

Konverterad till elektroniskt format av Swedish Infomania, 2003.  
Endast de kapitel som anses ha en tillräckligt stor målgrupp har inkluderats i denna fil. De kapitel som exkluderats är:

3. Kinabark – en historisk återblick
5. Örtmedicin – ett alternativt hälsosystem eller en bluff?
6. Naturmedel – en läkemedelsgrupp som växer
7. Biologiska effekter av kamomill
8. Herbapol – en polsk medicinalväxtorganisation
9. Etnofarmakologins mål och metoder
10. Doktor Ojé – indianmedicin i Amazonas
11. Örtmedicin och läkemedelsforskning i Kina
13. Utveckling av nya läkemedel från naturen

De kapitel som är inkluderade är:

1. Från folkmedicin till moderna läkemedel, av E J Shellard
2. Opiater och vallmoodling – produktion med problem, av Ulf Nyman och Jan G Bruhn
4. Cannabis då och nu – en historia om utveckling, av Bo Holmstedt och Jan G Bruhn
12. Planerad naturproduktionsforskning och slumpens skördar, av Albert Hofmann

Anledningen till filens otympliga storlek är för att fånga upplägget i boken, för att få med alla bilder som är relevanta för att skapa sig en korrekt uppfattning om vad texten behandlar.

## **Naturliga Läkemedel**

**Red. Jan G Bruhn**

**Apotekarsocietetens förlag**

**ISBN 91-86274-31-7**

### **Naturliga läkemedel – en introduktion**

Den roll som naturprodukter av olika slag har i våra dagars läkemedelsarsenal är okänd för de flesta, både läkare och lekmän. I stället framhävs ofta det ökande antalet s k naturmedel som ett ofarligare, och därför bättre, alternativ till vanliga läkemedel. Den här boken vill berätta om medicinalväxternas roll i utvecklingen av gamla och nya läkemedel, och därmed visa att det egentligen inte finns någon skarp gräns mellan naturliga och syntetiska läkemedel.

I Sverige innehåller nästan hälften av de registrerade läkemedlen (bakteriologiska preparat och vitaminer *ej* inräknade) en eller flera naturprodukter som verksam beståndsdel. Detta betyder i klartext att mer än 1000 registrerade svenska läkemedel är baserade på naturprodukter. De flesta av dessa naturprodukter är rena ämnen, som digoxin, skopolamin, kodein, sennosider, fysostigmin, L-DOPA m fl.

I dag förekommer också en lång rad avancerade derivat. Som exempel kan nämnas de semisyntetiska alkaloidderivaten 2-bromergokryptin (Pravidel), isopropylatropinbromid (Atrovent) och podofyllotoxinderivatet teniposid (Vumon). Därutöver har en lång rad syntetiska läkemedel utvecklats med naturprodukter som förebild (= modell). Så har dinatriumkromoglikat (Lomudal) haft naturprodukten khellin som modellstruktur.

Naturprodukterna bland de registrerade läkemedlen är alltså ganska sofistikerade idag, och andelen läkemedel innehållande olika växtextrakt och droger krymper. Denna senare typ av preparat återfinns istället bland de över 600 registrerade naturmedlen.

Läran om naturprodukter med användning som läkemedel eller vid framställning av läkemedel kallas

farmakognosi. I vårt land finns endast en institution i farmakognosi, nämligen vid Farmaceutiska fakulteten, Uppsala Universitet.

Farmakognosins historia löper parallellt med mänsklighetens, och dess oskrivna del är förmodligen avsevärt mer omfattande än den som finns dokumenterad. Från generation till generation har kunskaperna om medicinalväxter, och andra medicinskt användbara naturprodukter, gått i muntlig tradition och utgjort en viktig del av folkmedicinen i alla kulturer.

Från att ha varit en huvudsakligen botanisk vetenskap har farmakognosin under de sista 30 åren utvecklats kraftigt och idag är farmakognosin en unik farmaceutisk tvärvetenskap, som i sig inrymmer delar av botanik, organisk kemi, biokemi och farmakologi. Ett av de viktigaste arbetsområdena för den moderna farmakognosin är att ta fram vetenskapligt grundad och kritiskt balanserad information om medicinskt och farmaceutiskt intressanta naturprodukter.

För närvarande pågår flera stora internationella och nationella forskningsprojekt som är inriktade på att utveckla nya läkemedel från naturprodukter. Här kan nämnas WHO:s satsningar på utvärdering av de växtdroger som används i den traditionella medicinen, och på fertilitetsreglerande ämnen från växter; utvecklingen av den marina farmakognosin; satsningarna på bioteknologi, etnofarmakologi etc. Det råder inget tvivel om att intresset för medicinska naturprodukter är i kraftigt tilltagande över hela världen.

Den kunskap som samlats och samlas om farmakologiskt aktiva beståndsdelar i folkmedicinska läkemedel är och förblir en viktig källa till idéer vid utveckling av nya läkemedel. En rad exempel ges i denna bok på detta föga kända bruk av traditionella växtdroger och några aktuella områden belyses.

Det växande intresset för fytoterapi (= "örtmedicin") med naturmedel har också skapat ett ökande behov av information om olika växtdrogers effekter och risker samt andra för- och nackdelar. I ett par kapitel i boken diskuteras den etnofarmakologiska utvärderingen av folkmedicinen och de problem som uppstår vid användningen av växtbaserade läkemedel.

Påpekas bör att en rad medicinskt intressanta och använda naturprodukter utvinns även från mikroorganismer, djur och människor. Penicillin och blodprodukter är viktiga exempel på detta. I den här boken har vi begränsat oss till just medicinalväxternas roll, men redan antalet arter av medicinalväxter i världen uppskattas av en WHO-expert till minst 20000!

Boken vänder sig i första hand till läsare med medicinsk eller farmaceutisk grundutbildning, men för att den skall bli mera lättläst och användbar har vi placerat en del text i faktarutor och kompletterat med litteraturanvisningar för den som vill fördjupa sig.

Flera av de ingående kapitlen har tidigare publicerats i olika facktidskrifter och dito böcker. Alla texterna har därför uppdaterats av respektive författare och bearbetats av undertecknad för att bidra till en något så när samordnad helhetsbild. De åsikter som förs fram är givetvis fortfarande författarnas egna.

Bokens elva medarbetare representerar universitet, sjukvård, näringsliv och andra institutioner. De kommer från sex olika länder för att kunna ge olika perspektiv på hur folkmedicinens primitiva droger kan utvecklas till våra dagars renframställda, men fortfarande naturliga, läkemedel.

Stockholm i augusti 1990

**Jan G Bruhn**

## **Från folkmedicin till moderna läkemedel**

**E J Shellard**

Under de senaste femtio åren har organiska kemister syntetiserat ett stort antal intressanta kemiska substanser, av vilka många har visat sig användbara i behandlingen av olika sjukdomar. Detta har hälsats som en terapeutisk revolution. Ändå är människans förmåga att syntetisera nya kemiska substanser mycket begränsad.

Sedan femtio miljoner år tillbaka eller mer – ingen vet säkert – har emellertid växter kunnat syntetisera ett mycket större urval av kemiska substanser, av vilka många är eller kan bli enormt värdefulla i behandlingen och i förebyggandet av sjukdomar. Det är omöjligt att veta hur många växtarter

som existerar över hela världen idag – fast mer än 250000 arter av blommande växter (den mest avancerade gruppen på utvecklingskalan) är kända.

### *Växtriket som kemiskt laboratorium*

Av alla levande organismer är växter unika på så sätt att de för sin existens behöver mycket enkla kemiska substanser – koldioxid och syre från luften och mineralsalter lösta i vatten från marken eller från den marina miljön. Närvaron av klorofyll möjliggör för dem att direkt utnyttja solenergi och konvertera denna ljusenergi till kemisk energi genom att binda den i form av kemiska substanser tills den behövs. Denna process, känd som fotosyntes, omvandlar väte, kol dioxid och vatten till kolhydrater. Därefter, genom en serie väl definierade oxidativa och andra processer, t ex fosforylering, omvandlas kolhydraterna till alla de organiska substanser som finns i växter – och inkorporerar därvid kväve, svavel etc. från de oorganiska salterna för att bilda proteiner och glycerider tillsammans med många fenolföreningar, steroider, terpenier, alkaloider och andra kemiska substanser. Dessa substanser varierar från art till art, så att det finns ett brett spektrum av kemiska substanser tillverkade i växtriket.

Det kan lätt visas att polysackarider, proteiner och glycerider är nödvändiga energireserver för växten, men det är svårare att inse vilken roll de sekundära växtprodukterna, som endast finns närvarande i små mängder, spelar. Dock måste de spela en roll i växternas metaboliska processer, annars skulle de ackumuleras i större mängder eftersom växter inte har någon möjlighet att göra sig av med oanvändbara avfallsprodukter.

### *Växter som läkemedel*

Faktum är emellertid att dessa kemiska substanser kan vara – och är – välgörande för djur och människor. Det är faktiskt så att hela djurriket och de flesta svampar är beroende av växter för sin energiförsörjning. Kemiska substanser kan utnyttjas i behandlingen av sjukdomar och eftersom det är fler substanser som förekommer naturligt och omfattar en mycket större variation än vad som kan åstadkommas av den organiske kemisten, är det uppenbart att växtriket erbjuder en bättre möjlighet att få fram verkligt användbara läkemedel.

Därför skulle det kunna tyckas att det enda som är nödvändigt att göra är att farmakognoster och farmakologer börjar inventera växtriket med hjälp av fondmedel från regeringar och/eller industrier. Men det är inte så enkelt. Som tidigare påpekats är växtriket enormt omfattande och för att en sådan undersökning skulle bli verkligt effektiv skulle det behövas en noggrann vetenskaplig planering baserad på vår nuvarande kunskap om användningen av växter för behandling av sjukdomar. Förr fanns många olika sätt att använda växter. Tidens gång har inte utplånat dem och detta skulle knappast kunna vara fallet när man betänker de olika utvecklingsstadierna i våra många civilisationer runt om i världen idag. Jag har läst en mycket objektiv beskrivning av traditionell medicin så som den praktiseras av Yorubastammen i Afrika av Una Maclean i hennes bok "Magical Medicine". Det sista stycket lyder:

"Att rikta uppmärksamheten i studiet av afrikansk medicin enbart på de farmakologiskt aktiva beståndsdelarna hos örtmediciner är inte att sälla vad som är vetenskapligt värdefullt från irrelevant skräp. Det bestående värdet av afrikansk medicin ligger inte i själva växt drogerna utan i metoderna och koncepten som ligger bakom dem och dess alltjämt betydelsefulla ställning är en hyllning till utövarna av denna antika konst."

Detta kan vara sant idag, men jag accepterar inte teorin att afrikansk traditionell medicin alltid kommer att vara densamma; förändringar kan vara långsamma, men de kommer att ske, precis som förändringar långsamt inträffade inom europeisk medicin. Alla dessa förändringar kommer inte att följa samma väg, eftersom det idag finns vetenskaplig kunskap som kommer att påverka dem. Det kan ta lång tid innan den nya filosofin ersätter den gamla på vilken afrikansk medicin är baserad, men historien lär oss att förändringar sker. Det är därför jag kort skall behandla vad som hänt i Europa under de senaste två tusen åren mot bakgrund av att vetenskapligt orienterade direktiv tills helt nyligen saknats.

### *Instinkt eller förnuft?*

Tidigt var människan skild från sina djuriska förfäder genom sin förmåga att använda förnuftiga tankar

hellre än att lita på instinkter som grund för sina handlingar. Vi kan därför förmoda att hon med avsikt valde bestämda växter för behandlingen av sina plågor. Valet var säkert inte baserat på en kunskap om växtens beståndsdelar utan var troligen i början förenat med årstiden och astronomiska förändringar vilka hon accepterade som viktiga påverkande faktorer i livet. Några antropologer har påstått att den tidiga människan levde i rädsla och för att mildra detta ägnade hon sig åt mystiska och religiösa ritualer. Därför kan det vara så att urvalet av växtmaterial från början var influerat av hennes religiösa tankar, och dess insamlande och användning förknippat med en magisk ritual. Men det är rimligt att anta att om hon funnit en särskild växt välgörande så skulle hon använda den igen och därför genom "trial and error" välja ut verksamma växtmaterial. Detta förutsätter att hon kunde känna igen samma växt varje gång den behövdes. Informationen och erfarenheterna som hon förvärvade kunde endast förmedlas muntligt, tills det mycket senare i utvecklingen av samhället blev möjligt att hugga bilder eller hieroglyfer i sten eller på lertavlor. Ännu senare blev det möjligt att kommunicera genom skrift på pergament och mycket senare på papper. Sådana urkunder finns bevarade och de ger oss en hel del information om användningen av växter som medicin under såväl den aktuella tidsperioden, som under tidigare perioder.

### *Dioskorides och Galenus*

En av våra viktigaste informationskällor beträffande användningen av läkeväxter i Europa för cirka tvåtusen år sedan är det arbete som skrevs av Dioskorides, en grekisk läkare som färdades med den romerska armén i Mindre Asien. Han beskrev droger – mineraler så väl som växter – som användes på den tiden men inkluderade även växter som använts av tidigare generationer, ofta från geografiska områden hundratals mil bort, tex Kina, liksom droger han samlat under sina resor. Dioskorides var också intresserad av anledningarna till *varför* växter användes och *varför* de var effektiva eller inte. Tillsammans med Galenus trodde han att det fanns fyra grundelement i människokroppen – det heta, det kalla, det våta och det torra – och att dessa var i balans i en frisk kropp. Därför var funktionen hos en läkeväxt helt enkelt att återställa denna balans och det element som fanns i underskott eller i överskott bestämde valet av växt. Naturligtvis hade vissa växter specifika egenskaper, t ex emetiska eller hjärtpåverkande, vilket förklarades genom att tillskriva växterna sekundära egenskaper förutom att vara varma, heta, torra eller våta. Denna fyrdelade humoralpatologi accepterades inte av flertalet läkare och det fanns flera andra teorier och idéer, t ex de som baserades på nummer eller astrologi. Andra trodde att växter var gudomligt bestämda och förlånade med specifika egenskaper av gudarna, med det resultatet att en sångare eller "tillbedjare" brukade närvara vid insamlingen eller administreringen av växten.

Även om Dioskorides och Galenus stödde den allopatiska medicinen föredrog andra "sympatisk" medicin, återigen med koppling till mystik och magi. Det är förståeligt att i samhällen där en vetenskaplig förklaring inte är möjlig, måste andra tillfredsställande och förståeliga förklaringar ges. Naturfenomen som stjärnorna, och påhittade fenomen som religiösa ritualer kunde ge sådana svar. Det finns faktiskt många växter som orsakar hallucinationer och gör själen så "subtil" att förklaringar som involverar magi kunde verka ganska naturliga. Det är svårare att förstå att Dioskorides och Galenus var förgrundsfigurer för den medicinska behandlingen i Europa, som spred sig från Rom med benediktinermunkarna under de följande århundradena. Naturligtvis gick all mystik och alla vidskepliga associationer också i arv genom århundradena.

### *Signaturläran och den senare utvecklingen*

Under femtonhundratalet reviderade och underströk Paracelsus (Theophrastus Bombastus von Hohenheim) åsikten hos den alexandrinska kirurgen Herophilus att växter var gudarnas gåvor – i hans fall från den katolske guden. Han utvecklade denna ideologi genom att deklarerat att Gud hade skapat växter med former som klart visade vilken sjukdom de kunde kurerat. Detta var den s k signaturläran med vilken han också förband astrologiska järkecken. Samtidigt trodde han att varje växt innehöll en enskild substans och hans "Essentia Quinta"-lära kompletterade hans övriga åsikter. För att förklara valet av vissa växter vid vissa sjukdomar var detta mycket effektivt – även om det inte fanns terapeutiska bevis – och hans idéer hade så stor inverkan på användningen av växter att under sextonhundratalet var nästan varje växt förknippad med någon terapeutisk verkan. "Dr Salmon's Dispensatory" 1696 innehöll 737 läkeväxter. Vid sjuttonhundratalets slut hade många av dessa övergivits, även några användbara läkeväxter, särskilt de som innehåller giftiga ämnen eller ämnen som, såvida de inte användes i små doser, kunde betraktas som giftiga. Inte förrän på artonhundratalet, då aktiva beståndsdelar först isolerades, återinfördes dessa

växter i allmänt bruk.

De metoder som fanns tillgängliga för fytokemiska undersökningar på artonhundratalet och ända fram till 1950-talet, var ganska bristfälliga när det gällde isolering och karaktärisering av de spårmängder av kemiska substanser som utgjorde de farmakologiskt aktiva beståndsdelarna. Dessa växter och andra som aldrig undersökts ignorerades helt av läkarna. Detta innebar inte att folket på landsbygden, bönder, trälarna och andra som levde nära naturen övergav användandet av växter i behandlingen av sina krämpor. Men detta var alltid inspirerat av Paracelsus, vars lära innebar att en egenskap som gjorde växten lätt att känna igen, också ledde till dess användning för medicinska ändamål. Dessa idéer har aldrig helt dött ut och även idag i Europa, med ett uppsving i intresset för naturmedicin, förekommer relikier av signaturläran.

### *Exemplet Euphrasia*

Låt oss betrakta *Euphrasia officinalis* som kallas "ögontröst" på grund av den nästan svarta bläckliknande fläcken på blombladen. Det grekiska ordet *Euphrasia* betyder glädje och munterhet, men hur gammalt namnet "ögontröst" är vet man inte. I "Theatrum Botanicum" (1640) citerar Parkinson Arnoldus de Villanova som levde i Frankrike (1240 – 1313) som en som

"hade herravälde över vin gjort med *Casse-lunettes* (Herbe aux myopes) (ögontröst) tillsatt när det är nytillverkat... för att hjälpa mot dimsyn och sade att användningen härav bevarade en gammal mans syn så att han kunde läsa små bokstäver utan glasögon som dessförinnan knappast kunde läsa stora bokstäver med sina glasögon."

Culpepper skrev i "The Complete Herbal" (1653) att "om örten användes lika mycket som den negligerades skulle den spolia glasögonverkarnas affärer."

Gerarde skrev i sin örtbok "Of the History of Plants" 1633:

"Den är mycket lovordad för ögonen. Intagen som den är eller på något annat sätt bevarar den synen och vid matthet eller svaghet återställer den densamma."

1694 skrev John Pechey i "English Herbal of Physical Plants":

"Ögontröst – på vilket sätt den än tas, antingen som pulver eller i vitt vin eller destillerat vatten, stärker den ögonen underbart och återställer en svag syn."

Tvåhundra år senare sade W T Fernie i "Herbal Simples" (1895) att *Euphrasia*

"har nyligen visat sig besitta kurerande verkan inom en distinkt sfär och uppenbarar krafter vilka är lika jämna som de är potenta. Den verkar specifikt på ögats och näsans slemhinnor och de övre luftvägarna... en medicinsk tinktur görs av hela växten. En utomordentligt användbar lösning kan tillverkas tillsammans med rosenvatten för enkla ögoninflammationer med blodsprängda hornhinnor."

Vid den tiden var det känt att *Euphrasia* innehåller tannin och ett vattenextrakt därav hade adstringerande effekt. Fluck uppgav 1942 i sin "Les Plantes Medicinal" att *Euphrasia* hade svaga antiinflammatoriska egenskaper, men inte skulle ha någon effekt på en allvarlig ögoninflammation. Icke desto mindre påstod Potters' Encyklopedi 1956 att "den används huvudsakligen som ett botemedel vid ögonsjukdomar, ögonsvaghet, ögonsmärta osv." och dessa ord upprepas nästan identiskt av John H Tobe i "Proven Herbal Remedies", publicerad 1969.

1960 visade Nadlerova och Fiala att *Euphrasia* förutom tanniner innehåller en iridoidglykosid, aucubosid, som verkligen har effekt på ögonkapillärerna. Idag används växten inom örtmedicinen vid tillverkning av ögonvatten mot mild konjunktivit och för att behandla blodsprängda ögon. Den är i själva verket inte någon behandling mot allvarliga ögonsjukdomar.

### *Från magi till modern medicin*

Jag har ägnat viss tid åt denna intressanta lilla ört i familjen Scrophulariaceae därför att den är karaktäristisk för många örtmediciner som används idag i alla delar av världen. Dess korrekta användning förvanskades av signaturläran och det har tagit lång tid att omvärdera dess verkliga användningsområde. Det måste finnas många fler växter i denna kategori, många växter som ännu inte har omvärderats och som ännu anses verksamma för alla sorters sjukdomar utan att de hjälper överhuvudtaget. Kopplingen av magi och religion till användningen av växter har nästan helt försvunnit i Europa, men så är inte fallet i många andra delar av världen. I vissa områden finns kopplingen pga en tradition sedan lång tid tillbaka, i andra områden har den moderna civilisationens intrång ännu inte stört de gamla etablerade mönstren. Ibland har folkmagi och orientalisk mystik kommit in i samhället utifrån helt enkelt som en form av bedrägeri, mot folk som inte vet bättre och som vill mildra sin rädsla. Lyckligtvis gör sammanstötningen med vår moderna livsstil ett intryck på okunnigheten i dessa primitiva samhällen vilka inte har haft tid eller möjlighet att följa den vetenskapliga utvecklingen. Ingen växt kan skydda mot häxor eller trollkarlar eller förhindra bilolyckor eller andra olyckor. Ingen växt kan ge löneförhöjning eller garanterad lycka i livet. Detta är en olycklig aspekt av växtanvändningen. Det finns emellertid en annan anledning till varför växter används i behandlingen av sjukdomar. I viss utsträckning har jag redan diskuterat den förnuftiga användningen av växter som fanns samtidigt med den irrationella användningen baserad på signaturläran. I många fall är det svårt att spåra ursprunget till denna folkliga användning av växter. I vissa fall kan det antingen ha varit en fortsättning på tidigare användningssätt för Paracelsus tid, eller resultatet av att kunskap om dess värde för behandling av vissa sjukdomar förts vidare i muntlig tradition genom generationer. Men i andra fall inträffade den rationella användningen mycket senare. *Digitalis purpurea* används t ex i Storbritannien nästan uteslutande för behandling av vissa hjärtsjukdomar, trots att dess användning medför en ackumulering av glykosider. Växten användes inte under antiken och Gerarde påpekar 1633 bestämt att den inte har något medicinskt värde men däremot att liljekonvalj, *Convallaria majalis*, var värdefull som ett hjärtonikum och ofta användes på den tiden. Men redan vid 1700-talets slut hade *Digitalis* ersatt *Convallaria* som "förstahandsväxt". Man kan också mycket väl fråga sig varför bondkvinnorna i 1600-talets Bayern drack en dekokt av svampen *Claviceps purpurea* (mjöldryga) omedelbart efter barnafödslarna för att förhindra långvariga blödningar från livmodern, när de hade flera bevis på att om rågmjölet var infekterat med mjöldryga, och man åt av bröd som var bakat på detta mjöl, fick man de mest fruktansvärda symtom på kallbrand följd av en nästan säker död. Det finns många exempel på växter som är accepterade i officiella europeiska medicinska kretsar med monografier i de nationella och europeiska farmakopéerna. Det är endast i Storbritannien, där medicinen utövas på samma sätt som i USA, som liten tilltro sätts till örter som botemedel, även i dess modernaste form såsom de används i både Väst- och Östeuropa. Även engelska farmakopén innehåller ett stort antal monografier baserade på växtriket och svamparna.

Det är inte enbart de botande egenskaperna hos den egna floran som accepteras i Europa utan även egenskaperna hos andra exotiska växter som visat sig vara användbara i andra länders folkmedicin. Vem kan ifrågasätta det enorma värdet av arter som *Cinchona* eller *Cephaelis ipecacuanha*, för att bara nämna två obearbetade växtdroger från Sydamerika, medan de i västerländsk medicin mycket senare introducerade arterna *Rauwolfia serpentina* och *R vomitoria* har medverkat till början på en revolution i våra attityder till mentalsjukdomar. Alla dessa växter och majoriteten av växter som används i behandlingen av sjukdomar användes till att börja med som lokala botemedel i sina hemtrakter.

Det måste medges att inom medicinen har inte alla huskurer visat sig verksamma för att bota de sjukdomar de var avsedda för från början. Detta är ett intressant förhållande som behöver undersökas noggrannare, eftersom dessa växter ofta givit upphov till medel för att bota andra sjukdomar, t ex rosensköna (*Vinca rosea* = *Catharanthus roseus*), som användes på Jamaica som ett medel mot diabetes, men som ännu inte visat någon användbar effekt på blodsockernivåerna. Detaljerade fytokemiska undersökningar har emellertid lett till isolering av ett antal alkaloider, av vilka två eller tre nu används som viktiga cancerpreparat. Som ett resultat av denna forskning har alla arter av *Vinca* undersökts vidare och användbara alkaloider har erhållits som t ex *vincamin*, som verkar blodtryckssänkande, men bara i hjärnvävnad.

### *Betydelsen av modern forskning*

Efter att kort ha diskuterat den roll som växter spelar i behandlingen av sjukdomar och de förändrade attityderna i Europa de senaste tvåtusen åren, är det nu dags att undersöka betydelsen av modern forskning om medicinalväxter och dess betydelse för medicinen.

Förutsatt att obegränsad tid fanns tillgänglig skulle den viktigaste forskningsuppgiften bestå av att undersöka alla tänkbara terapeutiska effekter som tillskrivits växter av örtdoktorer. Många växter används av olika terapeuter mot olika sjukdomar och ibland används samma växt mot symptom och sjukdomar som borde kräva olika medel för motsatta effekter; t ex *Zizyphus mauritiana* har rapporterats som användbar i behandlingen av förstoppning och av dysenteri och diarré. Kan den verkligen vara effektiv i bägge fallen?

När människor är sjuka vill de bli friska så fort som möjligt och av denna anledning konsulterar de någon som de har förtroende för och som förutsätts vara skicklig och ha relevant kunskap om deras sjukdom. Om symtomen på en sjukdom är verkliga och inte påhittade, kan ett återställande av cellmetabolismen till det normala eller en eliminering av den invaderande organismen som orsakar sjukdomen, medföra att patienten blir återställd till sin normala hälsa. De kemikalier som krävs för denna process kan mycket väl återfinnas i växter – och detta är grunden för rationell örtmedicin – men administreringen av dessa kemikalier i sitt naturliga tillstånd, dvs. som växtdroger, beror inte på och kan inte bero på intressanta morfologiska egenskaper hos växten, eller på planeternas inbördes ställning. Den kan mycket väl bero på det geografiska område där växten finns eller på säsongsberoende faktorer. Detta är ett förhållande som kommer att diskuteras senare. Denna aspekt på forskning om medicinalväxter är, enligt min åsikt, den viktigaste men förmodligen också den svåraste. Jag menar verklig sjukdom och dess behandling av ”örtläkare”, herbalister. Det är förmodligen mycket svårt att genomföra en sådan undersökning – att involvera läkare, farmakologer, botanister, farmakognoster och möjligen sociologer – därför att den är beroende av örtmedicinarnas välvilja och helhjärtade samarbete. Jag vet att många, vars utövande av örtmedicin är baserat på mångårig erfarenhet och som uppnår framgångsrika resultat, inte skulle ha något att invända, men det kan finnas några som använder läkemedel endast i samband med magi, religion eller astrologiska förändringar. I några fall, oberoende av dessa kopplingar, kan den utvalda växten vara botande fastän ingen bot är tänkbar och inget skäl finns till varför så skulle vara fallet. Förklaringen till döden skulle omigen ges i termer av gudars eller stjärnors ingripande. Effektiv forskning å andra sidan, skulle verifiera och karaktärisera symtomen på de olika sjukdomarna och möjligen deras orsaker; växtmaterialet skulle bli korrekt identifierat, dess geografiska ursprung och årstiden eller tillväxtstadiet vid tiden för insamlingen noterad tillsammans med effekten. På detta sätt skulle både positiva och negativa egenskaper kunna observeras och det skulle vara möjligt att säkerställa växternas verkliga värde i behandlingen av sjukdomar. Forskning har redan påbörjats på växtmaterial i Europa. Som ett resultat har många växter accepterats som användbara läkemedel, t ex *Crataegus oxyacantha* mot hjärtbesvär fastän den initialt användes mot nästan varje tänkbar sjukdom. Andra, som t ex *Senecio jacoboea*, har förkastats därför att den inte var effektiv mot reumatism och dess innehållsämnena är starkt hepatotoxiska vilket medförde att många som använde denna växt fick svåra leverskador. Om en kollaborativ studie kunde genomföras i samarbete mellan herbalister och moderna medicinare är jag säker på att den skulle vara nyttig för bägge parter och, vad som är viktigare, värdefull för alla de miljoner människor överallt som är drabbade av sjukdom.

### *Kemiska studier*

Som en konsekvens av detta större forskningsprogram skulle det behövas en grundlig fytokemisk undersökning av de använda växtmaterialen. Det är mycket möjligt att detta skulle kunna gå hand i hand med de terapeutiska studierna eller, möjligen, skulle en alternativ infallsvinkel behöva användas, vilket är fallet idag i många länder världen över. Beståndsdelar isoleras, karaktäriseras och blir föremål för farmakologisk undersökning. Om allt går väl lämnas substanserna till kliniska studier och eventuellt går de vidare till skolmedicinsk användning.

Det är inte längre nödvändigt – eller ens möjligt – att företa detta arbete i total okunskap. Så många fytokemiska studier har gjorts att vi idag har en god uppfattning om de typer av substanser som troligtvis kan finnas i vissa grupper av växter. Detta är i sig själv inte någon säker guide till den terapeutiska effekten hos en växt, men om det finns kunskap om växtfamiljen och dess terapeutiska användning är känd, ger det en vägledning till vad som ska prioriteras under undersökningen.

Jag skulle vilja kommentera något om isolerade beståndsdelar.

1. Det kan finnas flera beståndsdelar, vilka trots kemisk släktskap i en växt var för sig kan ha olika farmakologiska egenskaper. Man kan som goda exempel nämna kinin och kinidin eller morfin och papaverin. De enskilda beståndsdelarna kan var för sig användas som nyttiga terapeutiska medel men har inte samma totala effekt som hela den växt från vilken de härrör.
2. Efter isolering kan beståndsdelarna vara alltför toxiska för att kunna användas som sådana även

om de fortfarande har användbara farmakologiska egenskaper. Det finns två möjliga lösningar på detta problem:

- a) strukturen kan användas av organiska kemister som utgångspunkt för syntetiska föreningar som har de positiva men inte de negativa egenskaper som växten själv besitter. På detta sätt kan nya och värdefulla läkemedel introduceras i den moderna medicinen. Som exempel kan nämnas lokalanestetika baserade på kokain, analgetika och antitussiva baserade på morfin, muskelrelaxantia baserade på d-tubokurarinklorid osv.
- b) endast växten eller dess effektiva galeniska beredningar kan användas.

Beståndsdelen kan ha en struktur som är alltför komplicerad att kopiera eller efterlikna. Som exempel kan jag nämna de polypeptider som isolerats från *Oldenlandia affinis*. I Kongo dricker kvinnor strax före förlossningen extrakt av denna växt för att underlätta förlossningsarbetet och få kraft att återgå till arbetet mycket snabbt. Norska forskare isolerade ett antal polypeptider vilka orsakade kontraktion av livmodermuskulaturen och en av dessa var extremt aktiv.

Men när denna polypeptid testades kliniskt visade det sig att den framkallade mycket oregelbundna hjärtslag så försöken övergavs. Sådana oönskade effekter är riskabla. Det är emellertid alltför svårt att försöka göra syntetiska polypeptider med de önskvärda och utan de oönskade egenskaper som finns hos de naturligt förekommande polypeptiderna. Det skulle vara mycket lättare, som i Kongo, att använda växtextrakt men detta kan inte förväntas idag i Västeuropa därför att den moderna utvecklingen inom medicinsk och farmaceutisk praxis har hjärntvättat folk till att endast acceptera tabletter eller kapslar. Ibland är det inte möjligt att isolera den dyrbara beståndsdel eller beståndsdelar som ger växten dess terapeutiska värde. *Aerva lanata* är en växt som växer i stor omfattning i Sri Lanka och dess vattenextrakt används av kvinnor som lider av blåskatarr med mycket gott resultat. Hittills har det inte varit möjligt att isolera något som kan sägas ha samma effekt. Detta förhållande gäller för ett mycket stort antal medicinalväxter som alla har positiva terapeutiska egenskaper. Återigen kan man bara administrera själva växten eller galeniska beredningar av den.

### *Biologisk variation*

Det är att föredra om den fytokemiska undersökningen kan utföras på just det växtmaterial som används medicinskt. Jag nämner detta pga. två faktorer som jag tidigare hänvisat till: (1) årstidsberoende variation och (2) geografiska variationer. Växter är levande organismer och därför förändras deras livsmönster från en tidpunkt till en annan och tidsintervallet däremellan kan vara mycket kort. Hos vissa växter varierar beståndsdelarna, kvantitativt och ofta kvalitativt, beroende på vilket utvecklingsstadium växten befinner sig i, t ex före och efter blomning. Variation kan också förekomma timma för timma – fler beståndsdelar kan förekomma på morgonen jämfört med på eftermiddagen. Detta fenomen är känt för många kommersiellt viktiga växter och måste även kartläggas hos de som är mindre vanliga och används i örtmedicinen.

Förekomsten av kemiska raser är välkänd. Vi har undersökt *Mitragyna parvifolia* från Sri Lanka, Burma och olika platser i Indien och alla hade olika alkaloidmönster. Jag är säker på att de flesta forskare är medvetna om detta problem som kan förklara olika användning av vad som anses vara samma art, i olika geografiska områden.

Slutligen måste forskning om växter som används för medicinska ändamål inkludera en botanisk undersökning – särskilt en mikroskopisk sådan så att det är möjligt att identifiera materialet igen. När ett växtmaterial väl betraktas som värdefullt för behandling av en speciell sjukdom eller för att det innehåller någon mycket användbar beståndsdel, kan det bli kommersiellt tillgängligt. Detta leder oundvikligen till möjlig substitution eller förfälskning. En botanisk undersökning som kan fastställa väl definierade kännetecken kan förhindra att detta händer en hel växt, en del av en växt eller ett pulver. En uppsättning standarder är nödvändig.

Med tanke på tidigare kommentarer om kemiska raser – och också om möjligheten till föreextraktion av materialet – behöver standarden inkludera kemiska standarder som idag lätt kan kontrolleras med kromatografiska metoder. Jag säger inte att den lokale "örtdoktor" i sin hemby som vet mycket om de växter han använder, behöver komma i kontakt med sådana problem. Det jag menar är att om sådana växter, som ett resultat av den forskning jag beskrivit, blir etablerade i den moderna medicinen så blir standardisering nödvändig.

Jag kanske ska sammanfatta mycket snabbt vad jag försökt säga. Växter tillverkar många



organiska substanser med ett potentiellt värde i behandlingen av sjukdomar. Det är nödvändigt att fastställa vilka substanserna är och från vilka växter de kan utvinnas för att eliminera användningen av växtmaterial som av någon anledning är värdelöst. När dessa fakta fastställs kommer forskningsprogrammet inte enbart att framhäva värdet av örtmedicinen – det kommer också att bidra till den moderna medicinen. För närvarande är både traditionell och modern medicin ovärderliga – med tiden kommer de att slås ihop till ett, för mänsklighetens bästa världen över.

## Opiater och vallmoodling – produktion med problem

### Ulf Nyman och Jan G Bruhn

Opiumvallmon, *Papaver somniferum* L, odlas idag huvudsakligen av två anledningar: framställning av medicinskt användbara opiater (legal användning) samt produktion av heroin (illegal användning). I Europa utnyttjas dessutom fröna för bakning, som krydda och för framställning av olja.

Kodein, som naturligt förekommer i mindre mängder i vallmon, är den produkt, som är mest åtråvärd, främst på grund av dess goda egenskaper som hostdämpande medel men även genom dess svagt smärtstillande effekt. Den mest kända alkaloiden i vallmon är emellertid morfin, främst beroende på dess dominerande närvaro samt dess euforiska och smärtstillande egenskaper. Den medicinska användningen av morfin är dock liten och vid den legala morfinproduktionen omvandlas merparten (ca 90%) på kemisk väg till kodein. Den legala världproduktionen av morfin från opium och vallmohalm uppgick 1986 till 191 ton.

Men opium, morfin och framförallt det semisyntetiska derivatet heroin, har också narkotiska effekter och är beroendeframkallande. Detta har lett till stora sociala problem av global omfattning. Den största delen av illegalt producerat morfin används idag för framställning av heroin.

Som ett exempel på det katastrofalt ökade heroinmissbruket kan nämnas att före 1970 var heroin ett okänt begrepp på den svenska svartabörsmarknaden, medan handeln idag är av omfattande ekonomisk-social betydelse, en utveckling som skett snabbt. Detta återspeglas också i produktionen av råvaran till illegalt morfin-heroin, dvs. opium. Totalt beräknas den illegala produktionen av opium omfatta ca 1 500 ton/år, vilket skall jämföras med den legala produktionen omfattande ca 800 ton/år. Från indiska odlingar uppskattas avkastningen av opium till ca 24 kg/ha, och en motsvarande avkastningssiffra för den illegala produktionen innebär att ca 50000 ha illegalt utnyttjas för vallmoodling årligen. Dessa odlingar är belägna huvudsakligen i bergskedjorna rakt österut från Turkiet, över Himalaya ned till den s k Gyllene Triangeln, gränsområdena mellan Burma, Thailand och Laos, där 70% av den illegala produktionen beräknas ske.

Kodein kan syntetiseras men metoden är inte ekonomiskt lönsam för industriell bearbetning. Andra syntetiska derivat har också diskuterats som ersättningsmedel men en expertgrupp, tillsatt av WHO 1970, kom till följande slutsats: "... andra preparat finns tillgängliga som substitut för kodein ... men användandet av dessa preparat skulle inte resultera i någon särskild vinst och troligen ej heller i någon särskild förlust."

För fortsatt produktion av kodein och kodeinderivat är man således helt hänvisad till vallmo som råvara och därmed förknippad risk för illegal hantering.

### *Opiumvallmons ursprung och naturliga utbredning*

Fram till 1975 förmodades det att vildtyper av opiumvallmon helt saknas, vilket skulle indikera en lång samvaro med människan, och åtskilliga undersökningar rörande artens utbredning och härkomst har gjorts.

I släktet *Papaver* finns totalt ca 130 arter och de flesta återfinns i östra Medelhavsområdet. Arter finns även i inre Asien, polarområdena, Kanada, Alaska samt Alperna. *Papaver californicum* A. Gray har, som namnet visar, sitt naturliga utbredningsområde i Kalifornien, medan *P aculeatum* Thunb påträffas i Sydafrika och Australien.

Morfin har emellertid bara påträffats i arterna *P somniferum*, *P setigerum* och *P decaisnei*, varav de båda sistnämnda endast innehåller obetydliga mängder.

Som föregångare till *P somniferum* utpekade ofta *P setigerum* i äldre undersökningar över opiumvallmons ursprung. Denna art förekommer företrädesvis i västra Medelhavsområdet och saknas helt

i de östra delarna. Opiumvallmon tycks emellertid ha förekommit främst i de östra delarna, då den nyttjades av egyptier och greker. De äldsta vallmofynden i påbyggnadsplatserna i Schweiz och norra Italien antyder också detta, då den neolitiska kulturen i Centraleuropa uppstod genom en folkrörelse längs Donau från Främre Asien.

Vildväxande opiumvallmo har rapporterats förekomma i Spanien på flera lokaler. Några av dessa typer har provodlats i Sverige och då uppvisat primitiva drag med bla. mycket små frön och öppna kapslar. Växtsättet är spensligt och oftast utbildas endast en blomma från en säregen bladrosett. Anmärkningsvärt är att morfinhalten i de mogna kapslarna är ca 3 ggr högre än normalt. Dessa typer skulle därmed utgöra de enda kända fynden av vildväxande opiumvallmo och varför de påträffats i Spanien, är något oklart. Möjligen skulle romarna kunnat fört dem dit, då vallmon troligtvis fortfarande existerade i vilt tillstånd under första århundradet e Kr.

### Tidig historik

De tidigaste fynden av växtdelar från opiumvallmon har observerats i påbyggnadsplatser belägna i Schweiz och norra Italien och är daterade till ca 2000 f Kr. Frön och förkolnade kapslar samt i en av fyndplatserna en förkolnad frökaka har påträffats, vilket tyder på att plantan utnyttjades som födoämne. Huruvida de euforiska egenskaperna var kända, är emellertid osäkert.

Från antikens Grekland har åtskilliga fynd, härrörande från bruk av vallmo, återfunnits. Som det äldsta betraktas den minoiska gudinnan från omkring 1 300 f Kr, med vad som anses vara skårade vallmokapslar på huvudet. Sikyon, en stad på Peloponnesos, benämndes 800 f Kr Mekone (=vallmostaden, från det grekiska ordet *mekon* = vallmo). Runt denna stad skulle omfattande vallmoodlingar ägt rum, men då *mekon* också användes som benämning för en annan mjölksaftförande växt, *Euphorbium peplus* L, är dessa uppgifter något osäkra.

*Mekon* återfinns emellertid som beteckning på vallmo i många språk idag, som "mak" i de flesta slaviska språk, tyskans "Mohn" och vår egen slutstavelse "-mo". Hippokrates omnämner omkring 400 f Kr vallmon i medicinska beredningar och saften (*opos* på grekiska) betraktades som hypnotisk och narkotisk, och vallmofrönas stora näringsvärde prisades.

Grekerna utvecklade således en omfattande kultur kring opiumvallmon, och denna anammades sedermera av romarna. Dessa gav vallmon namnet *papaver* och deras första benämning för opium var *lacrima papaveris* (= vallmotårar).

Dioskorides, en grekisk läkare som färdades med Neros arméer, var en av de första som gjorde en systematisk beskrivning av vallmosläktet, då han 77 e Kr indelade detta i tre typer:

1. *Tylakitis*, med utsträckta kapslar och vitt frö.
2. *Pititis* eller *Rhoias*, också med utsträckta kapslar men med svart frö.
3. En "vild och farmaceutiskt mer betydande" typ, som är större än de båda andra.

Omnämmandet av den tredje typen indikerar att opiumvallmon, *Papaver somniferum*, fortfarande existerade i vilt tillstånd under denna period. Dioskorides gav också en beskrivning av hur de betydande produkterna mekonium och opium bereddes:

"Kapslar och blad krossas samt passerar genom en sil. Från denna massa beredes kakor (mekonium). Opium beredes om morgonen, då daggen försvunnit, genom att kapselytan skåras med kniv. Saften avlägsnas med ett finger. Proceduren upprepas följande dag och den samlade saften blandas väl och formas till kakor."

Även Plinius dä ger en noggrann beskrivning av opiumberedningen:

"Vid middagstid, då torrt väder råder, skåras kapslarna på längden. Stor försiktighet måste iakttas, så att snittet ej blir för djupt. Den i plantan närvarande saften framträder snart. Då den har torkat, avlägsnas den med en fingernagel och formas till kulor. Opium igenkännes genom sin starka och giftiga doft. Då det antändes, brinner det med klar låga. På detta sätt kan det skiljas från falskt opium som är svårt att antända."

Omnämmandet av falskt opium visar att inblandningar av mindre verksamma beståndsdelar skedde vid

denna tid. Opium missbrukades i Rom, och Galenus påstods vara entusiastisk över opiumberedningarnas inneboende kraft. Från denna tid uppträdde opium i förklädd form i olika blandningar som ibland var helt verkningslösa.

På Neros befallning utvecklades emellertid en universalmedicin, *teriak*, av hans livläkare Andromakus. Teriak utgjordes av ett 60-tal olika ingredienser, där opium utan tvivel var den mest verksamma och uppgavs bota: gift och ormbett, huvudvärk, svindel, dövhet, epilepsi, slaganfall, astma, all slags hosta, bloduppstötningar, andnöd, kolik, gulsot, feber, vattusot, spetälska, svårigheter som kvinnor utsätts för samt melankoli. I sanning en universalmedicin!

Av andra mediciner från denna tid där vallmoprodukter ingick, omnämner Plinius d ä vallmofrön i mjölk som hypnotikum, opium i rosenolja mot huvudvärk och mot ögonsjukdomar samt opium blandat med vinäger som botemedel mot sår och ros.

Vid romarrikets fall övertogs de medicinska traditionerna av araberna, och enligt sägnen lär kalifen El-Motewekkil ha låtit sina gäster under middagarna bli bitna av giftormar, men som en ursäkt behandlades de med utomordentligt stark teriak. I samband med islams utbredning fördes kulturen kring opiumvallmon österut mot Indien och Kina omkring 7 – 800 eKr. Den första uppgiften om opium, producerat i Indien, ges av portugisen Odoarda Barbarosa i hans beskrivning av Malabarkusten från 1511.

### *Vallmo och opium från år 1000 till ca 1850 i Europa*

I Europa betraktades opium och vallmo under större delen av perioden med mycket stor försiktighet, då man väl kände dess vanebildande förmåga. Rent opium användes sparsamt och teriak förblev det mest använda medlet, och nu även i kampen mot pestepidemierna. Inom kirurgin användes opium först av Hugh di Lucca under början av 1200-talet och sedan av John Arderne under 1300-talet i England, då också motmedel mot överdoser utvecklades.

Åtskilliga historiker tillskriver Paracelsus (1493 – 1541) äran av att ha spridit opium inom medicinen och hans framgång skulle ha berott på en skicklighet att ordinera sina patienter lämpliga doser. Elever till Paracelsus fortsatte att utvidga användandet av opium och från en av dem, Sylvius, som 1637 erhöill tillnamnet Doktor Opiatus, stammar uttrycket "Ingen läkekonst utan opium". Engelsmannen Thomas Sydenham (1624 – 89) införde *laudanum* (ett vinextrakt av opium) i den form som fortlevde till början av 1900-talet. Även Sydenham var mycket entusiastisk över opium då han skrev:

"Jag kan inte annat än utbryta i lovord till Gud, alla goda tings skapare, som har gett mänskligheten ett hjälpmedel mot nöd där inget kan jämföras med opium, vare sig det gäller antalet sjukdomar det kan kontrollera eller dess effekt att utplåna dem. Läkekonsten skulle vara en krympling utan det..."

Det opium som utnyttjades, kom uteslutande från främre Asien eller Indien, och högst i anseende stod *Opium thebaicum* från Egypten (som även fått ge alkaloiden tebain dess namn). I början av 1700-talet inleddes försök med att odla vallmo i England men större odlingar igångsattes först omkring 1800, då en stigande konsumtion av opium uppstod. En av de första större opiumproducenterna konstaterade också:

"... förvånansvärt stora mängder konsumeras varje år; och jag är av åsikten att enbart i England används tjugo gånger mer opium än för femton till tjugo år sedan, då stora mängder används för utvärtes bruk, och priset stiger ständigt..."

Importerat opium befanns vara utdrygat med diverse ämnen, vilket motiverade en inhemsk produktion. Endast mindre odlingar uppstod emellertid, men olika odlingsteknik utprovades och bla. ansågs samodling med potatis lönsam, och för att förbilliga insamlingsarbetet utnyttjades delvis barn. Lönsamheten blev emellertid inte särskilt god och intresset avtog successivt efter 1820.

I Tyskland gjordes de första försöken med vallmoodling under kontinentalavspärningen för att ersätta importerat opium. Utförliga odlingsanvisningar utgavs av en trädgårdsmästare Poske och dessa översattes till svenska (Ny Journal uti Hushållningen, Majus och Junius 1802). Härvid framgick att sådden bör ske från början till mitten av april. Tidigare sådd medförde ogräsproblem. Vallmo med öppna kapslar angavs ge en högre skörd om allt gick att samla men vid stark blåst erhöills så stor förlust att den slutna typen föredrogs. Upprepade försök med vallmoodling och opiumutvinning skedde under 1800-talet i Tyskland men någon etablerad odling uppstod ej.

Även i Frankrike påbörjades odlingar i början av 1800-talet och man konstaterade bl a att en

arbetare under 60 timmar kunde skära 12 000 kapslar och samla in 205 g opium med en morfinhalt av 14,75 %. Beräkningar visade att ett hektar vallmo producerade 1 miljon kapslar och för att skära denna areal och producera opium, skulle 816 arbetsdagar behövas och 27 kg opium erhållas. Under 1857 odlades 12702 ha vallmo, varifrån 2 – 3 kg opium/ha erhöles.

I Sverige inleddes försök med vallmoodling 1812, framförallt då föranledda av olivoljaens ökade pris, och en viss odling etablerades fram till 1830 men upphörde sedan. De tyska försöken med att producera opium inspirerade E Almquist att pröva motsvarande odling i Uppsala botaniska trädgård. Skörden från 1871 uppgick till 15 gram av ett gråare opium än i handeln förekommande; morfinhalten uppgick till 12 %. Häftiga hagelskurar gjorde att "plantagen" nästan gick helt förlorad 1872 och endast några få gram opium erhöles. Almquist sammanfattar emellertid resultaten på följande sätt:

"Nya försök i större skala borde därför anställas och möjligen med de bästa utsigter till vinst i närheten av städerna eller annorstädes, der man för billigt pris kan påräkna ålderstignas och barns arbetsförmåga. Vid granskning av försökens ekonomiska resultat bör afseende naturligtvis äfven fästas vid de erhållna oljerika vallmofröens ej ringa värde."

Försök att utvinna opium har sedan endast gjorts av J Lybing på Gotland:

"Mera av nyfikenhet än i hopp att vinna mot arbetet svarande resultat gjorde jag 1914 ett litet odlingsförsök..., men opiumskörden blev klen. Insamlad mjölksaft från 500 kapslar vägde totalt 9 gram med en morfinhalt av 4,6 %. Återstoden kapslar insamlades såsom *Caput Papaveris* och dessa gävo bättre utbyte."

#### *Opium och vallmo i Asien*

Användningen av opium fick i Europa ett lugnt förlopp under medeltiden, men i Asien uppstod stora problem, framför allt då efter den europeiska kolonialiseringen av denna världsdel.



*Opiumvallmo, Papaver somniferum, i Linnégården, Uppsala.*

Det stora problemet var att Europa ej besatt någon lämplig bytesvara, förutom guld och silver, till de åtråvärda kryddorna och sidenet från Asien. Regelrätta plundringar igångsattes därför och snart behärskade portugiserna farvattnen till Kina och Indien. De övertog därmed också den existerande handeln med medicinskt opium mellan Indien och Kina. Dessutom introducerades nya växtslag från Nya Världen, varvid tobak från Brasilien kom att spela en betydande roll. Kineserna började emellertid odla sin egen tobak och de fann på att blanda opium och tobak, en blandning som snabbt väckte uppskattning.



*Två vallmopakslar som snittats så att mjölksaften tränger ut. I torkat tillstånd blir denna mörkbrun och kallas opium.*

Snart insågs emellertid farorna med detta missbruk och kejsare Yung-Cheng införde 1729 ett förbud mot handel med och rökning av opium. Ungefär vid denna tidpunkt hade engelsmännen och Ostindiska kompaniet lagt under sig de norra delarna av Indien, och därmed lagt grunden till ett opiummonopol. Genom Ostindiska kompaniet utfördes också betydande mängder opium, producerat i Indien, till Kina och förbudet från 1729 blev i stort sett verkningslöst. Ett motsvarande förbud från 1799 medförde inte heller någon förändring.

Ostindiska kompaniet, med sanktioner från England, utökade sin verksamhet och transporterarna skedde till flytande lagerhus som anlades i Kantonbukten 1821. Transporten till land skedde med mindre båtar och handeln där underlättades av korrupktion. Enligt samtida engelska källor motsvarade opiumhandeln 1/6 av inkomsterna från Indien. Omkring 1799 utfördes 2000 kistor (1 kista=140 pund = 63,5 kg) motsvarande 127 ton opium och 1835 var mängden 30000 kistor (1900 ton opium). För att hejda den ökande införseln, beordrade kejsaren en tjänsteman, Lin Tse-su, att bege sig till Kanton och utkräva allt opium av engelsmännen. Floden i Kantonbukten belägrades och 20 000 kistor opium överlämnades av engelsmännen efter kapituleringen. Allt detta opium förstördes. Det första opiumkriget uppstod 1839, då engelsmännen ville säkra sina handelsintressen och en stark beväpning av fartygen inrättades. Kina förlorade i samtliga sammandrabbningar och ett fredsfördrag undertecknades den 29 augusti 1842, varvid Honkong blev engelskt territorium. De flesta större hamnstäder, som Shanghai, Kanton och Amoy, måste öppnas och förstörelsen av 20000 opiumkistor skulle ersättas. Därmed bereddes vägen för en ökande opiumtrafik och omkring 1850 omfattade handeln 50000 kistor (3175 ton) årligen, vilket tämligen väl motsvarar våra dagars sammanlagda legala och illegala produktion.

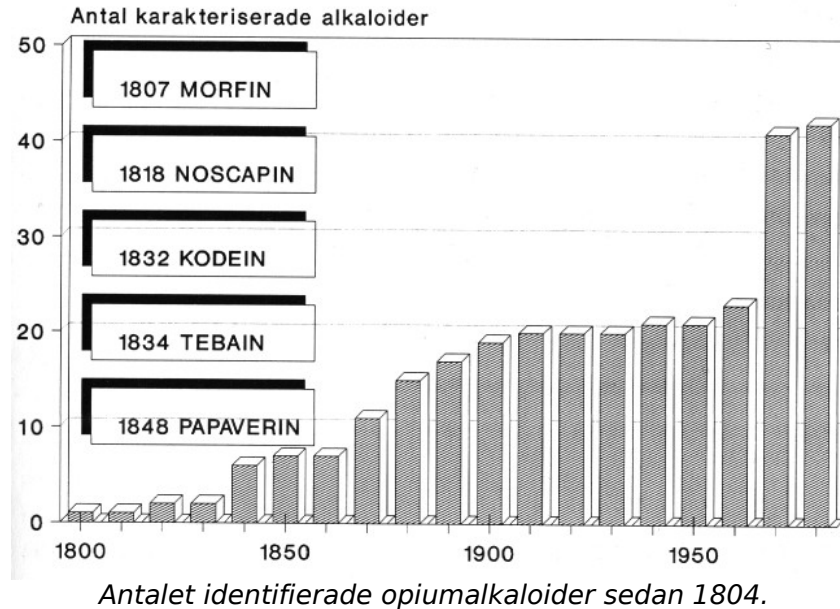
Delvis beroende av dessa faktorer inleddes revolution i Kina mot Mandschu-dynastin under åren 1848 – 65. Engelsmännen utnyttjade denna situation och ett andra opiumkrig uppstod mellan 1856 – 58. I fredsfördragen från Tientsin (1858) och Peking (1860) tvingades den kinesiska regeringen att legalisera opiumhandeln. Först 1906 träffades internationella avtal i Shanghai om att upphöra med opiumhandeln efter kraftiga påtryckningar från USA. Dessa avtal ledde senare fram till den världsomfattande Haag-konventionen rörande narkotikahandel 1912.

I 1800-talets början ökade befolkningen kraftigt, i synnerhet i södra Kina, och under hot av hungersnöd emigrerade tusentals bönder. Denna utvandring ökade gradvis under 1800-talet

och nådde sin kulmen vid sekelskiftet. Närmare 400000 kineser återfanns därför i Bangkok, Saigon, Mekongdeltat och Rangoon-området 1910. Omkring 1870 beräknades antalet opiummissbrukare i Kina till 15 miljoner, och åtskilliga av dessa emigrerade. På så sätt uppkom en spridning av vallmoodling och opiummissbruk i Sydostasien, och ur detta uppstod på 1940-talet den största illegala opiumproducenten, Gyllene Triangeln.

### Alkaloidkemins utveckling

Under 1600-talet började man alltmer intressera sig för det verksamma ämnet i opium och flertaliga försök att isolera ett *Magisterium*



*opii* gjordes. Bland flera andra sysselsatte sig Robert Boyle med detta och han erhöll förmodligen ett orent morfin genom att tillföra aska till ett alkoholextrakt av opium.

I början av 1800-talet undersökte tre personer, Charles Derosne och Armand Séguin i Paris samt Wilhelm Sertiirner i Einbeck vid Hannover, oberoende av varandra, opium. Derosne isolerade morfin och narkotin 1804, Séguin isolerade samma år morfin och mekonsyra och 1805 – 06 isolerade Sertiirner mekonsyra och morfin, vars sömngivande egenskaper han också påvisade. Morfin benämndes av Derosne "sel d' opium", Séguin kallade det "principe amer et insoluble de l'opium", medan det benämndes "principium somniferum" av Sertiirner. Först 1817 gavs alkaloiden namnet morfin, efter Morpheus, sömnens gud, av Sertiirner. Under perioden fram till 1850 isolerades därefter de fyra andra vanligast förekommande alkaloiderna, narkotin år 1818 (namnet har sedan ändrats till noscapin), kodein 1832 (alkaloiden fick sitt namn efter det grekiska *kodeia* = vallmohuvud), tebain 1834 och papaverin 1848.

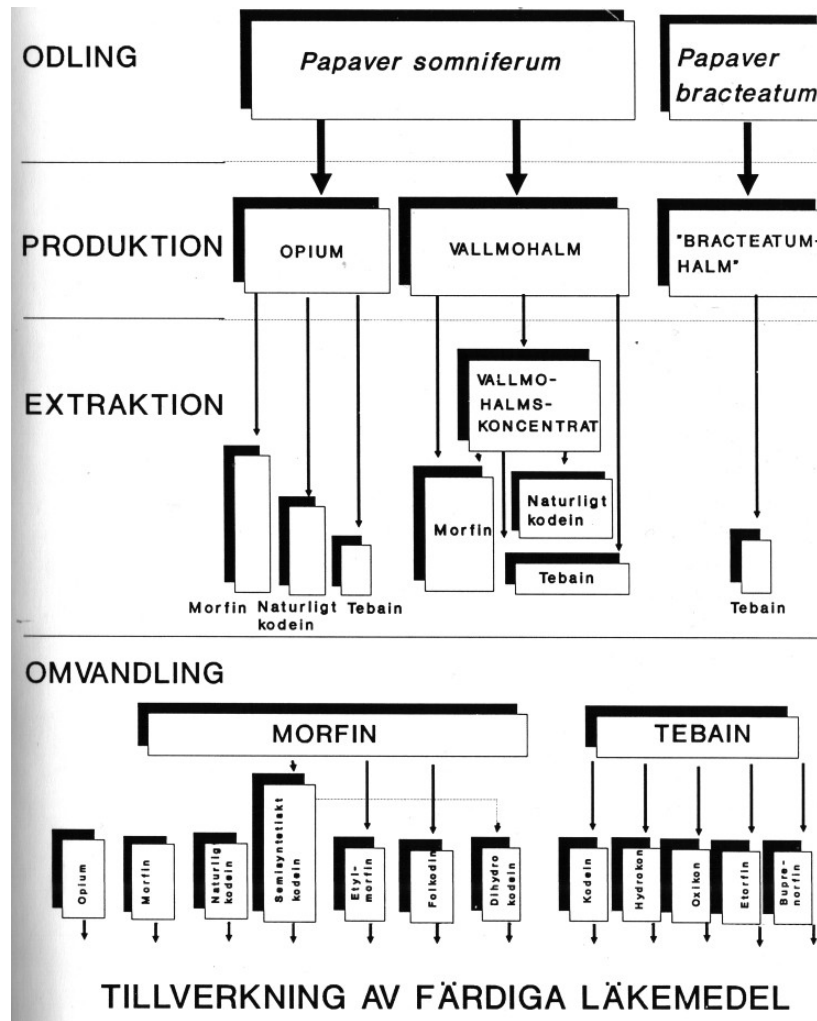
Efter upptäckten av morfin började man alltmer intressera sig för dess förekomst i andra arter än *Papaver somniferum*. Kornvallmon, *P rhoeas*, rapporterades innehålla morfin 1842; eldsvallmon, *P orientale*, 1827; *Argemone mexicana* 1868; *Eschscholzia californica* 1888. Idag är det bekräftat att morfin endast förekommer i *P somniferum*, *P setigerum* och *P decaisnei*.

Fortsatta undersökningar av *P somniferum* har resulterat i att man karakteriserat mer än 40 alkaloider, och arten är en av de mest undersökta ur alkaloidkemisk synpunkt.

Mot slutet av 1800-talet började man intressera sig för morfinets nackdelar och kemister sysselsatte sig med att ändra om molekylen. Vid en enkel omändring med ättiksyra-anhydrid som reagens erhöles 1874 diacetylmorfin eller, som ämnet sedan blev mera känt, heroin (efter tyskans "heroisch"). Heroin betraktades i början som ett



undermedel mot bronkit, kronisk hosta, astma och tuberkulos. Dessutom kurerades alkoholism och morfinism. Tyvärr dröjde det många år innan man insåg till vilket pris.



*Legal opiatproduktion under 1900-talet*

Efter de internationella narkotikakonferenserna i Shanghai 1909 följde en period fram till 2:a världskrigets början, då den tillåtna vallmoodlingen nedtrappades och framför allt då i Kina. Totalt omfattade odlingen i Kina 1934 omkring 236000 ha och från denna producerades årligen 6 – 7000 ton opium. Under 1936 gjordes försök att registrera opiumrökarna men arbetet försvårades, då dessa visste att avgiftningskurer väntade. Inte desto mindre uppgick antalet 1937 till 4 miljoner.

Legal opiumproduktion har under de sista tjugo åren endast skett i ett fåtal länder och då framför allt för inhemsk bearbetning till morfin, kodein och tebain. I tabellen ges en sammanställning av produktionsstatistik. Indien är den ojämförligt största producenten och är idag det enda land som har legal produktion av opium för export. Utöver de länder som återfinnes i tabellen har Bulgarien, Iran, Japan och Pakistan producerat opium under 1970-talet. Internationella påtryckningar och konkurrens med andra länder har emellertid lett till beslut om nedläggning eller omläggning av produktionen.

Tabell. Opiumproduktionen i ton.

	1965	1970	1975	1980	1985
Indien	487	794	1 033	1 131	789
Jugoslavien	9	1	–	–	–
Kina	u s	u s	u s	u s	13
Sovjet	177	226	–	–	–
Turkiet	83	60	–	–	–
<b>Totalt</b>	<b>756</b>	<b>1 081</b>	<b>1 033</b>	<b>1 131</b>	<b>802</b>

(u s = uppgift saknas)

Iran och Pakistan försörjde länge stora grupper legala opiumnarkomaner med inhemskt producerat opium. Opiumproduktionen upphörde i båda länderna 1979.

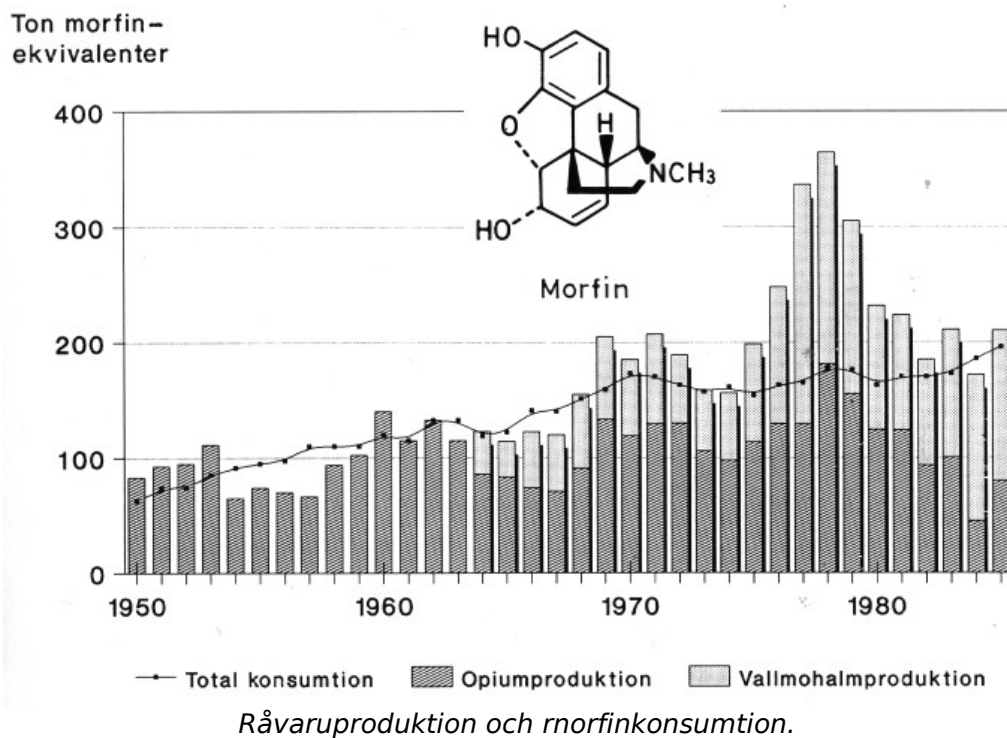
I Indien får vallmo bara odlas av bönder som fått individuell licens av regeringen. Regeringens politik har varit att begränsa produktionen och den odlade arealen till en nivå som kan tillfredsställa Indiens medicinska behov, upprätthålla exporten och underhålla reservlagren. År 1978 var antalet odlare 245 000 och omkring 3,7 miljoner indier hade sin utkomst av opiumproduktionen. I de opiumproducerande delarna av Indien utgjorde intäkterna av opiumhanteringen 20 % av de totala inkomsterna. Den genomsnittliga produktionen av opium låg på 860 ton/år mellan 1964 och 1986, och den odlade arealen låg i medeltal på 35450 hektar.

#### *Turkey Opium Pact*

Efter övertalning och subsidier (35,7 miljoner dollar) från USA, upphörde Turkiet 1972 med all odling av opievallmo. Denna s.k. Turkey Opium Pact var ett försök av Nixon-administrationen att minska heroinproduktionen och fick flera intressanta följdverkningar:

- Turkiets andel av USA:s heroinmarknad övertogs av Burma och Thailand. Tidigare kom bara 5 % av USA:s heroin från Sydostasien, men efter 1972 ökade andelen till 30 %
- De amerikanska lagren av råopium för medicinskt bruk sjönk katastrofalt. I slutet av 1973 hade man lager kvar för 4 månaders produktion mot normalt 18. Samtidigt låg världsproduktionen ca 180 ton under konsumtionen, och då årsbehovet av råopium i USA låg på ca 300 ton blev man tvingad att använda militära beredskapslager.
- Kodeinpriset steg från 362 dollar/kg (1967) till 1 046 dollar/kg (1976).





I september 1974 beslöt Turkiet att återuppta vallmoodlingen. Djupt rotade bondetraditioner och en trängd u-landsekonomi med stora militära utgifter (Cypern-kriget) var tungt vägande skäl för detta omdiskuterade beslut. Emellertid förbjöds all opiumutvinning och istället började man skörda den s k halmen (= kapsel + ca 10 cm stjälk). Turkiet exporterar idag bara alkaloider som extraherats under statlig kontroll.

### Vallmohalm

Vallmohalm har sedan 30-talet använts i många länder (bla. Ungern, Polen, Sovjetunionen och Frankrike) för direkt alkaloidextraktion, detta för att kringgå den mycket arbetskrävande opiumproduktionen. Redan 1827 påvisade Tilloy i Frankrike att morfin kan erhållas ur mogna kapslar efter extraktion med vatten/alkohol och tillsats av ammoniak. Detta inledde försöken att finna en lönsam process att extrahera alkaloiderna direkt ur vallmohalm (bestående huvudsakligen av tröskade kapslar, då alkaloiderna ansamlas i den övre tiondelen av plantan efter blomning). Det skulle emellertid dröja ytterligare 100 år innan Janos Kabay utvecklade en industriell metod i Ungern och denna har sedan legat till grund för vidare utveckling. Ursprungligen användes som råvara omogna plantor, men svårigheter uppstod med klorofyll och frönas olja. Omkring 1931 utvecklades därför en metod för mogna, uttröskade kapslar. Genom denna process blev Ungern den ledande producenten av morfin från vallmohalm fram till 1960.

Ända till 1976 framställdes huvuddelen av allt morfin från opium. År 1977 tillverkades för första gången mera morfin från vallmohalm än från opium, och år 1985 kom ungefär 2/3 av den totala morfinproduktionen från vallmohalm. Opium som läkemedelsråvara är alltså på god väg att ersättas av vallmohalm, en råvara som är betydligt enklare att kontrollera, och som ej lika lätt kan utnyttjas i illegala heroinfabriker.

### Överskott

Från 1972 till 1974 rådde brist på opiatråvaror i världen, delvis som ovan redovisats på grund av Turkiets agerande.

Sedan 1975 har emellertid råvaruproduktionen i stort sett varit större än konsumtionen av opiater. 1978 var överskottet 185 % av konsumtionen, men har sedan sjunkit, och för närvarande råder en relativt god balans. Överskottsproduktionen har emellertid resulterat i att stora lager byggts upp och dessa har sedan 1981 motsvarat ca två globala årsförbrukningar av opiater. Detta skall jämföras med att lagren före 1976 svarade till halva den globala årsförbrukningen. Merparten av dessa lager (78 %) utgörs av opium i Indien (56 %) och vallmohalm i Turkiet.

Som en följd av utvecklingen har priserna för kodein, morfin och övriga opiumderivat tredubblats från 1972 till 1977 för att sedan falla tillbaka till sin ursprungliga nivå (ca 300 dollar/kg kodein 1981). Kodein kostar idag lika mycket som för tio – tolv år sedan, trots ökade råvaru- och tillverkningskostnader. Den legala opiatproduktionen regleras av internationella konventioner, som uppstått ur den tidigare nämnda Haagkonventionen 1912, och för närvarande gäller 1961 års allmänna narkotikakonvention.

### *Kodein*

Opiater svarar för ca 90 % av världsförbrukningen av narkotiska läkemedel. Under andra världskriget utvecklades rent syntetiska substanser som petidin och metadon, och allmänt trodde man att naturprodukterna spelat ut sin roll. Ändå har den totala globala konsumtionen av opiater för medicinskt bruk ökat under efterkrigstiden.

Denna utveckling beror på befolkningstillväxten och att allt fler människor får tillgång till moderna läkemedel. I västvärlden ökar kodeinförbrukningen inte längre i samma takt som förr, och sedan 1973 är behovet relativt konstant. USA svarar för ca 30 % av världens kodeinförbrukning. I vissa nordligt belägna länder kan man emellertid observera en markant förhöjd kodeinförbrukning. Danmark och Norge har således för närvarande världens högsta konsumtion, tätt följda av Canada, och även Sverige har börjat uppvisa en ökande förbrukning.

Trots den stagnerande kodeinkonsumtionen har den medicinska opiatanvändningen ökat. Framför allt har användningen av folkodin och dihydrokodein tilltagit, men under senare år har ett ökat bruk av morfin som smärtlindring vid behandling av terminal cancer också kunnat iakttagas. År 1986 var den globala konsumtionen av morfin 4,5 ton, den högsta siffran som noterats sedan 1958.

Den råvarubrist som vi tidigare berättat om tvingade upp kodeinpriset. Kombinationen av råvarubrist, prishöjningar och osäkra framtidsperspektiv fick många tillverkare att överge kodeinet till förmån för syntetiska substanser. Totalsyntesen av kodein, som beskrevs redan 1952, är tyvärr inte lönsam.

Restriktiv lagstiftning har i många länder bidragit till att begränsa det medicinska intresset för opiaterna. Det är emellertid de medicinska beslutsfattarna, läkare, farmakologer och toxikologer, som avgör vilka läkemedel som är förstahandsalternativ. I jämförelse med nyare produkter har kodeinet fördelen att vara ett länge beprövat läkemedel med välkända för- och nackdelar.

Det finns också ett avsevärt, uppdämt behov av kodein i många utvecklingsländer. I Indien förbrukades 8,3 kg kodein/miljon invånare under perioden 1982 – 86 och motsvarande siffra för Kina var 0,35 kg. WHO har i sin förteckning över essentiella läkemedel tagit upp kodein som *enda* läkemedel för symtomatisk behandling av diarré och hosta.

### *Papaver bracteatum*

För att säkerställa kodeinproduktionen borde opium och morfin ersättas med andra och bättre kodeinråvaror. En sådan råvara är den icke-narkotiska alkaloiden tebain, som också finns i opium (från 2 till 5 %) och som sedan många år har använts som tillskott vid kodeinproduktionen.

År 1963 fann östtyska forskare att en vildväxande vallmoart, *Papaver bracteatum* Lindley, innehöll tebain som huvudalkaloid. Senare rapporterades 0,7 – 1,3 % tebain i

rötterna, 26 % i den torkade mjölksaften och 3,5 % i de mogna frökapslarna av denna art (morfinhalten i *Papaver somniferum* är ca 0,3 % i mogna kapslar). Dessa siffror framkallade ett mycket stort intresse för *Papaver bracteatum* som potentiell råvarukälla för opiatproduktion.

Förenta Nationernas "Division of Narcotic Drugs" initierade 1972 ett speciellt projekt med arbetsnamnet "*Scientific Research on Papaver bracteatum*". Sedan dess har internationella konferenser regelbundet hållits i frågan. FN har på ett fruktbart sätt kunnat samordna den botaniska och fytokemiska grundforskningen, och en av de viktigaste källorna till information om *Papaver bracteatum* är i dag den av FN publicerade serien av forskningsrapporter.

*Papaver bracteatum* beskrevs första gången som en egen art av Lindley år 1821, och är nära släkt med *P orientale* L och *P pseudoorientale* Fedde (vår vanliga praktvallmo). Alla tre arterna hör hemma i bergstrakterna i Iran, östra Turkiet och den transkaukasiska delen av Sovjetunionen.

*Papaver bracteatum* besitter dessvärre ett antal nackdelar som exempelvis dess små frön (*P somniferum* har dubbelt så stora frön), som tvingar till ett sådjup på maximalt 0,5 cm och därmed sammanhängande problem, arten har öppna kapslar vilket kraftigt försvårar fröskörd och är dessutom perenn, vilket medför att frö- och/eller halmskörd tidigast kan ske andra året efter sådd.

Undersökningar i England av mjölksaften (latex) visar att tebainhalten snabbt ökar efter blomningen. Ett maximum av 18 % tebain i färsk latex uppnåddes fyra veckor efter blomningen.

När latex-prover togs med 2 timmars intervall under ett dygns tid, visade det sig att maximal koncentration av tebain inträffade kring klockan 15. Tidigare har visats att morfin- och tebaininnehållet i *P somniferum* också fluktuerar under dygnets timmar med en topp före middagstid för morfin och på eftermiddagen för tebain. Tebainmängdens dygnsvariation i mjölksaft från *P bracteatum* var emellertid mycket mindre (+20 % av det dagliga snittet) än den morfinvariation man funnit i *P somniferum* (+90 %!). Möjligheten att insamla torkad mjölksaft har också undersökts. En sådan produkt skulle vara ekvivalent med opium och har fått arbetsnamnet "bractium".

Ur odlingssynpunkt är insamlingen av de ovanjordiska delarna av växten att föredra. Halmen av *P somniferum* har ju länge använts till alkaloidproduktion och de erfarenheter man då gjort kan utnyttjas.

Halmen utgörs av den omogna kapseln + ca 20 cm av stjälken (det engelska uttrycket är "fruiting tops"). Om dessa "fruiting tops" skördas 5 – 7 veckor efter blomningen kan man teoretiskt erhålla 50 kg tebain/ha. Utbytet har då beräknats på 625 plantor/100 m<sup>2</sup>, 20 kapslar/planta och 40 mg tebain/kapsel. Dessutom kan rötterna utnyttjas för produktion av ytterligare 8 – 25 kg/ha.

Vid praktiska odlingsförsök i Frankrike har mera realistiska värden erhållits: 12 kg tebain/ha från "fruiting tops". Detta är emellertid fortfarande ekonomiskt intressant.

*Papaver bracteatum* har omfattats med stort intresse i hela världen på grund av 70-talets opiumbrist och kodeinbehov. I USA beräknade man i mitten av 70-talet sin kodeinförbrukning till ett värde av 140 miljoner dollar/år. Ca 25 % av denna årliga kostnad skulle kunna sparas in om man hade en inhemsk kodeinproduktion.

Dessutom skulle råvarutillgången vara opåverkad av internationella konflikter och världen skulle få se att kodein och andra analgetika kan utvinnas från en växt vars missbrukspotential är näst intill obefintlig. Som en följd av den minskande opiumproduktionen har emellertid tillgången på tebain kraftigt reducerats, från 12 ton 1976/78 till ca 7 ton 1986.

Det amerikanska utrikesdepartementet var från början motståndare till att USA skulle bli självförsörjande med kodein, eftersom man trodde att detta skulle undergräva USA:s trovärdighet i Turkiet och Indien.

Visserligen är inget land förbjudet att odla vallmo för inhemskt bruk, men eftersom USA anser sig ha tagit ledningen i kampen mot narkotikamissbruket i världen, skulle en odling vara mycket svår att förklara, både för mannen på gatan i USA och politikerna i tredje världen.

DEA (Drug Enforcement Administration) föreslog 1977 en kontrollerad odling av *P. bracteatum* för att täcka kodeinbehovet. Mot bakgrund av den då rådande kodeinbristen trodde man inte att detta skulle nämnvärt påverka importen av opium eller kodein. År 1979 slog DEA emellertid till reträtt och förbjöd all kommersiell odling då detta skulle kunna skada den internationella narkotikakontrollen. I augusti 1981 gjorde DEA en ny helomvändning och accepterar begränsad odling av *Papaver bracteatum* i USA.

Redan 1980 extraherades i USA 700 kg tebain (från importerad "bracteatumhalm") och även Schweiz, England, Sydafrika och Israel har börjat utnyttja *Papaver bracteatum*. I Jugoslavien har en fabrik för extraktion av "bracteatumhalm" färdigställts och beräknas utnyttja 1 500 ton årligen.

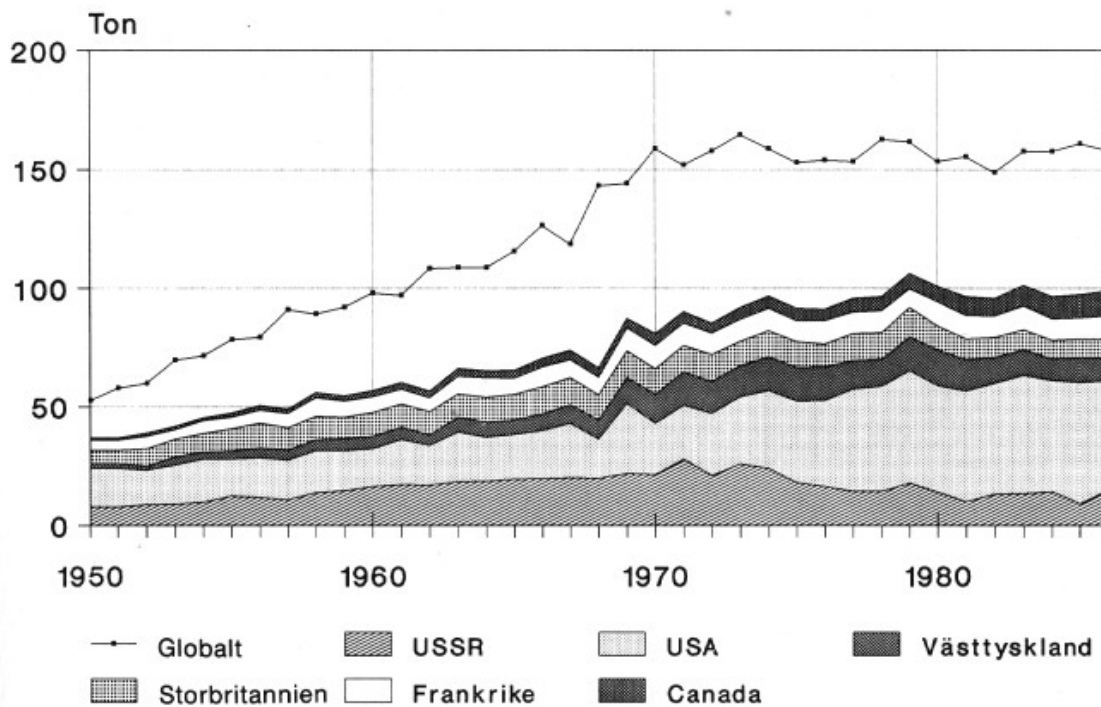
Fördelarna med odling av *Papaver bracteatum* kan sammanfattas sålunda:

- Odlingen behöver inte begränsas till opiumvallmons traditionella områden. Därmed skulle kodeintillgången kunna göras mindre beroende av skörderesultatet i dessa begränsade områden.
- Genom att gradvis ersätta *Papaver somniferum* med *Papaver bracteatum* skulle den illegala produktionen av opium lättare kunna kontrolleras.

Det finns emellertid också faktorer som talar emot en snabb introduktion:

- *Papaver bracteatum* är en flerårig växt, medan *Papaver somniferum* är ettårig och även används för frö- och oljeproduktion. Därför är det svårt att byta ut opievallmon i de traditionella odlingsdistrikten.
- *Papaver bracteatum* är känslig för parasiter och är kanske därför inte en pålitlig råvarukälla.
- Odlingstekniskt finns flera olika problem, framför allt med ogräsbekämpning.

Morfin, tebain och kodein är, kemiskt sett, mycket lika och biosyntetiskt ger tebain upphov till kodein, som omvandlas till morfin. Tanken att finna en mutant ur *P. somniferum* med blockerad morfinbildning och förhöjd kodein- eller tebainhalt ligger därför nära till hands. I fältförsök 1974 vid Sveriges Utsädesförening påträffades också en planta med tebain som huvudalkaloid och endast ringa mängder morfin. Fortsatta urval har gett upphov till en förädlingslinje som innehöll ungefär 90 % tebainplantor och 10 % normalplantor, som förmodligen är resultat av spontan inkorsning.



Resultaten tyder på att en tebainrik "opiumvallmo" är möjlig att framställa, men åtskilligt arbete återstår eftersom tebaininnehållet tycks regleras av närvaron av en övertalig kromosom. Därmed erbjuds också ett alternativ till *P. bracteatum*, som i många avseenden är bättre och framför allt då, om man vill ersätta opiumproducerande länders odlingar, eftersom etablerad odlingsteknik inte behöver ändras.

#### Tebain som läkemedelsråvara

Tebain är redan idag en alternativ råvara för kodeinproduktion. Årligen produceras ca 7 ton tebain från *P. somniferum* och omvandlas till andra opiater, huvudsakligen kodein. Morfin förekommer ej i den enkla syntesen av kodein från tebain.

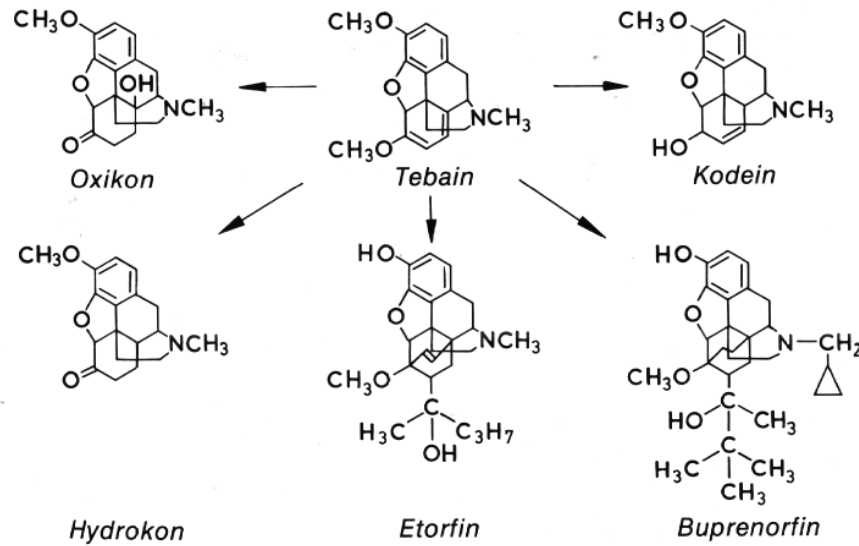
Andra läkemedel som för närvarande framställs från tebain är oxikon, hydrokon och dihydrokodein. En intressant produkt som också har tebain som råvara är etorfin (en av de s.k. Bentleyföreningarna) med oerhört kraftig sedativ effekt. Den totala världsproduktionen av etorfin uppgår till 3 – 4 kg/år och substansen används framförallt som bedövningsmedel inom viltvården (dos: 1 mg/elefant).

Tebain används ej som läkemedel och missbrukas inte heller. Heroin och morfin kan visserligen tänkas framställda från tebain (via kodein), men denna framställningsmetod ger låga utbyten och är svårhanterlig. Då emellertid en rad andra tebainderivat är potentiella missbruksmedel har tebain tagits med på FN:s lista över narkotiska ämnen ("Schedule 1").

#### FN:s expertgrupp om tebain

En expertgrupp tillsatt av FN:s "Narcotics Laboratory" i Geneve (1976) har undersökt de ovannämnda möjligheterna att omvandla tebain till olika opiater, och har kommit till följande slutsatser:

- Så länge det finns illegalt opium och morfin att tillgå, kommer heroin att vara förstahandsvalet för missbrukarna



- Om heroin inte längre skulle gå att uppbringa, är det troligast att helt syntetiska produkter tar över. Farmakologiska effekter, dosering och enkel framställning från okontrollerade råvaror bedöms göra dessa ämnen mer attraktiva för illegal produktion än olika tebainderivat.
- Icke desto mindre måste all odling av *P. bracteatum* och andra tebainproducerande växter kontrolleras så att tebain inte når den illegala marknaden.

### Slutord

Om, och när, en tebainproducerande vallmo kan ersätta *Papaver somniferum*, återstår ännu att se. I länder med befintlig vallmoodling och halmextraktion kan utvecklingen gå fort.

För närvarande finns ett överskott av opium och vallmohalm, men vallmoodling är ändå den viktigaste inkomstkällan för odlarna. Det är därför mycket svårt att begränsa opiumproduktionen, om man inte kan erbjuda lokalbefolkningen ett bra alternativ som inkomstkälla.

Opiumkrigen fortsätter.

## Cannabis då och nu – en historia om utveckling

### Bo Holmstedt och Jan G Bruhn

”Bruket av marijuana är en av vår tids mest motstridiga frågor. Å ena sidan hävdar motståndarna till marijuana att det leder till allvarligt anti-socialt beteende, inklusive mord och våldtäkt, framkallar vansinne och utgör en säker biljett till den icke-medicinska användningen av andra droger. Å andra sidan anser förespråkarna att marijuana är harmlöst, bara ger lycka och är mindre skadligt än den socialt accepterade och legala drogen alkohol” (Isbell, 1971).

På detta sätt sammanfattar en av de allra mest erfarna och framstående medicinska narkotikaforskarna den s.k. cannabisproblematiken. Bruket av cannabis har varit kontroversiellt i århundraden och är så fortfarande. Det är utomordentligt spritt, om man bortser från koffein och tobak kommer det näst efter alkohol i popularitet. Idag räknar man med att det finns omkring 300 miljoner användare.

## Antiken

Det äldsta belägget för cannabisanvändning kommer från Taiwan, där 10000 år gamla krukskärvor från stenåldern befunnits dekorerade med bilder av cannabisplantan.

Hampväxten, *Cannabis sativa*, anses härstamma från Centralasien och beskrevs i en kinesisk farmakopé på 1500-talet f Kr. Cannabis användes både som sedativum och för ett stort antal andra syften. Från Kina sprider sig cannabis till Indien, där den får rangen av helig planta och utnyttjas i religionsutövningen. Detta är första gången det rituella bruket av cannabis nämns. Det går igenom hela

### Cannabis – historisk översikt

Stenåldern	Taiwan. Bilder av cannabis på krukskärvor.
Antiken	Orienten. Kinesisk farmakopé omnämner cannabis.
Medeltiden	Arabvärlden. Assasiner.
Renässansen	Rabelais beskriver plantan Pantagruelion.
1753	Linnés klassifikation.
1845	Moreau ger ut sin bok "Du Hachisch et de l'Alienation Mentale; Etudes Psychologiques."
1894	Report of the Hemp Drug Commission (Indien).
1912	First Opium Conference.
1924–25	Second Opium Conference.
1930	Narkotikaklassning i Sverige.
1944	La Guardia-rapporten i New York.
1958	Första svenska domarna.
1964	Mechoulams syntes av $\Delta$ -1-THC.
1973	Första analysen av $\Delta$ -1-THC i blod från cannabisrökare.
1980-talet	THC och en syntetisk "släkting" börjar användas som läkemedel.

drogens historia i olika världsdelar och finns även i det moderna samhällets subkulturer.

Bhang, en dryck beredd av cannabis, omnämns i Vedaskrifterna 2000 f Kr. Cannabis var guden Shivas planta. Redan från denna epok finns rapporter om drogens psykoaktiva effekter. Bruket av cannabis blir sedermera känt även i arabvärlden. Arabernas beteckning "haschisch" betyder gräs. Beteckningen "gräs" för cannabis (marihuana) används även idag i "drop out"-kulturer. Genom araberna spred sig användningen av cannabis över hela Afrika, dock i förhållandevis sen tid. Hampans andra stora användningsområde, som leverantör av starka fibrer för tillverkning av rep, säckar mm., gjorde också att plantan efter de stora upptäcktsresorna kom att odlas i Nya världen.

## Medeltiden

Västerlänningarna konfronterades med arabkulturen under korstågstiden. Korsriddarna lärde känna haschischen genom sina motståndare assasinernas framfart.

Assasinerna var en utbrytarsekt inom Islam, stiftad under senare delen av 1000-talet av en persisk äventyrare, Hassan ibn Sabah. Denne satte sig omkring år 1090 i besittning av klippfästet Alamut, som sedermera blev residens för den nya ordens ledare, av korsfararna känd under namnet "den gamle på berget". Assasinerna utövade under 1100- och början av 1200-talet ett formligt skräckvälde inom den muhammedanska världen. De utrotades under 1250-talet av mongolerna och miste därmed sin betydelse, även om rester av dem länge fanns kvar i Syrien.

Mycket av vad som skrivits om assasinerna är uppenbarligen legender, men enligt uppgift använde de haschischruset för att undanröja emotionella hinder och för att "tända på" inför uppdrag, vilka i många fall gällde lönnmord på motståndare. Därigenom kom assasinerna att lämna två bidrag till den västerländska utvecklingen: ordet "assasin" används i engelskt och franskt språkbruk som beteckning för mördare; assasinernas härjningar har under tusen år styrt den europeiska uppfattningen om cannabis: en cannabispåverkad person blir oregerlig, aggressiv och mer eller mindre galen. "Assasin" (och "haschisch") kan enligt Silvestre de Sacy år 1809 etymologiskt härledas till Hassan, "den gamle på berget", som grundade assasinorden.

Assasinernas rituella bruk av haschisch åtföljdes av en mera utbredd profan användning. Den antog enorma proportioner och är i dag endemisk i arabvärlden.

En del härskare var emot bruket av hampan. Således lät emiren Sudun Sheikuni år 1378 utfärda ett dekret om förbud mot odling och brännande av alla cannabisplantor samt stränga straff för användare av drogen. Detta torde vara det första förbudet men var i det långa loppet verkningslöst. Bruket fortsatte.

### *Renässansen*

Med undantag för de arabdominerade delarna av Europa hade hampan under denna tid huvudsakligen utbredning och användning som fiberväxt, för vilket den var mycket uppskattad. Dess andra egenskaper tycks dock ha varit kända framför allt genom den arabiska medicinens inflytande på de sydeuropeiska universiteterna. Läkaren och författaren Rabelais, vars far hade en hampodling, skriver i tredje boken om Pantagruel om en planta "pantagruelion", vilken sedermera visats vara cannabis. Rabelais var väl förtrogen med de skiftande användningsområdena för cannabis: för beredning av hästmediciner, fågelföda och insektsbekämpningsmedel samt som drog. Utan denna skriver han vore "kök och matbord outhärdliga och... funnes inga nöjen i sängen".

### *Linnés klassifikation*

Carl von Linné gav 1753 den indiska hampan namnet *Cannabis sativa* L., som den alltjämt bär. Bevarade herbarieexemplar visar att

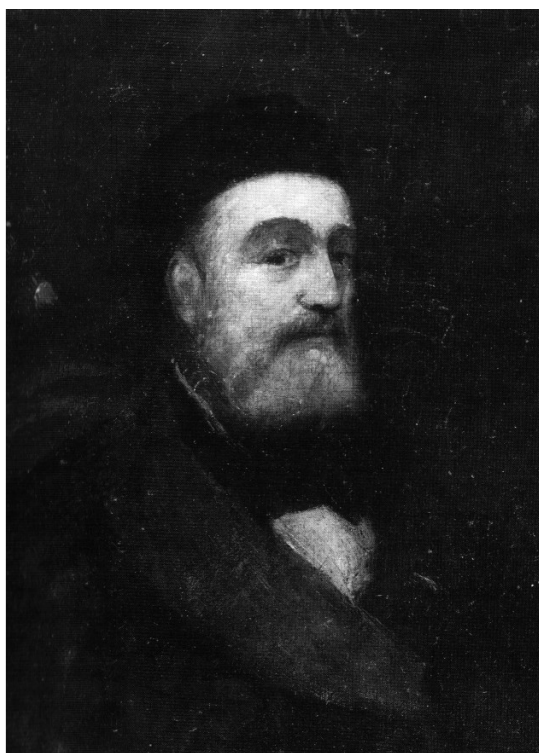




*Blommande gren av Cannabis sativa.*

han baserade sin klassifikation på i Nordeuropa odlat material. Att Linné var medveten om växtens centralaktiva effekter framgår av en avhandling från 1761 betitlad "Inebriantia" och 1963 återutgiven i svensk översättning av Svenska Linné-sällskapet. I sitt slag är detta den första sammanställningen över narkotika.

Botaniska problem rörande *Cannabis sativa* tilldrar sig alltjämt vetenskapligt intresse, t ex den tänkbara existensen av en eller flera arter av cannabis. Detta har visat sig vara betydelsefullt i rättsfall. I europeisk cannabislagstiftning räknas släktet *Cannabis* som det juridiskt urskiljande begreppet medan USA:s lagstiftning tar fasta på *Cannabis sativa*. Därför har försvaret vid vissa åtal för olaga innehav kunnat hävda att innehavet avsett *Cannabis indica*, som inte regleras av lagstiftningen.



*Den franske psykiatern Joseph Moreau de Tours var*

*den förste som beskrev cannabis effekter i detalj.*

### *1800-talet och Moreau de Tours*

Den andra gången Europa konfronterades med cannabis under ett fälttåg var under Napoleons expedition i Egypten. Cannabis hämtades till Europa efter det att hans arméer kommit i kontakt med den. Ockupationsarmén noterade det allmänna bruket av cannabis och en av generalerna utfärdade förbud mot dess användning.

Sylvestre de Sacy (1809) redogjorde för européerna om cannabisrusets verkningar. De gamla legenderna om "den gamle på berget" och assasinerna återupplivades och passade väl in i romantikernas dyrkan av det exotiska.

I Hotel Pimodan (nuvarande Hotel Lauzun, 17 Quai d'Anjou, Paris) samlades på 1840-talet en grupp författare och konstnärer. De bildade vad Gautier kallade och eftervärlden lärt känna som "Le Club des Hachichins". Cannabis konsumerades i form av dawamesc, en konfekt som beretts av dekokt av cannabis, smör och kryddor. Det orala intaget och de förhållandevis stora doserna möjliggjorde psykedeliska seanser, som varade mer än ett halvt dygn. Gautiers och Baudelaires litterära beskrivningar av dessa rus och seanser från denna epok är alltså de mest läsvärda i genren.

Den vetenskapligt mest betydelsefulla medlemmen av denna klubb var läkaren Jacques-Joseph Moreau de Tours (1804 – 1884).

Moreau fick anställning som assistentläkare vid Charentonsjukhuset i Paris, år 1826. Vid denna tid hade psykiatern Jean Étienne Dominique Esquirol (1772 – 1840) nyligen blivit chef för detta mentalsjukhus och tack vare honom hade ett antal förbättringar gjorts till patienternas bästa. Bland de många olika metoderna för behandling av mentalsjuka hade resor ordinerats till och med så långt tillbaka som i det gamla Grekland. Esquirol hade ett stort antal patienter från alla delar av Frankrike och från utlandet. Bland dem fanns förmögna personer, för vilka han kunde ordinera långa resor. Han anförtrodde dem i sina unga assistenters vård. Moreau fick ett sådant uppdrag och besökte Schweiz och Italien med en patient.

Moreau fick efter detta smak för resor och längtade efter att se främmande länder. Esquirol anförtrodde åt honom vården av en ny patient, den här gången för en resa till Orienten, som skulle vara i tre år. Den unge och entusiastiske Moreau ville lära och dra nytta av så mycket som möjligt av vad han såg och hörde och lade sig bla. till med klädedräkt och sedvänjor i de länder han besökte.

Under vistelsen i Orienten hade Moreau rikliga tillfällen att iakttä den utbredda användningen av haschisch, i synnerhet bland araberna. Han måste också ha provat det själv, eftersom han skriver lyriskt om "de upplevelser omöjliga att förklara" som "detta fantastiska ämne" framkallar och omöjliga att förstå "speciellt för någon som inte har provat det".

Haschisch hade blivit känt i Europa genom en publikation av orientalisterna Sylvestre de Sacy (1809). Han relaterar användningen av indisk hampa i Persien och Ostindien. Sacy gav också en beskrivning av effekterna av haschisch och föreslog, att man skulle "med vår hampa här hemma bereda en alkoholdryck för användning inom medicinen vid en tid då (på grund av blockaden) knappheten på och förfalskningarna av exotiska droger mer än någonsin uppmuntrar oss att finna substitut, som vuxit upp på vår egen jord".

Moreau påbörjade nu experimentell forskning över de psykofarmakologiska verkningarna av extraktet från indisk hampa. Han avsåg att kasta ljus över psykiska fenomen, vilka tidigare hade varit dunkla. Arbetet inspirerade honom också till tankar om mentalsjukdomarnas natur.

Ingen kritik kan riktas mot hans försöksuppläggning. Moreau tog själv haschisch. Det bör nämnas, att ämnet vid denna tid intogs peroralt i form av en grön pasta, ett slags mos. På grund av den ovanliga egenskapen hos haschisch att hålla "medvetande och de innersta känslorna" intakta hos brukaren kunde han analysera sina intryck och fortfarande vara medveten om förändringen av sina självegenskaper. För att komplettera denna interna självobservation uppdrog Moreau också åt personerna omkring sig att noggrant anteckna hans

ord, handlingar, gester och ansiktsuttryck. Resultaten var mycket karakteristiska. Moreau ville också ha "kontroller med andra människor". Han vände sig till sina elever, som med entusiasm och nyfikenhet ställde upp för experiment med haschisch i mycket varierande doser och beskrev exakt vad de upplevde.

Moreau observerade med skrupulös omsorg varje symtom under berusningens gång. De två serierna jämfördes och full överensstämmelse kunde bevisas. Verkan av haschisch avslöjar sig i en rad intellektuella störningar och Moreau beskrev alla dessa sinnesförmimmelser med minutiös noggrannhet i sin bok, som egentligen var en tävlingskrift tryckt i begränsad upplaga. Den trycktes 1845 och bar titeln "Du Haschisch et de l'Aliénation Mentale". Med denna bok kom han att grundlägga psykofarmakologin. De viktigaste subjektivt upplevda och objektivt noterade fynden under cannabISRuset var enligt Moreau:

- Allmän känsla av välbefinnande.
- Ökad sinnesretning, förstärkning av alla förmimmelser.
- Förändringar i tids- och rumsuppfattningen (vanligen en förstoring av de verkliga dimensionerna: Minuterna förvandlas till dagar och år, cm till meter etc).
- Skärpning av hörseln, kombinerad med större mottaglighet för musik. Vanliga bullerfenomen avnjuts som om de låter bra.
- Fixa idéer på gränsen till förföljelsemani.
- Störningar i känslolivet; känslösvall, mestadels i form av en förstärkning av redan existerande känslor.
- Oemotståndliga impulser.
- Illusioner och hallucinationer.

Att märka är, att Moreaus studier dels innefattade symtomatologin hos haschischruset jämfört med symtom vid mentalsjukdomar, dels terapeutiska försök. De senare var i stort sett misslyckanden. Skärpan av Moreaus iakttagelser framgår bla. av följande citat:

"Jag pekade också på den egendomliga verkan, som i några fall tycktes vara följden av en långvarig användning av detta preparat, en slags kombination av galenskap och förnuft, en predisposition för hallucinationer, som icke är analog med någon annan känd typ av psykisk alienation.

Beträffande dess patologiska verkningar utgör haschisch inget undantag från andra botaniska substanser som specifikt påverkar nervsystemet. Missbruket av haschisch rubbar på ett våldsamt sätt intellektet, överdriver dess aktivitet, eldar upp det allmänna medvetandet till en sådan grad att individen under dess inverkan kastas in i en värld fylld av fantasier, omformar på sätt och vis hans iakttagelseförmåga, hans förmimmelser, till och med hans instinkter. Och ändå – och detta är anmärkningsvärt – förmörkar det aldrig hans medvetenhet eller ego till en sådan grad att det hindrar honom från att bedöma och inse sin nya situation.

Men jag påstår, att missbruket av haschisch i det långa loppet skapar sjukdomar som alla är synnerligen allvarliga; skenbart bryts inte elasticiteten hos själsförmögenheterna, men den utsätts för en hård belastning. Ett tillstånd av konstant dåsighet, slöhet, själslig apati med åtföljande förlust av spontan handlingsvilja, viljekraft och oförmåga att fatta beslut. Dessa psykiska anomalier visar sig i uttryckslös fysiologi, deprimerat, slapt och likgiltigt uppträdande, matta ögon som rullar i sina hålor eller är orörliga som robotar, slappa läppar, långsamma kraftlösa rörelser etc. Sådana är några av de karakteristiska symtomen på en *överdriven* användning av haschisch. Vi har haft tillfälle att se flera exempel på detta. Jag skyndar mig emellertid att tillägga och vill betona, att ett långvarigt missbruk under en följd av år kan leda till de rubbningar jag pekat på. Samma sak gäller om haschisch i Egypten som om vin och alkoholhaltiga drycker i Europa. Användningen av haschisch är lika utbredd. Nästan alla muslimer tuggar haschisch, ett stort antal är slavar under den i otroligt hög grad och ändå *är det ytterligt sällsynt*, att man träffar på personer på vilka haschisch haft de katastrofala verkningar som vi här talat om."



Moreau har här karakteriserat både s k haschisch psykoser och det "amotivationssyndrom" som 1970 beskrevs av West. Senare tiders klinisk-farmakologiska undersökningar har bekräftat Moreaus beskrivning av ändrade tids- och rumsupplevelser, sinnesstämning osv.

Genom att studera cannabisruset kom Moreau till uppfattningen att mentala sjukdomar hade organiskt ursprung. Han använde cannabisruset som en modellpsykos för att vinna kunskap om de organiskt-kemiska förändringarna i hjärnan vid mentalsjukdomar. Dessa frågor är fortfarande öppna vetenskapliga frågor.

#### 1900-talet

Intresset för cannabis i Europa spred sig egentligen aldrig utanför de konstnärliga cirkelna i Paris. Däremot infördes under årtiondenas lopp ett flertal läkemedel med cannabis som komponent. I Sverige har två cannabispreparat varit registrerade som läkemedel: Cannabisol, som använts vid depressioner, och Cannabitropin vid kikhosta. Båda avregistrerades i januari 1950.

Icke-medicinsk användning av cannabis behandlades i två s.k. opiumkonferenser. Vid den första, 1912, föreslog Italien, att opiumkonferensen skulle uppta cannabis i den internationella narkotikakonventionen men rönste ingen framgång. Konferensen ansåg det emellertid angeläget att cannabisfrågan studerades vidare.

Vid nästa opiumkonferens (1924 – 1925) gjorde Egypten en formell framstöt om internationell reglering av cannabis. Landets chefsdelegat El Guindy påpekade att Egypten hade stora problem med cannabissmugglingen och cannabissmissbruket i vars spår följde många fall av grava psykiska sjukdomstillstånd. Han fick starkt medhåll från andra länder med cannabisproblem: Sydafrika, Brasilien, Turkiet och Grekland, under det att England och Frankrike ställde sig tveksamma till förslaget. Egyptens förslag gick dock igenom. Genom

den första svenska narkotikaförordningen, som byggde på opiumkonferensernas beslut, kom cannabis att klassas som narkotikum 1930.

När cannabis på allvar började användas i Sverige kom initiativet från USA, dit det i sin tur hade kommit från Mexiko i början på 1900-talet men framför allt efter första världskriget och under 1920-talet. Bl.a. förde de jazzmusiker som efter Storyvilles stängning 1917 emigrerade till Chicago med sig bruket. Marihuanarökning förekom i jazzkretsar i Stockholm sedan mitten på 1950-talet. När den förste svenske narkotikaåklagaren tillträder sitt ämbete 1958 faller också de första domarna för olaga innehav av cannabis. Cannabismissbruket förblir etablerat i bohemkretsar fram till mitten av 1960-talet, varefter det i samband med "hippie"-vågen sprids ut över landet. En orsak härtill var studentupproret vid Berkeley-universitetet i Kalifornien 1964, som kom att starta cannabisepidemin i västvärlden. Att röka cannabis blir ett sätt att vara "inne" och att visa att man följt "drop-out"-kulturernas motto "turn on – tune in – drop out", myntat av Timothy Leary.

### *Kommissioner och rapporter*

Med subkulturerna och cannabismissbruket kom ett politiskt intresse för cannabisproblemet. De flesta västländer tillsatte kommissioner,

#### **Sagt om Cannabis**

"Cannabis is used throughout the world for diverse purposes and has a long history characterized by usefulness, euphoria or evil, depending on one's point of view. To the agriculturist cannabis is a fiber crop; to the physician of a century ago it was a valuable medicine; to the physician of today it is an enigma; to the user, a euphoriant; to the police, a menace; to the traffickers, a source of profitable danger; to the convict or parolee and his family, a source of sorrow".

som avgav betänkanden vilka ibland utgör märklig läsning. I själva verket hade flera vetenskapliga kommissioner redan tidigare försökt kartlägga och analysera cannabisproblemet. Den första av dessa var Indian Hemp Drugs Commission, vars arbete publicerades 1894 och återutgavs 1969. Den anses vara den mest kompletta samlingen om cannabis och dess verkningar som existerar men behandlar naturligtvis inte problemet från modern kemisk och sociologisk synpunkt.

I USA fanns ända sedan 1910-talet i vissa immigrantkretsar ett utbrett missbruk av cannabis. New Yorks borgmästare Fiorello La Guardia uppdrog åt New Yorks Academy of Sciences att vetenskapligt studera effekterna av cannabis. Den 1944 framlagda rapporten, "La Guardia-rapporten" eller "borgmästarens rapport", utgjorde vid sidan av Moreaus arbeten den mest omfattande dokumentationen under en längre tid. I arbetet deltog bl.a. den kände tysk-amerikanske farmakologen Siegfried Loewe. Rapporten omfattade emellertid, till skillnad från the Indian Hemp Drugs Commission, ett selekterat material av fångar. Avsaknaden av syntetiska referenssubstanser, specifika analyser av blodkoncentrationer och studier av doseffekt-relationer minskar också dess värde. La Guardia-rapporten kom att återopas först 20 år senare i samband med den uppblossande debatten om cannabispreparatens farmakologiska effekter och juridiska ställning.

Den debatten är ännu inte avslutad. Två omfattande rapporter visar att det finns diametralt motsatta uppfattningar i frågan om cannabisrökningens medicinska och sociala skadeverkningar. Den första rapporten är från studier på Jamaica och heter "Ganja in Jamaica" (Rubin, Comitas 1975).

På Jamaica förekommer bruket dels rituellt hos en speciell sekt, *rastafaris*, dels hos ättlingar till indiska immigranter, som använde cannabis för rökning och som infusion i te.

Bruket är kroniskt och doseringen har beräknats att vara 10 – 25 gånger högre än den som används av marihuanarökare i USA. Författarna konstaterar bla., att ganja stegrar arbetskapaciteten hos kroppsarbetare och registrerade inget fall av "amotivationssyndrom". Den noggranna medicinska-psykologiska uppföljningen av detta stora experiment ledde författarna till slutsatsen, att det kroniska bruket av cannabis inte är skadligt. Detta har redan före bokens publicering motsagts av Wikler (1974) bla. med hänvisning till det faktum att huvuddelen av testen rörde kroppsarbetare och att "högre" funktioner inte registrerats.

Den andra rapporten har avgivits på uppdrag av USA:s senat (Eastland 1974, 1975). Det är en utskottsrapport, som baseras på förhör (hearings) med vetenskapsmän, tjänstemän och jurister. Rapporten hävdar att cannabismissbruket är ett allvarligt medicinskt och socialt problem och ger upphov till bla. cannabispsykos och amotivationssyndrom. Rapporten är en sammanfattning av cannabismotståndarnas argumentation, ideologi och vetenskapliga underbyggnad.

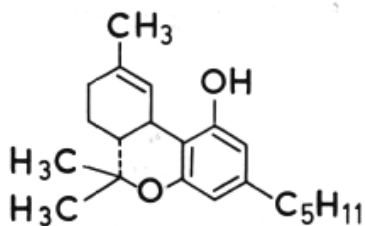
Kontroversen fortgår och kommer att fortgå länge än.

### *Cannabis idag*

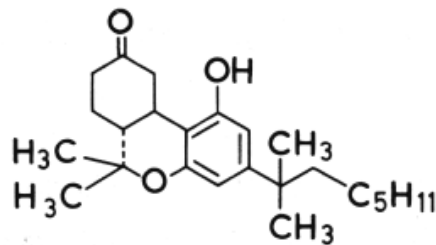
År 1964 isolerade Mechoulam och Gaoni den viktigaste psykoaktiva substansen i cannabis, (-)-3, 4-trans- $\Delta$ -1-tetrahydrocannabinol eller THC. I djur- och humanförsök framkallade THC samma karaktäristiska effekter som växtdrogen. Övriga ämnen har ringa psykoaktiva egenskaper, men bidrar förmodligen till totaleffekten.

Letandet efter psykoaktiva beståndsdelar i cannabis har hittills resulterat i att mer än 420 olika ämnen av 18 olika strukturtyper identifierats. Ett 60-tal av dessa ämnen är s.k. "cannabinoider" med en grundstruktur som är typisk för *Cannabis sativa*. Bladen, de blommande topparna och hartset (= haschisch) är rikast på cannabinoider. Beroende på genetiskt ursprung och odlingsbetingelser kan växten uppträda som fiber- eller hartstyp.

En normaldos av THC (5 – 10 mg vid rökning, 30 – 50 mg vid förtäring) ger ökat välbefinnande och avspänning med milda effekter på centrala nervsystemet, såsom förhöjd iakttagelseförmåga, oförmåga att uppskatta tid, förlängd reaktionstid, försämring av inlärningsförmågan och störning av korttidsminnet. THC ger också ökad hjärtfrekvens, rödögdhet och sänkning av kroppstemperaturen. Högre doser ger ångslan och oro samt kan leda till hallucinationer och paranoia föreställningar. THC påverkar vidare hypothalamus och dess funktioner, törst, aptit, vattenbalans, sömn och temperaturreglering. Det kan anses klarlagt att cannabisbruk leder till toleransutveckling, och att mycket höga doser kan ge psykiskt beroende. Abstinensbesvär är bla. irritation, rastlöshet, sömnstörningar, diarré, kräkningar och diarré. Meningsfulla studier av cannabinoidernas metabolism kunde genomföras först sedan radioaktivt märkta substanser framställdes i början på 70-talet. Specifika och känsliga metoder för bestämning av cannabis och dess metaboliter i kroppsvätskor har också utvecklats. THC har av förklarliga skäl tilldragit sig störst intresse, och mer än 80 olika metaboliter har identifierats vid *in vitro*- och *in vivo*-studier med olika djurslag. Omvandlingen av de olika cannabinoiderna sker huvudsakligen i levern och flera av de funna metaboliterna har visat sig vara psykoaktiva även de.



*Tetrahydrocannabinol, THC*



*Nabilon*

## Cannabis i morgon

Det sista årtiondets framsteg har skapat ett förnyat intresse för cannabis och dess aktiva innehållsämnen som potentiella läkemedel. THC har visat sig lovande för behandling av illamående och kräkningar vid cancerterapi. Ett annat användningsområde som diskuteras för THC är ögonsjukdomen glaukom, då THC sänker det förhöjda trycket i ögat.

Behandling av astma, epilepsi och smärta med olika cannabinoider har också prövats, men vägen till färdiga läkemedel är lång. Intresset för cannabinoiderna eller modifierade analoger till dem som potentiella läkemedel beror på flera faktorer:

1. Cannabinoiderna har farmakologiska effekter som är olika dem hos kända läkemedel.
2. Trots den långa användningen finns det inget känt *fysiskt* beroende av cannabis.
3. Cannabinoiderna har mycket låg akut toxicitet i djurförsök.
4. Århundraden av folklig användning pekar på smärtlindring, lugnande effekter och andra kliniskt intressanta indikationer.

Tetrahydrocannabinol har under 1980-talet registrerats som läkemedel i USA med användning som antiemetikum vid strålbehandling, av cancerpatienter. Dessutom har en syntetisk cannabinoid, nabilon, börjat användas i Canada som ett lugnande och sedativt läkemedel. Kanske kan cannabis, i likhet med opium och mjöldryga, visa sig bli en guldgruva där många nya läkemedel kan hämtas.

## Planerad naturproduktforskning och slumpens skördar

### Albert Hofmann

Följande exposé över olika vägar att utveckla nya läkemedel och de möjligheter till planerad målinriktad forskning dessa öppnar, samt över slumpens betydelse i utvecklingsprocessen är inte i första hand avsedd för mina kolleger involverade i farmaceutisk forskning, för vilka dessa omständigheter är självklara, utan för en vidare läsekrets. När dessa läsare konfronteras med den komplicerade kemiska formeln för ett nytt läkemedel ställer de följande frågor till forskaren:

Hur upptäcktes föreningen med denna sammansättning?

Hur var det möjligt att förutsäga att just denna förening skulle ha den önskade terapeutiska effekten?

Svaret är, naturligtvis, att det inte var förutsett: det upptäcktes först hos patienten efter det att resultaten av farmakologiska försök på djur visat att en prövning på människa skulle kunna vara givande.

Vi vet ej *varför* en definierad farmakologisk effekt är kopplad till en specifik kemisk struktur. Över hela världen har enorma kostnader lagts ner på forskning, inkluderande alltmer förfinade och dyrbara metoder och utrustning för att undersöka *hur* kända läkemedel ger sina effekter, vilka biokemiska och elektrofysiologiska mekanismer som är inblandade och vilka strukturer hos organismen som är påverkbara. En fantastisk mängd information angående sådana verkningsmekanismer har redan insamlats och idag kan vi säga att för många läkemedel vet vi *vilken* effekt de har och *på vilket sätt* de verkar, men vi vet ännu ej *varför* de har sin effekt. Det existerar inga kända regler för sambandet mellan kemisk uppbyggnad och farmakologisk effekt. *All kunskap beträffande sambandet mellan kemisk struktur och farmakologisk verkningsmekanism är uteslutande baserad på empiriska data.* Vilken är källan till denna empiriska kunskap och hur har den erhållits? Den har sitt ursprung i fyra olika källor:

1. Från folkmedicinens uråldriga källor och från studier av aktiva substanser i medicinalväxter.
2. Från modern biologisk forskning via undersökningar av substanser med fysiologisk

- effekt.
3. Från den farmakologiska screeningen av ett mycket stort antal syntetiska föreningar och naturligt förekommande ämnen.
  4. Från de observerade effekterna av läkemedel på patienter.

### *Undersökning av medicinalväxter*

Inledningsvis några observationer beträffande punkten 1 ovan. Till för cirka 100 år sedan härstammade så gott som samtliga läkemedel från växtriket; ett fåtal läkemedel hade sitt ursprung i djurdelar eller var av mineralt ursprung. De berömda läkarna från antiken, medeltiden och renässansen, var alla duktiga botanister. Aesculapius, enligt myten läkekonstens fader, blev undervisad i medicinalväxternas användning av centauren Chiron vid berget Pelions sluttningar, där örter växte i överflöd.

Innan den farmaceutiska kemin vunnit mark nedtecknades kunskaperna om läkemedlen i omfattande örtaböcker och farmakopéer och dessa var i sin tur baserade på antikens örtaböcker, särskilt Dioskorides, daterad första århundradet e Kr, och Galenus, daterad andra århundradet e Kr. Vilka skall vi då tacka för informationen om effekterna hos de växter som beskrivs i dessa böcker? De är okända, namnlösa upptäckare. Det kan förhålla sig så att denna kunskap erhöles empiriskt, medan man letade efter mat från växtriket, eller, vilket ofta antas, att de första mänskliga varelserna var utrustade med instinkter som gjorde det möjligt för dem att känna igen läkande egenskaper hos växter och utnyttja dem. När den farmaceutiska vetenskapen växte fram, var det möjligt att referera till dessa kunskapsbanker, och forskningsprojekt baserades på dem. Så är fallet än idag.

Det var kunskapen om de narkotiska, smärtstillande egenskaperna hos opiumvallmon som ledde apotekaren Serturmer att leta efter den aktiva substansen, och upptäckten av morfin.

Som en följd av denna upptäckt undersöktes många andra medicinalväxter med avseende på den aktiva substansen och resultatet blev att många alkaloider och kvävefria substanser isolerades i ren form. På detta sätt upptäcktes flera värdefulla läkemedel som återfinns i farmakopéerna, antingen som den naturligt förekommande substansen, eller i form av ett kemiskt derivat. Som exempel kan nämnas morfin, atropin, kinin, digitoxin, ergotamin och reserpin.

Naturligtvis hade framtagandet av läkemedel varit omöjligt utan ett samarbete mellan olika yrkeskategorier. Farmakologer testade de isolerade aktiva ämnena eller de av kemisterna kemiskt modifierade ämnena och bestämde aktiviteten och toxiciteten genom djurförsök. Läkare genomförde kliniska provningar med de av farmakologerna utvalda substanserna och bestämde de exakta indikationerna och doseringarna genom humanstudier.

Farmaceutisk forskning innefattar ej enbart kemi utan även biologi, fysiologi, farmakologi och medicin, men eftersom jag är kemist, kommer jag att hålla mig till de kemiska aspekterna.

### *Fysiologiskt aktiva substanser*

Låt oss nu titta på den andra källan till läkemedel; de fysiologiskt aktiva substanserna. Även i detta fall måste kemistens arbete utgå från ett ursprungsmaterial med känd aktivitet. I motsats till vad vi vet om medicinalväxter har denna kunskap om specifika effekter sitt ursprung i modern biologisk forskning och ej i äldre källor.

Inom detta område har fysiologerna och farmakologerna lagt grunden för kemisk forskning genom att undersöka funktionerna hos körtlar och organsystem samt hos mikroorganismer. Några exempel som kan nämnas är forskning som lett till isolering av insulin, adrenalin, sexualhormoner, binjurebarkshormoner och hypofysära hormoner ur vilka värdefulla läkemedel har utvecklats.

Även upptäckten och isoleringen av vitaminerna och penicillinet är resultat av denna typ av läkemedelsforskning.



Kontinuerligt förfinade tekniker och förbättringar av de använda analysinstrumenten har bidragit till en vidare och djupare förståelse av biokemin hos körtlar, organ och delar av organ. När en specifik aktivitet har lokaliserats kan kemisten påbörja den givande uppgiften att isolera den fysiologiskt aktiva substansen, att klargöra dess struktur och, om möjligt, syntetisera den och framställa kemiskt modifierade varianter. För närvarande är detta troligen den viktigaste och mest lovande typen av forskning för att få fram nya aktiva substanser som möjligen kan ha medicinsk användning. Som ett praktiskt exempel kan nämnas upptäckten av nya substanser i hjärnan, peptider som liknar endorfin med smärtstillande egenskaper. Läkemedel som är resultat av denna forskningsmetodik har dessutom den fördelen att de är fysiologiskt aktiva ämnen som är naturligt förekommande i kroppen.

De två vägarna att ta fram nya läkemedel som nämnts ovan under punkterna 1 och 2 har det gemensamt att de båda utgår ifrån en känd typ av effekt och kommer fram till den kemiska strukturen genom isolering av den aktiva substansen och strukturbestämning av den.

### *Farmakologisk "sällning" (screening)*

Det omvända sättet, att utgå från en känd struktur och söka efter en effekt, används för undersökning av syntetiska föreningar och är ett tredje sätt att finna ett samband mellan struktur och aktivitet.

För den kemist som är involverad i forskning om syntetiska föreningar finns två tillvägagångssätt beroende på vilket screening-program som används. Om man arbetar med en *allmän* screening, inkluderande alla tänkbara farmakologiska, biologiska och mikrobiologiska tester, finns inga begränsningar beträffande synteser av nya föreningar. Man kan syntetisera ett obegränsat antal nya föreningar eller åtminstone föreningar som hittills ej undersökts farmakologiskt. Man har ingen aning om vilken typ av aktivitet föreningarna kan ha eller om de överhuvudtaget har någon aktivitet. Om man vid sin farmakologiska screening upptäcker något intressant eller ej beror helt och hållet på slumpen. En lyckträff i form av fastställandet av ett nytt samband mellan struktur och aktivitet – t ex 1,4-benzodiazepiner där klordiazepoxid (Librium) var den första föreningen som upptäcktes – är dock alltid möjlig.

Screeningprogram av allmän karaktär tillämpas mycket mer sällan än program som är målinriktade, t ex program som är begränsade till tester för vissa specifika typer av effekter, t ex påverkan på cirkulationen, psykotropisk aktivitet, blodsockersänkande effekt etc. En kemist som är engagerad i ett sådant målrelaterat projekt, har inte längre friheten att utföra slumpartade synteser utan måste begränsa sig till substanser som kan förväntas ha den typ av effekt som just det projektet är riktat mot, eller till strukturer som man genom kunskaper från den vetenskapliga litteraturen eller från egen erfarenhet anser möjliga inneha en sådan effekt. Sedan ska dessa föreningar modifieras till sådana som ännu inte har testats farmakologiskt. Nya samband mellan struktur och effekt kommer sällan från denna typ av forskning. Den medför oftast istället förbättringar av redan existerande läkemedel.

### *Kliniska försök*

Vi kommer nu till den fjärde källa som nämnts ovan, nämligen: empirisk kunskap om läkemedels effekt genom studier gjorda direkt på patienten.

Innan ett nytt medel med en farmakologisk effekt som upptäckts genom en av de ovan nämnda metoderna kan införas i läkemedelsarsenalen måste det bedömas och godkännas med avseende på de effekter det framkallar hos patienten. Emellertid förhåller det sig så att den farmakologiska aktiviteten hos en viss substans visar stora variationer mellan olika arter, och effekten på människa skiljer sig ofta från den som observerats på försöksdjur.

*Det är inte bara omöjligt att förutsäga den biologiska effekten hos en substans utifrån dess*

*kemiska struktur, utan det är också omöjligt att från den effekt som studerats hos försöksdjur förutsäga substansens effekt på människa.*

Som en konsekvens följer att endast en mycket liten del av de substanser som prövas kliniskt visar sig vara terapeutiskt användbara på människor.

På senare år har de krav som ställs på en experimentell produkt för att denna ska godkännas av myndigheterna för klinisk prövning skärpts enormt. Orsakerna till detta är de fall av toxicitet som förekommit med Neurosedynkatastrofen som det mest tragiska exemplet. De flesta fallen berodde inte på kriminell underlåtenhet utan snarare på att överförbarheten av farmakologiska data, t ex angående toxicitet, från djur till människa är begränsad. Den omfattande mängd data över effekterna i olika djurarter, över metabolism och toxicitet som måste lämnas in till kontrollmyndigheterna innan en produkt får användas för klinisk prövning, ökar kostnaden för preklinisk forskning till en nästintill oacceptabel nivå och reducerar antalet aktiva substanser som kan testas på människa och, som en konsekvens därav, chansen att hitta nya läkemedel. Men alla preliminära försök på djur, hur fullständiga de än kan vara, kan inte med säkerhet utesluta skadliga biverkningar hos människa.

De överraskningar som uppträder under en klinisk prövning av en experimentell produkt är emellertid inte nödvändigtvis av oönskat slag. Många användbara effekter av läkemedel har upptäckts första gången vid kliniska prövningar. De terapeutiska effekter som visade sig i prövningen var inte mindre värdefulla, men de var inte de som man hade kunnat förvänta sig av den farmakologiska effekten på försöksdjur. Ett annat fall som inträffat många gånger är att läkemedel som redan börjat användas för vissa indikationer i praktiken visar sig ha andra värdefulla terapeutiska effekter. Här följer några exempel på detta: Iproniazid, en bakteriostatisk substans som ursprungligen användes mot tuberkulos, visade sig under användning också vara ett antidepressivt läkemedel. En läkare observerade att alla de patienter med tuberkulos som behandlats med detta läkemedel var osedvanligt glada och nöjda.

Imipramins antidepressiva egenskaper upptäcktes på ett likartat sätt genom effekter som visade sig på patienter.

Hydergin, ett läkemedel som innehåller mjöldrygealkaloider, började användas terapeutiskt som ett blodtryckssänkande medel och för att förbättra den perifera genomblödningen med ledning av det mönster av farmakologiska effekter det uppvisade. Det som i praktiken var särskilt markant med denna produkt var dess positiva inverkan på geriatriska problem och idag används det i huvudsak inom detta område.

Ytterligare ett exempel är den hypoglykemiska effekten hos aryl-sulfonyl-alkyl-urinämnen av typen tolbutamid, som upptäcktes i samband med att ett ämne ur denna klass av föreningar genomgick klinisk prövning som ett kemoterapeutiskt medel.

Det är denna oförutsägbarhet, att det inte går att konstruera kemiska strukturer med specifik farmakologisk, för att inte tala om terapeutisk effekt, som sätter gränser för planeringen i den farmaceutiska forskningen.

Medan planerad forskning har sina begränsningar är dock slumpen obegränsad. Icke desto mindre visar det sig att om man undersöker de händelser som klassats som slumpmässiga upptäckter inom farmaceutisk forskning handlar det inte om ren tur utan snarare "serendipitet". Detta ord, vilket ursprungligen härrör från "Serendip", det urgamla namnet på Sri Lanka, skapades 1754 av författaren Horace Walpole, och användes i titeln på sagan "The



*Mjöldryga, som drog kallad *Secale cornutum*, är svampen *Claviceps purpurea* som parasiterar på råg.*

Three Princes of Serendip". Prinsarna är hjältar som alltid, med hjälp av slumpen och genom skarpsinnighet, upptäcker saker de inte söker efter. Upptäckten av den antidepressiva effekten hos imipramin i samband med att det testades som ett lugnande medel, och hos iproniazid, medan det testades som ett tuberkulostatikum, är inte resultat av blinda chansningar utan beror på s.k. serendipitet. Detta innebär alltid ett inslag av intelligenta observationer. Här kan man verkligen citera Pasteurs ord: "När det gäller upptäckter favoriserar slumpen endast den förberedda hjärnan."

Vi kommer nu till den andra delen av min exposé, där jag tänker illustrera mitt tema med erfarenheter jag gjort under min egen karriär.

#### *Exempel från Sandoz forskning*

Ett exempel på ett forskningsprogram som direkt kan hänföras till den första punkten ovan beskrivs i den arbetsplan som professor Artur Stoll drog upp för den farmaceutiska divisionen hos Sandoz när han grundade den 1917: Isolering i ren och oskadad form av de aktiva substanserna hos utprovade och testade medicinalväxter i syfte att göra dem tillgängliga för läkaren som en stabil formulering av den rena substansen lämpad för t ex noggrann dispensering genom vägning. För detta ändamål utvecklade Stoll och hans kolleger nya och känsliga metoder för isolering och rening.

Två läkemedel som inkluderades i programmet från den allra första början var mjöldryga (*ergot*) och sjölök (*Scilla maritima*). Sjölök hade redan tidigare använts av de antika egyptierna i behandlingen av ödem. Bevis finns för att barnmorskor sedan medeltiden

har använt mjöldryga för att stimulera värkarbetet. Tillgänglig information om egenskaperna hos komponenterna i dessa läkemedel innehöll motsägande data.

### *En naturligt förekommande mjöldrygealkaloid, ergotamin*

Stoll lyckades snart isolera en kristallin alkaloid från mjöldryga och han gav den namnet "ergotamin". Ergotamin var den första kemiskt homogena alkaloid som erhöles från drogen. Så tidigt som 1906 isolerades en amorf alkaloidfraktion av engelsmännen Barger och Carr och de kallade den "ergotoxin", eftersom dess farmakologiska egenskaper i huvudsak var av toxisk natur. Ergotamin däremot visade det mönster av aktivitet som kännetecknade hela drogen: en kontraherande effekt på livmodern och en sedativ verkan på det sympatiska nervsystemet. Ergotamin accepterades inom gynekologin som ett medel för att stilla blödning efter barnafödelse och i invärtes medicin som ett sympatolytiskt och centralt sedativt medel. Det verkade som om mjöldrygans gåta var löst.

1932 visade emellertid den engelske gynekologen Dr Chassar Moir att vattenextrakt av mjöldryga hade en kraftig effekt på livmodern. Denna effekt kunde inte härledas till närvaron av ergotamin, då denna alkaloid är praktiskt taget olöslig i vatten. Tre år senare isolerades denna vattenlösliga alkaloid, med sin specifika verkan på livmodern, oberoende i fyra olika laboratorier. Ett av dem var Sandozlaboratoriet. Den nya alkaloiden kallades "ergometrin" i England, medan Stoll och Burckhardt i Basel kallade den "ergobasin" och den kallades senare "ergonovin" av den internationella farmakopékommisionen. Ett år tidigare hade Jacobs och Craig vid Rockefellerinstitutet i New York upptäckt den del som är gemensam för alla mjöldrygealkaloider och de kallade den lysergsyra. De kunde sedan visa att alkalisk hydrolys av ergobasin ger lysergsyra och aminoalkoholen L-2-aminopropanol. Sammansättningen av ergotamin och ergotoxin visade sig vara mer komplex, med lysergsyran bunden till en tripeptidrest.

När detta hände hade jag just sammanfattat mitt första större forskningsprojekt i Stolls laboratorium: klargörandet av grundstrukturen hos glykosiderna. Eftersom jag var ledig att engagera mig i ett nytt projekt föreslog jag professor Stoll att jag kunde försöka mig på en partiell syntes av ergobasin, dvs. en syntes med lysergsyra som utgångsmaterial. Detta var ej enbart av vetenskapligt, utan även av praktiskt intresse, eftersom ergobasin, som hade ett medicinskt värde, endast fanns närvarande i mjöldryga i mycket små mängder i jämförelse med alkaloider som ergotamin och ergotoxin.

Professor Stoll varnade mig för de svårigheter som troligen skulle uppkomma pga. mjöldrygealkaloidernas stora instabilitet, men han samtyckte till de föreslagna försöken. Jag kunde inte använda ergotamin som källa till den lysergsyra



*Sandoz hydreringslaboratorium 1945. Dr Albert Hofmann och hans kollega W Bischoff bereder de större satserna av dihydroergotamin och Hydergin till kliniska försök.*

som var nödvändig för syntesen, utan var tvungen att använda ergotoxin, vilket var billigare och som extraherades fram i en ansenlig mängd på den tiden vid den produktion av mjöldrygealkaloider som Sandoz hade.

Vissa observationer jag gjorde under reningen av ergotoxin för de hydrolytiska experimenten väckte mina första misstankar om att ergotoxin inte var en homogen alkaloid. Det var så jag stötte på ergotoxinproblemet under syntesen av ergobasin. Lösningen på detta problem ledde vid en senare tidpunkt till en viktig produkt.

Efter de initiala svårigheterna, vilka orsakades av lysergsyrans stora instabilitet, fann jag att Curtius metod gav förutsättningar för att koppla lysergsyra med aminer genom en bindning av syraamidtyp. I syntesens första steg, under produktionen av hydraziden, racemiserar och isomeriserar lysergsyran. Upplösningen av den racemiska isolysergsyrahydraziden i dessa optiska antipoder kunde uppnås genom att använda di-p-toluyll-L-vinsyra, en av de substituerade vinsyrorna som speciellt tillverkas för detta ändamål. När aziden från d-lysergsyra reagerade med L-2-aminopropanol erhöles en förening som var identisk med ergobasin. Vid detta tillfälle uppnåddes för första gången den partiella syntesen av en naturligt förekommande mjöldrygealkaloid.

#### *Ett semisyntetiskt mjöldrygederivat*

Med ergobasin som prototyp och genom denna syntesmetod var det nu möjligt att planera ett projekt med mål att tillverka oxytociska föreningar, dvs. föreningar som stimulerar en kontraktion av livmodern. Under projektets gång utvecklade min kollega Dr J Peyer en

rationell metod för framställning av homologa aminoalkoholer, dvs. aminoalkoholer med kolkedjor av varierande längd med vilka jag kopplade lysergsyran genom en amidbindning. De resulterande kemiskt modifierade föreningarna testades sedan i professor Ernst Rothlins farmakologiska avdelning i en särskild screeningprocedur som utvecklats för detektion av oxytocisk aktivitet. D-lysergsyra-L-butanolamid, en högre homolog av ergobasin med ytterligare kolatom i sidokedjan, visade sig ha optimala farmakologiska egenskaper. Denna förening introducerades i obstetrik i form av ett salt med maleinsyra under läkemedelsnamnet Methergin och är nu det ledande läkemedlet för att stilla blödning efter barnafödelse.

Utvecklingen av Methergin från ergobasin är ett exempel på transformation av en prototyp genom en mindre modifiering av molekylen. I ett sådant fall kan det förväntas att det allmänna mönstret för effekt ska kvarstå och att i huvudsak kvantitativa förändringar skall ske. Om det emellertid introduceras avsevärda variationer i prototypens struktur kan förändringar av en kvalitativ natur i den farmakologiska effekten förväntas. Dessa kan dock sällan förutses. Icke desto mindre, och även i detta fall, introducerar kemisten sällan slumpmässiga modifieringar utan snarare modifieringar baserade på spekulationer utifrån strukturmodeller med en känd aktivitet. Det är i detta val av modeller som kemisten får sin chans att använda vad som kan kallas känsla eller intuition.

#### *Ännu ett semisyntetiskt mjöldrygderivat, LSD*

Lysergsyredietylamid, som jag tillverkade enligt den för ergobasin utvecklade syntesmetoden, var en sådan spekulativ modifiering. Modellen för denna var nikotinsyredietylamid som är ett välkänt analeptikum (cirkulations- och respirationsstimulerande medel), Eftersom D-ringen hos lysergsyra är en modifierad nikotinsyrering hoppades jag att den nya föreningen, lysergsyredietylamid, också skulle ha analeptiska egenskaper.

I professor Rothlins rapport om den farmakologiska aktiviteten hos lysergsyredietylamid uppskattades den oxytociska effekten till 70 % av effekten av ergobasin. Det noterades också att djuren var rastlösa under narkosen. Denna nya förening med laboratoriebeteckningen LSD 25 (den tjugofemte föreningen som syntetiserats i serien av lysergsyreamid) gav emellertid ej anledning till något ytterligare farmakologiskt intresse.

Jag hade förväntat mig något mera från den farmakologiska undersökningen, även om detta inte var mer än intuition vid det tillfället. Fem år efter min första syntes tillverkade jag ytterligare en mindre kvantitet av LSD 25 för att låta det undergå en mer omfattande undersökning. Som vid det första tillverkningstillfället var det inte mer än några hundradels gram. Det var nödvändigt att separera syntesprodukten från isolysergsyreisomererna genom kromatografi på en aloxkolonn och jag använde dikloretylen som lösningsmedel. Lysergsyredietylamiden kristalliserades sedan från metanol som tartrat. Den eftermiddagen, medan jag var upptagen med detta, drev jag in i ett kusligt, drömligt tillstånd. Jag gick hem tidigt och var tvungen att lägga mig ner och sluta mina ögon. I detta tillstånd fick jag en vision av fantastiska former och färger. Vad jag än tänkte på formades detta omedelbart till en plastisk bild i mitt sinne och denna bild tycktes vara en del av den riktiga världen. Detta extraordinära sinnestillstånd var inte obehagligt och försvann efter några timmar.

Jag misstänkte att dessa hallucinationer var resultatet av någon typ av berusning framkallad i laboratoriet och jag tänkte omedelbart på dikloretylen som jag använt för kromatografin. Nästa dag i laboratoriet andades jag försiktigt in ångorna från detta lösningsmedel: ingenting hände. Därefter undersökte jag lysergsyredietylamiden vilken jag också hade varit i kontakt med den aktuella dagen. Men eftersom jag hade till vana att vara försiktig vid hanteringen av mjöldrygealkaloider, kunde jag inte riktigt förstå att jag skulle ha kunnat absorbera en tillräcklig mängd av denna substans för att framkalla någon effekt. Om LSD 25 var den direkta orsaken till störningen måste det vara en enormt kraftfull substans. Eftersom jag är en försiktig herre började jag därför experimentera på mig själv med den minsta mängden av den misstänkta substansen som kunde antas framkalla någon effekt, nämligen 0,25 mg lysergsyredietylamidtartrat, med avsikt att successivt öka dosen. Det fanns emellertid inte någon anledning till detta. Till och med den första minimala dosen på ett kvarts milligram framkallade ett stadium av berusning med mycket grava psykiska störningar som kvarstod i omkring 12 timmar. Dessa grava och revolutionerande förändringar av omvärldsuppfattningen och identitetsmedvetandet har redan beskrivits tillräckligt tidigare och det finns därför ingen anledning för mig att upprepa detta. Detta första planerade

experiment med LSD var en särskilt obehaglig upplevelse, därför att vid den tiden hade jag ingen aning om huruvida jag någonsin skulle återvända till vardagen och bli återställd till ett normalt medvetande. Det var först när jag blev medveten om den gradvisa återanpassningen till den gamla välkända verkligheten som jag kunde njuta av den enormt uppförstorade visionära upplevelsen.

I LSD hade en psykotropisk substans med en tidigare okänd potens upptäckts. Jag hade sökt efter ett cirkulationsstimulerande medel och jag hade funnit ett psykostimulantium: serendipitet. Trots alla mina försiktighetsåtgärder var dosen jag hade valt för detta första planerade LSD-experiment fem gånger så stor som den genomsnittligt effektiva dosen, vilken är endast cirka 0,05 mg. För att kunna göra sig någon uppfattning om potensen hos LSD räcker det att betänka att 1 g skulle vara tillräckligt för att låta 20000 människor hallucinera i 12 timmar.

Den högt specifika psykotropa effekten hos LSD har gjort det till ett värdefullt verktyg inom psykiatrisk och neuropsykologisk forskning. LSD har också använts som ett medicinskt hjälpmedel inom psykoanalys och psykoterapi. Forskningen kring LSD råkade emellertid ut för ett allvarligt bakslag, från vilket den ännu inte hämtat sig, när LSD drogs in i vågen av drogmissbruk i USA och figurerade i rubrikerna som "Drogen nummer ett" under sextiotalet. Detta missbruk av LSD är helt och hållet emot dess rätta användning och har lett till ett antal incidenter, av vilka några var av allvarlig karaktär. Detta har onekligen gjort LSD-forskningen en björntjänst. Jag anser att sista ordet ännu ej sagts om de potentiella medicinska tillämpningarna av detta medel.

Vi kommer nu till en typ av farmaceutisk forskning som återfinns i mindre omfattning i de vetenskapliga publikationerna. Den består av det faktum att "sidovägarna" inom forskningen ofta leder till mer betydelsefulla resultat än den "huvudväg" som valts som bas i planeringen. Man kan ibland nå en sådan fruktbar sidoväg genom att följa så kallade slumpmässiga observationer och anta att detta är tillåtet och inte hindras genom de band som ett strikt forskningsprogram lägger på kemisten.

Jag befann mig själv på just en sådan fruktbar sidoväg när jag följde upp de observationer jag gjort under reningen av ergotoxin som skulle användas som utgångsmaterial för syntesen av ergobasin. Som tidigare nämnts hade jag en känsla av att ergotoxin inte var en homogen alkaloid.

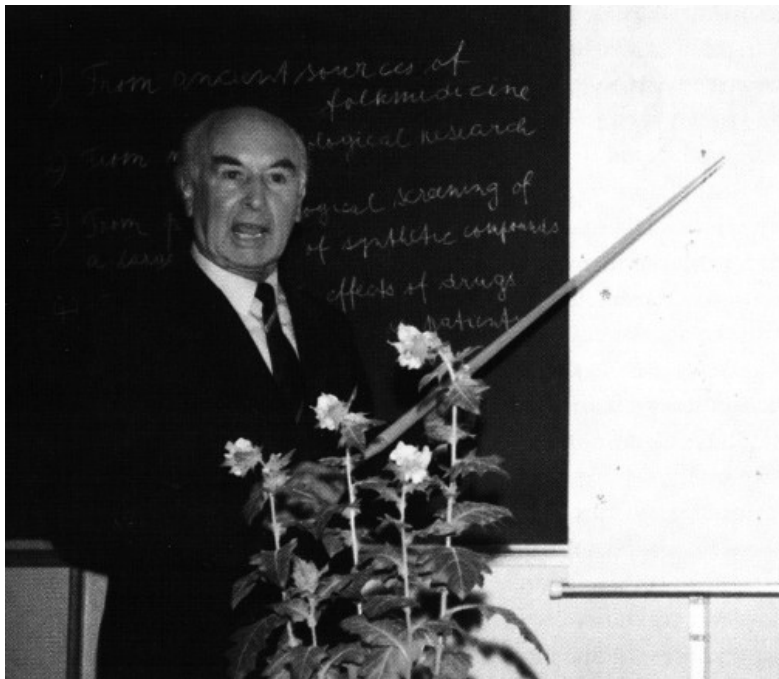
Lysergsyrederivat bildar inte salter så lätt, men jag fann att de kunde kombineras med den diparatolulylvinsyra som jag hade tagit fram för upplösningen av racemisk isolysergsyrehydrazid för att få salter som kristalliserade mycket bra. Med denna syra bildade ergotoxin också ett magnifikt kristallint salt, eller snarare en blandning av salter eftersom den fraktionerade kristallisationen av diparatolulyltartratet av ergotoxin faktiskt ger tre distinkta kristallina produkter som har olika löslighet. De alkaloider som isolerats från dem kristalliserade spontant. En av dessa var identisk med en alkaloid som Stoll och Burckhardt nyligen hade isolerat inom ramen för Sandoz produktion och som de hade kallat ergokristin. De andra två var nya. Jag kallade den ena ergokornin och den andra ergokryptin eftersom den hade varit gömd i moderlutten så länge. Det visade sig många år senare att ergokryptin förekommer som två strukturisomerer, vilka vi kallade  $\alpha$ -ergokryptin och  $\beta$ -ergokryptin.

### *Hydrerade mjöldrygealkaloider*

Uppdelningen av ergotoxin, vilken hade ansetts vara en homogen alkaloid i över 30 år, i tre eller fyra homogena alkaloider gav en ny utgångspunkt för de farmakologiska undersökningarna. Litteraturen innehöll motsägande data beträffande ergotoxins farmakologiska aktivitet och detta berodde tydligen på att flera forskare hade arbetat med olika ergotoxinpreparationer, eftersom det framkom att den relativa fördelningen av komponenterna i "ergotoxinblandningen" varierade betydligt. För farmakologisk undersökning försåg jag professor Rothlin inte enbart med de homogena ergotoxinkomponenterna utan även deras dihydroderivat. Jacobs och Craig vid Rockefellerinstitutet hade visat att den exocykliska dubbelbindningen hos lysergsyra kan hydreras selektivt och att dihydrolysergsyra är stabil, medan lysergsyra och dess derivat existerar i lösning som en jämviktsblandning av lysergsyra och isolysergsyra. Den farmakologiska aktiviteten hos isolysergsyrederivaten är mycket svagare än den hos motsvarande lysergsyrederivat. Professor Rothlin och hans kolleger vid den farmakologiska

avdelningen fann att ergotoxinalkaloiderna som stabiliserats genom hydrering, dvs. dihydroergokristin, dihydroergokryptin och dihydroergokornin, uppvisade ett intressant aktivitetsmönster som skiljde sig avsevärt från det hos de naturliga ickehydrerade alkaloiderna. Det förekom dilatation av blodkärlen istället för kontraktion och sänkning av blodtrycket, starkare sympatolytiska egenskaper och starkt reducerad toxicitet. Med tanke på detta aktivitetsmönster introducerades dihydroderivaten av de tre ergotoxinalkaloiderna, i förhållandet 1:1:1, i form av deras vattenlösliga metansulfonater för behandling under läkemedelsnamnet Hydergin. Som nämnts ovan blev Hydergin inte etablerat som blodtryckssänkande medel, men i praktiken visade det sig vara ett användbart geriatriskt medel.

Vid denna tidpunkt hydrerade jag också ergotamin och överlämnade dihydroergotamin för farmakologisk undersökning. Det huvudsakliga syftet var inte att ta fram ett annorlunda farmakologiskt derivat utan istället ett stabilare ergotamin. Ergotaminlösningar hade den nackdelen att en stor del av ergotamininnehållet hade omvandlats till motsvarande isolysergsyrealkaloid ergotaminin, som är farmakologiskt inaktiv. Vi hoppades att den stabiliserande påverkan hydreringen hade, skulle förebygga detta. Hydreringen hade emellertid inte enbart haft en stabiliserande effekt utan, liksom med alkaloiderna i ergotoxingruppen, medfört stora föränd-



*Dr Albert Hofmann på besök i Sverige 1984.*

ringar i det farmakologiska aktivitetsmönstret. I stället för att orsaka kontraktion av blodkärlen hade dihydroergotamin, i motsats till ergotamin, en stabiliserande effekt på blodkärlen och på blodtrycket och uppvisade ökade sympatolytiska egenskaper och minskad toxicitet. Detta farmakologiska aktivitetsmönster visade sig vara terapeutiskt värdefullt. Dihydroergotamin har funnit sin plats i behandlingen av postural hypotension och vaskulär huvudvärk. Stabiliseringen av ergotamin var planerad, men resultatet blev ett nytt läkemedel.

Låt mig nu än en gång återvända till LSD. Även om LSD i sig själv inte kunde utvecklas till en terapeutiskt användbar produkt, gav det stimulans till utveckling av ett nytt läkemedel och dessutom ledde det indirekt till produktionen av ytterligare en farmaceutisk produkt. Detta är ett exempel på en inte helt ovanlig väg till nya läkemedel.

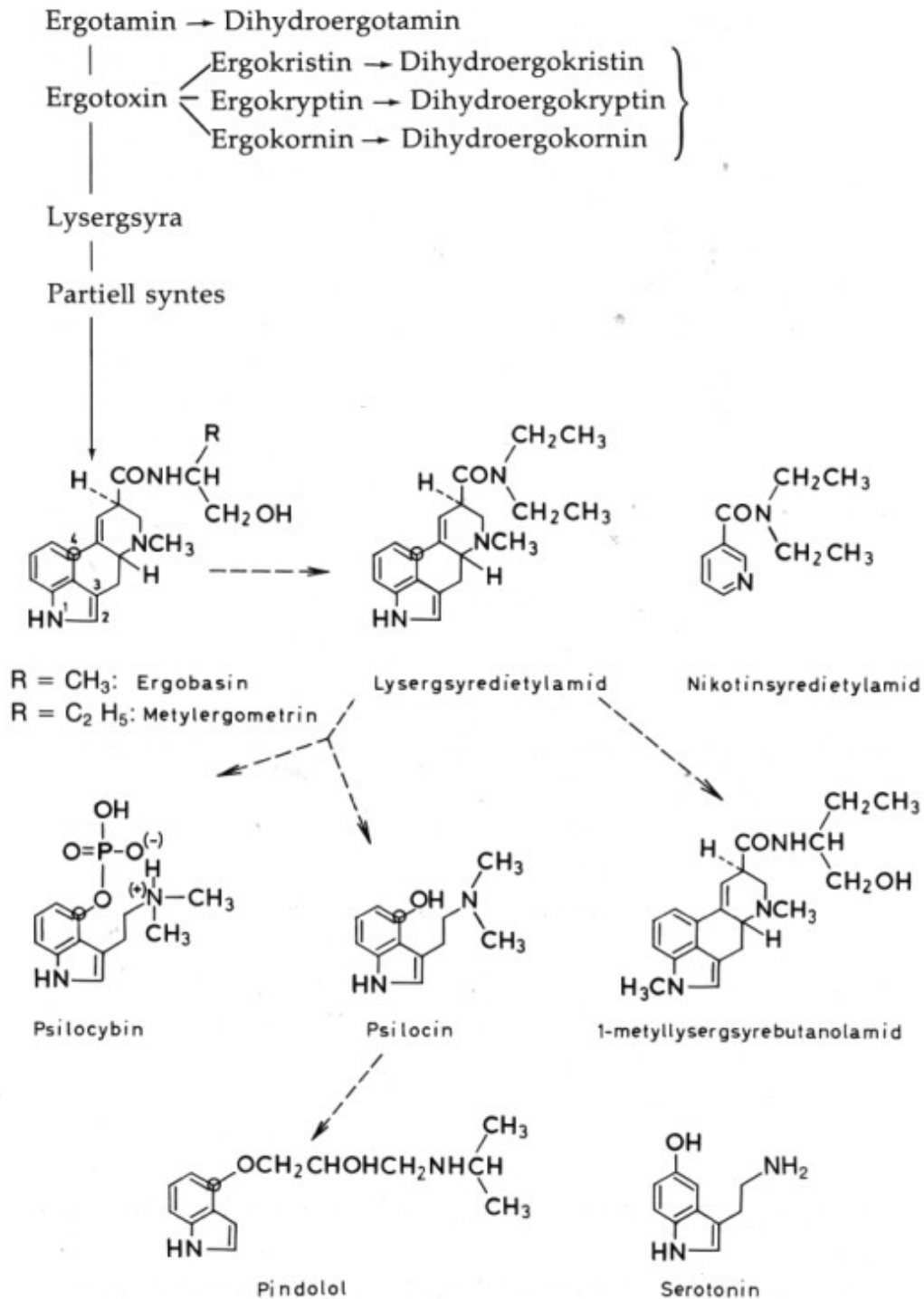
*LSD som serotoninantagonist*



Den engelske fysiologen J H Gaddum visade att LSD är en extremt aktiv serotoninantagonist. Serotonin är en endogen aktiv substans som förekommer i varmblodiga djur. Den är en signalsubstans som också deltar i psykiska funktioners biokemi. Eftersom serotonin är inblandat i inflammatoriska processer och i vissa former av migrän, skulle en serotoninhämmare möjligen kunna ha terapeutiska egenskaper. LSD i sig kunde inte användas som en terapeutisk serotoninhämmare på grund av dess hallucinogena egenskaper. Våra farmakologer föreslog därför att vi skulle söka efter en kemisk modifiering av LSD som behöll serotoninhämmningen men inte de hallucinogena effekterna. Av de många LSD-derivat som Dr Franz Troxler, min medarbetare vid den tidpunkten, tog fram visade sig brom-LSD vara den första serotoninhämmaren utan hallucinogena effekter. När sökandet utökades till andra lysergsyrederivat, visade sig 1-metyllysergsyrebutanolamid vara den optimala serotoninantagonisten. Under läkemedelsnamnet Sansert introducerades denna produkt i terapin för profylaktisk migränbehandling. Slutligen skulle jag vilja kort hänvisa till ytterligare en utredning som LSD ledde till i vårt företag.

#### *Från LSD till mexikanska magiska svampar*

På våren 1957 förmedlade Dr Dunant, dåvarande chef för Sandoz i Paris, kontakter med professor Roger Heim, chef för Kryptogamlaboratoriet i Paris, vilken kontaktade den kemiska forskningsavdelningen inom den farmaceutiska divisionen av Sandoz i Basel och frågade om vi skulle vilja samarbeta beträffande den kemiska



undersökningen av den mexikanska magiska svampen. Jag accepterade hans förslag med nöje. Professor Heim hade gjort en botanisk identifiering av de svampar som användes av de mexikanska indianerna i deras religiösa ritualer och för vissa helande behandlingar av magisk natur. Han hade också lyckats att i laboratoriet odla några av de nya svamparterna vilka i huvudsak tillhörde släktet *Psilocybe*. De mexikanska indianernas urgamla hemliga kult

hade återupptäckts 1954 – 1956 av herr och fru Wasson, två amerikanska upptäcktsresanden. Efter att ha misslyckats med att isolera de aktiva substanserna hos svamparna i Paris och i två laboratorier i USA vände sig professor Heim till oss, som vi har sagt, för att han trodde att vi, tack vare vår erfarenhet när det gällde LSD, som hade egenskaper som var kvalitativt desamma som de hos den magiska svampen, skulle vara bättre lämpade att lösa detta problem. På så sätt introducerade LSD den magiska svampen i vårt laboratorium.

Eftersom ingen av mina kollegor visade någon entusiasm för att undersöka svampen utförde jag isoleringsförsöken själv tillsammans med min trogne assistent sedan många år, Hans Tscherter. Ointresset berodde på att det vid den tiden inte var populärt hos de äldre i företagsledningen att syssla med något som på något som helst sätt var kopplat till LSD.

Dr Artur Brack och Dr Hans Kobel, mina kollegor i det mikrobiologiska laboratoriet vid den tiden, lyckades med att genomföra en avsevärd förbättring i odlingen av *Psilocybe mexicana* i laboratoriet. Med detta material och tack vare försök med extraktet på mig själv och flera av mina kollegor som frivilligt ställde upp som försökskaniner – försök med djur hade ej givit några klara resultat – lyckades vi isolera de aktiva ämnena och att kristallisera dem i ren form. Vi kallade dem psilocybin och psilocin.

Då de rena aktiva substanserna blev tillgängliga var det möjligt att tillsammans med mina medarbetare Dr A Frey, Dr H Ott, Dr Th Petrzilka och Dr F Troxler förklara strukturen och att utföra syntesen. Svampens aktiva beståndsdel har en anmärkningsvärd struktur bl.a. genom att den liksom lysergsyra och därigenom också LSD är ett indolderivat med en substituent i 4-position och därför att den är nära besläktad med serotonin. Enligt min åsikt förtjänar psilocybin och psilocin ytterligare studier inom experimentell psykiatri som sådana och som prototyper för kemiska modifieringar.

Forskningen kring psilocybe hade emellertid ytterligare praktiska konsekvenser och ledde liksom LSD indirekt till ett nytt viktigt läkemedel.

#### *Från den mexikanska magiska svampen till Viskén*

Dr Troxler, som hade utvecklat en rationell syntes av 4-hydroxyindol, utgångsmaterialet för psilocybin, blev engagerad i ett projekt för att utveckla nya substanser med en hämmande effekt på adrenerga  $\beta$ -receptorer.  $\beta$ -receptorhämmarna används terapeutiskt för att reglera hjärtfunktionen. Propranolol var en känd prototyp med denna typ av effekt. Det hade visat sig att substanser med detta slags effekt erhålles om den propranololkaraktäristiska sidokedjan iso-propylamino-2-hydroxypropyl förbinds med ett aromatiskt system med en fenolhydroxylgrupp genom en eterbindning. Bland de många fenoler som användes av Dr Troxler för syntes av de substanser som skulle testas som  $\beta$ -receptorhämmare var 4-hydroxyindol, vilken var tillgänglig i hans laboratorium och knappast i något annat laboratorium i världen. Det var just denna kombination som visade sig vara en direkt succé. Under namnet Viskén har detta nya läkemedel nått en ledande position bland  $\beta$ -receptorhämmarna, speciellt i behandlingen av högt blodtryck.

Utan LSD hade den magiska svampen aldrig vunnit tillträde till våra laboratorier; utan arbetet med den magiska svampen hade 4-hydroxyindol aldrig blivit tillgängligt och följaktligen skulle Viskén aldrig ha upptäckts. Sammanfattningsvis hoppas jag att mina anmärkningar har tjänat till att visa att farmaceutisk forskning inte alltid kan – och verkligen inte kunde – framskrida så rakt längs planerade linjer som det ibland kan tyckas i publikationer i tekniska tidskrifter. Dessa är oftast starkt stiliserade vetenskapligt sett, men slumpen eller snarare det som Walpole kallade "serendipiteten" har mycket ofta bidragit mycket mer till framgång och kommer troligen fortsätta att göra så i framtiden.