

Opiumsvalmuen og morfin gennem tiderne

af Svend Norn, Poul R. Kruse & Edith Kruse

Morfin har gennem tiderne været vort vigtigste middel mod stærke smerter og har før udviklingen af anæstetisimidler også været anvendt ved operationer som sløvende og bedøvende middel sammen med alkohol. Selvom det er muligt at fremstille morfin syntetisk, er opium stadig den vigtigste kilde til fremstillingen. Opium er den indtørrede saft af opiumsvalmuen, *Papaver somniferum* (Fig. 1). Saften opsamles efter et rids i den umodne frø kapsel og forhandles i tørret form som brune blokke. Morfin isoleres fra opium, der også indeholder andre alkaloider som f.eks. kodein og papaverin. Det skal understreges, at det kun er den umodne frugt, som indeholder saften og dermed de aktive alkaloider. Derfor kan frøene fra den modne valmuekapsel anvendes som birkes og til udvinding af olie. Opiumsvalmuen kan have haft mange anvendelsesmuligheder op gennem tiderne. Arkæologiske fund og forskning i skriftlige kilder har således fokuseret på en mulig anvendelse som fødeemne, dyrefoder, lægemiddel eller som rusmiddel i forbindelse med tidligere tiders shamanisme.

Fig. 1.

Opiumsvalmuen, Papaver somniferum
(Botanisk Museum og Centralbibliotek).



Hvor langt tilbage i tiden har man kendt opiumsvalmuen? Har den været kendt allerede i bondestenalderen (europæisk neolitikum ca. 7000 f.Kr. – 2300 f.Kr.) eller i den efterfølgende bronzealder? Her er der forskellige opfattelser. Arkæologiske udgravninger rundt omkring i Europa og Asien har vist fund af fossile planterester af valmue, både dens frø og kapsler. Men problemet er, at der findes mange forskellige valmuearter, og det er kun opiumsvalmuen, som er interessant, fordi den i modsætning til de andre arter indeholder morfin. Desværre har det været en vanskelig opgave at skelne mellem de forskellige valmuearter på grundlag af de fossile planterester. Analysen vanskeliggøres yderligere ved nærliggende underarter og varieteter. Der er fokuseret meget på, hvilken vildtvoksende ukrudtsplante der kunne være stamfader til den kultiverede opiumsvalmue. *Papaver setigerum* har været foreslået som stamfader og en nærtstående underart til opiumsvalmuen (1, 2). Dette er interessant, fordi *P. setigerum* indeholder morfin ligesom *P. somniferum*, mens dette ikke er tilfældet for andre valmuearter (1, 3). Andre forslag er diskuteret, og fremtidige DNA-analyser må her være ønskelige.

Arkæologiske fund

Ved udgravninger af bopladser i Vesteuropa er der fundet valmuefrø, som kan dateres til bondestenalderen og den efterfølgende bronzealder (1). I 1860'erne fandt Oswald Heer i Schweiz valmuefrø og en forkullet valmue-

Fig. 2.

*Sumerisk lertavle (ca. 2100 f.Kr.)
med medicinske forskrifter (1).*



Fig. 3.

Relief fra Assyrien (900-700 f.Kr.).
Præstelægen holder måske en
opiumsvalmue i hånden (1).



frugtkapsel. Morfologiske træk fra frø og kapsel viste lighed med både *P. somniferum*, *P. setigerum* og kornvalmuen, *P. rhoeas* (1, 4). Den fossile valmue blev derfor benævnt *P. somniferum var. antiquum*, hvilket viser identifikationsproblemet. I andre bopladser fra bondestenalderen i Schweiz fandt arkæologer som M. Villaret-von Rochow samt W. van Zeist og W.A. Casparie, at valmuefrøene havde større lighed med opiumsvalmuen end med *P. setigerum* (5, 6). Derimod syntes tilsvarende fund fra udgravninger langs Rhinen at afsløre en større lighed med *P. setigerum* end med opiumsvalmuen (7). Det er uklart, om disse fund repræsenterer dyrket eller vildtvoksende valmuer, og hvad de har været anvendt til. Villaret-von Rochow antager, at valmuerne har været høstet og anvendt som føde (5).

Nogle af de ældste skriftlige kilder, vi kender, er de sumeriske lertavler, som stammer fra oldtidsbyen Nippur, der lå ved floden Eufrat syd for det nuværende Baghdad. Disse tavler indeholder information om sumerisk lov, politik, økonomi, litteratur, naturvidenskab og medicin. En af disse tavler, som stammer fra ca. 2100 f.Kr., indeholder antagelig verdens ældste optegnelser over medicinske forskrifter. Den er skrevet af en anonym sumerisk læge, og tavlen kan betegnes som »verdens første farmakopé« (8). Den ses på Fig. 2. Her finder vi mineralske produkter som salt og kaliumnitrat, samt urter og dyriske materialer som myrte, timian, pil, ærter, daddelpalmeprodukter, slangeskind og skildpaddeskjold. Af særlig interesse er, at nogle



Fig. 4.

Minoisk gudinde (ca. 1500 f.Kr.) formentligt med opiumsvalmuens frugtkapsel i håret og tydeligt sløvet (11).

forskere hævder at kunne verificere opiumsvalmuen blandt de mange optegnelser (9). Hvis deres fortolkning er korrekt, vil denne tavle repræsentere den først kendte forskrift for anvendelsen af opiumsvalmuen. H.G. Anslinger og W.F. Tompkins hævder, at sumererne havde et specifikt ideogram for opiumsvalmuen, HUL · GIL, som betyder »plant of joy« (1, 9), men dette betvivles af andre (10). Det er interessant, at P.G. Kritikos og S.P. Papadaki antager, at sumerernes kendskab til opiumsvalmuen herefter blev spredt via deres arvtagere, babylonierne, til både Egypten og Persien (11).

Det er vanskeligt at verificere planter på baggrund af afbildninger. Der er i Assyrien (nuværende Irak) fundet basrelieffer, som stammer fra perioden 900-700 f.Kr. Nogle forskere hævder, at der blandt disse relieffer ses præstelæger, som holder opiumsvalmuen i hænderne, mens andre mener, at genstanden lige så vel kunne være granatæbler eller meget andet (1, 10) (Fig. 3). Lignende vanskeligheder opstår i forbindelse med kulturgenstande som f.eks. en terrakottafigur, en gudinde, fundet i Gazi nær Knossos på Kreta (Fig. 4). Figuren dateres tilbage til ca. 1500 f.Kr., dvs. til den højt udviklede minoiske bronzealderkultur. Hendes hår er forsynet med tre genstande, som ligner opiumsvalmuens frugtkapsel, hvor stilken er stukket ned i håret (11). Lodrette indsnit i frøkapslen er forsynet med en farve, som svarer til indtørret opiumssaft. Gudinden har lukkede øjne og et stivnet smil, og hun er tydeligt sløvet. I nærheden af hende er der fundet kul og beholdere, som leder tanken hen på opiumsinalation. Brugen af opium ved religiøse ceremonier støttes af opiumspiber fundet i Gazi og endvidere i Kition på Cypern (12). Der er også fundet cypriotiske keramik- og ala-



Fig. 5.

Cypriotiske krukker (ca. 1500 f.Kr.) fundet i Egypten. Krukkerne ligner opiumsvalmuens frøkapsel (11).

bastkrukker i Egypten, som stammer fra ca. 1500 f.Kr., dvs. fra Egyptens 18. dynasti (11) (Fig. 5). Dette har givet anledning til teorien om eksport af opium fra Cypern til Egypten. I deres form ligner krukkerne opiumsvalmuens frøkapsel, og deres slanke hals ligner stilken. De er endvidere forsynet med hvide parallelle linjer, som ligner den friske mælkeagtige saft, der opsamles efter rids i frøkapslen, og som senere bliver brun, når den tørrer ind. Hermed kunne krukkerne, med deres indhold af opium, kendes af den ikke-læsekyndige befolkning.

I 1920'erne blev det muligt at nærme sig det brændende spørgsmål: indeholdt krukkerne opium? Interessen samledes her om krukker fundet i gravkammeret for den berømte arkitekt Kha, som havde arbejdet for flere faraoer under det 18. dynasti. Dr. Irene Muzio fra universitetet i Genova undersøgte indholdet i en enkelt af krukkerne. Trods de mange århundreder, der nu var gået, fandt Muzio en positiv alkaloidreaktion, som kunne svare til morfin, og ekstraktets virkning på mus og frø kunne også ligne virkningen af morfin (3). Desværre glemte Muzio at notere, hvilken af krukkerne hun havde undersøgt. Det var ærgerligt, for i 1990'erne ønskede et internationalt forskerhold at undersøge sagen ved avanceret og specifik analyse af morfin. Seks krukker fra gravkammeret blev undersøgt, men her fandt man ikke morfin (3). Var det de rigtige krukker, eller var det krukker beregnet for hellig olie til at vække den døde person? Påvisning af morfin

står således tilbage som et uløst problem, og som nævnt er det vanskeligt at verificere opiumsvalmuen ved botaniske undersøgelser. Der er foretaget sprogvidenskabelige undersøgelser af Ebers og Edwin Smiths medicinske papyri, som stammer fra Egyptens 18. dynasti. Gabra hævder her at have fundet anvendelsen af opiumsvalmuen, idet denne urt efter hans opfattelse betegnes med udtrykket spn (3, 13). Andre forskere står noget skeptiske over for denne tolkning (3, 14). Det er lidt uklart, men der synes således ikke at foreligge enighed i forskerkredse om kendskabet til opium og opiumsvalmuen i oldtidens Egypten. Betyder det, at vi bør afvente yderligere forskning?

Græsk-romersk-arabisk medicin

Oldtidens grækere kaldte opiumsvalmuen for mekon. Det hævdes, at Homer i Iliaden har benyttet dette udtryk til beskrivelse af den sårede søn af kong Priamos, hvis hoved ved buens pil segnede som den tunge frugt af opiumsvalmuen (15). En autentisk reference til den mælkeagtige saft finder vi omkring 300 f.Kr. hos den græske filosof Theophrastus. Han var Aristoteles' elev og efterfølger på filosofskolen i Athen (16, 17). Theophrastus' indsats inden for botanikken var en klassificering, som var original, men desværre også noget uklar og rodet. Hverken medicin eller farmakologi havde hans interesse. Dette var derimod tilfældet for Dioscorides, der ligesom Plinius den Ældre og Celsus virkede i det første århundrede e.Kr. Dioscorides argumenterede for vigtigheden af en præcis observation af hvilken plante, der var virksom over for den aktuelle lidelse (17). Hans *Materia Medica* blev derfor et klassisk værk, citeret af både grækere, romere og arabere i mange århundreder. Dette værk rummede næsten 600 plantearter, og mange af disse stammede fra Østen, et resultat af den ekspanderende handel. Han beskrev opsamlingen af opiumsvalmuens mælkesaft ved indsnit i frugtkapslen og angav også forfalskninger til planten (16). I Plinius den Ældres encyklopædi, *Naturalis Historia*, ofres der kun begrænset plads på beskrivelsen af opiumsvalmuen samt dens medicinske anvendelse. Celsus omtaler den friske saft fra frøkapslen som lacrima papaveris. Han havde flere forskrifter for fremstilling af søvndyssende piller indeholdende opium (18). Galen berømmer de søde opiumspræparater (confecti-ones), og drogen blev så populær i Rom, at den også faldt i hænderne på kræmmere og omvandrende kvaksalvere (16). Det var nu velkendt, at opium virkede søvndyssende, lindrede smerter, virkede hostestillende og obstiperende, men også de toksiske virkninger var kendte. Foruden opium anvendte de romerske læger også andre midler til lindring af smerter og fremkaldelse af bevidstløshed. Det var cannabis og naturligvis alkohol, men også bulmeurt (*Hyoscyamus niger*), mandragora, dvs. alrune (*Mandragora officinarum*) og galnebær (*Atropa belladonna*) (17-19). En for-

stærket virkning kunne naturligvis opnås ved kombination af disse midler. Både bulmeurt, galnebær og mandragora hører til natskyggefamilien (*Solanaceae*) og indeholder skopolamin, atropin og andre alkaloider, hvor især skopolamin bidrager til en sløvende og nogen smertestillende effekt, samt i højere doser en narkotisk virkning (20). Celsus foreslår brugen af opium før kirurgiske indgreb, og Dioscorides anbefaler mandragora blandet med vin før amputation (21, 22). Det bør dog også påpeges, at lægerne i forbindelse med forskellige lidelser kunne ordinere et utal af uvirksomme midler fra både plante- og dyreriget, samt mineraler og salte, og at enkelte af disse var obskøne midler. De anvendte administrationsformer var piller, miksturer, dekokter, plastre eller omslag, samt inhalation og rektal indgift (19, 22).

I den byzantinske periode (300- til 1400-tallet) benyttede man den græsk-romerske medicinske viden, som til en vis grad også blev videreudviklet. Polyfarmaci var almindelig, og mange af disse præparater indeholdt også opium (19). Byzantinske læger, heriblandt de fordrevne nestorianere, oversatte og viderebragte den medicinske viden til Syrien og Mesopotamien. Under det islamiske riges ekspansion i 700-tallet blev der grundlagt et videncenter i Bagdad, hvor hele den medicinske litteratur blev oversat til arabisk, og hertil føjede araberne deres egen viden om droger. I 900- og 1000-tallet finder vi i Bagdad-området lægeskoler med berømte læger som Rhases og Avicenna (Ibn Sina), hvis medicinske skrifter sammen med Hippokrates' og Galens blev benyttet på europæiske universiteter helt op til den moderne medicins gennembrud. Opium var meget anvendt af de arabiske læger, og Avicenna anbefaler det især til behandling af diarré og øjenlidelser (16).

Universalmidler indeholdende opium

Et universalmiddel (panacé) mod alle mulige lidelser var ønskeligt i en tid, hvor man ikke havde kendskab til medikamenter med specifik virkning. Polyfarmaci var meget udbredt. Administration af præparater, indeholdende mange planter og mineraler, gav vel en bedre chance for effekt. Heldigt for både patient og læge var det, at disse præparater ofte indeholdt opium. Et berømt panacé er Theriaca, som bestod af omkring 60 forskellige ingredienser, heriblandt opium. Det har antagelig rødder tilbage til det første århundrede f.Kr., hvor det blev anvendt som antidot mod giftige slangebid. Under kejser Nero har hans græske livlæge, Andromachos, videreudviklet præparatet, som senere beskrives af Galen (16, 23). Hvis teriak har virket, må det skyldes dets indhold af opium. Hertil kommer nok også en placeboeffekt, for det kostbare præparat blev i middelalderen anset for noget helt enestående. Forskriften hidrørte fra berømte læger, og det blev tilberedt under megen faglig omhu, kontrolleret af myndighederne for at undgå



Fig. 6.

Tinbeholder til opbevaring af Theriaca Andromachi fra Aalborg Svane Apotek fra slutningen af 1600-tallet. Beholderen rummer 104 liter. Kopi på Medicinsk Museion. (Dansk Farmaceutisk Historisk Selskab).

forfalskninger, og slutteligt blev den kostbare medicin opbevaret i prægtige beholdere (23). En smuk beholder ses på Fig. 6. Det kostbare teriak blev også eftertragtet under pestepidemierne i 1300-tallet, og det har været anvendt helt op til 1800-tallet.

Mange lignende præparater har været anvendt ved siden af Theriaca. Philonium hørte til gruppen af confectiones og indeholdt forskellige præparationer af opiumsvalmuen og opium samt uvirksomme droger som f.eks. peber, ingefær og kommen. Dette præparat optræder i den engelske farmakopé helt op til 1867 (16). I Tyskland indførte Paracelsus i 1500-tallet brugen af forskellige opiumspræparater under benævnelsen laudanum, som måske hentyder til det latinske laudabilis, dvs. noget som er rosværdigt. Disse præparater omfattede såvel tinkturer som piller, hvor pillemassen kunne bestå af opium og bulmeurt, hvortil kom mange »nonsensmidler« som mumiepulver, moskus, rav, harpiks, præparater af perler og koraller samt safran, ambra og bævergejl (16).

I slutningen af 1700-tallet kom den ekstreme form for polyfarmaci under kritik. Man stræbte nu mod en forenkling med færre ingredienser (23). Laudanum liquidum eller Laudanum liquidum Sydenhami, opkaldt efter den engelske læge Thomas Sydenham, og bestående af opium, safran, kanel og nelliker, er et eksempel på denne forenkling, og dette præparat, senere blot betegnet Laudanum eller også Tinctura opii crocata, Vinum the-

baicum crocatum eller Tinctura thebaica crocata, blev i Europa anvendt op til begyndelsen af 1900-tallet (21). I Danmark var præparatet således optaget i farmakopeerne fra 1772 til 1907. Benævnelsen thebaicum i stedet for opium var et udtryk for, at den bedste vare kom fra Theben i Øvre Egypten (16). Laudanum kunne gives sammen med whisky eller rom før operationer, indtil anvendelsen af de første anæstetimidler blev mulig fra omkring midten af 1800-tallet.

Et andet eksempel på ovennævnte forenkling er Tinctura opii simplex, der bestod af et spritholdigt udtræk udelukkende af opium. Præparatet blev optaget i *Pharmacopoea Danica* i 1805 og videreført under betegnelserne Tinctura thebaica, Vinum thebaicum eller Tinctura opii i alle efterfølgende danske farmakopeer indtil 1948 samt i *Pharmacopoea Nordica 1963*. Præparatets anvendelse helt op til omkring 2000 skyldtes, at det officielt blev anbefalet som et »billigt og velegnet«^o obstiperende middel (24).

Morfin

Omkring 1800-tallet var der en stigende interesse for at undersøge opium. Naturvidenskaben havde nu nået et stade, hvor dette var muligt. Hertil kom, at lægerne klagede over, at den terapeutiske værdi af opiumspræparater var meget varierende. Den første undersøgelse resulterede i et krystallinsk produkt, som blev isoleret fra opium i 1803 af den franske farmaceut Jean-Francois Derosne (16, 25). Det var antagelig en blanding af forskellige opiumsalkaloider. Senere undersøgelser af Pierre-Joseph Pelletier viste, at det også indeholdt narkotin, som er kemisk beslægtet med papaverin, men har hostestillende virkning. Men det helt store gennembrud blev isoleringen af morfin i 1806. I 1803 startede den 20-årige apoteksmedhjælper på Hofapotheke i Paderborn nær Göttingen, Friedrich Wilhelm Sertürner, sin undersøgelse af indholdsstoffer i opium (16, 25). Sertürner beretter således, at morfin – opkaldt efter søvnens gud Morfeus (26) – kan udtrækkes af opium med fortyndede syrer og herefter udfældes i krystallinsk tilstand med baser, f.eks. ammoniak. Flere omkrystalliseringer resulterede i et vidtgående rent stof, der virkede søvndyssende på hunde, og som lindrede tandpine hos ham selv. Selv måtte han og tre andre unge mænd erfare en voldsom forgiftning efter indtagelse af morfin. Sertürner blev således pioneren, dvs. den første der helt generelt startede på isoleringen af alkaloider. Han erkendte, at det drejede sig om en plantebase, og han påviste mekonsyren, som er bundet til morfinbasen. Den kliniske betydning af hans isolering af morfin betød, at man i vid udstrækning nu kunne undvære opium. Det var et stort fremskridt, for opium indeholder foruden morfin også omkring tyve andre alkaloider med vidt forskellige virkninger, og dette forklarer lægernes klage over den varierende terapeutiske værdi af opiumspræparaterne. Et billede af den voksne Sertürner, nu



Fig. 7.

Apoteker Friedrich Wilhelm Sertürner isolerede morfin og grundlagde alkaloidforskningen (27).

apoteker på Ratsapotheke i Hameln nær Göttingen, ses på Fig. 7. Nu fulgte en frugtbar udvikling inden for isoleringen af en lang række alkaloider. Her må man fremhæve Pierre-Joseph Pelletier og medarbejdere, der i 1830'erne præsterede isolering af en række alkaloider fra forskellige plantearter (16). I opium blev kodein isoleret af Pierre Jean Robiquet i 1832, og i 1848 isoleredes papaverin af Heinrich Emanuel Merck.

I 1860 refererede Ugeskrift for Læger et fransk arbejde fra samme år, hvori subkutan injektion af mekonsurt morfin blev anbefalet, når man ikke på anden måde »paa Grund af Patientens komatøse Tilstand kan bibringe Patienten en tilstrækkelig Mængde Opium eller Morfin gennem Munden« (28). Denne anbefaling førte til, at Københavns Kommunehospital allerede i sin første hospitalsfarmakopé, *Pharmacopoea Nosocomii Civitatis Havnensis 1871*, lod optage et morfininjektionspræparat, *Solutio acetatis morphici pro injectione subcutanea*. Morfinacetat blev senere erstattet af morfinchlorid.

Morfinens kemiske struktur, dets skæbne i organismen samt dets virkninger på centralnervesystemet og andre organer blev i udstrakt grad undersøgt i perioden fra 1930'erne og videre op gennem 1950'erne (29).

Nyere forskning

Der er syntetiseret mange morfinlignende stoffer (opioider) i håb om at opnå stærkt virkende analgetika uden risiko for udvikling af afhængighed. Dette mål skulle vise sig at blive en frustrerende vanskelig opgave. Da

Friedrich Bayer & Co. i 1890'erne introducerede heroin (diacetylmorfin) som et stof, der ikke skabte afhængighed, viste det sig snart, at faren for misbrug var stor. Det store arbejde med syntese af en lang række af opioider skulle dog vise sig at blive frugtbart på anden vis. Inden for basalforskningen var det således interessant, at en mindre modifikation i opioidstrukturen ændrede agonisten til en antagonist. Denne konvertering til antagonist blev opnået ved substitution af metyl-gruppen ved N-atomet med en kort alkyl-kæde. I 1950'erne forelå der nogle kliniske observationer, som var bemærkelsesværdige: kombinationen morfin/nalorfin viste et dualistisk respons. Kombination med den partielle antagonist i lav dosering viste nedsat morfinanalgesi, men analgesien steg igen ved højere dosering af nalorfin (30, 31). Trods nogle fejlslutninger førte spekulationerne senere til en frugtbar antagelse af eksistensen af flere typer af opioide receptorer (32). Ved bindingsassay med radioaktive opioide ligander fandt flere forskere opioide receptorer i centralnervesystemet (33-35). Udvikling af nye ligander har i de senere årtier klarlagt my-, delta- og kappa-receptorer, herunder deres subtyper, samt kortlagt deres lokalisation (32, 36-38). Opioide receptorer er 7-transmembran G-protein koblede receptorer, og den smertestillende effekt ved receptorstimulationen opnås blandt andet ved at opioidneuronerne påvirker GABAerge interneuroner. Det er håbet at finde mere selektive agonister til smertebehandling i forbindelse med forskellige smertetyper. Nye morfinlignende stoffer eller endogene ligander skulle her ophæve smerterne uden at føre til bivirkninger og afhængighed. Strategien er vanskelig på grund af det komplicerede receptorsystem samt det store netværk af neurotransmittere, som påvirkes. Kombinationsterapi og forskellige administrationsformer (39) er derfor taget i anvendelse for at opnå bedst mulig effekt og samtidigt begrænse bivirkninger og tilvænning.

Summary

Svend Norn, Poul R. Kruse & Edith Kruse

History of opium poppy and morphine

Opium has been known for millennia to relieve pain and its use for surgical analgesia has been recorded for several centuries. The Sumerian clay tablet (about 2100 BC) is considered to be the world's oldest recorded list of medical prescriptions. It is believed by some scholars that the opium poppy is referred to on the tablet. Some objects from the ancient Greek Minoan culture may also suggest the knowledge of the poppy. A goddess from about 1500 BC shows her hair adorned probably with poppy-capsules and her closed eyes disclose sedation. Also juglets probably imitating the poppy-capsules were found in that period in both Cyprus and Egypt. The first authentic reference to the milky juice of the poppy we find by Theophrastus at the beginning of the third century BC. In the first century the opium poppy and opium was known by Dioscorides, Pliny and Celsus and later on by Galen. Celsus suggests the use of opium before surgery and Dioscorides recommended patients should take mandrake (contains scopolamine and atropine) mixed with wine, before limb amputation. The Arabic physicians used opium very extensively and about 1000 AD it was recommended by Avicenna especially in diarrhoea and diseases of the eye.

Polypharmacy, including a mixture of nonsensical medications were often used. Fortunately for both patients and physicians many of the preparations contained opium. The goal was a panacea for all diseases. A famous and expensive panacea was theriaca containing up to sixty drugs including opium. Simplified preparations of opium such as *tinctura opii* were used up to about 2000 in Denmark.

In the early 1800s sciences developed and Sertürner isolated morphine from opium and was the founder of alkaloid research. A more safe and standardized effect was obtained by the pure opium.

Several morphine-like drugs have been synthesized to minimize adverse effects and abuse potential. Opioid receptors were identified and characterized in binding assays and their localization examined. However, the complexity of the system including interaction with several neurons and transmitters indicate the goal of nonaddictive opiates to be elusive. Combination therapy, innovative delivery systems and long-acting formulations may improve clinical utility.

Litteratur

1. Merlin MD. On the trail of the ancient opium poppy. London, Toronto: Associated University Presses, 1984.
2. Hammer K, Fritsch R. Zur Frage nach der Ursprungsart des Kultur-mohns. Kulturpflanze 1977; 25: 113-24.
3. Bisset NG, Bruhn JG, Curto S, Holmstedt B, Nyman U, Zenk MH. Was opium known in 18th dynasty ancient Egypt? An examination of materials from the tomb of the chief royal architect Kha. J Ethnopharmacol 1994; 41: 99-114.
4. Heer O. Plants of the lake dwellings. In: Keller F, ed. The lake dwellings of Switzerland and other parts of Europe. Vol 1-2. London: Longmans & Green, 1878: 518-36.
5. Villaret-von Rochow M. Frucht- und Samenreste aus der neolithischen Station Seeberg, Burgäschisee-Sud. Acta Bernensia 1967; 2: 21-64.
6. van Zeist W, Casparie WA. Niederwil, a Palaeobotanical Study of a Swiss Neolithic Lakeshore Settlement. Geologie en Mijnbouw 1974; 53 (No. 6): 415-28.
7. Knörzer KH. Prähistorische Mohnsamen im Rheinland. Bonner Jahrbuch 1971; 171: 34-9.
8. Kramer SN. First Pharmacopoeia in Man's Recorded History. Amer J Pharmacy 1954; 126 (No. 3): 76-84.
9. Thompson RC. A dictionary of Assyrian botany. London: The British Academy, 1949.
10. Krikorian AD. Were the opium poppy and opium known in the ancient near east? J History Biol 1975; 8 (No. 1): 95-114.
11. Kritikos PG, Papadaki SP. The history of the poppy and of opium and their expansion in antiquity in the eastern Mediterranean area. Bulletin on Narcotics 1967; 19 (No. 3): 17-38.
12. Karageorghis V. A twelfth-century B.C. opium pipe from Kition. Antiquity 1976; 50: 125-9.
13. Gabra S. Papaver species and opium through the ages. Bulletin de l'Institut d'Egypte 1956; 37: 39-56.
14. Germer R. Flora des pharaonischen Ägypten. Mainz am Rhein: Verlag Philipp von Zabern, 1985.
15. Askitopoulou H, Ramoutsaki IA, Konsolaki E. Analgesia and Anesthesia: Etymology and literary history of related Greek words. Anesth Analg 2000; 91: 486-91.
16. Macht DI. The history of opium and some of its preparations and alkaloids. J Amer Med Association 1915; 64 (No. 6): 477-81.
17. Scarborough J. Early byzantine pharmacology. In: Scarborough J, ed. Dumbarton Oaks Papers 1984; No. 38: 213-32.
18. Tallmadge GK. Some anesthetics of antiquity. J Hist Med Allied Sci 1946; 1 (No. 1): 515-20.
19. Ramoutsaki IA et al. Therapeutic methods used for otolaryngological problems during the Byzantine period. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111: 553-7.
20. Nunn JF. The origins of anaesthesia. In: Atkinson RS, Boulton TB, eds. The History of Anaesthesia. New Jersey, USA: Parthenon Publishing Group, 1989: 21-45.
21. Hamilton GR, Baskett TF. History of anesthesia. Can J Anesth 2000; 47 (No. 4): 367-74.

22. Boulton TB. Pain and analgesia for operative interventions from the beginning to 1846. In: Schulte am Esch J, Goerig M, eds. *The History of Anaesthesia*. Lübeck: Verlag Dräger Druck, 1998: 35-55.
23. Dilg P. Theriaca – die Königin der Arzneien. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1986; 126 (Nr. 49): 2677-82.
24. Farmakopékommisionen. *Pharmaconomia Danica* 1965. Editio 3. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1965: 207-8.
25. Møller KO. Historien om opdagelsen af morfin. *Medicinsk Forum* 1966; 19 (nr. 3): 65-80.
26. Schou SA. Lægemedler gennem tiderne. *Archiv for Pharmaci og Chemi* 1967; 74: 1013-36, 1077-90.
27. Zekert O. *Berühmte Apotheker*. Vol 1. Stuttgart, 1955: 125.
28. Schou SA. Fra guldalder til velfærdstid 1844-1969. Tre faglige forløb: Danmarks Apotekerforening, tabletten og injektionsvæsken. *Archiv for Pharmaci og Chemi* 1969; 76: 741-56.
29. Møller KO. *Farmakologi. Det teoretiske grundlag for rationel farmakologi*. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1958.
30. Lasagna L, Beecher HK. Analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1954; 112: 356-63.
31. Houde RW, Wallenstein SL. Clinical studies of morphine-nalorphine combinations. *Fed Proc* 1956; 15: 440-1.
32. Pasternak GW. Multiple opiate receptors: déjà vu all over again. *Neuropharmacology* 2004; 47: 312-23.
33. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-4.
34. Simon EJ et al. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic 3H-etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 1947-9.
35. Terenius L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 32: 317-20.
36. Snyder SH. Opiate receptors and internal opiates. *Scientific American* 1977; 236 (No. 3): 44-56.
37. Evans CJ. Secrets of the opium poppy revealed. *Neuropharmacology* 2004; 47: 293-9.
38. Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 2005; 13: 153-9.
39. Walsh D. Advances in opioid therapy and formulations. *Support Care Cancer* 2005; 13: 138-44.