

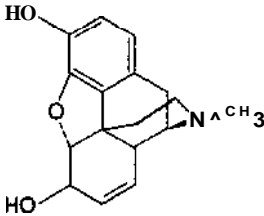
# Morphin ( $\longleftrightarrow$ Heroin)

## Synonyma:

Morphium, Morphinum hydrochloricum, Morphin Thilo  
 7,8-Didehydro-4,5a-epoxy-17-methyl-morphinan-3,6oc-diol  
 4a,5,7a,8-Tetrahydro-12-methyl-9H-9,9c-imino-ethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-3,5-diol

## Chemische Formel:

$C_{17}H_{19}NO_3$



## Beschaffenheit:

MG: 285,37

Weißes, feinkristallines Pulver.

Applikation als Sulfat oder Hydrochlorid in wäßrigen Lösungen mit einem pH um 5.

## Verwendung:

Morphin findet Verwendung als starkes Analgetikum (z.B. bei Patienten mit Malignomen, bei Schmerzen im Terminalstadium einer Krankheit, bei postoperativen Schmerzen).

Die Verordnung von Morphin untersteht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMW).

## Vorkommen:

Morphin ist der wichtigste Vertreter der Opioiden. Es ist mit einer Konzentration von 10% im Opium das Hauptalkaloid neben etwa 25 weiteren verschiedenen Alkaloiden.

Opium wird aus dem an der Luft getrockneten Milchsaft der angeschnittenen, unreifen Früchte des Schlafmohns, Papaver somniferum, gewonnen.

*Handelspräparate:*

Capros 10/30/60/100 Retardkapseln (medac/Rhône-Poulenc Rorer)

Morphin Merck 10/20 Injektionslösung (Merck)

Morphin Merck 100 Injektionslösung (Merck)

MSI 10/20Mundipharma Injektionslösung (Mundipharma)

MSI 100/200 Mundipharma Injektionslösung (Mundipharma)

MSR 10/-20/-30 Mundipharma Suppositorien (Mundipharma)

MST 10/-30/-60/-100/-200Mundipharma -Retardtabletten (Mundipharma)

MST Continus 30/60 Retardkapseln (Mundipharma)

MST Continus 30/60 Retardkapseln (Mundipharma)

Sevredol 10/Sevredol 20 Filmtabletten (Mundipharma)

**Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:**

Opioide wirken als Agonisten an Rezeptoren des ZNS und ander Gewebe. Die spezifischen Rezeptoren finden sich in hoher Dichte im limbischen System (frontaler und temporaler Cortex, Amygdala und Hippokampus), Thalamus, Striatum, Hypothalamus, Mittelhirn und Rückenmark. (SNYDER et. al. 1974; SIMON und HILLER 1978).

*Zelluläre und biochemische Aspekte der Opioidwirkung:*

- Opioide können die Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (z.B. Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin) in bestimmten Bezirken des Nervensystems vermindern. (SNYDER 1978; TERENIUS 1978; BEAUMONT und HUGHES 1979; KUSCHINSKY 1981).
- Opioide hemmen die Depolarisation von Nervenzellen, die durch bestimmte exzitatorische Überträger-substanzen (z.B. Acetylcholin) hervorgerufen wird (KUSCHINSKY 1981).
- Opioide scheinen eine selektive und Naloxon-reversible Hemmung der Adenylat-Aktivität zu bewirken (SIMON und HILLER 1978).
- Calcium-Ionen antagonisieren die durch Morphin erzeugte Analgesie. Opioide scheinen den Calcium-Einstrom in das Zellinnere zu hemmen (WAY 1978; KUSCHINSKY 1981).

*Wirkungen auf das Zentralnervensystem*

Diverse Effekte im ZNS:

Gleichzeitig mit der Analgesie erzeugt Morphin eine gewisse Euphorie und eine gewisse Sedation.

Morphin kann zu einem Nachlassen der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit, zu Apathie und Lethargie führen. Die Sinneswahrnehmungen bleiben nach therapeutischen Dosen erhalten.

Die erste Applikation eines Opioids ruft bei den meisten gesunden und schmerzfreien Personen keine angenehme, sondern eher unangenehme Empfindungen hervor (Dysphorie). Morphin hat auch bei höheren Dosen keine antikonvulsive Wirkung.

EEG: Bei Menschen bewirken vereinzelte Gaben von Opioiden eine Zunahme der Wellenamplitude und -frequenz im EEG, ähnlich wie beim natürlichen Schlaf und nach sehr geringen Dosen von Barbituraten. Beim Abhängigen unterdrücken vereinzelte Morphingaben die REM-Phasen und reduzieren den Tiefschlaf, während sie den leichten Schlaf und die Wachzeit verlängern. Diese Effekte unterliegen bei wiederholten Verabreichungen einer Toleranzentwicklung (MARTIN und KAY 1977).

*Analgesie:*

Die durch Morphin erzeugte Analgesie ist selektiv. Der Schmerz ist einerseits eine spezifische Sinneswahrnehmung, der bestimmte neurophysiologische Strukturen zugrunde liegen, der andere Aspekt des Schmerzes ist das Leiden (die ursprüngliche Sinneswahrnehmung mit der durch sie hervorgerufenen Reaktion) (STERNBACH 1978).

Opioide mildern die Reaktion auf schmerzauslösende Stimuli an mehreren Stellen im Gehirn. Nicht nur die Schmerzempfindung wird durch Opioide verändert, sondern auch die affektive Reaktion auf den Schmerz. Der Schmerz wird weniger intensiv, weniger quälend oder gar nicht empfunden. Er ruft nicht mehr die herkömmlichen Reaktionen hervor (Angst, Panik, Leiden), womit die Bereitschaft des Patienten, Schmerz zu ertragen, beachtlich zunimmt (STERNBACH 1978).

Die Bedeutung der Schmerzempfindung beruht auf den individuellen Erfahrungen und Erwartungen des Patienten. Messungen der Morphineffekte auf die Schmerzschwelle ergaben im Experiment kein übereinstimmendes Ergebnis. Manche Untersucher fanden, daß die Analgetika die Schmerzschwelle zuverlässig erhöhen (GRACEY et al. 1979), während viele andere keine übereinstimmenden Veränderungen erhielten.

Allerdings erweist sich Morphin in mäßiger Dosierung als recht wirkungsvoll in der Erleichterung klinischer Schmerzen und erhöht die Toleranz von experimentell induzierten Schmerzen.

In therapeutischer Dosierung beeinträchtigt Morphin die anderen Sinnesmodalitäten nicht (Berührung, Sehen, Hören etc.). Der Schmerzreiz bleibt lokalisierbar. Der dumpfe, protahierte Schmerz wird durch Morphin eher gelindert als der kurzdauernde scharfe Schmerz.

*Wirkung auf die Atmung:*

Morphin verändert die Sensibilität des Atemzentrums: Die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber der CO<sub>2</sub>-Spannung bzw. der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration im Blut ist vermindert.

- Die obere Morphindosis wird durch die Atemdepression limitiert.

- Atemdepressorische Wirkung schon ab einer Dosierung von 2-4 mg (= kleiner als die therapeutische Dosierung).
- Starke Verminderung der Atemfunktion bei Dosen ab 50 mg: extreme Erhöhung der  $\text{CO}_2$ - und Verminderung der  $\text{O}_2$ -Spannung, dennoch kein Gefühl der Atemnot.
- Maximale Atemdepression zeigt sich binnen 7 Minuten nach intravenöser Verabreichung von Morphin, 30 Minuten nach intramuskulärer und 90 Minuten nach subcutaner Verabreichung.
- Atemlähmung mit tödlichem Ausgang bei Anwendung von 200-250 mg Morphin und mehr (bei fehlender Toleranzentwicklung).

Die stark verminderte Atemfrequenz bewirkt eine Verminderung des Atemminutenvolumens. Im toxischen Bereich kann die Atemfrequenz bis zu 3 bis 4 Atemzüge pro Minute fallen.

Morphin hemmt auch die übergeordneten, in der Brücke liegenden Zentren, die die Rhythmik der Atmung regulieren. Morphin und verwandte Opioide können unregelmäßige und periodische Atmung hervorrufen. Beim Menschen wird dies oft schon nach therapeutischer Dosierung beobachtet.

Die Sensibilität des Atemzentrums normalisiert sich binnen 2 bis 3 Stunden. Das AMV bleibt allerdings 4 bis 5 Stunden unter dem Normwert nach therapeutischer Dosierung.

Antitussiver Effekt:

Morphin und verwandte Opioide unterdrücken den Hustenreflex durch direkte Wirkung auf das Hustenzentrum in der Medulla oblongata.

Intravenöse Injektion:

- Wirkungseintritt: < 15 Minuten
- Wirkungsmaximum: nach 20 bis 30 Minuten
- Wirkungsdauer: ca. 2 Stunden

Einzeldosis für Erwachsene: 10-30 mg subcutan (10 mg/70 kg führen bei 70% der Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen zu einer befriedigenden Analgesie).

Einzeldosis bei Kindern:

1. Säugling (bis zu Vz Jahr): 0,5 mg s.c.
2. Kleinkind (V2-3 Jahre): 1-3 mg s.c.
3. Schulkind (3-9 Jahre): 4-8 mg s.c.

EMD: 30 mg

TMD: 100 mg

*Verteilung, Ausscheidung:*

Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Morphin liegt etwa ein Drittel in proteingebundener Form vor. Freies Morphin verläßt die Blutbahn sehr rasch und akkumuliert in parenchymatösen Organen wie Niere, Lunge, Leber und Milz. Die Konzentration im Skelettmuskel ist etwas geringer. Auch wenn der Hauptangriffsort des Morphins im ZNS ist, ist die Konzentration von Morphin im Gehirn niedriger als in den parenchymatösen Organen. Die Plasma/Hirn-Relation bei der erwachsenen Ratte beträgt ca. 5 : 1. Bei einmaliger Gabe ist die Intensität der zentralvenösen Wirkungen weitgehend das Spiegelbild der Konzentration von freiem Morphin im Gehirn.

Verglichen mit anderen Opioiden passiert Morphin die Blut-Hirn-Schranke zu einem geringen Teil (OLDENDORF et al. 1972).

Die Inaktivierung von Morphin erfolgt hauptsächlich durch Konjugation mit Glukuronsäure. Die Demethylierung spielt beim Morphin eine untergeordnete Rolle. Bei jungen Erwachsenen beträgt die Plasmahalbwertszeit des Morphins etwa 2,5 bis 3 Stunden (STANSKI et al. 1978). Dieser Wert kann bei älteren Personen etwas verlängert sein.

60-90% der zugeführten Menge werden innerhalb von 24 Stunden zum überwiegenden Teil in konjugierter Form über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Der Anteil des mit dem Urin eliminierten freien Morphins ist abhängig vom pH-Wert. Bei saurem pH-Wert wird mehr freies Morphin im Urin ausgeschieden.

3,5-6% des verabreichten Morphins werden über die Lunge eliminiert. 7-10% können in den Faeces erscheinen durch Ausscheidung über die Leber mit der Galle. Morphin durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf, was für die Anwesenheit kleiner Mengen von Morphin einige Tage nach der letzten Dosis verantwortlich ist.

Die Halbwertszeit für die Elimination von Morphin beträgt ca. 6 Stunden. Spuren von Morphin lassen sich allerdings über 48 Stunden hinaus noch nachweisen.

Morphin passiert die Plazenta. Aufgrund unterschiedlicher innerer und äußerer Bedingungen kann bei gleicher Exponierung das Kind nach der Geburt Zeichen einer Atemdepression bieten, während die Mutter unauffällig erscheint.

**Toxizität:**

LDL<sub>0</sub> n. spez. Mann: 3676 u.g/kg

LD<sub>50</sub> intraperitoneal Ratte: 160 mg/kg

LD<sub>50</sub> oral Maus: 745 mg/kg

Eine genaue Höhe der toxischen oder letalen Dosis ist schwer festzulegen aufgrund der schnellen Toleranzentwicklung und der großen individuellen Variationsbreite in der Empfindlichkeit.

Die sicher toxische Dosis für einen schmerzfreien Patienten ohne Toleranzentwicklung liegt bei 30 mg Morphin und darüber, bei parenteraler Verabreichung. Die letale Dosis kann 10-12mal höher als die Maximaldosis von 30 mg, also auf 300-400 mg bei peroraler Verabreichung angesetzt werden. Bei parenteraler Applikation beträgt die letale Dosis je nach Grad der Gewöhnung 100—200 mg Morphin.

Besonders schwer verlaufen Opioidvergiftungen, wenn gleichzeitig ein Schlafmittel oder Scopolamin zugeführt worden ist. Besonders gefährdet sind ältere Personen, anämische und sich im Schockzustand befindliche Kranke. Auch Neugeborene sind sehr empfindlich, ältere Säuglinge dagegen nicht mehr als Erwachsene, wenn man die Dosis pro kg Körpergewicht zugrundelegt.

**Symptome und klinische Befunde:***Akute Opioidvergiftung:*

Das Vergiftungsbild zeigt zunächst eine schwere Störung der Atmung mit verlangsamer, oberflächlicher und unregelmäßiger Atmung, die in einen periodischen Cheyne-Stokes'schen Typ übergehen kann. Aufgrund einer verminderten O<sub>2</sub>-Sättigung kann es recht bald zu einer deutlichen Cyanose kommen. Typisch ist auch die hochgradige Miosis, die erst im Finalstadium einer Mydriasis weicht. Das Bewußtsein ist mit zunehmender Vergiftung somnolent bis komatös. Die Sehnen-, Periost- und Cornealreflexe sind nicht mehr auslösbar, Pyramidenzeichen sind möglicherweise vorhanden.

Es kommt zu einem Tonusverlust der Skelettmuskulatur, die Zunge kann zurückfallen und die Atemwege blockieren. Krämpfe können gelegentlich bei Kindern beobachtet werden.

Anfänglich kann ein Wärmegefühl und eine Gesichtsrötung vorhanden sein, Schweißausbruch und starker Pruritus sind trotz gelähmter Schmerzempfindung oft zu beobachten. Später kommt es dann zu Hypothermie. Meist erfolgt der Tod nicht rasch, sondern die bis auf wenige Atemzüge in der Minute verlangsamte Atmung mit maximal verengten Pupillen kann stundenlang bestehen bleiben. Der Tod tritt meist nach 7-12 Stunden ein. Manchmal kann selbst bei wiederhergestellter Atmung der Tod als Folge von Komplikationen eintreten, z.B. einer Pneumonie, eines Lungenödems oder eines Schocks, die sich während des Komas entwickeln. Lungenödeme werden gewöhnlich bei toxischen Dosen von Opioiden beobachtet und sind wahrscheinlich nicht Verunreinigungen und anaphylaktischen Reaktionen zuzuschreiben.

Während der Vergiftung besteht Harnretention durch Krampf des Blasensphinkters, Anurie durch zentrale ADH-Hemmung, Stuhlverhalten durch Darmspasmen. Nachkrankheiten sind Kopf- und Magenschmerzen, Obstipation, Tenesmen von Darm und Blase, Zucker- und Eiweißausscheidung im Harn, Mattigkeit und Schlafsucht. Aufgrund einer vermehrten Abgabe von ADH durch Angriff im Hypothalamus und aufgrund der durch Hypotension bedingten verminderten glomerulären Filtrationsrate kommt es zu einer starken Erhöhung des Kreatininspiegels.

Mischintoxikationen sind nicht selten, z.B. mit Barbituraten und Alkohol, und bestimmen das klinische Bild. Bei Süchtigen können Einstichstellen die Diagnose erleichtern. Die Trias Koma, Miosis und Atemdepression legen den dringenden Verdacht einer Opioidvergiftung nahe. Für die Intoxikation besonders typisch ist auch die Kombination Cyanose und Miosis, die allerdings nicht obligat ist. Die Symptomatik ist der Schlafmittelvergiftung sehr verwandt.

Die Kreislauffunktionen bleiben längere Zeit ausreichend erhalten, erst spät entwickelt sich eine Kreislaufschwäche als Folge der Anoxie. Der Blutdruck fällt aufgrund der Histamin-bedingten peripheren Vasodilatation und einer hypoxischen Schädigung der Gefäße durch Atemlähmung, die bis zum Kreislaufschock führen kann.

*Chronische Opioidintoxikation:*

Es kommt zu einem extremen Tonusverlust des Parasympathicus mit:

- Blutdruckabfall und Bradykardie
- penetranter Schlafstörung
- ständiger Müdigkeit
- Miosis
- Gewichtsverlust bis zur Kachexie
- Inappetenz - Obstipation - Impotenz - Frösteln
- Zittern — Ataxie — undeutliche Sprache
- trockene fahl-graue und gelbliche Haut
- Haarausfall

Auf psychischem Gebiet kommt es zu:

- Leistungsabfall - Affektlabilität - Stimmungsschwankungen
- Antriebserlahmung

*Entzugserscheinungen:*

Beim Erwachsenen äußern sich die Abstinenzerscheinungen in Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, allgemeiner motorischer Unruhe, Schweißausbrüchen, Tränenfluß, Angstgefühlen und Kollaps.

Abstinenzerscheinungen sind auch beim Neugeborenen beobachtet worden. Auch bei ihnen finden sich eine gesteigerte motorische Aktivität, Zuckungen, Krämpfe, fortwährendes Hungergefühl mit Hände- und Fingerlutschen, Erbrechen, Durchfälle und Hyperthermie.

Eine schwere Dyspnoe mit apnoischen Pausen kann zu Exitus führen.

Solche Symptome sind auch durch Morphinantagonisten auslösbar, wenn diese zur Behandlung einer Morphinvergiftung bei abhängigen Personen angewendet werden. Unbehandelt klingen die Abstinenzerscheinungen im Laufe von 3 bis 5 Tagen ab.

*Nachweis:*

Asservate: Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion: Zum Nachweis muß biologisches Material extrahiert werden.

*Qualitativer Nachweis:*

- Farbreaktionen, z.B. Jodsäurereaktion, Farbreaktion mit Phosphormolybdänsäure, Nitratschwefelsäure und Marquis Reagens
- Kristallteste (CLARKE 1969)
- Ultraviolett-Absorptionsspektrum (CLARKE 1969)
- Infrarot-Absorptionsspektrum (CLARKE 1969)
- Papierchromatographie (CLARKE 1969)
- Dünnschichtchromatographie (CLARKE 1969)
- Gaschromatographie (CLARKE 1969)
- EMIT-ST

*Quantitativer Nachweis:*

- Spektrophotometrische Bestimmung von freiem und konjugiertem Morphin in biologischem Material (CLARKE 1969)
- Acidimetrische Titration
- Gaschromatographie (CLARKE 1969)
- EMIT

*Therapie:**Akut:*

Der erste Schritt besteht in Intubation und Sauerstoffbeatmung. Ein sicheres Mittel zur Aufhebung der Atemlähmung ist die Verabreichung eines Morphinantagonisten, der Morphin kompetitiv vom Wirkungsort verdrängt. Mittel der Wahl ist Naloxon (Narcanti), ein Opioidantagonist ohne jede agonistische Wirkung. Nalorphin (Lethidrone) und Levallorphan (Lorfan) sind Morphinantagonisten mit noch geringerer agonistischer Wirkung. Sie sollten mit Vorsicht angewandt werden, denn sie können eine durch Alkohol, Barbiturate oder verwandte zentral dämpfende Mittel hervorgerufene Atemdepression weiter verstärken, falls sie überdosiert appliziert werden.

Bei einer chronischen Morphinintoxikation entstehen nach hochdosierter Gabe von Morphinantagonisten abrupt Entzugerscheinungen, die aber selten lebensbedrohlich sind (KUSCHINSKY 1981). Es ist üblich, dennoch eine geringe Dosis von Naloxon zu verabreichen, welche die Atemdepression antagonisiert, ohne bedrohliche Entzugerscheinungen hervorzurufen.

Die Morphinantagonisten heben innerhalb kürzester Zeit nach parenteraler Anwendung alle zentralen und peripheren Wirkungen von Morphin und seinen pharmakologischen Verwandten auf. Lediglich die antitussive Wirkung scheint nicht beeinflusst zu werden. Die Morphinantagonisten wirken auch dem sedativen Effekt der Morphine entgegen, eine vollständige Wiederherstellung des Bewußtseins durch Analeptika ist nicht erforderlich, jedoch eine genaue Beobachtung des Patienten. Da die atemdepressorische Wirkung der Opioide länger anhält als die Wirkung der Morphinantagonisten, würde sich ein vorzeitiges Einstellen der Behandlung mit Antagonisten fatal auswirken.

Anwendung von Naloxon: Verabreichung einer Dosis von 0,4-0,8 mg Naloxon, intravenös. Wiederholte Injektionen nach 20–30 Min.

Wirkungsdauer von Naloxon: etwa 90 Minuten nach intravenöser Verabreichung, 120 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung, also kürzer als die des Morphins.

Bleibt diese Behandlung erfolglos, so muß man die Diagnose in Frage stellen.

Dosierung von Naloxon: Je nach Grad der Vergiftung Verabreichung von 5-10 mg intravenös bei Erwachsenen, Wiederholung bei Bedarf.

Dosierung von Levallorphan: Levallorphan wird beim Erwachsenen intravenös in einer Dosierung von 0,2-2 mg verabfolgt. Die morphinähnlichen Wirkungen sind im Vergleich zum Morphinantagonismus viel schwächer ausgeprägt als beim Naloxon.

#### *Chronisch:*

Entwöhnung siehe Heroin.

#### Literatur:

- ALDERMAN, E.L., BARRY, W.H., GRAHAM, A.F., HARRISON, D.C.: Hemodynamic effects of morphine and pentazocine differ in cardiac patients. *N. Engl. J. Med.* 287 (1972) 623-627.
- BEECHER, H.K.: *The Measurement of Subjective Responses: Quantitative Effects of Drugs.* Oxford University Press, New York (1959).
- BURKS, T.F.: Gastrointestinal pharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 16 (1976) 15-31.
- CAPLAN, Y.H.: Analytical techniques. In: Cravey R.H., Baselt, R.C. eds.: *Introduction to forensic toxicology.* Davis, CA: Biomedical Publications, 1981: 161.
- CLARKE, E.G.C., BERLE, J.: *Isolation und Identification of Drugs.* Bd. I *The Pharmac. Press* London 1969.
- DOGOLOFF, L.I., ANGAROLA, R.T.: Urine testing in the workplace. Rockville, MD: The American Council for Drug Education, 1985: 20.
- ECONOMOU, G., WARD-McQUAID, J.N.: Across-over comparison of the effect of morphine, pethidine, pentazocine and phenazocine on biliary pressure. *Gut*, 12 (1971) 218-221.
- JAFFE, J.H., MARTIN, W.R.: Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman A.G., Goodman, L.S., Gilman, A. eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York: MacMillan Publishing Co., Inc., 1980: 494-534.
- KUSCHINSKY, K.: Zur Pharmakologie von Opioiden. *Deutsches Ärzteblatt* 6 (1981) 225-229.
- LEAMAN, D.M., LEVENSON, L., ZEUS, R., SHIROFF, R.: Effect of morphine on splanchnic blood flow. *Brit. Heart J.* 40 (1978) 569.
- MARTIN, W.R., KAY, D.C.: Effects of Opioid analgesics and antagonists on the EEG. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* Vol. 7 Pt. C. (Longo, V.G., Hrsg. Elsevier Publishing Co., Amsterdam (1977) 97-109.
- MISRA, A.L.: Metabolism of opiates. In: *Factors Affecting the Action of Narcotics.* (Adler, M.L., Manara, L., Samanin, R., Hrsg.) Raven Press, New York 1978, 297-343.
- MUSTO, D.F.: *The American Disease.* Yale University Press, New Haven 1973.
- OLDENDORF, W.H., HYMAN, S., BRAUN, L., OLDENDORF, S.Z.: Blood-brain barrier penetration of morphine, codeine, heroin and methadone after carotid injection. *Science* 178 (1972) 984-986.
- PAROLARO, D., SALA, M., GORI, E.: Effect of intracerebroventricular administration of morphine upon intestinal motility in rat and its antagonism with naloxone. *Eur. J. Pharmacol.* 46 (1977) 329-338.
- POPIO, K.A., JACKSON, D.H., ROSS, A.M., SCHREINER, B.F., Yu, P.N.: Hemodynamic and respiratory depressant effects of morphine and butorphanol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 23 (1978) 281-287.
- RAWLS, W.N.: Urine drug analysis and the treatment of substance abuse. In: Bottorff M, ed. *Drug monitoring forum.* Irving, TX: Abbott Laboratories 1985: 4(2); 3.
- SIMON, E.J., HILLER, J.M.: The Opiate receptor. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18 (1978) 371-394.
- SNYDER, S.H.: The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain. *Am. J. Psychiatry* 135 (1978) 645-652.

- STANSKI, D.R., GREENBLATT, D.J., LOWENSTEIN, E.: Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24 (1978) 52-59.
- STERNBACH, R.A. (Hrsg.): *The Psychology of Pain*. Raven Press New York 1978.
- STEWART, J.J., WEISBRODT, N.W., BURKS, T.F.: Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit. *J. Pharmacol. Toxicol.* 18 (1978) 189-204.
- SUNSHINE, L.: *Methodology for analytical toxicology*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1975: 393.
- VANDENBERGHE, H.M., SOLDIN, S.J., MACLEOD, S.M.: Pharmacokinetics of morphine: A review. *American Association for Clinical Chemistry*, November 1982, 1—5.
- WAY, E.L., ADLER, T.K.: The biological disposition of morphine and its Surrogates. *Bulletin of the World Health Organization* 1961: 25; 227-62.
- WAY, E.L.: Common and selective mechanisms in drug dependence. In: *The Bases of Addiction*. (Fishman, J., Hrsg.) Dahlem Konferenzen. Abakon Verlagsgesellschaft Berlin 1978, 333-352.
- ZELIS, R., FLAIM, S.F., EISELE, J.H.: Effects of morphine on reflex arteriolar constriction induced in man by hypercapnia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22 (1977) 172-178.