

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität und der
Prov.-Heil- und Pflegeanstalt Göttingen [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *E. Schultze*].)

Atropinbehandlung bei Geisteskrankheiten.

Von

Dr. med. Paul Hoch,
Assistent der Klinik,

und Stabsarzt Dr. Wilhelm Mauss,
kommandiert zur Klinik.

(Eingegangen am 27. Juni 1932.)

In der Literatur der letzten Jahre haben die Untersuchungen über die extrapyramidalen Erkrankungen, insbesondere über die Encephalitis epidemica, eine große Rolle gespielt. Im Laufe der Zeit sind unsere Kenntnisse über die pathologische Anatomie und Pathophysiologie obiger Erkrankungen wesentlich vertieft worden. Man versuchte auch mit mehr oder weniger Glück, die Störungen hirnpathologisch zu lokalisieren. Es tauchten schon sehr frühzeitig Bestrebungen auf, verschiedene Veränderungen, die man bei der Encephalitis epidemica sah, besonders im amyostatischen Stadium (Rigor, Bewegungsarmut, Antriebsschwäche) mit ähnlichen Veränderungen bei den Katatonien zu identifizieren. *Kleist* und *Steiner* vertraten die Analogie zwischen der Myastase der Encephalitiker und den katatonen psychomotorischen Krankheitsbildern. Hirnpathologisch wurde für beide eine Läsion des Zwischenmittelhirnapparates angenommen. Dieser Ansicht widersprachen mit Recht unter anderen *Bostroem*, *Sertz* und *Karl Schneider*, und man kann jetzt abschließend sagen, daß sie durch ihre Arbeiten eindeutig die Verschiedenheit der beiden Krankheitsprozesse belegt haben und nachwiesen, daß zwischen den einzelnen Symptomen nur Ähnlichkeiten bestehen, aber pathodynamisch ganz verschiedene Verhältnisse vorliegen.

Selbstverständlich fehlten auch neben den anatomisch-physiologisch gerichteten Forschungen nicht therapeutische Bestrebungen, die das Ziel hatten, die Myastase bei den Encephalitikern zu beseitigen. Man versuchte, die extrapyramidalen Störungen mit Atropin und Scopolamin zu beeinflussen, Mittel, die schon lange bei der Therapie der Paralysis agitans verwandt wurden. Man gab aber verhältnismäßig kleine Dosen. Es fiel aber sehr rasch auf, daß Encephalitiker im amyostatischen Stadium gewisse Pharmaca, besonders das Atropin, sehr gut vertrugen, und man nahm deshalb eine erhöhte *Toleranz* bei ihnen an und glaubte, diese

Eigenschaft nur bei den Encephalitikern zu finden (*Bremer*). Man kam schließlich auf den Gedanken, diese Toleranz der Encephalitiker gegen Atropin auszunutzen und das Mittel in steigenden und sehr hohen Dosen zu verabfolgen. Die Versuche wurden besonders durch *Kleemann* und *Römer* weitergeführt und in ziemlich vielen Fällen ausprobiert. Man fand eine erstaunliche Verträglichkeit gegenüber Atropin; gleichzeitig und erfreulicherweise traten aber bei den großen Dosen augenfällige Besserungen auf, wie man sie früher bei den anderen Mitteln, die in der Therapie der Encephalitis epidemica angewandt wurden, insbesondere aber bei Scopolamin und Atropin in den herkömmlichen Dosen, nicht sah. Wir üben in der Klinik seit längerer Zeit auch die Atropinbehandlung mit hohen Dosen und können die Ergebnisse von *Kleemann* und *Römer* im allgemeinen bestätigen. Wir sahen auch bei unseren Encephalitikern, insbesondere bei beginnenden Amyostasen, eine wesentliche Besserung eintreten. Der Rigor läßt nach, die Tremorerscheinungen treten zurück, und die Antriebschwäche, worunter ja die meisten zu leiden haben, bessert sich auch, so daß die Kranken im großen und ganzen lebhafter und beweglicher werden.

Es war nun naheliegend, nach diesen Erfolgen die Atropinbehandlung auch bei Geisteskrankheiten auszuprobieren; insbesondere verlockend war es, bezüglich der Katatonie einen Versuch zu machen, ob und inwiefern die katatonen Haltungsanomalien, Antriebsstörungen und Innerervationsveränderungen sich unter Atropin ebenso oder anders veränderten, wie die oberflächlich ähnlichen, wenn auch pathogenetisch nicht identischen Störungen bei der Encephalitis epidemica. Ebenso wichtig war es, zum Vergleich auch andere Psychosen heranzuziehen, insbesondere wieder solche Psychosen, wo wir gewisse Störungen des Wollens und des Antriebs häufig zu beobachten Gelegenheit haben, wie vor allem Depressive, Paralytiker und mit Antriebsstörungen behaftete schwerfällige, initiativearme Epileptiker und in ihrer Motorik unbeholfene, wenig differenzierte Schwachsinnige.

Die Behandlung wurde durchgeführt bei im ganzen 61 Patienten, und zwar 37 Schizophrenen, 6 Manisch-Depressiven, 6 genuinen Epileptikern, 6 Schwachsinnigen, 3 progressiven Paralysen (davon eine juvenile Paralyse) und 2 Fällen von Chorea Huntington. Die Technik der Behandlung war so, daß die Patienten nach einem aufgestellten Schema mit $\frac{1}{2}$ mg Atropin am ersten Tage begannen. Die Dosierung steigerten wir von Tag zu Tag um $\frac{1}{2}$ mg, bis am 40. Tage im ganzen 20 mg pro die gegeben wurden. Das Atropin wurde dabei in dreimaligen Gaben über den Tag verteilt. Verwandt wurde eine $\frac{1}{2}\%$ ige Lösung, bei der 1 Tropfen = $\frac{1}{4}$ mg Atropin war, so daß die Dosierung nach Tropfen verhältnismäßig recht einfach war.

Die meisten unserer Patienten verhielten sich atropintolerant; sie klagten in den ersten Tagen über Sehstörungen, etwas Trockenheit im

Munde und Schlappheitsgefühl. Wesentliche Störungen traten aber nicht auf. Bei den meisten verloren sich diese Initialbeschwerden in ein paar Tagen. Bei einer Reihe von Patienten traten aber einige Tage lang Beschwerden auf bei den hohen Dosen von 18—20 mg, und zwar mitunter Herzklopfen, Angstgefühl, Durchfälle, körperliche Hinfälligkeit. In kurzer Zeit verloren sich aber auch diese Beschwerden. Schwerere Atropinintoxikationen, Kollapszustände und Delirien, wie wir sie hier und da bei Encephalitikern sehen, konnten wir an unserem Material nicht beobachten.

Bei 40 Patienten wurde die Darreichung bis zum 40. Tage durchgeführt. Bei 21 Patienten mußte die Kur vorzeitig abgebrochen werden, in 8 Fällen, weil die Patienten die Weiternahme verweigerten. In 13 Fällen wurde die Behandlung aber abgebrochen, weil die Patienten das Atropin nicht vertrugen. Hierbei handelte es sich um 3 Kranke, die über 60 Jahre alt waren; diese wurden sehr hinfällig und appetitlos, das Körpergewicht ging stark zurück. Die Nahrungsaufnahme wurde fast ganz verweigert. Bei den anderen Patienten trat während der Behandlung häufig Erbrechen, Gewichtsabnahme, Durchfall, Appetitlosigkeit auf, so daß auch bei diesen die Behandlung abgebrochen werden mußte. Unter den Patienten, bei denen wir die Kur abbrachen, waren Schizophrene, Depressive, Paralytiker und Schwachsinnige. Es fiel auf, daß die atropinintoleranten Kranken alle sehr ausgeprägte vasovegetative Stigmatisierung aufwiesen (Dermographismus, Tachykardie, respiratorische Arrhythmie, starkes Schwitzen usw.). Die Phänomene nach *Aschner*, *Erben*, *Tschermak* waren bei ihnen positiv. Bei diesen mußte man die Atropinbehandlung mitunter schon bei 2—4 mg abbrechen. Diese Überempfindlichkeit der vasovegetativ Stigmatisierten ist uns auch bei der Behandlung der Encephalitiker begegnet und ist sonst auch bei sog. vegetativen Neuropathen recht häufig.

Bei den übrigen Patienten konnten wir die Atropinbehandlung regelrecht durchführen. Am 40. Tage wurde die Atropindarreichung abgebrochen. Anfänglich haben wir es so gemacht, daß wir langsam ausgeschlichen sind, indem wir die Dosierung von Tag zu Tag verminderten. Versehentlich ist nun geschehen, daß die Medikation bei einem Kranken plötzlich abgebrochen wurde, ohne daß irgendwelche schädlichen Folgen danach auftraten. Weil wir auch sonst sahen, daß die Patienten, die sich an das Mittel gewöhnt haben, keine wesentlichen Veränderungen zeigten, wagten wir auch in anderen Fällen einen plötzlichen Entzug bei 20 mg pro die. Dieses wird ja auch bei anderen Mitteln, die weit differenter wirken als nach unseren Erfahrungen das Atropin, gemacht und bei Morphinismus und Cocainismus auch die großen Dosen in den meisten Anstalten plötzlich entzogen. Bei einigen Fällen traten bei plötzlichem Atropinentzug Beschwerden auf, Erbrechen, Zittererscheinungen, während sonst Schweißausbruch, kardiovaskuläre Störungen, Ohnmachten,

Schwächegefühl nicht auftraten. Aber es ist doch nicht angebracht, das Atropin, plötzlich zu entziehen, besonders nicht, wenn die Patienten an irgendeiner interkurrenten Erkrankung (Angina, Magen-Darmstörungen usw.) leiden. In diesem Falle sind sie gegen den Entzug sehr überempfindlich, und der plötzliche Entzug kann zu unangenehmen Kollapszuständen Anlaß geben.

Wie schon erwähnt, konnten wir die Behandlung in 40 Fällen ohne Komplikationen bis zum Schluß durchführen, und zwar in 4 Fällen von genuiner Epilepsie, 5mal bei Manisch-Depressiven, davon 4 Depressionen und einer Manie, bei 2 progressiven Paralysen, 2 Fällen von Chorea Huntington, bei 18 vorwiegend katatonen und bei 9 paranoiden Schizophrenen.

Wir beginnen mit unseren Beobachtungen betreffend der Chorea-Huntingtonfälle. Beide Patienten wiesen typische Zeichen dieser Erkrankung auf. Durch die Atropinmedikation sind weder die Ataxie noch die Hypotonie noch die stark ausgeprägten choreiformen Bewegungen beeinflußt worden. Auch die psychischen Symptome, die Demenz mit Erregungszuständen, blieben unverändert. Bei einem Patienten traten die Erregungszustände sogar während der Atropinbehandlung erheblich häufiger auf.

Die beiden Paralysen boten neben dem Bilde einer einfachen Demenz Pupillenstarre. Die Motorik war herabgesetzt; sie verhielten sich stumpf, auch motorisch initiativearm. Einer der Paralytiker wurde während der Behandlung angeregter, bewegte sich erheblich mehr und klagte über durch das Atropin bedingte Sehstörungen. Dieser als Drangunruhe zu bezeichnende Zustand dauerte fast während der ganzen Behandlung an und klang erst bei Abbruch der Atropinmedikation ab. Der zweite Paralytiker, der häufig an epileptiformen Anfällen litt, wurde durch das Atropin insofern beeinflußt, als während der Behandlung die Anfälle sehr spärlich wurden, um nach Abschluß der Behandlung wieder in gleicher Häufigkeit und Stärke wie früher einzusetzen.

Versucht haben wir die Atropinbehandlung auch bei 4 genuinen Epileptikern, von denen 3 in ihrer Symptomatologie sich so sehr decken, daß wir sie zusammen erwähnen. Alle 3 sind typische genuine Epileptiker, sehr stark verblödet, ferner schwerfällig, klebrig, gedankenarm, dabei läppisch, gespannt, mitunter schwer erregt, alle 3 auch in ihrer Motorik gebunden. Neurologische Zeichen boten sie nicht. Sie bekamen ziemlich häufig Anfälle, waren nach den Anfällen häufig verwirrt und neigten zu Erregungszuständen. Alle 3 wiesen während der Atropinbehandlung, ähnlich wie unser Paralytiker, eine eigenartige Drangunruhe auf; sie wurden lebhafter, gleichzeitig aber auch gereizter und zu Gewalttätigkeiten geneigter. Diese Veränderung während der Atropinbehandlung war ganz auffällig. Die Zahl der Anfälle ist unter Atropin nicht zurück-

gegangen; ein therapeutischer Erfolg war nicht zu erzielen. Der vierte Epileptiker, der ungefähr dieselben Symptomẽ bot wie die anderen 3, bekam plötzlich paranoid-ängstliche Gedankengänge; er glaubte sich verfolgt und beobachtet. Dieser Patient ist hereditär mit Geisteskrankheit uns leider unbekannter Art belastet. Vor und nach der Atropinmedikation äußerte er nie Wahnideen. Nach Abschluß der Atropinbehandlung gingen auch die Wahnideen prompt zurück. So ein Paranoid haben wir auch bei einem Encephalitiker beobachtet, der nachweisbar hereditär nicht belastet war. Jedenfalls sind solche Atropinparanoide sehr selten. Es wäre sehr interessant, diese Fälle zu sammeln; sie würden auch vielleicht ein gewisses Licht auf die bei malariabehandelten Paralytikern öfters auftretenden paranoiden Psychosen werfen.

Ein manischer Patient veränderte sich während der Behandlung überhaupt nicht. Einer der depressiven Patienten wurde erheblich freier. Die Hemmungen haben nachgelassen, die Spontaneität ist auch gebessert worden; motorisch verhielt er sich auch erheblich aktiver. Wir konnten ihn nach der Kur entlassen. Bei den anderen ist keine Veränderung eingetreten.

Zuletzt bleibt die größte Gruppe der atropinbehandelten Patienten übrig, und zwar die Gruppe der Schizophrenen, die sich, wie wir schon erwähnt haben, in 18 Katatone und 9 Paranoide gliedern. Die Paranoiden veränderten sich während der Atropinkur nicht; ihre Halluzinationen und Wahnideen traten nicht zurück. Alle behielten vollkommen ihr früheres Wesen bei. Sie wurden auch nicht lebhafter, und ihre Erregungszustände, falls sie solche hatten, ließen auch nicht nach. Die Katatonen waren im allgemeinen stuporös, vollkommen autistisch, ohne jeden Konnex mit der Umgebung, zeigten einen vollkommenen Mangel an Spontaneität und eine typische katatone Akinese. Bei einigen von ihnen wechselten die akinetischen Zustände mit gewissen Hyperkinesen ab, den bekannten stereotypen Bewegungen, Manieren, Bizarrerien. Eingehende Untersuchungen ergaben bei allen diesen Katatonen, daß ein Rigor oder andere extrapyramidale Störungen, wie wir sie bei Encephalitikern sehen, nicht vorhanden sind. Abgesehen von 2 Katatonen, die sich während der Behandlung merklich besserten, später aber in ihren stuporösen Zustand wieder zurücksanken, konnten wir keine Besserung feststellen. Weder das psychische Verhalten änderte sich, noch sahen wir gegenüber früher somatisch abweichende Veränderungen. Insbesondere wurden sie nicht beweglicher. Die Akinese ließ nicht nach. Der Mangel zu spontanen motorischen Leistungen blieb bestehen. Mit einem Wort statt langer Ausführungen: Eine Änderung war überhaupt nicht zu erzielen. Auch bei den Schwachsinnigen trat unter Atropinbehandlung gar keine Änderung ein.

Wenn wir unsere Ergebnisse kurz zusammenfassen, so können wir als Facit betonen, daß ein nennenswerter therapeutischer Erfolg durch

die Atropinbehandlung bei den Geisteskrankheiten leider nicht zu erzielen ist. Wir glauben aber, daß die Versuche trotzdem nicht umsonst waren, weil man verschiedenes wissenschaftlich Interessantes feststellen konnte. Wir konnten unseres Wissens jetzt zum erstenmal erweisen, daß Atropin nicht nur von Encephalitikern, sondern auch von anderen Kranken, in sehr großen Dosen steigend verabfolgt, im allgemeinen gut vertragen wird, so daß die bisherige Ansicht, daß die Encephalitiker eine besondere Toleranz gegenüber Atropin haben, eingeschränkt werden muß und der Revision bedarf. Wir glauben sogar, daß nicht nur Geisteskranke, sondern auch vollkommen Normale an Atropin in steigenden Dosen gewöhnt werden können, ohne daß wesentliche und nur vorübergehende Nebenerscheinungen auftreten, mit Ausnahme der Gruppe der vegetativ stigmatisierten Neuropathen, die eine besondere Überempfindlichkeit gegen das Mittel haben. Ebenso wenig scheinen alte Leute das Atropin gut zu vertragen, so daß wir von einer Atropinkur in höherem Alter, um 60 Jahre herum, nach unseren Erfahrungen abraten müssen. Aber sonst war es für uns erstaunlich, mit wie wenig Nebenerscheinungen eine so große Atropinmenge vertragen wird und wie weit unser Organismus Adaptionsmöglichkeiten zur Verfügung hat, um die Giftwirkung auszugleichen. Zweitens konnten wir feststellen, wie das schon früher, wenn auch nicht so eindeutig, von Scopolamin in der Literatur angegeben wurde (*Bostroem, Stertz*), was mit Atropin aber eindeutig belegbar ist, wenn man es als pharmakologisches Experiment ansehen will, daß die Wirkung auf die Katatonen gleich Null ist, was die Beseitigung der typischen katatonen Symptome anbelangt, während bei den Encephalitikern sehr deutliche Besserungen auftreten, durch Beseitigung oder Herabsetzung der extrapyramidalen Symptome. Es ist somit auch mit den Atropinversuchen die Ansicht von *Bostroem* und *Stertz* gegenüber *Kleist* und *Steiner* belegbar, daß die Pathogenese der katatonen Störungen ganz anders liegt als das Zustandekommen der extrapyramidalen Störungen bei den Encephalitikern. Während wir bei den Katatonen mehr eine psychomotorische Störung vor uns haben, haben wir bei den Encephalitikern eine auf einer greifbaren neurologischen Läsion beruhende Anomalie vor uns. Wenn auch schon klinisch ziemlich eindeutig eine Differenzierung zwischen den beiden Syndromen möglich ist, so glauben wir doch, mit dem Atropinversuch die rein klinische Forschungsarbeit zu unterstützen. Näher können wir leider auf die interessanten Probleme, die sich dabei ergeben, jetzt nicht eingehen.

Es konnte ferner bewiesen werden, daß es gelingt, eine weitgehende Gewöhnung an ein nicht euphorisierendes Alkaloid herbeizuführen, daß der Entzug verhältnismäßig leicht gelingt und die Abstinenzerscheinungen nicht sehr stark hervortreten. Wir konnten ihnen nur schlagwortartig die Gebiete bezeichnen, bei denen mit den Atropinversuchen noch wertvolle neue Erkenntnisse zu holen sind; besonders gilt das bezüglich

552 Paul Hoch u. Wilhelm Mauss: Atropinbehandlung bei Geisteskrankheiten.

des vegetativen Nervensystems. Untersuchungen darüber sind im Gange. Einer von uns (*Hoch*) wird bald darüber Näheres berichten.

Literaturverzeichnis.

Bostroem: Handbuch der Geisteskrankheiten, herausgeg. von *Bumke*, Bd. 2; Klin. Wschr. **3**, Nr 12 (1924). — *Bremer*: Dtsch. Arch. klin. Med. **149** (1925). — *Kleemann, A.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **111** (1929). — *Kleist*: Mschr. Psychiatr. **52** (1923). — *Roemer, C.*: Z. Neur. **132** (1931). — *Schneider, Karl*: Mschr. Psychiatr. **58** (1925). — *Steiner*: Jkurse ärztl. Fortbildg **1927**, Maiheft. — *Stertz*: Z. Neur. **78** (1922); Mschr. Psychiatr. **59** (1925).
