

A MODERN MAGYAR BIOLÓGIAI PSZICHIÁTRIA KEZDETEI: AZ ATROPIN KÓMA TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

Ungvári S. Gábor¹, Gazdag Gábor², Bitter István³, Gerevich József⁴

¹Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

²Szt. László Kórház, Addiktológiai és Pszichiátriai Ambulancia, Budapest

³Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

⁴Bárczi Gusztáv Gyógypedagógiai Főiskola, Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Budapest

Érkezett: 2006. máj. 10. Elfogadva: 2006. jún. 2.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők véleménye szerint a modern magyar biológiai pszichiátria a hetvenes évek elején az atropin kóma (AK) kezelés biológiai hatásmechanizmusának vizsgálatával kezdődött. Atropin kóma a non-konvulzív kómaterápiák egyike volt, amelynek során a belgyógyászatban alkalmazott atropin szulfát többszázszoros parenterális dózisaival idéztek elő 6-10 órán át tartó kómas állapotot. Az AK az 1950-1975-ig terjedő időszakban nyert teret, főképpen különböző pszichózisok és kényszeres betegségek terápiájában. Egy előző közleményben a szerzők vázolták az AK metodikáját, indikációit, főbb mellékhatásait és e kezelésmód eltűnésének szűkebb szakmai és tágabb szociális okait. Ebben a cikkben főképpen az AK-val elért terápiás eredményeket és az AK biológiai hatásmechanizmusát célzó kutatásokat foglalják össze. Bár majd három évtizeden keresztül betegek ezrei részesültek AK-ban az Egyesült Államokban és számos Közép-Kelet európai országban, köztük Magyarországon, ma már a pszichiátria történetével foglalkozó cikkek is alig emlékeznek meg a módszerről. Ez annál is inkább meglepő, mivel az AK-val szerzett kezdeti tapasztalatok biztatóak voltak, és kezdetben a módszer biztonságosabbnak tűnt, mint a széles körben alkalmazott inzulin kóma.

KULCSSZAVAK: atropin kóma, hatékonyság, etiológia

THE BEGINNINGS OF MODERN BIOLOGICAL PSYCHIATRY IN HUNGARY: THE ATROPINE COMA. A HISTORICAL OVERVIEW

In the authors' opinion modern biological psychiatry in Hungary started with the investigations into the biological mechanism of atropine coma therapy. Atropine coma was used in the period between 1950 and 1975 mainly in the treatment of various psychoses and obsessive compulsive disorder. In a previous communication the method, indications and adverse effects of atropine coma were outlined and the professional and broader social reasons for its eventual disappearance were discussed. In this paper the therapeutic effectiveness and research into the biological mode of action of atropine coma are summarized. Although thousands of patients received atropine coma therapy in the United States and in several Central-Eastern European countries including Hungary, this therapeutic modality is hardly ever featured even in papers on the history of psychiatry. This is all the more surprising because initial therapeutic results with atropine coma were favourable and it seemed to be a more safe and efficient treatment than the more widely used insulin coma.

KEYWORDS: atropine coma; efficacy; etiology

Bevezetés

A magyar pszichiátria fejlődésében biológiai kutatások kezdettől fogva jelentős szerepet játszottak, elég itt Pándy, Donáth, Schaffer, Miskolczy vagy Meduna világszerte elismert munkásságára utalni. Az 1940 és 1970 közötti időszakban alig volt számottevő biológiai szárnya a hazai pszichiátriának. A magyar biológiai pszichiátria máig tartó fellendülése az 1970-es évek elején főként Gaszner, Degrell, Molnár és Zsadányi uttörő munkásságával indult, és elsősorban az atropin kóma (AK) hatásmechanizmusának kutatására koncentrált. Noha az AK-val kapcsolatos kutatások csak néhány évig tartottak, mégis katalizátorként hatottak a biológiai irányzatnak az 1970-es évek végétől elkezdődő rohamos fejlődésére. Az utolsó 30-35 évben a magyar pszichiáterek új nemzedéke nőtt fel, akik számára a közelmúlt, beleértve az AK-t is, majdnem teljesen ismeretlen. Az AK-ról még a pszichiátria történetével foglalkozó cikkek is alig emlékeznek meg. Ez azért is meglepő, hiszen az 1950-től 1975-ig terjedő időszakban betegek ezrei részesültek ebben a kezelésben a világ jónéhány országában, köztük Magyarországon is. Az AK-t az inzulin kómánál hatékonyabb alternatívaként tartották számon, ugyanakkor alkalmazása biztonságosabb és egyszerűbb, indikációs köre ugyanakkor viszont szélesebb volt (1,2).

Az atropin pszichiátriai használatáról az első beszámoló 1938-ból, Donnadieu-től származik (3); 21 éves, „hebefrén-katonatünetegyüttesben” szenvedő férfibetege jelentősen javult 7 mg atropin adására, és a javulás 8 hónap múlva is észlelhető volt.

Donnadieu sikeres próbálkozását követően több mint egy évtizedig nem történtek újabb kísérletek az atropin pszichiátriai alkalmazására. Az 1940-es évek végén Forrer, napi 32 mg összdózisig fokozatosan emelkedő im. atropin szulfát adagokat kezdett használni (4). A következő évtizedben, neves szaklapokban megjelent ígéretes eredmények ellenére (1,5,6) az AK használata nem terjedt el széles körben az Egyesült Államokban. Az utolsó AK-ról szóló beszámoló 1975-ben jelent meg (2), amelyet 1987-ben egy heroinaddikció sikeres AK kezeléséről beszámoló esetismertetés követett (7).

Az 1950-es évek végétől az AK népszerű kezelési móddá vált néhány közép- és kelet-európai országban (8-17). Az AK-t biztonságos, hatékony, relatíve mellékhatásmentes kezelésként ajánlották (10). Az Egyesült Államokkal ellentétben, ezek-

ben az országokban főként egyetemi intézményekben alkalmazták AK-t, azonban annak biológiai, vagy klinikai aspektusáról jobbra csak a helyi szaklapokban jelentek meg közlemények, amelyek így nem keltettek nemzetközi érdeklődést. Az 1970-es évek végére az AK kutatása és használata már Európában is megszűnt. Az elmúlt három évtizedben az AK-ról még említés is ritkán esett a pszichiátriai szakirodalomban.

Tekintve, hogy az AK-val kapcsolatos hazai kutatások a modern magyar biológiai pszichiátria jelentős fejezetét képviselik, az AK, és ezen kutatások ismerete elengedhetetlen a magyar pszichiátria fejlődésének megítéléséhez.

Az atropin kóma kezelés módszere

Az AK kezelés lényege – az inzulin kómához hasonlóan – órákig tartó kóma indukálása nagy dózisú (2-8 mg/testsúlykg) atropin parenterális alkalmazásával. A kómából való felépülés spontán történik, az alkalmazott atropin dózistól és a beteg egyéni metabolizmusától függően 4-8 órán belül. A kezelés technikai részleteit illetően magyar és külföldi közleményekre utalunk (1,2,8,10,13).

Az atropin kóma indikációi és terápiás hatékonysága

Az AK-val elért eredményeket az adott időszakban érvényes pszichiátriai standardok kontextusában szabad csak mérlegelni. Az AK eredményességét célzó vizsgálatokban mértékül a klinikai kép alapján alkotott szubjektív benyomás szolgált és nem a más módszerrel, vagy placebóval történt randomizált, kontrollált összehasonlítás. Ráadásul néhány közleményben a korrekt adatközlés is hogy kívánivalót. Mindezek miatt a közölt eredmények kritikával szemlélendők.

Az AK nem volt specifikus kezelés egyetlen diagnosztikus csoportra sem, és a terápia eredményessége független volt a betegség fennállásának időtartamától (2,6,18). Különösen hatékonynak találták az AK-t szorongással, feszültséggel, agitáltsággal járó állapotokban (2,4,6,18), amelyekben a páciensek 74%-a mutatott javulást (19). Depressziós és hosztilis betegeknél ugyanakkor csak 27-61%-ban találták eredményesnek a módszert (18,19).

Az AK egyik fő indikációját a kényszeres-rög-eszmés tünetek jelentették (2,18). A „neurotikus” depressziók és kényszerneuroziszok az AK-t köve-

tően közelítőleg 60%-ban javultak (4). A szkizofréniában megjelenő kényszeres (20) tünetek AK hatására bekövetkezett enyhüléséről is beszámoltak.

Az AK mániában közel 100%-os hatékonyságúnak bizonyult (2,6,18) míg epilezsiás pszichózisban a görcsküszöb emelése nélkül csökkentette a feszültséget és agresszivitást (21). Az EEG-n mutatkozó alkalmi tüske potenciálok megjelenése ellenére sem volt megfigyelhető klinikai roham-szaporulat (21).

A fő indikációk között szerepelt a szkizofrénia is (5,12,13). 15 krónikus szkizofrén betegből 12 vált aktívabbá, együttműködőbbé, kevésbé zavarttá 20-60 mg intramuszkuláris atropin szulfát hatására; a szorongó, agitált páciensek reagáltak jobban (5). Nagyobb valószínűséggel enyhültek a hallucinációk, ha az AK-t nagy dóziszú neuroleptikummal kombinálták (22). A katatón szkizofrénia jól reagált, míg az AK-t egyéb formákban kevésbé találták hatékonynak (4).

Egy 156 szkizofrén beteget tartalmazó betegcsoportból 27 (17%) páciensnél észleltek mérsékelt, 51 betegnél (32%) pedig kifejezett javulást közvetlenül AK-t követően; a 6 hónapos követés végén ezek az arányok a következőképp alakultak: 21 (13%) és 68 (43%) (18). 40, főleg szkizofrén, ECT-re sem reagáló betegből 6 (15%) esetben AK-val teljes remisszió volt elérhető, mely a kezelést követő 6 hónapon át fennmaradt (4). Extrem nagy dóziszú atropin (2000 mg) alkalmazásával depressziós és katatón tünetek esetében is javulás mutatkozott (9). Gaszner diagnosztikusan heterogén, főleg szkizofrén betegeket tartalmazó mintán (16) 90%-os javulási arányról számolt be; a betegek 74%-a maradt egy évnél hosszabb ideig kompenzált állapotban.

Egyedi esetekben kedvező eredményeket AK-val számos más diagnosztikus kategóriában is jelentettek, így például agresszivitással járó mentális retardációban (23), vagy heroin addikcióban (7).

Atropin kóma kombinációja görcskezeléssel

Az AK ECT kezeléssel történő kombinálása (váltakozó napokon, felváltva alkalmazva) elsősorban terápia-rezisztens depressziós, és epilepsziához társult szkizoid pszichózisban szenvedő betegeknél bizonyult hatékonynak (24).

A másik kombinációs lehetőség a két kezelési módszer együttes alkalmazása, amikor az AK során a legmélyebb kómás állapotban végeztek

ECT, vagy tetracor-görcskezelést (21). Ez a technika a pszichózisok kezelésében bizonyult a leghatékonyabbnak; pszichotikus páciensek 82%-a – főleg szkizofréniában és néhány reaktív, illetve organikus pszichózisban szenvedő – maradt egy éven túl tünetmentes. A megfelelő gyógyulási arány inzulin kóma, AK, ECT/tetracor-görcskezelés és pszichofarmakoterápia esetén 55%, 65%, 72% és 79%-os volt (21).

Az atropin-scopolamin kombinációval a páciensek hamarabb kerültek kómás állapotba, így a zavartság, agitáltság és a hallucinációk időszaka néhány percre csökkent (1,8). 45 szkizofrén beteg közül 29 mutatott javulást a kombinált scopolamin-AK hatására (8).

Az atropin kóma kontraindikációi

Az AK kontraindikációját képezték a lázzal járó infekciók, glaukóma, súlyos szív-, vese- vagy májbetegségek, valamint az előzményben szereplő infekciók a fellángolás veszélye miatt (1,8). A kezelés okozta gyakori – nem szignifikáns – fogyásra való tekintettel a kahexia relatív kontraindikációt jelentett. Az életkor nem kontraindikálta a kezelést, minden korosztály (9–79 évesig) egyaránt jól tolerálta az atropin magas dózisait (2,4).

Az atropin kóma mellékhatásai és szövődményei

Az AK során fellépő hányás és fogyás az esetek többségében nem volt szignifikáns (1). A kezelés előtti folyadékbevitel korlátozásával az egyes betegeknél kialakuló vizeletretenció is csökkenthető volt (13). A kezelés naponta történő alkalmazása olykor delíriummal jellemzett krónikus atropinmérgezéshez vezetett, ami a kezelések közé iktatott 2-3 napos szünetekkel megelőzhető volt (13). Hyperpyrexia volt a legveszélyesebb szövődmény, amely akár halálos kimenetelű is lehetett (1,2). Az AK-t hűvös helyiségben végezve, gyakori lázméréssel, hideg vizes szivacsok használatával és intravénás folyadékbevitellel a hipertermia mérsékelhető volt (18). Veszélyes fokot elérő szimpatikus túlsúly esetén a kómát fizosztigminnel lehetett felfüggeszteni (2). A görcsküszöb nem emelkedett AK alatt (2).

A felsorolt potenciális veszélyek ellenére, szinte valamennyi közlemény hangsúlyozta az AK biztonságos voltát (1,2,4,25). Egy mellékhatásokat célzó, 350 beteg kezelését részletező közle-

ményben (26) az alábbi kép rajzolódott ki: 44 akut gyulladás, 9 vizeletretenció, 5 felületes tromboflebitisz, 3 hipertermia és 2 csonttörés; összesen 73 esetben jelentkezett beavatkozást igénylő szövődmény.

A laborvizsgálatok az AK szövődményeit illetően lényegesen kedvezőbb képet mutattak. A kezdeti átmeneti tachikardián és a vérnyomás-emelkedésen túl a szív működés semmilyen szignifikáns változást nem mutatott, és nem volt eltérés a szérum elektrolitokban, a májfunkciós eredményekben vagy a szérum katekolamin-szintekben sem (13). 25 beteget 2 mg/kg intravénás atropin beadását követően vizsgálva, aritmiát nem észleltek (11).

Semmiféle jel nem utalt arra, hogy az AK agykárosodást okoz, bár hosszú távú követéses vizsgálat erre vonatkozóan nem történt. 86 AK-ben részesült páciens EEG-jének spektrum analízise szerint az EEG 10 kezelésig normális maradt; ennél több kezelés esetén az EEG-ben az ECT után észlelhetőnél kevésbé kifejezett meglassulás jelentkezett (21). Sok esetben viszont akár 25 AK-t követően sem észleltek eltérést az EEG-ben (10). Az ECT-vel ellentétben az AK nem befolyásolta a központi idegrendszeri szénhidrát metabolizmust; AK-t követően 66 páciens liquorát vizsgálva nem volt változás a glukóz, a laktát, és a piruvát szintekben, valamint a pH is változatlan maradt (27).

20, átlagosan 8 AK-n átesett beteg intelligenciáját és memóriáját tesztelve nem mutatkozott romlás ezeken a területeken, sőt a legtöbb páciens teljesítménye javult az AK után (14).

Az atropin kóma mortalitása

Az AK mortalitási adatairól szóló beszámolók elmentmondásosak. Forrer 500, összesen 10,000 AK kezelésben részesült beteg adatait feldolgozó első vizsgálatában egyetlen halálesetről számolt be, melynek oka a gyakorlatlan segédzemélyzet által fel nem ismert hipertermia volt (6). Alacsony atropin dózisok (5-50 mg) alkalmazásával 300 betegnél 10,000 ülésben végeztek AK-t halálos szövődmény nélkül (26). Egy másik, 95 beteg 2-2,5 mg/kg atropinnal végzett kezelését ismertető közlemény egy halálesetről számolt be: a páciens malignus katonónia tüneteit mutatta és nagyadagú neuroleptikus, ECT és tetracor görcskezeltében is részesült (10).

Az európai országok közül egyedül Magyarországon jelentek meg mortalitási adatokat tartal-

mazó közlemények (10,16). Összesítve: bár az AK-val voltak korábbi kedvezőtlen magyar tapasztalatok (6 év alatt kevesebb, mint 2000 AK-ban részesült betegből 5-nél lépett fel halálos szövődmény), Gaszner a metodika módosításával minimálisra csökkentette a szövődmények előfordulását (16).

Az amerikai tapasztalatok is azt támasztották alá, hogy a kezelést megelőző alapos kivizsgálással és előkészítéssel, a betegek körültekintő megválasztásával a mortalitás szignifikánsan csökkenthető. Ezzel a módszerrel 20 éven át, 3,000 betegnél, 6-20 ülésben végzett AK kezelés során nem volt fatális szövődmény (2).

Az atropin kóma hatásmechanizmusa

Az AK terápiás hatása szorosan összefüggött az atropinnak a központi kolinerg receptorokon (28) megnyilvánuló, acetilkolinnal szembeni kompetitív antagonizmusával, mely az úgynevezett „centrális kolinerg szindrómát” eredményezi (29). Longo (29) a centrális kolinerg gátlásban látta az atropin hatásának lényegét. Bradley (30) felvetette, hogy a központi idegrendszer kolinerg pályáinak specifikus gátlása csak nagy dóziséú atropin alkalmazása esetén várható.

Az atropin hatására kialakuló EEG mintázat - alternáló hiperszinkronizáció és deszinkronizáció - azt sugallta, hogy az aszcendáló kolinerg rendszerekben történő acetilkolin gátlással az atropin stimulálja a szubkortikális struktúrákat, mely kortikálisan egyaránt gátló és serkentő hatásokat is eredményez (31). Ezek az egymással ellentétes impulzusok tehetők felelőssé az atropin intoxikációra jellemző tudatzavarért (31).

Az AK-t az alvással összehasonlítva a hatásmechanizmus feltárásának újabb útja nyílt meg. A normál alvás és az AK EEG mintája ugyan különböző, de mindkettőre jellemző az alternáló megjelenő hiperszinkronizáció és deszinkronizáció. AK-ban a váltakozás gyorsabb, vagyis az atropin kóma „felgyorsult alvás”-ként is felfogható. Figyelemre méltó az a 20 betegre kiterjedő vizsgálat, melyben AK során alkalmazott vizuális, taktilis és fájdalomingerek úgy változtatták meg az EEG-t, hogy a stimulusok 40%-ában deszinkronizációt, 26%-ában pedig hiperszinkronizációt okoztak (12). Ez a kísérlet alátámasztotta Longo (29), Itil és Fink (31) hipotézisét, amely szerint az atropin a központi idegrendszer serkentő és gátló pályáit egyaránt befolyásolja.

Az AK centrális antikolinerg hipotézisét erősítette meg az a megfigyelés is, miszerint 25 páciens 600 mg maximális atropin dózissal végzett kezelése során a szérum és a liquor katekolamin szintek nem változtak szignifikánsan, valószínűsítve ezzel, hogy a szimpatikus túlműködés nem játszik számottevő szerepet az AK hatásmechanizmusában (15).

A legtöbb szerző az AK hatásmechanizmusát összetett fiziológiai és pszichológiai tényezők eredőjének tekintette (32); a kor szellemének megfelelően az utóbbi pszichodinamikai interpretációt jelentett. Feltételezték, hogy az AK során jelentkező atropin okozta delírium ijesztő élménye feldolgozatlan gyermekkori konfliktusokat hozott felszínre (32).

Az atropin kómával kapcsolatos szubjektív élmények

Egy amerikai vizsgálatban a javult betegek kb. 80%-a elfogadta az AK-t, de a többiek életveszélyesnek tűnő, túl kellemetlen élménynek minősítették; a nem javuló csoportban ez az arány fordított volt (32). Egy viszonylag friss vizsgálat szerint, több évvel a kezelés után visszatekintve, lengyel páciensek legalább egyharmada vélte az AK-t tolerálhatónak (17). A közlésekben szereplő magyar betegek általánosságban szintén elfogadhatónak minősítették az AK-t (10,13).

Megbeszélés

Az AK megítélésekor a szokott dilemmával állunk szemben; hogyan kerüljük el, hogy egy korábbi terápiás próbálkozást mai tudásunk fényében ítéljünk meg. Bármennyire is elfogadhatatlannak tűnik manapság hatalmas adagú atropin parenterális alkalmazása terápiás célból, a korabeli pszichiáterek legjobb tudásuk szerint, a betegek érdekeit szem előtt tartva vezették be az AK-t, hasonlóan sok más, ma már heroikusnak tűnő próbálkozással együtt. A kezdeti eredmények az AK-val igen biztatóak voltak és arra serkentették a biológiai irányzat mellett akkor elkötelezett kevés magyar pszichiátert, hogy intenzíven kutassák e kezelésmód patomechanizmusát.

A közlések szerinti nagyfokú biztonságossága, az általa kiváltott kóma meghatározható mélysége és spontán rendeződése alapján vált az atropin a terápiás célú non-konvulzív kóma előidézésnek optimális szerévé (1,2). Az AK széles körben

mégsem terjedt el, és az inzulin kóma vagy az ECT helyét nem vette át, sőt hamar eltűnt a pszichiátria terápiás palettájáról. Ennek számos, részben szakmai, részben társadalmi oka volt. Feltehető, hogy a pszichiáterek egy részét visszatartotta a kezelés alkalmazásától, hogy a megfelelő hatás eléréséhez gyakran a gyógyszeren könyvek által letális dózissal megadott atropin mennyiség többszörösét kellett a betegeknek beadni a kóma kialakulásához. A korábbi módszerek (inzulin kóma, relaxáció és altatás nélkül alkalmazott ECT) hibái és gyakori szövődményei szintén óvatosságra készítettek az AK-val szemben. Valószínűleg döntő tényező volt az AK gyors hanyatlásában, hogy az 1950-es évek közepétől a pszichofarmakonok rohamosan átvették a vezető szerepet a legtöbb pszichiátriai kórkép kezelésében, és a pszicho- és szocioterápiák fejlődésével egyre kevésbé volt szükség invazív biológiai terápiákra. Mindazonáltal a gyógyszer-rezisztens esetek nagy száma miatt a hatvanas évek második felében és a hetvenes évek elején az AK átmenetileg előtérbe került több közép- és kelet-európai országban, így Magyarországon is.

Bár a fizosztigmin 1869 óta (33) ismert volt mint atropin antidotum, az AK bevezetésekor ez elkerülte a kutatók és a klinikusok figyelmét, ami az AK széleskörű elterjedésének további korlátját jelenthette (1). Ráadásul az AK igen idő-, személyzet- és munkaigényes volt, ami a módszert a mindinkább költségorientált egészségügy szempontjából kifejezetten előnytelenné tette.

Még nyomósabb érv volt a módszer ellen, hogy a páciensek egy bizonyos hányada ijesztőnek minősítette az AK-t. Az 1960-as évek végétől kezdődő, a pszichiátriai gyakorlatot érintő politikai és társadalmi változások során a betegek, hozzátartozók és a betegjogi szervezetek erősödésével, továbbá az antipszichiátriai mozgalom megjelenésével az AK végleg kiszorult a pszichiátria terápiás repertoárjából.

Mivel az amerikai akadémiai központok nem fordítottak figyelmet az AK-ra, AK-val kapcsolatos tudományos igényű, kontrollált vizsgálatokat az 1970-es évek közepéig nem folytattak, később pedig ilyen jellegű vizsgálatok etikai okokból elfogadhatatlanok lettek volna. Ennek következtében az AK ECT-nél és a pszichofarmakoterápiánál nagyobb hatékonysága soha nem nyert bizonyítást. Sajnálatos módon a Magyarországon végzett néhány biológiai vizsgálat érdekes eredményei a nemzetközi tudományos közélet számára

ismeretlenek maradtak. Ugyanakkor azonban ezek a kutatások meghonosítottak számos biológiai módszert, és katalizátorként szolgáltak a hazai biológiai pszichiátria, ezen belül különösen a pszichofarmakológia 1970-es évek végétől induló, máig tartó fellendülésének.

Összegezve, az AK az egyéb hatékony terápiás módszerek híján az elmeosztályokat megtöltő betegekben segíteni akaró pszichiáterek terápiás próbálkozásának tekinthető. Abban az időszakban,

amikor más eredményes módszer nem állt rendelkezésre, az AK valószínűleg sok szenvedőnek nyújtott enyhülést, olyan áron, ami napjainkban már nem elfogadható.

Levelezési cím:

Dr. Gazdag Gábor

Szt. László Kórház Addiktológiai és Pszichiátriai

Ambulancia

1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

E-mail: gazdag@lamb.hu

IRODALOM

- Forrer GR, Miller JJ.: Atropine coma: a somatic therapy in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1958; 115:445-458.
- Lynch HD, Anderson MH.: Atropine coma therapy in psychiatry: clinical observations over a 20-year period and a review of the literature. *Dis Nerv Syst* 1975; 36:648-652.
- Donnadieu MH.: Vagotonie et syndrome de démence précoce disparition par l'atropine. *Ann Med Psychol* 1938; 96:421-443.
- Forrer GR.: Atropine toxicity in the treatment of schizophrenia. *J Mich M Soc* 1950; 49:184-185
- Forrer GR.: Atropine toxicity therapy in the treatment of mental disease. *Am J Psychiatry* 1951; 108:107-112.
- Forrer GR.: Symposium on atropine toxicity therapy. History and future research. *J Nerv Ment Dis* 1956; 124:265-269.
- Wandzel L, Falicki Z.: Heroin addiction treated by atropine coma (ltr) *Am J Psychiatry* 1987;144:1243.
- Dusek K, Lindtova H.: Atropin und scopolamin-atropin komatherapie. *Acta Psychiat Scand* 1967; 43:249-254.
- Gadecki W, Majewski K.: New observation on atropine coma therapy. *Exc Med Psychiat* 1970; 23:Abstract No. 1225
- Zsadányi O.: Az atropin-coma kezelés alkalmazásáról a pszichiátriai gyakorlatban. *Ideggy Szle* 1972; 25:312-321.
- Mechler F. Az atropin-coma hatása a neuromuscularis rendszerre, különös tekintettel a perifériás idegek motoros rostjainak működésére. *Ideggy Szle* 1973; 26:241-248.
- Molnár L, Zsadányi O.: Adatok az atropin hatásmechanizmusának kérdéséhez. *Ideggy Szle* 1974; 27:377-382.
- Gaszner P. Az atropin-coma terapia methodikájáról, különös tekintettel az atropin érzékenység változására *Ideggy Szle* 1974; 27:172-177.
- Kleininger O, Zsadányi O, Molnár K.: Über Änderungen testpsychologischer Untersuchungsbefunde während Atropin-Koma-Behandlung. *Arch Psychiat Nervenkr* 1974; 218:107-113.
- Gaszner P, Tényi I, Németh M, Jónás Á.: A plazma catecholamin szint változásának tanulmányozása atropin coma alatt. *Kisérll Orvostudomány* 1976; 28:581-584.
- Gaszner P.: Az atropin-coma terápia módosított eljárása. *Kandidátusi értekezés MTA, Budapest, 1976.*
- Galuszko P, Afeltowicz Z, Januszkiewicz-Grabias A, Trojanowski L.: Questionnaire studies of the effectiveness of atropine coma in patients treated at the I. Clinic for Mental Diseases, Medical Academy, in Gdansk 1979-1987. *Psychiatr Polska* 1990; 24:8-11.
- Miller JJ, Schwarz HH, Forrer GR.: Atropine coma therapy. *J Clin & Exp. Psychopath & Quart. Rev Psychiat & Neurol.* 1958; 19:312-318.
- Schwarz H.: Statistical evaluation. Symposium on atropine toxicity therapy. *J Nerv Ment Dis* 1956; 124:281-286.
- Sfilenia LS.: Experience with using atropine in comatose and non-comatose doses in psychiatric clinical practice. [in Russian] *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1981; 81:581-585.
- Zsadanyi O, Molnar K, Engart, G.: Az elmebetegség coma-, görcs- és tranquillans kezelésének időszerű kérdései II. A kezelések hatásának biológiai elemzése. *Ideggy Szle* 1974; 27:10-18.
- Bazhin EF, Rafalovich EG.: Treatment of hallucinatory disorders in schizophrenia by atropine comas. *Zh Neuropath Psychiat Im S S Korsakova* 1973; 73:1223-1227.
- Szulesztrovska H.: Beneficial effect of atropine coma in a case of aggressive tendencies in a young oligophrenic woman. *Psychiatr Polska* 1969; 3:215-217.
- Goldner RD.: Symposium on atropine toxicity therapy: experience of use in private practice. *J Nerv Ment Dis* 1956; 124:276-280.
- Zsadanyi O, Molnar K.: Electroencephalographic analysis of atropine coma. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1972; 41:63-72.
- Goldner RD.: Scopolamine sleep treatment in private practice. *Int J Neuropsychiat* 1967; 3:234-247.
- Zsadanyi O.: Biological studies on the effects of some therapeutic procedures used in psychiatry. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1975; 46:59-69.
- Consolo S, Ladinsky H, Peri G, Garattini S.: Effect of central stimulants and depressants on mouse brain acetylcholine and choline levels. *Eur J Pharmacol* 1972; 18:251-255.
- Longo VG.: Mechanism of the behavioural and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* 1966; 18:965-996.
- Bradley PB.: The effect of atropine and related drugs on the EEG and behaviour. *Progr Brain Res* 1968; 28:3-13.
- Itil T, Fink M.: EEG and behavioural aspects of the interaction of anticholinergic hallucinogens with centrally active compounds. *Progr Brain Res* 1968; 29:149-168.
- Forrer GR.: Psychodynamic factors in atropine toxicity therapy. *J Nerv Ment Dis* 1954; 120:40-43.
- Heiser, JF, Gillin JC.: The reversal of anticholinergic drug-induced delirium and coma with physostigmine. *Am J Psychiatry* 1971; 127:1050-1054.