

(Aus der Provinz-Heil- und Pflegeanstalt und der Universitäts-Nervenklinik Bonn
[Direktor: Prof. Dr. Hübner].)

Die Behandlung der Encephalitis epidemica und ihrer Folgezustände mit hohen Atropindosen.

Von

H. Lewenstein,

Assistenzarzt an der Provinzial-Anstalt.

(Eingegangen am 14. Februar 1931.)

Etwa 15 Jahre sind seit dem Ausbruch der großen Encephalitis-epidemien vergangen. Alle bisher unternommenen therapeutischen Versuche haben nicht wesentlich das Schicksal der an den Folgezuständen der Encephalitis epidemica Erkrankten zu ändern vermocht. Nur ein kleiner Teil von diesen befindet sich heute noch in Anstaltsbehandlung und somit in guter Pflege; der weit größere Teil hoffnungslos und abgestumpft nach dem Mißlingen aller therapeutischen Versuche fristet, von den Angehörigen oft nur als Last empfunden, ein erbarmungswürdiges Dasein ohne Aussicht und Hoffnung auf Besserung und ohne weiteres Zutrauen zu ärztlicher Behandlung draußen in den einzelnen Familien.

Wer das traurige Schicksal dieser Kranken und ihr kümmerliches Dahinvegetieren in seinen ganzen Ausmaßen draußen in der Praxis kennengelernt hat, wird keine Möglichkeit unversucht lassen, sie einem menschenwürdigen Dasein wieder zuzuführen.

So war es verlockend die Behandlung der Encephalitiker mit hohen Atropindosen, wie sie von *Kleemann* im Hirsauer Sanatorium seit einer Reihe von Jahren mit gutem Erfolg durchgeführt wurden, an größerem Material zu erproben, und vor allem die Fälle zu erfassen, die sich der ärztlichen Behandlung in den letzten Jahren entzogen hatten.

Mit Hilfe der Bonner Außenfürsorge ist es uns in kurzer Zeit gelungen, etwa 30 Fälle (das ist nur ein Bruchteil des erfaßbaren Materials unseres Fürsorgebezirkes) der Behandlung zuzuführen. Nachdem die Therapie über ein halbes Jahr durchgeführt wurde, soll nachfolgend über die Ergebnisse berichtet werden:

Ein kurzer Rückblick über die Anwendung des Atropins zur Therapie der Encephalitis ergibt, daß das Atropin erstmalig von *Nonne* in größerem Umfange zur Behandlung verwandt wurde. Versuche mit hohen über

die Maximaldosis hinausgehenden Atropindosen wurden 1923 von *Scyska* einer Veröffentlichung in der Münchener medizinischen Wochenschrift zur Folge durchgeführt. Er gab etwa 3—5 mm pro Tag mit dem Erfolg, daß die parkinsonistischen Erscheinungen eine anfänglich bedeutende Besserung zeigten, daß dann aber mit zunehmender Gewöhnung an das Medikament die langsame Rückkehr der einzelnen Symptome auftrat. Inzwischen wurden von *Brehmer*, später von *Polkownika*, Versuche über die Atropinverträglichkeit der Encephalitiker gemacht. Es wurde zwar eine erhöhte Atropintoleranz festgestellt, eine ausreichende Klärung für diese Tatsache aber nicht gefunden. Es lag nun nahe, bei der bekannten Wirkung des Atropins auf den Parkinsonismus und unter der Annahme einer erhöhten Toleranz bei Encephalitikern die Medikation bis zum maximalen therapeutischen Effekt bzw. bis zur Grenze der toxischen Wirkung zu steigern, wie es von *Kleemann* geschah.

Bei der Durchführung der Kur beginnen wir mit dreimal täglich einem Tropfen einer $\frac{1}{2}\%$ igen Lösung Atropinum sulf. in Aqua dest. (0,5 : 100). Der Tropfen enthält somit $\frac{1}{4}$ mg, die Tagesanfangsdosis = $\frac{3}{4}$ mg. Weiterhin steigern wir um zweimal täglich einen Tropfen = $\frac{1}{2}$ mg bis an die Grenzen des maximalen therapeutischen Effektes oder der sehr oft früher eintretenden toxischen Störungen.

Zur Unterstützung der medikamentösen Wirkung und zur Erreichung eines maximalen therapeutischen Effektes erwies sich eine streng schematisch und energisch durchgeführte mechanische und Übungstherapie als umgänglich notwendig. Nachfolgender Übungsplan hat sich als der beste bewährt: Sofort zu Beginn der Behandlung wurde täglich ein gut warmes Bad von etwa halbstündiger Dauer mit aktiven und passiven Bewegungsübungen im Wasser und anschließender einfacher Streich- und Knetmassagen gegeben.

Auf diese Weise war der Rigor und die allgemeine Schwerbeweglichkeit, die zum Teil rein mechanisch bedingt die Folge einer reichlich inaktiven Lebensweise bei den meist schon über viele Jahre Erkrankten ist, leichter zu überwinden, als wenn sofort mit Turnübungen begonnen wurde. Gleichzeitig war eine allgemeine belebende Wirkung auf den gesamten Stoffwechsel und die Zirkulation unverkennbar.

Sobald die Patientin nun, unter dem Einfluß dieser vorbereitenden Übungen und wohl auch unter der Wirkung der gleichzeitig begonnenen Atropinmedikation etwas freier beweglich waren, was meist nach 5—6 Tagen der Fall war, wurde mit Turnübungen begonnen und die Bäder auf dreimal wöchentlich reduziert.

Die Turnübungen wurden in der Weise durchgeführt, daß zweimal täglich eine Viertelstunde regelrechte Bewegungsübungen, etwa nach Art des Schulturnens, gemeinsam und unter Kommando vorgenommen wurden.

Weniger zweckmäßig erwiesen sich dabei einfache und unkomplizierte Bewegungen, wie Armstrecken und -beugen und ähnliches; denn zur Ausführung verschiedener nacheinander folgender Einzelbewegungen ist der Encephalitiker meist noch leidlich in der Lage.

Weit zweckmäßiger erwiesen sich Übungen, die aus der Gleichzeitigkeit mehrerer und verschiedener Bewegungsvorgänge bestanden und die in möglichst schnellem

Wechsel der Innervation verschiedener und antagonistischer Muskelgruppen bedingen. Also z. B. Handrollen, Rumpfrollen, Kniebeugen mit gleichzeitigen Armübungen, Aufstehen aus dem Liegen und ähnliches.

Mit zunehmender Allgemeinbesserung wurden Übungen hinzugenommen, die höhere Ansprüche an die Zwanglosigkeit, Flüssigkeit und unbewußte Beherrschung der einzelnen Bewegungsvorgänge stellten. Zweckmäßig erwiesen sich vor allem rhythmische Gymnastik, Ballspiele und Laufspiele aller Art, wie sie hinreichend bekannt sind.

Unterstützt wurde diese Übungstherapie von Anfang an durch Beschäftigungstherapie in steigenden Schwierigkeitsgraden. Angefangen wurde mit ganz einfachen Kartonarbeiten, die mehr oder weniger aus einem Nacheinander gleicher Einzelbewegungen bestanden. Später machten die Patienten Hausarbeiten aller Art und schließlich feinere Arbeiten, die höhere Anforderungen an die assoziierten Bewegungen stellten wie Zeichnen, Schreiben, Stricken oder bei den Männern Werkstättenarbeit. Sehr geeignet hat sich vor allem Gartenarbeit in jeder Form erwiesen, da sie neben der Möglichkeit der Beschäftigung an frischer Luft an die körperliche Bewegungsfähigkeit die vielseitigsten Ansprüche stellt. Unsere sämtlichen Encephalitiker arbeiten infolgedessen auch mehrere Stunden täglich in extra hierfür zusammengestellten Gartenkolonnen.

Gleichzeitig wurde die Steigerung der Atropinmenge soweit durchgeführt, bis auch bei weiterer Steigerung keine Besserung mehr auftrat oder aber Nebenerscheinungen, die nachher noch eingehend erwähnt werden, zu einer Verringerung der Dosis zwangen. In der Mehrzahl der Fälle war dieser Punkt bei einem Maximum von etwa 20 mg pro Tag erreicht, bei vielen schon wesentlich früher: bei 10—15 mg. Von dieser Maximaldosis, die also jeweils bei einzelnen Patienten auf verschiedener Höhe lag, tasteten wir uns langsam herunter bis zu einer Menge, bei der eben wieder verstärkte Krankheitssymptome auftauchten. In der Mitte zwischen diesen beiden Mengen lag dann die Dosierungshöhe, auf die wir die Patienten einstellten, und die wir bei der weiteren Durchführung der Kur nach Möglichkeit konstant beibehielten.

Über eine Dosis von 20 mg pro Tag hinauszugehen hat sich in keinem Fall als zweckmäßig erwiesen, selbst wenn sich vorübergehend dadurch noch einige Symptome bessern ließen. Regelmäßig haben sich bei mehr tägiger Darreichung dieser hohen Dosis schwere Störungen chronisch-toxischer Art eingestellt, auf die ich nachher noch näher zu sprechen komme, und die uns zu der Verringerung der Dosis zwangen. Im allgemeinen war es bei der monatelangen Durchführung der Behandlung je nach dem Einzelfalle nicht möglich, die Menge von 7—12 mg pro Tag auf die Dauer zu überschreiten, ohne eine weitere Besserung noch vorhandener Krankheitssymptome durch das Auftreten störender Nebenwirkungen der verschiedensten Art zu erzwingen.

Die Ergebnisse an unserem Material zeigten nun, sowohl bezüglich der Dosierungsfrage, als auch hinsichtlich der, durch das Atropin hervorgerufenen Nebenwirkungen gegenüber dem Hirsauer Resultat, wie sie von *Kleemann* veröffentlicht wurden, Abweichungen, die nachfolgend näher betrachtet werden sollen.

Es besteht erstmalig kein Parallelismus zwischen der Höhe der notwendigen bzw. optimalen Atropindosen und dem therapeutischen Effekt in der Skala: Leichte, mittelschwere, schwere Fälle, wie es von *Kleemann* angegeben wurde.

Es ist auch nicht zu erwarten und einzusehen, warum Syndrome der einzelnen Herderkrankungen alle, je nach der Schwere der jeweiligen Störungen, gleichmäßig auf geringere oder höhere Atropindosen ansprechen sollen. Eine schwere Bradyphrenie mit Ausfall der unwillkürlichen Bewegungen, Störungen des Willensantriebes, seelischem Torpor und vollständiger Akinese oder aber hyperkinetische Erscheinungen wie Iterationsbewegungen, komplexe Bewegungsstörungen, Blickkrämpfe und Torsionsdystonie und schließlich vegetative Störungen, wie sie uns in der Störung des Schlafrhythmus, der Talg- und Schweißsekretion und der Hormonproduktion endokriner Drüsen entgegentreten, sind letzten Endes doch funktionelle Äußerungen ganz verschiedener und lokalisatorisch voneinander zu trennender Krankheitsherde und Veränderungen.

Es ist somit viel wahrscheinlicher, daß ganz bestimmte Symptomenkomplexe früh und leicht, andere später und bei höheren Atropindosen und ein Teil überhaupt nicht ansprechen, eine Annahme, die sich auch mit auffälliger Übereinstimmung an unserem gesamten Material vollauf bestätigt hat.

Unter diesem Gesichtspunkte sollen nachfolgend die therapeutischen oder besser symptomatischen Erfolge der Atropinbehandlung betrachtet werden.

Etwa zwei bis drei Wochen nach Beginn der Kur — die täglichen Atropinmengen betragen dann etwa 4—6 mg — zeigt sich mit großer Regelmäßigkeit eine weitgehendste Beeinflussung und teilweises Schwinden aller der Symptome, die *Economo* als Störung der Automatismen bezeichnet, also: Die Gähnkrämpfe, Schreianfälle, mimische Tics, Lidkrämpfe. Auch Atemstörungen zählt *Economo* zu dieser Gruppe. Interessanterweise blieben nun diese Atemstörungen, die bei zweien unserer Patienten in der Form anfallsweise auftretender Hyperpnoen mit forcierter Expnoc bestanden, vollständig unbeeinflusst und blieben nach weitgehendster Besserung aller anderen Erscheinungen fast als Restsymptome während der ganzen Dauer der Kur bestehen. Ebenfalls in den ersten Wochen der Behandlung bei Atropindosen, die im allgemeinen nicht über 6 mg hinausgingen, zeigte sich eine wesentliche Beeinflussung einer Reihe vegetativer Störungen, vor allen Dingen vollständiges Verschwinden der Salivation und wesentlicher Rückgang der Talg- und Schweißsekretion.

Weiterhin zeigten zwei Fälle von *Dystrophia adiposo genitalis*, die als Folge einer Encephalitis auftraten, in einem Zeitraum von 7 Wochen, bei einer maximalen Atropindosis von 10—15 mg pro Tag, ganz rapide und ausgesprochene, sonst von uns nicht beobachtete Gewichtsabnahme. Diese betrugen bei einem 15 kg, bei einem anderen

20 kg. Diese Gewichtsabnahmen scheinen allerdings weniger durch eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels, sondern durch eine Wirkung auf den Wasserhaushalt und eine enorme Wasserausschwemmung bedingt zu sein, soweit sich aus Stoffwechseluntersuchungen, die bei Atropin behandelten Encephalitikern begonnen wurden und noch weiter durchgeführt werden, bis jetzt schließen läßt.

Zwei weitere Patientinnen zeigten deutlich die Wirkung des Atropins — wohl über die vegetativen Zentren — auf den Menstruationszyklus. Die vorher vollständig unregelmäßige und monatelang ausbleibende Menstruation näherte sich wieder dem Normaltypus und trat regelmäßig ein, soweit wir bis jetzt beobachten konnten.

Auch die Blickkrämpfe, die, wie aus beigelegter Tabelle ersichtlich bei einer ziemlich großen Zahl der Patienten in ihren verschiedenen Erscheinungsformen bestanden, zeigten sich weitgehendst bei noch verhältnismäßig geringen Atropindosen beeinflussbar. Im Verlauf der späteren Beobachtungen, so lange die Kur durchgeführt wurde, sind sie nur ganz vereinzelt und dann nur bei stärkeren psychischen Erregungen wieder aufgetreten, während sie früher bei einzelnen oft 10—15mal am Tage in Erscheinung traten.

Der größte Teil dieser Patienten mit Blickkrämpfen wies neben anderen Symptomen in einem auffällig hohen Prozentsatz Schlafstörungen auf, die entweder in Agrypnie oder in einer Dissoziation der Tages- und Nachtschwankungen des Körper- und Hirnschlafes bestanden. Bei keinem dieser Patienten traten die Blickkrämpfe während des Schlafes auf. Diese Schlafstörungen besserten sich in ganz auffälliger Weise, gleichzeitig — d. h. bei gleichen Atropindosen — mit dem Schwinden der Blickkrämpfe, so daß die Patienten, die bislang eine ausgesprochene Schlafstörung aufwiesen und zum Teil stets größere Mengen Schlafmittel erhalten mußten, nun ohne alle Schlafmittel einen durchaus normalen Ablauf des Schlafrhythmus zeigten.

Wenn auch sicherlich die ganze Art der Durchführung der Therapie an sich schon einen gewissen Einfluß auf die Ermüdung hat, so genügt diese Annahme doch nicht allein zur Klärung der Beobachtung, sondern es scheint hier — ich möchte fast sagen durch experimentellen Beweis — die Annahme einer engen Beziehung zwischen Schlafmechanismus und Blickkrämpfen, wie sie von verschiedenen Autoren (ich erwähne die Arbeiten von *Economo*, von *Bonhöffer*, *Sjögren*, *Mautner*, *A. Meyer*, *Muskens* u. a.) gemacht wurde, eine weitere Stütze zu erfahren. Ein weiteres Eingehen auf dieses schwierige und umstrittene Problem wird in einer späteren Arbeit möglich sein.

Erst im späteren Verlauf der Kur, nach etwa 4—6 Wochen, bei entschieden höheren Atropindosen zeigte sich ein Einfluß auf Tremor, Gehstörungen, Haltungsstörungen und Sprachstörungen. Hierbei ist allerdings, mit Ausnahme des Tremors nicht mit Sicherheit zu entscheiden, wieweit

die Besserung auf die Höhe der Atropindosis, und wieweit sie auf das Konto der wochenlang durchgeführten Übungstherapie zu setzen ist, denn es liegt auf der Hand, daß ein Teil der Haltungs-, Geh- und Sprachstörungen bei jahrelangem Bestehen zu Fixationen geführt haben kann, bei deren Behebung die rein mechanische Therapie eine wesentliche Rolle spielen wird.

Von den psychischen Begleiterscheinungen der Encephalis erwies sich die *Bradyphrenie*, also die gesamte psychomotorische Umstellung, die Akinese am weitgehendsten einflußbar. *Stern* erwähnt bereits die vorzugsweise günstige Beeinflussung solcher Erscheinungen durch Scopolamin und Natrium cacodylicum. Eine Besserung in unseren Fällen zeigte sich regelmäßig *erst zuletzt* nach längeren Wochen der Behandlung und bei *höheren Atropindosen*, bei denen wir schon an den Grenzen der chronisch toxischen Wirkung standen. Gerade der *Mangel an Spontanität*, der in Verbindung mit Einschaltung echter Willensakte bei sonst unbewußt ablaufenden Vorgängen durch einen Ausfall der ideomotorischen Bewegungen bedingt ist und dadurch das marionettenhafte und monotone des Gesamteindrucks dieser Kranken herbeiführt, besserte sich weitgehendst. Diese Besserung zeigte sich am deutlichsten in dem *veränderten Gesamtverhalten* dieser Patienten: In dem Wiederauftreten assoziierter Mitbewegungen und feinerer Ausdrucksbewegungen und in der Verkürzung der Reaktionszeit der einzelnen Bewegungsausführungen. Die zunehmende Flüssigkeit und Abrundung des gesamten Bewegungsspieles ist zugleich mit der Belebung der gesamten Psychomotorik die auffälligste Erscheinung nach länger durchgeführter Behandlung.

Betrachten wir schließlich noch die Wirkung des Atropins auf die *Hyperphrenien*, so finden wir, wenigstens an unserem Material, wie auch aus der statistischen Zusammenstellung ersichtlich, daß hier der *symptomatische* Erfolg gleich *Null* ist. Kein einziger unserer Patienten, die diese *Drangzustände* — die *unfrohe Hast* — wie es *Thiele* nannte, und ein primäres Übermaß an Antrieb aufwiesen, zeigten die geringsten Milderungen dieser Erscheinungen durch die Behandlung, die doch bei der Beeinflussung der Bradyphrenie so deutlich hervortrat.

Aus einem Vergleich dieser Ergebnisse scheint sich ein Rückschluß auf die Art der Atropinwirkung ermöglichen zu lassen. Betrachtet man die Bradyphrenie als Hemmung der gesamten Psychomotorik, die Hyperphrenie aber als einen Zustand der Enthemmung, d. h. der Dissoziationen zwischen Triebhemmungs- und höheren Bewegungsapparaten, beides schließlich als gemeinsame Äußerung der gleichen anatomisch lokalisierten Schädigungen (*Holzer, A. Meyer*), so läßt sich vermuten, daß das Atropin vornehmlich auf den Hirnstamm wirkt, und zwar in ganz bestimmter Richtung: Erregend oder enthemmend.

Entscheidend für die Bewertung des Erfolges der Therapie aber ist weniger die Besserung der einzelnen Symptome, als die grundlegende Änderung im Gesamtverhalten der Patienten. Wer erlebt hat, wie aus vollkommen hilflosen, oft jahrelang nur noch dahinvegetierenden Kranken wieder Menschen mit einer gewissen Spannkraft, Lebensfreudigkeit und Arbeitslust werden, die nicht mehr in allen Einzelheiten des täglichen Lebens auf die Hilfe und Unterstützung anderer angewiesen sind, wird von der Überlegenheit dieser therapeutischen Maßnahme über alle anderen bisherigen Versuche überzeugt sein. Bevor an der Hand der statistischen Auswertungen dieser Ergebnisse die Behandlungsmethode beleuchtet werden soll, erscheint es notwendig, die möglichen und vorkommenden Nebenerscheinungen zu betrachten, deren genaue Kenntnisse zur Durchführung der Therapie unerlässlich sind, und die fernerhin einen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung des Atropins bilden.

Dem ersten Hirsauer Bericht, daß Nebenerscheinungen bei der Dauerbehandlung nie aufgetreten seien, können wir nicht ganz beipflichten. Inzwischen hat ja auch Römer vor kurzem in einer Veröffentlichung in der Münchener medizinischen Wochenschrift auf eine Reihe von Nebenwirkungen aufmerksam gemacht. Am zweckmäßigsten lassen sich die Nebenwirkungen in *akute Störungen* und in *chronische Intoxikationserscheinungen* einteilen.

In 100% der Fälle klagten die Patienten im Anfang der Therapie über außerordentliche *Trockenheit* im Mund und Schluckbeschwerden, die durch die Trockenheit im Pharynx und die stark reduzierte Speichelsekretion bedingt war. Diese Beschwerden traten allerdings bald zurück, da im Laufe der weiteren Behandlung eine, wenn auch reduzierte Speichelsekretion wieder einsetzte.

Bei Atropinmengen von etwa 5 mg pro Tag traten dann eine Reihe anderer Nebenerscheinungen hinzu. In allen Fällen ausgesprochene *Akkommodationsstörung* mit zum Teil vollkommener Akkommodationslähmung, ferner bestanden verschiedentlich durch die maximal erweiterten und auf Lichteinfall kaum noch reagierenden Pupillen *Blendungerscheinungen*.

Diese Störungen lassen sich zwar durch entsprechende Brillen, eventuell auch mit farbigen Gläsern, zur vollkommenen Zufriedenheit der Patienten ausgleichen, aber es ist nicht möglich, die Brillen zu verschreiben, ehe die Patienten auf eine feste Dauerdosis eingestellt sind, da sich die Akkommodationsstörungen mit Schwankungen in der Dosierung verändern.

Bei etwa 50% zeigten sich erhebliche *Pulsbeschleunigungen*, zum Teil sogar *Irregularitäten*, die lange anhielten und von den Patienten als äußerst lästig empfunden wurden. Sehr oft wurde gerade im Anfang der Therapie über *Blasenbeschwerden* geklagt, d. h. Unmöglichkeit der Blasenentleerung,

die wohl aus der Erschlaffung der glatten Blasenmuskulatur, der Lähmung der motorischen Nervenendigungen, vielleicht auch durch eine mangelhafte Sekretion der Niere erklärlich ist.

Ungefähr gleichzeitig traten etwa bei 20% die verschiedensten *Darmstörungen* auf, die teils in tagelang anhaltenden Durchfällen, teils in schwer zu beeinflussenden Obstipationen bestanden. Die Verschiedenheit dieser Atropinwirkung bei den einzelnen ist nur dadurch zu erklären, daß der *Auerbachsche Plexus* zwar erregt, die *Vagusendigungen* aber gelähmt werden. Bei mehreren Patienten trat, vor allen Dingen bei etwas höheren Dosen, tagelanges heftiges Erbrechen auf.

Diese ganzen Symptome, die vorwiegend im *Anfang* der Therapie auftreten, sind nicht sehr allarmierend, sondern verschwanden regelmäßig, wenn wir einige Tage mit der Dosis nicht stiegen oder sogar etwas zurückgingen. Sie sind eigentlich alle noch als akute Vergiftungen zu bezeichnen.

Bei längerer Darreichung und bei täglichen Dosen, die zwischen 10 und 20 mg lagen, und die eigentlich erst ihre optimale Wirkung auf die Krankheitserscheinungen der Encephalitis hatten, traten dann mehrfach Störungen auf, die wir schon zur *chronischen Intoxikation* rechnen müssen. Dabei ist es ganz unterschiedlich, wann bei den einzelnen Patienten diese Erscheinungen auftraten. Offenbar besteht eine ganz *individuell verschiedene Empfindlichkeit* oder Abbaufähigkeit dem Atropin gegenüber. Wenn ein Teil der Patienten, etwa 20%, bei Tagesdosen von 20 mg, die bereits einen maximal therapeutischen Effekt aufwiesen, keine Störungen zeigten, traten bei anderen schon wesentliche Störungen bei längerer Darreichung von 10–15 mg auf, und ein Teil wiesen Störungen auf, ehe überhaupt die gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wurde, also die Atropinmenge unter 10 mg lag.

Im Vordergrund stand eine *konstante Gewichtsabnahme*, die bei fast allen Patienten eintrat, und die selbst durch spezielle Ernährung, durch Nährpräparate und Arsen kaum zu kompensieren war. Am auffälligsten war dieser Gewichtsabfall bei den Patienten, die gleichzeitig *dystrophische Erscheinungen* aufwiesen. Hier traten innerhalb weniger Wochen Abnahmen von 20–30 Pfund ein. Diese Gewichtsabnahme können bei dem schlechten Ernährungszustand, in dem die Encephalitiker im allgemeinen schon zur Behandlung kommen, die Durchführung der Therapie außerordentlich erschweren.

Bei etwa 40% unserer Patienten traten weiterhin im Verlaufe der Behandlung wesentliche Blutdruckerhöhungen auf. Die anfänglich normalen Werte erfuhren eine Erhöhung bis über 160 mg/Hg. Da diese Erhöhung nicht vorübergehend, sondern auf die Dauer der Behandlung anhaltend war, sehe ich darin eine Kontraindikation der Atropintherapie bei Arteriosklerotikern Nierenleiden und primären Hypertensionen.

Verschiedentlich traten, wohl infolge Stoffwechselstörungen, ausge dehnte Furunkulosen, Neigung zu eitrigen Zellgewebsentzündungen, Panaritien und Pyodermien auf.

Auch anderweitig zeigte sich sehr deutlich der Einfluß des Atropins auf Stoffwechselvorgänge, vor allen Dingen im Kohlehydrat und Wasserhaushalt. Die Stoffwechseluntersuchungen, die ich zusammen mit Herrn *Marx* von der Medizinischen Poliklinik durchführe, und zwar an Patienten vor und nach der Behandlung mit Atropin, sind noch nicht abgeschlossen. Als vorläufiges Resultat kann man aber immerhin schon sagen, daß weitgehende Verschiebungen im Stoffwechselgleichgewicht festzustellen sind, die wiederum nur durch die Wirkung des Atropins auf vegetative Zentren und durch diese auf endokrine Drüsen zu erklären sind.

Schließlich tritt in der Kette der chronischen Intoxikationserscheinungen noch ein Symptom besonders hervor: Die Änderung des Gesamteindrucks der Patienten: Fahle Gesichtsfarbe, häufige Klagen über Schwindel und Kopfschmerz, eine dumpfe Müdigkeit und allgemeine Mattigkeit sind die wesentlichsten Merkmale. Diese Patienten bieten das Bild vollständiger Apathie.

Psychische Veränderungen in Form von Halluzinationen traten im Verlaufe der Behandlung bei zwei unserer Patienten auf, bei denen sicher vorher keine derartige Erscheinungen bestanden haben, und deren Auftreten also nur als Atropinwirkung zu betrachten ist.

Bei einem Patienten traten taktile Halluzinationen auf, die dann später auf alle anderen Sinnesgebiete übertragen wurden. Die Störung trat auf, nachdem Patient einige Tage eine Dosis von etwa 15 mg erhalten hatte.

Patient behauptet, plötzlich Filzläuse am ganzen Körper zu haben. Anfangs gab er nur an, diese durch nächtliches Hautjucken festgestellt zu haben, später sah er sie an seinem Körper herunterlaufen und teilweise fühlte er sie unter der Haut, wo er sie herauszukratzen suchte. Er gab dabei genau Form, Farbe und Größe an. Oft wollte er nachts nicht im Bett bleiben, weil sie zu tausenden darin herumliefen. Schließlich sah er diese Läuse auch an anderen sitzen, hörte sie im Zimmer umherschwirren und glaubte ihre Anwesenheit an einem eigenartig muffigen, ekelhaften Geruch feststellen zu können. Beim weiteren Ausbau dieser halluzinatorischen Erscheinungen stellte er dann fest, daß diese Läuse ihm auch massenhaft auf dem Kopf saßen, ihm beim Essen in die Suppe fielen und diese vergifteten. Schließlich behauptete er, das Auftreten der Läuse sei abhängig von der Medizin: Wenn er gute Medizin bekomme, seien wenig vorhanden, wenn er schlechte Medizin bekomme, träten sie massenhaft auf.

Die Medizin (die natürlich immer die gleiche war) unterscheide er das eine Mal durch den süßen, das andere Mal durch den bitteren Geschmack. Später traten bei ausgeprägten Schlafstörungen auch akustische Halluzinationen anderer Art hinzu. Patient konnte nachtelang nicht schlafen, weil ganze Autokollonnen unter dem Fenster vorbeigefahren seien, weil Grammophone gespielt hätten und ähnliches.

Der andere Patient bot weniger, sondern behauptete immer wieder in etwas monotoner Art, er werde punktiert. Er schlug auch nachts mehrfach Alarm, weil er gestochen werde. Als Ort der Sensation zeigt

er meist den Nacken. Merkwürdigerweise hat er sich nie bemüht, eine Erklärung dieser Erscheinung zu suchen oder den Urheber ausfindig zu machen.

Wir sehen also als eine weitere Folge chronischer Atropinschädigung taktile Halluzinationen, die auch auf andere Sinnesgebiete übergreifen. Dabei sind die Patienten örtlich und zeitlich orientiert, machen aber einen leicht traumhaft benommenen Eindruck. Man kann diesen Zustand wohl zweckmäßig als prädelirantes Stadium bezeichnen. Da bei anderen Hirnstammgiften eine enge Verknüpfung solcher prädelirösen Zustandsbilder mit Schlafstörungen bekannt ist, so läßt sich auch annehmen, daß in vorliegenden Fällen eine vorwiegende Hirnstammwirkung des Atropins die auslösende Ursache ist. Dabei ist es natürlich möglich, daß das Atropin außerdem noch eine Großhirnwirkung haben kann, worauf unter anderem *Pick* hingewiesen hat.

Diese Halluzinationen haben eine ganz auffällige Ähnlichkeit mit den Erscheinungen des chronischen *Cocainismus*. Dort wie auch bei unseren Fällen gehen die halluzinatorischen Erscheinungen vorwiegend von peripheren Reizzuständen aus, und werden von einer stark subjektiv empfundenen Überempfindlichkeit der betreffenden Sinnesnerven eingeleitet.

Bekannt ist ferner, daß die Sinnestäuschungen der Cocainisten, wie auch z. B. der Alkohodeliranten, leicht durch Suggestion zu beeinflussen sind, und daß der suggestive Einfluß von bereits halluzinierenden auf andere nur erst toxisch geschädigte häufig recht deutlich in Erscheinung treten¹.

Den parallelen Vorgang habe ich auf meiner Encephalitikerabteilung beobachtet, wenige Tage, nachdem der eine Patient, von dem ich berichtete, stärker halluzinierte: „Als ich eines Morgens auf die Abteilung komme, haben vier andere Patienten, die ebenfalls längere Zeit größere Atropinmengen bekamen, die gleichen taktilen und optischen Halluzinationen. Bei drei von diesen traten diese Erscheinungen nach möglichst weitem Auseinanderlegen und suggestiver Beeinflussung wieder zurück, bei einem blieben sie bis heute bestehen in der Form der erwähnten Punktionserlebnisse.

Diese chronisch-toxischen Nebenwirkungen lassen sich durch außerordentlich vorsichtige Dosierungen bei genauer Beobachtung des Patienten einschränken. Ganz ausschalten lassen sie sich jedoch nicht. Oft genug zwingen sie zu einer Einschränkung der Dosis ehe der volle therapeutische Effekt erreicht ist.

¹ Diese chronisch toxischen Atropinwirkungen sind ein interessanter Nebenfund: Die elektive Wirkung des Atropins auf den Hirnstamm, die Frage der Toleranz und Gewöhnung und die Beeinflussung vegetativer Zentren soll einer experimentellen Arbeit vorbehalten bleiben. Es erscheint möglich, durch Klärung dieser Fragen — bei der Kenntnis der symptomatischen Wirkungen des Atropins auf gewisse Symptomengruppen der Encephalitis epidemica — Rückschlüsse auf lokalisatorische Probleme gewisser Symptome der Encephalitis epidemica zu ziehen.

Nachfolgend das statistisch zusammengefaßte Ergebnis unserer Behandlungserfolge: Die Tabelle bezieht sich auf das Ergebnis einer sechsmonatlichen Behandlung bei 25 Patienten.

Zur Erklärung der Tabelle sei hinzugefügt: Als frei wurden nur die Fälle bezeichnet, bei denen auch bei monatelanger Beobachtung das betreffende Symptom nicht mehr auftrat. *Gebessert* bezeichnen wir die Fälle, bei denen eine wesentliche Abschwächung der Symptome gegenüber dem Aufnahmebefund eintrat. Alle anderen Fälle, bei denen sich nur eine mäßige Abschwächung der Symptome zeigte, wurden unter der Rubrik „*beeinflußt*“ zusammengefaßt. Die eingeklammerten Zahlen sind die der Hirsauer Ergebnisse.

Gesamtzahl der mit Atropin behandelten 25 Fälle.

Symptome	Häufigkeit des Symptoms	Durch Atropin beeinflusst	Gebessert	Symptomfrei durch die Behandlung
Rigidität	20 = 80% (100%)	20 = 100% (95%)	16 = 80% (60%)	4 = 20% (35%)
Maskengesicht	21 = 84% (83%)	20 = 96% (97%)	14 = 69% (38%)	1 = 5% (59%)
Tremor	20 = 80% (80%)	20 = 100% (89%)	14 = 70% (53%)	2 = 10% (86%)
Sialorrhoe	14 = 66% (74%)	14 = 100% (100%)	7 = 50% (—)	7 = 50% (100%)
Bradyphrenie	16 = 54% (71%)	14 = 84% (84%)	10 = 60% (32%)	1 = 6% (56%)
Hyperphrenie	5 = 24% (—)	1 = 20% (—)	— — —	— — —
Gehstörungen	8 = 32% (66%)	6 = 72% (87%)	5 = 60% (36%)	— — (57%)
Sprachstörungen	16 = 72% (60%)	13 = 78% (81%)	7 = 42% (48%)	3 = 18% (33%)
Pro- und Retropulsion	12 = 48% (40%)	10 = 82% (100%)	2 = 16% (7%)	10 = 82% (93%)
Psychische Störungen	4 = 16% (34%)	— — (77%)	— — (46%)	— — (31%)
Kau- und Schluckstörungen	3 = 12% (29%)	2 = 33% (90%)	— — (10%)	— — (80%)
Blickkrämpfe	9 = 36% (29%)	9 = 100% (90%)	6 = 65% (20%)	2 = 21% (70%)
Orale Krampfbewegungen	5 = 20% (23%)	4 = 80% (50%)	1 = 20% (25%)	1 = 20% (25%)
Gähkrämpfe	2 = 8% (—)	2 = 8% (—)	1 = 40% (—)	1 = 40% (—)
Torsionsdystonie	3 = 12% (20%)	— — (71%)	— — (57%)	— — (14%)
Stoffwechselstörungen	4 = 16% (—)	4 = 100% (—)	1 = 25% (—)	— — —
Schlafstörungen	12 = 48% (—)	9 = 80% (—)	6 = 45% (—)	1 = 8% (—)
Talg- und Schweißsekretionsstörungen	10 = 40% (—)	10 = 100% (—)	6 = 60% (—)	2 = 20% (—)

Von den 25 behandelten Fällen waren bei der Aufnahme:

pflegebedürftig 6 = 24% (49%),
völlig arbeitsunfähig . . . 10 = 40% (30%),
beschränkt arbeitsfähig . . 9 = 36% (21%).

Nach der durchgeführten Behandlung waren innerhalb des Anstaltsbetriebes:

pflegebedürftig 2 = 8% (—),
völlig arbeitsunfähig . . . 2 = 8% (13%),
beschränkt arbeitsfähig . . 18 = 72% (21%),
voll arbeitsfähig 3 = 12% (65%).

Es ist selbstverständlich, daß Prozentzahlen bei einem so verhältnismäßig kleinem Material nur relativen Wert besitzen. Immerhin werden die bisherigen Ergebnisse dadurch besser veranschaulicht.

Unsere Erfolge sind zwar nicht ganz so günstig als die von *Hirsau* veröffentlichten, trotzdem tritt die Überlegenheit der Therapie schon aus folgenden Zahlen klar hervor: Während die Zahl der pflegebedürftigen und völlig arbeitsunfähigen Patienten vor der Behandlung 16 = 64% betrug, war die Zahl nach durchgeführter Kur und Einstellung auf eine bestimmte Atropindosis nur noch 4 = 16%. 21 von 25 Patienten wurden beschränkt oder voll erwerbsfähig. Also 84% aller Erkrankten waren wieder in der Lage, zum Teil berufstätig zu sein oder wenigstens regelmäßige Arbeitsleistungen innerhalb eines begrenzten Wirkungskreises zu versehen. In diesem Ergebnis liegt der soziale Erfolg, denn es ist,

neben allem anderen, für alle Familien, in denen sich solche Kranke befinden, eine ungeheure Entlastung, wenn diese nicht mehr restlos, wie bisher, in allen Dingen des täglichen Lebens auf fremde Hilfe angewiesen sind.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist der Erfolg allerdings an die *fortgesetzte* Darreichung des Atropins gebunden, denn es handelt sich um keine Heilung, sondern um symptomatische Erfolge. Die notwendige Dauermenge liegt zwischen 4—15 mg Atropin pro Tag. Es hat sich uns aus Gründen der sicheren Dosierung als zweckmäßig erwiesen, den Kranken bei der Entlassung nicht Tropfen, sondern Pillen zu verschreiben. Es werden dann drei Pillen täglich genommen, wobei jede Pille die notwendige tägliche Einzeldosis enthält. Die Kranken, die sehr bald den Wert der Behandlung schätzen lernten, haben eigentlich nie Schwierigkeiten bei der Einnahme der Medizin gemacht, sondern diese auch nach der Entlassung im allgemeinen stets pünktlich eingenommen.

Die erwähnten Resultate beziehen sich auf ein Krankenmaterial, das bis Anfang Dezember 1930 behandelt wurde. Mittlererweile haben sich die Resultate noch weiter nach der günstigen Seite hin verschoben, insofern als ein Teil dieser Patienten jetzt entlassen ist und sich draußen auch ohne ständige ärztliche Kontrolle gut hält. Dabei scheint es, als wenn die störenden Nebenerscheinungen langsam zurücktreten, wenn die Behandlungsdauer einen gewissen Zeitpunkt überschritten hat, ohne daß in gleichem Maße die therapeutische Wirkung nachläßt.

Diese Ergebnisse und weitere katamnestische Erhebungen sollen einer abschließenden Arbeit vorbehalten werden.

Zum Schluß noch einige praktische Vorschläge zur Durchführung der Behandlung und eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Behandlung mit hohen Atropindosen ist bezüglich der symptomatischen Erfolge allen bisherigen therapeutischen Bestrebungen überlegen. Über diesen symptomatischen Erfolgen darf man nicht vergessen, daß der Krankheitsprozeß mit größter Wahrscheinlichkeit weitergeht und es dürfte sich empfehlen, bei bisher nicht behandelten Fällen, die Neigung zur Progredienz zeigen, vor Beginn der Atropinmedikation mit Rekonvaleszentenserum oder hohen Arsendosen zu behandeln.

2. Die Behandlungsmethode ist wenigstens bis zur Einstellung auf die Dauerdosis nicht indifferent genug, um sie in der Praxis einzuleiten. Da die Kur und der Erfolg nicht nur allein von der Darreichung des Atropins, sondern auch von einer zielbewußt durchgeführten medico-mechanischen und psycho-therapeutischen Behandlung abhängig ist, ist Anstaltsbehandlung zur Einleitung und Einstellung der Kur auf die Dauer von wenigstens zwei Monaten unbedingt zu fordern.

3. Um die Patienten zu einem Anstaltsaufenthalt in genannter Dauer zu bewegen, ist es notwendig, der Anstaltsunterbringung ein ihr beim

Volke immer anhaftendes Odium zu nehmen, d. h. es müssen spezielle Encephalitikerabteilungen gegründet werden. Die Einrichtung könnte in der Form erfolgen, daß etwa ein oder zwei Anstalten in jeder Provinz solche Abteilungen einrichten und in enger Verbindung mit der Außenfürsorge und den praktizierenden Ärzten das draußen befindliche Material zu erfassen suchen. Dieser Vorschlag hat nicht zu übersehende Vorzüge. Einmal vereinfacht es die Durchführung der Behandlung, ferner arbeitet man mit hierfür extra eingeschultem Personal (was bei der charakterologischen Veränderung der Encephalitiker sehr wichtig ist), und schließlich ermöglicht es eine fortgesetzte weitere Kontrolle der Entlassenen, die zur Erhaltung des erzielten Erfolges notwendig erscheint.

Die weitere Durchführung der Therapie würde sich dann in der Weise gestalten, daß die Patienten nach der Entlassung, möglicherweise mit Hilfe der Fürsorge, etwa vierteljährlich zur Nachuntersuchung kommen, eventuell dann die Atropindosis verändert wird und wenn nötig, nochmals einer allgemeinen Behandlung unterzogen werden.

Wenn man annimmt, daß die Zahl der an Spätfolgen erkrankten Encephalitiker in Deutschland etwa 10 000 beträgt (meines Erachtens ist die von *Stemplinger* errechnete Zahl eher zu niedrig als zu hoch), von denen nur ein kleiner Teil in den Anstalten ist, der weitaus größte Teil aber den Versicherungen, der Familienpflege und den Wohlfahrtsämtern zur Last fällt, so kann man damit rechnen, daß sowohl Angehörige wie Versicherungen und öffentliche Wohlfahrtseinrichtungen, sehr bald die sozialen und wirtschaftlichen Vorteile der Kur erkennen werden. Eine Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit in gewissen Graden erfolgt fast immer. Eine Berufsfähigkeit wird in einem großen Teile der Fälle erreicht. Die Kosten einer mehrwöchentlichen Anstaltsbehandlung sind also weit geringer, als die, die durch die fortgesetzte Unterstützung der Fürsorge verursacht werden.
