jonen men inga jodatomer på den positiva jonen och resultatet var således tre jodatomer per två "partiklar" i en ideallösning. "Partiklarna" var i detta fallet joner. Jag resonerade på följande sätt: För att uppnå isotona lösningar vid en viss jodkoncentration måste man minska koncentrationen av "partiklar" i lösningen. Detta betyder att man måste öka antalet jodatomer per "partikel" i lösningen och det kan tänkas åstadkommas på bland annat följande tre vägar:

- 1) Man kan till exempel göra joniska kontrastmedel där både den positiva jonen och den negativa jonen innehåller vardera tre jodatomer. Det blir sex jodatomer per två "partiklar" i lösningen och osmolalitet per mängd jod har ungefär halverats.
- 2) Man kan få ner de osmotiska effekterna om man, med utgångspunkt från ett kontrastmedelsalt, gör polymer av de negativa jonerna i det ursprungliga kontrastmedelssaltet men samtidigt, för vattenlöslighet, behåller de positiva jonerna i det ursprungliga

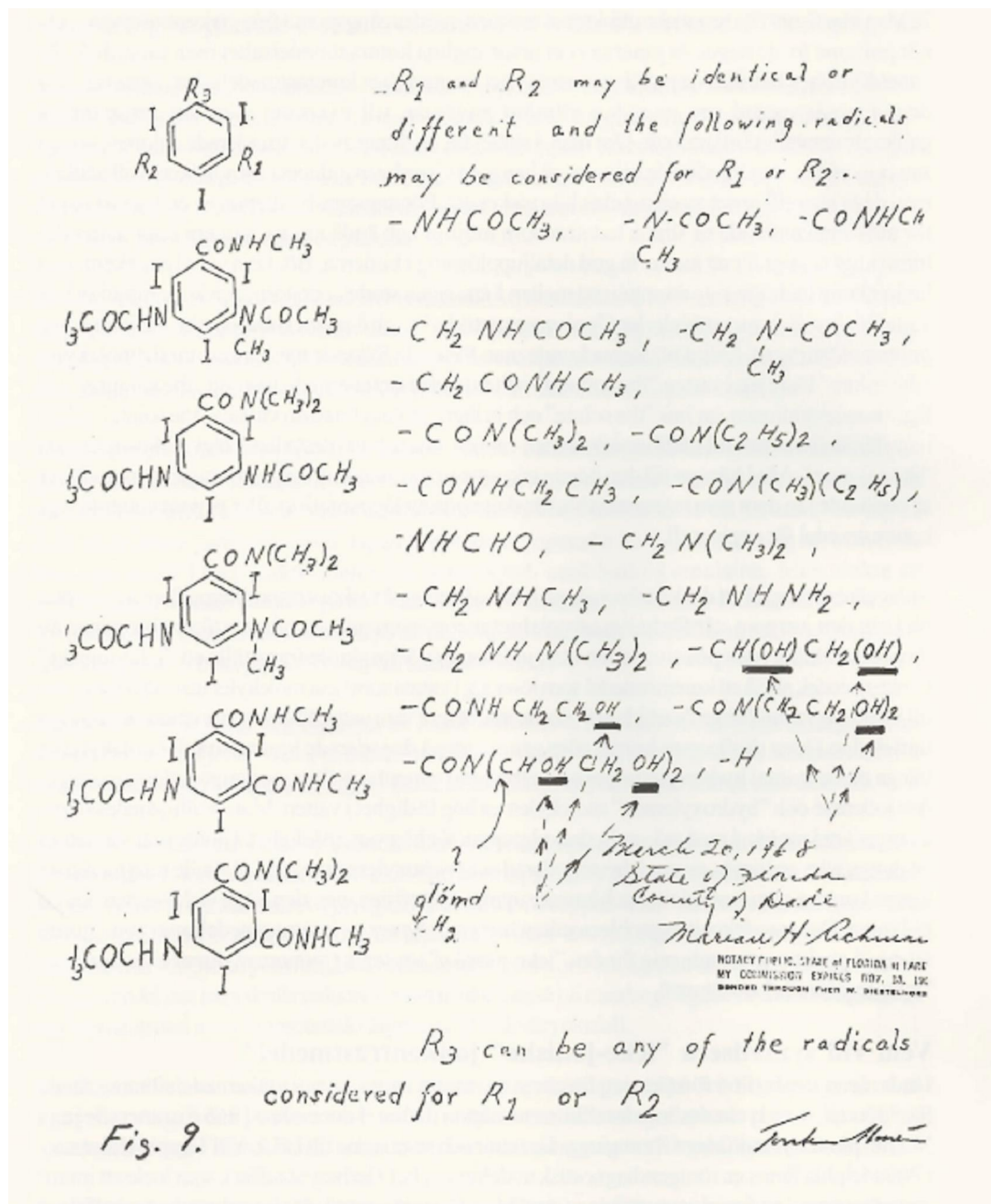
kontrastmedelsaltet. Dimerer med denna uppbyggnad var ju redan allmänt använda, till exempel som det intravenösa gallkontrastmedlet Biligradin®. Om man, i stället för en dimer av den trijoderade anjonen, gör en stor polymer av den trijoderade anjonen, så kan man visserligen reducera osmolaliteten till hälften, men detta sker till priset av en mycket hög viskositet. För angiografi vill man ha en låg viskositet för att kunna använda så smala katetrar som möjligt och ändå kunna injicera kontrastmedel tillräckligt hastigt för att kunna få god detaljupplösning i bilderna. Böckerna i polymerkemi och kolloidkemi hade lärt mig ett samband mellan å ena sidan storlek och form och koncentration hos vattenlösliga polymer molekyler ("polymerpartiklar") och å andra sidan en hög viskositet hos polymerlösningen. Enligt böckerna kunde man förmoda följande när kontrastmedelmolekyler "the solute" löste sig i vatten "the solvent" och bildade kontrastmedellösning "the solution". Ju lägre koncentrationen var hos "the solute" och ju lägre molekylmassan var hos "the solute" och ju mer sfärisk (i motsats till trådformig) formen var hos "the solute" desto lägre blev viskositeten hos "the solution". Med hänsyn till den höga viskositeten hos koncentrerade lösningar av polymerer så bedömde jag dem som inte attraktiva för skapande av lågosmotiskt eller isotont vattenlösligt kontrastmedel för angiografi.

3) Jag tänkte mig då att det kanske vore en bättre lösning på viskositetsproblematiken att försöka bli kvitt den jon som står för halva osmolaliteten men som inte ger någon större absorption av röntgenstrålning (den positiva jonen utan jodatomer). Man skulle framställa ett "icke-joniskt" kontrastmedel, alltså ett kontrastmedel som löser sig i vatten som hela molekyler utan att dissocieras till joner. De vattenlösliga "partiklarna" skulle inte längre vara vattenlösliga joner utan vattenlösliga molekyler. Detta skulle man kunna göra genom att på de joderade kontrastmedelmolekylerna hänga ett stort antal hydroxylgrupper som attraherar vattnet och förhoppningsvis därigenom ger den joderade och "hydroxylerade" molekylen en hög löslighet i vatten. Man skulle således skapa en tre-joderad molekyl med många hydroxylgrupper för hög vattenlöslighet. Gjorde man dessutom en dimer, eller en trimer, av en sådan tre-joderad och hydroxylerad molekyl så skulle man teoretiskt kunna komma nära isotonicitet och kanske uppnå smärtfrihet utan den höga viskositeten hos en polymer. Det var viskositetsproblematiken hos en polymer av kontrastmedeljoner som gjorde att jag så starkt engagerade mig för den "icke-joniska" strategin (monomer, dimer eller trimer av "icke-joniserade" strukturer).

Vem vill syntetisera "icke-joniska" jodkontrastmedel?

Under åren 1965-1966 försökte jag förgäves intressera några svenska läkemedelsföretag för de här idéerna, men lyckades inte åstadkomma någon dialog. I december 1966 disputerade jag i Malmö på ett styrinstrument för angiografikatetrar och reste sedan till USA. Vid Temple University i Philadelphia fanns en röntgendiagnostisk avdelning (chef Herbert Stauffer), som hade ett intimt samarbete med en fysiologiavdelning (chef M. J. Oppenheimer), där jag arbetade med effekter av kontrastmedel på mikrocirkulationen i vingar hos fladdermöss i prof. Mary P. Wiedemans laboratorium. Effekter av kontrastmedel på artärer, kapillärer, vener, lymfkärl, röda blodkroppar, vita blodkroppar, trombocyter kunde direkt studeras i mikroskopet i in vivo experiment på icke anesteserade fladdermöss vid upp till 1200 gångers förstoring. Flera effekter av kontrastmedlens hypertonicitet observerades i denna djurmodell och förstärkte min tro på nyttan av angiografikontrastmedel med lägre osmolalitet än 1960-talets joniska kontrastmedel.

I USA besökte jag flera olika kontrastmedelstillverkare men lyckades inte skapa något intresse för mina lågosmotiska kontrastmedel. I mars 1968 reste jag till Miami (Florida) för en lymfografikongress. En kväll när jag och min sjuårige son var ute och promenerade på stan'



I den nedre delen av figuren har jag ritat några pilar på en kopia av originaldokumentet. Pilarna pekar på hydroxylgrupper, som via attraktionskrafter till vattenmolekyler skulle ge vattenlöslighet åt de joderade bensenringarna. (En av pilarna pekar på en plats där jag glömt en CH₂-grupp på grund av jäktat ritande på ett hotellrum i Florida.) För den händelse att endast en eller två hydroxylerade strukturer behövde hängas på den tre-joderade bensenringen för tillräcklig vattenlöslighet så innehåller figuren också exempel på strukturer, som ingick i urografikontrastmedlen eller gallkontrastmedlen på 1960-talet.

kom vi förbi ett kontor där det stod "Notarius Publicus". Jag fick ett infall: Den kvällen och nästa dags förmiddag ritade jag en rad formler på ett 10-tal papper och gick sedan till Notarius Publicus för att få dem bevitnade. Jag steg in på kontoret och där satt något som liknade en alldeles riktig sheriff med stor hatt på huvudet och någon slags stjärna på bröstet och båda fötterna med jättelika cowboystövlar på bordet. Jag lade mina formler (som bland annat inkluderade Figuren) på bordet framför honom. Han tittade på dem och sa på bråkande Texasdialekt: "Well, young man, my lack of education does not allow me to appreciate your work". "Don't apologize" sade jag, "educated people do not appreciate it".

Han berättade sedan att han var vikarierande "Notarius Publicus" och att ordinarie Notarius Publicus var en dam som var tillfälligt ledig men som skulle återkomma nästa dag. Jag skulle kunna komma tillbaka nästa dag för att hämta formlerna med hennes signatur och sigill. När jag lämnade sheriffs kontor sade han "you seem to be a smart young man, so pray to God and stay out of prison and there might be success with this".

När jag kom tillbaka till Department of Physiology, Temple University i Philadelphia fann jag ett brev från Oxford-doktorn i kemi Hugo Holtermann, dåvarande forskningschef på Nyegaard & Co AS i Oslo. Jag hade brevväxlat med både honom och direktör Ulf Blix på Nyegaard. Nu skulle Holtermann månaden därpå besöka det amerikanska läkemedelsföretaget Winthrop och undrade om jag kunde resa upp till New York för ett samtal. En månad senare träffades vi på hans hotellrum och han undrade om Nyegaard fick bjuda på en tur över Atlanten till Oslo för att diskutera kontrastmedelsprojekt.

Syntes av de första icke-joniska jodkontrastmedlen

I juni 1968 var jag i Oslo. Vi var då helt överens om att det fanns ett behov av lågosmotiska kontrastmedel. Holtermann trodde på iden med icke-joniska kontrastmedel, men menade att chansen att uppnå tillräcklig vattenlöslighet var måttlig. Förmodligen skulle det behövas ett mycket stort antal hydroxylgrupper för att få tillräcklig vattenlöslighet. Jag visade då exempel från mina "Floridaformler" innehållande åtta hydroxylgrupper per kontrastmedelmolekyl (se figuren). Den nedersta "kemiska gruppen" i Figuren innehåller fyra hydroxylgrupper ($-\text{CON}(\text{CHOHCH}_2\text{OH})_2$). Om man "hänger" två sådana "kemiska grupper" på en tre-joderad bensenring, så blir det åtta hydroxylgrupper per joderad bensenring. Figuren visar för övrigt att jag hade bråttom när jag ritade de kemiska strukturformlerna till Notarius Publicus i Florida. Ingen har hittills påpekat för mig att jag glömt en metylengrupp i det nedersta exemplet i figuren.

Kemisterna på Nyegaard menade att kanske ytterligare hydroxylgrupper skulle krävas för tillräcklig vattenlöslighet hos icke-joniska kontrastmedel. De byggstenar som ingick i de första skisserade icke-joniska kontrastmedelmolekylerna (se figuren) fanns inte lätt tillgängliga. En av de kreativa kemisterna på företaget, Vegard Nordal, påpekade, att kontrastmedlet Urokon® var ett salt av "urokonsyra". Katjonerna i kontrastmedel är ofta natriumjoner eller metylglukaminjoner eller blandningar av dessa. Metylglukarninjonen innehåller fem hydroxylgrupper. Om man gjorde en syreklorid av urokonsyra och tillsatte metylglukamin så skulle man få urokonsyrans metylglukamid - ett icke joniskt kontrastmedel, som skulle innehålla fem hydroxylgrupper i ena ändan av molekylen.

Efter någon månad hade man gjort substansen och den visade sig ha en toxicitet ungefär som de gängse använda joniska kontrastmedlen på 1960-talet. Själv blev jag deprimerad, men kemisterna var mycket nöjda med substansen som var synnerligen vattenlös; de menade att nu fanns all anledning att arbeta vidare.

Så skedde och en av de tidiga synteserna (substans nr 16) var en glukosamid av metrizoinsyran (isopaque-syran), som sedan blev det första kommersiellt tillgängliga icke-joniska kontrastmedlet, Amipaque®. Det råkade få en hög vattenlöslighet med endast fyra hydroxylgrupper i ena ändan av molekylen.

Både låg osmolalitet och låg kemotoxicitet hos icke-joniskt kontrastmedel

När jag på 1960-talet teoretiserade kring lågosmotiska vattenlösliga jodkontrastmedel och föreslog icke-joniska kontrastmedel för att få ett lågosmotiskt kontrastmedel med lägsta möjliga viskositet, så antog jag att det fanns följande hypotetiska fördelar med den lägre osmolaliteten: Mindre smärta vid arteriografi, mindre aggregation av röda blodkroppar, mindre kärl dilatation och därmed sammanhängande mindre risk för blodtrycksfall samt mindre osmotisk diures och därmed sammanhängande högre jodkoncentration i njurbäckenurinen och åtföljande bättre information om morfologiska detaljer i njurbäckenet vid urografi.

För att åstadkomma de icke-joniska kontrastmedelmolekylerna krävdes två förändringar av de gängse joniska kontrastmedlen. Dels skulle man eliminera den saltbildande karboxylgruppen hos de joniska medlen för att få den lägre osmolaliteten. Dels skulle ett antal hydroxylgrupper införlivas i de icke-joniska molekylerna för att få den önskade vattenlösligheten.

Skulle dessa två förändringar i princip innebära en högre eller en lägre kemotoxicitet hos kontrastmedelmolekylerna i de icke-joniska kontrastmedlen jämfört med kemotoxiciteten hos kontrastmedelmolekylerna i de joniska kontrastmedlen?

Den första icke-joniska syntesen, "metylglukamiden av urokonsyra" nyss beskriven, tydde dessvärre på en hög kemotoxicitet hos de icke-joniska kontrastmedelsmolekylerna.

När kemisterna vid Nyegaard & Co började arbeta med icke-joniska kontrastmedel pågick ett projekt som syftade till utveckling av vattenlösliga jodkontrastmedel för det subarachnoidala rummet med lägre toxicitet än de tidigare tillgängliga. Det var därför naturligt att testa toxiciteten hos de nya, icke-joniska molekylerna i subarachnoidalrummet. Det visade sig att den nya typen av kontrastmedelmolekyler som vi ursprungligen hade avsett för angiografi och urografi hade en mycket låg neurotoxicitet och Amipaque® fick klinisk användning i disbräckdiagnostik (radiculografi) och ryggmärgdiagnostik (myelografi). Amipaque® (metrizamide) en tre-joderad vattenlöslig kontrastmedelmolekyl som inte tålde autoklavering har ersatts av Omnipaque® (iohexol) och andra tre-joderade vattenlösliga kontrastmedelmolekyler som tål autoklavering och har ytterligare lägre intravaskulär och subarachnoidal toxicitet än Amipaque®.

När man mätte den subarachnoidala toleransen hos olika kontrastmedel fann man att Natriatrizoate (ett joniskt kontrastmedel) hade en subarachnoidal LD₅₀ hos möss på mindre än 100 mg jod per kg djur medan metrizamide och iohexol (icke-joniska kontrastmedel) hade en subarachnoidal LD₅₀ på mer än 1500 mg jod per kg djur (15 gånger högre). Att gå från joniskt till icke-joniskt kontrastmedel (genom att eliminera karboxylgrupper och introducera hydroxylgrupper) innebar en dryg halvering av osmolaliteten (halvering av osmototoxicitet) men en femtonfaldig ökning av den subarachnoidala toleransen av kontrastmedlet (en femtonfaldig *minskning* av den subarachnoidala toxiciteten). Denna diskrepans mellan en halvering av osmototoxicitet men en femtonfaldig minskning av subarachnoidala toxiciteten tolkar jag som att vi hade varit lyckosamma i vår forskning. Vi hade helt enkelt haft tur.

Den kemi (eliminering av karboxylgrupper och introduktion av hydroxylgrupper) som valdes för att minska kontrastmedellösningarnas osmototoxicitet råkade ha synergieffekten att också minska kontrastmedelmolekylernas kemotoxicitet.

Erfarenhet av industriforskning

Under den tidiga utvecklingen av de icke-joniska kontrastmedlen behövdes det göras injektioner av kontrastmedel i artärer till olika organ i djur för att studera toxikologi och olika patofysiologiska fenomen. En aktad medarbetare vid Nyegaard & Co AS i Oslo som skulle göra detta avled oväntat i sjukdom. För att inte fördröja projektet erbjöd jag mig att utföra hans arbete medan man letade efter en permanent ersättare. På detta sätt kom jag att under 18 månader arbeta under Hugo Holtermanns ledning i Oslo. Jag vet att man inte kan göra svepande uttalanden om industriell respektive akademisk forskning. Jag har aldrig lärt mig så mycket om kritisk intellektuell analys av teoretiska, praktiska och ekonomiska problem i forskning som under min tid tillsammans med Hugo Holtermann och hans medarbetare. Det kännes viktigt för mig att få skriva detta.

Epilog

Medan Amipaque® och Omnipaque® i koncentrationer för arteriografi (cirka 300-350 mg jod/mL) har, grovt räknat, dubbla plasmaosmolaliteten så har på 1990-talet en icke-jonisk dimer (iodixanol) börjat användas i angiografi. Denna dimer (Visipaque®) vilken tämligen ytligt kan beskrivas som en dimer av Omnipaque® har sex jodatomer per molekyl och är i en koncentration, som är användbar för till exempel coronararteriografi (320 mg jod/mL), isoton med plasma. Vi har nu för länge sedan lämnat 60-talet, som var perioden för denna återblick, och de icke-joniska jodkontrastmedlen har blivit de för närvarande mest använda jodkontrastmedlen i världen.

Addendum

Det här skildrade behandlas delvis i följande publikationer:

Rolv Petter Amdam, Knut Sogner: Rik på kontraster Nyegaard & Co - En norsk farmasöytisk industribedrift 1874-1985. Gyldendal, ISBN 82-417-0404-6 (norsk upplaga)

Rolv Petter Amdam, Knut Sogner : Wealth ofContrasts Nyegaard & Co. - A Norwegian Pharmaceutical Company 1874- 1985. Gyldendal, ISBN 82-417-0405-4 (engelsk upplaga)

Knut Sogner: An innovative culture: Nyegaard & Co, Norway and the environments of Business En akademisk avhandling från: Centre for Business History, Norwegian School of Management, P.O. Box 580, N-1301 Sandvika, Norway.