

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Rostock  
[Direktor: Prof. Dr. *Braun*].)

## Über das Verhalten des Blut- und Liquorzuckers bei der Insulinschockbehandlung der Schizophrenie<sup>1</sup>.

Von

Viktor Schretzenmayr.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Juli 1938.)

Die Insulinschocktherapie der Schizophrenie ermöglicht die Beobachtung zahlreicher pathophysiologischer Vorgänge, deren genaue Durchforschung uns sowohl Wesen und Wirkung des Insulinschocks näherbringen als auch Erkenntnisse allgemeiner Natur vermitteln wird. Am nächsten liegt hier zweifellos, bei der umfangreichen Anwendung des einen Hauptfaktors im Kohlehydrathaushalt den Zuckerverhältnissen in Blut und Liquor während der Shockbehandlung besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Schwankt der normale Zuckergehalt im Blute zwischen 70—120 mg-%, so wissen wir heute mit Sicherheit, daß der Liquorzucker nur etwa 60% des innerhalb dieser Grenzen liegenden Wertes erreicht und daß dieses Verhältnis Liquorzucker : Blutzucker auch bei Veränderungen des Blutzuckers mit großer Zähigkeit festgehalten wird. Bekannte Abweichungen hiervon bilden die Meningitiden mit Erniedrigung und die Encephalitis mit Erhöhung dieses Quotienten Liquorzucker : Blutzucker, während für andere Erkrankungen am Zentralnervensystem solch diagnostisch verwertbare Veränderungen bisher nicht einstimmig nachgewiesen sind.

Für die Zuckerverhältnisse im Blut und Liquor während der Insulinschockbehandlung verdienen natürlich Befunde, die auf verwandten Gebieten erhoben werden konnten, besondere Aufmerksamkeit: So entspricht beim Diabetes der langanhaltenden Blutzuckererhöhung auch ein Anstieg der Liquorzuckerwerte, wobei jedoch unter Zurückbleiben des Liquorzuckers der normale Quotient Liquorzucker : Blutzucker nicht immer erhalten bleibt (*Wittgenstein, Alpers, Straube*); nach *Dietel* dagegen soll sogar allmählich infolge Versagens der Blut-Liquorschranke ein Ausgleich der beiden Zuckerwerte stattfinden. Bei plötzlichem Sinken des diabetischen Blutzuckers beobachteten *Rußnyak* und *Czaki*, wie die entsprechende Veränderung im Liquor nachhinkte, so daß sie im Liquor mitunter höhere Werte als im Blute fanden.

Auch der Einfluß oraler und intravenöser Zuckergaben auf das Verhältnis Liquorzucker : Blutzucker ist eingehend untersucht worden:

---

<sup>1</sup> Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock (D 28).

Nach *Wittgenstein* steigt bei alimentärer Hyperglykämie der Liquorzucker nicht mit an, und *Keller* fand auch bei hohenintravenösen Traubenzuckereinspritzungen keinen meßbaren Übertritt vom Zucker in den Liquor, wenn er in einem Abstand von 45 Min. bis 3 Std. nach Zuckergabe den Liquorzucker bestimmte; wohl sah er eine Adrenalinhyperglykämie sich rasch auf den Liquor fortsetzen. Die Mehrzahl der Untersucher (*Dietel*, *Nina*, *Grayzel*, *Riser* und *Meriel* u. a.) kommt jedoch zu anderen Ergebnissen: Dem Anstieg des Blutzuckers nach Zufuhr von KH entspricht gleichsinniges Verhalten des Liquorzuckers, nur zeitlich verschoben: Anstieg und späterer Abfall der Zuckerwerte im Liquor hinken den Bewegungen im Blute nach; diese Verspätung beträgt im Anstieg nach *Dietel* bei intravenöser Zuckergabe 30 Min., bei oraler 1 Stunde, während andere Untersucher längere Werte finden.

Nach diesen Verhältnissen bei Zuckerezufuhr (Abhängigkeit der Liquorzuckerkurve vom Blutzucker bei zeitlichem Nachhinken) wird man auch vom Insulin sinngemäß eine entgegengesetzte Wirkung auf den Liquorzucker erwarten dürfen. So spritzte *Nina* Kaninchen 10 E Insulin pro Kilogramm Körpergewicht, bestimmte nach 2 Stunden den Zuckergehalt im Blut und Liquor und fand eine gleichmäßige Herabsetzung beider Werte unter Wahrung des normalen Quotienten. Ähnlich sind auch die Befunde von *Kasahara* und *Uetani*. *Gutowski* und *Wasilkowska* gaben 5 E Insulin pro Kilogramm Körpergewicht, nahmen in stündlichen Abständen Blut und Liquor ab und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß das Insulin auch den Liquorzucker senkt, nur auch hier wieder mit einer gewissen Verzögerung gegenüber dem Blutzucker.

Gegenüber diesen anscheinend einfach liegenden Verhältnissen ist aber doch für den hypoglykämischen Shock, den wir in der Insulinbehandlung therapeutisch verwenden, seit langem bekannt, daß die Blutzuckererniedrigung, von der der Shock seinen Namen führt, kein zuverlässiger Gradmesser für seine Tiefe und seinen Eintritt darstellt; man fand nicht selten in tiefen Shocks den Blutzucker nur wenig erniedrigt, vermißte andererseits aber bei extrem niedrigem Zuckergehalt des Blutes „hypoglykämische“ Zeichen. Daran knüpften *Zeghauser* und *Erb* in ihrer Arbeit „Untersuchungen über die Pathogenese des Insulinschocks“ noch folgende Überlegungen an: Wenn schon der Blutzucker keinen verläßlichen Maßstab für den Insulinschock darstellt, so beweist doch andererseits die prompte Wirkung zugeführten Zuckers den Zuckermangel im Organismus; weiter: die Symptomatologie des Shocks (wie auch der autoptische Befund bei Fällen mit letalem Ausgang) weist auf das Nervensystem als den Ort hin, wo sich die Hauptveränderungen abspielen. Die Untersucher fahren fort: „Man ist darum wohl berechtigt anzunehmen, daß Zuckermangel bzw. seine Folgezustände im Nervengewebe die pathologische Grundlage der hypoglykämischen Anfälle bilden. Von diesen Erwägungen ausgehend prüften wir das Verhalten von Zucker in der

cerebrospinalen Flüssigkeit im Verlaufe der hypoglykämischen Anfälle und verglichen es mit der Blutzuckerkurve.“ Dazu wurden bei 10 in der Insulinbehandlung stehenden Patienten Blut- und Liquorzuckerwert ermittelt, einmal beim Auftreten der ersten hypoglykämischen Symptome und zum zweitenmal auf dem Gipfel der Erscheinungen, im Koma. Das Ergebnis war folgendes:

1. Im Blute: Bei der ersten Bestimmung ein Zuckergehalt zwischen 20 und 68 mg-%, durchschnittlich 45 mg-%; bei der zweiten Bestimmung in der Hälfte der Fälle ein weiteres Absinken, in der anderen Hälfte bereits wieder ein Anstieg der Zuckerwerte.

2. Im Liquor: In der Phase der Anfangssymptome Werte zwischen 54 und 73 mg-%, durchschnittlich 63 mg-% (also noch ganz normal); im Koma zwischen 7 und 39 mg-%, durchschnittlich 24 mg-%, also eine erhebliche Erniedrigung in allen Fällen.

Die Schlußfolgerungen der Untersucher hieraus sind folgende: „Als Ergebnis unserer Beobachtungen stellten wir fest, daß der Sturz der Zuckerwerte in der cerebrospinalen Flüssigkeit während des Insulinshocks der Intensität des klinischen Bildes parallel läuft, und daß der Verlauf der Liquorzuckerkurve ein getreues Abbild des klinischen Verlaufes liefert.

Wir sind uns darüber im klaren, daß dieses Verhalten nur Ausdruck von Prozessen ist, die sich im Nervengewebe selbst abspielen und die pathogenetisch den Verlauf des Insulinshocks bedingen.“

Die Autoren vermuten weiter, daß der Liquorzucker vom Zentralnervensystem bei erhöhtem Bedarf verbraucht wird, haben aber von Einspritzungen kleiner Glucosemengen in den Liquor keinen Einfluß auf den Verlauf der Erscheinungen gesehen.

In den vorliegenden Untersuchungen habe ich mir ein ähnliches Ziel gesetzt: Einmal die eben geschilderten Bewegungen des Blut- und Liquorzuckers im Verlauf des Insulinshocks bis zum Koma an Kranken unserer Klinik zu studieren<sup>1</sup>, darüber hinaus galt mein besonderes Augenmerk aber den Verhältnissen bei der Umkehr dieser Vorgänge, beim Erwachen aus dem Shock, um so gewissermaßen eine Probe aufs Exempel anzustellen, inwieweit auch hier der Liquorzucker ein Abbild der wieder rückwärts durchlaufenen klinischen Erscheinungen liefert. Nach den aus der Literatur ersichtlichen Regeln, wonach der Liquorzucker dem Blutzucker sowohl bei Bewegungen nach oben und der darauf folgenden Rückkehr zur Normalen wie auch beim Abstieg unter die Normale stets nur mit einer

<sup>1</sup> Beim Abschluß dieser Arbeit erschienen in H. 22 der Klin. Wschr. vom 28. 5. 38 Untersuchungen von K. Th. Dussik: „Über Veränderungen des Zuckergehaltes des Liquor cerebrospinalis während der Insulinchockbehandlung der Schizophrenie“, deren Ergebnisse ich leider nicht mehr berücksichtigen konnte. Die Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen Liquorzucker und klinischem Bild vorwiegend bis zum Koma und sucht hieraus außerdem in einzelnen Fällen Verbindungen zum Verlauf der Psychose überhaupt herzustellen.

erheblichen Verspätung folgt, war es von vornherein wenig wahrscheinlich, daß nun hier, bei der letzten der theoretisch denkbaren Möglichkeiten, beim Anstieg von unten, der Liquorzucker eine Ausnahme machen und ebenso rasch den Normalwert erreichen sollte, wie die klinischen Erscheinungen mit der Rückkehr des vollen Bewußtseins schwinden, was ja unter intravenöser Traubenzuckergabe oft fast schlagartig geschieht.

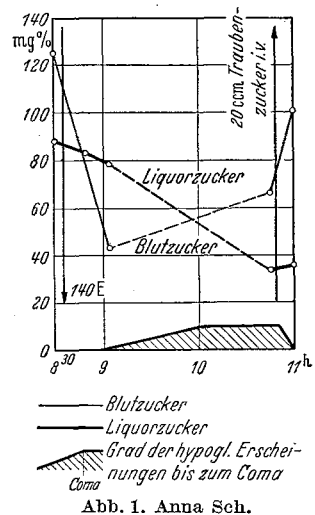
Die Art meines Vorgehens war folgende: Bei den ersten Untersuchungen wurden zunächst die Nüchternwerte im Blut und Liquor bestimmt, hierauf unter Liegenbleiben der Punktionsnadel die jeweilige Shockdosis Insulin eingespritzt und dann beim Auftreten der ersten hypoglykämischen Erscheinungen nochmals der Zuckergehalt in Blut und Liquor ermittelt, worauf die Nadel entfernt wurde. Die nächste Punktion wurde im tiefen Koma vorgenommen und hier die beiden Zuckerwerte erneut untersucht. Hierauf führte ich, ebenfalls bei liegender Punktionskanüle, Zucker intravenös oder durch die Nasensonde zu, beließ, so lange das Verhalten des Kranken es erlaubte, möglichst bis zum völligen Erwachen, die Nadel in ihrer Lage und bestimmte dann den Endwert für den Zuckergehalt im Blut und Liquor. Dieses Vorgehen war für die Kranken wegen des langen Liegens der Punktionsnadel nicht angenehm und bei beginnender Somnolenz mit der oft starken motorischen Unruhe ebenso wie beim Erwachen auch nicht ungefährlich. So kam ich denn auf folgenden Ausweg: In einem Teil der Fälle fixierte ich durch je eine Punktion zur Zeit der ersten Hypoglykämieerscheinungen und dann im tiefen Koma den absteigenden Schenkel, bei dem anderen Teil dagegen durch Punktion im Koma und dann wieder in verschiedenen Abständen nach Zuckergabe den aufsteigenden Schenkel des kurvenmäßig gedachten Insulinschocks.

Die Bestimmungen selbst wurden nach der Methode *Hagedorn-Jensen* in doppelter Ausführung vorgenommen.

Das Ergebnis der Untersuchungen bei den einzelnen Kranken war folgendes:

1. Anna Sch., 25 Jahre alt; vor einem Vierteljahr mit Angstzuständen, Entfremdungsgefühlen und Beeinträchtigungsideen erkrankt, später motorische und sprachliche Erregungen mit Zerfahrenheit und Halluzinationen. Seit 3 Wochen in Insulinbehandlung; bisher 7 gute Shocks. Enderfolg: Vollremission.

Verlauf am 14. 12. 37: Nüchternwert: BZ 114 mg-%; LZ 88 mg-%. 8<sup>35</sup> 140 E Insulin. 8<sup>50</sup> LZ 84 mg-%. 9<sup>05</sup> Beginnende hypoglykämische Erscheinungen in Gestalt von Unruhe und Schwitzen. BZ 43 mg-%, LZ 79 mg-%. 10<sup>00</sup> Nach zunehmender Somnolenz mit Myoklonismen tiefes Koma. 10<sup>45</sup> Im Koma BZ 64 mg-%; LZ



32 mg-%. 10<sup>50</sup> 20 ccm Traubenzucker i. v. 5 Min. nach der Injektion unruhiges Erwachen, schreit, kann kaum mehr gehalten werden, so daß nach weiteren 5 Min. die Nadel entfernt werden muß; Werte: 11<sup>00</sup> BZ 100 mg-%; LZ 36 mg-%, ist dann völlig wach, ansprechbar und verlangt zu trinken.

2. Erna H., 44 Jahre alt. Krankheitsbeginn vor einem halben Jahr: schlief nicht mehr, da ihr durch Stimmen befohlen war, aufrecht im Bett zu sitzen, ver-

weigerte die Nahrungsaufnahme, äußerte Wahnideen. Seit 3 Wochen in der Insulinbehandlung, bisher 7 tiefe Shocks. Enderfolg: Keine Besserung.

Verlauf am 29. I. 38: Nüchternwert: BZ 122 mg-%, LZ 69 mg-%. 8<sup>00</sup> 90 E Insulin. 8<sup>30</sup> BZ 69 mg-%, LZ 65 mg-%, fängt an zu schwitzen. 10<sup>00</sup> Kaum mehr ansprechbar, starker Nystagmus beim Blick nach allen Seiten; dann im Gegensatz zum bisherigen immer ruhigen Einschlafen zunehmende motorische Unruhe. 11<sup>45</sup> Tiefes Koma. 11<sup>55</sup>

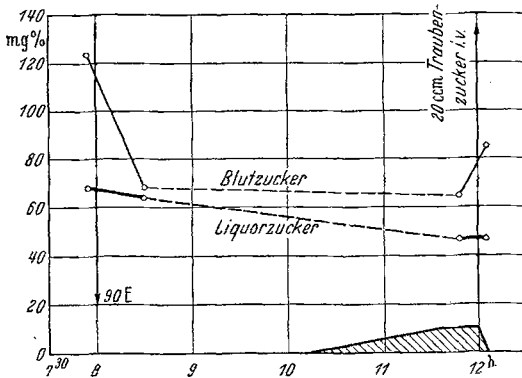


Abb. 2. Erna H.

BZ 63 mg-%; LZ 48 mg-%. 12<sup>00</sup> 20 ccm Traubenzucker i. v. 12<sup>04</sup> Erwacht, fixiert, greift nach dem Zuckerwasserbecher. BZ 85 mg-%; LZ 48 mg-%.

3. Bertha B., 26 Jahre alt. Erster Krankheitsschub bereits 1928, zweiter 1934. Jetzt vor einem Monat wieder eingewiesen, weil sie sich in einem Zustand höchster

Ratlosigkeit mit einem Beil den Finger abgehakt hatte.

Hier ängstlich, ratlos, motorisch unruhig, sprachlich uneinfühlbar, Manieren und Grimassieren. Seit 2<sup>1/2</sup> Wochen in Insulinbehandlung, bisher 6 Shocks. Enderfolg nach 36 Shocks: trotz weitgehender Besserung zu Beginn der Behandlung erneuter Rückfall.

Verlauf am 10. 2. 38: Nüchternwert: BZ 110 mg-%; LZ 83 mg-%. 7<sup>45</sup> 60 E Insulin i. m. 8<sup>35</sup> Somatisch und psychisch noch keine

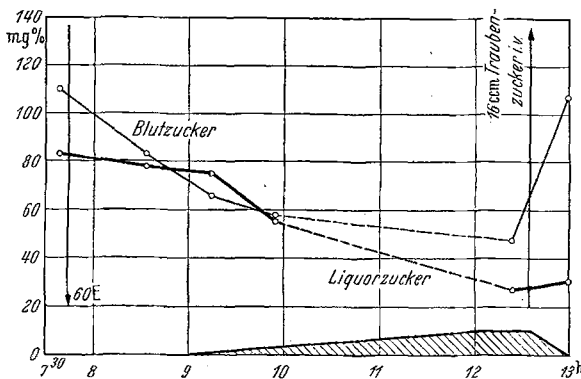


Abb. 3. Bertha B.

hypoglykämischen Erscheinungen. BZ 83 mg-%; LZ 78 mg-%. 9<sup>00</sup> Müde, reagiert kaum auf Anreden. 9<sup>15</sup> Noch ansprechbar, aber teilnahmslos, grimassiert leicht. BZ 66 mg-%; LZ 74 mg-%. 9<sup>55</sup> Noch keine weiteren Vertiefungserscheinungen. BZ 54 mg-%; LZ 55 mg-%. 12<sup>00</sup> Tiefes Koma. 12<sup>25</sup> BZ 47 mg-%; LZ 27 mg-%. 12<sup>35</sup> 16 ccm Traubenzucker. Da nach 10 Min. noch keine Anzeichen des Erwachens, nochmals 20 ccm Traubenzucker i. v. 12<sup>58</sup> Wird wach, versucht, sich herumzudrehen, spricht. 13<sup>00</sup> Wach, trinkt, ist weinerlich und ratlos. BZ 107 mg-%; LZ 30 mg-%.

4. Elsa H., 33 Jahre. Seit 4 Wochen krank; zahlreiche Sinnestäuschungen, Wahnideen; wenige Tage nach der Aufnahme schlaffer Stupor mit Nahrungsverweigerung. 3 Wochen in Insulinbehandlung, bisher 9 Shocks. Enderfolg: Vollremission.

Verlauf am 12. 2. 38: 7<sup>45</sup> 90 E Insulin. 8<sup>15</sup> Fängt an, zu schwitzen, später schläfrig, leichter Nystagmus. 10<sup>15</sup> Nur mehr schlecht ansprechbar, schwitzt erheblich; BZ 40 mg-%; LZ 68 mg-%. 11<sup>15</sup> Beginn des tiefen Komas. 12<sup>15</sup> Werte im Koma BZ 54 mg-%; LZ 27 mg-%. 12<sup>23-28</sup> 300 cem Zuckerlösung mit 180 g Rohrzucker durch die Nasenonde; rekt und dehnt sich unruhig nach wenigen Minuten. 12<sup>38</sup> Ansprechbar, weinerlich, antwortet mit ja oder nein. 12<sup>41</sup> Gut ansprechbar, spricht zwar noch etwas langsam, aber in ganzen Sätzen. BZ 88 mg-%; LZ 22 mg-%.

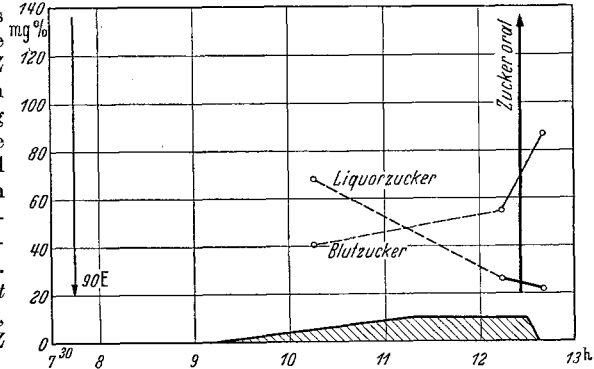


Abb. 4. Elsa H.

5. Elise A., 22 Jahre alt, seit 2 1/2 Monaten erkrankt, albern, läppisch, antwortet auf alles nur mit ja oder nein, grimassiert, neigt zu unsinnigen Handlungen, nachts laut und störend, setzt sich mit ihren Stimmen auseinander. Seit 4 Wochen in Insulinbehandlung, bisher 13 Shocks. Enderfolg: Leidliche Remission.

Verlauf am 9. 3. 38: 8<sup>00</sup> 100 E Insulin. 9<sup>00</sup> Noch keine hypoglykämischen Erscheinungen. 10<sup>30</sup> Zwar gut ansprechbar, aber doch schon auffällig gegenüber dem sonstigen Verhalten verändert, antwortet automatenhaft, mit eigentümlicher Betonung, zeitweilig gehemmt. Haut warm und feucht. 10<sup>45</sup> BZ 45 mg-%; LZ 41 mg-%. 11<sup>55</sup> Beginn des tiefen Komas, das um 12<sup>30</sup>

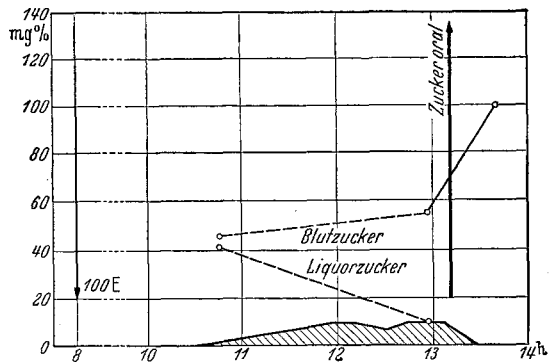


Abb. 5. Elise A.

eine leichte Aufhellung zeigt, sich dann aber rasch wieder vertieft. 12<sup>55</sup> Im Koma: BZ 54 mg-%; LZ 10 mg-%. Punktionsnadel entfernt. 13<sup>10</sup> Zuckerlösung durch die Nasenonde. 13<sup>30</sup> Allmähliches Erwachen. 13<sup>40</sup> BZ 100 mg-%. Nochmalige Punction scheitert an dem heftigen Widerstand der Kranken.

6. Magdalene B., 29 Jahre. Seit 5 Jahren krank; massenhafte Halluzinationen, bizarre Wahnideen, monatelange negativistische Stuporen, recht dysplastisch. Mit 240 E jetzt vierter Shock; nicht weiter behandelt.

Verlauf am 12. 3. 38: 7<sup>45</sup> 240 E Insulin. 10<sup>00</sup> Noch keine Anzeichen der Insulinwirkung, liegt steif und ablehnend zu Bett. 11<sup>45</sup> Zunehmende Somnolenz. 12<sup>30</sup> Tiefer Shock. BZ 37 mg-%; LZ 44 mg-%; Nadel entfernt. 12<sup>40</sup> 20 cem Traubenzucker i. v. Wacht nach wenigen Minuten auf, trinkt selbst einen Becher Zucker-

wasser, spricht. 12<sup>55</sup> zweite Punktion. BZ 61 mg-%; LZ 29 mg-%. Die Punktionsnadel bleibt liegen, die Kranke bekommt jetzt ihr Mittagessen. 13<sup>10</sup> Schläft ziemlich rasch wieder fest ein, kaut und schluckt nicht mehr, behält Fleisch und Kartoffeln im Mund. Erneutes tiefes Koma. 13<sup>15</sup> BZ 46 mg-%; LZ 24 mg-%.

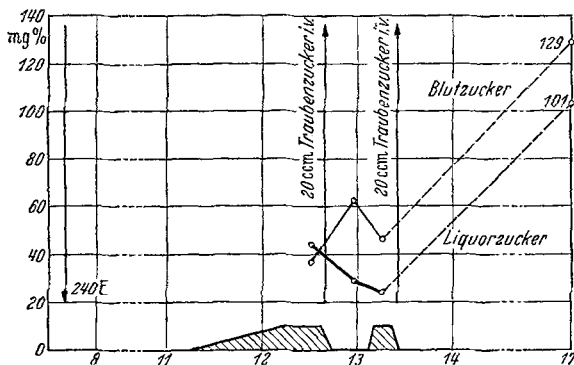


Abb. 6. Magdalene B.

Wegen der Bedrohlichkeit der Lage (Mund voll von Essen während des Komas!) Entfernung der Kanüle, Mundreinigung und Traubenzucker i. v. Nach 5 Min. Erwachen. Ist dann weiter, bleibt wach. Am Nachmittag 17<sup>30</sup> nochmalige Bestimmung von Blut- und Liquorzucker: BZ 129 mg-%; LZ 101 mg-%.

7. Ursula R., 18 Jahre. Seit 4 Monaten negativistischer Stupor nach anfänglich heftigen Erregungszuständen. Insulin seit 2 Monaten, mit bisher 27 Shocks. Enderfolg: Vollremission.

Verlauf am 10. 3. 38: 7<sup>40</sup> 155 E Insulin. 10<sup>15</sup> Noch immer ansprechbar, schwitzt. 10<sup>45</sup> Somnolent, aber noch weckbar. 12<sup>00</sup> Nach zunehmender Benommenheit

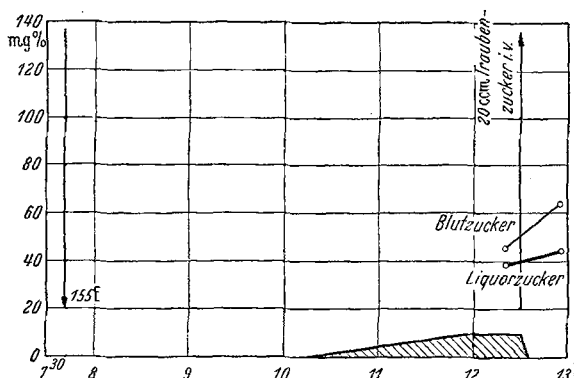


Abb. 7. Ursula R.

komatös, starkes Schwitzen. 12<sup>20</sup> Werte im Koma: BZ 45 mg-%; LZ 39 mg-%. 12<sup>30</sup> 20 ccm Traubenzucker i. v., ist bereits nach 3 Min. ganz wach, verlangt stürmisch zu essen, trinkt gierig ihr Zuckerwasser. 12<sup>55</sup> Wach, BZ 63 mg-%; LZ 44 mg-%.

8. Alfred St., 32 Jahre alt. Seit 2½ Monaten krank, vernachlässigt seine Arbeit, hört Stimmen, gerät nach der Aufnahme in heftige ängstliche Erregungszustände, anschließend

send wochenlanger Stupor mit starker Unsauberkeit. Seit 2 Monaten in Insulinbehandlung, bisher 40 Shocks. Enderfolg: Keine Besserung.

Verlauf am 15. 3. 38: 6<sup>40</sup> 40 E Insulin. 8<sup>15</sup> Schwitzt stark, wirft sich unruhig hin und her, schreit zeitweilig. 9<sup>00</sup> Nicht mehr ansprechbar, aber noch immer laut. 9<sup>45</sup> Ausgedehnte Myoklonismen. 10<sup>00</sup> Ruhiges tiefes Koma. Werte um 10<sup>40</sup> BZ 39 mg-%; LZ 20 mg-%. 10<sup>45</sup> 200 g Rohrzucker durch die Sonde, um 11<sup>05</sup> nochmals 80 g. 11<sup>10</sup> Wird wach. 11<sup>15</sup> Spricht jetzt, psychisch recht labil, legt sich weinend selbst zur Punktion auf die Seite. BZ 100 mg-%; LZ 11 mg-%. 11<sup>30</sup> Ganz klar, hat inzwischen Brot gegessen. BZ 126 mg-%; LZ 22 mg-%.

9. Peter K., 19 Jahre alt, vor 5 Monaten erkrankt, fühlte sich verfolgt, gerät sehr schnell in heftige Erregungszustände mit Grimassieren, Manieren, Zerrfahrenheit. Bisher 46 Shocks; Enderfolg leidlich.

Beim Versuch am 16. 3. 38 gelang nur die Bestimmung im tiefen, bereits über 1 Stunde bestehenden Koma mit den Werten: BZ 43 mg-%; LZ 25 mg-%. Die Punktion nach dem Erwachen war bei dem Widerstand des Patienten nicht möglich.

10. Bertha B., siehe unter 3.

Verlauf am 18. 3. 38 (26. Shock). 7<sup>45</sup> 75 E Insulin. 8<sup>30</sup> Schwitzt stark, ist schläfrig. 9<sup>30</sup> Tiefer Shock. 10<sup>30</sup> Werte nach anhaltendem Koma: BZ 31 mg-%; LZ 48 mg-%. 10<sup>40</sup> Rohrzucker durch die Sonde. 10<sup>55</sup> Ansprechbar, noch recht weinerlich. 11<sup>10</sup> Völlig wach. BZ 95 mg-%; LZ 36 mg-%. 11<sup>35</sup> Wach, BZ 134 mg-%; LZ 36 mg-%.

11. Emma D., 25 Jahre alt. Vor einem Vierteljahr akut erkrankt mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, sprachlicher und motorischer Erregung. Seit 2 Monaten in Insulinbehandlung, bisher 18 tiefe Shocks. Enderfolg: Vollremission.

Verlauf am 19. 5. 38: 7<sup>30</sup> 45 E Insulin, fängt bald an, zu schwitzen. 10<sup>15</sup> Beginn des tiefen Komas nach ruhigem Einschlafen. Starkes Schwitzen, enormer Speichelfluß. 10<sup>50</sup> Werte im Koma: BZ 47 mg-%; LZ 30 mg-%. 11<sup>10</sup> 200 g Zucker durch die Sonde. Erwacht eine Viertelstunde später ruhig, bleibt weiterhin wach, verhält sich ziemlich ablehnend, ißt um 12 Uhr ihr Mittagessen. 12<sup>25</sup> Werte 1<sup>1</sup>/<sub>4</sub> Stunde nach der Zuckergabe (und Mittagessen). BZ 114 mg-%; LZ 43 mg-%.

12. Paula D., 32 Jahre alt. Vor 8 Wochen mit heftigen motorischen und sprachlichen Erregungszuständen, Verfolgungsideen und lebhaften Halluzinationen erkrankt. Bisher 20 regelmäßige Shocks. Enderfolg: Vollremission.

Verlauf am 25. 5. 38: 7<sup>30</sup> 40 E Insulin. 9<sup>30</sup> Tiefes Koma. 10<sup>15</sup> Zuckerwasser durch die Sonde, erwacht innerhalb 15 Min., ist dann völlig wach, ißt Brot und ein Ei. 11<sup>40</sup> Lumbalpunktion: BZ 116 mg-%; LZ 47 mg-%. 12<sup>15</sup> BZ 125 mg-%; LZ 45 mg-%.

13. Helene K., 24 Jahre. Seit jeher scheu, „hatte nie den Mut, Freundschaften zu schließen“; schon 2 Monate vor der Aufnahme zunehmend ängstlich, hypochondrisch, schlief nicht mehr. In der Klinik ausgesprochen ratlos-ängstliche Stimmungslage, glaubt sich hypnotisiert; kurze Stuporzustände wechseln mit plötzlichen sinnlosen Ausbrüchen ab. Seit 8 Wochen in Insulinbehandlung, bisher 22 Shocks. Enderfolg: Gute Teilremission.

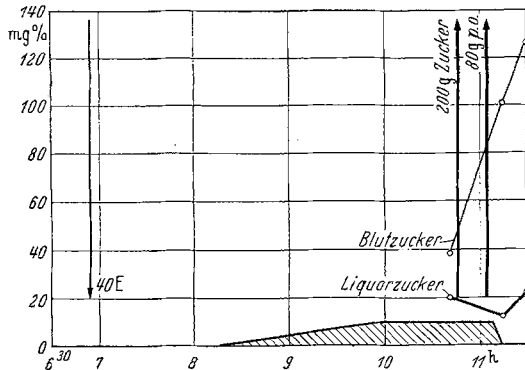


Abb. 8. Alfred St.

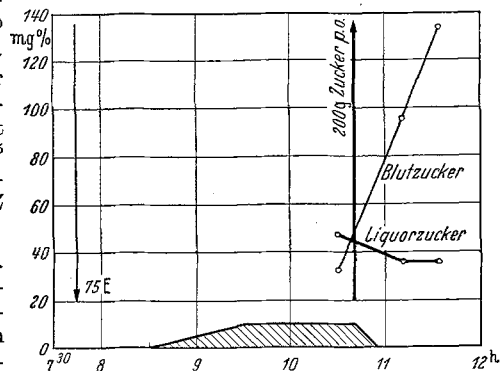


Abb. 9. Bertha B.



Verlauf am 31. 5. 38: 7<sup>30</sup> 70 E Insulin. 10<sup>15</sup> Koma nach vielfachen Myoklonismen. 10<sup>45</sup> Vorübergehende Aufhellung, wird eben wieder weckbar. 11<sup>00</sup> Erneutes tiefes

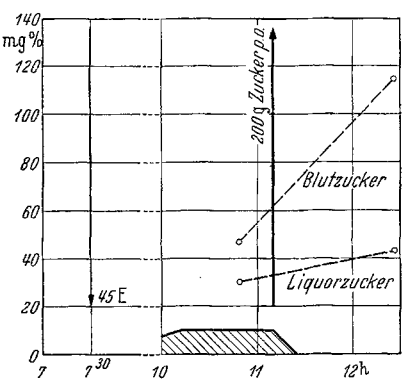


Abb. 10. Emma D.

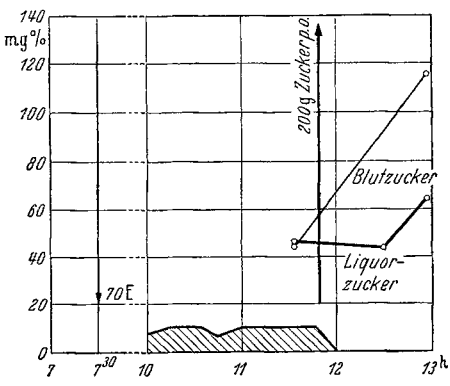


Abb. 11. Helene K.

Koma. 11<sup>35</sup> Werte im Koma: BZ 45 mg-%; LZ 46 mg-%. 11<sup>50</sup> Zuckerwasser durch die Sonde, erwacht in 10 Min., ißt Brot und ein Ei. 12<sup>30</sup> Wach, LZ 45 mg-%. 12<sup>55</sup> BZ 114 mg-%; LZ 64 mg-%; völlig wach.

Versuchen wir nun die bisher geschilderten Einzelbefunde nach gemeinsamen Gesichtspunkten einzuordnen! Wir sahen folgendes:

1. Bei 3, schon länger Insulin-behandelten Fällen wurde unter anderem der Nüchtern-Blut- und Liquorzucker bestimmt; die Werte

	Blut	Liquor
A. Sch.	114	88
E. H.	122	69
B. B.	110	83

liegen im Blut wie Liquor an der oberen Grenze der Norm, übersteigen sie im Liquor in 2 Fällen sogar erheblich, so daß sich auch das Verhältnis Blutzucker : Liquorzucker zugunsten des Liquorzuckers verschob. Dasselbe traf auch für einen weiteren Fall zu, bei dem am Spätnachmittag des Untersuchungstages, vor dem Abendessen, ein Zuckergehalt im Blut von 129 mg-% und im Liquor von 101 mg-% ermittelt wurde.

2. Dieselben 3 Fälle zeigen weiter die Verzögerung, mit der der Liquorzucker auch den Bewegungen des Blutzuckers nach unten folgt:

		nüchtern	1/2 Std. 20 Min.	1 Std. 20 Min.	2 Std.
		nach Insulininjektion			
A. Sch.	B	114	43	—	—
	L	88	79	—	—
E. H.	B	122	69	—	—
	L	69	65	—	—
B. B.	B	110	83	66	54
	L	83	78	74	55

Während der Blutzucker bereits in der ersten halben Stunde nach der Insulininjektion einen gewaltigen Sprung in die Tiefe macht, steigt der Liquorzucker in derselben Zeit nur um wenige Milligrammprozent ab; in einem Fall, in dem das Koma erst nach 4 Stunden einsetzte, behält er auch noch 1 Stunde 20 Min. nach der Injektion fast seinen Wert und zeigt erst nach 2 Stunden eine deutliche Verminderung. Andererseits ist diese Verzögerung aber doch nicht, wie man sieht, eine absolute; d. h. der Liquorzucker verharret nicht etwa unbeweglich 1—2 Stunden auf seiner alten Höhe, um dann erst jäh abzusinken, sondern es besteht bereits vom Zeitpunkt der Insulininjektion an eine zwar geringe, aber deutliche Falltendenz.

3. Das weitere Geschehen unter der Insulinwirkung bis zur allmählichen Entwicklung des Komas vermittelt uns ein Vergleich der Zuckerverwerte zur Zeit der ersten Hypoglykämiesymptome (Schwitzen, Unruhe, leichte Myoklonismen mit denen des tiefen Shocks (siehe nebenstehende Tabelle).

Es zeigt also der Liquorzucker, wie auch die Untersuchungen von *Zeghauser* und *Erb* ausweisen, während der beginnenden Hypoglykämie noch einen hohen Durchschnittswert; das Koma dagegen kennzeichnet eine starke, fast immer absolute Erniedrigung des Zuckergehaltes im Liquor.

Derselbe Tiefstand des Liquorzuckers im Koma findet sich bei den späteren, in anderem Zusammenhang untersuchten Fällen:

Eigenartig ist das Verhalten des Blutzuckers: Er erreicht vielfach (in der Hälfte der Fälle bei *Zeghauser* und *Erb*, hier in 3 von 5), bereits zur Zeit der ersten hypoglykämischen Erscheinungen seinen tiefsten Wert, um schon im Koma erheblich anzusteigen. Die Erklärung für diese Zwiespältigkeit finden wir wohl in der Tatsache der sog. „spontanen Ausregulierung“. Schon rein theoretisch ist ja

wohl kaum zu erwarten, daß jeder der Insulinpatienten, wenn er morgens seine Shocks-dosis Insulin bekommt, nun unter ständigem, unaufhaltsamen Zuckerabfall unter allen Umständen im tiefsten Koma zugrunde geht, wenn

		Nüchtern	Erste hypoglykämische Erscheinungen	Koma
A. Sch.	B	114	43	64
	L	88	79	32
B. B.	B	110	66	47
	L	83	74	27
E. A.	B	—	45	54
	L	—	41	10
E. H.	B	—	40	54
	L	—	68	27
Er. H.	B	122	69	63
	L	69	65	46

	mg% Zucker im Koma	
	B	L
A. St.	39	20
P. K.	43	25
U. R.	45	39
E. D.	47	30
H. K.	45	46
M. B.	46	24

ihm nicht rechtzeitig sein Zuckerwasser gereicht wird, und wir sehen ja auch bei der täglichen Insulinbehandlung gar nicht so selten Fälle, die ohne jede Zuckerezufuhr von selbst wieder aus dem tiefen Koma erwachen. Der Körper besitzt also, wohl in Gestalt von Adrenalinausschüttung und Mobilisation aller Kohlehydratvorräte Abwehrkräfte gegen das Insulin, und zweifellos bekämen wir auch noch mehr dieser „spontanen Ausregulierungen“ zu Gesicht, wenn wir nicht schon vorher durch Nasen-sonde oder Spritze in diesen Zweikampf Adrenalin-Insulin beschleunigend eingriffen. So nimmt es nicht wunder, wenn wir in so vielen Fällen im Koma den Blutzucker, der ja auf alle Veränderungen im Gleichgewicht des Zuckerhaushaltes sehr prompt anspricht, bereits wieder im Anstieg antreffen; ohne Zweifel ist diese Erscheinung ein Zeichen für spontane Ausgleichsbestrebungen, die in den anderen Fällen mit weiterer Erniedrigung des Blutzuckers im Koma noch nicht oder infolge Überwiegens des Insulins, schlechter Reaktionsfähigkeit des Körpers überhaupt nicht eingesetzt haben. Vom Liquorzucker, dessen Nachschleppen hinter dem Blutzucker wir bereits oben sahen und auch beim Erwachen unter Zuckerezufuhr wieder finden werden, ist in diesem Zeitpunkt freilich noch keine Änderung zu erwarten.

4. Betrachteten wir bisher den Ablauf der Insulinwirkung bis zum vollausgebildeten Koma, so gilt nun unsere Aufmerksamkeit den Bewegungen des Zuckerspiegels vom Koma bis zur Rückkehr normaler Verhältnisse. Ordnen wir die dafür bestimmten Versuche nach der Zeit-

		Koma- werte	Zucker- gabe ↓	Zeitlicher Abstand von der Zuckergabe in Min.											
				10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
A. Sch.	B	64		100											
	L	32		36											
E. H.	B	54			88										
	L	27			22										
B. B.	B	47				107									
	L	27				30									
U. R.	B	45				63									
	L	39			43	46									
A. St.	B	39				100		126							
	L	20				11		22							
B. B.	B	31				95			134						
	L	48				36			36						
H. K.	B	45									114				
	L	46									64				
E. D.	B	47									114				
	L	30									43				
P. D.	B	—										116			125
	L	—										47			45

spanne, die zwischen Zuckergabe und der letzten darauf folgenden Blut- und Liquorbestimmung verstrichen ist, ein, so zeigt sich folgendes Bild (siehe Tabelle S. 690).

Es erreicht also der Blutzucker binnen kürzester Frist nach der Unterbrechung des Shocks schon wieder hohe normale Werte und steigt während der ersten beiden Stunden, in denen wir ihn verfolgten, noch weiter an. Anders der Liquorzucker: Hier verzeichnen wir erst zu Beginn der zweiten Stunde eine wesentliche Zunahme, bemerken allerdings auch schon vorher Steigerungen um wenige Milligrammprozent, genau so wie wir beim Abstieg schon in der ersten Insulinstunde geringfügige Erniedrigungen sahen.

Wir treffen also auch hier beim Ausgleich abnorm tiefer Zuckerwerte in Blut und Liquor dasselbe Verhalten wieder, wie es für die Bewegungen oberhalb der Normallinie und beim Abstieg darunter bekannt war: während der Blutzucker sehr rasch und mit einem großen Ausschlag nach oben schnellte, verharret der Liquorzucker zunächst noch fast unbeweglich und folgt erst nach frühestens einer Stunde dem Blutzucker in seinem Anstieg nach oben.

Daraus ergibt sich aber auch, daß die Parallelität des Liquorzuckers mit dem klinischen Verlauf des Insulinschocks nur bis zum Koma innegehalten wird, denn die Rückbildung der schweren hypoglykämischen Erscheinungen, fast augenblicklich bei intravenöser und durchschnittlich in einer Viertelstunde bei stomachaler Zuckergabe, erfolgt ja ungleich rascher als die Wiederkehr normaler Verhältnisse im Liquor. Vielleicht sollte diese Tatsache etwas Zurückhaltung gebieten, wenn man das ursprünglich mit dem klinischen Bild gleichlaufende Verhalten des Liquorzuckers zu streng als ein lokaldiagnostisches Zeichen auffaßt, das auf das Zentralnervensystem als den Ort, wo die den Insulinschock bestimmenden Vorgänge sich abspielen, und auf die Art der Störung hinweisen soll. Der an völlige Parallelismus ließe sich bei dem bekannten Nachschleppen des Liquorzuckers gegenüber dem Blutzucker in *allen* Bewegungsrichtungen auch als ein nur zeitliches Zusammentreffen von zwei, allerdings durch dieselbe Ursache ausgelösten Vorgängen erklären; unterstellt man aber die erste Möglichkeit, möchte man dieselbe Parallelität doch auch für den Wiederanstieg erwarten.

5. Die beiden Fälle 6 und 10 müssen wegen ihres abweichenden Verhaltens gesondert besprochen werden; bei dem ersten Fall, M. B., fanden wir während des Komas, das allerdings erst seit einer Viertelstunde bestand, für den Blutzucker 37 und den Liquorzucker 44 mg-%; anschließend wurde die Kranke mit Traubenzucker intravenös geweckt, und sie trank dann selbst noch einen Becher Zuckerwasser; bei einer zweiten Bestimmung eine Viertelstunde nach dem Aufwecken betrug jedoch der Blutzucker nur 61 mg-%, der Liquorzucker war sogar bedeutend, auf 29 mg-% abgefallen, und eine weitere Viertelstunde

später wurde die Kranke, trotzdem sie inzwischen noch einen Teil ihres Mittagessens zu sich genommen hatte, wieder tief komatös mit Werten von 46 mg-% im Blut und 24 mg-% im Liquor, so daß sie erneut — sie hatte den ganzen Mund voll Essen! — mit Traubenzucker intravenös geweckt werden mußte und dann wach blieb. Diese Wiederholung des Komas ist sicher mit einer Ausschüttung körpereigenen Insulins auf den Reiz des reichlich zugeführten Zuckers hin zu erklären; auffällig ist dabei das rasche und tiefe Absinken des Liquorzuckers; es hat den Anschein, als sei das körpereigene Insulin auf einem bereits gebahnten Wege schneller als sonst zum Ziele gekommen.

Im zweiten Fall ermittelten wir während des tiefen, bereits seit einer Stunde anhaltenden Komas im Blut 31 mg-%, im Liquor 48 mg-% Zucker; das Erwachen erfolgte unter Rohrzuckergabe anschließend völlig regelrecht, und auch der Blutzucker betrug ganz, wie erwartet, nach einer halben Stunde 95 mg-%, nach einer ganzen 134 mg-%. Der Liquorzucker war jedoch nach dem Erwachen noch weiter abgefallen und erreichte eine halbe wie auch eine ganze Stunde nach der Zuckergabe nur einen Wert von 36 mg-%. Eine Erklärung für dieses Verhalten vermag ich nicht zu geben. Zu bemerken ist jedoch noch, daß in dem ersten Fall die Insulinbehandlung völlig ohne und im zweiten nur mit vorübergehendem Erfolg blieb; hier setzte die Verschlechterung bald nach jenem Versuch ein, während auffallenderweise die gleiche an derselben Kranken 5 Wochen vorher durchgeführte Untersuchung noch ganz die üblichen Befunde ergeben hatte (vgl. Nr. 3). Hieraus Folgen von prognostischer Bedeutung zu ziehen, erscheint mir noch zu früh.

### Zusammenfassung.

1. In drei schon länger Insulin-behandelten Fällen wurden bei der Bestimmung des Nüchtern-Blut- und Liquorzuckers hohe, zum Teil besonders vom Liquor die Norm übersteigende Werte ermittelt, wobei dann eine Verschiebung im Zuckerquotienten zugunsten des Liquorzuckers eintrat. Bei denselben drei Fällen konnte weiter die Insulinwirkung unmittelbar im Anschluß an die Injektion verfolgt werden; es zeigte sich auch im Liquor bereits nach einer halben Stunde eine geringe, aber deutliche Abnahme des Zuckergehaltes.

2. Die Angaben von *Zeghauser* und *Erb* über die Bewegungen des Blut- und Liquorzuckers bei der Entwicklung der hypoglykämischen Erscheinungen bis zum Koma können wir bestätigen: Rascher Abfall des Blutzuckers nach Insulininjektion, erneuter Aufstieg bereits zur Zeit des Komas in etwa der Hälfte der Fälle. Beim Liquorzucker zur Zeit der ersten klinischen Erscheinungen noch normale Werte (s. aber auch 1), tiefster Wert dagegen im Koma: Parallelität zum klinischen Bild. Das nicht einheitliche Verhalten des Blutzuckers im Koma wird mit der sog. „spontanen Ausregulierung“ zu erklären versucht.

3. Beim Erwachen spielen sich die Vorgänge folgendermaßen ab: Rasches Hochschnellen und weiterer Anstieg des Blutzuckers, Nachschleppen der entsprechenden Liquorzuckerbewegung nach anfänglichem Tiefstand um etwa eine Stunde. Es fehlt also beim Erwachen, das ja ungleich schneller erfolgt, der Parallelismus zwischen klinischem Bild und Liquorzucker.

#### Literaturverzeichnis.

*Alpers, Bernard J., Clarence J. Campbell and A. M. Prentiss:* Arch. of Neur. 11, Nr 6 (1924). — Bericht über die wissenschaftlichen Verhandlungen auf der 89. Versammlung der Schweizer Gesellschaft für Psychiatrie in Münsingen, Schweiz. Arch. Neur. 39. — *Dietel, F. G.:* Z. Neur. 95 (1925). — *Grayzel, Harold G. and Elsa R. Orent:* Amer. J. Dis. Childr. 34 (1927). Ref. Zbl. Neur. 49 (1928). — *Gutowski, B. et H. Wasilkowska:* C. r. Soc. Biol. Paris 94 (1926). Ref. Zbl. Neur. 44 (1926). — Polska Gaz. lek. 1926, Nr 22. Ref. Zbl. Neur. 44 (1926). — Handbuch der Neurologie, herausgeg. von *Bumke* u. *Foerster*, Bd. 7, 1. — *Kasahara, Michio* and *Eikichi Uetani:* J. of biol. Chem. 59 (1924). — *Keller, K.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. 80 (1924). — *Niina, T.:* Z. Neur. 99 (1925). — *Riser et P. Mériel:* Paris méd. 17, No 40 (1927). Ref. Zbl. Neur. 48 (1928). — *Rusznýk, St. u. L. Czák:* Biochem. Z. 133, H. 4—6 (1922). — *Straube, G.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. 134 (1934). — *Wittgenstein:* Dtsch. med. Wschr. 1923 I. — *Zeghauser* u. *Erb:* Klin. Wschr. 1937 II.