Zur Behandlung schwerer Morphinumvergiftungen.

Von

Prof. Dr. L. Brauer.

(Aus der Direktorial-Abteilung des Eppendorfer Krankenhauses. [Medizinische Universitäts-Klinik]).

Für den Arzt, dessen Tätigkeit sich wesentlich den Lungenkrankheiten zuwandte, hat das Symptomenbild der Zyanose mit seinen vielfältigen Ursachen und demgemäß auch vielfältigen therapeutischen Maßnahmen ein besonderes Interesse. Es sei daher gestattet, an dieser Stelle das mit tiefster Zyanose und Atemlähmung einhergehende Bild der schweren Morphinumvergiftung unter besonderer Hervorhebung der therapeutischen Gesichtspunkte zu besprechen. Nicht nur das theoretische Verständnis für die Entstehung der Zyanose und der Todesursache bei Morphinumvergiftung möge hierdurch gefördert werden, sondern auch gezeigt sein, wie den keineswegs seltenen Suizidversuchen oder Unglücksfällen mit Morphinum und ähnlich wirkenden narkotischen Giften praktisch begegnet werden kann. Das große Material des Eppendorfer Krankenhauses führt uns neben den hier nicht berücksichtigten leichteren Fällen oft die allerschwersten und prognostisch ungünstigsten Vergiftungen mit narkotischen Mitteln zu. Unter diesen steht die Morphinumvergiftung neben der Veronalvergiftung an erster Stelle. Einige Beispiele mögen die Art der Behandlung erläutern, die jetzt auf meiner Abteilung die übliche geworden ist. Ihren Ausgang fand diese Behandlung von dem nachstehenden kurz zu referierenden Falle¹⁾.

Eine 40jährige Patientin, die ein Extrazimmer bewohnte, war in der Frühe etwa $\frac{1}{2}$ 6 Uhr noch von der vorbeikommenden Nachtpflegerin gehört worden; um $7\frac{1}{4}$ Uhr klang aus dem Zimmer Röcheln. Die verschlossene Tür wurde erbrochen. Es ließ sich feststellen, daß die Kranke sicher 0,6 g, wahrscheinlich 0,8 g Morphinum und dabei 0,003 Skopolamin subkutan genommen hatte. Der Zeitpunkt der Injektionen war nicht genau festzustellen. Die Patientin war völlig bewußtlos und bot hochgradigste Zyanose. Trotz künstlicher Atmung und intensiver Hautreize blieb die Atmung aussetzend und oberflächlich. Kampher- und Digitalis-Injektionen blieben wirkungslos. Zu Atropin-Einspritzungen wurde nicht geschritten, da im Hinblick auf die Erfahrungen und Darlegungen von Lenhartz dieses Vorgehen bei dem bereits sehr schweren

¹⁾ Brauer, Über Morphinumvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1913. 1012.

Zustande der Erkrankung bedenklich erschien¹⁾). Um 10¹/₂ Uhr wurde ein Aderlaß von 200 ccm vorgenommen und 2 Liter physiologische Kochsalzlösung intravenös gegeben. Infolgedessen ließ die Patientin zwar nach einiger Zeit reichlich Urin unter sich gehen und schwemmte damit wohl auch etwas Morphinum aus; ein Effekt auf das Vergiftungsbild trat jedoch nicht ein. Um 12 Uhr nahmen wir die Lumbalpunktion vor. Es fand sich ein Druck von 550 mm Wasser, so daß 25 ccm Liquor abgelassen wurden. Der Wirbelkanal wurde mehrfach mit Kochsalzlösung durchspült. Auch diese Maßnahme blieb ohne jeden Nutzeffekt. Die Untersuchung des Liquors ließ Morphinum nicht nachweisen.

Während all dieser Maßnahmen war fortgesetzt künstliche Atmung notwendig, die zum Teil auch mit dem Pulmotor durchgeführt wurde; eine Beeinflussung der Zyanose und der Benommenheit war nicht erreichbar. Man hatte nur den Eindruck, mühselig das Leben der Patientin zu fristen. Die klinische Untersuchung zeigte, daß Patientin bereits etwas aspiriert hatte, denn es traten Rasselgeräusche über den Unterlappen auf. Die Hautstellen, die dem Klatschen mit nassen Tüchern ausgesetzt waren, nahmen allmählich das Aussehen von Totenflecken an; auch sonst wurde der Zustand immer bedrohlicher. Die unmittelbar drohende Gefahr des akuten Morphinumtodes konnte auch durch Magenspülungen selbstverständlich nicht beeinflußt werden. Daher wurde, nachdem allseitig der Fall als hoffnungslos anerkannt war, endlich um 2 Uhr mittags die Tracheotomie vorgenommen, um dauernd und in einfachster Weise eine Sauerstoffspülung der Bifurkationsgegend nach dem Vorgehen Volhards²⁾) möglich zu machen. Hierbei leitete mich der Gedanke, daß die Morphinumvergiftung, selbst wenn sie noch mehr als in diesem Falle die übliche letale Dosis überschreitet, an sich nicht tödlich sei, daß der Tod vielmehr ganz überwiegend, wenn nicht ausschließlich der additionellen Kohlensäure-Intoxikation zuzurechnen ist. Von der Beseitigung dieses Momentes konnte daher eine Änderung des an sich hoffnungslosen Zustandes erwartet werden; und so geschah es auch. Schon 3—5 Minuten nach der kräftigen Spülung der Trachea mit Sauerstoff war die Zyanose erheblich zurückgegangen. Die Patientin fing bald an spontan zu atmen; sie wurde allmählich frischer und war, was ganz besonders überraschte, nach einiger Zeit auch aus ihrem tiefen Schläfe durch Hautreize erweckbar, die vorher wirkungslos waren. Es war für die anwesenden Kollegen ohne weiteres klar, daß ein völliger Umschwung eingetreten war und daß die Patientin, die uns völlig verloren schien und bei der wir uns auch nur deswegen damals zu dem Eingriffe entschließen konnten, nunmehr wahrscheinlich gerettet war. Die Sauerstoffspülungen wurden etwa noch 12 Stunden fortgesetzt. Über die Einzelheiten der Technik sei weiter unten im Zusammenhange berichtet. Eine Aspirationspneumonie in beiden Unterlappen, die sich im Verlaufe entwickelte, wurde überwunden. Am 6. Tage konnte die Kanüle herausgenommen werden. Die Kranke kam völlig geheilt zur Entlassung.

¹⁾ Lenhartz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 22, 1887.

E. Becker, Über einen bemerkenswerten Fall von Morphinumvergiftung, behandelt mit Trachealpunktion. Med. Klin. 1920. Nr. 18.

²⁾ Volhard, Über künstliche Atmung durch Ventilation der Trachea und eine einfache Vorrichtung zur rhythmischen künstlichen Atmung. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 5.

Der eklatante Erfolg, der sich in diesem Falle zeigte, gab uns Veranlassung, auch späterhin dieses Verfahren wiederholt anzuwenden. Der Verlauf war durchaus dem eben Geschilderten gleich. Abweichungen wurden nur bedingt entweder durch gleichzeitig eingenommene andere Gifte, durch den Zeitpunkt des Beginnes der Behandlung oder durch die Intensität einer etwa schon eingetretenen gröberen Aspiration. Es sei daher gestattet, auf die ausführliche Wiedergabe weiterer Krankengeschichten, die demnächst in einer Dissertation zusammengestellt werden, zu verzichten und nur auf einige wichtigere Einzelheiten aus den Krankheitsbildern einzugehen. So sei dann zunächst auf den oben zitierten Fall hingewiesen, den der damalige Sekundärarzt meiner Abteilung, jetziger Direktor des städtischen Krankenhauses in Naumburg an der Saale, Dr. Becker kürzlich publizierte. Die Patientin hatte 1,5—2 g Morphinumchlorid in heißem Kaffee gelöst abends genommen. Am andern Morgen fand man sie bewußtlos und stark zyanotisch auf.

Zunächst wurde durch 24 Stunden mit allen übliche Hilfsmitteln, künstlicher Atmung, Magenspülungen, tonisierenden Medikamenten usw. die Patientin behandelt, denn man hoffte, ohne Tracheotomie durchzukommen, sah sich aber doch dann gezwungen, zur Sauerstoffspülung der Bifurkation zu greifen, und zwar suchte Becker dieses unter Umgehung der Tracheotomie durch Trachealpunktion zu erreichen. Wegen der Einzelheiten sei auf seine Arbeit verwiesen. Leider stand damals auch Sauerstoff nicht in genügender Menge zur Verfügung, so daß zumeist ein scharfer, durch Wasserstrahlgebläse erzeugter Luftstrom zur Verwendung kommen mußte. Mit diesem Verfahren gelang es, die versagende Atmung ungefähr 24 Stunden in Gang zu halten und die Zyanose weitgehend zu bessern, doch wurde die Benommenheit der von Anfang an hochfiebernden Patientin nicht beeinflußt. Etwa 48 Stunden nach Beginn der Intoxikation setzten tetanische Muskelzuckungen ein. Gegen 7 Uhr abends dieses zweiten Tages wurde der Patientin 1 mg Atropinum sulfuricum subkutan verabreicht; 40 Minuten später trat plötzlich der Tod ein, ohne daß an der durch die Trachealspülung erhaltenen Atmung bis dahin eine Störung zu verzeichnen gewesen war und ohne daß der Puls sich merklich verschlechtert hatte. Becker steht nicht an zu erklären, daß seines Erachtens diese Atropingabe nicht nur keine antidotarischen Wirkungen hervorrief, sondern im Gegenteil sich mit der Wirkung des Morphinchlorids summierte, so den Tod bewirkend.

Ich referierte diesen von mir nicht beobachteten Fall, der hauptsächlich wegen der eigentümlichen Temperaturbewegungen und der offensichtlichen Atropinschädigung von Becker besprochen wurde, deswegen, weil aus ihm erhellt, daß, worauf schon Volhard in seiner Arbeit hinweist, durch Luftspülung zwar nicht der gleiche, aber ein ähnlicher Effekt erreicht werden kann, wie durch Sauerstoffspülung. Auch scheint mir die Trachealpunktion, die zwar der Tracheotomie gegenüber manche Vorteile hat, nicht so sicher die Fortschaffung des sich in der Trachea ansammelnden Schleimes zu ermöglichen, vielleicht auch der Fortspülung der Kohlensäure nicht in gleicher Weise günstig zu sein wie die Tracheotomie.

In diesem Sinne sprechen zwei weitere Beobachtungen, die bei einem 18-jährigen und einem 20jährigen Mädchen erhoben wurden. Beide hatten ca. 2 g Morphinum per os am Abend vor der Einlieferung genommen. Das 18jährige

Mädchen wurde nach etwa 16 Stunden aufgenommen und nach Anwendung der gleich zu erwähnenden Allgemeinbehandlung der Sauerstoffspülung durch Trachealpunktion unterworfen. Es gelang nicht, sie wieder zur Besinnung zu bringen. Sie ging an der Vergiftung zugrunde.

Das 20jährige Mädchen, das als Lehrling in einer Apotheke gearbeitet hatte und etwa abends um 12 Uhr „einen Kaffeelöffel voll“, also ca. 2 g Morphinum, wenn nicht mehr, genommen hatte, kam in tiefster Zyanose und nahezu völlig stockender Atmung am andern Morgen um 10 Uhr zur Behandlung. Die künstliche Atmung versagte völlig. Eine nun sogleich ausgeführte Tracheotomie ermöglichte es, zähe Schleimmassen, die die Lufröhre weitgehend verstopft hatten, zutage zu fördern. Die Sauerstoff-Insufflation änderte das Bild in wenigen Minuten. Die tiefe Zyanose wich einem hochroten Aussehen. Die Patientin blieb aber bewußtlos. Die Atembewegungen, die wieder in leidlicher Regelmäßigkeit auftraten, setzten jedoch öfters wieder aus, so daß der Zustand sehr bedrohlich blieb. Es kamen alle unterstützenden übrigen Maßnahmen zur Anwendung. In den Nachmittagsstunden hatte sich abermals reichlich Schleim in der Trachea angesammelt. Nach dessen Entfernung besserte sich das Allgemeinbild zwar wieder, aber die Atmung blieb doch mehrere Stunden sehr flach, oft für längere Zeit sogar aussetzend. Trotzdem blieb die Zyanose nur gering und der Puls gut und kräftig. In den späten Nachmittagsstunden trat endlich eine zunehmende Besserung ein. Die Patientin reagierte wieder auf äußere Reize; sie konnte sogar abends dazu gebracht werden, etwas zu trinken. Damit war dann das Bild der Morphinumvergiftung bald überwunden, so daß die Trachealkanüle am dritten Tage entfernt werden durfte. Es entwickelte sich eine Aspirationspneumonie, in beiden Unterlappen, die noch mehrere Tage Fieber bedingte. Jedoch überstand die Patientin auch diese Störungen und wurde geheilt entlassen.

Ein weiterer Fall betraf eine 40jährige Patientin, die am Abend 15 g Veronal per os und 0,14 g Morphinum subkutan genommen hatte. Auch diese wurde neben der üblichen Behandlung, die gleich zu referieren ist, nach Tracheotomie der Trachealspülung in einem Stadium unterworfen, in welchem bereits Aspiration eingetreten war und der Zustand so bedrohlich erschien, daß man fürchtete, die Kranke würde während der Ausführung der Tracheotomie zugrunde gehen. Auch bei dieser Kranken trat eine so sinnfällige Änderung alsbald mit der Trachealspülung ein, daß gar nicht daran zu zweifeln war, daß nur diesem Vorgehen der unmittelbar lebensrettende Einfluß zu danken war.

Im ganzen hat sich also nachfolgendes Vorgehen bei den schwersten, an sich als unbedingt letal anzusehenden Morphinumvergiftungen als erfolgreich erwiesen. Gestattet es der Zustand der Atmung, der Zyanose und Benommenheit, so wird zunächst versucht, mit einer allgemeinen Behandlung zum Ziele zu kommen. Die Patienten erhalten Kampfer-, Koffein- oder Digitalisinjektionen; der Magen wird mit Rücksicht auf die Aspirationsgefahr bei dem benommenen Kranken vorsichtig, aber möglichst ausgiebig gespült, ein reichlicher Aderlaß ausgeführt und große intravenöse Kochsalzinfusionen angeschlossen (etwa 2 Liter). Hierdurch sucht man nach Möglichkeit das Morphinum wieder aus dem Körper zu entfernen. Daneben kommt künstliche Atmung nach vorheriger Befreiung der oberen Luftwege von Schleim zur Anwendung.

Auch Sauerstoffatmung durch eine Maske kann von Nutzen sein. Von Atropin-injektionen nehmen wir im Hinblick auf die Ausführungen von Lenhartz und Becker Abstand, da Atropin bei schwerer Morphinumvergiftung zweifellos gefährlich ist und wir bei leichteren Fällen nicht den Eindruck gewannen, durch diese Injektionen wesentlich genützt zu haben.

Kommen die Patienten von vornherein mit so beträchtlicher Ateminsuffizienz auf, daß bei Berücksichtigung der großen Giftmenge mit einer Dauerwirkung der künstlichen Atmung nicht gerechnet werden kann oder versagt die übliche künstliche Atmung, so wird, besonders auch im Hinblick auf die Gefahr der Aspiration resp. die Verlegung der oberen Luftwege durch Schleim, ein Faktor, der zweifellos von großer Bedeutung ist, zur Tracheotomie geschritten. Die Trachea wird von etwa angehäuften Schleimmassen usw. befreit; dies kann durch Ansaugen oder durch Austupfen geschehen. Es gelingt auch, durch Kompression des Brustkorbes oder durch Auslösen von Hustenreiz, durch Berührung der Gegend der Bifurkation Schleimmassen aus den gröberen Bronchien zutage zu fördern. Alsdann wird zu einer ausgiebigen und kräftigen Spülung des unteren Abschnittes der Trachea mit Sauerstoff geschritten. Die beistehenden Abbildungen lassen das Verfahren im einzelnen erkennen. Ein mittelstarker weicher Gummikatheter, der die Trachealkanüle nicht ausfüllen darf, wird an eine mit Reduktionsventil versehene Sauerstoffbombe angeschlossen, und zwar unter Zwischenschaltung eines Luftfilters und bei längerer Verwendung dieser Form der künstlichen Atmung unter Zwischenschaltung auch einer Vorrichtung zur Befeuchtung des einströmenden Sauerstoffes. Die Stärke des durchstreichenden Sauerstoffstromes kann dadurch erprobt werden, daß man den Katheter zuvor in ein Sublimatschälchen eintaucht und das Ventil so stellt, daß ein lebhaftes großblasiges, nicht allzu gewaltsames Durchperlen gröberer Sauerstoffblasen stattfindet. Die Spülung der Trachea kann ohne Schaden viele Stunden fortgeführt werden. Wird der Katheter bis zur Bifurkation oder gar in einen Hauptbronchus eingeführt, so löst dieser mechanische Reiz zumeist Hustenstöße aus, die zur Beförderung der Schleimentleerung beitragen; auch wird hierdurch zweifellos die Atmung angeregt. Eine Lungenblähung findet bei richtiger Dosierung des Sauerstoffstromes nicht statt, da die Luft bequem durch die Trachealkanüle neben dem Katheter oder durch die oberen Atemwege abströmen kann. Von irgendwelchen Vorrichtungen zur Erzeugung einer rhythmischen künstlichen Atmung im Sinne Volhards konnten wir stets absehen. Es zeigte sich, daß die einfache Spülung der Gegend der Bifurkation und wohl auch der Hauptbronchien mit reinem Sauerstoff vollauf genügt, um nunmehr, sei es durch Diffusionsvorgänge, sei es durch die noch restierende oder durch die bald wieder einsetzende Atembewegung das Alveolargebiet genügend mit Sauerstoff zu versehen. Ich verweise hier auf die sehr lesenswerte Arbeit von Volhard und auf die von ihm durchgeführten Tierexperimente.

Offensichtlich wird auch der Abstrom der Kohlensäure aus dem Bronchialbaum durch diese Sauerstoffspülung gefördert, so daß nunmehr das Blut sich nicht nur reichlich arterialisieren, sondern sich auch von Kohlensäure befreien kann. Damit wird die additionelle Kohlensäureintoxikation beseitigt. Der Patient verliert das zyanotische Aussehen infolge genügender Bildung des hellroten, die Sauerstoffsättigung anzeigenden Oxyhämoglobins; auch wird

die Kohlensäurenarkose behoben und damit die wichtigste Todesursache bei der Morphinumvergiftung beseitigt.

Die Morphinumwirkung zeichnet sich bekanntlich aus durch eine frühzeitige Abstumpfung der Schmerzempfindung und die elektive Wirkung auf das Atem-

Abb. 1.

Abb. 2.

zentrum, während die Erregbarkeit des Großhirns und des Rückenmarkes erst später herabgesetzt wird. Auf diesen Eigenschaften beruht die therapeutische Anwendung, ihnen entspringt aber auch das Bild der akuten Morphinumvergiftung, insofern die elektive Wirkung auf das Atemzentrum die indirekte,

wohl bemerkt nicht die direkte Ursache des Morphiuntodes ist. Als mittlere letale Dosis gilt bei Anwendung per os 0,3—0,4 g bei subkutaner Anwendung eine entsprechend geringere Dosis. Die Morphiump Vergiftung äußert sich bereits im Laufe der ersten halben Stunde durch zunehmende, sich allmählich zum Koma steigernde Benommenheit, wobei die Atmung seltener, aussetzend und röchelnd wird. Es tritt Zyanose oft hohen Grades auf bei noch durch längere Zeit kräftig bleibendem Pulse. Zu der reinen Morphiumpwirkung gesellt sich sekundär eine zunehmende Kohlensäure-Narkose und Vergiftung. Gegen Ende erlöschen die Reflexe, die verlangsamte Atmung wird immer flacher, nimmt manchmal Cheyne-Stokesschen Typus an. Unter Lähmung des vasomotorischen Zentrums, niedrigem Blutdrucke und sinkender Körpertemperatur tritt der Tod durch Atemstillstand ein, gelegentlich unter begleitenden Konvulsionen. Die klinische Analyse des Bildes der akuten Morphiumpvergiftung, die gefördert wird durch Beobachtungen, wie wir sie an unsern Kranken erheben konnten, zeigt somit, daß der Patient zwar an einer Morphiumpvergiftung leidet, daß er aber an einer Kohlensäureintoxikation zugrunde geht. Die Kohlensäureintoxikation bedingt zu einem guten Teile das langsame symptomenarme Einschlafen ohne Erstickungsgefühl; sie gesellt sich dem reinen Bilde der Morphiumpvergiftung hinzu. Mit der Beseitigung der sekundären Kohlensäurevergiftung schwindet aus dem klinischen Bilde der wichtigste lebensbedrohende Faktor; es verbleibt die unkomplizierte Morphiumpwirkung, deren Gefahr weit geringer ist, als gemeiniglich angenommen wird.

Von Interesse ist die Beobachtung, daß fast stets mit der wieder genügenden Zufuhr von Sauerstoff zum Blute ein wesentlich gebesserter, wenn nicht gar normaler Atemtypus einsetzt. Es scheint dieses fast paradox zu sein, erklärt sich aber aus den folgenden Überlegungen. Im Gegensatz zum Morphiump erregt die Kohlensäure das Atemzentrum. Bei der Morphiumpvergiftung ist aber das geschwächte Atemzentrum dieser normalen Erregung gegenüber unempfindlich geworden; nur höhere Kohlensäurewerte sind zunächst noch in der Lage, die Atmung auszulösen. Der Sauerstoffmangel an sich übt auf das Atemzentrum keinen Reiz aus, wohl aber werden die dem Atemzentrum untergeordneten motorischen Rückenmarkszentren, durch deren Vermittlung die von dem Atemzentrum stammenden Reize erst zur mechanischen Auswirkung kommen, bei Sauerstoffmangel unempfindlicher¹⁾, ja gelähmt. Diese Rückenmarkszentren sind somit im Gegensatz zum Atemzentrum für Sauerstoffmangel empfindlich. Indirekt wird daher der gesamte Atemmechanismus, der seinen Ausgang nimmt, von dem Atemzentrum auch durch Sauerstoffmangel ungünstig beeinflußt. Es ist daher verständlich, daß einerseits geringere Impulse, die bei Morphiumpvergiftung von dem Atemzentrum noch ausstrahlen können, bei einer durch Sauerstoffmangel bedingten Parese der genannten Rückenmarkszentren nicht mehr zur Wirkung kommen können und daß andererseits nach Beseitigung dieses Sauerstoffmangels die untergeordneten Zentren

¹⁾ Mathison, G. C., Effects of asphyxia upon medullary centres. Journ. of physiology 42, 283. 1911.

Kaya, R., und E. H. Starling, Asphyxia in the spinal animal. Ibid. 39, 346. 1909.

auch auf geringere Reize wieder anzusprechen vermögen. So ist es denn erklärlich, daß, so auffällig dieses zunächst auch erscheint, mit einer genügenden Sauerstoffzufuhr die normalen Atembewegungen, die zuvor schon geschwunden waren oder jedenfalls nur noch außerordentlich unregelmäßig verliefen, wieder aufzutreten vermögen.

Die reichliche Sauerstoffzufuhr, wie sie durch die Spülung der Bifurkationsgegend bewirkt wird, bedingt daher nicht nur eine bessere Ernährung der Gewebe und eine Beseitigung des Symptomes der Zyanose und der Kohlensäureanhäufung durch Ausschwemmung derselben aus dem Bronchialbaum und damit aus dem Blute, sondern sie führt auch zu einer Neubelebung des normalen Atemmechanismus und damit zu einer fortschreitenden Beseitigung des eigentlichen totbringenden Momentes bei der Morphinumvergiftung, der Kohlensäurevergiftung.