

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Pharmakologie
Institut für Klinische Pharmakologie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger

**Die Relevanz von post mortem bestimmten
Morphinkonzentrationen für die Bestimmung eines möglichen
kausalen Zusammenhangs zwischen einer Morphingabe und
dem Tod des Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Yazan Noufal

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Jörn Lötsch
Korreferentin:	Prof. Dr. Liliana Schäfer
Tag der mündlichen Prüfung:	23.05.2023

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG.....	5
SUMMARY.....	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	9
EINLEITUNG.....	10
SCHMERZ.....	10
ANALGESIE.....	12
MORPHIN.....	16
Molekularer Aufbau.....	16
Pharmakokinetik von Morphin.....	17
Pharmakodynamik von Morphin.....	19
ATEMREGULIERUNG.....	20
PHARMAKOLOGISCH-FORENSISCHE FRAGESTELLUNGEN.....	21
MATERIAL UND METHODEN.....	23
ÜBERSICHT.....	23
ABFRAGE VON WISSENSCHAFTLICHEN BERICHTEN ÜBER MORPHINEXPOSITION UND - TOXIZITÄT.....	24
RECHNERISCHE ANALYSEN DER ABGEFRAGTEN INFORMATIONEN.....	26
ERGEBNISSE.....	30
GLOBALER MORPHINKONSUM.....	30
MORPHININDUZIERTER MORTALITÄT IN DER WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR.....	33
Berichte über Todesfälle infolge einer Morphintherapie in der biomedizinischen Literatur.....	33
Morphindosen.....	37
Konzentrationen von Morphin und seiner relevanten Metabolite in Blut bzw. Plasma und anderen Flüssigkeiten.....	40
Reliabilität gemessener Blutkonzentrationen.....	44
Patienten-abhängige Faktoren.....	52
PHARMAKOKINETISCHE MODELLIERUNG.....	53
Modelle.....	53
Fallbeispiel.....	54

Physiologisch-basierte Modelle	55
<u>DISKUSSION</u>	<u>58</u>
<u>SCHLUSSFOLGERUNG.....</u>	<u>62</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>64</u>
<u>SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG</u>	<u>82</u>

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt eine auf datenwissenschaftlichen Methoden beruhende Analyse des aktuellen Wissens über mögliche kausale Zusammenhänge zwischen therapeutischen Morphinapplikationen mit Todesfällen dar, welche auf computergestützter Extraktion von Information aus frei verfügbaren Wissensdatenbanken und der Analyse der darin enthaltenen numerischen Information besteht. Die Relevanz der vorliegenden Analyse ergibt sich aus dem weltweit breiten Einsatz von Morphin zur Behandlung starker Schmerzen und der immer wieder vorkommenden Todesfälle während einer Morphintherapie, die regelmäßig zu Gerichtsverfahren mit den verschreibenden Ärzten als Angeklagte führen

Morphin ist ein Opioid und zählt zu den starken Analgetika der WHO Stufe III. Bei der Applikation von Morphin kann es neben der gewünschten Analgesie auch zur Abflachung der Ventilation bis hin zum fatalen Atemstillstand kommen (1, 2). In der Literatur wird die Inzidenz von Morphin-assoziierten Todesfällen mit 0,3 bis 4% angegeben (3, 4). So kommt es in einigen Fällen auch zu strafrechtlichen Ermittlungen und Gerichtsverfahren mit dem Verdacht der vorsätzlichen Tötung oder sogar des Mordes (2). Die Frage, ob eine Morphinapplikation Ursache für den Tod eines Patienten war, ist nicht einfach zu beantworten, was mit einigen Besonderheiten von Opioid-Analgetika im Allgemeinen und von Morphin im Besonderen zusammenhängt. Für Morphin existieren z.B. keine genau definierten maximalen Dosen. Es wurden bisher lediglich Empfehlungen ausgesprochen, abhängig auch davon, ob ein Patient noch „opioide-naiv“ ist oder bereits Opioide einnimmt und damit ein Gewöhnungseffekt eingetreten ist, welcher neben der Analgesie die Gefahr des Atemstillstandes verringert.(5) Grundsätzlich gilt immer, die Dosis so gering wie möglich und so hoch wie nötig zu halten. Die Dosis wird an die Schmerzintensität adaptiert, wobei nach keine maximal erlaubte Dosis existiert (6). Besonders bei terminal kranken Patienten ist die Kausalität zwischen therapeutischer Morphinapplikation und dem Tode oft fraglich, und es werden

regelmäßig Gutachten eingeholt, die meistens von Rechtsmedizinern, Anästhesisten und klinischen Pharmakologen erstellt werden.

In diesen Gutachten müssen viele Faktoren, die die Wirkungen von Morphin bis hin zum letalen Ausgang beeinflussen können, diskutiert wurden, und die daher Hauptinhalt der vorliegenden Arbeit sind. Dazu gehören die verabreichten Morphindosen und die Konzentrationen von Morphin und seiner Metabolite im Blut, aber auch Charakteristika des Patienten, wie Alter, Vorerkrankungen wie z.B. Leber- oder Niereninsuffizienz, Komedikationen, oder pharmakogenetische Faktoren. Darüber hinaus spielt für die zeitliche Zuordnung einer Morphingabe mit dem Tode die verzögerte Verteilung Morphins an seinen Wirkort (das zentrale Nervensystem) eine wichtige Rolle.

Eine weitere Schwierigkeit, die sich bei Morphin-assoziierten Toden darstellt, ist die oft zur Debatte stehende verabreichte Morphindosis, die nachträglich aus den gemessenen Konzentrationen im Blut des Verstorbenen rekonstruiert werden soll, was oft nicht sicher möglich ist. Die postmortal gemessenen Konzentrationen von Morphin (7) unterliegen relevanten Veränderungen aufgrund postmortaler Flüssigkeitsumverteilung oder des Zerfalls von Morphin (8, 9), aber auch als Folge von Veränderungen während der Lagerung der Proben (10, 11, 12, 13, 14, 15).

In unserer Analyse und Auswertung der vorhandenen Literatur zu diesen Themen kamen wir zu dem Ergebnis, dass es gegenwärtig praktisch sehr schwer ist, eine Morphindosis oder -konzentration sicher mit dem Tod eines Patienten in Verbindung zu bringen. Somit bleibt jeder Todesfall individuell und kontext-abhängig und erfordert die Berücksichtigung weiterer Aspekte bei der strafrechtlichen Aufarbeitung. Zudem kamen wir zu dem Entschluss, dass angesichts dieser bereits seit langen bekannten Problemen mit Morphin und aber auch anderen Opioiden (siehe "opioid crisis" in den USA), die Entwicklung von sichereren stark wirksamen Analgetika als Ersatz für Opioide dringlich ist.

Summary

This paper presents an analysis of the current knowledge on possible causal relationships between therapeutic morphine applications and deaths based on data science methods. This consists of computer-assisted extraction of information from freely available knowledge databases and analysis of the numerical information contained therein. The relevance of the present analysis arises from the widespread use of morphine worldwide for the treatment of severe pain and the recurrent deaths during morphine therapy, which regularly lead to court cases with the prescribing physicians as defendants

Morphine is an opioid and is one of the strong analgesics of WHO level III. During the application of morphine, in addition to the desired analgesia, there can also be a flattening of ventilation up to fatal respiratory arrest (1, 2). In the literature, the incidence of morphine-associated deaths is given as 0.3 to 4% (3, 4). Thus, in some cases, there are also criminal investigations and court proceedings with suspicion of intentional homicide or even murder (2). The question whether a morphine application was the cause of a patient's death is not easy to answer, which is related to some peculiarities of opioid analgesics, in general, and of morphine, in particular. For morphine, no precisely defined maximum doses exist. So far, only recommendations have been made, depending on whether a patient is still "opioid-naïve" or already taking opioids and thus a habituation effect has occurred, which reduces the risk of respiratory arrest. The basic rule is always to keep the dose as low as possible and as high as necessary. The dose is adapted to the pain intensity, whereby there is no maximum permitted dose (6). Especially in terminally ill patients, the causality between therapeutic morphine application and death is often questionable, and expert opinions are regularly sought, usually from forensic doctors, anaesthetists and clinical pharmacologists.

In these expert opinions many factors have to be discussed that can influence the effects of morphine up to lethal outcome and are therefore present the main content of the present work. These include the morphine doses administered and the concentrations of morphine and its metabolites in the blood, but also characteristics of the patient, such as age, previous illnesses such as liver or kidney insufficiency, comedications, or pharmacogenetic factors. In addition, the delayed distribution of morphine to its site of action (the central nervous system) plays an important role in the temporal association of morphine administration with death.

Another difficulty that arises in morphine-associated deaths is the administered morphine dose, which is often a matter of debate. This dose is to be reconstructed retrospectively from the measured concentrations in the blood of the deceased, which is often not possible with certainty. The concentrations of morphine measured postmortem (7) are subject to relevant changes due to postmortem fluid redistribution or decay of morphine (8, 9), but also as a consequence of changes during storage of the samples (10, 11, 12, 13, 14, 15).

In our analysis and evaluation of the existing literature on these topics, we concluded that at present it is practically very difficult to reliably link a morphine dose or concentration to the death of a patient. Thus, each death remains individual and context-dependent and requires the consideration of further aspects in the criminal justice process. In addition, we concluded that in view of these long-known problems with morphine and other opioids (see "opioid crisis" in the USA), the development of safer, potent analgesics to replace opioids is urgent.

Abkürzungsverzeichnis

p.o. – per os

i.m. – intramuskulär

i.v. – intravenös

OME – oral morphine equivalent (orale Morphinäquivalenz)

M6G – Morphin-6-glucuronid

M3G – Morphin-3-glucuronid

a.m. – ante mortem

p.m. – post mortem

PMR – postmortale Redistribution

ZNS – Zentrales Nervensystem

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

WHO – World Health Organization

Vd – Verteilungsvolumen

pKa – Säurekonstante

RIA – Radioimmunassay

HPLC – Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

GC-MS – Gaschromatographie mit Massenspektrometrie

LC-MS – Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie

Einleitung

Schmerz

Schmerz wird nach der „International Association for the Study of Pain“ (IASP, <https://www.iasp-pain.org>) definiert als „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (16).

Diese Definition besteht aus zwei Teilen: 1) der Sinnes- und Gefühlswahrnehmung, die als sehr unangenehm bzw. „schmerzhaft“ empfunden wird und dass 2) diese Wahrnehmung zumeist mit einer körperlichen Komponente einhergeht wie etwa eine bereits eingetretene oder beginnende Schädigung.

Die Sinneswahrnehmung kommt in verschiedenen Qualitäten vor: oft beschrieben als brennender, stechender oder bohrender Schmerz. Zudem ist es möglich, die Schmerzquantität oder -intensität zu beurteilen (16, 17). Hier reicht die Schmerzintensität von keinem Schmerz bis zu maximal quälendem Schmerz. Die Schmerzintensität lässt sich häufig auch nach der visuellen beziehungsweise analogen Schmerzskala beurteilen (18).

Auch spielt die emotionale Komponente eine große Rolle: oft werden quälende oder zutiefst bedrückende Emotionen beschrieben. Die physiologische Sinneswahrnehmung geht mit dem emotionalen Erlebnis einher (19, 20).

Schmerz ist eine der frühesten Sinnes- und Gefühlserfahrungen des Menschen. Schmerz stellt einen überlebenswichtigen Mechanismus des Körpers da, da dieser meist schädliche Wirkungen im Körper projiziert. Schmerz wirkt somit als Warner des Körpers (21).

Wie intensiv ein Schmerzreiz wahrgenommen wird, hängt von einigen Faktoren ab. Das „bio-psycho-soziale Schmerzmodell“ ist der Versuch einer Darstellung der wichtigsten Einflüsse auf die Schmerzwahrnehmung (22, 23).

So ist die erste Komponente die physiologische Schmerzreaktion beginnend beispielsweise bei den Nozizeptoren in den peripheren Nerven. Durch einen äußeren Reiz wie eine Entzündungsreaktion oder bestimmten Wirkstoffen kommt es zum Einstrom von Natrium-Ionen an den Nozizeptoren (24). Dieses Rezeptorsignal wird entweder in der gleichen Sinneszelle oder an der anschließenden Nervenzelle in ein Aktionspotential umgewandelt und an das Rückenmark weitergeleitet (25).

Hier findet die Umschaltung auf die Nervenzellen der Hinterstrangbahnen statt, die das Signal an Kerne des Hirnstamms weiterleiten (26). Von hier aus findet eine weitere Umschaltung statt, in der über den Lemniscus medialis die Schmerzsignale über den Thalamus schließlich an den sensiblen Cortex weitergeleitet und so bewusst wahrgenommen werden (24, 25).

Das emotionale Erleben und psychische Verarbeiten des Schmerzes spielen ebenso eine wichtige Rolle. So reagieren Menschen unterschiedlich sensibel auf Schmerz (27). Andersherum kann das psychische Befinden die Schmerzverarbeitung beeinflussen und so ebenfalls die Sensibilität für den Schmerzreiz verändern (28). Im Zustand der Euphorie oder in Stresssituationen wird Schmerz als weniger intensiv wahrgenommen. Die physiologische Komponente hierbei liegt in der Schmerzunterdrückung im Rückenmark durch zentrale absteigende Bahnen (29). Im Gegensatz dazu kann eine Assoziation von Schmerzen mit negativen Gefühlen durch die negative Erwartungshaltung die Empfindlichkeit erhöhen.

Sozio-kulturelle Begebenheiten sind ebenso relevant. So findet sich in Gesellschaften, in der über Emotionen offen geredet werden kann oftmals ein größeres Wahrnehmen und Verarbeiten von Schmerzen statt (27, 28).

Die Schmerzursachen sind vielfältig und oft alltäglich. Typische klinisch relevante Ursachen sind beispielsweise Traumata, entzündliche Prozesse oder Tumorleiden (30). Schmerzen treten also in der Regel bei drohender oder eintretender Schädigung von Gewebe auf.

Schmerzen können nach ihrem zeitlichen Verlauf beschrieben werden: man unterscheidet hier zwischen einem akuten oder subakuten Auftreten oder chronischen Schmerzen (31). Definitionsgemäß spricht man bei Schmerzen, die

länger als drei Monate bestehen, von einem chronischen Verlauf (30). In der klinischen Praxis wird diese Definition nicht so streng angewandt. Abhängig von der Entität wird die Unterscheidung zwischen akut und chronisch anders aufgefasst.

Schmerzen können weiterhin in zwei Gruppen eingeteilt werden: in nozizeptive und neuropathische Schmerzen. Der nozizeptive Schmerz beschreibt somatische Schmerzen, welche beispielsweise in Haut, Knochen oder Muskulatur entstehen und viszerale Schmerzen der inneren Organe (24, 25, 28). Der neuropathische Schmerz geht von den Nerven selbst aus, etwa durch Läsionen oder Dysfunktion. Ein Beispiel hierfür wären Neuralgien wie bei der Post-Zoster Neuralgie (32, 33).

Eine dritte Gruppe stellen die sogenannten neuroplastischen Schmerzen dar. Die Besonderheit liegt darin, dass sich hier keine Schädigung von Gewebe oder dem Nervensystem vorliegt (34). Nach dem IASP wird der neuroplastische Schmerz als Alteration der Nozizeptoren beschrieben, ausgelöst durch Verarbeitung der Schmerzsignale (35). Diese unspezifische Definition schließt alle Kategorien von Schmerzen ein, die weder dem nozizeptiven oder neuropathischen Muster zugeordnet werden können (36). Der neuroplastische Schmerz stellt auch eine Versuchserklärung des hartnäckigen Fortbestehens chronischer Schmerzen dar (35).

Analgesie

Die pharmakologische Therapie von Schmerzen umfasst die Gabe von Analgetika und Co-Analgetika (37). Analgetika werden anhand ihres analgetischen Effekts in schwach und stark wirksame Wirkstoffe unterschieden (38). Zu den schwach-wirksamen Analgetika zählen beispielsweise Ibuprofen oder Diclofenac (39).

Bei den stark-wirksamen Analgetika spielen vor allem Opioide die maßgebliche Rolle (40). Opioide wiederum lassen sich erneut in schwach oder stark einteilen. Zu den schwachen Opioiden zählen z.B. Tramadol oder Tilidin. Vertreter starker Opioide sind Morphin oder Fentanyl (41).

Co-analgetika sind keine Analgetika im engeren Sinne, können aber in speziellen Fällen zur Analgesie beitragen (42). Beispiele für Co-analgetika sind Antidepressiva wie Amitriptylin oder Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Pregabalin oder Gabapentin, welche häufig bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt, zusätzlich zu Analgetika im engeren Sinne, werden (42, 43).

Als Empfehlung einer adäquaten Schmerztherapie hat die WHO ein Stufenschema zur Analgesie entwickelt (6). Es werden drei Stufen unterschieden. Stufe I umfasst die Nicht-Opioide, Stufe II die schwächeren Opioide und Stufe III, die starken Opioide, wie das hier behandelte Morphin. Tabelle 1 gibt eine Übersicht.

WHO-Stufe	Vertreter	Besonderheiten
I Nicht-Opioideanalgetika	Ibuprofen, Diclofenac, Acetylsalicylsäure, Coxibe, Paracetamol, Metamizol	
II schwächere Opioideanalgetika	Tilidin, Tramadol, Dihydrocodein	Tilidin hat eine 5 mal schwächere Wirkung wie Morphin (44).
III stärkere Opioideanalgetika	Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin, Piritramid	Fentanyl wirkt etwa 70 bis 120 mal stärker als Morphin (44).

Tabelle 1 WHO-Stufenschema der Analgesie mit Vertretern der einzelnen Stufen.

Zur analgetischen Therapie sollte nun zu Beginn mit einem Stufe-I-Analgetikum begonnen werden und erst bei refraktären Schmerzen, die nächst-höhere Stufe angewandt werden (41). Dies lässt sich im klinischen Alltag auch häufig so beobachten (45, 46).

Wie bei jedem Arzneimittel werden auch bei Analgetika von unerwünschten Wirkungen berichtet.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) weisen häufig gastrointestinale Nebenwirkungen auf, wie Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Teerstuhl, Hämatemesis, sowie gastrale und duodenale Ulzera (47).

Aber auch Einschränkungen der Nierenfunktion werden berichtet mit Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, Retention von Flüssigkeit und harnpflichtiger Substanzen und Ödemen (39). Eine weitere wichtige Nebenwirkung ist das Aufkommen von Myokardinfarkten und thromboembolischer Ereignisse unter NSAR-Therapie (48). Außerdem führen NSARs zu einer Thrombozytenaggregationshemmung und somit zu einer Verzögerung der primären Hämostase und damit zu einer Verlängerung der Blutungszeit (49).

Acetylsalicylsäure können ein sogenanntes Analgetika-Asthma auslösen (50). Eine Nebenwirkung einer längeren Therapie mit Paracetamol stellt die Hepatotoxizität dar (51).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Opioide werden in zentrale und periphere Reaktionen unterschieden (52). Zentrale Wirkungen umfassen Miosis, Euphorie, Hustenstillung, Übelkeit und Verminderung der Diurese (53). Die schwerwiegendste zentrale Nebenwirkung stellt die Atemdepression dar (54). Periphere Nebenwirkungen beinhalten die Obstipation und den Harnverhalt, ausgelöst durch eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur in Darm und Harnblase (55). Weiterhin wird gelegentlich ein Pruritus verursacht durch die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen (56).

Ein Gewöhnungseffekt lässt nach wiederholter Applikation aufweisen. Dieser tritt jedoch nicht für alle Wirkungen auf, sondern betrifft vor allem den analgetischen Effekt selbst (57). Aber auch die eintretende Übelkeit und die Atemdepression schwächen über den Verlauf der Anwendung ab (58). Die Miosis ist ein Beispiel für eine Opioidwirkung, bei der kaum ein Gewöhnungseffekt eintritt (59).

Ein weiterer Effekt, der bei längerfristiger Anwendung von Morphin und anderen Opioiden eintritt, ist die Entwicklung einer Substanz-Abhängigkeit. Dies liegt

u.a. an der euphorisierenden Wirkung der Opioide, welche dopaminerg gesteuert werden (60).

Co-Analgetika umfassen eine heterogene Gruppe verschiedener Wirkstoffgruppen (61). Hier wären beispielsweise zu nennen die Antikonvulsiva. Diese werden häufig bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Häufig angewandt werden hier Pregabalin, Carbamazepin oder Gabapentin (62). Ebenfalls bei neuropathischen Schmerzen werden trizyklische Antidepressiva angesetzt. Die antiphlogistische Wirkung von Glucocorticoiden macht man sich oft bei schmerzhaften entzündlichen Prozessen zunutze (63). Beispielsweise bei der Infiltration der Facettengelenke der Wirbelsäule mit aktivierter Facettengelenksarthrose (64).

Alternative starke Analgetika sind kaum vorhanden. Eine mögliche Alternative stellt Ziconotid dar, welches noch neu ist und bei chronischen Schmerzen indiziert ist (65, 66). Es ist ein Polypeptid, welches aus dem Gift einer Schnecke gewonnen wird, der *Conus magnus*. Ziconotid ist frei in wasser löslich und bindet an N-Typ-Calciumkanäle der nozizeptiven Hinterstrangbahnen (67). Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht endgültig erklärt. Sicher ist, dass für Ziconotid keine Affinität zu den Opioidrezeptoren besteht (5). Sie werden bei chronischen Schmerzen, welche nicht mehr auf Opioide ansprechen, eingesetzt. Die Applikation erfolgt jedoch intrathekal per Katheter, welches seinerseits erhebliche Nebenwirkungen aufweist, wie etwa Meningitiden (68, 69).

Opioide sind daher derzeit nach wie vor die dominanten starken Analgetika trotz ihrer Risiken. Die gefährlichste Nebenwirkung ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Diese Arbeit fokussiert auf Morphin als einem immer noch sehr breit angewendeten Opioid, trotz seiner inzwischen über 150-jährigen Geschichte der isolierten Reinsubstanz in der medizinischen Anwendung (70).

Morphin

Molekularer Aufbau

Morphin wurde 1806 erstmals von dem Apotheker Sertürner aus Opium isoliert (70). Es stellt ein Morphinane Alkaloid dar, welches aus der *Papaver somniferum* gewonnen wird, besser bekannt als „Opium“ oder Mohnpflanze. Morphin weist eine molekulare Masse von 285,34 g/mol auf. Es kommt in drei molekularen Formen vor: als freie Base, Hydrochlorid oder als Sulfat-Salz. Die beiden letzten Formen werden als Arzneimittelform gewählt (71, 72). Es weist ein Verteilungsvolumen von 5,31L/kg auf (73) und ist im Blut zu 35% proteingebunden (74). Die Halbwertszeit beträgt 2 bis 3 Stunden (1).

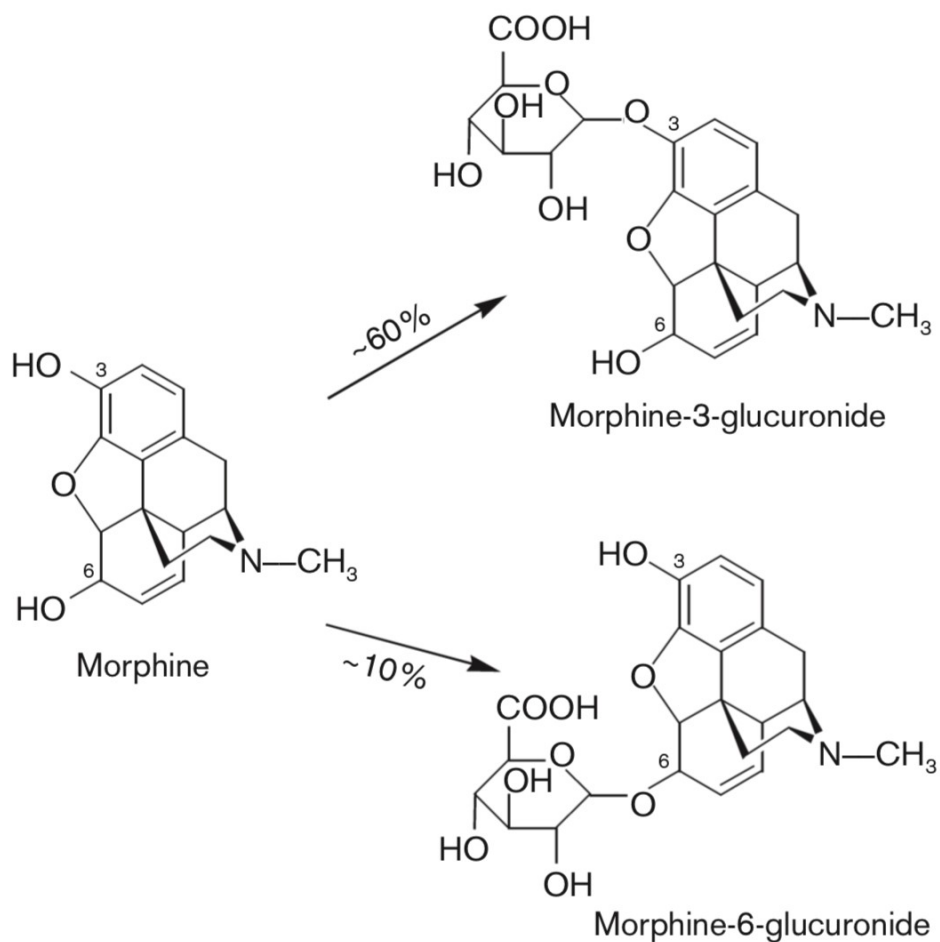


Abbildung 1: Molekularer Aufbau von Morphin und seiner wichtigsten Metaboliten: Morphin-6-glucuronid und Morphin 3-Glucuronid.

Bild aus: Lötsch J. Morphine metabolites as novel analgesic drugs? Curr Opin Anaesthesiol. 2004 Oct;17(5):449-53.

Pharmakokinetik von Morphin

Die orale Bioverfügbarkeit von Morphin beträgt nur etwa 1/3. Das liegt daran, dass Morphin einem hohen First-Pass-Effekt unterliegt. So wird nach oraler Aufnahme 60 bis 80% des Morphins bereits in der Leber metabolisiert (1, 75, 76).

Es entstehen neben anderen Metaboliten hauptsächlich Morphin-6-glucuronid und Morphin-3-glucuronid (75). Den Hauptmetaboliten stellt M3G dar; etwa 60% des oral-aufgenommenen Morphins werden zu M3G glucuronidiert. Diese Reaktion wird katalysiert vor allem durch die UDP-Glucuronosyl-Transferase-2B7 (74, 77, 78).

Ein anderer weniger relevanter Metabolit ist Normorphin. Er entsteht durch Demethylierung von Morphin durch die Enzyme CYP3A4 (77) und CYP2C8 (79, 80).

Zu etwa 10% wird Morphin zu M6G metabolisiert, ebenfalls durch die UDP-Glucuronosyl-Transferase-2B7 (74, 77, 78). M6G ist von größerer klinischer Relevanz als M3G (1, 75, 76). Es stellt wie Morphin einen Opioid-Rezeptor-Agonisten dar. M6G werden analgetische und atemdepressive Wirkungen zugeschrieben, wenn auch in stark abgeschwächter Form als Morphin selbst (81, 82, 83).

Bei oraler Applikationsform gelangt das Morphin über den Magen-Darmtrakt und die Leber in den Blutkreislauf. Von hier aus verteilt sich das Morphin und M6G im Kreislauf und kann von hier aus in das zentrale Nervensystem übertreten. Bei i.v.-Gabe gelangt Morphin direkt in den Blutkreislauf (1, 75, 76). Es erreicht eine Steady-State-Konzentration nach 24 bis 48 Stunden (84). Die Peak-Konzentration wird in parenteraler Gabe nach 15 Minuten erreicht (85).

Bei oraler Anwendung nach 90 Minuten (86). Die „Area-under-the-curve“ beträgt 225 bis 290nmol*h/L (86). Morphin ist zu 35% proteingebunden, M6G lediglich zu 15% (74).

Das Verteilungsvolumen (V_d) von Morphin und M6G beträgt etwa 5 bzw. 3,6 L/kg (73). Das V_d ist ein Proportionalitätsfaktor, welches keine physiologische Größe darstellt, sondern viel mehr eine hypothetische Größe (87, 88). Es beschreibt die Verteilung eines Wirkstoffes im Organismus. Ein kleines V_d steht dafür, dass dieser Wirkstoff länger Blut verbleibt und weniger in andere Kompartimente des Körpers verteilt wird (89). Im Gegensatz dazu steht ein großes V_d dafür, dass nur ein geringer Anteil des Wirkstoffs im Blut verbleibt und eher in anderen Körperkompartimenten, wie dem Fettgewebe, verteilt wird. So beeinflusst die Hydro- bzw. Lipophilität das Verteilungsvolumen (87, 89), aber auch die Proteinbindung im Blut, welche die scheinbare, messbare Konzentration im Plasma verringert (74).

Eine andere pharmakokinetische Konstante ist die Geschwindigkeitskonstante des Transfers 1. Ordnung zwischen Plasma und Wirkort, im konkreten Falle dem zentralen Nervensystem („Transfergeschwindigkeitskonstante K_{10} “) (90, 91). Die Transfergeschwindigkeitskonstante beschreibt den Austausch zwischen dem zentralen Kompartiment eines Wirkstoffes und seinem Wirkungskompartiment. Das zentrale Kompartiment beschreibt einen Raum des Körpers, in den der Wirkstoff injiziert wird, im Falle Morphin das Blut in den Gefäßen bzw. dem Blutplasma (92, 93). Das Wirkungskompartiment steht für den Effektor des Medikaments, d. h. das Kompartiment, in dem der Wirkstoff an seinen Rezeptoren gebunden ist.

Somit benötigt Morphin, je nach Anwendungsform, eine gewisse Zeit nach Applikation, um im ZNS zu wirken und hier einen möglichen Atemstillstand auszulösen (1, 2, 95). Die mediane Transfer-Halbwertszeit von Morphin ins ZNS beträgt 2,8 Stunden nach Applikation (1). So benötigt die zentrale Unterdrückung der Atemdepression einige Zeit.

Die verzögerte Wirkung von Morphin aufgrund dieses langsamen Transfers zum Gehirn wurde als relevanter Faktor für den postoperativen Tod einer 26-

jährigen Frau identifiziert, die sich einer einfachen Routineoperation am Knie unterzog und ansonsten in guter Verfassung war (2).

Die Verteilung von M6G ins Gehirn läuft mit einer medianen Transfer-Halbwertszeit von 6,4 Stunden (96). Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion akkumuliert sich das renal ausgeschiedene M6G rasch (97) und kann selbst in einem perioperativen Szenario zu einer Hauptursache für Sedierung bis hin zur Bewusstlosigkeit werden (98)

Die Elimination Morphins geschieht hauptsächlich über die oben beschriebene Metabolisierung. Das restliche nicht-glucuronidierte Morphin wird innerhalb von 48 Stunden über die Nieren ausgeschieden (1, 75, 76). Die Clearance beträgt 1600 mL/min. Etwa 7 bis 10% des reinen Morphins werden über den Stuhl ausgeschieden.

Pharmakodynamik von Morphin

Die DrugBank Datenbank (99) (<https://go.drugbank.com>; Version 5.1.9, Januar/2022) gibt eine Übersicht über die Targets von Morphin und seinen Metaboliten.

Morphins entfaltet seine Wirkungen vor allem über die agonistische Bindung an Opioidrezeptoren (52, 85). Opioidrezeptoren sind im Körper vielfach exprimiert, darunter im Gehirn, im Rückenmark oder im Gastrointestinaltrakt (1, 75, 76).

Die größte Rolle bei der Wirkung von Morphin spielen die μ -Rezeptoren (100, 101, 102, 103, 104, 105). Weitere Rezeptoren für Morphin stellen die kappa- (106, 107, 108, 109, 110) und delta-Opioidrezeptoren (100, 104, 111, 112, 113, 114) dar.

Die μ -Rezeptoren liegen präsynaptisch und führen über G-Protein-gekoppelte Effekte zur Hyperpolarisation an der Synapse und somit zur Inhibition der Weiterleitung von Schmerzsignalen (115, 116). Ihre Erregung bewirkt Analgesie, Übelkeit, Sedierung, Euphorie und Obstipation (117, 118). Aber auch eine mögliche Atemdepression wird über die μ -Rezeptoren vermittelt. Eine Morphinüberdosis kann neben Atemdepressionen auch Somnolenz,

pulmonale Ödemen, arteriellen Hypotonus, Herzstillstand und letztlich den Tod bewirken.

Die Suchtentwicklung wird vermittelt über die μ - (im ventralen Tegmentum) und kappa-Rezeptoren (im Nucleus accumbens) (108,110).

Ein anderes Target von Morphin ist das Lymphozyten Antigen 96, welches über Assoziation mit dem „Toll-like-Rezeptor 4“ (119) relevant ist für die Interaktion Opioiden mit den Gliazellen des zentralen Nervensystem (120). Die Gliazellen spielen eine Rolle für Immunreaktionen im ZNS und werden mitverantwortlich gemacht für neuroinflammatorische Reaktionen und können auf diese Weise die Sensitivität für Schmerzen im ZNS erhöhen (121).

Die Affinität von M6G zu den μ -Opioid-Rezeptoren wird in der Literatur vergleichbar oder teilweise höher als die von Morphin beschrieben (122, 123). Eine pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modellierung der miotischen Effekte beim Menschen ergab jedoch eine 22 mal schwächere Wirkung von M6G im Vergleich zu Morphin (95). Diese Wirkung ist vergleichbar mit der relativen Wirksamkeit, die für analgetische Effekte berichtet wurde (124). M6G kann jedoch über periphere Effekte zu den therapeutischen Wirkungen von Morphin beitragen (83), und es wurde auch vermutet, dass M6G für etwa 5 bis 15 Prozent der respiratorischen Wirkungen von Morphin bei gesunden Personen verantwortlich ist (81,82).

Der Hauptmetabolit M3G (84) zeigt keine agonistische Wirkung an μ -Opioidrezeptoren, übt aber anti-analgetische, allodynsche und exzitatorische Wirkungen aus (125), möglicherweise über den Toll-like-Rezeptor 4 (126).

Atemregulierung

Die Regulierung der Atmung findet zentral im Hirnstamm statt (127). Hier liegt das Atemregulationszentrum des Körpers (128), bestehend aus losen Zellverbänden, welche der Formatio reticularis zugehörig sind, und vor allem in der Medulla oblongata konzentriert sind (129, 130).

Diese Zellverbände generieren ein Atemmuster mit Inspiration, Expiration und Postinspiration (128). Die Postinspiration findet zwischen Inspiration und

Expiration statt und wird beschrieben als kurzer Zeitraum, in dem das inspiratorische Atemvolumen in den Atemwegen gehalten wird (128).

Die Atemfrequenz und -tiefe wird durch Atemreize beeinflusst, wie dem Blutgehalt an Protonen, Sauerstoff oder Kohlenstoffdioxid (131). Ein erhöhter Gehalt an Kohlenstoffdioxid, Protonen und ein erniedrigter Gehalt an Sauerstoff erhöhen Atemfrequenz und -tiefe. Wiederum senken ein erniedrigter Gehalt an Kohlenstoffdioxid, Protonen und ein erhöhter Gehalt an Sauerstoff im Blut die Ventilation. Schmerzen stellen ebenfalls einen starken Atemreiz dar (132). Zudem kann die Atemmuskulatur willkürlich kontrahiert und so die Atmung willkürlich gesteuert werden.

Pharmakologisch-forensische Fragestellungen

In der pharmakologisch-forensischen Betrachtung Morphin-assoziiertes Todesfälle stellt sich die Frage, ob das applizierte Morphin wirklich kausal verantwortlich für den Tod des Patienten war. Wissenschaftliche Evidenz, die zur Beantwortung benötigt wird, wurde in vorliegender Arbeit akquiriert und numerisch analysiert.

Die Beziehung zwischen einer Morphin-Dosis und ihrer Wirkung auf die Atmung und damit ihrer möglichen tödlichen Wirkung ist wegen der großen interindividuellen Unterschiede nicht endgültig geklärt (133). Darüber hinaus stehen Blut- oder Serumkonzentrationen in keinem engen Zusammenhang mit vorhersagbaren Effektgrößen und werden daher nicht als valide Grundlage für die Arzneimittelüberwachung der Morphintherapie eingesetzt (134). Der kausale Zusammenhang zwischen der Morphinverabreichung und dem Tod eines Patienten ist daher Gegenstand von Gerichtsverfahren, in denen Ärzten fahrlässige Tötung bis hin zu Mord vorgeworfen wird, und es erweist sich als sehr schwierig, wissenschaftliche Argumente für oder gegen solche Anschuldigungen vorzubringen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Arzneimitteln, bei denen ein tödlicher Dosisbereich bekannt ist (135) und daher eine vorsätzliche Tötung eher angenommen werden kann, ist dies bei Morphin nicht der Fall. Prospektive

Studien über einen kausalen Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Morphinverabreichung und dem Tod sind nicht möglich.

Material und Methoden

Übersicht

In dieser Arbeit wurden aus öffentlich zugänglichen Datenbanken (Tabelle 2) mittels automatisierter Abfrage Informationen gesammelt. Anschließend sind computergestützte Analysen durchgeführt worden.

Die erforderliche Programmierung zur automatisierten Abfrage der Datenbanken erfolgte (i) in der Programmiersprache R (136) unter Verwendung des R-Softwarepakets (Version 4.1.3 für Linux; (137)), das im Comprehensive R Archive Network (CRAN) unter <https://cran.r-project.org> verfügbar ist, und (ii) unter Verwendung eines abgekürzten Fortran-Codes für die Modellierung nichtlinearer gemischter Effekte, der in der Software NONMEM (Version 7.5.1. für Linux, ICON plc, Dublin, Irland) implementiert ist.

Die einzelnen Methoden werden im Folgenden beschrieben. Der R- und NONMEM-Code, der zur Erstellung der vorliegenden pharmakologischen datenwissenschaftlichen Analysen verwendet wurde, ist unter <https://github.com/JornLotsch/MorphinePostmortemReport> verfügbar.

	Item	Adresse/Link	Durchsuchter Inhalt	Referenz
Datenbanken	PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov	Veröffentlichte wissenschaftliche Berichte über die Exposition und Toxizität von Morphin	
	International Narcotics Control Board	https://incb.org	Globaler Opioid-Konsum	
	Department of Economic and Social Affairs, Population Division of the United Nations (World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1)	https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population	Bevölkerungszahlen der Länder der Welt	

Software	R			(137)
	NONMEM			
	Maple			
	Excel			

Tabelle 2: Öffentlich zugängliche Datenbanken und computergestützte Tools zum Abrufen und Verarbeiten veröffentlichter Informationen über den Zusammenhang zwischen Morphinapplikation und einer tödlichen Wirkung (Abgerufen am 25. März 2022).

Abfrage von wissenschaftlichen Berichten über Morphinexposition und -toxizität

Die Hauptinformationsquelle für veröffentlichte Berichte über Morphinapplikation und -toxizität bzw. -mortalität war die PubMed-Datenbank (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Die computergestützte Suche wurde manuell kuratiert, wobei unpassende Ergebnisse, die nichts mit dem vorliegenden Thema der Morphinmortalität zu tun haben, eliminiert. Review-Artikel wurden auch ausgeschlossen. Zusätzliche Berichte, die durch manuelle Überprüfung der Referenzen in den identifizierten Artikeln gefunden wurden, sind hinzugefügt worden. Die Suchstrang, die für die verschiedenen oben beschriebenen Problemstellungen verwendet wurden, sind in Tabelle 3 aufgeführt.

	Strang #	Suchstrang	Ursprüngliche Trefferzahl	Analysierte Treffer
Berichte über morphinbedingte Todesfälle in der biomedizinischen Literatur	1	((death OR mortality) AND "overdose" AND "morphine" and ("human" or "patient") NOT review[Publication Type])) OR (((death OR mortality) AND "opioid overdose" AND "morphine" NOT review[Publication Type]))	320	39
Identifizierung therapeutischer Morphindosen	2	("Morphine plasma" OR "morphine serum"	128	27

		OR "morphine blood") AND (dose OR concentration OR level) AND ("palliative therapy" OR "cancer pain") NOT ("non cancer pain" OR acute OR postoperative) NOT review[Publication Type]		
Identifizierung tödlicher Morphindosen	3	"morphine" NOT (heroin OR children OR animals) AND (fatal dose OR deadly) AND dose) NOT review[Publication Type]	44	8
Evidenzen für morphinbezogene Opioidkonzentrationen in klinischen und forensischen Einrichtungen	4	((Postmortem OR "post-mortem") AND morphine NOT heroin AND ("morphine dose" OR "morphine level" OR "morphine concentration" OR "morphine blood" OR "morphine plasma" OR "morphine serum")) NOT (rats OR rabbits OR animals) NOT review [Publication Type]	152	62
	5	((Postmortem OR "post-mortem") AND redistribution AND morphine NOT heroin) NOT review [Publication Type]	18	
	6	(Postmortem OR "post-mortem") AND (blood OR plasma OR serum) AND (concentration OR	5	

		level) AND morphine NOT heroin AND (putrefaction OR putrefied OR decomposition OR decomposed OR exhumation OR exhumed) NOT review [Publication Type]		
--	--	--	--	--

Tabelle 3: Suchstränge und Treffer, die am 25. März 2022 bei einer automatischen Abfrage der PubMed-Datenbank (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) mit der R-Bibliothek "RISmed" (<https://cran.r-project.org/package=RISmed> (138)) erzielt wurden.

In der Arbeit erwähnte Morphindosen wurden umgerechnet in „orale Morphinäquivalente“ mit einer Konversionsrate von 1:3 für parenterale Dosen. Das Verhältnis von etwa 1:3 zwischen parenteraler und oraler Gabe kommt durch die geringe Bioäquivalenz von Morphin zustande (20-40%) (1). Plasmakonzentrationen in Morphin-assoziierten Todesfällen wurden untersucht auf 1) Morphin selbst, 2) den aktiven Metaboliten M6G, 3) postmortale Konzentrationsveränderungen in der Leiche und 4) in gelagerten Blutproben. Weiterhin wurden in berichteten Todesfällen quantitative und qualitative Patientendaten erhoben (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Co-Medikationen).

Rechnerische Analysen der abgefragten Informationen

Die rechnerische Auswertung der gesammelten Informationen erfolgte auf drei verschiedenen Wegen.

Erstens: um die globale Relevanz von Morphin in der medizinischen Verwendung einzuschätzen, wurde die Datenbank des International Narcotics Control Board (<https://www.incb.org>, Zugriff am 18. Dezember 2021) abgefragt

(Tabelle 2). Dort findet sich der Verbrauch an Morphin zwischen 1996 und 2017 auf Länderebene in Kilogramm.

Die Bevölkerungszahlen der Länder wurden beim Department of Economic and Social Affairs, Population Division der Vereinten Nationen abgefragt (World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1, <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>, Zugriff am 14. Dezember 2020).

Zweitens wurden statistische Analysen der gesammelten Informationen durchgeführt, um (i) den Einfluss von Lagerungsdauer und Temperatur auf die Ergebnisse der Morphinkonzentrations-tests zu bewerten und um (ii) einen zeitlichen Trend in den Unterschieden der Morphinkonzentrationen zu bewerten, die in postmortal entnommenem Femoralvenenblut gemessen wurden.

(i): Aus Konzentrationswerten, die über einen Zeitraum von 1 bis 5.840 Tagen in insgesamt 112 Proben gemessen wurden (10, 11, 12, 13, 14, 15), wurden die prozentualen Veränderungen der Morphinkonzentration mit der Lagerungsdauer anhand einer gewichteten robusten Regressionsanalyse in Beziehung gesetzt, wobei das Gewicht die Anzahl der Proben ist, aus denen der berichtete Wert gewonnen wurde. Aufgrund der großen Variabilität in den Daten, konnten nur einfache Modelle erfolgreich angepasst werden, wie $\Delta C = a \cdot t^b + c$ oder $\Delta C = a \cdot \log(t) + c$, wobei ΔC die prozentuale Änderung der Morphinkonzentration über die Lagerungszeit t bezeichnet. Der mittlere quadratische Fehler (root mean square error, RMSE) wurde zur Auswahl des endgültigen Modells verwendet. Berechnungen wurden mit dem R-Paket "MASS" (<https://cran.r-project.org/package=MASS> (139)) durchgeführt.

(ii): Die Regressionsanalyse wurde auch durchgeführt, um einen zeitlichen Trend in der Veränderung postmortaler Morphinkonzentrationen zu bewerten, die in entnommenem Femoralvenenblut gemessen wurden, das zu zwei verschiedenen Zeitpunkten in Abständen von jeweils 1 bis 350 Stunden von insgesamt 184 Leichen aus verschiedenen Berichten entstammt. Die erste und die zweite Morphinkonzentration, die aus demselben Körper bestimmt wurden,

wurden auch darauf untersucht, ob diese korrelieren, indem der prozentuale Biegekorrelationskoeffizient (140) berechnet wurde, der im R-Paket "WRS2" (<https://cran.r-project.org/package=WRS2> (141)) beinhaltet ist.

Drittens wurden pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Simulationen durchgeführt, um anhand eines Fallbeispiels eine wahrscheinliche Morphindosis zu berechnen, die einem verstorbenen Patienten verabreicht wurde.

Hierfür wurden klassische einkompartimentale Modellgleichungen in der Maple-Software verwendet (Version 2020. 2 für Linux, Waterloo Maple Inc, Waterloo, ON Canada), die direkt mit den Ergebnissen im entsprechenden Abschnitt dieses Berichts angegeben werden. Außerdem wurde ein multikompartimentelles populationspharmakokinetisches Modell angewandt (75, 96, 124), welches sich in einer unabhängigen Arbeit (71) als eines der genauesten Vorhersagemodelle für Morphinwirkungen erwiesen hat. Der pharmakokinetische Teil ist definiert als

$$\begin{aligned} \frac{dA(1)}{dt} &= I_M - CL_M \cdot C(1) - Q_{2M} \cdot C(1) + Q_{2M} \cdot C(2) - Q_{3M} \cdot C(1) + Q_{3M} \cdot C(3) \\ \frac{dA(2)}{dt} &= Q_{2M} \cdot C(1) - Q_{2M} \cdot C(2) \\ \frac{dA(3)}{dt} &= Q_{3M} \cdot C(1) - Q_{3M} \cdot C(3) \\ \frac{dA(4)}{dt} &= \lambda_M \cdot A(6) - CL_{M6G} \cdot C(4) - Q_{M6G} \cdot C(4) + Q_{M6G} \cdot C(5) \\ \frac{dA(5)}{dt} &= Q_{M6G} \cdot C(4) - Q_{M6G} \cdot C(5) \\ \frac{dA(6)}{dt} &= F_{mp} \cdot CL_M \cdot C(1) - \lambda_M \cdot A(6) \end{aligned}$$

wobei CL und Q die Gesamtkörper-Clearance bzw. die interkompartimentelle Clearance bezeichnen, M für Morphin steht und A und C die Wirkstoffspiegel bzw. -konzentrationen im einzelnen Kompartiment bezeichnen. Die einzelnen Kompartimente sind als Zahlen in Klammern angegeben. Der Anteil des zu M6G verstoffwechselten Morphins wird mit F_{mp} bezeichnet, und λ_M steht für die Prozessgeschwindigkeitskonstante erster Ordnung, die die Verzögerung im Zeitverlauf der Plasmakonzentration von Morphin und M6G aufgrund des zeitaufwändigen Metabolisierungsprozesses, einschließlich der Aufnahme in die

Leberzellen und der erneuten Freisetzung ins Blut, berücksichtigt. Einzelheiten zu den theoretischen Annahmen, die dem Modell und seiner Entwicklung zugrunde liegen, sind in (76, 96, 142) enthalten. Die Modellparameterwerte, von denen bekannt ist, dass sie mit der Leberfunktion variieren, wurden auf der Grundlage von Werten angepasst, die von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion berichtet wurden (143). Die Berechnungen wurden mit der NONMEM-Software (Version 7.5.1. für Linux, ICON plc, Dublin, Irland) durchgeführt.

Ergebnisse

Globaler Morphinkonsum

Von den 265 Ländern, die in den technischen Berichten des INCB von 1996 bis 2017 aufgeführt sind, waren Informationen zum Opioidkonsum für 141 Länder verfügbar. Im Verhältnis zur Bevölkerungszahl wiesen angelsächsische und europäische Staaten den höchsten Morphinkonsum auf (Abbildung 2).

Besonders hoch schien der Pro-Kopf-Konsum in Dänemark zu sein, wo der Gesamtmorphinkonsum in den letzten Jahren mit dem von Ländern wie Japan vergleichbar war (etwa 400 kg pro Jahr), während die Bevölkerungsgrößen sehr unterschiedlich sind (6 bzw. 125 Millionen Einwohner). Interessanterweise war der Pro-Kopf-Verbrauch in China im Vergleich zu Deutschland niedrig, obwohl der Gesamtmorphinkonsum in beiden Ländern in den letzten Jahren bei etwa 1 300 kg pro Jahr lag.

In Deutschland macht der Konsum an Morphin 3% aller legalen Opioide aus, weltweit sind es etwa 7%.

Die Abfrage von wissenschaftlichen Arbeiten über tödliche Zwischenfälle im Zusammenhang mit Morphin zeigte die globale Relevanz opioidbedingter Todesfälle. Die relevanten Arbeiten wurden anhand der Suchstränge (Tabelle 3) gesammelt. Die frühesten Treffer reichen bis ins Jahr 1964 zurück. Das Thema der Morphinmortalität stößt jedoch auf anhaltendes wissenschaftliches Interesse, so dass viele Treffer jüngeren Datums sind (Abbildung 2).

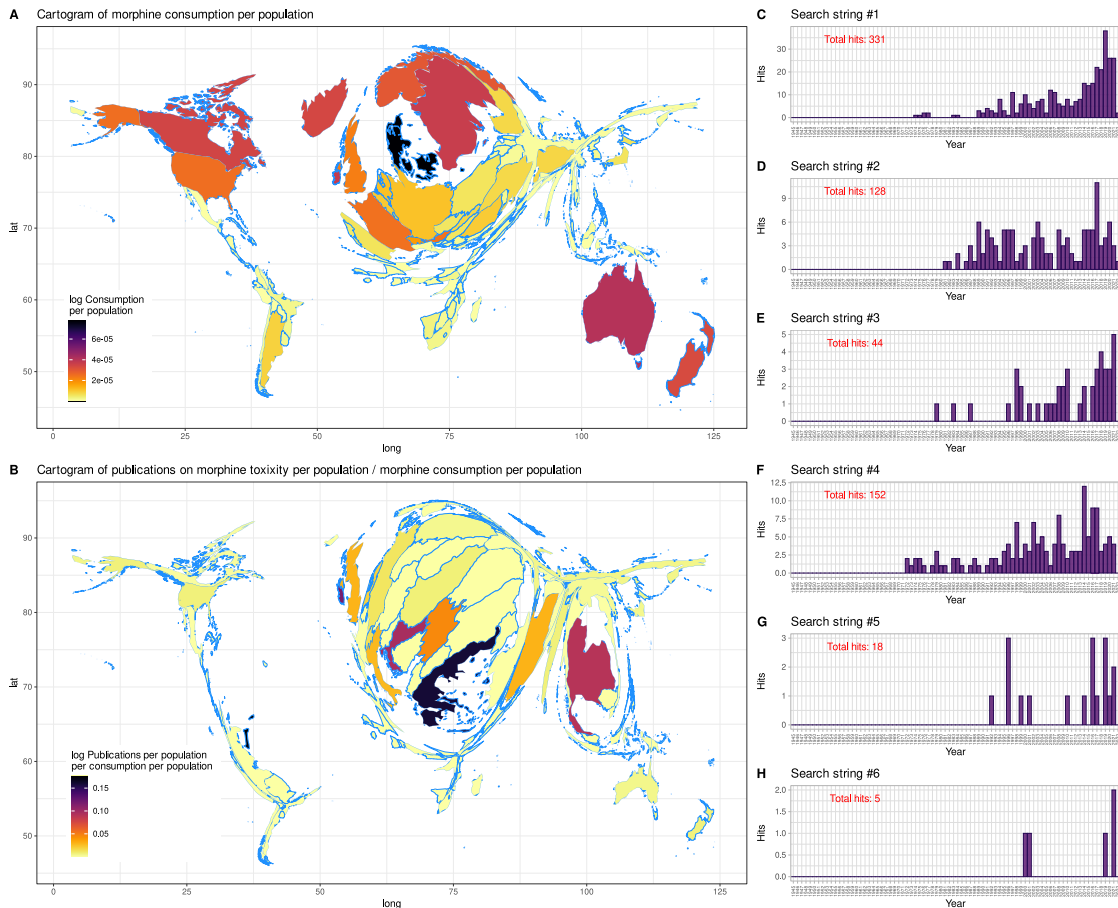


Abbildung 2: Morphinkonsum pro Bevölkerungszahl in Verbindung mit der Publikationstätigkeit zu Themen im Zusammenhang mit dem tödlichen Ausgang der Morphinverabreichung in einem therapeutischen Kontext. A: Morphinkonsum pro Land, normiert auf die durchschnittliche Bevölkerung des jeweiligen Landes zwischen 1996 und 2017, für die vollständigen Informationen sowohl zum Morphinkonsum als auch zur Bevölkerungsgröße vom International Narcotics Control Board (<https://incb.org>) und der Abteilung für wirtschaftliche und soziale Angelegenheiten, Bevölkerungsabteilung der Vereinten Nationen, zur Verfügung standen (World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1; <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population>, bzw.. Der standardisierte Morphinverbrauch wird als Kartogramm der Welt als räumliche Plots mit Gaußscher Unschärfe dargestellt, wie in (144) beschrieben, wobei die Grenzen der Regionen so transformiert wurden, dass sie proportional zum Verbrauch sind. B: Publikationsaktivität pro Land, normiert auf die durchschnittliche Bevölkerung des jeweiligen Landes während des analysierten Zeitraums und auf die durchschnittliche

Bevölkerungsgröße während dieses Zeitraums, dargestellt als räumliche Diagramme mit Gaußscher Unschärfe, wie in (144) beschrieben, wobei die Grenzen der Regionen so transformiert wurden, dass sie proportional zu den Publikationszahlen sind.

C-H: Balkendiagramm der Anzahl der Treffer pro Jahr, die mit den sechs in Tabelle 3 angegebenen Suchsträngen erzielt wurden, abgeleitet aus einer automatischen Abfrage der PubMed-Datenbank (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) am 25. März 2022 unter Verwendung der R-Bibliothek "RISmed" (<https://cran.r-project.org/package=RISmed> (138)). Die Abbildung wurde mit dem Softwarepaket R (Version 4.1.3 für Linux; <https://CRAN.R-project.org/> (137)) und den Bibliotheken "ggplot2" (<https://cran.r-project.org/package=ggplot2> (145)) und "Rcartogram" (<https://github.com/omegahat/Rcartogram> (146)) erstellt.

Morphininduzierte Mortalität in der wissenschaftlichen Literatur

Berichte über Todesfälle infolge einer Morphintherapie in der biomedizinischen Literatur

Der Suchstrang Nr. 1 (Tabelle 3) führte zu 320 Treffern in der PubMed-Datenbank am 25. März 2022. Nach manuellem Herausfiltern von Review-Artikeln, oder Arbeiten bei nicht-menschlichen Spezies, die anderweitig nicht relevant mit der vorliegenden Arbeit stehen, wurden 8 Fallberichtstudien mit 9 Einzelfällen, 5 Kohortenstudien und 25 Studien auf der Grundlage von Datenbankrecherchen einbezogen. Von den neun Einzelfällen mit tödlichem Ausgang einer Morphintherapie (Tabelle 4) war der Tod in sieben Fällen durch Morphin ausgelöst, welches durch einen Arzt verschrieben worden war. In den beiden anderen Fällen haben die Patienten ihren Tod fraglich selbstverschuldet, entweder da das verschriebene Morphin fraglich vorsätzlich missbraucht wurde oder es bestand gar keine medizinische Indikation für das Morphin. Bei den letztgenannten Fällen handelte es sich um hohe Morphindosen von (i) einer intrathekalen Pumpe, die möglicherweise einen technischen Defekt hatte oder absichtlich manipuliert wurde und daher 300 mg anstelle einer niedrigeren Dosis injizierte und (ii) einem Kind, das einen oder zwei Teelöffel Morphinsirup mit 20 mg/ml einnahm.

Referenz	Patientenalter und -geschlecht	Morphindosis und/oder -konzentration	Klinisches Setting	Erläuterung
(147)	98 Jahre alt, männlich	200 mg Morphin intravenös und Oxycodon 5 mg oral mit nachfolgenden Anwendungen von Morphin, ohne dass eine Einheit vermerkt wurde	Oberschenkelhalsfraktur, eine operative Behandlung wurde aufgrund des Alters und anderer kardiovaskulärer Risiken abgelehnt, nur Sedo-Analgesie	Der Patient starb am vierten Tag an Atem- und Herz-Kreislaufversagen
(2)	26 Jahre alt, weiblich	35 mg Morphin intravenös über 2 Stunden verabreicht	Wurde am Knie operiert	Nach 40 Minuten Atemdepression und Herzstillstand, Patientin verstarb
(148)	24 Jahre alt, männlich	Tägliche Dosis von 100 mg Morphin parenteral (postmortale Blutproben enthielten	litt an Schmerzen durch Knochenkrebs und unterzog sich einer Chemotherapie, in ambulanter Palliativversorgung	Starb nach drei Tagen, obwohl sich sein klinischer Zustand nicht verschlechtert

		Midazolam-Konzentrationen von 931-1690 ng/ml und Morphin-Konzentrationen von 266 bis 909 ng/ml) Die Konzentrationen wurden in zentralen Gefäßen gemessen (linke Jugularvene, Herz, Pfortader, Aorta); im femoralen Blut wurde aufgrund der Leichenbedingungen nicht gemessen		hatte; in seiner Wohnung wurden leere Ampullen mit insgesamt 60 mg Midazolam gefunden; der Tod wurde auf eine durch Morphin und Midazolam verursachte Atemdepression zurückgeführt
(149)	36 Jahre alt, männlich	Verdacht auf eine intrathekale Morphindosis von 300 mg, die in weniger als einem Tag injiziert wurde	Tödliche Selbstvergiftung, behandelt mit intrathekalem Morphin mittels einer Pumpe gegen starke Rückenschmerzen	Wurde von seiner Frau tot aufgefunden, er war bekanntermaßen süchtig nach oralen Opioiden
(150)	29 Jahre alt, weiblich	2 x 30 mg Morphin oral	litt unter hohem Fieber, Hals- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen	erhielt ambulant 30 mg Morphin oral, wurde noch am selben Tag ins Krankenhaus eingeliefert, erhielt weitere 30 mg Morphin oral (6,5 Stunden später) und wurde drei Stunden später tot aufgefunden.
(150)	48 Jahre alt, weiblich	Die postmortale toxikologische Analyse ergab eine Morphinkonzentration von 460 ng/ml im Blut (es wurde nicht angegeben, ob die Messung in der Oberschenkelvene oder an einer anderen Stelle erfolgte)	Litt an einer Verengung der oberen Atemwege aufgrund eines Malignoms	Wurde zuhause tot aufgefunden
(151)	14 Jahre alt, männlich	Die toxikologische Analyse ergab eine Morphinkonzentration von 80 ng/ml	Er litt an infektiöser Mononukleose, Verengung der oberen Atemwege, im	Starb 2 Stunden nach Morphinapplikation

		im Blut (nicht angegeben, ob die Messung in der Oberschenkelvene oder an einer anderen Stelle erfolgte)	Krankenhaus wurde ihm Morphin verabreicht	
(152)	8 Jahre alt	Ein bis zwei Teelöffel eines Morphinsirups mit 20 mg/ml	Unbeabsichtigte Einnahme von Morphin	Wurde am nächsten Tag tot aufgefunden
(153)	90 Jahre alt, weiblich	Ibei Autopsie Morphin-Screening im Blut positiv, Morphinkonzentration in der Leber von 1,5 mg/kg	Im Pflegeheim	Verdacht auf Mord, wurde kurz vor dem Tod Morphin verabreicht, Leiche wurde nach drei Wochen exhumiert

Tabelle 4: Zusammenfassung der Fallberichte über Todesfälle durch Morphin.

In sechs Berichten (Kohortenstudien und Abfragen länder- oder regionalspezifischer Datenbanken), schwankt die Zahl der einbezogenen Patienten zwischen 28.000 und mehr als 100.000. Aufzeichnungen von 28.000 Patienten, die nicht an einem Tumorleiden erkrankt waren, aber unter anhaltenden Schmerzen litten und zwischen 1999 und 2011 mit Morphin behandelt wurden, berichten von etwa 400 außerklinischen Todesfälle, von denen 80 auf eine unbeabsichtigte Morphinüberdosierung zurückzuführen waren (154). In ähnlicher Weise wurde aus den Aufzeichnungen von mehr als 60.000 opioidbedingten Todesfällen, die im Zusammenhang mit der Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach der Opioidanwendung von 2010 bis 2016 gesammelt wurden, ein Mittelwert von 0,01 morphinbedingten Todesfällen und 1,0 morphinbedingten Krankenhausaufenthalten pro 100 Kilogramm appliziertem Morphin berechnet (155). In einer Analyse der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 5.684 Patienten, die lang-wirksame Opiode erhielten, wurden 107 Todesfälle bei 1.200 Patienten gemeldet, die Morphin mit verlängerter Wirkstofffreisetzung erhielten (3). In einer ähnlichen Studie, die Daten von 100.000 Tumorpatienten umfasste, von denen 80.000 Morphin erhielten, wurde eine Sterblichkeitsrate von 4 % innerhalb der ersten 30 Tage nach der Morphinexposition gemeldet (4).

Diese Todesfälle waren jedoch nicht eindeutig auf Morphin zurückzuführen, da nicht analysiert wurde, ob ein Patient an einer versehentlichen Überdosis oder an einer anderen Ursache starb. Ähnliche Probleme traten wiederholt bei der Durchsicht von PubMed-Suchsträngen für den vorliegenden Bericht auf, da Todesfälle oder Überdosierungen, die durch Morphin verursacht wurden, oft nicht von denen unterschieden werden konnten, die durch andere verschriebene oder illegale Opiode verursacht wurden. In der Tat wurde gezeigt, dass die Todesraten die rein-morphinbedingten Todesfälle überbewerten, da einige heroinbedingte Todesfälle fälschlicherweise als morphinbedingt eingestuft wurden. Ein Artikel mit 112 Todesfällen zeigt folgendes: die 112 Todesfälle waren zunächst als rein-morphinbedingte Todesfälle eingestuft worden. Nach weiteren Analysen zeigte sich, das ganze 66,1 % (74 Fälle) als eher heroinbedingt eingestuft wurden (156). In einer ähnlichen Studie mit rund 20.000 Patienten wurde versucht, anhand von Informationen über den Todesort zu klassifizieren, ob es sich um einen Heroin- oder einen reinen Morphintod handelt. Mit dieser erweiterten Definition, die auch die toxikologische Analyse einschließt, wurde Morphin nur bei weniger als 5 % der Todesfälle als Todesursache angegeben, während bei alleiniger Verwendung toxikologischer Daten 17 % der Todesfälle als morphinbedingt eingestuft wurden (157).

Das Problem der Trennung von Morphin und anderen Opioiden bei der Bewertung des Kausalzusammenhangs mit Todesfällen betraf 25 weitere Studien, in denen Todesfälle im Zusammenhang mit Morphin nur unter den Todesfällen im Zusammenhang mit Opioiden im Allgemeinen oder mit anderen Drogen angegeben wurden. Bei einer Abfrage des „National Vital Statistics System“ der USA wurden 70.000 Todesfälle durch Überdosierung, von denen 70 % auf Opiode zurückgeführt wurden, etwa 5.000 Todesfälle mit Morphin in Verbindung gebracht (die meisten Todesfälle standen im Zusammenhang mit synthetischen Opioiden wie Oxycodon). Damit gehört Morphin zu den Substanzen mit der höchsten Inzidenz drogenbedingter Todesfälle in den USA (158). In ähnlicher Weise waren von 15.000 Opioid-Todesfällen in den USA 12 % auf Morphin zurückzuführen; allerdings wurden Mehrfachintoxikationen davon nicht getrennt, und die tatsächliche Zahl der reinen Morphin-Todesfälle ist wahrscheinlich niedriger (159). Ein ähnliches Bild ergibt sich aus anderen Studien (160), wie z. B. einer Studie über 331 Personen, die zwischen

2010 und 2012 in San Francisco an einer versehentlichen Opioidüberdosierung starben. Davon verstarben 310 Personen an verschreibungspflichtigen Opioiden (26,9 % Morphin) und 31 an Heroin (161). In Australien wurde Morphin für mehr Todesfälle verantwortlich gemacht als Oxycodon, Fentanyl und Tramadol, wobei die Sterblichkeitsrate bei verschreibungspflichtigen Opioiden im Jahr 2012 bei 36,2 pro Million Einwohner lag (161).

Die meisten dieser Berichte konzentrierten sich lediglich auf die Unterscheidung zwischen illegalen und verschriebenen Opioiden (162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172). Ein Vorschlag zur Erlangung spezifischerer Informationen war die Verwendung der "International Classification of Diseases" (ICD) (173). Die ICD-10-Codes T40.0-4 und T40.6 umfassen Morphin als natürliches Opioid sowie seine Derivate Oxycodon, Hydrocodon, Hydromorphon und Oxymorphon (174). Laut dem „U.S. National Vital Statistics System“ waren von 2006 bis 2016 118.524 Todesfälle auf eines dieser Medikamente zurückzuführen. Zum Vergleich: Alle mit verschreibungspflichtigen Opioiden zusammenhängenden Todesfälle im selben Zeitraum in den USA machten 198.274 Todesfälle aus (174). Im Jahr 2017 wurden 47.600 Todesfälle in den USA anhand der ICD-Codes T40.0-4 und T40.6 als opioidbedingt eingestuft (14,9 Todesfälle pro 100.000 Einwohner), von denen verschreibungspflichtige Opioide, die den Missbrauch illegaler Drogen wie Heroin ausschließen, zu 17.029 Todesfällen beitrugen (5,2 pro 100.000 Einwohner) (175).

Morphindosen

Die WHO empfiehlt Morphin zur Analgesie bei Patienten, die aufgrund von Tumoren an Schmerzen leiden. Als Startdosis werden 5mg Morphin p.o. alle 4 Stunden empfohlen (ergibt eine Tagesdosis von 30mg p.o.). Die Empfehlung geht bis zu 20mg alle 4 Stunden (Tagesdosis von 120mg p.o.) (6). Eine Schwierigkeit besteht darin, dass keine maximale Morphindosis festgelegt ist. Prinzipiell gilt, die Dosis so gering wie möglich zu halten, adaptiert an die Beschwerden des Patienten (176).

Anhand der Suchbegriffe #2 und #3 (Tabelle 3) wurden numerische Informationen aus 27 Studien zu klinischen Gaben von Morphin zur Analgesie bei Krebspatienten entnommen. In diesen Studien wurden jeweils 5 bis maximal 453 Patienten analysiert

(insgesamt 1.703 Patienten). Im Mittel erhielten die Patienten 160mg ± 86 mg OME täglich verabreicht (Tabelle 5). Hierbei handelte es sich jederzeit um klinisch vertragene Dosen von Morphin, mit nur geringen Nebenwirkungen, jedoch ohne das Aufkommen einer Atemdepression. Interessanterweise wurden teilweise sehr hohe Dosen an Morphin verabreicht (bis zu 3.600 mg täglich) (177), ohne dass es zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen kam. In einer Studie mit 31 Patienten (Mediandosis von Morphin lag bei 180mg täglich), von denen 20 Patienten die Studie abgeschlossen hatten, wurde lediglich in einem Fall eine leicht verlaufene Atemdepression erfasst. Konkrete Angaben einer Morphindosis in fatalen Fällen einer Morphinapplikation findet sich oft nur in Fallberichten zu Einzelfällen (Tabelle 4).

Referenz	Anzahl an Patienten	Route der Applikation	Mittlere Morphindosis [mg OME / d]	Mediane Morphindosis [mg OME]	Maximale Morphindosis [mg OME]
(178)	36	Oral und subkutan	345.4	131.1	2,490
(179)	39	Oral	215		1,560
(180)	10	Oral	232	150	600
(181)	151	Oral	223	90	2,540
(182)	21	Oral und subkutan		202.1	756
(183)	34	Oral			1,440
(184)	21	Subkutan			432
(185)	453	Oral	191.6		
(186)	14	Oral und subkutan	500	300.4	3,060
(187)	212	Oral	104.8		1,260
(188)	26	Oral		60	240
(189)	103	Oral		60	620
(190)	8	Oral und subkutan	183.9		270
(191)	20	Oral		180	720
(192)	17	Oral	204		
(193)	17	Epidural			
(194)	16	Oral	406.9	450	750
(195)	20	Oral und epidural	0:224		360
(196)	298	Oral und subkutan		109.4	3,600
(197)	38	Oral	250		960
(198)	11	Nasal			
(199)	5	Intravenös		864	
(200)	46	Oral		80	440
(201)	24	Oral	209		1,100

(202)	6	Oral	60	60	60
(177)	35	Oral	717.7		3,600
(203)	14	Epidural			
(204)	8	Subkutan			3,600

Tabelle 5: Therapeutische Dosen von Morphin. Tagesdosen in oralen Morphinäquivalenten (OME) aus Berichten in der PubMed-Datenbank (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) (Suchstrang Nr. 2 in Tabelle 3). Subkutane Dosen, die gleichzeitig mit oralen Dosen verabreicht wurden, wurden in OME umgerechnet, bevor sie addiert wurden. Epidurale und nasale Dosen wurden ausgeschlossen.

Wenn man nun diese therapeutische Morphinapplikationen (Tabelle 5) vergleicht mit den tödlichen Dosen aus den berichteten Einzelfällen, stellt man fest, dass diese stark miteinander überschneiden (Abbildung 3).

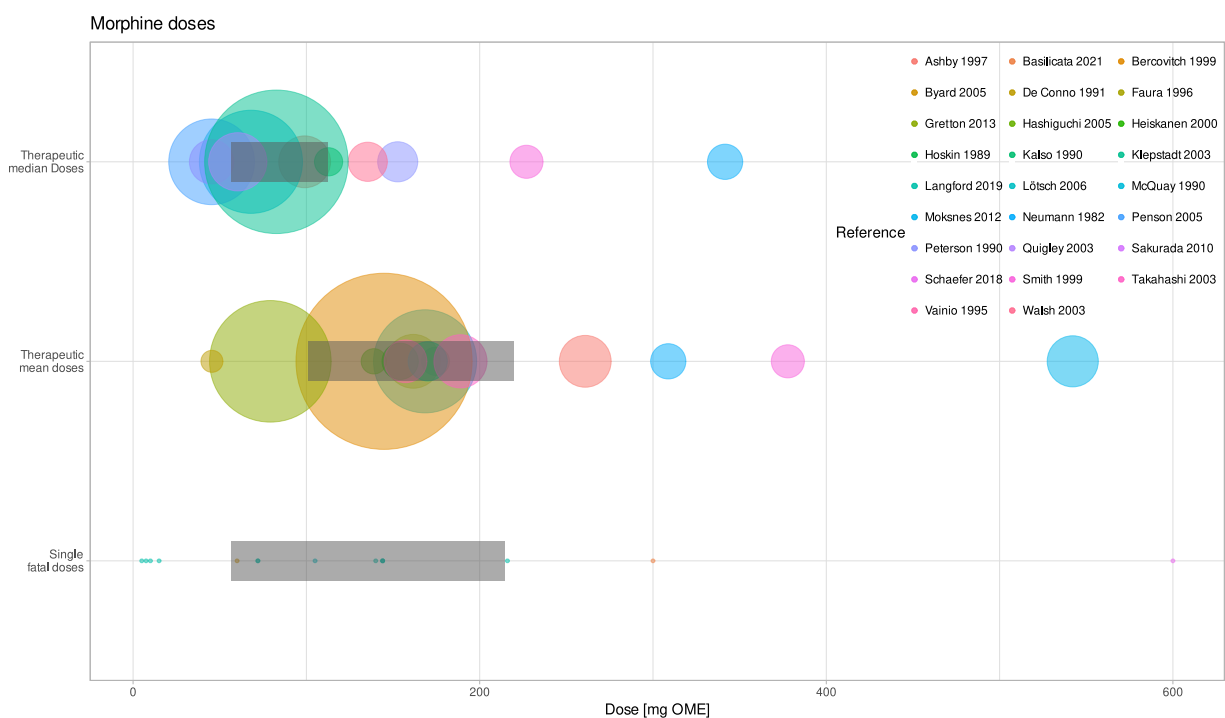


Abbildung 3: Bubble-Plot der gemeldeten Morphin-Dosen bei tolerierter Therapie und bei Fällen mit tödlichen Folgen der Morphinverabreichung. Die mittleren und medianen Dosen werden getrennt dargestellt, da in den Berichten nicht immer angegeben wurde, wie die Dosen verteilt waren und wie genau die zentralen Tendenzen berechnet wurden. Die Größe der Punkte ist proportional zur Anzahl der in jedem Bericht enthaltenen Fälle, mit einer Spanne [1,...,453]. Die 95 %-Konfidenzintervalle der gewichteten Mittelwerte, die durch Bootstrapping (205) ermittelt wurden, sind als graue Rechtecke über den Punkten dargestellt.

Die Abbildung wurde mit dem Softwarepaket R (Version 4.1.3 für Linux; <https://CRAN.R-project.org/> (137)) und der Bibliothek "ggplot2" (<https://cran.r-project.org/package=ggplot2> (145)) erstellt.

Konzentrationen von Morphin und seiner relevanten Metabolite in Blut bzw. Plasma und anderen Flüssigkeiten

In vivo Morphinkonzentrationen

PubMed-Suchstrang Nr. 2 (Tabelle 3) zielte auf in-vivo gemessene Konzentrationen in biologischem Material ab und ergab 35 Treffer. Bei den Proben handelte es sich überwiegend um Plasmakonzentrationen, die mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert wurden (206), mit Ausnahme einer Studie, in der Serum verwendet wurde (180). Therapeutische Plasma-/Serumkonzentrationen von Morphin und M6G wurden aus 28 Berichten zusammengefasst (siehe Abbildung 4). In einigen Berichten wurde die Korrelation zwischen Konzentrationen und Wirkungen während der Morphintherapie untersucht, wobei gelegentlich festgestellt wurde, dass höhere Konzentrationen von Morphin und Glucuroniden tatsächlich mit ausgeprägteren Wirkungen korreliert waren (176, 186, 188, 193, 197). Auf einer ähnlichen Argumentationslinie hatten Patienten, die gut auf Morphin ansprachen, definiert durch niedrigere Schmerzwerte, tendenziell höhere Plasmakonzentrationen als Patienten, die nicht darauf ansprachen (187). Dies galt auch für wichtige unerwünschte Wirkungen wie kognitive Beeinträchtigung, Übelkeit oder Atemdepression (187). In einer anderen Studie wiesen jedoch zwei Patientengruppen, die entweder durch Behandlungserfolg, d. h. Schmerzlinderung und keine relevanten Nebenwirkungen, oder durch Behandlungsversagen, d. h. unzureichende Schmerzlinderung, Übelkeit, kognitives Versagen oder Beeinträchtigung der Atmung, definiert wurden, ähnliche Serumkonzentrationen auf, und die Auswirkungen konnten anhand der Konzentrationen nicht vorhergesagt werden (196).

Es wurde vermutet, dass toxische in-vivo-Plasmakonzentrationen von Morphin bei einem Schwellenwert von $\geq 0,1$ mg/L beginnen, je nach Toleranz und/oder Schwere

der Schmerzen (Plasmaspiegel von lebenden Patienten), während therapeutische oder normale Konzentrationen zwischen 0,01 mg/L und 0,1 mg/L liegen (207).

Es erfolgte die Auswertung von fünf Studien mit je 7 bis 204 Patienten (insgesamt 326 Patienten), welche Plasmakonzentrationen von Morphin und seinem Metaboliten M6G im Lebenden gemessen haben, sowohl in nicht-fatalen als auch in fatal geendeten Gaben von Morphin. Es stellt sich eine große Überlappung der Konzentrationen in beiden Fällen dar. (Abbildung 4).

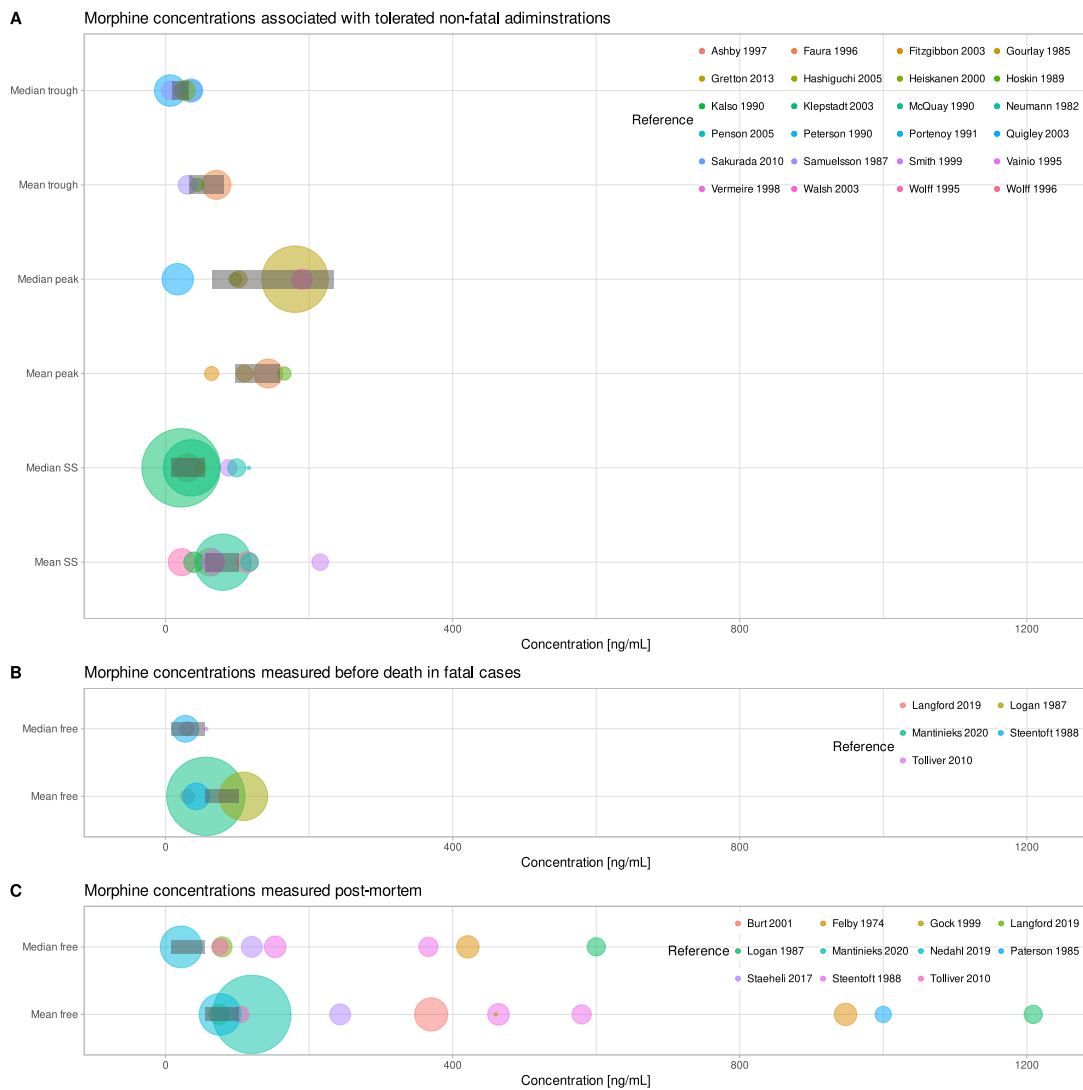


Abbildung 4: Blasendiagramm der Morphinkonzentrationen im Plasma oder, im Falle von Post-mortem-Untersuchungen, im Voll-Blut, im Verhältnis zur tolerierten Therapie und zu Fällen mit tödlichen Folgen der Morphinverabreichung. Die Größe der Punkte ist proportional zur Anzahl der in jedem Bericht enthaltenen Fälle, mit einem Bereich [1,...,298]. Die 95 %-Konfidenzintervalle der gewichteten Mittelwerte, die durch Bootstrapping (205) ermittelt wurden, sind als graue Rechtecke über den Punkten dargestellt. Die Abbildung wurde mit dem Softwarepaket R (Version 4.1.3 für Linux; <https://CRAN.R-project.org/> (137)) und der Bibliothek "ggplot2" (<https://cran.r-project.org/package=ggplot2> (145)) erstellt. Abkürzungen: SS: Steady state.

Postmortale Morphinkonzentrationen

Entnahmen von Blutproben bei der Autopsie geschehen, wenn möglich, aus der Vena femoralis (7). Die Messungen postmortaler Morphinkonzentrationen werden in der Regel im Vollblut bestimmt, da das Blut dann bereits teils oder ganz geronnen ist und eine Trennung von Plasma oder Serum erschwert ist (208, 209).

Die Suchstränge #4 bis #6 (Tabelle 3) ergaben insgesamt 62 Treffer. Spezifische Informationen über Morphinkonzentrationen sowie das postmortale Intervall, d.h. die Zeit zwischen Tod des Patienten und Autopsie, lagen aus 8 Studien vor, mit jeweils 7 bis 204 an Morphin verstorbenen Patienten (insgesamt 476 Personen). Die Morphinkonzentrationen reichten über einen weiten Bereich von nicht-nachweisbar bis 4.700 ng/mL. Tendenziell zeigt sich aber, dass die ermittelten Morphinkonzentrationen (post mortem) höher liegen als Konzentrationen in nicht-fatalen Fällen (gemessen in vivo) (Abbildung 4).

Eine Problematik besteht darin, dass einige Patienten zwar sehr wahrscheinlich an einer Dosis Morphin gestorben sind, die kurz nach dem Tode Blutkonzentration aber sehr gering ist, teilweise sogar unter Nachweisgrenze (210, 211). Nach Verteilung Morphins im Blutkreislauf und der Distribution zu den jeweiligen Wirkorten, wie das ZNS, wird dieses über die Zeit bereits über die Nieren eliminiert (212). Abhängig davon, wann der Eintritt des Todes eintrat, wurde Morphin bereits teilweise oder ganz aus dem Blutkreislauf

eliminiert. So ist es bei einem Intervall von mehreren Stunden zwischen Morphinapplikation und Tod sehr wahrscheinlich, dass die Morphinplasmakonzentration zum Zeitpunkt des Todes bereits sehr niedrig war (2). Der Tod tritt ein aufgrund einer erhöhten Konzentration Morphins im ZNS. Hier löst Morphin den zentralen Atemstillstand aus (127).

In einer Zusammenfassung von 234 Vergiftungsfällen mit Morphin und Heroin (213) wiesen die Überlebenden Konzentrationen von Morphin im Blut von 28 - 93 ng/ml auf, und das Gesamtmorphin reichte von 230 - 1.451 ng/ml. Das Gesamtmorphin besteht aus freiem Morphin und seinen Metaboliten. In tödlichen Fällen reichten die postmortalen Konzentrationen an freiem Morphin von nicht-messbar bis zu 2.800 ng/ml und die Gesamtmorphinkonzentrationen von 34 bis 4.660 ng/ml, was eine klare Abgrenzung zwischen tödlichen und nicht-tödlichen postmortalen Morphinkonzentrationen nicht zulässt. Diese Schwierigkeit wurde auch von Logan anerkannt, der feststellte, dass die "hohe Inzidenz von Fällen, in denen Morphin unzweifelhaft zur Todesursache beigetragen hat, selbst bei niedrigen Konzentrationen, die Nachteile der Festlegung starrer therapeutischer/toxischer/tödlicher Werte für Morphin im Blut hervorhebt" (211). Es wurde jedoch das Konzept einer tödlichen Konzentration (FC50) vorgeschlagen, definiert als die postmortale Morphinkonzentration, bei der 50 % der Kohorte gestorben waren, ohne dass dieser Vorschlag von anderen aufgegriffen wurde (214).

Die Blutkonzentrationen von Morphinmetaboliten, insbesondere von M6G, sind wichtig, da sie zumindest unter Steady-State-Bedingungen zur Opioidwirkung beitragen (75, 95), aber ihre Interpretation scheint noch schwieriger zu sein als die der Morphinkonzentrationen.

So wurde über eine postmortale De-Glucuronidierung von M3G und M6G zu Morphin durch eine bakterielle beta-Glucuronidase berichtet (209, 215, 216, 217). Dies stellt die Zuverlässigkeit der postmortalen Morphinkonzentrationen im forensischen Kontext in Frage. Nur eine Studie befasste sich mit Morphinglucuroniden im Blut von 12 Leichen, die vermutlich an einer Morphinapplikation starben, mit mittleren M6G-Konzentrationen von 261,3

ng/ml (9-700 ng/ml) und mittleren M3G-Konzentrationen von 1.500 ng/ml (22-6.000 ng/ml) (218).

Alternativ können Informationen über Morphinkonzentrationen im aus dem Liquor cerebrospinalis gewonnen werden. Da sich die Morphin-Konzentrationen in Hirngewebe und Liquor nicht signifikant unterscheiden, kann so indirekt auf Konzentrationen im ZNS zurückgeschlossen werden (219).

So lag die Morphinkonzentration im Hirngewebe von 54 Personen, die an Morphin starben, im Durchschnitt bei 47,9 ng/g (Bereich 2,4 - 484,2ng/g) (220). Um zwischen Morphin- und Heroin-Todesfällen zu unterscheiden, berechneten diese Autoren das Verhältnis zwischen der Morphinkonzentration im Gehirn und im Blut in 98 Fällen, von denen 69 Todesfälle auf Morphin zurückgeführt wurden, während die anderen 29 Fälle dem Heroinkonsum zugeschrieben wurden. Das Verhältnis zwischen der Morphinkonzentration im Gehirn und im Blut betrug 1,2 bei Proben, die auf Morphin zurückzuführen waren, und 1,8 bei Proben, die auf Heroin zurückzuführen waren (220).

Reliabilität gemessener Blutkonzentrationen

Messung postmortaler Morphinkonzentrationen

Postmortale Morphinkonzentrationen werden in der Regel in Vollblut aus der Oberschenkelvene bestimmt (7), da Serum oder Plasma in dieser Matrix schwer zu trennen sind (208, 209). Zu den Assay-Methoden gehören Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) oder Radioimmunoassay (RIA) (211, 221, 222). Die Methoden unterscheiden sich jedoch: mit der GC-MS kann die Unterscheidung zwischen Morphin und seinen Glucuroniden beeinträchtigt sein und muss vor der Interpretation der Ergebnisse explizit nachgewiesen werden, was bei der LC-MS nicht der Fall ist, die Morphin in der Regel eindeutig von seinen Metaboliten trennt (133). Darüber hinaus sollten von RIA abgeleitete Konzentrationen außer Acht gelassen

werden, da diese historische Methode nicht spezifisch für Morphin ist und daher oft zu falsch höheren Konzentrationen führt (133, 214).

Postmortale Konzentrationsveränderungen

Die Verlässlichkeit postmortaler Konzentrationsmessungen ist aufgrund postmortaler Prozesse eingeschränkt (8, 9). So taucht regelmäßig der Begriff „postmortale Re-Distribution“ auf, welcher beschreibt, dass nach dem Tod Medikamente wie Morphin umverteilt werden können.

Der Nachweis einer postmortalen De-Glucuronidierung von M3G und M6G zu Morphin (209, 215, 217, 223) oder eines postmortalen Anstiegs oder Rückgangs der Morphinkonzentrationen im Blut stellt die Zuverlässigkeit der oben genannten, postmortal gemessenen Morphinkonzentrationen in einem gerichtsmedizinischen Kontext in Frage, in dem es um die Kausalität der Morphindosierung mit dem Tod eines Patienten und die Schuld daran geht. Dies hat zu mehreren Studien über Veränderungen der Konzentrationen von Morphin und seinen Metaboliten nach dem Tod und über die Interpretation der in exhumiertem Material gemessenen Konzentrationen geführt. Die Auswirkungen von Analysemethoden, Konzentrationsänderungen nach dem Tod und in aufbewahrten Proben, Hämatokrit und pH-Milieu bis hin zu theoretischen Überlegungen zur postmortalen Umverteilung von Morphin wurden mit den PubMed-Suchsträngen #5 und 6 (Tabelle 3) erfasst, die 23 Treffer ergaben.

Die Ergebnisse der Morphinanalyse können durch postmortale Konzentrationsänderungen beeinflusst werden (8, 9). Ob der Zeitpunkt der Probenahme im Verhältnis zum Tod einen eigenen Einfluss hat, wurde anhand der berichteten Morphinkonzentrationen im Femoralvenenblut aus 5 Arbeiten untersucht, die zu 2 verschiedenen Zeitpunkten bei 11 bis 122 Patienten pro Bericht gemessen wurden, was insgesamt 184 Körper ergab. Die gemessenen Konzentrationen schwankten stark zwischen den Zeitpunkten, waren jedoch signifikant korreliert ($r = 0,793$, $p < 2 \cdot 10^{-16}$); es wurde jedoch kein signifikanter zeitlicher Trend in ihren Unterschieden beobachtet (Abbildung 5). Dies deckt

sich mit anderen Berichten (224, 225, 226). Die Ergebnisse einer anderen Analyse wiesen jedoch auf einen Anstieg der Morphinkonzentrationen im Herz- und Oberschenkelvenenblut in einer zweiten Probe hin, die 24 Stunden später aus einer ersten Probe entnommen wurde, was durch eine Umverteilung aus Geweben mit ursprünglich hohem Morphingehalt wie Lunge oder Muskel erklärt wurde (218). Auch drei weitere Berichte über Messungen der Morphinkonzentrationen vor und nach dem Tod von 222 Patienten deuten darauf hin, dass die postmortalen Morphinkonzentrationen im Durchschnitt um den Faktor 2,1 erhöht sind (Tabelle 6). Einem anderen Bericht zufolge wurde ein Verhältnis von nur 1,15 berechnet, wenn alle Fälle mit einem postmortalen Intervall bis zur Autopsie von mehr als 23 Stunden ausgeschlossen wurden (227). Ähnliche nicht-signifikante Veränderungen wurden für die ersten Tage nach dem Tod berichtet (228).

Ante-mortem-Messungen bei lebenden Patienten mit Verdacht auf tödliche Morphinintoxikation					
Referenz	Anzahl an Patienten	Mediane Konzentration in ng/mL	Konzentrationsbereich in ng/mL	Mittlerer Messpunkt vor dem Tod	Mittlere Konzentration in ng/mL
(228)	11	30	5-78	12.2h	30.9
(229)	204		10-4,300	21h	56
(227)	7	56.5	17-205	96.7 min	77.3
Post-mortem/ ante-mortem ratio					
Referenz	Anzahl an Patienten	AM Morphinkonzentration in ng/mL	PM Morphinkonzentration in ng/mL	PM/AM Morphinkonzentration Ratio	PM-AM Konzentrationsdifferenz
(228)	11	30.9	74.5	2.41	43.6
(229)	204	56	120	2.14	64
(227)	7	77.3	104.7	1.35	27.4
Post-mortem Morphinkonzentrationen im Vollblut in ng/mL					
Referenz	Mittel	Median	Bereich	Anzahl an Patienten	Post-mortem Intervall
(228)	74.5	78.5	5-172	11	Median of 6d
(218)	243.2	120	1-800	12	Mean of 27.5h
(229)	120		11-2,100	204	Mean of 16h
(227)	104.7	76	30-259	7	Mean of 28h
(220)	75.8	21.6	1.9-652.6	54	1 to 4 days
(211)	1,208.9	13.7	N.m.-4,700	9	
(230)	579.7	366.1	122-2,440.9	10	

(231)	947.4	421.1	210-2,947.4	14	
(210)	370		N.m.-3,730	33	

Tabelle 6: Die Konzentrationen wurden ante-mortem (AM) bei lebenden Patienten und post-mortem (PM) bei toten Personen gemessen, die auf eine Morphintherapie zurückzuführen sind. Im oberen Teil sind die vermutlich tödlichen Morphinkonzentrationen, die bei lebenden Patienten gemessen wurden, in ng/ml angegeben. Im mittleren Teil werden die ante-mortem und post-mortem Konzentrationen derselben Patienten verglichen. Und im unteren Teil ist die postmortale Konzentration von freiem Morphin im Vollblut in ng/ml dargestellt.

In allen Fällen wurde der Tod auf die Verabreichung von Morphin zurückgeführt; bei den meisten Autopsien wurde die Femoralvene als Entnahmestelle verwendet, mit Ausnahme von (227) (gemischt zentral-periphere Entnahmestellen); alle postmortalen Analysen an Vollblut; die Leichen in (228) und (220) wurden bei -4°C bzw. +5°C gelagert; alle postmortalen Proben wurden bei -20°C aufbewahrt.

Lagerbedingungen

Auch die Wahl der Röhrchen, in denen die Blutproben aufbewahrt werden, spielt eine Rolle, da die Morphinkonzentration in EDTA-Blut nachweislich um 4,8 % höher ist als bei der Aufbewahrung in Heparinröhrchen (232). Für maximale Stabilität wurde empfohlen, die Blutprobe in Glasröhrchen aufzubewahren, die Oxalat und Natriumfluorid enthalten (14).

Die meisten Autoren empfehlen, die Blutproben bei -20 °C zu lagern (226). Nach 3 bis 4,5 Monaten konnte Morphin noch zu etwa 95 % der ursprünglichen Morphin-Blutkonzentration zurückgewonnen werden (11), und nach 6 und 12 Monaten lagen die Rückgewinnungsraten bei 85 - 94 % bzw. 76 - 80 %. Die Morphinkonzentrationen scheinen in den ersten 4 bis 9 Jahren nach dem Tod um durchschnittlich 12 % pro Jahr zu sinken (12, 233), sind aber auch noch viele Jahre später nachweisbar, wobei die Variabilität dann sehr groß wird (12, 233). Andere Berichte deuten darauf hin, dass die Lagerung bei +4 °C ebenfalls mit minimalen Konzentrationsänderungen verbunden ist (15, 234), mit Ausnahme einer Studie, die einen 40 %igen Rückgang der M3G-

Konzentrationen, aber keinen Anstieg des freien Morphins bei einer 24-stündigen Lagerung bei 4 °C, zeigte (234). Im Gegensatz dazu führte die Lagerung bei +20 °C zu größeren Veränderungen der Morphinkonzentration, z. B. zu einem Anstieg des freien Morphins um 134 % bei einer entsprechenden Abnahme der Morphinglucuronidkonzentration, was darauf hindeutet, dass die Metaboliten abgebaut wurden.

Eine robuste lineare Regression der Morphinkonzentrationen, die über einen Zeitraum von 1 bis 5.840 Tagen in 112 gepoolten Blutproben aus sieben Studien gemessen wurden, deutet auf eher geringe Veränderungen im Laufe der Zeit hin, wie ein R²-Wert von nur 0,13 zeigt, unabhängig von einem p-Wert von 0,005 (Abbildung 5). Wurden die Proben nach Lagertemperatur getrennt, so ergab die Regressionsanalyse einen Rückgang bei Proben, die bei +20 °C gelagert wurden. Weitere Bewertungen der Auswirkungen der Lagerungsbedingungen auf die postmortale Morphinkonzentration umfassten die Lichtexposition, die den Prozess der Konzentrationsänderung leicht beschleunigte (15).

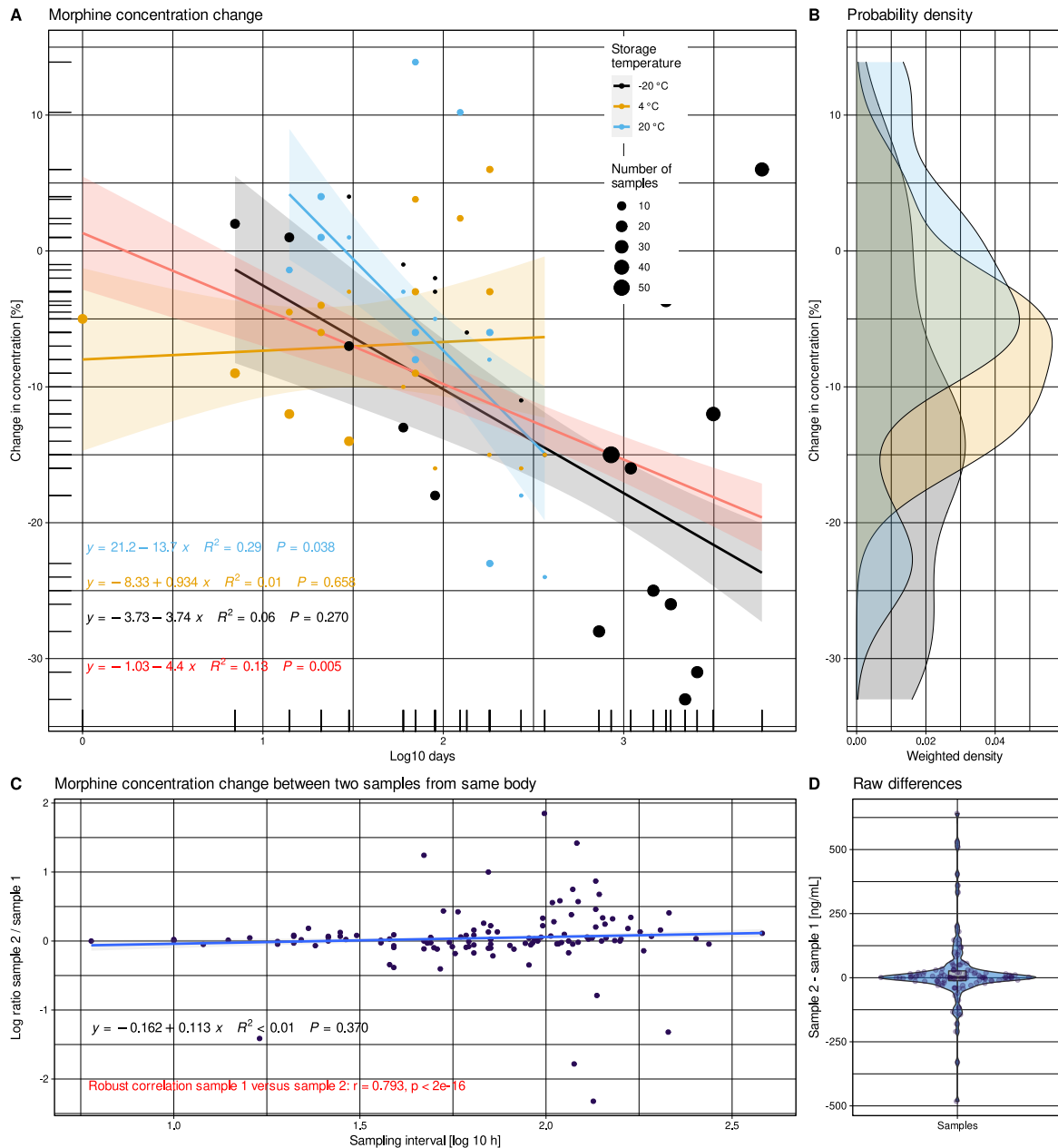


Abbildung 5: Zeitliche Auswirkungen auf die Ergebnisse von Morphinkonzentrations-tests in postmortal entnommenen Blutproben. A: Auswirkungen der Lagerungszeit und -temperatur auf die gemessenen Konzentrationen in Blutproben, die für verschiedene Zeiträume bei -20 °C, 4 °C oder bei Raumtemperatur von 20 °C gelagert wurden. Die Daten stammen aus 7 Arbeiten mit 112 Proben (10, 11, 12, 13, 14, 15). Im Blasendiagramm der Morphinkonzentrationen ist die Größe der Punkte proportional zur Anzahl der Proben, die zu jedem Punkt beitragen, mit einem Bereich [2,...,55]. Die logarithmische Transformation sowohl der Konzentrationen als auch der Zeit ist das Ergebnis von Verteilungsanalysen entlang der Tukey'schen Potenzleiter

(235). Die Punkte sind mit robusten gewichteten Regressionslinien überlagert, wobei das Konfidenzintervall der Anpassung als Fläche angegeben ist. Die Anpassungen wurden getrennt für Lagertemperaturen von -20, 4 und +20 °C (schwarz, orange bzw. blau gefärbt) und mit den gepoolten Daten (rot gefärbt) durchgeführt. B: Die Randverteilungsdiagramme der gemessenen Morphinkonzentrationen, getrennt für die drei analysierten Lagertemperaturen. C: Auswirkungen der Zeit nach dem Tod, zu der die Probe entnommen wird. Die Daten stammen aus (236) und zeigen die Ergebnisse der Morphinuntersuchung, wenn zwei Proben von derselben Leiche in unterschiedlichen Zeitabständen zwischen Probe 1 und Probe 2 entnommen werden. Die Punkte der einzelnen Werte sind mit einer robusten Regressionslinie und ihrem Konfidenzintervall überlagert. Die Ergebnisse der robusten Korrelation der 1. und 2. Probe sind zusätzlich dargestellt. D: Unterschiede zwischen den Morphinkonzentrationen in der ersten und zweiten Probe desselben Leichnams. Einzelne Unterschiede werden als Punkte dargestellt, überlagert von Violinplots und Boxplots, wobei die Boxen aus dem Minimum, den Quartilen, dem Median (durchgezogene Linie innerhalb der Box) und dem Maximum dieser Werte konstruiert wurden. Die Whisker addieren das 1,5-fache des Interquartilsbereichs (IQR) zum 75. Perzentil oder subtrahieren das 1,5-fache des IQR vom 25. Perzentil. Die Abbildung wurde mit dem Softwarepaket R (Version 4.1.3 für Linux; <https://CRAN.R-project.org/> (137)) und der Bibliothek "ggplot2" (<https://cran.r-project.org/package=ggplot2> (145)) erstellt.

Relevanz der Blutkompartimente und deren postmortalen Veränderungen

Die kompartimentäre Verteilung von Drogen macht ihre Konzentrationen von der Entnahmestelle abhängig, was sich auch auf die postmortalen Konzentrationen, einschließlich der von Morphin, auswirkt (237). Wie bereits erwähnt, waren die häufigsten Stellen für die postmortale Probenahme das Herz und die Oberschenkelvene, die als Ausdruck der zentralen bzw. peripheren Konzentrationen gelten (238, 239). Größere postmortale Veränderungen wurden für die im Herzblut gemessenen Konzentrationen festgestellt als für die im Femoralvenenblut gemessenen (133, 214, 240).

Referenz	Leichenzahl	Morphinkonzentration im Femoralvenenblut in ng/mL	Morphinkonzentration im Herzblut in ng/mL	Zentral/Peripherie Ratio (C/P ratio)
(241)	4	153,4	256,4	1,7
(13)	1	462,0	1350,0	2,9
(10)	18			1,1
(225)	40	310,0	340,0	1,1
(218)	12			2,2
(229)	204			1,0
(227)	7			1,9

Tabelle 7: Die Verteilung Morphins in peripheren und zentralen Blutkompartimenten. Als peripheres Blutkompartiment zählt hier das Femoralvenenblut, Herzblut stellt hier das zentrale Blutkompartiment dar. Die Zentral/Peripherie-Ratio errechnet sich durch das Dividieren der Herzblutkonzentration durch die Femoralvenenblutkonzentration. Abkürzung: C/P ratio = Central/Peripheral Ratio.

Postmortale Morphinkonzentrationen werden häufig im Vollblut gemessen. Nach dem Tod kann das Blut vollständig oder nur teilweise geronnen und/oder hämolysiert oder bereits verwest sein (209). Der Wassergehalt steigt auf 60 - 90 % und der pH-Wert des Blutes sinkt von 7,4 auf 5,5 (209). Das Verhältnis zwischen Blut- und Plasmamorphinkonzentration wurde jedoch mit etwa 1 angegeben, d. h. die Morphinkonzentrationen im Vollblut oder Plasma sind ähnlich (219, 242). Hämatokrit und Wassergehalt scheinen jedoch keinen großen Einfluss auf die gemessenen Morphinkonzentrationen zu haben (243). Bei Morphinglucuroniden betrug das Verhältnis zwischen Blut- und Plasmakonzentration jedoch 0,81-0,89:1 bei einem Hämatokritwert von 10 und 0,27-0,28:1 bei einem Hämatokritwert von 71 % (242, 243).

Außerdem scheint der pH-Wert des Blutes einen Einfluss zu haben, da Blut mit einem niedrigen pH-Wert tendenziell höhere Morphinkonzentrationen aufweist als Blut mit einem alkalischeren pH-Wert (244). Von weiterem Interesse ist, dass sich der pH-Wert im postmortalen Blut nicht signifikant zwischen zentralen und peripheren Stellen unterscheidet (225).

Patienten-abhängige Faktoren

Die Patienten, deren morphinbedingte Todesfälle in Einzelfallberichten veröffentlicht wurden (Tabelle 4), unterschieden sich stark in Bezug auf Alter, Geschlecht und Komorbidität. Zu den Patientenfaktoren, die sich auf die morphinbedingte Mortalität auswirkten, gehörten jedoch das männliche Geschlecht, ein Alter von über 70 Jahren, hohe Plasmakreatininwerte und die gleichzeitige Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva (181).

Wichtig ist der Gesundheitszustand von Patienten, denen Morphin verabreicht wurde. Oft sind diese bereits multimorbide, leiden an einer Krebserkrankung und/oder befinden sich in einer palliativmedizinischen Situation (134, 178, 180, 188). Die hier aufgeführten Daten stammen vor allem von krebserkrankten Schmerzpatienten. Wiederum gibt es oft Fälle von jungen gesunden Menschen (Tabelle 4).

Die Pharmakokinetik von Morphin weist darauf hin, dass die Nieren- und die Leberfunktion Schlüsselfaktoren für den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Morphin bzw. für die Ausscheidung seiner Glucuronidmetaboliten und damit für die Plasmakonzentrationen aktiver Opiode sind. Veröffentlichte Hinweise deuten darauf hin, dass Nierenfunktionsstörungen tatsächlich eine Rolle bei der Morphintoxizität spielen. Patienten in der Palliativmedizin haben häufig eine Nierenfunktionsstörung, auch im Endstadium (228, 229, 245), und erhöhte Serumkreatininwerte sind mit mehr opioidinduzierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und akutem Delirium verbunden (178). In einem Bericht über 46.000 Patienten, die in einem Krankenhaus Opiode einnahmen, wurde eine höhere Sterblichkeit bei Patienten mit niedriger GFR festgestellt (246). Aus der Pharmakokinetik von Morphin geht hervor, dass unter den opioidaktiven Verbindungen vor allem M6G zu finden ist, dessen Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht sind (95, 97, 98, 178, 247, 248). Seine langsame Übertragung zwischen Blut und zentralnervösen Wirkorten mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden oder länger (96) macht es zur Hauptursache für die verzögerte Opioidtoxizität bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (98). Übereinstimmend wurde bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium eine Anhäufung von Morphinglucuroniden sowie eine verlängerte Narkose und

Atemdepression festgestellt (97). Ein ausdrücklicher Zusammenhang mit dem Tod wurde jedoch nicht speziell für M6G im Zusammenhang mit der Todesursache Morphin analysiert.

Leberfunktionsstörungen (für eine Übersicht siehe (83)) können zu einer erhöhten oralen Bioverfügbarkeit aufgrund eines reduzierten First-Pass-Metabolismus führen (75). So wurde beispielsweise bei Patienten mit primärem Leberkarzinom oder sekundärem metastasiertem Karzinom eine verdoppelte Bioverfügbarkeit von 62,1 - 64,8 % festgestellt (249). Der extrahepatische Metabolismus oder die renale Ausscheidung ist bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht und kann bis zu 35 % der gesamten Morphin-Clearance betragen (83). Schließlich wurde in einigen Berichten über junge Menschen, die nach einer Morphingabe starben, eine Opioidabhängigkeit mit dem tödlichen Ausgang in Verbindung gebracht (149, 218, 220, 227, 231). In einem Bericht war bei 39,1 % der Personen, die an Morphintoxizität starben, ein Opioid-Abusus bekannt (220). Darüber hinaus können Begleitmedikamente über die pharmakodynamische Additivität sedierender oder depressiver Wirkungen eine Rolle bei morphinbedingten Todesfällen spielen. Dies war Gegenstand anderer Untersuchungen (z. B. (250, 251).

Pharmakokinetische Modellierung

Modelle

Modellierungsansätze im gerichtsmedizinischen Kontext morphininduzierter Todesfälle werden verwendet, um die Wahrscheinlichkeit zu bewerten, dass eine bestimmte Morphindosis eine Atemdepression und damit den Tod verursacht hat, oder um eine bei dem Verstorbenen gemessene Plasmakonzentration mit einer verabreichten Morphindosis in Beziehung zu setzen, die umstritten ist. Diese Aufgabe wurde sowohl mit klassischen pharmakokinetischen Ein-Kompartiment-Modellen als auch mit komplexeren Modellen mit Multikompartiment-Struktur einschließlich der Konzentration am Wirkort oder mit vorgeschlagenen physiologischen pharmakokinetischen Modellen angegangen (147). Allerdings erlaubt nur die Einbeziehung einer

pharmakodynamischen Komponente, die die respiratorischen Effekte mit der Wirkortkonzentration in Beziehung setzt, eine Abschätzung, ob der Tod mit einer Atemdepression zusammenfiel, wie in einem veröffentlichten Fall einer 26-jährigen Frau (2) gezeigt wurde (Tabelle 4).

Fallbeispiel

Die Dosis, die entweder als Überdosis oder als klinische Standarddosis verabreicht wurde, ist häufig Gegenstand von Rechtsstreitigkeiten. Ein Fall aus dem wirklichen Leben mag die Schwierigkeiten veranschaulichen, die sich aus den Problemen der Zuverlässigkeit von Morphinkonzentrationen ergeben, die in einem langen Zeitabstand nach dem Tod eines Patienten gemessen wurden, aber vor Gericht in den Mittelpunkt gerückt wurden und die Konsultation eines klinischen Pharmakologen verursachten, der die Aufgabe hatte, auf der Grundlage einer einzigen postmortalen Plasmakonzentration eine Stellungnahme zu der potenziell strittigen Morphindosis abzugeben. Eine 82-jährige, 84,9 kg schwere und 1,55 m große Frau mit Multimorbidität einschließlich eingeschränkter Leberfunktion wurde wegen starker Schmerzen aufgrund eines Knochenbruchs bis zum Vortag mit Tramadol, Fentanylplastern, Flupirtin und Promethazin behandelt. Die starken Schmerzen blieben das dringendste Problem, und der Arzt beschloss, ein starkes Analgetikum zu verabreichen. Vierzig Minuten nach einer intravenösen Injektion von Morphinsulfat starb der Patient. Strittig war, ob die von der Krankenschwester dokumentierte Dosis von 20 mg Morphinsulfat vollständig verabreicht worden war oder ob der Arzt tatsächlich nur die Hälfte, d. h. nur 10 mg Morphinsulfat, verabreicht hatte. In einer Blutprobe, die der Leiche 1,5 Jahre nach dem Tod entnommen wurde, ergab die quantitative Bestimmung von Morphin mittels GC/MS eine Konzentration von 0,185 mg/L Morphinbase.

Ein klassisches pharmakokinetisches Ein-Kompartiment-Modell beschreibt die Disposition von Morphin über die Zeit t als monoexponentiellen Abfall, $A = \text{Dose} \cdot e^{(-k_e \cdot t)}$, wobei A die Menge an Morphin bezeichnet und k_e die Eliminationsratenkonstante erster Ordnung ist. Die Plasmakonzentration C_p erhält man durch Gewichtung der Medikamentenmenge mit dem

Verteilungsvolumen V_d als $C_p = (Dosis \cdot e^{-(k_e \cdot t)}) / V_d$, was zu $Dosis = (C_p \cdot V_d) / e^{-(k_e \cdot t)}$ umgerechnet werden kann. Die Parameter des pharmakokinetischen Ein-Kompartiment-Modells für Morphin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, das für den obigen Fall angenommen werden kann, wurden mit $V_d = 4,1 \text{ L/kg}$ und $t_{1/2} = 4,2 \text{ h}$ angegeben, was zu folgenden Werten führt

$$Dose_{patient} = \frac{0.185 \frac{mg}{L} \cdot 4.1 \frac{L}{kg} \cdot 84.9 kg}{e^{-\frac{\ln(2)}{4.2h} \cdot 0.667h}} = 71.9 \text{ mg}$$

Morphinbase entsprechend 96 mg Morphinsulfat. Dies ist so weit von den umstrittenen Morphindosen entfernt, dass das Ergebnis nicht für die Entscheidung herangezogen werden konnte, ob die Injektion von 10 oder 20 mg Morphinsulfat wahrscheinlicher war. Unter Verwendung eines populationsbasierten pharmakokinetischen Modells (75), das im Methodenteil angegeben ist, zeigten simulierte Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe erneut, dass die gemessene Konzentration von 0,185 mg/L Morphin 40 Minuten nach der Verabreichung mit der Injektion von 110 mg Morphinsulfat vereinbar ist (Abbildung 6). Geht man jedoch davon aus, dass die gemessene Konzentration de-glucuronidierte Metaboliten enthält, und berücksichtigt man die berichteten Plasmakonzentrationsverhältnisse von 11,1:1 für M3G zu Morphin und 0,7:1 für M6G zu Morphin (143), ergab die Berechnung der Dosis mit Hilfe des klassischen Kompartimentmodells 8,24 mg Morphinbase, was 11 mg Morphinsulfat entspricht, und populationspharmakokinetische Modellsimulationen der Summen von Morphin und seinen wichtigsten Glucuroniden ergaben ebenfalls, dass die wahrscheinlichste injizierte Dosis von Morphinsulfat 10 mg betrug (Abbildung 6). In Anbetracht der verschiedenen Unsicherheiten bei den pharmakokinetischen Berechnungen und den Parametersubstitutionen ist dies mit großer Vorsicht zu betrachten.

Physiologisch-basierte Modelle

Es wurde ein sogenanntes physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell vorgeschlagen (147). Ebenfalls im Zusammenhang mit einem Einzelfall eines

möglichen Morphin-Todesfalls (Tabelle 4) verwendeten die Autoren veröffentlichte Daten zur Pharmakokinetik von Morphin bei gesunden Freiwilligen (75, 232) und führten Simulationen mit der kommerziellen Software PK-Sim und MoBi (Version 5.6.5, Bayer Technology Services, Leverkusen, Deutschland) durch. Für die Konzentration im Oberschenkelvenenblut stimmten die vorhergesagten und gemessenen Konzentrationen gut überein (vorhergesagte 2,9 mg/L und beobachtete 3 mg/L). Wie oben wurde die Frage behandelt, ob die Morphinkonzentrationen (i) mit den in den klinischen Aufzeichnungen dokumentierten Morphindosen übereinstimmten oder (ii) auf eine übermäßige Morphinverabreichung zurückzuführen waren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Tod des Patienten auf die Verabreichung unter palliativen Bedingungen zurückzuführen war.

Problematisch hier sind unerwartete Einflüsse auf die Pharmakokinetik Morphins (Komedikationen, unbekannte Leber- oder Niereninsuffizienz). Außerdem ist unklar, ob die post-mortem bestimmte Blutkonzentration von Morphin der tatsächlichen Konzentration zum Zeitpunkt des Todes widerspiegelt.

Abbildung 6:

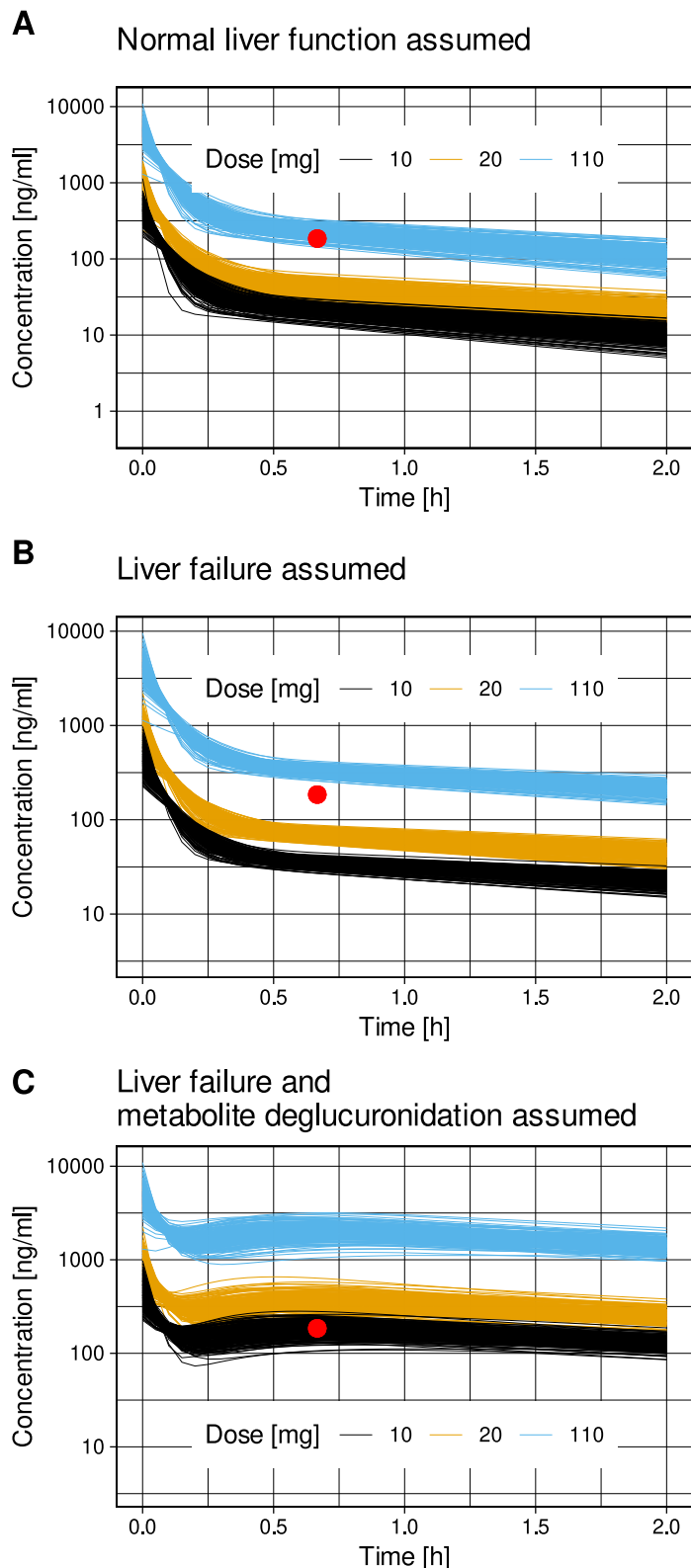
Populationspharmakokinetische Simulationen des gemeldeten Fallbeispiels eines Morphin-Todesfalls. Simulation von 200 möglichen

Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen von Morphin nach i.v.-Bolusinjektion von 10, 20 bzw. 110 mg Morphinsulfat unter Verwendung der in (75) ermittelten pharmakokinetischen Parameterwerte von Morphin und deren Varianz, Anpassung der Clearance an den verminderten Wert bei Leberzirrhose und Berücksichtigung der nach (252) berechneten Körperoberfläche des Patienten. Die im Blut des Patienten gemessene Morphinkonzentration wird zum Zeitpunkt des Todes aufgetragen.

Die Simulation ist mit Vorsicht zu betrachten, da sie möglicherweise auf zu wenigen numerischen Daten über die Veränderungen in der 3-Kompartiment-Pharmakokinetik bei Leberzirrhose beruht und außerdem keine Informationen über das Ausmaß der Beeinträchtigung des Morphinstoffwechsels bei dem Patienten vorliegen. Die Simulationen wurden mit dem ursprünglichen NONMEM-Code durchgeführt, der in den referenzierten

Veröffentlichungen verwendet wurde, und die Abbildung wurde mit dem Softwarepaket R (Version 4.1.3 für Linux;

<https://CRAN.R-project.org/> (137)) und der Bibliothek "ggplot2" (<https://cran.r-project.org/package=ggplot2> (145)) erstellt.



Diskussion

Opioide und damit verbundene Todesfälle sind ein weltweites Problem mit Schwerpunkt in den so genannten westlichen Ländern. Wir haben uns jedoch auf das Opioid Morphin konzentriert, über dessen tödliche Wirkung nur wenige Informationen vorliegen. Die recht umfangreichen Kenntnisse über die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Morphin, verhindern nicht, dass die Beurteilung eines Kausalzusammenhangs bei Todesfällen im klinisch-therapeutischen Kontext auf große Schwierigkeiten stößt. In Gerichtsverfahren sind klinische Pharmakologen und forensische Toxikologen neben den Anästhesisten die am häufigsten konsultierten Fachleute. Sie sind sich einig in ihrer Herangehensweise an die Kausalität durch pharmakokinetische Modellierung, mit dem Ziel, eine bei dem Verstorbenen gemessene Morphinkonzentration mit einer wahrscheinlichen Morphindosis in Beziehung zu setzen. Allerdings lassen sich weder eine tödliche Dosis noch eine tödliche Plasmakonzentration von Morphin eindeutig quantifizieren. Darüber hinaus haben die vorliegenden Analysen auch deutlich gezeigt, dass die postmortalen Plasmakonzentrationen keine zuverlässige Grundlage für die Beurteilung von Tötungsdelikten sind, da sie zahlreichen Einflüssen unterliegen, darunter Zunahme, Abnahme und De-Glucuronidierung, was zu Werten führt, die von nicht messbar bis zu sehr hohen Zahlen reichen. Der Kontext des Falles, einschließlich der Patientenfaktoren wie Gesundheitszustand, Komorbiditäten, Medikamente usw., erhält mehr Bedeutung, als wünschenswert wäre, da diese Argumentation eher der Expertenmeinung unterliegt als den Ergebnissen reproduzierbarer Berechnungen, was das offensichtliche Ziel von Experten ist, wenn sie unabhängig voneinander pharmakologische Modelle als Standardmethode zur Klärung der Kausalität von Medikamentenverabreichung und Tod des Patienten anwenden.

In einem Artikel von 1990 wurde die Untersuchung der postmortalen Umverteilung von Drogen als "ein toxikologischer Alptraum" bezeichnet (223). Bis heute sind die postmortale Umverteilung und die Veränderungen noch nicht vollständig geklärt. Es wurden Faktoren vorgeschlagen, um abzuschätzen, ob Drogen nach dem Tod wahrscheinlich umverteilt werden, darunter das Verteilungsvolumen (VD), die Lipophilie und die Säuredissoziationskonstante

pKa (133). Drogen mit einem höheren VD werden eher in die Muskeln und andere Gewebe umverteilt, die als Drogenreservoir dienen, wie der Magen-Darm-Trakt, die Lunge, der Herzmuskel und die Leber, und von dort in die umliegenden Organe und Gefäße (253). Nach dem Tod werden diese Drogen über einen Konzentrationsgradienten in das Plasma freigesetzt, was zu einem postmortalen Anstieg der Konzentration führt. Ein $VD > 3L/kg$ wurde als Indikator für eine hohe Wahrscheinlichkeit einer postmortalen Umverteilung vorgeschlagen (254, 255). Das VD von Morphin wurde mit 1 - 6 L/kg (83), 2,25 L/kg (214) oder 3 - 5 L/kg (133) angegeben, was die Umsetzung der oben genannten Hypothese erschwert. Die VD von M6G von 7 - 9 L/kg (71, 75) macht seine Umverteilung wahrscheinlich. Zweitens werden lipophile Arzneimittel außerhalb des Blutes verteilt und konzentrieren sich in Herz, Leber und anderen Organen (253). Nach dem Tod werden sie höchstwahrscheinlich in die umliegenden Gewebe umverteilt (218). Morphin ist eine amphotere Base mit einem pKa von 7,9 und 9,6, die bei physiologischem pH-Wert lipophil ist (241). Wenn der pH-Wert des Blutes nahe seinem physiologischen Wert liegt, könnte eine postmortale Diffusion wahrscheinlich sein. Denn nach dem Tod sinkt der pH-Wert des Blutes rasch auf Werte um 5,5 bis 6,5 (209).

Insgesamt sind die Informationen über morphinbedingte Todesfälle spärlich. Viele Datenbanken konzentrieren sich auf Opioide im Allgemeinen und unterscheiden nicht zwischen Morphin und anderen Opioiden oder unterscheiden lediglich zwischen legalen und illegalen Opioiden, z. B. Heroin (162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172). In der sogenannten "Opioidkrise" in den USA ist das am häufigsten verschriebene Medikament Oxycodon (158). Darüber hinaus werden in den gemeldeten Todesfällen gelegentlich die reinen Morphin-Todesfälle überbewertet, da einige heroinbedingte Todesfälle zunächst als morphinbedingt eingestuft werden. Es wurde geschätzt, dass etwa ein Viertel der Todesfälle korrekt klassifiziert wurde, während es sich bei den anderen Fällen entweder um eine Ko-Vergiftung mit Morphin und Heroin oder um reine Heroin-Todesfälle handelte (156). Eine andere Schätzung, die auf der Grundlage von Daten zu etwa 20.000 Fällen vorgenommen wurde, kam zu dem Schluss, dass bei der Verwendung von ausschließlich toxikologischen Daten 17 % der Todesfälle als

morphinbedingt eingestuft wurden; bei einer Kombination mit zusätzlichen nicht-medizinischen Informationen über den Tod, konnte Morphin nur in weniger als 5 % der Todesfälle als Ursache angegeben werden (157). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Zuverlässigkeit der Daten, da beispielsweise die Informationsquelle des INCB über den Morphinkonsum der Länder die Regierungen selbst sind. Die Daten sind nur so zuverlässig, wie sie von den Regierungen bereitgestellt werden. Darüber hinaus wird der nicht gemeldete und damit illegale Verbrauch nicht in die Berechnungen einbezogen.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass die Kausalität zwischen der Verabreichung von Morphin und dem Tod eines Patienten anhand der verfügbaren Quellen nicht als sicher angesehen werden kann. Erstens gibt es, anders als bei vielen anderen Medikamenten, keine eindeutig toxische Dosis von Morphin. Ein Arzt kann Morphin in ausreichend hoher Dosierung verschreiben, um eine Schmerzlinderung zu erreichen, ohne dass dies zu einer gefährlichen Atemdepression führt. Mit zunehmendem Schmerz steigt auch die Ventilation. Daher gibt es bei der Dosierung von Morphin keine eindeutige Begrenzung, und die Dosierung richtet sich häufig nach den Symptomen des Patienten (176). In diesem Zusammenhang deutet eine hohe Morphindosis oder -konzentration nicht unbedingt auf eine tödliche Vergiftung hin. Daher kann die Morphindosis oder -konzentration allein nicht als tödlich oder nicht-tödlich eingestuft werden, da es eine große Überschneidung gibt (Abbildung 4). Außerdem haben die vorliegenden Analysen gezeigt, dass die Zuverlässigkeit der postmortalen Morphinkonzentrationen gering ist. Es gibt viele Faktoren, die die Konzentration beeinflussen, vom Flüssigkeitsaustausch in oder aus dem Blutkompartiment über die Lagerungsbedingungen bis hin zur Zeitspanne zwischen Tod und Probennahme. Dies macht es sehr schwierig, aus der postmortalen Blutkonzentration auf eine Morphindosis zu schließen, wie in diesem Bericht anhand eines realen Gerichtsfalls gezeigt wird.

In diesem Zusammenhang ist es auch wichtig zu bedenken, dass sehr niedrige oder in einigen Fällen sogar nicht messbare Morphinkonzentrationen den Verdacht auf eine tödliche Morphinintoxikation begründen können (siehe Tabelle 6 und Abbildung 4). Nach oraler oder intravenöser Verabreichung von

Morphin nehmen seine Blutkonzentrationen entsprechend seiner Pharmakokinetik mit Verteilung zwischen Blut und peripheren Kompartimenten und Ausscheidung über den Stoffwechsel oder direkte renale Ausscheidung ab. In Anbetracht des in der Einleitung erwähnten langsamen Transfers zwischen den Wirkorten im Plasma und im Zentralnervensystem treten die zentralnervösen Wirkungen beispielsweise im Vergleich zu den Opioiden der Fentanylgruppe mit einer zeitlichen Verzögerung zu den Plasmakonzentrationen auf, wie der zitierte Fall einer tödlichen Morphintoxizität (2) zeigt, bei dem Simulationen, die durch externe Belege gestützt werden, gezeigt haben, dass die Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt des Herzstillstands bereits sehr niedrig waren, die ZNS-Konzentrationen dann aber einen Spitzenwert erreichten und durchaus in der Lage waren, eine Atemdepression zu verursachen. Dies spricht ebenfalls für die Nützlichkeit pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Ansätze zur Morphintoxizität, trotz der im vorliegenden Bericht aufgezeigten Schwierigkeiten. In einem anderen klinischen Fall, der nicht tödlich verlief, war ein Patient nach einer Nephrektomie 45 Stunden lang bewusstlos, was auf Morphin zurückgeführt wurde (98). Er benötigte weitere 34 Stunden, um sich nach einer Hämodialyse zu erholen, bei der Morphin und M6G aus dem Plasma eliminiert wurden, die aktiven Opiode jedoch in hochpotenten Konzentrationen im Gehirn verblieben. Dieser Fall verdeutlicht auch die Rolle von M6G bei Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Nierenfunktion. Darüber hinaus müssen die Veränderungen der postmortalen Blutkonzentration und die erwarteten pharmakokinetisch bedingten Veränderungen mit der Überlebenszeit nach Verabreichung der tödlichen Dosis berücksichtigt werden, bevor eine Kausalität zwischen Morphinverabreichung und Tod aufgrund einer gemessenen niedrigen Morphinkonzentration ausgeschlossen wird.

Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurden Morphin-assoziierte Tode aus einer datenwissenschaftlichen Herangehensweise betrachtet, unter systematischer Nutzung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur.

Diese Analyse hat einige wichtige Aspekte bei der Betrachtung von Morphin-assoziierten Toden dargestellt: 1) So zeigt sich, dass keine tödliche Dosis von Morphin spezifiziert werden kann, wie dies bei anderen Medikamenten der Fall ist (67). Prinzipiell sollte dennoch die verabreichte Dosis so gering wie möglich gehalten werden. 2) Genauso kann man bei Plasmakonzentration nicht von toxischen oder fatalen Plasmakonzentration sprechen, auch wenn solche Listungen in der Literatur zu finden sind (50). 3) Für den Effekt des Morphins (Analgesie und Atemdepression) ist die Konzentration am Wirkort, also im ZNS, entscheidend. 4) Wir haben große Überlappungen bei Morphinkonzentrationen gefunden zwischen nicht-tödlich und tödlich geendeten Verläufen. Im Allgemeinen erhöhen jedoch höhere Konzentrationen die Wahrscheinlichkeit von Toxizität bzw. fatalem Ausgang. 5) Oft stehen für forensische Ermittlungen nur postmortale Blutkonzentrationen zur Verfügung. Diese sind aber mit Vorsicht zu genießen. Denn es bleibt unklar, ob sie die Konzentration zum Zeitpunkt des Todes widerspiegeln. Hier hat sich eine große Variabilität gezeigt, welche allgemeingültige Aussagen sehr schwer machen. 6) Morphin-konzentrationen in asservierten Blutproben nehmen über einen großen Zeitraum (über ca. drei Jahre) ab. Dies muss bei einer Re-Analyse asservierter Blutproben beachtet werden. 7) Weiterhin spielen patienten-individuelle Faktoren eine große Rolle. So können Vorerkrankungen, das Alter des Patienten und Co-medikationen die Wirkung des Morphins beeinflussen.

Tödliche Morphinbehandlungen werden je nach Vollständigkeit der Informationen und der Definition der Kausalität mit unterschiedlicher Häufigkeit gemeldet. Sie kommen jedoch vor und führen in einigen Fällen zu Gerichtsverfahren bis hin zur Anklage wegen Totschlags oder sogar Mordes gegen den verschreibenden Arzt. Die bisherigen Bewertungen haben gezeigt, dass es praktisch unmöglich ist, eine Morphindosis oder Plasmakonzentration

eindeutig mit dem Tod eines Patienten in Verbindung zu bringen. Opioide, einschließlich Morphin, werden häufig in Dosen verabreicht, die auf die Wirkung bei einem bestimmten Patienten abgestimmt sind, und die Pharmakokinetik, die Verzögerung zwischen Plasma- und ZNS-Konzentrationen sowie postmortale Veränderungen führen zu einer großen Bandbreite von Morphinkonzentrationen, die bei Todesfällen gemeldet werden, so dass es schwierig ist, aus einem bestimmten Konzentrationswert einen kausalen Schluss zu ziehen. Darüber hinaus wird in Gerichtsverfahren häufig die Morphindosis in Frage gestellt, und die Aufgabe des Sachverständigen besteht darin, diese aus einer einzigen Blutkonzentration zu rekonstruieren. Angesichts dieser pharmakologischen Probleme, die Morphin und andere Opioide von vielen anderen Medikamenten unterscheiden, für die toxische Dosen definiert sind, bleibt die Kausalität von Morphin für den Tod eines Patienten eine kontextabhängige Beurteilung. In diesem Bericht wurden evidenzbasierte Faktoren wie Komorbiditäten, pharmakogenetische Modulatoren oder Komedikationen zusammengefasst, die zwar berücksichtigt werden müssen, aber in den meisten Fällen die Unsicherheit nicht beseitigen können.

In Anbetracht dieser seit langem bekannten Probleme mit Morphin und anderen Opioiden wird die Entwicklung von sichereren Analgetika als Opioiden dringend notwendig, was durch öffentliche Mittel unterstützt wird (256), aber bisher nicht zu einem bahnbrechenden Analgetikum geführt hat, das geeignet ist, die Klasse der Opioide in der Schmerztherapie endgültig zu ersetzen, trotz mehrerer erfolgreicher Ergänzungen der Gruppe der Analgetika (257, 258).

Literaturverzeichnis

1. Lotsch J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(5 Suppl):S90-103.
2. Lotsch J, Dudziak R, Freynhagen R, Marschner J, Geisslinger G. Fatal respiratory depression after multiple intravenous morphine injections. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(11):1051-60.
3. Hartung DM, Middleton L, Haxby DG, Koder M, Ketchum KL, Chou R. Rates of adverse events of long-acting opioids in a state Medicaid program. *The Annals of pharmacotherapy.* 2007;41(6):921-8.
4. Krebs EE, Becker WC, Zerzan J, Bair MJ, McCoy K, Hui S. Comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long-acting morphine for chronic pain. *Pain.* 2011;152(8):1789-95.
5. Holden R, Chauhan G, Emerick T. Intrathecal Administration of Ziconotide as a Potential Treatment for Chronic Migraines. *Cureus.* 2022;14(3):e23714.
6. Organization GWH. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. 2018.
7. Jonsson AK, Soderberg C, Espnes KA, Ahlner J, Eriksson A, Reis M, et al. Sedative and hypnotic drugs--fatal and non-fatal reference blood concentrations. *Forensic science international.* 2014;236:138-45.
8. Schonfeld T, Heinemann A, Schulz M, Gradl G, Andresen-Streichert H, Muller A, et al. Post-mortem analysis of prescription opioids-A follow-up examination by LC-MS/MS with focus on fentanyl. *Forensic science international.* 2019;305:109970.
9. Thaulow CH, Oiestad AML, Rogde S, Karinen R, Brochmann GW, Andersen JM, et al. Metabolites of Heroin in Several Different Post-mortem Matrices. *J Anal Toxicol.* 2018;42(5):311-20.
10. Frost J, Løkken TN, Helland A, Nordrum IS, Slørdal L. Post-mortem levels and tissue distribution of codeine, codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine and morphine glucuronides in a series of codeine-related deaths. *Forensic science international.* 2016;262:128-37.
11. Hadidi KA, Oliver JS. Stability of morphine and buprenorphine in whole blood. *Int J Legal Med.* 1998;111(3):165-7.
12. Hoiseth G, Fjeld B, Burns ML, Strand DH, Vindenes V. Long-term stability of morphine, codeine, and 6-acetylmorphine in real-life whole blood samples, stored at -20 degrees C. *Forensic science international.* 2014;239:6-10.

13. Moriya F, Hashimoto Y. Distribution of free and conjugated morphine in body fluids and tissues in a fatal heroin overdose: is conjugated morphine stable in postmortem specimens? *Journal of forensic sciences*. 1997;42(4):736-40.
14. Papoutsis I, Nikolaou P, Pistos C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C, et al. Stability of morphine, codeine, and 6-acetylmorphine in blood at different sampling and storage conditions. *Journal of forensic sciences*. 2014;59(2):550-4.
15. Skopp G, Potsch L, Klingmann A, Mattern R. Stability of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide in fresh blood and plasma and postmortem blood samples. *J Anal Toxicol*. 2001;25(1):2-7.
16. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
17. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep*. 2018;3(2):e634.
18. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.
19. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *J Clin Psychol*. 2011;67(9):942-68.
20. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017;21(5):769-86.
21. Williams ACC. Persistence of pain in humans and other mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2019;374(1785):20190276.
22. Egle UT, Seeher C, Cattapan K. [Bio-Psycho-Social Therapy for Stress-Induced Chronic Pain]. *Praxis (Bern 1994)*. 2020;109(4):259-63.
23. Hancock MJ, Maher CG, Laslett M, Hay E, Koes B. Discussion paper: what happened to the 'bio' in the bio-psycho-social model of low back pain? *Eur Spine J*. 2011;20(12):2105-10.
24. Sneddon LU. Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(1):63-73.
25. Tracey WD. Nociception. *Curr Biol*. 2017;27(4):R129-R33.
26. Kunam VK, Velayudhan V, Chaudhry ZA, Bobinski M, Smoker WRK, Reede DL. Incomplete Cord Syndromes: Clinical and Imaging Review. *Radiographics*. 2018;38(4):1201-22.
27. Kremer M, Becker LJ, Barrot M, Yalcin I. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):236-70.

28. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 2015;87(3):474-91.
29. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355-474.
30. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*. 1999;353(9164):1607-9.
31. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;29(4):407-18.
32. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
33. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
34. Turner JA, Arendt-Nielsen L. Four decades later: what's new, what's not in our understanding of pain. *Pain*. 2020;161(9):1943-4.
35. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415.
36. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu İ, Malfliet A, et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med*. 2021;10(15).
37. Matthew MT, Nance PW. Analgesics. Opioids, adjuvants, and others. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 1999;10(2):255-73, vii.
38. Twycross RG. Pain and analgesics. *Current medical research and opinion*. 1978;5(7):497-505.
39. Fischbach W, Baerwald C, Darius H, Gross M, Nickenig G, Nusslein H, et al. [Pain treatment with traditional NSAR and coxibs: an interdisciplinary assessment]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(3):91-6.
40. Alderman CP, Soulsby NR, Ward SM. Using opioids in general practice for chronic non-cancer pain: an overview of current evidence. *The Medical journal of Australia*. 2016;205(7):334.
41. Currow DC, Phillips J, Clark K. Using opioids in general practice for chronic non-cancer pain: an overview of current evidence. *The Medical journal of Australia*. 2016;205(7):334-5.
42. Mancini I, Body JJ. [Treatment of cancer pain: the role of co-analgesics]. *Revue medicale de Bruxelles*. 1998;19(4):A319-22.
43. Tseng HF, Hung CJ. Co-analgesics for neuropathic pain in the rat model of spared nerve injury. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2019;82(12):962.
44. Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology*. 2019;151:219-26.

45. Twycross RG. The assessment of pain in advanced cancer. *Journal of medical ethics*. 1978;4(3):112-6.
46. Twycross RG. Therapeutics' conference: three views on cancer treatment. The target is a pain-free patient. *Nursing mirror*. 1978;147(24):38-9.
47. Simon LS, Goodman T. NSAID-induced gastrointestinal toxicity. *Bull Rheum Dis*. 1995;44(3):1-5.
48. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):574-84.
49. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
50. Krause DS, Wolf BA, Shaw LM. Acute aspirin overdose: mechanisms of toxicity. *Ther Drug Monit*. 1992;14(6):441-51.
51. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD003328.
52. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical journal of pain*. 2002;18(4 Suppl):S3-13.
53. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol*. 2021;95(8):2627-42.
54. Baldo BA, Rose MA. Mechanisms of opioid-induced respiratory depression. *Arch Toxicol*. 2022;96(8):2247-60.
55. Vearrier D, Grundmann O. Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. *J Clin Pharmacol*. 2021;61 Suppl 2:S70-S88.
56. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10(10):CD012509.
57. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*. 2019;33(10):943-55.
58. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(9):1111-22.
59. Freye E, Latasch L. [Development of opioid tolerance -- molecular mechanisms and clinical consequences]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003;38(1):14-26.
60. Wang SC, Chen YC, Lee CH, Cheng CM. Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17).

61. Steins MB, Eschbach C, Villalobos M, Thomas M. [Pain Management in Palliative Care]. *Pneumologie*. 2017;71(5):297-306.
62. Kopf A. [Co-analgesics in the treatment of chronic pain]. *Ther Umsch*. 1999;56(8):441-5.
63. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):151.
64. Baroncini A, Maffulli N, Eschweiler J, Knobe M, Tingart M, Migliorini F. Management of facet joints osteoarthritis associated with chronic low back pain: A systematic review. *Surgeon*. 2021;19(6):e512-e8.
65. Löschner D, Dries R, Kalff R, Walter J, Reichart R. [What became of Prialt®? : Observational study on the use of ziconotide in the treatment of chronic pain]. *Schmerz*. 2021;35(5):343-8.
66. Tronnier V, Hofacker W, Ilias W, Kleinmann B, Koulousakis A, Kress HG, et al. [Recommendations for the management of chronic pain by intrathecal ziconotide]. *MMW Fortschr Med*. 2010;152 Suppl 3:106-9.
67. Lambe T, Duarte R, Eldabe R, Copley S, Kansal A, Black S, et al. Ziconotide for the Management of Cancer Pain: A Budget Impact Analysis. *Neuromodulation*. 2022.
68. Brookes ME, Eldabe S, Batterham A. Ziconotide Monotherapy: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Current neuropharmacology*. 2017;15(2):217-31.
69. Wie CS, Derian A. Ziconotide. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
70. Sertürner F. Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums.: *J Pharmacie*; 1806. p. 47-93.
71. Sverrisdottir E, Lund TM, Olesen AE, Drewes AM, Christrup LL, Kreilgaard M. A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain. *Eur J Pharm Sci*. 2015;74:45-62.
72. Wicks C, Hudlicky T, Rinner U. Morphine alkaloids: History, biology, and synthesis. *The Alkaloids Chemistry and biology*. 2021;86:145-342.
73. Hoskin PJ, Hanks GW. Morphine: pharmacokinetics and clinical practice. *Br J Cancer*. 1990;62(5):705-7.
74. Klimas R, Mikus G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):935-44.
75. Lotsch J, Skarke C, Schmidt H, Liefhold J, Geisslinger G. Pharmacokinetic modeling to predict morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations in healthy young volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;72(2):151-62.

76. Lotsch J, Stockmann A, Kobal G, Brune K, Waibel R, Schmidt N, et al. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1996;60(3):316-25.
77. Takeda S, Ishii Y, Mackenzie PI, Nagata K, Yamazoe Y, Oguri K, et al. Modulation of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 function by cytochrome P450s in vitro: differential effects of CYP1A2, CYP2C9 and CYP3A4. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(10):2026-7.
78. Abildskov K, Weldy P, Garland M. Molecular cloning of the baboon UDP-glucuronosyltransferase 2B gene family and their activity in conjugating morphine. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(4):545-53.
79. Daily EB, Aquilante CL. Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics*. 2009;10(9):1489-510.
80. Projean D, Morin PE, Tu TM, Ducharme J. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450 s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2003;33(8):841-54.
81. Bickel U, Schumacher OP, Kang YS, Voigt K. Poor permeability of morphine 3-glucuronide and morphine 6-glucuronide through the blood-brain barrier in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;278(1):107-13.
82. Romberg R, Olofsen E, Sarton E, Teppema L, Dahan A. Pharmacodynamic effect of morphine-6-glucuronide versus morphine on hypoxic and hypercapnic breathing in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2003;99(4):788-98.
83. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(1):17-40.
84. Pacifici GM. Metabolism and pharmacokinetics of morphine in neonates: A review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(8):474-80.
85. Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit*. 1991;13(1):1-23.
86. Stuart-Harris R, Joel SP, McDonald P, Currow D, Slevin ML. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronide metabolites after subcutaneous bolus injection and subcutaneous infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(3):207-14.
87. Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. Pharmacokinetics of Morphine and Morphine-6-Glucuronide During Postoperative Pain Therapy in Cardiac Surgery Patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021;46(2):249-63.
88. Hamamoto-Hardman BD, Steffey EP, Seminoff K, McKemie DS, Kass P, Knych HK. Preliminary study of the pharmacokinetics, tissue distribution, and behavioral and select physiological effects of morphine 6-glucuronide (M6G) following intravenous administration to horses. *Can J Vet Res*. 2022;86(3):172-80.

89. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(5):591-609.
90. Anderson BJ, Bagshaw O. Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children. *Anesthesiology.* 2019;131(1):164-85.
91. Blussé van Oud-Alblas HJ, Brill MJE, Peeters MYM, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CAJ. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of propofol in adolescents undergoing scoliosis surgery with intraoperative wake-up test: a study using Bispectral index and composite auditory evoked potentials as pharmacodynamic endpoints. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):15.
92. Luks AM, Zwass MS, Brown RC, Lau M, Chari G, Fisher DM. Opioid-induced analgesia in neonatal dogs: pharmacodynamic differences between morphine and fentanyl. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;284(1):136-41.
93. Bragg P, Zwass MS, Lau M, Fisher DM. Opioid pharmacodynamics in neonatal dogs: differences between morphine and fentanyl. *J Appl Physiol (1985).* 1995;79(5):1519-24.
94. Groenendaal D, Freijer J, Rosier A, de Mik D, Nicholls G, Hersey A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the EEG effects of opioids: the role of complex biphasic distribution kinetics. *Eur J Pharm Sci.* 2008;34(2-3):149-63.
95. Lotsch J, Geisslinger G. Morphine-6-glucuronide: an analgesic of the future? *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(7):485-99.
96. Lotsch J, Skarke C, Schmidt H, Grosch S, Geisslinger G. The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2001;95(6):1329-38.
97. Chauvin M, Sandouk P, Scherrmann JM, Farinotti R, Strumza P, Duvaldestin P. Morphine pharmacokinetics in renal failure. *Anesthesiology.* 1987;66(3):327-31.
98. Angst MS, Buhner M, Lotsch J. Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1473-6.
99. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research.* 2018;46(D1):D1074-d82.
100. Yamada H, Shimoyama N, Sora I, Uhl GR, Fukuda Y, Moriya H, et al. Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. *Brain Res.* 2006;1083(1):61-9.
101. Choi HS, Kim CS, Hwang CK, Song KY, Wang W, Qiu Y, et al. The opioid ligand binding of human mu-opioid receptor is modulated by novel splice variants of the receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(4):1132-40.
102. Castro RR, Cunha FQ, Silva FS, Rocha FA. A quantitative approach to measure joint pain in experimental osteoarthritis--evidence of a role for nitric oxide. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(8):769-76.

103. Johnson EA, Oldfield S, Braksator E, Gonzalez-Cuello A, Couch D, Hall KJ, et al. Agonist-selective mechanisms of mu-opioid receptor desensitization in human embryonic kidney 293 cells. *Mol Pharmacol*. 2006;70(2):676-85.
104. Chen X, Ji ZL, Chen YZ. TTD: Therapeutic Target Database. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(1):412-5.
105. Raffa RB. A novel approach to the pharmacology of analgesics. *Am J Med*. 1996;101(1A):40S-6S.
106. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(12):993-6.
107. Imming P, Sinning C, Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(10):821-34.
108. Leventhal L, Silva RM, Rossi GC, Pasternak GW, Bodnar RJ. Morphine-6beta-glucuronide-induced hyperphagia: characterization of opioid action by selective antagonists and antisense mapping in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287(2):538-44.
109. Kozak CA, Filie J, Adamson MC, Chen Y, Yu L. Murine chromosomal location of the mu and kappa opioid receptor genes. *Genomics*. 1994;21(3):659-61.
110. Teodorov E, Modena CC, Sukikara MH, Felicio LF. Preliminary study of the effects of morphine treatment on opioid receptor gene expression in brain structures of the female rat. *Neuroscience*. 2006;141(3):1225-31.
111. Dortch-Carnes J, Russell KR. Morphine-induced reduction of intraocular pressure and pupil diameter: role of nitric oxide. *Pharmacology*. 2006;77(1):17-24.
112. Koch T, Wu DF, Yang LQ, Brandenburg LO, Höllt V. Role of phospholipase D2 in the agonist-induced and constitutive endocytosis of G-protein coupled receptors. *J Neurochem*. 2006;97(2):365-72.
113. Galeotti N, Stefano GB, Guarna M, Bianchi E, Ghelardini C. Signaling pathway of morphine induced acute thermal hyperalgesia in mice. *Pain*. 2006;123(3):294-305.
114. Asensio VJ, Miralles A, García-Sevilla JA. Stimulation of mitogen-activated protein kinase kinases (MEK1/2) by mu-, delta- and kappa-opioid receptor agonists in the rat brain: regulation by chronic morphine and opioid withdrawal. *Eur J Pharmacol*. 2006;539(1-2):49-56.
115. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *European journal of pharmacology*. 2015;763(Pt B):206-13.
116. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2018;43(13):2514-20.
117. Janecka A, Fichna J, Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Current topics in medicinal chemistry*. 2004;4(1):1-17.

118. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annual review of biochemistry*. 2004;73:953-90.
119. Park BS, Song DH, Kim HM, Choi BS, Lee H, Lee JO. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature*. 2009;458(7242):1191-5.
120. Tian L, Ma L, Kaarela T, Li Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. *J Neuroinflammation*. 2012;9:155.
121. Kringel D, Kaunisto MA, Kalso E, Lötsch J. Machine-learned analysis of global and glial/opioid intersection-related DNA methylation in patients with persistent pain after breast cancer surgery. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):167.
122. Brown GP, Yang K, Ouerfelli O, Standifer KM, Byrd D, Pasternak GW. 3H-morphine-6beta-glucuronide binding in brain membranes and an MOR-1-transfected cell line. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;282(3):1291-7.
123. Lambert DG, Atcheson R, Hirst RA, Rowbotham DJ. Effects of morphine and its metabolites on opiate receptor binding, cAMP formation and [3H]noradrenaline release from SH-SY5Y cells. *Biochem Pharmacol*. 1993;46(7):1145-50.
124. Skarke C, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G, Lotsch J. Analgesic effects of morphine and morphine-6-glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2003;73(1):107-21.
125. Heger S, Maier C, Otter K, Helwig U, Suttorp M. Morphine induced allodynia in a child with brain tumour. *BMJ*. 1999;319(7210):627-9.
126. Due MR, Piekarz AD, Wilson N, Feldman P, Ripsch MS, Chavez S, et al. Neuroexcitatory effects of morphine-3-glucuronide are dependent on Toll-like receptor 4 signaling. *J Neuroinflammation*. 2012;9:200.
127. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology*. 2010;112(1):226-38.
128. Manabe M, Ezure K. Decrementing expiratory neurons of the Botzinger complex. I. Response to lung inflation and axonal projection. *Experimental brain research*. 1988;72(1):150-8.
129. Hopker W. [The structure of large nerve cells of formatio reticularis of a rat in relation to the cell function]. *Acta neurovegetativa*. 1957;15(3):197-214.
130. Thulin AC. [Formatio reticularis]. *Nordisk medicin*. 1959;61(16):597-602.
131. Nye PC. Identification of peripheral chemoreceptor stimuli. *Medicine and science in sports and exercise*. 1994;26(3):311-8.
132. Jafari H, Courtois I, Van den Bergh O, Vlaeyen JWS, Van Diest I. Pain and respiration: a systematic review. *Pain*. 2017;158(6):995-1006.

133. Yarema MC, Becker CE. Key concepts in postmortem drug redistribution. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(4):235-41.
134. Klepstad P, Borchgrevink PC, Dale O, Zahlens K, Aamo T, Fayers P, et al. Routine drug monitoring of serum concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide do not predict clinical observations in cancer patients. *Palliat Med*. 2003;17(8):679-87.
135. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 2004;99(6):686-96.
136. Ihaka RG, R. R: A language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 1996;5:299-314.
137. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. 2008.
138. Kovalchik S. RISmed: Download content from NCBI databases. 2020.
139. Venables WNR, Ripley B.D. *Modern applied statistics with S*. New York: Springer. 2002.
140. Wilcox RR. The percentage bend correlation coefficient. *Psychometrika*. 1994;59:601-16.
141. Mair PW, R. Robust statistical methods in R using the WRS2 package. *Behaviour Research Methods*. 2020;52:464-88.
142. Lotsch J, Weiss M, Ahne G, Kobal G, Geisslinger G. Pharmacokinetic modeling of M6G formation after oral administration of morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1999;90(4):1026-38.
143. Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A, Rane A, Svensson JO, Sawe J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *British journal of clinical pharmacology*. 1990;29(3):289-97.
144. Gastner MTN, M.E. From the cover: Diffusion-based method for producing density-equalizing maps. . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101:7499-504.
145. Wickham H. *ggplot2: Elegant graphics for data analysis*. New York: Springer-Verlag. 2009.
146. Lang DT. Rcartogram: Interface to Mark Newman's cartogram software. 2020.
147. Schaefer N, Moj D, Lehr T, Schmidt PH, Ramsthaler F. The feasibility of physiologically based pharmacokinetic modeling in forensic medicine illustrated by the example of morphine. *Int J Legal Med*. 2018;132(2):415-24.
148. Basilicata P, Giugliano P, Vacchiano G, Simonelli A, Guadagni R, Silvestre A, et al. Forensic Toxicological and Medico-Legal Evaluation in a Case of Incongruous Drug Administration in Terminal Cancer Patients. *Toxics*. 2021;9(12).

149. Gock SB, Wong SH, Stormo KA, Jentzen JM. Self-intoxication with morphine obtained from an infusion pump. *J Anal Toxicol*. 1999;23(2):130-3.
150. Byard RW, Gilbert JD. Narcotic administration and stenosing lesions of the upper airway-a potentially lethal combination. *Journal of clinical forensic medicine*. 2005;12(1):29-31.
151. Byard RW. Unexpected death due to infectious mononucleosis. *Journal of forensic sciences*. 2002;47(1):202-4.
152. Poklis A, Edinboro LE, Wohler AS, Presswalla F, Barron D. Fatal morphine poisoning in a child due to accidental oral ingestion. *Forensic science international*. 1995;76(1):55-9.
153. Levine B, Wu SC, Dixon AM, Smialek JE. An unusual morphine fatality. *Forensic science international*. 1994;65(1):7-11.
154. Chung CP, Dupont WD, Murray KT, Hall K, Stein CM, Ray WA. Comparative out-of-hospital mortality of long-acting opioids prescribed for non-cancer pain: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2019;28(1):48-53.
155. Murphy DL, Lebin JA, Severtson SG, Olsen HA, Dasgupta N, Dart RC. Comparative Rates of Mortality and Serious Adverse Effects Among Commonly Prescribed Opioid Analgesics. *Drug safety*. 2018;41(8):787-95.
156. Mertz KJ, Janssen JK, Williams KE. Underrepresentation of heroin involvement in unintentional drug overdose deaths in Allegheny County, PA. *Journal of forensic sciences*. 2014;59(6):1583-5.
157. O'Donnell J, Gladden RM, Kariisa M, Mattson CL. Using death scene and toxicology evidence to define involvement of heroin, pharmaceutical morphine, illicitly manufactured fentanyl and pharmaceutical fentanyl in opioid overdose deaths, 38 states and the District of Columbia, January 2018-December 2019. *Addiction*. 2021.
158. Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer MR, Warner M. Regional Differences in the Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2017. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2019;68(12):1-16.
159. Spencer MR, Flagg LA, Jackson G, DeFrances C, Hedegaard H. National Hospital Care Survey Demonstration Projects: Opioid-involved Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. *National health statistics reports*. 2020(141):1-19.
160. Visconti AJ, Santos GM, Lemos NP, Burke C, Coffin PO. Opioid Overdose Deaths in the City and County of San Francisco: Prevalence, Distribution, and Disparities. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2015;92(4):758-72.
161. Roxburgh A, Hall WD, Dobbins T, Gisev N, Burns L, Pearson S, et al. Trends in heroin and pharmaceutical opioid overdose deaths in Australia. *Drug and alcohol dependence*. 2017;179:291-8.

162. Bohnert AS, Logan JE, Ganoczy D, Dowell D. A Detailed Exploration Into the Association of Prescribed Opioid Dosage and Overdose Deaths Among Patients With Chronic Pain. *Medical care*. 2016;54(5):435-41.
163. Chen LH, Hedegaard H, Warner M. Drug-poisoning Deaths Involving Opioid Analgesics: United States, 1999-2011. *NCHS data brief*. 2014(166):1-8.
164. Chen TC, Knaggs RD, Chen LC. Association between opioid-related deaths and prescribed opioid dose and psychotropic medicines in England: a case-crossover study. *British journal of anaesthesia*. 2021;127(5):789-97.
165. Franklin GM, Mai J, Wickizer T, Turner JA, Fulton-Kehoe D, Grant L. Opioid dosing trends and mortality in Washington State workers' compensation, 1996-2002. *American journal of industrial medicine*. 2005;48(2):91-9.
166. Garg RK, Fulton-Kehoe D, Franklin GM. Patterns of Opioid Use and Risk of Opioid Overdose Death Among Medicaid Patients. *Medical care*. 2017;55(7):661-8.
167. Gordon KS, Manhapra A, Crystal S, Dziura J, Edelman EJ, Skanderson M, et al. All-cause mortality among males living with and without HIV initiating long-term opioid therapy, and its association with opioid dose, opioid interruption and other factors. *Drug and alcohol dependence*. 2020;216:108291.
168. Ilgen MA, Bohnert ASB, Ganoczy D, Bair MJ, McCarthy JF, Blow FC. Opioid dose and risk of suicide. *Pain*. 2016;157(5):1079-84.
169. Pham TT, Skrepnek GH, Bond C, Alfieri T, Cothran TJ, Keast SL. Overview of Prescription Opioid Deaths in the Oklahoma State Medicaid Population, 2012-2016. *Medical care*. 2018;56(8):727-35.
170. Rose AJ, Bernson D, Chui KKH, Land T, Walley AY, LaRochelle MR, et al. Potentially Inappropriate Opioid Prescribing, Overdose, and Mortality in Massachusetts, 2011-2015. *Journal of general internal medicine*. 2018;33(9):1512-9.
171. Salkar M, Ramachandran S, Bentley JP, Eriator I, McGwin G, Twyner CC, et al. Do Formulation and Dose of Long-Term Opioid Therapy Contribute to Risk of Adverse Events among Older Adults? *Journal of general internal medicine*. 2022;37(2):367-74.
172. Truong EI, Kishawi SK, Ho VP, Tadi RS, Warner DF, Claridge JA, et al. Opioids and Injury Deaths: A population-based analysis of the United States from 2006 to 2017. *Injury*. 2021;52(8):2194-8.
173. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Doyle-Waters M, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2014;21(3):547-57.
174. Iwanicki JL, Severtson SG, Margolin Z, Dasgupta N, Green JL, Dart RC. Consistency Between Opioid-Related Mortality Trends Derived From Poison Center and National Vital Statistics System, United States, 2006-2016. *Am J Public Health*. 2018;108(12):1639-45.

175. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(5152):1419-27.
176. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(9):135-42.
177. Moksnes K, Kaasa S, Paulsen O, Rosland JH, Spigset O, Dale O. Serum concentrations of opioids when comparing two switching strategies to methadone for cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(8):1147-56.
178. Ashby M, Fleming B, Wood M, Somogyi A. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage.* 1997;14(3):157-67.
179. Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1996;11(2):95-102.
180. Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled-release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia.* 1989;44(11):897-901.
181. McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, Gavaghan DJ, Hand CW, Moore RA. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 1990;48(3):236-44.
182. Peterson GM, Randall CT, Paterson J. Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(2):121-4.
183. Wolff T, Samuelsson H, Hedner T. Morphine and morphine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid and plasma in cancer pain patients after slow-release oral morphine administration. *Pain.* 1995;62(2):147-54.
184. Wolff T, Samuelsson H, Hedner T. Concentrations of morphine and morphine metabolites in CSF and plasma during continuous subcutaneous morphine administration in cancer pain patients. *Pain.* 1996;68(2-3):209-16.
185. Bercovitch M, Waller A, Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting. A database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. *Cancer.* 1999;86(5):871-7.
186. Smith MT, Wright AW, Williams BE, Stuart G, Cramond T. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide in patients before and after initiation of intracerebroventricular morphine for cancer pain management. *Anesth Analg.* 1999;88(1):109-16.
187. Gretton SK, Ross JR, Rutter D, Sato H, Droney JM, Welsh KI, et al. Plasma morphine and metabolite concentrations are associated with clinical effects of morphine in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(4):670-80.

188. Sakurada T, Takada S, Eguchi H, Izumi K, Satoh N, Ueda S. Relationship between plasma concentrations of morphine and its metabolites and pain in cancer patients. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):737-43.
189. Penson RT, Joel SP, Gloyne A, Clark S, Slevin ML. Morphine analgesia in cancer pain: role of the glucuronides. *J Opioid Manag.* 2005;1(2):83-90.
190. Hashiguchi S, Morisaki H, Kotake Y, Takeda J. Effects of morphine and its metabolites on immune function in advanced cancer patients. *J Clin Anesth.* 2005;17(8):575-80.
191. Walsh TD, Rivera NI, Kaiko R. Oral morphine and respiratory function amongst hospice inpatients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2003;11(12):780-4.
192. Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol.* 2000;39(8):941-7.
193. Samuelsson H, Nordberg G, Hedner T, Lindqvist J. CSF and plasma morphine concentrations in cancer patients during chronic epidural morphine therapy and its relation to pain relief. *Pain.* 1987;30(3):303-10.
194. Neumann PB, Henriksen H, Grosman N, Christensen CB. Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain. *Pain.* 1982;13(3):247-52.
195. Kalso E, Vainio A, Mattila MJ, Rosenberg PH, Seppala T. Morphine and oxycodone in the management of cancer pain: plasma levels determined by chemical and radioreceptor assays. *Pharmacol Toxicol.* 1990;67(4):322-8.
196. Klepstad P, Dale O, Kaasa S, Zahlens K, Aamo T, Fayers P, et al. Influences on serum concentrations of morphine, M6G and M3G during routine clinical drug monitoring: a prospective survey in 300 adult cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(6):725-31.
197. Takahashi M, Ohara T, Yamanaka H, Shimada A, Nakaho T, Makoto Y. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. *Palliat Med.* 2003;17(8):673-8.
198. Fitzgibbon D, Morgan D, Dockter D, Barry C, Kharasch ED. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. *Pain.* 2003;106(3):309-15.
199. Portenoy RK, Khan E, Layman M, Lapin J, Malkin MG, Foley KM, et al. Chronic morphine therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations. *Neurology.* 1991;41(9):1457-61.
200. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med.* 2003;17(2):185-90.
201. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet.* 1995;346(8976):667-70.

202. De Conno F, Ripamonti C, Bianchi M, Ventafridda V, Panerai AE. Diclofenac does not modify morphine bioavailability in cancer patients. *Pain*. 1992;48(3):401-2.
203. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. Cephalad migration of morphine in CSF following lumbar epidural administration in patients with cancer pain. *Pain*. 1985;23(4):317-26.
204. Vermeire A, Remon JP, Rosseel MT, Belpaire F, Devulder J, Bogaert MG. Variability of morphine disposition during long-term subcutaneous infusion in terminally ill cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53(5):325-30.
205. Efron BT, R. J. An introduction to the bootstrap. San Francisco: Chapman and Hall. 1995.
206. Vogeser M, Seger C. A decade of HPLC-MS/MS in the routine clinical laboratory--goals for further developments. *Clin Biochem*. 2008;41(9):649-62.
207. Schulz M, Schmoltdt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. 2020;24(1):195.
208. Lemaire E, Schmidt C, Dubois N, Denooz R, Charlier C, Boxho P. Site-, Technique-, and Time-Related Aspects of the Postmortem Redistribution of Diazepam, Methadone, Morphine, and their Metabolites: Interest of Popliteal Vein Blood Sampling. *Journal of forensic sciences*. 2017;62(6):1559-74.
209. Skopp G. Preanalytic aspects in postmortem toxicology. *Forensic science international*. 2004;142(2-3):75-100.
210. Burt MJ, Kloss J, Apple FS. Postmortem blood free and total morphine concentrations in medical examiner cases. *Journal of forensic sciences*. 2001;46(5):1138-42.
211. Logan BK, Oliver JS, Smith H. The measurement and interpretation of morphine in blood. *Forensic science international*. 1987;35(2-3):189-95.
212. Lotsch J, Skarke C, Schneider A, Hummel T, Geisslinger G. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist mosapride does not antagonize morphine-induced respiratory depression. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2005;78(3):278-87.
213. Meissner C, Recker S, Reiter A, Friedrich HJ, Oehmichen M. Fatal versus non-fatal heroin "overdose": blood morphine concentrations with fatal outcome in comparison to those of intoxicated drivers. *Forensic science international*. 2002;130(1):49-54.
214. Ferner RE. Post-mortem clinical pharmacology. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;66(4):430-43.
215. Logan BK, Smirnow D, Gullberg RG. Lack of predictable site-dependent differences and time-dependent changes in postmortem concentrations of cocaine, benzoylecgonine, and cocaethylene in humans. *J Anal Toxicol*. 1997;21(1):23-31.
216. Pounder DJ. The case of Dr. Shipman. *Am J Forensic Med Pathol*. 2003;24(3):219-26.

217. Prouty RW, Anderson WH. The forensic science implications of site and temporal influences on postmortem blood-drug concentrations. *Journal of forensic sciences*. 1990;35(2):243-70.
218. Staeheli SN, Gascho D, Ebert LC, Kraemer T, Steuer AE. Time-dependent postmortem redistribution of morphine and its metabolites in blood and alternative matrices-application of CT-guided biopsy sampling. *Int J Legal Med*. 2017;131(2):379-89.
219. Jantos R, Schuhmacher M, Veldstra JL, Bosker WM, Klopping-Ketelaars I, Toulidou K, et al. [Determination of blood/serum ratios of different forensically relevant analytes in authentic samples]. *Arch Kriminol*. 2011;227(5-6):188-203.
220. Nedahl M, Johansen SS, Linnet K. Brain-blood ratio of morphine in heroin and morphine autopsy cases. *Forensic science international*. 2019;301:388-93.
221. Guder WG. Preanalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(7):545-9.
222. Paterson SC. Drug levels found in cases of fatal self-poisoning. *Forensic science international*. 1985;27(2):129-33.
223. Pounder DJ, Jones GR. Post-mortem drug redistribution--a toxicological nightmare. *Forensic science international*. 1990;45(3):253-63.
224. Gerostamoulos D, Beyer J, Staikos V, Tayler P, Woodford N, Drummer OH. The effect of the postmortem interval on the redistribution of drugs: a comparison of mortuary admission and autopsy blood specimens. *Forensic Sci Med Pathol*. 2012;8(4):373-9.
225. Gerostamoulos J, Drummer OH. Postmortem redistribution of morphine and its metabolites. *Journal of forensic sciences*. 2000;45(4):843-5.
226. Hargrove VM, Molina DK. Peripheral postmortem redistribution of morphine. *Am J Forensic Med Pathol*. 2014;35(2):106-8.
227. Tolliver SS, Hearn WL, Furton KG. Evaluating the relationship between postmortem and antemortem morphine and codeine concentrations in whole blood. *J Anal Toxicol*. 2010;34(8):491-7.
228. Langford NJ, Morley SR, Ferner RE. The relationship between antemortem and postmortem morphine concentrations. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(12):1142-5.
229. Mantiniaks D, Gerostamoulos D, Glowacki L, Rago MD, Schumann J, Woodford NW, et al. Postmortem Drug Redistribution: A Compilation of Postmortem/Antemortem Drug Concentration Ratios. *J Anal Toxicol*. 2020.
230. Steentoft A, Worm K, Christensen H. Morphine concentrations in autopsy material from fatal cases after intake of morphine and/or heroin. *J Forensic Sci Soc*. 1988;28(2):87-94.
231. Felby S, Christensen H, Lund A. Morphine concentrations in blood and organs in cases of fatal poisoning. *Forensic Sci*. 1974;3(1):77-81.

232. Westerling D, Bengtsson HI, Thysell C, Høglund P. The influence of preanalytical factors on concentrations of morphine and metabolites in patients receiving morphine. *Pharmacol Toxicol.* 1996;78(2):82-5.
233. Giorgi SN, Meeker JE. A 5-year stability study of common illicit drugs in blood. *J Anal Toxicol.* 1995;19(6):392-8.
234. Hargrove VM, Molina DK. Morphine concentrations in skeletal muscle. *Am J Forensic Med Pathol.* 2014;35(1):73-5.
235. Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. *Science.* 1977;198(4318):679-84.
236. Brockbals L, Wartmann Y, Mantinięks D, Glowacki LL, Gerostamoulos D, Kraemer T, et al. Postmortem Metabolomics: Strategies to Assess Time-Dependent Postmortem Changes of Diazepam, Nordiazepam, Morphine, Codeine, Mirtazapine and Citalopram. *Metabolites.* 2021;11(9).
237. Jones GR, Pounder DJ. Site dependence of drug concentrations in postmortem blood--a case study. *J Anal Toxicol.* 1987;11(5):186-90.
238. Garland J, Ondruschka B, Da Broi U, Palmiere C, Glenn C, Morrow P, et al. Differences Between Central and Peripheral Postmortem Tryptase Levels. *Am J Forensic Med Pathol.* 2021;42(2):125-9.
239. Zilg B, Thelander G, Giebe B, Druid H. Postmortem blood sampling-Comparison of drug concentrations at different sample sites. *Forensic science international.* 2017;278:296-303.
240. Forrest AR. ACP Broadsheet no 137: April 1993. Obtaining samples at post mortem examination for toxicological and biochemical analyses. *J Clin Pathol.* 1993;46(4):292-6.
241. Skopp G, Lutz R, Ganssmann B, Mattern R, Aderjan R. Postmortem distribution pattern of morphine and morphine glucuronides in heroin overdose. *Int J Legal Med.* 1996;109(3):118-24.
242. Hand CW, Moore RA, Sear JW. Comparison of whole blood and plasma morphine. *J Anal Toxicol.* 1988;12(4):234-5.
243. Skopp G, Potsch L, Ganssmann B, Aderjan R, Mattern R. A preliminary study on the distribution of morphine and its glucuronides in the subcompartments of blood. *J Anal Toxicol.* 1998;22(4):261-4.
244. Sawyer WR, Forney RB. Postmortem disposition of morphine in rats. *Forensic science international.* 1988;38(3-4):259-73.
245. Mechler K, Liantonio J. Palliative Care Approach to Chronic Diseases: End Stages of Heart Failure, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Liver Failure, and Renal Failure. *Prim Care.* 2019;46(3):415-32.

246. Novick TK, Surapaneni A, Shin JI, Alexander GC, Inker LA, Wright EA, et al. Associations of Opioid Prescriptions with Death and Hospitalization across the Spectrum of Estimated GFR. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019;14(11):1581-9.
247. Sawe J, Odar-Cederlof I. Kinetics of morphine in patients with renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32(4):377-82.
248. Sear JW, Hand CW, Moore RA, McQuay HJ. Studies on morphine disposition: influence of renal failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *British journal of anaesthesia*. 1989;62(1):28-32.
249. Kotb HI, El-Kady SA, Emara SE, Fouad EA, El-Kabsh MY. Pharmacokinetics of controlled release morphine (MST) in patients with liver carcinoma. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(1):95-9.
250. Hull MJ, Juhascik M, Mazur F, Flomenbaum MA, Behonick GS. Fatalities associated with fentanyl and co-administered cocaine or opiates. *Journal of forensic sciences*. 2007;52(6):1383-8.
251. Stenhouse G, Stephen D, Grieve JH. Blood free morphine levels vary with concomitant alcohol and benzodiazepine use. *Journal of clinical forensic medicine*. 2004;11(6):285-8.
252. Dubois DD, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine*. 1916;17:863-71.
253. Pelissier-Alicot AL, Gaulier JM, Champsaur P, Marquet P. Mechanisms underlying postmortem redistribution of drugs: a review. *J Anal Toxicol*. 2003;27(8):533-44.
254. Hilberg T, Ripel A, Slordal L, Bjorneboe A, Morland J. The extent of postmortem drug redistribution in a rat model. *Journal of forensic sciences*. 1999;44(5):956-62.
255. Leikin JB, Watson WA. Post-mortem toxicology: what the dead can and cannot tell us. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(1):47-56.
256. Kringel D, Lotsch J. Pain research funding by the European Union Seventh Framework Programme. *European journal of pain*. 2015;19(5):595-600.
257. Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacogenetics of new analgesics. *British journal of pharmacology*. 2011;163(3):447-60.
258. Sisignano M, Parnham MJ, Geisslinger G. Novel Approaches to Persistent Pain Therapy. *Trends in pharmacological sciences*. 2019;40(6):367-77.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die Relevanz von post mortem bestimmten Morphinkonzentrationen für die Bestimmung eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen einer Morphingabe und dem Tod des Patienten

in dem Institut für Klinische Pharmakologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Jörn Lötsch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

[Yazan Noufal, Dario Kringel, Stefan W. Toennes, Rafael Dudziak, Jörn Lötsch, A pharmacological data science perspective on fatal incidents of morphine treatment, *Pharmacology & Therapeutics*, 241:108312, January 2023]

(Ort, Datum)

(Unterschrift)