

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Göttingen
[Direktor: Geheimrat Prof. Dr. E. Schultze].)

Die Behandlung der chronischen Encephalitis epidemica mit hohen Atropindosen.

Von

Dr. Walter Busse,
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 4. April 1932.)

Auf Grund der Anregung, die *Anna Kleemann* 1929, ermutigt durch die Beobachtungen *Bremers* über die Unterempfindlichkeit der Encephalitiker gegen Atropin, gegeben hat, haben wir im Februar 1930 auf der Encephalitisabteilung der Göttinger Nervenlinik die Behandlung mit hohen Atropindosen eingeführt. Im Laufe der seitdem verstrichenen $1\frac{1}{2}$ Jahre haben wir diese Behandlung bei 130 Encephalitikern angewandt. Unsere Erfahrungen haben uns einerseits die Möglichkeiten, andererseits aber auch die Gefahren und die Begrenztheit dieser in die Therapie neu eingeführten Methode in wesentlich anderem Licht gezeigt, wie in den bisherigen Veröffentlichungen über die Behandlung mit hohen Atropindosen zum Ausdruck gekommen ist.

Über unsere Technik der Atropinmedikation in steigenden Dosen sind nur einige Bemerkungen nötig, da sich auch uns die Angaben *Kleemanns* praktisch durchaus bewährt haben. Die Tagesmenge Atropin geben wir verteilt auf 3 Portionen, die nach dem Frühstück, Mittag- und Abendessen eingenommen werden. Im Interesse einer genauen Dosierung teilen wir die wässrige Atropinlösung mit einer genau kalibrierten Injektionsspritze ab. Bei der von uns gewählten $\frac{1}{4}\%$ igen Atropinlösung entspricht ein Teilstrich einer 1 ccm-Spritze $\frac{1}{4}$ mg Atropin. Wir beginnen mit einer Tagesdosis von 2 Teilstrichen ($= \frac{1}{2}$ mg) und steigen täglich um 2×1 Teilstrich (insgesamt $= \frac{1}{2}$ mg) an. Falls uns nicht das Auftreten der später zu schildernden Beschwerden zu einem zeitweiligen oder in vereinzelt Fällen auch dauernden Stehenbleiben auf einer erreichten Tagesdosis zwingt, steigen wir gleichmäßig an, bis eine weitere Besserung des postencephalitischen Zustandsbildes nicht mehr zu erreichen ist. Von der so erreichten Maximaldosis gehen wir nach einiger Zeit um täglich ebenfalls $\frac{1}{2}$ mg herunter, bis ein deutlicher Rückgang der ursprünglich erzielten Besserung eintritt. Etwas über

dieser Dosis, die für eine Aufrechterhaltung der bei der Maximaldosis eingetretenen Besserung eben nicht mehr ausreicht, liegt die optimale Dosis, auf die wir die Patienten für die Entlassung einstellen. Bei der Entlassung werden unseren Patienten Pillen ausgehändigt, die mit der von Fall zu Fall erforderlichen Einzeldosis in der Apotheke hergestellt werden. Unsere Patienten werden angewiesen, sich sofort in die Beobachtung des Hausarztes, mit dem wir uns verständigt haben, zu begeben und regelmäßig 3mal täglich eine von diesen verordneten Pillen zu nehmen.

Auf Grund der Erfahrungen, die wir bei dieser Behandlung unserer Encephalitiker gewonnen haben, halten wir es für zu mißverständlich, die Erfolge der Behandlung mit hohen Atropindosen in einer Statistik aufzuführen. Die Zahlen der bisher veröffentlichten Statistiken (*Kleemann, Römer und Lewenstein*) geben insofern ein schiefes Bild, als sie sich auf die bei der Entlassung der Patienten festgestellte Besserung beziehen. Denn erst unter Einbeziehung katamnestischer Erhebungen kann ein leidlich eindeutiges Urteil darüber gewonnen werden, ob eine auf der Abteilung erzielte Besserung tatsächlich dem Atropin zuzurechnen, oder nur vorübergehend in dem sicherlich suggestiven Milieu einer Encephalitisabteilung und vielleicht auch durch die Ruhe und den Wegfall der Sorgen aufgetreten ist. Auch beschränken wir uns darum in der Darstellung der Erfolge der Atropinbehandlung auf die hervorstechendsten Symptome der chronischen Encephalitis epidemica, über die allein leidlich gute, somit verwertbare katamnestische Erhebungen gemacht werden konnten.

Bei der besonders ausgeprägten Wirkung des Atropins auf den parasympathischen Teil des vegetativen Nervensystems ist es verständlich, daß sich nach unseren Erfahrungen bei einem Ansteigen der Atropindosis zuerst und auch späterhin am nachhaltigsten die *vegetativen* Begleiterscheinungen der chronischen Encephalitis epidemica bessern. Besonders dankbar sind die Encephalitiker für die Beseitigung des oft äußerst unangenehmen *Speichelflusses*. Ein Kaufmann suchte wegen eines außerordentlich starken Speichelflusses, der ihn gesellschaftsunfähig machte, die Abteilung auf. Erst die Untersuchung bei uns ergab außerdem eine geringfügige Myastase. Während dieser Kranke anfangs dauernd ein Taschentuch vor den Mund halten mußte, um den herausfließenden Speichel aufzufangen, war bei einer Tagesdosis von 4 mg Atropin eine so gute Besserung eingetreten, daß ein Speichelfluß nicht mehr sichtbar war. Der Patient ist mit einer Tagesdosis von 9 mg praktisch geheilt entlassen worden. Dieser Fall sei als Beispiel für die auch bei anderen Patienten stets eingetretene sehr gute Besserung des Speichelflusses angeführt, die bei gleichbleibender Atropinmedikation auch zu Hause angehalten hat.

Einen ebenso gleichmäßigen und darum in seinem nachhaltigen Heileffekt außer Frage stehenden Einfluß des Atropins wie auf den Speichel-

fluß konnten wir von allen Symptomen der chronischen Encephalitis epidemica nur noch bei dem *Rigor* feststellen.

Unsere dankbarsten Patienten sind die Encephalitiker, die infolge einer schweren Myastase völlig hilflos geworden waren. Sich selbst und den Angehörigen zur Last, mußten diese bedauernswerten Kranken zu Hause gefüttert und an- und ausgekleidet werden. Von unseren 130 Patienten waren 12 infolge einer solchen allgemeinen Myastase pflegebedürftig. Nur in zwei von diesen Fällen war es uns nicht möglich, die Pflegebedürftigkeit zu beheben. Bei einer Patientin waren schon hochgradige Kontrakturen eingetreten, die von vornherein jedem therapeutischen Bemühen eine Schranke setzten. In dem zweiten Falle handelt es sich um einen Patienten mit Herzarrhythmie und Neigung zu Herzinsuffizienz, so daß eine energische Atropinkur gar nicht erst versucht werden konnte. Die übrigen 10 Patienten waren nach Durchführung der Atropinkur auf keinerlei fremde Hilfe mehr angewiesen. Während einige von ihnen zu Hause den ganzen Tag im Sessel oder auf dem Sofa verbringen mußten, weil sie sich allein überhaupt nicht fortbewegen konnten, wurden sie durch hohe Atropindosen (und zwar eine optimale Tagesdosis 10—25 mg) in den Stand gesetzt, allein größere Spaziergänge zu machen. Diesem ausgezeichneten Einfluß des Atropins auf die Rigidität ist es auch zu verdanken, daß 4 Patienten, die nur an einer leichten Myastase eines Armes oder der Extremitäten einer Seite erkrankt waren, wieder mit voller Arbeitskraft in ihrem Berufe stehen (und zwar eingestellt auf eine Tagesdosis von 4—12 mg). Unter diesen 4 Patienten befinden sich 2 Frauen, die uns später berichtet haben, daß sie ihre Hausarbeit „genau so gut wie früher“ verrichten können. Ein Eisenbahnbeamter, der in seinem Dienst als Rangierer arbeitsunfähig gewesen war, konnte als Weichensteller wieder eingestellt werden. Bei dem 4. Patienten ist eine einseitige Myastase praktisch behoben, so daß er seit einigen Monaten wieder in einem Steinbruch arbeiten kann.

Entsprechend diesen Grenzfällen sind auch mittlere Grade der Myastase in allen Fällen zum mindesten durch die Atropinmedikation günstig beeinflußt, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aber, auch auf die Dauer, recht gut gebessert worden.

Völlig parallel mit dieser Besserung des Rigors verringerte sich stets auch die Neigung zu Pulsionen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle war dieses Symptom nach Einstellung auf die optimale Atropindosis nicht mehr nachweisbar. In 2 von unseren Fällen fiel bei der Aufnahme eine ausgesprochene Bewegungsarmut und ein Fehlen der normalen Mitbewegungen auf, obwohl ein Rigor nicht mehr nachweisbar war. Auch diese Akinese ohne zugleich nachweisbaren Rigor besserte sich durch die Behandlung mit hohen Atropindosen ganz ausgezeichnet. Das Pendeln der Arme beim Gehen trat wieder auf, auch wurden die Patienten in allen Bewegungen wieder viel flotter.

Bei dem *Tremor* ist der praktische Heilerfolg dadurch in Frage gestellt, daß zwar der „aktuelle Tremor“ gut zu bessern und in zahlreichen Fällen ganz zu beheben ist, dagegen aber die „Tremorbereitschaft“ bestehen bleibt. Wir konnten bei allerdings ziemlich hohen Atropindosen (15—30 mg) ein völliges Sistieren eines anfänglich heftigen Schütteltremors beobachten, jedoch trat bei der geringsten Aufregung, z. B. schon wenn der Patient zur Nachuntersuchung ins Arztzimmer gerufen wurde, der Schütteltremor in oft alter Intensität wieder auf. Auch durch ein weiteres Ansteigen der Atropindosis konnte in Fällen eines ausgesprochenen Schütteltremors diese „Bereitschaft zum Tremor“ nicht behoben werden. Nur ganz leichte Tremorformen waren bei der Entlassung „symptomfrei“. 2 Patienten, die an einer unerheblichen Myastase und einem Tremor leichten Grades erkrankt waren, konnten wir voll arbeitsfähig entlassen. Aber auch einer von diesen Patienten berichtete uns später, daß nach anstrengender Arbeit der Tremor wieder auftritt; auf dem Heimwege von der Arbeit steckt er die Hand in die Tasche, um auf der Straße durch den Tremor nicht aufzufallen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle konnten wir wenigstens eine recht gute Besserung des Tremors erzielen. In 6 Fällen einer einseitigen Myastase, die mit leichtem Tremor verbunden war, konnten wir in beschränktem Maße die Arbeitsfähigkeit wieder herstellen. Ein Geschäftsmann leitet weiterhin seine Firma, nur daß er die Reisetätigkeit einem ins Geschäft hereingenommenen Kompagnon überlassen muß. Ein Werkmeister, der seinen früheren Dienst in beschränktem Umfange wieder aufgenommen hat, bezeichnet sich selbst als 50% arbeitsfähig.

Durch eine Besserung des Tremors konnten wir des weiteren bei 14 Patienten eine Pflegebedürftigkeit, die bei gleichzeitiger leichter bis mittelschwerer Myastase im wesentlichen durch den heftigen Schütteltremor bedingt war, durch unsere Behandlung aufheben. Nur in einem sehr schweren Falle konnte zwar eine doppelseitige schwere Myastase recht gut gebessert werden, aber ein äußerst heftiger Schütteltremor blieb völlig unbeeinflusst und machte den Patienten weiterhin pflegebedürftig.

Fragwürdiger ist der Einfluß des Atropins auf die *Blickkrämpfe*. Das Auftreten der Blickkrämpfe ist von so unabwägbaren (zum Teil sicher psychischen) Faktoren abhängig, daß eine geringere Häufigkeit oder kürzere Dauer dieser Zustände während der klinischen Behandlung nur mit großer Reserve dem Atropin zugeschrieben werden darf. Allein schon die Aufnahme auf eine Encephalitisabteilung kann derart suggestiv wirken, daß draußen täglich aufgetretene Blickkrämpfe wie in einem unserer Fälle schon während der ersten Woche des Klinikaufenthaltes, in der eine Atropinbehandlung überhaupt noch nicht eingeleitet war, sistierten. Des weiteren ist zu bedenken, daß die Encephalitiker in der Ruhe der Klinik vor aufregenden Situationen bewahrt bleiben, durch

die Blickkrämpfe ausgelöst werden können. Verschiedene unserer Patienten haben selbst beobachtet, daß sie auch zu Hause, wenn sie sich schonen konnten, wesentlich seltener unter Blickkrämpfen zu leiden hatten, daß dagegen Blickkrämpfe sofort auftraten, wenn sie sich bei der Arbeit abhetzen mußten.

Wir haben unter unserem Material 38 Encephalitiker, die zu Blickkrämpfen neigen. Bei 7 dieser Patienten haben wir überhaupt keinen Einfluß des Atropins auf die Blickkrämpfe feststellen können. Sehr lehrreich war für uns die Beobachtung von Blickkrämpfen bei einer Patientin, die seit Mai 1929 als Pflegefall auf unserer Station belassen worden ist. Von Mai 1929 bis Februar 1930 ist diese Patientin zunächst mit Harminjektionen, dann mit intravenösen Cacodylinjektionen und gleichzeitig mit den früher üblichen kleinen Atropinmengen (3mal täglich $\frac{1}{2}$ mg) behandelt worden. Im Februar 1930 wurde eine Behandlung mit Atropin in steigenden Dosen eingeleitet und die Patientin auf die optimale Tagesdosis von 10 mg eingestellt. Sowohl in der Zeit von Mai 1929 bis Februar 1930, als auch in der Zeit von Februar 1930 bis zum Abschluß dieser Arbeit im September 1931 traten bei dieser Patientin *im Durchschnitt* 2mal in der Woche Blickkrämpfe auf, wenn auch während beider Zeiträume die Blickkrämpfe hin und wieder für eine, 2 oder auch 3 Wochen ausblieben, um dann aber einige Tage nacheinander gehäuft aufzutreten. In den übrigen 31 Fällen konnte *bei der Entlassung* festgestellt werden, daß nach Einstellung auf eine optimale Atropindosis die Blickkrämpfe wesentlich seltener und vor allem auch nicht so intensiv wie zu Hause auftraten. Leider haben von diesen 31 Patienten späterhin auf Anfrage nur 10 verwertbare Angaben bezüglich ihrer Blickkrämpfe gemacht. Bei 6 dieser Patienten sind auch weiterhin die Blickkrämpfe wesentlich seltener als vor der Einleitung der Atropinbehandlung aufgetreten, während die übrigen 4 Patienten trotz angeblich regelmäßigen Einnehmens der verordneten Atropinmenge genau so häufig wie früher unter Blickkrämpfen zu leiden haben. Auf Grund der 6 auch katamnestisch leidlich klarliegenden Fälle, bei denen auch zu Hause die auf der Station erzielte Besserung angehalten hat, dürfen wir annehmen, daß dem Atropin ein günstiger Einfluß auch auf die Augenkrämpfe zuzusprechen ist. Allerdings wagten wir keinen unserer Patienten bei der Entlassung als „frei von Augenkrämpfen“ anzusprechen, wie Römer die Hälfte seiner ursprünglich an Blickkrämpfen leidenden Patienten nach Durchführung der Atropinkur bezeichnet. Denn wir sind bei Patienten, die nach Einstellung auf die optimale Dosis wochenlang „frei von Blickkrämpfen“ waren, doch immer wieder durch ein erneutes, wenn auch vereinzelt Auftreten von Blickkrämpfen überrascht worden. Ein Patient, der zu Hause täglich 2mal unter Blickkrämpfen zu leiden hatte, war nach Einstellung auf eine optimale Tagesdosis von 12 mg Atropin 10 Wochen lang frei von Blickkrämpfen. Als seinem Wunsche

entsprechend eine Entlassung in Aussicht genommen wurde, bekam er in den letzten 3 Tagen noch auf der Station doch wieder 2mal einen Blickkrampf.

Wir müssen also auf Grund unserer Erfahrung ähnlich wie bei dem Tremor betonen, daß wohl ein „dämpfender Einfluß“ des Atropins auf die Neigung zu Blickkrämpfen angenommen werden kann, daß aber die Bereitschaft zu Blickkrämpfen als solche bestehen bleibt.

In Anbetracht dieser auch nach Durchführung einer Atropinkur fortbestehenden Neigung zu Augenkrämpfen ist es verständlich, daß nur 2 unserer an Blickkrämpfen leidenden Encephalitiker durch hohe Atropindosen in den Stand gesetzt sind, ihre frühere Arbeit, an der sie durch ihre Blickkrämpfe verhindert waren, wieder aufzunehmen. Ein junger Bankbeamter hat bei regelmäßigem Einnehmen von täglich 9 mg Atropin auch zu Hause nur noch so selten und kurzdauernd (etwa 1mal wöchentlich für 10—15 Min.) unter Blickkrämpfen zu leiden, daß er seinen Dienst versehen kann. In dem 2. Fall handelt es sich um einen Anstreicher, der durch das Auftreten einer einseitigen Myastase und von Blickkrämpfen (4—6mal in der Woche) arbeitsunfähig geworden war. Bei einer optimalen Tagesdosis von 18 mg ist die Myastase praktisch behoben, so daß dieser Patient seit 1 Jahr seinen früheren Beruf wieder ausübt. Auf Nachfrage bezeichnet er sich selbst als 95% arbeitsfähig. Als einzige Beschwerde gibt er an, daß er nur noch selten (etwa 2mal im Monat), und dann auch nur für einige Minuten, unter Blickkrämpfen zu leiden habe.

Dagegen glaubte sich ein Baggermeister durch die auch nach Einstellung auf eine Tagesdosis von 15 mg immer noch etwa einmal in der Woche auftretenden Blickkrämpfe in seinem früheren Berufe zu sehr gefährdet. Eine Nachfrage bei diesem Patienten ergab, daß er seit einem Jahr den Beruf eines Fleisch- und Trichinenschauers in vollem Umfange ausübt.

Der Einfluß hoher Atropindosen auf die *psychischen Begleiterscheinungen* der chronischen Encephalitis epidemica ist nur schwer zu beurteilen. Ist es Milieuwirkung einer Encephalitisabteilung oder der therapeutische Effekt der hohen Atropindosen, wenn einige unserer Patienten, die anfangs teilnahmslos im Stationsbetriebe dahingetrottet sind, sich nach wenigen Wochen rege an dem Leben auf der Station beteiligen und von sich aus Hand anlegen, wenn irgendeine Hausarbeit verrichtet werden muß? In dieser Fragestellung war es uns von Wichtigkeit, wiederholt von entlassenen Patienten zu hören, daß auch zu Hause in dem Bekanntenkreise ihre größere Lebendigkeit und Regsamkeit aufgefallen ist. Wir möchten darum in Übereinstimmung mit *Lewenstein* annehmen, daß hohe Atropindosen tatsächlich einen Einfluß auf die „Antriebsstörungen“ der Encephalitiker haben.

Auf die hyperkinetisch-psychomotorischen Störungen der Encephalitiker haben wir dagegen einen Einfluß der hohen Atropindosen nicht beobachten können. Bei 2 Patienten bestand auch noch bei der Entlassung eine ausgesprochene Sitz- und Stehunruhe. Ein anderer Patient, der vor allem unter einem heftigen Schütteltremor zu leiden hat, läuft immer noch mehrmals täglich in plötzlich auftretender Drangunruhe 1 Stunde weit ins Feld hinein, obwohl er auf 40 mg Atropin eingestellt ist.

Römer verteilt die psychischen Begleiterscheinungen der chronischen Encephalitis epidemica auf die 2 Rubriken „Bradyphrenie“ und „Psychische Störungen“. Wenn auch die in der 2. Rubrik angeführten Behandlungserfolge wesentlich ungünstiger als bei der „Bradyphrenie“ sind, so werden doch auch in der Mehrzahl der Fälle die „psychischen Störungen“ als „beeinflußt“ und in fast $\frac{1}{3}$ der Fälle als praktisch behoben bezeichnet.

In die Rubrik der „Psychischen Störungen“ müßten wir von unseren Fällen einige charakterveränderte jugendliche Encephalitiker einordnen, die wir auf unserer offenen Encephalitisabteilung gerade noch halten konnten. Bei einem jetzt 21jährigen Patienten, der mit 11 Jahren die akute Encephalitis durchgemacht hat, kam infolge der sehr guten Besserung der Myastase seine Triebunruhe in immer übleren Streichen zum Ausdruck. Auf jedes Fahrrad, dessen er habhaft werden konnte, schwang er sich und fuhr so wild darauf los, daß er wiederholt stürzte. Nach monatelanger Atropinbehandlung konnte dieser Patient schließlich doch nicht mehr auf unserer Abteilung belassen werden, da er im Verlaufe einer Neckerei einen schwächlichen Patienten zu Boden geworfen und getreten hatte. Eine Patientin, die bei einer Tagesdosis von 12 mg Atropin von einer leichten Myastase praktisch befreit war, mußte entlassen werden, da sie immer wieder sich den Männern auf der Abteilung zu nähern versuchte. Bei diesen Encephalitikern, die wir monatelang auf unserer Abteilung beobachten konnten, ist durch die Behandlung mit hohen Atropindosen eine Besserung in ihrem teils läppischen, teils triebhaften Verhalten nicht eingetreten.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß wir von allen psychischen Begleiterscheinungen der chronischen Encephalitis epidemica nur die „Antriebsstörungen“ durch hohe Atropindosen in günstiger Weise beeinflusst sahen.

Aus dieser Darstellung unserer Ergebnisse bei der Behandlung der chronischen Encephalitis epidemica mit hohen Atropindosen ergibt sich, daß die Möglichkeiten dieser Therapie doch nicht so uneingeschränkt anerkannt werden können, wie es nach den Darstellungen von Kleemann und Römer bei allen wesentlichen postencephalitischen Symptomen zunächst schien. Nur die vegetativen Symptome und der Rigor scheinen wirklich nachhaltig und bei regelmäßiger Atropinmedikation auch auf

die Dauer besserungsfähig zu sein. Dagegen ist schon der Tremor sehr viel schwerer zu beeinflussen, und selbst wenn der „aktuelle Tremor“ beseitigt ist, bleibt eine „Bereitschaft zum Tremor“ bestehen, die bei seelischen Aufregungen oder anstrengender Arbeit in einem lebhaften Schütteltremor erneut zum Ausdruck kommen kann. Unser Eindruck, daß bei den Blickkrämpfen das Atropin nur einen „dämpfenden“ Einfluß hat, läßt die Befürchtung aufkommen, daß auf die Dauer auch bei regelmäßiger Medikation von hohen Atropindosen sich die Bereitschaft zu den Augenkrämpfen wieder stärker bemerkbar machen wird. Einen Einfluß des Atropins auf die psychischen Begleiterscheinungen konnten wir nur bei den Antriebsstörungen feststellen.

Doch ist auch unter dieser Einschränkung der Erfolg der Behandlung mit hohen Atropindosen auch im wirtschaftlich sozialen Sinne recht beachtlich. 27 Patienten kamen in pflegebedürftigem Zustande zur Aufnahme. Abgesehen von 3 desolaten Fällen konnten wir in den übrigen 24 Fällen die Pflegebedürftigkeit beseitigen. Diese Encephalitiker versorgen sich auch zu Hause wieder völlig allein. Um ein klares Bild über die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit durch die Behandlung mit hohen Atropindosen zu gewinnen, ist es erforderlich, Männer und Frauen gesondert aufzuführen. Von 46¹ Frauen waren 38 durch ihre Erkrankung unfähig geworden, im Haushalt nennenswerte Arbeiten zu verrichten. Nach Durchführung der Atropinkur waren, abgesehen von 9 ausgesprochen schweren Fällen, alle Frauen wieder in der Lage, ihren Haushalt zu versehen. Von insgesamt 78¹ Männern, die durch das Auftreten der encephalitischen Folgezustände arbeitsunfähig geworden waren, konnten 32 als arbeitsfähig entlassen werden. Spätere Anfragen bei diesen als arbeitsfähig entlassenen Patienten ergaben aber, daß nur 8 ihren früheren Beruf wieder in vollem Amfange ausüben. Weitere 12 Patienten bezeichnen sich selbst als „nur teilweise arbeitsfähig“, insofern sie einen leichteren Beruf ergreifen mußten oder ihren früheren Beruf nur beschränkt ausüben können. 5 Patienten betonen, offenbar vorwiegend aus Rentenwünschen (die Encephalitis epidemica ist als K. D. B. anerkannt), ihre völlige Arbeitsunfähigkeit. Von den übrigen war eine Auskunft nicht zu erhalten.

Auf Grund dieser Erfolge unserer Behandlung müssen auch wir bei dem vorläufigen Fehlen eines auch nur entfernt so gut wirkenden Medikamentes das Atropin zur Zeit als das Mittel der Wahl bei der Behandlung der chronischen Encephalitis epidemica bezeichnen.

Wir sind darum gezwungen, das Atropin in hohen Dosen bei der Encephalitis epidemica anzuwenden, auch wenn diese Medikation durch Störungen des vegetativen Nervensystems eine Reihe von Beschwerden

¹ In diesen Zahlen sind auch die Patienten einbegriffen, die in pflegebedürftigem Zustande aufgenommen wurden.

und sicherlich auch Gefahren in sich birgt. Das mutige Vorgehen *Kleemanns* und *Römers* hat aber gezeigt, daß bei einem langsamen Ansteigen der Dosis das vegetative Nervensystem sich der Atropinzufuhr anpaßt.

Die einzige dauernde Ausfallserscheinung, und zwar die Aufhebung des Akkommodationsvermögens, kann leicht durch eine entsprechende Brille beim Lesen ausgeglichen werden.

Vorübergehend können auch Störungen von seiten der anderen, dem vegetativen Nervensystem unterstellten Organe, wie des Magen-Darmtractus, der Blase und des Herz- und Gefäßsystems, auftreten.

Einzelne Patienten haben schon bei einer Tagesdosis von 3 mg Atropin unter Übelkeit und Erbrechen zu leiden. Bei profusem Erbrechen haben sich uns Injektionen von Navigan sehr gut bewährt. Oft wird über „Druck in der Magengegend“, „heißes Gefühl im Magen“ und Sodbrennen geklagt. Bei höheren Dosen (etwa 15 mg) wird ziemlich oft über Stuhlverstopfung geklagt, die durch Normacol am besten behoben wurde.

Während der Steigerung der Atropindosis tritt sehr häufig ein Gewichtsverlust (etwa 3—6 kg) auf, der nach Einstellung auf eine optimale Dosis wieder ausgeglichen wird. In 2 Fällen machte ein bei jedem weiteren Ansteigen der Atropindosis erneut auftretender Gewichtsverlust ein Erreichen der wünschenswerten Tagesdosis unmöglich. In beiden Fällen stand interessanterweise ein lebhafter Schütteltremor im Vordergrund des Krankheitsbildes. Eine 48jährige, 1,56 m große Patientin kam mit dem dürftigen Gewicht von 44 kg zur Aufnahme. Durch besonders gute Pflege konnte zunächst eine Gewichtszunahme von 1,5 kg erzielt werden. Aber ein bei dem Ansteigen der Atropindosis einsetzendes Absinken des Gewichtes auf 36,3 kg hinderte uns, über eine Tagesdosis von 15 mg Atropin hinauszugehen. In dem anderen Falle handelt es sich um einen 1,65 m großen Patienten, der bei der Aufnahme ein Normalgewicht von 65,5 kg hatte. Trotz vorsichtigen Ansteigens des Atropins (in 20 Wochen auf die Tagesdosis von 25 mg) sank das Gewicht auf 56,8 kg ab. Da der heftige Schütteltremor ein weiteres Heraufgehen der Dosis forderte, haben wir durch eine Insulinmastkur den Gewichtssturz aufzuhalten versucht. Durch subcutane Insulininjektionen von 8—10 Einheiten mit halbstündig darauf erfolgenden intravenösen Injektionen von 10 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung erzielten wir in 14 Tagen eine Gewichtszunahme von 6 Pfund. Bei sehr guter Pflege gelang es uns, auch bei einem Ansteigen der Dosis bis auf 40 mg dieses Gewicht zu halten.

Recht unangenehm wird von manchen Patienten die Erschwerung des Wasserlassens empfunden. Einer Patientin, die anfänglich unter profusen Schweißausbrüchen zu leiden hatte, mußten wir große Mengen Bärentraubenblätterttee zu trinken geben, damit sie wenigstens einmal in 24 Stunden Wasser lassen konnte.

Den Einfluß des Atropins auf das Herz hat *Römer* in seiner letzten Arbeit eingehend geschildert. Auch wir konnten bei höheren Atropin-

dosen eine geringe Pulsbeschleunigung (etwa 10 Schläge in der Minute) feststellen, die in der ersten Stunde nach dem Einnehmen der Medizin auftritt und nach 2 Stunden abklingt. Einen Einfluß des Atropins auf den Blutdruck konnten wir im Gegensatz zu den Beobachtungen *Lewensteins* nicht feststellen. Selbst bei Patienten, die infolge ungünstiger häuslicher Verhältnisse über 1 Jahr auf unserer Abteilung belassen wurden und in dieser Zeit unter unserer Kontrolle täglich eine Dosis von 15 bzw. 25 mg Atropin eingenommen haben, war eine Erhöhung des Blutdruckes im Vergleich zu dem Aufnahmebefunde nicht nachzuweisen.

Bedrohlich für den Kreislauf kann das Atropin durch seinen Einfluß auf die Gefäßinnervation werden. Entsprechend der Feststellung *Gottliebs*, daß das Atropin in besonders elektiver Weise eine Hautröte hervorruft, konnten wir bei einigen unserer Patienten in den ersten Stunden nach dem Einnehmen des Atropins eine geradezu beängstigende Rötung des Kopfes beobachten. Der Schwindel, den die Patienten als Ohnmachtsgefühl schildern, dürfte als Ausdruck einer Störung in der Blutversorgung des Gehirns aufzufassen sein. Bei 4 Patienten, und zwar bei Tagesdosen zwischen 9 und 30 mg Atropin, trat unvorhergesehen ein Kollaps mit starker Blässe, Schweißausbruch und kleinem, frequentem Pulse auf. Auf Cardiazol- und Suprarenininjektionen ging der bedrohliche Zustand rasch vorüber.

Bei diesem Einfluß des Atropins auf Herz und Gefäßsystem ist bei der Behandlung von Encephalitikern, die außerdem an einem Herz- oder Gefäßleiden erkrankt sind, besondere Vorsicht geboten. Bei 3 Patienten mit einer ausgesprochenen Hypertension und Neigung zu Herzinsuffizienz konnten wir trotz Digitalisierung und strenger Regelung der Lebensweise über eine Tagesdosis von 4 bzw. 6 mg Atropin nicht hinauskommen, obwohl im Interesse einer weiteren Besserung der Myastase eine höhere Atropindosis durchaus wünschenswert gewesen wäre.

Auf dem Umwege über eine Störung der Gefäßinnervation oder durch eine direkte toxische Einwirkung des Atropins auf das Gehirn können psychische Störungen auftreten. Als leichteste Grade einer solchen Störung sind die Klagen der Patienten über Benommenheit oder, wie die Patienten auch sagen, über ein „dösiges Gefühl im Kopfe, als ob sie betrunken wären“, anzuführen. Bei diesen Klagen war nach längerem Stehenbleiben auf der erreichten Dosis oder nach vorübergehender Reduktion doch ein erneutes Ansteigen möglich. Dagegen hat uns das Auftreten von Verwirrheitszuständen und psychotischen Zustandsbildern zu einer sofortigen Reduktion der Dosis veranlaßt. In einem Falle trat bei einer Tagesdosis von 14,5 mg Atropin, interessanterweise in unmittelbarem Anschluß an eine fieberhafte Angina, ein Atropindelir auf. „Die Patientin verkannte die Umgebung und lief im Hemd im Hause herum. Überall sah sie Wanzen. Jeden kleinen Fleck an der Wand, auf der Bettdecke und Pigmentflecke auf der Haut, deutete sie als Wanzen. Sie

konnte genau alle Einzelheiten an den Tieren beschreiben. Nach ihrer Angabe bewegten sich die Tiere auch. Auf Suggestivfragen hin spürte sie auch Wanzenstiche und Jucken und fing sogleich zu reiben an. Die Stimmung war außerordentlich vergnügt, sie mußte dauernd lachen. Während die Patientin hinsichtlich der Verkenennung der Umgebung zu korrigieren war, blieb sie auf dem Vorhandensein der Wanzen bestehen.“

Bei diesen unangenehmen Nebenerscheinungen, die im Verlaufe einer Atropinkur auftreten können, lag es nahe, auch in der Behandlung der Encephalitis epidemica einen Versuch mit Belladonnapräparaten zu machen, die in der Ulcustherapie wegen ihrer geringeren Toxizität das Atropin verdrängt haben. *Kalk* und *Siebert* haben auf Grund vergleichender Untersuchungen über die Wirkung von Atropin und *Bellafolin* auf die Magenfunktion festgestellt, daß das Bellafolin doppelt so wirksam ist wie das Atropin. Bei Schmerzzuständen des Ulcus erwies sich diesen Autoren das Bellafolin in halber Dosis ebenso wirksam wie das Atropin. Wir haben auf unserer Encephalitisabteilung das Bellafolin Liquidum, das nach Angabe der Firma Sandoz, Nürnberg, sämtliche Alkaloide der Belladonna als apfelsaure Salz enthält, bei einer größeren Zahl von Patienten angewandt. 12 Patienten, die schon auf hohen Atropindosen, z. B. 27 mg pro die, standen, haben wir ohne weiteres auf die halbe Menge Bellafolin umgesetzt, ohne daß diese Patientin, die sich gegen jede Reduktion der Atropindosis sehr empfindlich erwiesen, irgendeine Beschwerde angaben. Der therapeutische Effekt blieb auch bei der halben Dosis, in der das Bellafolin gegeben wurde, völlig derselbe. Auf Grund dieser Beobachtung ist also auch für die Encephalitis epidemica festzustellen, daß das Bellafolin in halber Dosis genau so wirksam ist wie das Atropin. Bei absolut genommen gleicher Toxizität des Bellafolins und des Atropins kann also mit Bellafolin eine günstige Beeinflussung der Folgezustände der Encephalitis epidemica unter wesentlich geringeren Beschwerden erzielt werden, da im Vergleiche zum Atropin für denselben therapeutischen Effekt nur die halbe Menge Bellafolin erforderlich ist.

Auf unserer Encephalitisabteilung hat sich nun das Bellafolin zur Durchführung einer Kur bei ausgesprochen atropinempfindlichen Patienten als unentbehrlich erwiesen. Manche Patienten neigen schon bei geringen Atropinmengen so sehr zu Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel, daß man bei diesen Patienten einfach nicht weiterkommt. Wir haben diese Patienten auf Bellafolin umgesetzt und sind mit dem Bellafolin angestiegen, ohne daß im allgemeinen die äußerst unangenehmen Beschwerden wieder aufgetreten wären, die ein Ansteigen des Atropins unmöglich gemacht hätten. Nach Einstellung auf die optimale Dosis war es späterhin möglich, bei diesen Patienten das Bellafolin sukzessive durch Atropin zu ersetzen und so die Patienten für die Entlassung auf eine Atropindosis einzustellen, die ohne das Einschleichen mit dem Bellafolin nicht zu erreichen gewesen wäre. Nur ein Patient, der mit einer schweren

allgemeinen Myastase als Pflegefall für längere Zeit auf unserer Abteilung belassen wird, muß dauernd auf geringen Bellafolinmengen, und zwar 4 mg am Tage, belassen werden, da er an äußerst unangenehmen gekoppelten ventrikulären Extrasystolen leidet und immer wieder zu Herzinsuffizienz neigt. Wir sind froh, diesen bedauernswerten Patienten wenigstens auf den geringen Bellafolinmengen halten zu können und dadurch seine Myastase so weit günstig zu beeinflussen, daß er sich allein versorgen und Spaziergänge machen kann.

Im Interesse einer wirtschaftlichen Verordnungsweise muß für die Dauermedikation eine Einstellung der Patienten auf das zum Glück äußerst billige Atropin angestrebt werden; doch wird es in vereinzelten Fällen sich nicht umgehen lassen, einem Encephalitiker auf Grund dringender ärztlicher Indikation dauernd Bellafolin zu verordnen.

In derselben Absicht, nämlich eine Kur unter möglichst geringen Beschwerden durchzuführen, haben wir auch eine Kombinationstherapie von *Atropin* und *Scopolamin* versucht. Nach unserer Erfahrung ist das Scopolamin an sich dem Atropin sowohl in der Wirksamkeit auf die Myastase als auch in seiner Wirksamkeit auf den Tremor und die Augenkrämpfe deutlich unterlegen. Doch hat es sich uns als zweckmäßig erwiesen, bei den Patienten, die eine schon recht hohe Atropindosis (z. B. 30 mg) nur eben noch vertragen konnten, auf das Atropin Scopolamin daraufzusetzen, um so durch Steigerung der Gesamtmenge der Alkaloide eine noch weitergehende Besserung der Folgezustände der Encephalitis epidemica zu erzielen. In diesen Fällen, in denen sofort auftretende recht unangenehme Beschwerden ein weiteres Ansteigen der Atropindosis unmöglich gemacht hatten, wurde ein Zulegen von Scopolamin gut vertragen. Auch konnte in mehreren Fällen bei einem solchen Daraufsetzen von Scopolamin auf eine hohe Atropindosis noch eine weitere sehr erfreuliche Besserung eines ursprünglich sehr schwer zu beeinflussenden Schütteltremors erzielt werden.

Wir glauben, daß in dieser Richtung einer Kombinationstherapie der verschiedenen Alkaloide der Belladonna untereinander die „Atropinbehandlung“ der Encephalitis epidemica noch sehr ausbaufähig ist. Auch bedarf es noch Erfahrungen in großem Maßstabe, ob das Atropin in anderer chemischer Bindung (z. B. als Atropin methylbromatum) oder in modifizierter chemischer Struktur (z. B. in seiner als „Gen-Alkaloid“ bezeichneten Vorstufe, die aus der Tollkirsche gewonnen wird und von dem Laboratorium Amido A. Beaugonin, Paris, in den Handel gebracht ist) besser wirksam oder besser verträglich ist.

Die geschilderten, oft äußerst unangenehmen Nebenerscheinungen von seiten des vegetativen Nervensystems können auch bei einer Entziehung des Atropins auftreten. Das vegetative Nervensystem stellt sich auf die dauernde Atropinzufuhr ein, so daß unter diesen Umständen ein Entzug des Atropins genau so störend wirken kann wie ein Steigen

der Atropindosen bei einem vegetativen Nervensystem, das noch nicht an das Atropin „gewöhnt“ ist. Bei einem unserer Patienten, der morgens nach dem Frühstück die eben eingenommene Atropinmenge (3 mg) sofort wieder erbrochen hatte, trat ein Kollaps mit ausgesprochener Bradykardie auf. Diese Bradykardie mußte als ein Zeichen aufgefaßt werden, daß der plötzliche Ausfall einer „gewohnten“ Atropinmenge einen starken Vagusreiz gesetzt hatte. Durch eine Injektion von 2 mg Atropin war der Kollaps sofort wieder behoben.

Mit solchen Reduktionerscheinungen müssen vor allem auch die Ärzte draußen rechnen, wenn sie bei einem Encephalitiker die Dauermedikation von hohen Atropindosen durchführen. Leider verlieren die Patienten oft zu Hause die Geduld, regelmäßig das vorgeschriebene Atropin zu nehmen. Statt 3 Pillen am Tage versuchen sie es mit 2 oder einer Pille. Wenn dann Erbrechen oder starker Schwindel auftritt, wird der Hausarzt geholt, der zu leicht unter diesen Umständen eine Atropinvergiftung feststellt und das Atropin überhaupt absetzt. Mit solchem unbedachten Handeln ist dann der Erfolg der mühsam durchgeführten Atropinkur aufgehoben. Bei allen Zwischenfällen, die bei der Atropinbehandlung der Encephalitiker auftreten können, heißt es nach Möglichkeit versuchen, die hohe Atropindosis durchzuhalten.

Auf Grund unserer katamnestischen Erhebungen können wir *Römer* durchaus beipflichten, daß regelmäßig eingenommene hohe Atropindosen gerade auf die Dauer beschwerdefrei vertragen werden. Auch haben wir im Laufe unserer 1½-jährigen Beobachtungszeit keinerlei Schädigung der Patienten durch eine Dauermedikation des Atropins beobachten können. Es darf als Arbeitshypothese der Satz aufgestellt werden, daß bei einer Behandlung mit steigenden Atropindosen zwar insofern eine Gewöhnung eintritt, als sich das vegetative Nervensystem „den neuen Arbeitsbedingungen“ anpaßt, daß andererseits aber der therapeutische Effekt des Atropins auch auf die Dauer der gleiche bleibt.

Aus unserer Darstellung ergibt sich, wie schwierig die Behandlung der Encephalitis epidemica chronica mit hohen Atropindosen ist. Es gehört große Erfahrung dazu, um zu wissen, wie rasch und wie hoch in dem einzelnen Falle mit der Dosis angestiegen werden kann und auf welche Dosis ein Patient für die Entlassung eingestellt werden muß. Vor allem müssen etwa auftretende Zwischenfälle sofort erkannt, und es muß ihnen rasch wirksam begegnet werden. Wir halten es darum mit *Römer* für erforderlich, daß eine Behandlung mit steigenden Atropindosen nur klinisch erfolgt. Am glücklichsten wird solch eine Atropinkur auf einer Encephalitisabteilung durchzuführen sein. Die Behandlung mit hohen Atropindosen kann auf einer solchen eigens für Encephalitiker eingerichteten Abteilung wirksam durch hydrotherapeutische Maßnahmen, gymnastische Übungen und Bewegungsspiele unterstützt werden. Vor allem weckt das suggestive Milieu einer solchen Abteilung in einem durch

frühere mißglingende therapeutische Versuche völlig resignierten Encephalitiker den starken Gesundungswillen, der erforderlich ist, um die Atropinkur trotz der anfangs auftretenden Beschwerden durchzuhalten. Der Behandlung der chronischen Encephalitis epidemica mit hohen Atropindosen ist es zu danken, daß Encephalitisabteilungen auch oder vielmehr selbst in der gegenwärtigen Notzeit des deutschen Volkes den Beweis ihrer Existenzberechtigung in zunehmender Weise auch in wirtschaftlich-sozialem Sinne werden erbringen können.

Literaturverzeichnis.

Braune, J.: Zur Behandlung der postencephalitischen Folgezustände mit hohen Atropingaben. Mschr. Psychiatr. **79**, 216f. (1931). — *Economo, C. von*: Die Encephalitis lethargica. Berlin-Wien 1929. — *Fleck, Ulrich*: Fortschritte in der Encephalitisbehandlung. Fortschr. Ther. **6**, Nr 20, 616f. — *Heß, Fr. O.*: Über die Behandlung des Parkinsonismus mit großen Atropingaben. Münch. med. Wschr. **78**, Nr 17, 730 (1931). — *Kalk, Heinz* u. *Paul Siebert*: Untersuchungen über die Wirkung von Atropin der Belladonna (Bellafolin) auf die Magenfunktion. Arch. Verdgskrkh. **40**, H. 5/6, 313 (1927). — *Kleemann, Anna*: Mitteilungen zur Therapie der chronischen Encephalitis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **111**, 299f. (1929). — *Lewenstein, H.*: Die Behandlung der Encephalitis epidemica und ihre Folgezustände mit hohen Atropindosen. Arch. f. Psychiatr. **94**, 198f. (1931). Die Behandlung der Folgezustände der Encephalitis epidemica mit hohen Atropindosen. Dtsch. med. Wschr. **57**, 1014 (1931). *Meyer, Hans H.* u. *R. Gottlieb*: Die experimentelle Pharmakologie. Berlin-Wien 1920, 4. Aufl., S. 307. — *Polstorff, Fritz*: Erfahrungen bei der Behandlung von Kranken mit Parkinsonismus, unter besonderer Berücksichtigung der Atropinbehandlung mit großen Dosen. Psychiatr.-neur. Wschr. **1931 II**, 337—341. — *Roemer, C.*: Die Atropinbehandlung der encephalitischen Folgezustände. Z. Neur. **132**, 724f. (1931). — *Schenk, E.*: Atropinbehandlung bei Encephalitikern. Münch. med. Wschr. **77**, 1177 (1930). — *Stemplinger, F.*: Zur Therapie des postencephalitischen Parkinsonismus. Münch. med. Wschr. **77**, 1926 (1930). — *Stern, Felix*: Die epidemische Encephalitis. Berlin 1928, 2. Aufl.