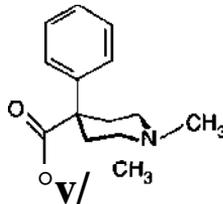


Pethidin

Synonyma:

1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-ethylester
 Pethidin, 1 -Methyl-4-phenyl-isonipecotinsäure-ethylester; Isonipecaïn

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

MG: 247, 34

Pethidin ist ein feinkristallines, weißes und geruchloses Pulver mit salzigem, bitterem Geschmack. Gegenüber UV-Licht ist Pethidin empfindlich. Es ist gut löslich als Hydrochlorid. Wäßrige Lösungen zersetzen sich allmählich (BROCKELT, 1972).

Verwendung:

Pethidin ist ein 1939 eingeführtes synthetisches Piperidinderivat, das ursprünglich wegen seiner atropinartigen Wirkung auf der Suche nach einem Spasmolytikum auffiel.

Pethidin wird in Form seines salzsauren Salzes als starkes Analgetikum und Spasmolytikum verwendet. Seine Indikationen decken sich weitgehend mit denen des Morphin. Wegen seines guten sedierenden Effektes wird es vor allem auch in der chirurgischen Prämedikation und in der Geburtshilfe bevorzugt. Bei Koliken der Harn- und Gallenwege ist es dem Morphin überlegen, da es Spasmen dieser Organe weniger intensiv fördert. Pethidin unterliegt der BTMVV.

Vorkommen:

Dolantin® (Hoechst)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Pethidin ist eine Base, der pK_a beträgt 8,7. Es wird nach oraler Gabe rasch und gut resorbiert (wegen eines First-pass-Metabolismus systemische Bioverfügbarkeit um 50 %), mit maximalen Plasmaspiegeln in 1-2 h. Nach intramuskulärer Gabe treten maximale Plasmaspiegel in 25 min (bis 60 min) auf, 80 % der Dosis sind in 6 h resorbiert. Bei Patienten mit Lebererkrankungen (Leberzirrhose, akute Hepatitis) ist die orale Bioverfügbarkeit deutlich erhöht. Das V_D beträgt zu Behandlungsbeginn etwa 1,5 l/kg, während Gleichgewichtskonzentrationen etwa 4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 40–60%, sie nimmt im Alter und mit steigender Alkoholeinnahme ab.

Pethidin wird in der Leber zu aktiven und inaktiven Metaboliten abgebaut (60-95 %). Die Ausscheidung erfolgt in den Urin, hauptsächlich als Metabolite, nur etwa 5 % sind unverändert. Durch Harnansäuerung erhöht sich der Anteil unveränderten Pethidins im Urin (bis 28 %).

Die Plasmahalbwertszeit ist vom Urin-pH abhängig, sie beträgt durchschnittlich 2–4 h. Sie ist bei opiatabhängigen Patienten nicht verändert, bei Patienten mit akuter Hepatitis oder Leberzirrhose auf 7-8 h verlängert. Bei Niereninsuffizienz kann nach wiederholter Gabe von Pethidin Norpethidin (ein aktiver Metabolit

mit der Hälfte der analgetischen und dem Doppelten der konvulsiven Wirkung von Pethidin) kumulieren. Dialysierbarkeit: Unbekannt.

Die Wirkung tritt nach p.o. Gabe in 20 min, nach s.c. und i.m. Gabe in 10 min und nach i.v. Gabe in 5 min ein. Sie erreicht nach p.o., s.c. und i.m. Gabe ihr Maximum nach etwa 1 h und dauert nach p.o., s.c. und i.m. Gabe 2 h an, nach i.v. Gabe etwa 2 h. Der Wirkungsmechanismus wird mit einer Stimulierung enkephalinerger Neuronen erklärt (siehe Morphin). Es besitzt möglicherweise nur eine geringe obstipierende und antitussive Wirkung. Eine vagolytische und anticholinerge Eigenwirkung ist relativ gering.

Wirkungen auf das ZNS:

Die Wirkungen des Pethidins auf das ZNS sind denen des Morphin sehr ähnlich.

Analgesie:

Pethidin kann in allen Fällen verabreicht werden, in denen ein Opioid angezeigt ist. Allerdings ist das Pethidin in einigen Situationen wegen seiner geringeren spasmogenen Wirkung dem Morphin vorzuziehen. Die Analgesie ist wie beim Morphin zentral bedingt. Der analgetische Effekt ist beim Pethidin 5–10mal schwächer als beim Morphin. Die Wirkungsdauer ist kürzer.

Applikationsformen, Wirkungseintritt, Wirkungsmaximum, Wirkungsdauer und Dosierung:

Pethidin kann parenteral, oral und rektal verabreicht werden.

Eine Dosis von 50–100 mg Pethidin ist bei parenteraler Verabreichung einer Dosis von 10 mg Morphinäquivalent. Da weder Morphin noch Pethidin in dieser Dosierung bei allen Patienten in allen Situationen eine ausreichende Analgesie bewirken, sind manchmal höhere Dosen erforderlich.

Hinsichtlich des gesamten analgetischen Effektes ist Pethidin nur halb so wirksam bei oraler als bei parenteraler Verabreichung.

Parenterale Verabreichung:

intramuskulär:	Dosierung (ED):	50-100 mg
(subcutan)	Wirkungseintritt:	nach 5-20 Minuten
	Wirkungsmaximum:	nach 1 Stunde
	Wirkungsdauer:	2-4 Stunden (bis zu 6 Stunden)

Die Pharmakokinetik nach subcutaner Verabreichung entspricht der nach intramuskulärer, jedoch kommt es nach dieser Applikationsform häufig zu lokaler Irritation und Gewebsinduration. Häufig wiederholte subcutane und intramuskuläre Gaben können zu schweren Muskelfibrosen führen (JOHNSON).

Zur sofortigen Schmerzbeseitigung, z.B. von Steinkoliken und ähnlichen schweren Schmerzzuständen können 50-100 mg Pethidin intravenös verabreicht werden. Diese Applikationsform erhöht das Auftreten und die Schwere der Nebenwirkungen. Bei Asthenikern kann es zu Blutdruckschwankungen kommen. Die intravenöse Injektion soll deshalb langsam erfolgen und zweckmäßigerweise zusammen mit etwa 10 ml 10%iger Traubenzucker- oder physiologischer Kochsalzlösung.

Orale Applikation:	Dosierung:	25-30 mg
	Wirkungseintritt:	nach 20-40 Minuten
	Wirkungsmaximum:	nach ca. 2 Stunden
	Wirkungsdauer:	mehrere Stunden.

Die Effektivität des Pethidin bei oraler Verabreichung ist nicht in demselben Maße reduziert wie bei Morphin. Die orale Verabreichung ist bei leichteren bis mittelstarken Schmerzzuständen indiziert.

Die Einzeldosis bei rektaler Verabreichung beträgt 100 mg, die Wirkung tritt mit einer Latenz von 20–40 Minuten ein.

EMD: 150 mg

TMD: 500 mg

Höchstverschreibungsmenge: 1000 mg

Kinder:	EMD: 1 mg/kg
	TMD: 3 mg/kg.

Wirkungen auf das ZNS:

In äquianalgetischer Dosierung erzeugt Pethidin denselben Grad von Sedation und Euphorie wie Morphin. Die sedierende Wirkung des Pethidin weicht erst bei höheren Dosen einem hypnotischen Effekt. Eine Euphorie kommt bei 10-20 % der Patienten vor. Bei einigen Patienten kann es zu Dysphorie kommen. Pethidin unterscheidet sich vom Morphin, indem es im toxischen Dosisbereich zentralnervöse Erregungszustände verursachen kann, die sich in Tremor, Muskelzucken und Krämpfen äußern. Pethidin kann den Kornealreflex abschwächen oder ganz unterdrücken. Eine Miosis tritt in der Regel nicht auf. Es hat beträchtliche lokalanästhetische Wirkung, aber es wirkt bei lokaler Applikation gewebsschädigend und hat daher als Lokalanästhetikum keine therapeutische Bedeutung. Unter Pethidinwirkung scheint die Sensitivität des Vestibularorgans beim Menschen zuzunehmen, was zum Teil das vermehrte Auftreten von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bei ambulant behandelten Patienten erklärt.

EEG:

Bei fortwährender Verabreichung hoher Dosen in kurzen Intervallen kommt es nach einigen Tagen zu einer zunehmenden Verlangsamung der Wellen und zu einer Erhöhung der Wellenamplitude. Die Wellenverlangsamung bleibt auch im Toleranzstadium bestehen. Die Pethidin-induzierten Veränderungen dauern ungefähr bis zu 48 Stunden nach dem Absetzen des Medikaments an. Hohe Dosen von Pethidin zeigen im Tierversuch regelmäßig eine konvulsive Aktivität im EEG.

Pethidin hat keinen antitussiven Effekt im therapeutischen Dosisbereich.

Atmung:

Der atemdepressorische Effekt des Pethidin ist in äquianalgetischer Dosierung gleich dem des Morphin. Es kommt zu einer vorübergehenden Verminderung der Atemtiefe und -frequenz. Maximale Atemdepression wird 1 Stunde nach intramuskulärer Verabreichung beobachtet, und nach therapeutischen Dosen normalisiert sich die Atmung allmählich binnen 2 Stunden, wenngleich das Atemminutenvolumen noch bis zu einer Dauer von 4 Stunden vermindert ist.

STÖLTING (1977) beschreibt einen Fall von tiefer Atemdepression, die schon nach Verabreichung von 50 mg Pethidin bei einer gesunden 20jährigen Frau auftrat und sich durch Naloxongabe rückgängig machen ließ. In allen Fällen, in denen es besonders wichtig ist, eine Depression der Atmung zu vermeiden, kann durch Kombination von Pethidin mit einer geringen Dosis eines Morphinantagonisten der atemdepressorische Effekt vermindert werden. Dies ist zum Beispiel in dem Präparat „Dolantin® Spezial“ der Fall, das in 1 ml Injektionslösung neben 50 mg Pethidin 0,625 mg Levallorphanatratr enthält.

Wirkung auf das kardiovaskuläre System:

Bei therapeutischer Dosierung hat Pethidin keine bedeutenden unerwünschten Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System, insbesondere wenn die Patienten bettlägrig sind. Pethidin zeigt hier keine negativ inotrope Wirkung, und das EKG bleibt unbeeinflusst. Bei Anwendung von Pethidin bei ambulanten Patienten kann es im Zusammenhang mit Blutdruckabfall zu Synkopen kommen, aber die Symptome geben sich schnell wieder, wenn sich der Patient hinlegt.

Nach intravenöser Verabreichung von Pethidin kommt es zu einer Zunahme der peripheren Durchblutung und zu einer Abnahme des peripheren arteriellen und venösen Widerstandes. Diese Effekte können durch vorherige orale Verabreichung von Antihistaminika nicht ausgeschaltet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus dürfte derselbe sein, wie oben beim Morphin beschrieben.

Intramuskuläre Verabreichung von Pethidin hat keinen bemerkenswerten Einfluß auf die Herzfrequenz, intravenöse Verabreichung erzeugt allerdings häufig eine Zunahme der Herzfrequenz. Wie beim Morphin ist die Atemdepression für die Anhäufung von CO₂ verantwortlich, die ihrerseits eine cerebrovaskuläre Dilatation, eine Zunahme der cerebralen Durchblutung und eine Zunahme des Liquordruckes zur Folge hat.

LAWRENCE (1978) beschrieb einen Fall von Pethidin-induzierter Hypertension bei Phäochromozytom und berichtet, daß Pethidin und andere Histamin-freisetzende Medikamente bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden sollten, da hypertensive Phasen vorkommen können. Ein Alpha-Sympatolytikum hob die Hypertensio bei diesem Patienten auf.

Darm:

Pethidin erzeugt im Gegensatz zum Morphin keine Obstipation. Der Dickdarm wird nicht beeinflusst, der Tonus des Dünndarms wird leicht erhöht.

Gallenwege:

Nach äquianalgetischen Dosen ist der Pethidin-induzierte Spasmus im Ductus choledochus als auch die Druckerhöhung im Ductus hepaticus communis geringer als bei Morphin. Die spasmogene Wirkung auf die Gallenwege ist jedoch ausreichend, um bei Koliken und nach Cholecystektomie das Pethidin zusammen mit einem Spasmolytikum zu verabreichen.

Ureter und Harnblase:

Pethidin kann auch den Tonus des Ureters erhöhen. Allerdings treten Miktionsstörungen im Vergleich zu Morphin hier selten auf.

Wie Morphin hat auch Pethidin einen antidiuretische Effekt.

Uterus:

Der gesunde Uterus einer nicht-schwangeren Frau wird durch Pethidin kaum beeinflusst. Pethidin findet Anwendung in der Geburtshilfe, da es bei ungenügender Dehnung des unteren Uterinsegments Spasmen löst und den Wehenschmerz dämpft. Der Einfluß therapeutischer Dosen auf die Wehentätigkeit ist gering. Zur Ausschaltung oder Verminderung eines eventuellen atemdepressorischen Effekts auf das Neugeborene sollte hier Pethidin auch mit einem Zusatz von Levallorphan verabreicht werden.

Der Geburtsverlauf wird, vor allem durch Verkürzung der Eröffnungsperiode, in seiner Dauer durchschnittlich um 30 % herabgesetzt. Auch die Austreibungszeit wird erheblich beschleunigt.

Pethidin hat keinen Einfluß auf die postpartale Kontraktion und Involution des Uterus. Ein vermehrtes Auftreten einer postpartalen Hämorrhagie ist nicht bekannt.

Bronchialmuskulatur:

Die relativ schwach atropin-artige Wirkung des Pethidin ist immerhin so stark ausgeprägt, daß eine Lösung von Spasmen der Bronchialmuskulatur möglich ist und die Bronchialsekretion vermindert wird.

Wirkungen auf die Haut:

Bei subcutaner Injektion kann es zu Rötung und örtlicher Blasenbildung kommen, wahrscheinlich durch Histaminfreisetzung.

WAISBRENT und SMITH (1978) beschrieben zwei Fälle von multiplen kalten Abszessen an den Injektionsstellen von Pethidin.

Allergische Reaktionen:

Pethidin führt in seltenen Fällen auch zu Allergien. Beschrieben wurden Urtikaria, angioneurotische Ödeme und auch ein anaphylaktischer Schock sowie Asthma bronchiale. Diese seltenen Nebenwirkungen spielen praktisch keine größere Bedeutung.

Stoffwechselverhalten:

Pethidin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Es wird im tierischen und menschlichen Stoffwechsel durch ein besonderes Enzym, die „Dolantin“-Esterase abgebaut, die sich fast ausschließlich in den Lebermikrosomen findet. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. Bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht sich die FTWZ auf 6 Stunden (KLOTZ, 1974).

Etwa 60 % des Pethidin liegen im Plasma in protein-gebundener Form vor. Ältere Patienten weisen eine höhere Plasmakonzentration und eine verminderte Proteinbindung auf (MATHER).

Pethidin unterliegt im menschlichen und tierischen Stoffwechsel einer verhältnismäßig schnellen und fast vollständigen Metabolisierung (ALEXANDER, 1974; DHILLON, 1973).

Die menschliche Leber deakyliert pro Stunde ca. 15% des aufgenommenen Pethidin (CALDWELL). Die Elimination erfolgt überwiegend über die Niere. Beim Menschen werden innerhalb 1 Stunde ca. 20 % einer intravenös verabreichten, therapeutischen Dosis von Pethidin eliminiert. Nach intravenöser Verabreichung von 175 mg Pethidin konnten innerhalb 24 Stunden 65 % desselben in unveränderter Form oder in

Form von Metaboliten im Urin gefunden werden. Folgende Metaboliten werden im Urin gefunden:

Norpethidin (7% der ausgeschiedenen Gesamtwirkstoffe)

Pethidinsäure, unkonjugiert (21 %)

Pethidinsäure, konjugiert (16%)

Norpethidinsäure, unkonjugiert (7,5 %)

Norpethidinsäure, konjugiert (15 %).

Etwa 1/3 des verabreichten Pethidin kann im Urin in Form N-demethylierter Derivate erscheinen. Weniger als 10 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden (MISTRA, 1978).

Der Metabolit Nor-Pethidin unterscheidet sich vom Pethidin, indem er einen stärker erregenden Effekt und einen geringeren depressorischen Effekt besitzt. Bei parenteraler Verabreichung toxischer Dosen von Pethidin übersteigt die Resorptionsrate die Nor-Pethidin-Bildungsrate, und im klinischen Bild überwiegt die ZNS-Depression. Bei oraler Verabreichung toxischer Dosen übersteigt die Resorptionsrate nicht die Kapazität der Leber, Pethidin in Nor-Pethidin umzuwandeln. Daher nimmt das Verhältnis Nor-Pethidin zu Pethidin zu, was sich klinisch in Stupor und Konvulsionen äußert. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Pethidin-Verabreichung, bei denen die Konzentration von Nor-Pethidin abnorm hoch sein kann (SZETO). Opioidantagonisten blockieren den konvulsiven Effekt bei der Maus (GILBERT).

Nach verschiedenen Untersuchungen differiert der Stoffwechsel bei Gesunden und Süchtigen nur unwesentlich (CALDWELL). Jedoch bei akuter (Virushepatitis) oder massiver chronischer Leberschädigung (Zirrhose) sind je nach Schwere der Erkrankung die Metabolisierungsraten manchmal um mehr als 50 % reduziert. Trotz Leberschadens liegt allerdings eine gleiche Organverteilung von Pethidin und seinen Metaboliten vor bei ähnlicher Proteinbindung bzw. Konjugierung wie im gesunden Organismus (MCHORSE).

Die Metabolisierung und Elimination von Pethidin ist vom pH-Wert des ausgeschiedenen Urins abhängig. Je niedriger der pH-Wert, desto höher der Anteil des ausgeschiedenen Pethidin und dessen Metaboliten, insbesondere nehmen unverändertes Pethidin und Norpethidin prozentual zu, die konjugierten und hydrolysierten Metaboliten jedoch ab (RITSCHERL). Tierversuche ergaben, daß männliche Tiere Pethidin wesentlich schneller abbauen und ausscheiden als Weibchen (KATO).

Pethidin passiert die Placentaschranke und bewirkt schon bei therapeutischer Dosierung eine beachtliche Zunahme des Prozentsatzes von Babies, bei denen die Atmung verzögert einsetzt, AMV und Sauerstoffsättigung vermindert sind und eine Wiederbelebung erforderlich ist. Die Konzentration im kindlichen Kreislauf kann zum Zeitpunkt der Geburt höher sein als im mütterlichen Kreislauf (MORGAN). Pethidin hat beim Neugeborenen allerdings einen geringeren atemdepressorischen Effekt als Morphin.

Toxizität:

LDL₀ spez. Mann: 15 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 162 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 200 mg/kg

Therapeut. Dosis: 0,15-0,55 mg/l im Blut (GLARKO), 1-10 mg/l im Urin

Letale Dosis: 4,12 mg/l im Blut (i.v. oral)

Letale Dosis 15; 150 mg/l im Urin (i.v.; oral; SIEK, 1978).

Beim Menschen liegt die letale Dosis bei oraler Aufnahme bei 1 g Pethidin. Bei Süchtigen allerdings werden Tagesdosen von 3-4 g und mehr vertragen.

LD 50 (Ratte): orale Applikation: 170 mg/kg

intraperitoneale Appl.: 90 mg/kg

LD 50 (Maus): subcutane Appl.: 150 mg/kg

intravenöse Appl.: 70 mg/kg

intraperitoneale Appl.: 50 mg/kg

Tödliche Dosis beim Kaninchen: 30 mg/kg intravenös

700 mg/kg peroral.

Symptome **und** klinische Befunde:

Vergiftungserscheinungen bei Mißbrauch von Pethidin ähneln den Symptomen einer Atropin-Vergiftung. Im Gegensatz zur Morphin-Vergiftung findet sich nach Pethidin-Einnahme keine Miosis, sondern eine Mydriasis, verbunden mit z.T. erheblichen Sehstörungen, Mundtrockenheit, Hyperthermie, Tachykardie,

Nausea, Schwindel, Muskelzittern im Gesicht, Koordinationsstörungen, Ataxie, Tremor und Krämpfe werden beobachtet. Schlafstörungen, Bewußtseinstörung, allgemeine Abgeschlagenheit, Gähnen und Niesen können vorkommen (STEINBRECHER).

Später kann es, vor allem bei hohen Dosen, zu Atemdepression, Parästhesien mit teilweisem Verlust von Kälte- und Schmerzempfindungen kommen.

Der Pethidin-Abhängige bietet ein ähnliches Bild wie der Morphinist: Krankes Aussehen, blaßgelbes Hautkolorit, halonierte Augen, Kachexie, im fortgeschrittenen Zustand psychische Veränderungen und allgemeine körperliche und seelische Depravation.

Bei Verabreichung von Pethidin an Kinder und Epileptiker können bereits therapeutische Dosen Krämpfe und Erregungszustände auslösen. Die spasmolytischen Eigenschaften von Pethidin vermindern den Tonus der glatten Muskulatur der Blutgefäße, so daß ein orthostatischer Kollaps die Folge sein kann.

Dosisreduktion oder Absetzen des Pethidin bei Gewöhnung führen zu weniger bedrohlichen Abstinenzerscheinungen als ein Morphinentzug. Morphinantagonisten führen bei Pethidinabhängigkeit nicht regelmäßig zu Abstinenzerscheinungen außer bei sehr hoher Toleranz. Morphinentzugerscheinungen werden durch Pethidin unterdrückt. Die Abstinenzerscheinungen bestehen vor allem in allgemeinem Unwohlsein, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit.

Nachweis:

Asservate:

Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion:

Zum Nachweis ist zunächst die Hydrolyse des biologischen Materials (z. B. Urin, Organparenchym) erforderlich. Pethidin wird aus wäßrigen Lösungen bei alkalischer Reaktion (pH 8-10) mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln extrahiert.

Qualitative Nachweis:

Farbtest (BURNS, 1955), Papierchromatographie, Dünnschichtchromatographie, Gaschromatographie (MATHER), Ultraviolett-Absorptionsspektrum (KAZYAK, 1959), Massenspektrum (HORNING, 1976), Radio- und enzymimmunologische Nachweismethoden (CLEELAND, 1976),

Quantitative Nachweis:

Als Farbkomplex (BURNS, 1955), in Blut, Urin und Organewebe, Gaschromatographische Bestimmung (MATHER, 1975), Fluorometrische Bestimmung (DAL CORTIVO, 1970), UV-analytische Bestimmung (KAZJAK, 1959).

Therapie:

Bei Atemdepression infolge Überdosierung Gabe spezifischer Morphin-Antagonisten z. B. Levallorphan-tartrat oder Naloxon (Narcanti®).

Nach Abklingen der Wirkung werden stets Nachinjektionen erforderlich werden.

Magenspülung erst nach Gabe des Antagonisten. Giftentfernung bei Injektion sehr großer Mengen („Fixer“): Umspritzung mit 1 mg Suprarenin (1 ml der Lösung 1 : 1000).

Bei Vergiftung mit Dolantin Spezial ist zu berücksichtigen, daß Dolantin® Spezial bereits 0.625 bzw. 1.25 mg Lorfan pro Ampulle (1 bzw. 2 ml) enthält. Bei Opioidabhängigen kann Dolantin® Spezial zu akuten Entziehungserscheinungen führen.

Sauerstoffbeatmung und Anregung der Diurese durch Infusion. Bei allergischen Zwischenfälle antiallergische Behandlung. Bei chronischer Abhängigkeit Entwöhnung siehe Heroin.

Literatur:

ALEXANDER, F., COLLETT, R. A.: Res. Vet. Sei. 17 (1974) 136.

BURNS, D. J., BERGER, B. L., LIET, P. A.: The physiological disposition and fate of meperidine (Demerol) in man and a method for its estimation in plasma. J. Pharm. Exp. Ther. 114: 289-298, 1955.

BROCKELT, G., POHLOUDEK-FABINI, R., KEMPA, H.: Pharmazie 27 (1972) 449.

CALDWELL, J., SEVER, P. S.: Clin. Pharmac. and Therapeutics 16 (1974) 999.

- CHAN, K., KENDALL, M. J., WELLS, W. D. E.: Factors influencing the excretion and relative physiological availability of pethidine in man. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 235-241, 1975.
- CLELAND, R., CRISTENSON, J., USATEGUI-GOMEZ, M., HEVERAB, J., DAVIS, R., GRUNBERG, E.: *Clin. Chem.* 22 (1976) 712.
- DAL CORTIVO, L. A., DEMAYO, M. M., WEINBERG, S. B.: Fluorometric determination of microgram amounts of meperidine. *Anal. Chem.* 42: 941-942, 1970.
- DHILLON, K. S., PAUL, B. S.: *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 17 (1973) 75.
- EVANS, M. A., HARBISON, R. D.: Micromethod for determination of meperidine in plasma. *J. Pharm. Sci.* 66:599-600, 1977.
- GILBERT, P. E., MARTIN, W. R.: Antagonism of the convulsant effects of heroin, d-propoxyphen, meperidine, normeperidine and thebaine by naloxon in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192 (1975) 538-541.
- HARTVIG, P., KARLSSON, K., JOHANSSON, L.: Determination of pethidine in plasma by electron-capture gas chromatography after reaction with trichloroethyl chloroformate. *J. Chrom.* 121: 235-242, 1976.
- HARTVIG, P., KARLSSON, K. E., LINDBERG, C., BOREUS, L. O.: Simultaneous determination of therapeutic plasma concentrations of pethidine and norpethidine in man by electron capture gas chromatography. *Eur. J. Clin. Pharm.* 11: 65-69, 1977.
- HORNING, M. G., THENOT, J. P., HAEGELE, K., NOWLIN, J., STAAORD, M., SOMMER, K. FL: *Fed. Proc.* 35 (1976) 1557.
- MCHORSE, T. S., WILKINSON, G. R., JOHNSON, R. F., SCHENKER, S.: *Gastroenterology* 68 (1975) 775.
- JOHNSON, K. R., HSUCH, W. A., GLUSMAN, S. M., ARNET, F. C.: Fibrous myopathy. A rheumatic complication of drug abuse. *Arthritis Rheum.* 19 (1976) 923-926.
- KATO, R.: *Drug Metabol. Res.* 3 (1974) 1.
- KAZYAK, L.: Determination of meperidine in biological specimens in conjunction with a case of Demerol intoxication. *J. For. Sci.* 4: 264-275, 1959.
- KLOTZ, U., MCHORSE, T. S., WILKINSON, G. R., SCHENKER, S.: The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of meperidine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16 (1974) 667-675.
- LAWRENCE, C. A.: Pethidine-induced hypertension in pheochromocytoma. *Brit. med. J.* 1 (1978) 149.
- LINDBERG, C., BOGENTOFT, U., BONDESSON, U.: Mass spectrometric identification of a new metabolite of pethidine. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 975-976, 1975.
- LINDBERG, C., BERG, M., BOREUS, L. O.: A selected monitoring method for the determination of pethidine and norpethidine in plasma. *Biomed. Mass. Spec.* 5: 540-543, 1978.
- LINDBERG, C., BONDESSON, U., HARTVIG, P.: Investigation of the urinary excretion of pethidine and five of its metabolites in man using selected ion monitoring. *Biomed. Mass. Spec.* 7: 88-92, 1980.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T., PFLUG, A. E., LINDOP, M. J.: *Pharmacol. Ther.* 17 (1975) 21-30.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T.: Meperidine and other basic drugs: general method for their determination in plasma. *J. Pharm. Sci.* 63: 306-307, 1974.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T., PFLUG, A. E. et al.: Meperidine kinetics in man. *Clin. Pharm. Ther.* 17: 21-30, 1975a.
- MATHER, L. E., LINDOP, M. J., TUCKER, G. T., PFLUG, A. E.: Pethidine revisited: plasma concentrations and effects after intramuscular injection. *Brit. J. Anaesth.* 47: 1269-1275, 1975b.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T.: Systemic availability of orally administered meperidine. *Clin. Pharm. Ther.* 20: 535-540, 1976.
- MISRA, A. L.: Metabolism of opiates. In: *Factors Affecting the Action of Narcotics*. Hrsg. Adler, M.L., L. Manara and R. Samanin. Raven Press New York (1978) 297-343.
- MORGAN, D., MOORE, G., THOMAS, J., TRIGGS, E.: Disposition of meperidine in pregnancy. *Clin. Pharmacol., Ther.* 23 (1978) 288-295.
- RITSCHEL, W. A.: *Angewandte Biopharmazie*. Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart (1973).
- SHIN, A. P. L., ROBINSON, K., AU, W. Y. W.: Determination of therapeutic serum concentration of oral and parenteral meperidine by gas liquid chromatography. *Eur. J. Clin. Pharm.* 9: 451-456, 1976.
- SIEK, T. J., EICHMEIER, L. S., CAPLIS, M. E., ESPOSITO, F. E.: The reaction of normeperidine with an impurity in Chloroform. *J. Anal. Tox.* 1: 211-214, 1977.
- SIEK, T. J.: The analysis of meperidine and normeperidine in biological specimens. *J. For. Sci.* 23: 6-13, 1978.
- STAMBAUGH, J. E., WAINER, I. W., SANSTEAD, J. K.: The clinical pharmacology of meperidine-comparison of routes of administration. *J. Clin. Pharm.* 16: 245-256, 1976.
- STEINBRECHER, W., SOLMS, H.: *Sucht und Mißbrauch*. Thieme Verlag Stuttgart (1975) IV S. 61 VIII S. 60 und S. 130.
- STILLWELL, W. G., MYRAM, C. S., STEWART, J. T.: Meperidine metabolites: identification of N-hydroxynormeperidine and hydroxy-methoxy derivative of meperidine in biological fluids. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 14: 605-619, 1976.
- STOELTING, R. K.: Ventilatory arrest after meperidine. *Clin. Rep.* 56 (1977) 727.
- SZETO, H. H., INTURRISI, C. E.: Simultaneous determination of meperidine and normeperidine in biofluids. *J. Chrom.* 125: 503-510, 1976.
- SZETO, H. H., INTURRISI, C. E., HOUDE, R., SAALS, S., CHEIGH, J., REICHENBERG, M. M.: Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine in patients with renal failure or Cancer. *Ann. Intern. Med.* (1977) 738-741.
- TODD, E. L., STAFFORD, D. T., MORRISON, J. C.: Determination of meperidine and normeperidine in serum by gas chromatography/mass spectrometry. *J. Anal. Tox.* 3: 256-259, 1979.

VERBEECK, R. K., JAMES, R. C., TABER, D. F.: The determination of meperidine, normeperidine and deuterated analogs in blood and plasma by gas chromatography mass spectrometry selected ion monitoring. *Biomed. Mass. Spec.* 7: 58-60, 1980.

WAINER, I. W., STAMBAUGH, J. E.: GLC determination of meperidinic and normeperidinic acids in urine. *J. Pharm. Sci.* 67: 116-118, 1978.

WAISBREN, B. A., SMITH, M. B.: Hypersensitivity to meperidine. *J. Amer. med. Ass.* 239 (1978) 1395