

Aus den Wahrendorffschen Krankenanstalten Ilten b. Hannover
(Ärztlicher Direktor: Priv.-Doz. Dr. H. W. JANZ).

Stoffwechseluntersuchungen zur Insulinbehandlung schizophrener Prozeßpsychosen bei Anwendung von Mischinsulin-Präparaten.

Von
BERNHARD KNICK und BERN CARRIÈRE.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. November 1951.)

Die Insulinbehandlung der Schizophrenien ist aus den Erfahrungen, die man bei der Therapie mit niedrig dosierten Insulingaben in Fällen von Morphinabusus gesammelt hat, entwickelt worden. SAKEL hat als erster gesehen, daß hypoglykämische Zustände, welche bei dieser Form der Insulinanwendung gelegentlich auftreten, einen deutlich beruhigenden Einfluß auf motorische Erregungen haben. Mit dieser Beobachtung war der entscheidende Schritt getan, durch eine experimentelle Blutzuckersenkung und damit durch die künstliche Erzeugung des Zustandes, den der Internist in der Diabetesbehandlung zu vermeiden sucht, ein neues therapeutisches Prinzip zu gewinnen. Die psychiatrische Insulinbehandlung ist unabhängig von den Erfahrungen der Insulintherapie des Diabetes mellitus entstanden und in mehr als 15jähriger Erprobung zu einer exakten Behandlungsmethode (v. BRAUNMÜHL, MÜLLER-MÜNSINGEN, v. ANGYAL, GEORGI, SARGANT und SLATER, KALINOWSKI, A. v. BAeyer, HOLZER u. a.) ausgearbeitet worden. Für beide Anwendungsgebiete des Insulins gelten — ungeachtet der unterschiedlichen therapeutischen Ziele — gleichartige Grundregeln der Wirkung im menschlichen Organismus. Ein Vergleich der Erfahrungen aus der psychiatrischen Insulinbehandlung mit der Insulinanwendung bei Diabeteskranken und den Ergebnissen neuerer Insulinforschung erscheint in diesem Zusammenhang aufschlußreich. Voraussetzungen und Erkenntnisse, die bei der Insulinbehandlung des Diabetes mell. erarbeitet worden sind, können mit der Einschränkung, welche die anders gerichtete Behandlungsaufgabe mit sich bringt, auf die Anwendung bei der Insulincomatherapie (ICTh) der Schizophrenien übertragen werden.

Von diesem Gedanken ausgehend haben wir — nach einer aus der Diabetestherapie abgeleiteten Arbeitshypothese — klinische Stoffwechseluntersuchungen bei Anwendung von Mischinsulin-Präparaten im Rahmen der künstlichen Hypoglykämiebehandlung durchgeführt. Die

Fragestellung lautete in diesem Zusammenhang: Ist durch eine zeitlich und quantitativ gezielte intravenöse Nachinjektion von Alt-Insulin, die auf eine vorausgehende Mischinsulinbehandlung aufgepfropft wird, eine wirkungsvolle Steuerung des eigentlichen hypoglykämischen Comas zu erreichen, und ist das resultierende Coma von ausreichender therapeutischer Wirkung?

Insulin ist als körpereigenes Hormon ein physiologischer Wirkstoff. Während in der Diabetesbehandlung — als einer Substitutionstherapie — gewöhnlich relativ niedrige Insulinmengen verwandt werden, liegen die Insulinschockdosen („Anfangsdosis“, v. BRAUNMÜHL) der künstlichen Hypoglykämiebehandlung in einer Breite von etwa 30—700 Einheiten (im Durchschnitt etwa 70—200 E pro Insulincoma) unverhältnismäßig hoch. C. SCHNEIDER, SARGANT und I. B. KALINOWSKI erwähnen Anfangsdosen über 500 IE für refraktäre Fälle. Bei Fortführung der Kur treten gewöhnlich Toleranzänderungen auf, die zur Erhöhung der Insulinschockdosis zwingen (bis zu einer individuell verschieden hohen „Maximaldosis“) oder eine Herabsetzung derselben („Minimaldosis“ = kleinste Schockdosis während der Kur) gestatten (v. BRAUNMÜHL, OBERHOLZER, PLATTNER, WINKLER).

Das Schicksal des Insulins im Organismus, Art und Geschwindigkeit seines Abbaus sind bis heute ungeklärt. Insulin, subcutan zugeführt, verschwindet aus dem Körper innerhalb von 8 Std und erheblich schneller nach intravenöser Injektion. MIRSKY hat gefunden, daß Stoffwechselgesunde pro Tag nur 0,16—0,04 E Insulin mit dem Harn ausscheiden, eine Menge, die vernachlässigt werden kann. Von einem Patienten, der 400 E Insulin i. v. zur Shocktherapie erhielt, wurden innerhalb von 24 Std nur 0,59 E wiedergewonnen; dieses Quantum machte — nach Abzug von 0,16 E, die aus dem endogenen Insulinbestand stammen —, nur 0,1% des injizierten Insulins aus.

Es ist kein Zweifel, daß allein wegen der hohen Dosierung die mit dem natürlichen Wirkstoff Insulin arbeitende ICTh als besonders „unphysiologische“ Methode bezeichnet werden muß, sofern dieses Paradoxon in bezug auf einen artifiziellen Eingriff, welchem stets ein unphysiologisches Moment innewohnt, erlaubt ist.

Mit dem Ziel, Insulin zu sparen und die Komplikationsgefahr zu vermindern, sind zahlreiche Modifikationen in der bisher geübten Methodik der ICTh angegeben worden. Hierzu gehören die „Subshock-Therapy“ (BENNETT, RENNIE, SULLIVAN, SARGANT und SLATER, I. B. KALINOWSKI und HOCH) und vor allem die i. v.-Insulin-Technik (POLATIN, JONES, SANDISON und MCGREGOR, MAHONEY und HERSKOWITZ). Soweit heute zu übersehen ist, hat sich für die Behandlung schwerer Psychosen keine dieser Modifikationen durchsetzen können, da dabei das tiefe therapeutische Insulincoma als eigentliches Behandlungskriterium nicht wirksam wird.

Die im Verlauf der ICTh eintretende Änderung der Insulinempfindlichkeit ist den Vorgängen bei der Einstellung eines Diabeteskranken auf Insulin zu vergleichen. Für die Insulineinstellung des dekompensierten Diabetes mell. bildet die *regelmäßige* Verabreichung von Insulin die

Grundlage für die Wiederherstellung des Stoffwechselgleichgewichtes. Gleichzeitig entwickelt sich eine veränderte Reaktionslage des Organismus, die sich in einer besseren Insulinwirksamkeit, einem ökonomischeren Ansprechen auf Insulin ausdrückt. Aus dieser Erfahrung kann die Notwendigkeit abgeleitet werden, auch bei der „Insulineinstellung“ der ICTh ohne Intervall fortlaufend Insulin zu verabreichen. Regelmäßige Insulingaben eines Verzögerungs- oder Mischinsulins führen — nach unserer

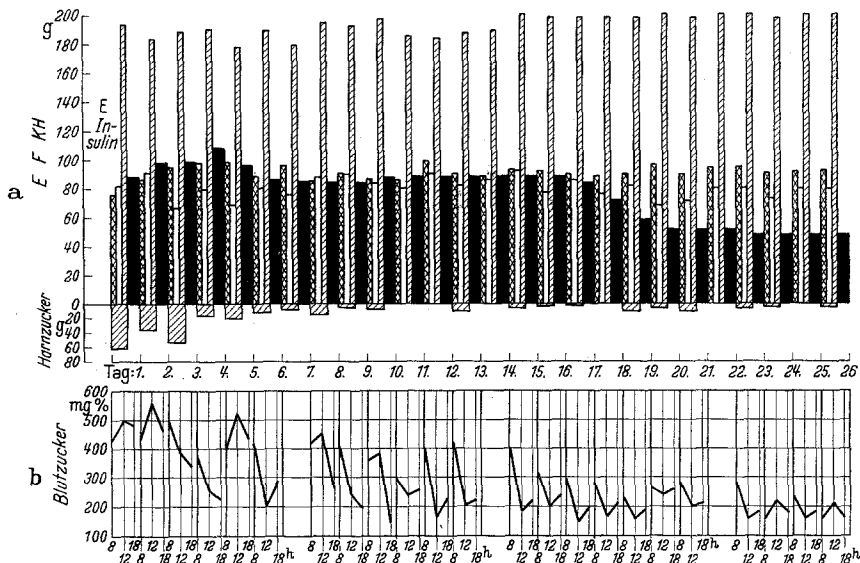


Abb. 1. Verlauf einer klin. Diabeteseinstellung (Med. Univ. Klin. Mainz) a) Stoffwechselbilanz und Insulindosierung: Zufuhr: ■ g Eiw., □ g Fett, ▨ g KH. Ausscheidung: ▩ Harnzucker in g, ■ Insulindosis pro die b) Blutzuckertagesprofile. — Blutzucker in mg% (HAGEDORN-JENSEN).

Arbeitshypothese — auch bei der ICTh die Stoffwechselumstellung herbei, welche als Voraussetzung für ein regelmäßiges Einsetzen eines tiefen therapeutischen Comas anzusehen ist.

Diese reaktive Änderung der Empfindlichkeit des Organismus bei der Insulineinstellung zeigt Schwankungen, die sich beim Diabetes je nach Art und Schwere der Stoffwechselstörung innerhalb einer von konstitutionellen Faktoren abhängigen Variationsbreite abspielen. Danach muß sich die bewegliche Dosierung richten (Abb. 1. Diabeteseinstellung bei einem Fall aus der Med. Univ.-Klin. Mainz). Über die Veränderungen der Toleranz gegenüber Insulin im Verlaufe der Insulinschockbehandlung Schizophrener und die Beziehungen der Toleranzänderung zum Heilungsvorgang haben OBERHOLZER, PLATTNER, HOFMANN und WINKLER eingehende Einzeluntersuchungen mitgeteilt, nach denen die individuelle Ausgangstoleranz einerseits nach Körpergewicht und Alter, zum anderen nach der Körperbauform zu variieren scheint. v. BRAUNMÜHL und MÜLLER-MÜNSINGEN vertreten die Ansicht, die extreme Variationsbreite der Schockdosen und deren Änderung beruhe eher auf Verschiedenheiten der endokrinen Konstitution des einzelnen als auf Unterschieden, die zu den Körperbauformen in Beziehung zu setzen sind. Es

erscheint denkbar, daß das in Minimaldosen wirksame hyperglykämisierende, glykogenolytische Prinzip des Pankreas (SOUTHERLAND und DE DUVE, THOROGOOD und ZIMMERMANN, GAEDE und FERNER), welches BÜRGER als Synergisten des Insulins nach dem Vorgang von MURLIN mit „Glukagon“ bezeichnet hat, einen Einfluß auf die bei der künstlichen Hypoglykämie-Behandlung in Kraft tretenden Regulationen ausübt und das Maß der Insulinempfindlichkeit bei der ICTh mitbestimmt.

Die bei der ICTh im Zusammenhang mit Unterbrechung oder extremer Reduktion der Insulinverabreichung auftretenden Schwankungen der Insulinempfindlichkeit kann man sich bei Anwendung der „Zick-Zack-Methode“ (v. BRAUNMÜHL) im Sinne „aktiver Dosenreduktion“ zunutze machen; die Empfindlichkeitsänderungen können sich aber auch unvorteilhaft auswirken, so daß nach ein- oder mehrtägiger Unterbrechung „von vorn“ begonnen werden muß. Freilich ist die Situation in der Diabetesbehandlung insofern eine andere, als die Insulinmedikation im wesentlichen eine Substitutionstherapie darstellt. Es handelt sich jedoch dabei nicht nur um die Ergänzung des fehlenden körpereigenen Insulins, sondern zugleich darum, das koordinierte, harmonische Zusammenspiel mit allen übrigen neurohormonalen Regulationen herzustellen. Dieser Vorgang entspricht der „Einstellung“ auf ein neues kompensatorisches Gleichgewicht, welches nur durch kontinuierliche Hormongaben erhalten werden kann.

Es gibt noch immer keine einheitliche Erklärung der *Insulinwirkung*, soviel Fortschritte auch die Ergebnisse der Untersuchungen des CORI-Kreises in diesem Zusammenhang gebracht haben. Die Phosphorylierung von Glucose zu Glucose-6-Phosphat durch Adenosin-Triphosphat, die durch das Enzym Hexokinase katalysiert wird, ist eine Voraussetzung für die nachfolgende biochemische Oxydation des Zuckers. (PRICE, CORI und COLOWICK haben experimentell festgestellt, daß die Hexokinase-Reaktion in vitro wie in vivo durch Hypophysenvorderlappenextrakt einzuleiten ist und durch Insulin aufgehoben werden kann. Die Hexokinaseaktivität der Muskulatur und der Leber alloxandiabetischer Tiere soll vermindert sein [PRICE, SLEIN, COLOWICK, CORI].) Diese und nachfolgende Experimente der CORI-Gruppe, die sich mit dem Antagonismus zwischen Nebennierenrinden-Wirkstoffen und Insulin beschäftigten, gaben Anstoß zu einer Diskussion, die noch im Fluße ist (KIRSKY und BROH-KAHN, STADIEU und HAUGARD, CAZAROW). Mit dem von CORI u. Mitarb. aufgeklärten Reaktionsmechanismus kann nur eine verlangsamte Zuckerverbrennung erklärt werden. Viele andere Faktoren, vor allem die Wirkung des Insulins selbst, bleiben ungeklärt. Ergebnisse von LEVINE u. a. deuten darauf hin, daß eine durch Insulin unmittelbar beschleunigte Eintrittsgeschwindigkeit der Glucose in die Gewebszellen die primäre Ursache gesteigerter Glucoseverwertung ist, nicht die direkte Einwirkung von Insulin auf die intermediäre Phosphorylierung, entsprechend der CORI-Hypothese. Die CORIschen Auffassungen haben etwas an Beweiskraft verloren, seit ZILVERSMIT, CHAIKOFF, FELLER und MASARO nach Verabreichung mit radioaktivem Kohlenstoff markierter Glucose bei alloxandiabetischen Ratten gegenüber Normaltieren keinen Unterschied in der Zuckerverbrennungsgeschwindigkeit nachweisen konnten. Es ist in der Tat nicht sehr wahrscheinlich, daß ein Hormon wie das Insulin nur auf eine einzige Fermentreaktion regulierend wirkt. Gerade die Dekompensationen des Kh-Stoffwechsels, das acidotische Coma und die pathophysiologische Deutung des Insulinschocks lassen — im Anschluß an die Untersuchungen von LASZT — berechtigte Zweifel aufkommen, ob im Organismus die spezifische Steuerung eines einzelnen fermentativen Ablaufs (der Hexokinase-Wirkung bei der Transphosphorylierung der reagiblen Zuckerformen) — nach der Auffassung der CORI-Schule — durch ein einzelnes Hormon, das Insulin, auf biokatalytischem Wege möglich ist (MARCH und DRABKIN).

Es besteht kein Zweifel, daß die exogene Insulineinwirkung auf den Organismus — sei es in der Diabetestherapie oder bei der ICTh — nicht allein in den Organstoffwechsel zur Regulation der peripheren Kohlenhydratverwertung eingreift, sondern auch unmittelbar Impulse auf die *zentrale Stoffwechselregulation* ausübt. Die jüngsten Untersuchungen von SEATZ, DIEPGEN und GAUPP über das Hypophysen-Zwischenhirnsystem haben erneut gezeigt, daß die zentrale Regulation sicher keine rein neurale, sondern eine neurohumorale ist, deren effektive Korrelationen sich unter den Zentren der vegetativen Leistungen und dem Zentrum der hormonellen Leistungen an der Kontaktfläche zwischen Adeno- und Neurohypophyse abspielen. Eine neurale Verbindung des Hypothalamus mit der Hypophyse via Mesencephalon, Pons, Medulla, dorsaler Vorderseitenstrang, Ganglion stellatum und cervicale cran., Plexus caroticus, ist seit langem bekannt. Wenn man die Ergebnisse der Untersuchungen BARGMANNs, der mit der Gomori-Färbung den morphologischen Nachweis eines neuralen Stofftransportes vom Hypothalamus durch den Tractus hypothalamohypophyseus zur Neurohypophyse erbrachte, daneben stellt, ergibt sich ein Aspekt eines engen zentralen vegetativen Bahnungszirkels, an den die in der Körperperipherie liegenden Organsysteme amphoter angeschlossen sind, einerseits inkretorisch über die Hypophyse, zum anderen neural über den Grenzstrang und das spinale Seitenhorn; es finden sich also ausreichende, „periphere“ Anastomosen, deren Bahnung über zahlreiche neurale Synapsen geleitet wird. In dem Korrelationssystem zwischen Adeno- und Neurohypophyse kommt die höchste Stufe der neurohormonalen Regulation zum Ausdruck (STURM), welcher die primitivere adrenale neurohormonale Regulationsstufe (deren unmittelbare Verantwortlichkeit für die periphere Gewebsreaktion durch den Kontakt nervöser Elemente der metameren Sympathicusabschnitte mit Drüsenelementen des Interrenal-systems SELYE experimentell aufgezeigt hat), untergeordnet ist. RAAB hat in den Stammganglien eine sympathicomimetische Substanz, das Enkephalin, als Produkt der diencephalen Neurosekretion nachweisen können, die adrenalinähnlich wirkt, chemisch aber andersartig und vielfach konzentrierter als dieses im Gehirn vorhanden ist. Sie ist möglicherweise als „Regulator des im Gehirn vorherrschenden Kh-Stoffwechsels“ aufzufassen.

Vegetatives und endokrines System arbeiten nach einem geschlossenen Kreislaufprinzip. Innerhalb des zentralen, neurohumoralen Schenkels der KH-Stoffwechselsteuerung scheint, wie die neueren Untersuchungen von REISS bestätigen, dem neutralen, im oralen Hypothalamus gelegenen Zentrum die führende Bedeutung zuzukommen. Eine exogene oder endogene Irritation vegetativer Bahnen oder Zentren, ob peripher oder zentral lokalisiert, wird — bei funktioneller Betrachtungsweise — stets das ganze System in Mitleidenschaft ziehen. Es ist unter diesen Vorstellungen nicht anders denkbar, als daß auch der künstliche Eingriff in das Stoffwechselgeschehen, den die Insulincomatherapie darstellt, an den zentralen neurohumoralen Kontaktflächen angreift und über diese Schranken hinweg einen starken Impuls auf die gesamte Stoffwechselregulation bewirkt. Vielleicht liegt hier auch das Wesen des therapeutischen Vorganges, der zu den eindeutigen Heilungserfolgen der ICTh der Schizophrenien führt.

Die Frage, ob bei den ausschließlich in psychopathologischen Symptomen manifestierten Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises eine Somatose, ein somatisches Substrat, zugrunde liegt, ist bis heute nicht entschieden. Es sei hier nur kurz an die Untersuchungen über den Leberstoffwechsel, die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und die somatischen Befunde während der „aktiven Phase“ der Schizophrenie von GRESSING, LINGJAERDE erinnert und an die Beziehungen, die zur „Streß-Forschung“ (SELYE) bestehen. Wenn wir Stoffwechseldysregulationen, sei es primär-kausaler, sei es sekundär-symptomatischer Natur voraussetzen wollen,

dann sind diese unseren klinischen Untersuchungsmethoden nicht in ausreichendem Maße zugänglich, um sie als Kernpunkt oder Kernsymptom der Erkrankung zu erfassen. Die via neurohumoralis stellt jedenfalls die Bahn dar, über welche sowohl der Vorgang der Dekompensation, der zur Manifestation der Symptomkomplexe führt, als auch die therapeutische Rekompensation durch die Einwirkungen der ICTh erfolgt. Wir möchten hier den Auffassungen LLAVEROS folgen, der den Begriff des *Dekompensationsvorganges* in die neuropsychiatrische Betrachtungsweise eingeführt hat.

Nach übereinstimmenden histochemischen und elektrophysiologischen Untersuchungsergebnissen (BENETATO, DIXON und MEYER, MORUZZI, RÖDER u. a.) läßt sich vermuten, daß das Insulin in bestimmender Weise auf die vegetativen Zentren des Zwischenhirns einwirkt, welche nach den Befunden BENETATOS — im hypoglykämischen Shock — eine Stoffwechselaktivierung erfahren, während die corticalen Anteile gelähmt bzw. im Stoffwechselablauf gehemmt werden. HESS, MAIER, PFISTER und EWALD vertreten seit langem die Ansicht, daß der Insulinschock primär über die Erregung vegetativer Zwischenhirnzentren zustande kommt. Die geringe Resistenz des Hirnstammes gegenüber den Einwirkungen der Hypoglykämie kann auch die als „Insulinsensibilisierung“ bezeichnete Empfindlichkeitssteigerung des Organismus bei längerer Insulinverabreichung erklären.

Es kommt also wie bei der Insulinbehandlung des Diabetes mell. auch bei der ICTh darauf an, ein neues labiles Gleichgewicht im neurovegetativen System zu erzeugen, das die Ausgangslage für das Angreifen des eigentlichen therapeutischen Vorganges, der beabsichtigten akuten Stoffwechseldekompensation im Insulincoma, bildet. Das entscheidende Moment ist die Stoffwechselumstellung auf eine erhöhte Insulinempfindlichkeit, die eine gesteigerte Schockbereitschaft einschließt. Wenn wir von der therapeutischen Grundregel einer vollkommen regelmäßigen Insulinverabreichung ausgehen, läßt sich für die Hypoglykämiebehandlung in gleicher Weise wie bei der Diabetestherapie eine gleichmäßige Stoffwechseleinstellung erzielen. Bei den vorliegenden Untersuchungen haben wir dieses Ziel durch die Einführung einer kontinuierlichen „Basisbehandlung“ mit Mischinsulin zu erreichen versucht.

Von den in der klinischen Medizin gebräuchlichen *Verzögerungsinsulinen* sind bei der unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung je nach der Art des Verzögerungssatzes (Zink-Protamin-Insuline = trübe Suspensionsinsuline; Globin-Insulin, Surfen-Insulin „Bayer klar“, Bayer Nativ-Insulin) und der verschiedenen protrahierten Wirkung nur wenige zur Mischung mit einfachen Insulinen geeignet.

Bei Altinsulinen geht die Wirkungsdauer dem Logarithmus der Dosis parallel, da die Insulinzerstörung im Organismus (BÜRGER) der jeweils vorhandenen Menge proportional ist (GEELEY). Die Verzögerungsinsuline wirken protrahiert in verschiedenem, von der Verzögerungskomponente, der chemischen Konstitution, den örtlichen Gewebsverhältnissen und der individuellen Reaktion abhängigem Wirkungsumfang; es läßt sich dabei vermuten, daß neue Gleichgewichtszustände zwischen Insulin und Depotkörper entstehen, so daß ein neuartiger Wirkstoff gebildet wird, der durch ein anfängliches Überwiegen des Insulins gegenüber der Verzögerungssubstanz bei beschleunigter Insulinresorption charakterisiert ist; später wird mit dem Abfließen des Insulins das Wirkungsverhältnis mehr zugunsten der Depotkomponente verlagert, wobei eine gleichmäßige Zunahme der Verzögerungswirkung resultiert. —

Unter den Z.-P.-Insulinen, die eine Insulinsuspension unter Zusatz basischer Eiweißkörper (niedermolekulare Linearproteine) darstellen, kommen nur besondere Präparate wie das „NP 42“ oder „NP 50“ (ULRICH, PECK, COLWELL, MACBRYDE) für Mischzwecke in Betracht, da mit ihnen infolge Variation des ursprünglichen Protamin/Insulinverhältnisses (1,25 mg Protein pro 100 E Insulin nach HAGEDORN) Präparate vorliegen, die mit Altinsulin in beliebiger Weise gemischt werden können, ohne daß — wie gewöhnlich — der Altinsulinanteil eine schnell einsetzende Wirkungsintensität verliert. Diese Präparate, die 0,42 bzw. 0,50 mg Protamin pro 100 E Insulin enthalten, sind ebenso wie das aus den HAGEDORNSchen Laboratorien stammende kristallisierte P.-Z.-Insulin „NPH 50“ (KRAYENBÜHL, ROSENBERG, DOLGER) in Deutschland kaum zugänglich. Globin-Mischinsulinpräparate haben sich in amerikanischen Kliniken bewährt (COLWELL, ROHR, REEB), sind uns jedoch ebenfalls nicht erreichbar. Von den für alle Mischungsverhältnisse geeigneten Surfeninsulinen (Hoechst „klar“) ist keine reine Mischwirkung der einzelnen Insulinkomponenten zu erwarten; es entsteht ebenso wie bei den alten Z.-P.-Insulinsuspensionen durch die Mischung ein Insulin, dessen Resorptionsgeschwindigkeit und Wirkungsumfang je nach der Ausgangsproportion zwischen Alt- und Depotwirkung liegt (BERTRAM, OTTO und GRUND). Es handelt sich also um ein Kombinationsinsulin. Wir haben bei unseren Untersuchungen in einzelnen Fällen von einem Surfen-Kombinations-Insulin Gebrauch gemacht, jedoch für den beabsichtigten therapeutischen Zweck nichts Brauchbares gesehen. Ein weiteres Präparat, das für Mischungen geeignet ist und bereits von vornherein den Charakter eines reinen Mischinsulins hat, ist das Depot-Insulin der Hormon-Chemie (München), das eine klare, homogene Lösung eines Z.-P.-Insulingemisches darstellt (STEIGERWALDT), uns jedoch nicht zur Verfügung stand.

Als reines *Mischinsulin* ist uns weiterhin in Deutschland das Di-Insulin-Novo zugänglich, das eine Kombination eines neuartigen Verzögerungspräparates, des Iso-Insulins, mit einer Alt-Insulinkomponente im Verhältnis 1:1 darstellt. Die Depotwirkung beruht auf einer chemischen Veränderung des Insulinmoleküls durch Phenylisocyanatsubstitution mit Blockierung der Guandiogruppen des Arginins, wahrscheinlich auch auf einer räumlichen Umlagerung unter den Aminosäuren innerhalb des Sphäroproteinkomplexes (HALLAS, MÖLLER, HEY, ROTHEN, CHOW, GREEP, VAN DYKE), wobei eine reversible Inaktivierung des Insulins resultiert. Durch allmähliche Abspaltung angelagerter Substitutionsgruppen im Organismus wird das Insulin wieder aktiviert und entwickelt eine gleichmäßige verzögerte Wirkung. Es ist bemerkenswert, daß bei i.v.-Injektionen von Isocyanat-Insulin der protrahierte Effekt nicht vorhanden ist; daraus ist zu schließen, daß die Wirkungsverzögerung durch ein besonderes Verhalten gegenüber dem Gewebe mitbedingt sein muß. Nach den klinischen Mitteilungen von HEY, MLADY, THELIN u. a. zeigt das Di-Insulin-Novo keine Beeinflussung der Insulinkomponenten bei Mischung mit Altinsulin, unvorhergesehene Wirkungsschwankungen durch unterschiedliche Resorption der subcutanen Depots fallen also weg. Ein Vorteil ist der schnelle Wirkungseintritt bei gleichmäßigem Depoteffekt von 12—14 Std Dauer, der sich in besonders eben verlaufenden Blutzuckertagesprofilen ablesen läßt (KESTERMANN und THOENE, KEZDI, OBERT). Nachteilig erscheint das starre Mischungsverhältnis 1:1, das nur eine relativ geringe Depotinsulingabe ermöglicht. Es ist darüber hinaus bekannt, daß eine verhältnismäßig geringe Bereitschaft zu hypoglykämischen Reaktionen bei Anwendung dieses Präparates besteht.

Zu der für unsere Untersuchungen gewählten Anordnung einer *kombinierten Insulintherapie* bei der Schizophreniebehandlung (Basisbehandlung mit Mischinsulin und nachfolgende intravenöse Altinsulingabe) er-

schien uns das Mischinsulinpräparat „*Di-Insulin-Novo*“ besonders geeignet. Die Vorzüge dieses Präparates haben wir für die beabsichtigte Basisbehandlung mit einem Verzögerungsinsulin in den Insulinkuren besonders gern in Anspruch genommen, da sie eine günstige Steuerung der Gesamtbehandlung erwarten lassen; die fortlaufende Verzögerungswirkung hält den neurohormonalen Apparat für die erforderliche Empfindlichkeitssteigerung in gleichmäßiger Anspannung, ohne eine unmittelbare Hypoglykämiebereitschaft zu erzeugen. Eine solche ist als Effekt der Basisbehandlung nicht erwünscht. Theoretisch würde durch das Vorhandensein der Altinsulinkomponente im Mischpräparat (Mischungsverhältnis 1 : 1) kein Zeitverlust für das Anlaufen der eigentlichen Coma-therapie an den Behandlungstagen der Kur eintreten.

Über die Anwendung von Verzögerungsinsulinen in der ICTh ist im übrigen bereits im Jahr 1938 von PLATTNER, später auch von GIES berichtet worden. Die Erfahrungen waren nicht sehr günstig, obwohl schon damals die Beobachtung gemacht wurde, daß der Komaverlauf ein ruhigerer und besser ausgeglichener war als unter Altinsulingaben. Die Depotinsuline haben sich jedenfalls in der ICTh mit Rücksicht auf die Gefahr der Nachschocks sowie wegen ihrer schwierigen Dosierbarkeit nicht einführen können; es ist in der Folgezeit nicht mehr über die Anwendung von Verzögerungspräparaten bei der ICTh berichtet worden. v. BRAUNMÜHL schreibt in seiner Monographie: „Das P.-Z.-Insulin allein oder in Kombination mit gewöhnlichem Insulin hat sich für unsere Zwecke nicht bewährt.“

Die *Methodik* der für unsere Untersuchungen bei 15 Fällen aus der Insulinabteilung der WAHRENDORFFSchen Krankenanstalten angewandten Insulinverabreichung war folgende: Im Sinne einer „*Basisbehandlung*“ wird zuerst, nach Bestimmung der Ausgangslage des Stoffwechsels durch Testkurven, über die später berichtet wird, die Stoffwechselumstellung durch 3—6 Tage fortlaufender Verabreichung der Basisdosis eingeleitet. Diese beträgt im Minimum 20 E Mischinsulin; nur in wenigen Fällen ist es nach unseren Erfahrungen erforderlich gewesen, mit größeren Mengen zu beginnen. Wir haben jedoch diese Basisdosis — auch im Verlauf der Kur — in keinem Fall über 60 E (30 E Verzögerungsinsulin — 30 E Altinsulin) hinaus gesteigert. Die Anfangsdosis von 20 E Mischinsulin pro die wird, wenn sich nicht schon nach den ersten Injektionen leichte hypoglykämische Reaktionen zeigen, in den ersten 6 Behandlungstagen bis zu einer mittleren Dosis von 32—40 E des Mischpräparates erhöht. Diese *erste Phase*, in welcher nur die Basisbehandlung wirksam wird, entspricht der „Einschleichphase“ (v. BRAUNMÜHL) und dient der „*Stoffwechseleinstellung*“, die zur *Empfindlichkeitssteigerung* führt. Das Ansprechen auf die Einstellungsbehandlung ist an den glykämischen Kurven der Abb. 2 D I—II und Abb. 4 D I—II besonders gut abzulesen. Vom 4.—6. Behandlungstage ab konnten wir zu dem *zweiten Abschnitt* der Insulinkur, der eigentlichen *Comabehandlung*, übergehen, sofern sich eine klinisch feststellbare Wirkung der bisher verabreichten Insulin-

gaben gezeigt hatte. Der Erfolg der Basisbehandlung wurde am Ende der Einstellungsperiode durch Anfertigung einer Blutzuckerkurve (Abb. 4 D II) kontrolliert. Nur in wenigen Fällen nahm die Einstellungsphase der Basis-Insulinbehandlung längere Zeit, im Maximum 10 Tage, in Anspruch.

Die intravenöse Stoßtherapie, die in der zweiten Phase die Basisbehandlung überlagert, beginnt ebenfalls mit einer geringen Ausgangs-

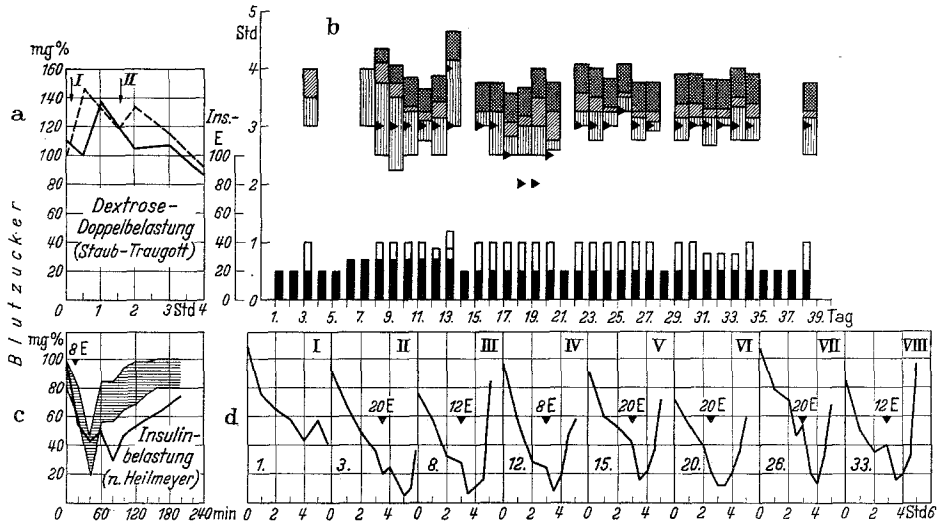


Abb. 2. Mischinsulinbehandlung. a) Dextrose-Doppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT: - - - - Altersnormkurve, ——— Testkurve, ———> Dextrosegaben I u. II (1 g/kg Körpergew.). — b) Graphische Darstellung der Insulinkur. ■ Insulindosis i. m. (Mischinsulin); □ Insulindosis i. v. (Altinsulin); ► Injektionszeitpunkt d. Nachinjektion. Hypoglykämie: ▨ Benommenheit. ▩ Halbschock, ▤ Coma. — c) Insulinbelastung: ▨ Normstrebungsgebiet (n. HEILMEYER) — Testkurve. Beurteilung: A) abweichende Kurve, starke, summierte Eigeninsulinausschüttung. C) abweichende Kurve vom leptosomen Reaktionstyp mit protrahiertem Insulineffekt bei starker Insulinempfindlichkeit und schwacher Gegenregulation. — d) Glykämiekurven in verschiedenen Einstellungs- u. Behandlungsphasen: ——— Blutzuckerkurven unter Insulinwirkung. ▼ Injektionszeitpunkt d. Nachinj. 1. Kennzeichnung des Behandlungstages (vgl. b).

dosis, keinesfalls mehr als 20 E eines Altinsulins. Wenn die Basisdosis nach den Richtlinien der von v. BRAUNMÜHL angegebenen Methode am frühen Morgen verabreicht wird, kann nach einem Zeitraum von 2—3 Std die intravenöse Insulindosis nachgegeben werden. VON BRAUNMÜHL empfiehlt im übrigen selbst, gelegentlich zur Beschleunigung der „aktiven Dosenreduktion“ einige intravenöse Injektionen, allerdings ohne vorausgehende intramuskuläre Behandlung, in den Kurablauf einzuschalten. Bei der intravenösen Nachinjektion über 40 E hinauszugehen, hat sich als zwecklos erwiesen, da mit noch größeren Insulinstößen nicht mehr zu erreichen ist. Daß Insulinstöße, die eine Dosis von 40 E überschreiten, durch starke Anregung der gegenregulatorischen Systeme als besonders unphysiologisch zu bezeichnen sind und in der Therapie wegen

ihres oft paradoxen Erfolges sogar unerwünscht sind, ist aus den Erfahrungen der Diabetesbehandlung hinreichend bekannt (JOSLIN, ROOT, BÜRGER, BERTRAM).

Der Zeitpunkt der Einleitung des Comas muß in beweglicher Anpassung an die jeweilige individuelle Stoffwechseleinstellung, welche sich im Verlauf der Kur ändert, bestimmt werden. Als empirische Regel galt uns dabei, daß die intravenöse Injektion frühestens 2 Std, spätestens

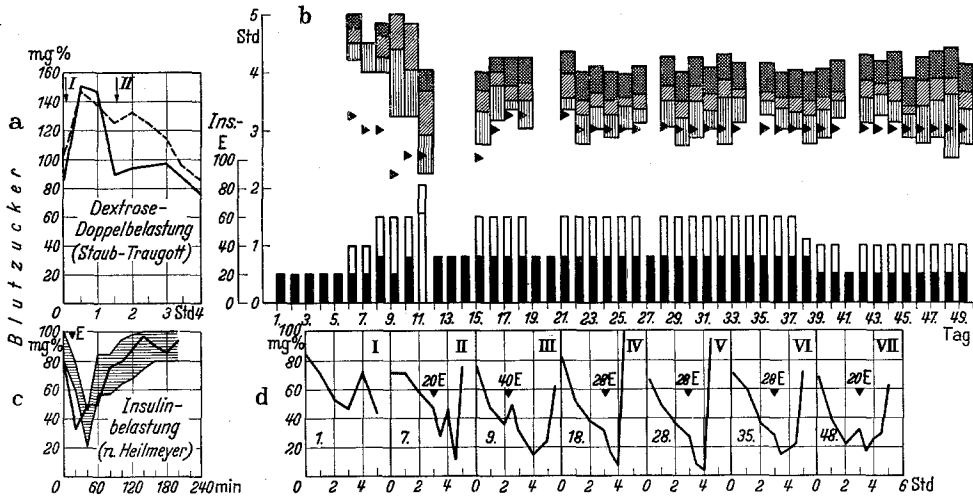


Abb. 3. Mischinsulinbehandlung. a) Dextrose-Doppelbelastung n. STAUB-TRAUGOTT: — — — — Altersnormkurve; — — — — Testkurve; — — — — Dextrosegaben I u. II (1 g/kg Körpergew.). — b) Graphische Darstellung der Insulinkur: ■ Insulindosis i. m. (Mischinsulin); □ Insulindosis i. v. (Altinsulin); ► Injektionszeitpunkt d. Nachinj. Hypoglykämie-stufen: ▨ Benommenheit, ▩ Halbschock, ▪ Coma. — c) Insulinbelastung: ▨ Normstreuungsbereich (n. HEILMEYER); — — — — Testkurve. Beurteilung: A) Kurve annähernd normal, kräftige Regulationspotentiale, starke, anhaltende Eigeninsulinreaktion. C) Normalkurve, vorwiegend leptosomer Reaktionstyp, Überwiegen d. Spannung d. Inselapparates bei normaler Gegenregulation. — d) Glykämiekurven in verschiedenen Einstellungs- u. Behandlungsphasen: — — — — Blutzuckerkurven unter Insulinwirkung. ▼ Injektionszeitpunkt d. Nachinj. 1. Kennzeichnung d. Behandlungstages (vgl. b).

jedoch am Ende der 3. Insulinstunde nach Verabreichung der Basisdosis erfolgen sollte. Geling es durch die intravenöse Insulingabe nicht, innerhalb eines Zeitraumes von 40 min hypoglykämische Reaktionen hervorzurufen, die dem Stadium des Halbschocks entsprechen, so wurde, wenn die Basisdosis bereits bis zur oberen Grenze erhöht war, zunächst der Zeitpunkt für die intravenöse Insulingabe am folgenden Tage geändert. War nach Erschöpfung der Variationsmöglichkeiten des Zeitfaktors in den folgenden beiden Tagen kein Hineingleiten in den Halbschock erreicht worden, so blieb als extreme Möglichkeit die Erhöhung der intravenösen Dosis bis zur Maximaldosis von 40 E. Ein längeres Abwarten nach der intravenösen Injektion hat nach der Erfahrung dieser Untersuchungen keinen Sinn, da die Wirkung des intravenös gegebenen Insulins — im Zusammenspiel mit der Wirkung der Basisdosis — nach

spätestens 40 min ihren Höhepunkt erreicht hat. Trat in den ersten Coma-behandlungstagen bei niedriger Anordnung der Dosierung kein tiefes Coma ein, so wurde nach Ablauf der Beobachtungszeit von 40 min die Hypoglykämie unterbrochen und am folgenden Tag die therapeutische Anordnung in der eben beschriebenen Weise variiert. Bei der Änderung der Einstellungsbedingungen hat sich bewährt, die Faktoren in folgender Reihenfolge zu berücksichtigen: Zuerst Steigerung der Basisdosis, dann

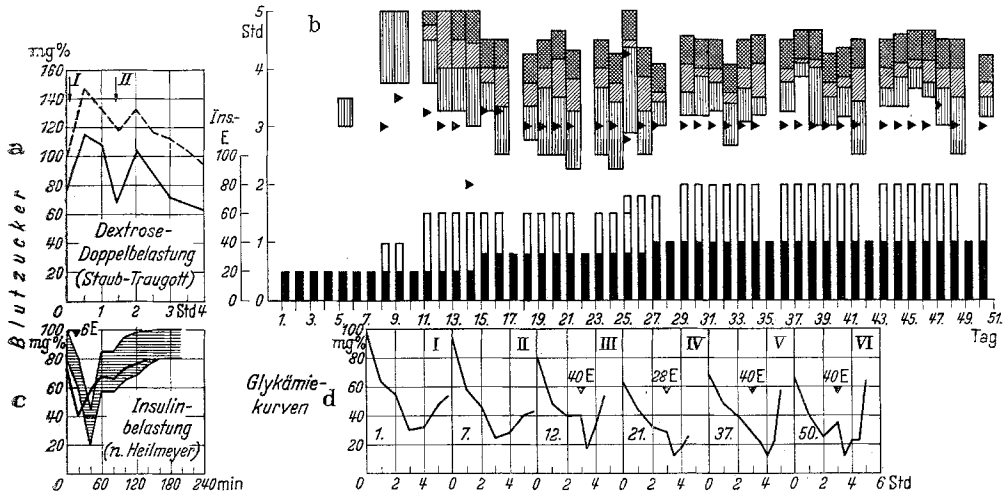


Abb. 4: Mischinsulinbehandlung. a) Dextrose-Doppelbelastung n. STAUB-TRAUGOTT: — — — — Altersnormkurve; — — — — Testkurve; — — — — Dextrosegaben I u. II (1 g/kg Körpergew.). — b) Graphische Darstellung der Insulinkur: ■ Insulindosis i. m. (Mischinsulin); □ Insulindosis i. v. (Altinsulin) ► Injektionszeit d. Nachinj. Hypoglykämienstufen: ■ Benommenheit, ▨ Halbschock, ▩ Coma. c) Insulinbelastung: ■ Normstreuungsbereich (n. HEILMEYER) — — — — Testkurve. Beurteilung: A) Normkurve m. kräftiger Insulinausschüttung u. normaler Gegenregulation. C) normale Kurve, in Andeutung pyknischer Reaktionstypus. — d) Glykämiekurven in verschiedenen Einstellungs- u. Behandlungsphasen: — — — — Blutzuckerkurven unter Insulinwirkung. ▼ Injektionszeitpunkt d. Nachinj. 1. Kennzeichnung d. Behandlungstages (vgl. b).

Änderung des Injektionszeitpunktes der intravenösen Injektionen, zuletzt Steigerung der intravenösen Gaben.

Gehäufte Schontage stören die Gesamtbehandlung und fördern die Resistenz- ausbildung. v. BRAUNMÜHL empfiehlt daher, in dringenden Fällen und bei Fällen mit hoher Insulinresistenz, auch an Sonntagen Insulin zu geben. Aus Zeitersparnis- gründen sowie bei sehr unruhigen Kranken sollte sogar 2mal am Tag Alt-Insulin verabreicht werden; dies käme praktisch einer protrahierten Insulinwirkung gleich. Wir möchten eine solche Behandlungsform mit Rücksicht auf die Stoß- wirkung des Altinsulins — die bald wieder abklingt — für unökonomisch halten.

Während des Ablaufes der Insulinkur haben wir an keinem Tage eine Pause in der Insulinverabreichung eintreten lassen. An Sonntagen wurde die Basisbehandlung in gleicher Höhe wie am Vortage fortgeführt, jedoch die intravenöse Nachinjektion weggelassen. Die eigentliche Coma- behandlung blieb somit den Wochentagen vorbehalten. Dieses Verfahren hat

sich im Sinne der Fortführung einer kontinuierlichen Empfindlichkeitssteigerung bewährt; es dient bei empfindlichen Patienten in der entsprechenden Stufe der Empfindlichkeitsänderung dem Dosisabbau im Sinne einer „Testzacke“ (v. BRAUNMÜHL).

Als *Ergebnis* unserer klinischen Stoffwechseluntersuchungen bei der beschriebenen *kombinierten Misch- und Altinsulinverabreichung* im Rahmen der ICTh können folgende Befunde festgehalten werden:

1. Eine wesentliche Änderung der Reaktionsweise des Organismus auf die intramuskuläre Mischinsulingaben im Sinne einer „Insulineinstellung“ im Kurverlauf ist an einzelnen Blutzuckerkurven deutlich abzulesen (Abb. 2—4D).

2. Nach Eintritt der Empfindlichkeitssteigerung erfolgt auf intravenöse Insulingabe gewöhnlich ein schnelles „Umkippen“ zur tiefen Hypoglykämie. Dieses Umkippen stellt sich nach Eintritt der geeigneten ökonomischeren Stoffwechseladaptation prompter ein als im Anfang der Kur. Coma und Halbschock liegen infolgedessen zeitlich näher am Zeitpunkt der Nachinjektion (Abb. 2—4 B u. D).

3. Eine auffallende Änderung des Ansprechens auf die intravenöse Comatherapie nach Ruhetagen unter weiterer Verabreichung der Basisdosis läßt sich aus unseren Kurven nicht ablesen (Abb. 2DV, 3DVI, 4DVI).

4. Die Halbschockzeiten waren bei intravenöser Comalenkung verhältnismäßig kurz (Abb. 2—4B).

5. Die Zeit der extremen, anhaltenden Blutzuckersenkung als Erfolg der intravenösen Comastößtherapie betrug gewöhnlich nicht mehr als 90—120 min, d. h. die Zeitdauer, in der toxische Schädigungen durch die Insulinwirkung eintreten können, blieb verhältnismäßig gering.

6. Der Gesamtinsulinverbrauch bei kombinierter Misch- und Altinsulinverabreichung war geringer als bei reiner Altinsulintherapie (vgl. Abb. 2—4 und Abb. 5—6).

7. Das Präparat Di-Insulin-Novo zeigte bei schwer ansprechenden Patienten eine zu wenig kräftige Verzögerungswirkung bei geringem Wirkungsumfang (Abb. 4B). Es wurde daher in einigen anderen Fällen gelegentlich Depotinsulin zur Basisdosis zugefügt.

8. Die Patienten wachten nach einmal eingetretenem Coma nicht vorzeitig spontan auf, wie das bei der reinen intravenösen Comatherapie der Fall ist.

Die Verfolgung einiger reiner *Altinsulinkuren* bei gleicher Untersuchungsanordnung zeigte die folgenden für die Beurteilung der zur Mischinsulintherapie verwandten Grundregeln wichtigen Gesichtspunkte:

1. Insulinfreie Ruhetage zeitigen fast stets eine Verzögerung des Ansprechens auf Insulin in den folgenden Behandlungstagen (Abb. 5 u. 6B),

bzw. sogar ein Ausbleiben des gewünschten therapeutischen Erfolges (Abb. 5B u. DIV).

Die veränderte Stoffwechsellaage ist an den Blutzuckerkurven der Abb. 5DIV u. 6DVI zu erkennen.

2. Im Verlauf der Insulinkur stellt sich als Zeichen der Empfindlichkeitssteigerung ein beschleunigtes Absinken des Blutzuckers auf hypoglykämische Werte ein (Abb. 5 u. 6D), nachdem anfangs das Dazwischen-

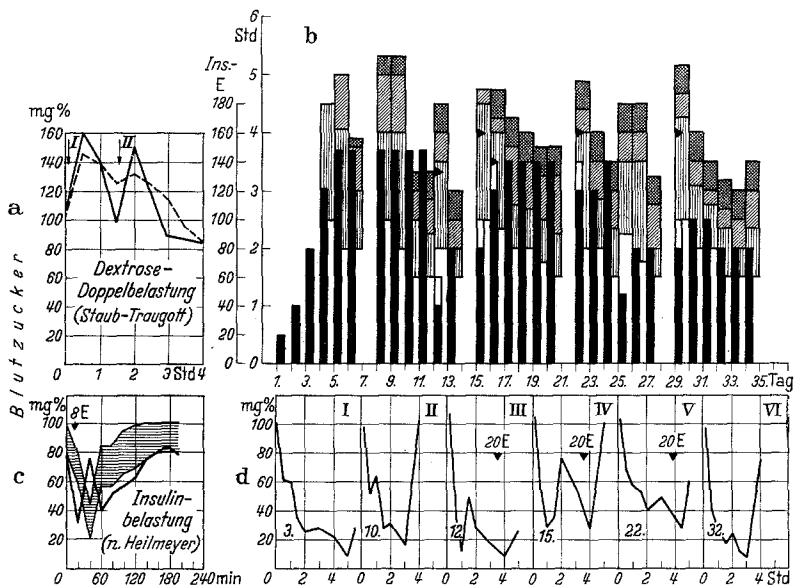


Abb. 5. Altinsulinbehandlung. a) Dextrose-Doppelbelastung n. STAUB-TRAUGOTT: — — — — Altersnormkurve — — — — Testkurve; — — — — Dextrosegaben I u. II (1 g/kg Körpergew.). — b) Graphische Darstellung der Insulinkur: ■ Altinsulindosis i. m.; □ Altinsulinnachinjektionen i. v. ▴ Injektionszeitpunkt evtl. Nachinjektion. Hypoglykämie: ▨ Benommenheit, ▩ Halbschock ▩ Coma. — c) Insulinbelastung: ▨ Normstrennungsbereich (n. HEILMEYER) — — — — Testkurve. Beurteilung: A) Normkurve m. starkem 2. Gipfel, kräftige Eigeninsulinausschüttung, gleichwertige Regulationskomponenten; C) Normkurve in Richtung d. pyknischen Reaktionstyps. — d) Glykämiekurven in verschiedenen Einstellungs- u. Behandlungsphasen: — — — — Blutzuckerkurven unter Insulinwirkung; ▴ Injektionszeitpunkt evtl. Nachinjektion; 1. Kennzeichnung des Behandlungstages (vgl. b).

treten von gegenregulatorischen Effekten die eigentliche Insulinwirkung bis zur 3.—4. Insulinstunde verzögerte.

3. Die durchschnittliche Halbschockdauer erscheint im ganzen etwas länger als bei der kombinierten Misch-Alt-Insulintherapie.

4. Der Gesamtinsulinverbrauch liegt bei der Altinsulintherapie etwas höher.

Der therapeutische Erfolg der Insulinkuren, welche in der beschriebenen Anordnung einer kombinierten Basis- und intravenöser Behandlung durchgeführt wurden, unterschied sich klinisch in keiner Weise von dem Erfolg der gewohnten Insulinschocktherapie bei intramuskulärer

Altinsulinverabreichung, der mit annähernd 60% Remissionen an die Wirkung der erfolgreichsten modernen kausaltherapeutischen Maßnahmen der Inneren Medizin heranreicht (DUSSIK u. SAKEL, GROSS, MÜLLER-MÜNSINGEN, RUFFIN u. a.). Es wurde regelmäßig ein therapeutisches Coma von gleicher Tiefe erreicht. Das Hineingleiten in das tiefe Insulincoma aus dem Halbschock verlief meist ziemlich schnell, so daß toxische Störungen durch lange Halbschockzeiten vermieden wurden. Als Vorteil

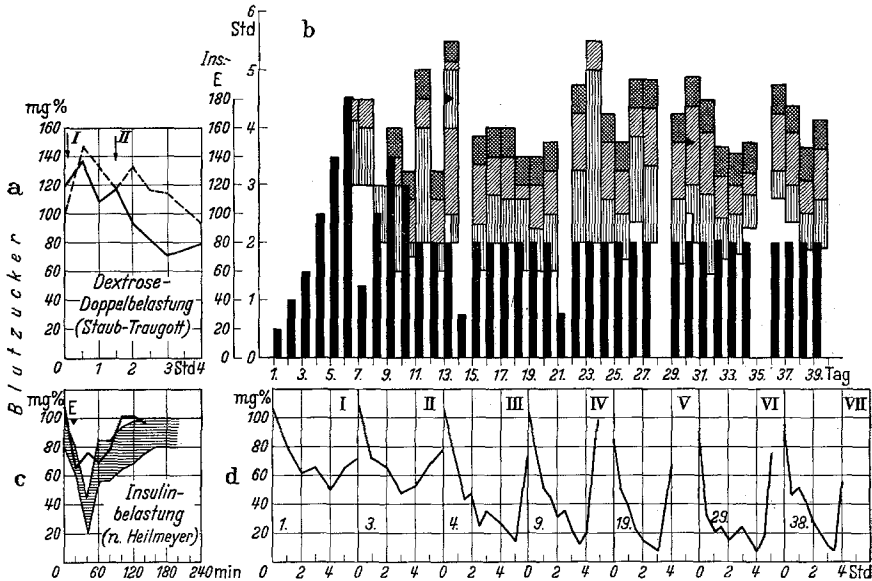


Abb. 6. Altinsulinbehandlung. a) Dextrose-Doppelbelastung n. STAUB-TRAUGOTT. — — — — — Altersnormkurve; — — — — — Testkurve; — — — — — Dextrosegaben I u. II (1 g/kg Körpergew.). — b) Graphische Darstellung der Insulinkur: ■ Altinsulindosis i. m.; □ Altinsulinnachinj. i. v.; ► Injektionszeitpunkt evtl. Nachinjektion. Hypoglykämienstufen: ▨ Benommenheit, ▩ Halbschock, ▪ Coma. — c) Insulinbelastung: ▨ Normstreuungsbereich (n. HEILMEYER) — — — — — Testkurve. Beurteilung: A) schwacher hyperglykämischer Effekt bei protrahierter Eigeninsulinausschüttung, abweichende Kurve. C) annähernd normale Kurve, in Andeutung pyknische Reaktionsweise, ausgeprägte Gegenregulation. — d) Glykämiekurven in verschiedenen Einstellungs- u. Behandlungsphasen: — — — — — Blutzuckerkurven unter Insulinwirkung. 1. Kennzeichnung d. Behandlungstages (vgl. b).

der Anordnung erwies sich die Möglichkeit, das tiefe therapeutische Coma durch die intravenöse Insulingabe schnell herbeizuführen und durch jeweilige Variation des Zeit- oder Dosierungsfaktors zu steuern. Durch die Anwendung gleichbleibend niedriger Insulindosen scheint auch die Lenkbarkeit des Comaverlaufes in Richtung des Erwachsenen günstig zu liegen. Was den eigentlichen Therapieerfolg, die Umstimmung, die „reactio“ in der Gesamtpersönlichkeit des kranken Individuums vom psychisch Abnormen zum gesunden Fundament in der Persönlichkeitsstruktur zurück, angeht, so glauben wir bei allen von uns beobachteten Kuren gesehen zu haben, daß — vollkommen unabhängig vom Behandlungsmodus der

ICTh — alles mit der Intensität der psychischen Führung unter der Therapie, der „Resozialisierung“ des autistischen Isolationismus in der Krankheit, dem Einbau in die Gemeinschaft des Zusammenlebens und -arbeitens der Insulinbehandelten mit dem pflegerischen und ärztlichen Personal im Tageslauf der Insulinabteilung, mit der Arbeitstherapie und überhaupt mit allem energischen Ansprechen gesunder Grundlagen steht und fällt. Bedeutsam für das Gesamtbild des Therapieerfolges ist — auch im Falle unserer Therapieanordnung — die Frage, ob die Änderung der jeweiligen vegetativen Reaktionslage während der Insulinkur mit einem Wechsel der psychopathologischen Symptomatik zusammenhängt. Bindende Aussagen lassen sich für unsere Kurbeobachtungen bei dem relativ kleinen untersuchten Krankengut bis jetzt nicht machen. Frühere Untersuchungen (MÜLLER-MÜNSINGEN, HOFMANN u. a.) haben sehr wechselvolle Abhängigkeiten aufgezeigt, die nicht im Sinne feststehender Regeln zu fassen waren. Über das Einsetzen der Krankheitsremission läßt sich vom psychopathologischen Aspekt jedoch soviel sagen, daß es den Anschein hat, als falle bei den von uns angewandten therapeutischen Kuren der Remissionsbeginn annähernd rhythmisch mit dem Umschwung der Stoffwechsellage zu gleichmäßigem Insulinansprechen, d. h. mit dem Zeitpunkt einer auffälligen Toleranzänderung innerhalb der Spannungslage des neurovegetativen Systems, zusammen (Abb. 2 u. 3B). Die psychotische Symptomatik kann sich dabei, von der meist sofort einsetzenden Beruhigung ausgehend, oft schlagartig wandeln, gewöhnlich dann im Sinne einer „extraversiven Umstimmung“ (PLATTNER) mit erweiterter Kontaktfähigkeit unter langsamer vitaler Kompensation der individuellen psychotischen Dynamik, welche zuvor unabhängig von der körperlich faßbaren Konstitution die Resistenzlage des Organismus gegenüber dem exogen einwirkenden Insulin der ICTh mitbestimmt hat. Erst wenn eingehende Studien über diese fraglichen Zusammenhänge einem ein klareres Bild der Beziehungen zwischen den registrierbaren Schwankungen der neurovegetativen Reaktionslage und denen der psychotischen Syndromwandlung insulinbehandelter Kranker geschaffen haben, wird es auch möglich sein, der so wichtigen, uns überall im Zusammenhang mit der ICTh wiederbegegnenden Frage nach den Relationen zwischen Insulintoleranz und somatisch wie psychisch faßbarer Konstitution auf systematische Weise nachzugehen. In der Richtung dieser lohnenden Fragestellung liegen, wenn man von zahlreichen, wenig befriedigenden Hypothesen und negativen Feststellungen absehen will, noch sehr viele Zusammenhänge im unklaren.

Zur Frage der Übereinstimmung von *Blutzuckerbewegung* und *Komaverlauf* bei der Insulintherapie liegen ausführliche Untersuchungen von HOFMANN, GEORGI, MÜLLER-MÜNSINGEN, KLEIN und HOLZER, BEIGLBÖCK und DUSSIK sowie von HEILBRUNN vor. Gesetzmäßige Beziehungen zwischen dem Auftreten der hypo-

glykämischen Reaktionen, insbesondere den vegetativen Begleiterscheinungen und der Blutzuckersenkung, haben sich bis jetzt nicht sicher bestätigen lassen (BOLLER). Die Beobachtungen und Schlüsse von HOFMANN und GEORGI bedürften der Bestätigung durch eingehende Nachuntersuchungen. Es wird für gewöhnlich in Frage gestellt, daß die Tiefe der Hypoglykämie, die im Verlauf der Blutzuckerkurve abzulesen ist, ein Kriterium für die Schocktiefe und den Schockverlauf darstellt. Im übrigen ist im Hinblick auf die vasovegetativen Begleitsymptome hypoglykämischer Reaktionen darauf hinzuweisen, daß dem Stadium, welches als „hypoglykämischer Schock“ bezeichnet wird, die Kriterien des Kreislaufschocks im pathophysiologischen Sinne (DUESBERG, SCHROEDER) fehlen; es liegt sogar ein dem Schockbegriff paradoxer Zustand des Kreislaufsystems mit Erhöhung des Blutdrucks und Verminderung der zirkulierenden Blutmenge vor. Der Terminus „Schock“ ist demzufolge unzutreffend (FRANK, CORWIN, DEMOLE und BERSOT, PATRASSI).

Für die Beobachtung einer experimentellen Hypoglykämie steht bisher kein anderes objektives Kriterium zur Beurteilung der Intensität hypoglykämischer Reaktionen zur Verfügung als der reduktometrisch bestimmte Blutzuckerwert. Daß die Verfolgung der glykämischen Kurve, wenn es sich um Untersuchungen des venösen Zuckerspiegels handelt, stets nur relativ gültige Befunde erbringt, beweisen auch die vielseitigen Beobachtungen von Regulationsschwankungen in der Diabetestherapie. Die Abhängigkeit der Stoffwechsellaage und speziell des Blutzucker- und Blutketonspiegels von psychischen Ausnahmezuständen kennzeichnen die neueren Untersuchungen von HINKEL, CONGER und WOLF. Es ist in Anbetracht dieser Beobachtungen evident, daß extreme Schwankungen der Blutzuckerregulation um so mehr bei psychotischen Zustandsbildern unter der Einwirkung wahnhaften oder halluzinatorischen Erlebens zu erwarten sind. Die Untersuchung des Blutzuckerspiegels bei einem Diabeteskranken gilt auch heute noch als ein sicheres Kriterium für die Beurteilung der bestehenden Stoffwechselsituation. Wir sind der Ansicht, daß man diese Erfahrung auch auf die Beobachtung experimenteller hypoglykämischer Dekompensationen, wie wir sie bei der ICTH erzeugen, übertragen kann. Hinsichtlich der *Methodik* hat sich gezeigt, daß nur die reduktometrische Methode der Blutzuckerbestimmung nach HAGEDORN-JENSEN klinisch verwertbare Ergebnisse bringen kann. Die colorimetrische Bestimmung mit der Apparatur nach ZEISS-CRECELIUS kann heute keinesfalls mehr als klinisch brauchbar angesehen werden, zumal sie insbesondere bei den für die Beurteilung einer Hypoglykämiekurve in Betracht kommenden Werten eine zu hohe Fehlerbreite zeigt.

Wir haben auf Grund unserer Untersuchungen die Auffassung bekräftigen können, daß die Schnelligkeit des Eintretens einer tiefgreifenden hypoglykämischen Reaktion abhängig ist von der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls (UMBER u. ROSENBERG) nach Insulingabe (Abb. 2—4 D). Die Dauer der symptomarmen Prodromalstadien wird weitgehend bestimmt vom Glykogengehalt der Leber, der wiederum von vorausgehender Nahrungszufuhr und dem individuellen Tagesrhythmus im Leberstoffwechsel (MOLLERSTRÖM, FORSGREN, MENZEL) beeinflusst ist. Dieser Tagesrhythmus spielt sicher auch bei dem verschiedenen Ansprechen auf die Insulinbehandlung eine Rolle. Der Eintritt der eigentlichen hypoglykämischen Stoffwechseldekompensation mit dem tiefen therapeutischen Insulincoma ist wohl in erster Linie abhängig von der Schnelligkeit

des Absinkens des Liquorzuckers, der nach den Untersuchungen von DUSSIK zunächst langsamer fällt als die Blutzuckerwerte und erst im Beginn des Comas einen rapiden Abfall zeigt (FISCHER). Die unseren Untersuchungen zugrunde gelegte pathophysiologische Auffassung, daß ein intravenöser Insulinstoß besonders intensiv in einem bereits unter Insulinwirkung stehenden Organismus eingreift, besteht sicher zu Recht. Nur so läßt sich auch das schnelle Einsetzen der Comaphase unmittelbar im Anschluß an intravenöse Insulingaben (Abb. 2—4 B u. D) erklären. Der spontane Entzug der besonders reagiblen Kohlenhydrate wirkt sich für das Gehirn sehr empfindlich aus, wofür durch die Untersuchungen von HIMWICH, KERR u. DAMASHEA der experimentelle Nachweis erbracht wurde, daß bei einem RQ von 1 in der Hypoglykämie ausschließlich Kohlenhydrate verbrannt werden. 1949 haben MIRSKY u. BROH-KAHN die Ergebnisse der früheren Untersuchungen BÜRGERS über die insulinzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe bestätigt, indem sie feststellten, daß bestimmte Gewebsextrakte die physiologische Wirkung des Insulins in vitro mit unterschiedlicher Geschwindigkeit zerstören. Die Wirksamkeit des Hirnextraktes wurde dabei als „nicht spürbar“ bezeichnet, während Leber und Muskelgewebe die rascheste Insulinzerstörung bewirkten. Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, daß das insulinzerstörende Prinzip, ein spezifisches Fermentsystem, für das die Bezeichnung „Insulinase“ vorgeschlagen wurde, im Gehirn in nicht meßbarer Menge vorhanden ist. Diese Beobachtung würde unter neuen Gesichtspunkten die besondere Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber artefiziellen Insulineinwirkungen erklären.

Die Frage der *Hirnschädigung* durch die *Hypoglykämiebehandlung* steht bei dem tiefreichenden Eingriff in das Stoffwechselgeschehen, den die ICTh darstellt, für eine verantwortliche Bewertung der Methode und ihrer Indikationsstellung nach wie vor durchaus im Vordergrund. KALINOWSKI hat sich vor kurzem in sehr positiver Weise zu dem relativ „schonenden“ Verfahren der ICTh geäußert. Ohne Zweifel stellt die Methode der Schockbehandlung, die ein physiologisches Medikament verwendet, gegenüber den übrigen Schockmethoden die im Verhältnis natürlichste dar. Es ist jedoch nicht zu übersehen, daß nachweislich schwere irreversible Zellschädigungen des Gehirns im Gefolge der Hypoglykämie auftreten können (STIEF und TOKAY, ACCORNERO), wobei das Wesen der Noxe wohl in einer den Glucosemangelerscheinungen in den Ganglienzellen des ZNS nachfolgenden sekundären cerebralen Stoffwechselstörung, O₂-Mangel, Permeabilitätsänderung der Gefäße zu sehen ist. Möglicherweise spielt neben der O₂-Hypoxidose eine Wirkstoff-Hypoxidose (PENTSCHEW) eine entscheidende Rolle in der Pathogenese cerebraler Hypoglykämiefolgen (ERBSLÖH). Therapeutische Aussichten zur Beeinflussung der bisher ungeklärten Stoffwechselstörungen komplizierter, potrahiertter Insulinkomata, welche — bei wiederholtem Auftreten — der empirischen Erfahrung entsprechend stets die Gefahr therapieresistenter Dekompensationen mit letalem Ausgang mit sich bringen, eröffnet neuerdings der durch Stoffwechseluntersuchungen beim Alloxandibabetes von MARKEES entdeckte „Cocarbonylase-Effekt“. Dieser stellt sich in einem spezifisch gerichteten Zusammenwirken des

Vitamins B 1 mit dem Co-Ferment Cocarboxylase auf die endogene Entgleisung des Brenztraubensäurestoffwechsels in der Hypoglykämie dar. Der Effekt kann durch die Anwendung capillardichtender, die cerebrale Ödembereitschaft hemmender Mittel der Rutingruppe unterstützt werden. Erfahrungen mit dem in den HOFFMANN-LA-ROCHE-Laboratorien entwickelten Cocarboxylasepräparat „Beralase“ bei Anwendung an einem größeren Krankengut stehen jedoch noch aus. Einen Hinweis auf die Schwere eventuell eintretender Veränderungen geben die Beobachtungen von DONELLY und RADELY-SMITH, die vor kurzem das Krankheitsbild eines „thrombotic hydrocephalus in insulin-therapy“ beschrieben, und die Darstellungen HÖPKERS, der den Begriff des „hypoglykämischen cerebralen Insultes“ für Schädigungen mit schweren neurologischen Ausfällen und dem pathol.-anatom. Befund eines umschriebenen Erweichungsherdos einführt. Die hohe Vulnerabilität des Hirnstammes bei schweren, wiederholten hypoglykämischen Zuständen ist von entscheidender Bedeutung für das Auftreten von Dauerschäden nach zu lang dosierten Insulinschocks. Bestimmend für den Grad der Schädigung ist nicht allein die Tiefe des hypoglykämischen Schocks. SENDRAIL unterscheidet in seiner Monographie „accidents mineurs“ und „accidents sévères“ unter Zuordnung zu typischen Symptomgruppen und weist wie HOEPKER in seiner hirnpathologischen Darstellung des Hypoglykämieproblems darauf hin, daß ein tiefer Insulinschock hinsichtlich der pathologisch-anatomisch faßbaren Hirnschädigung weniger schwerwiegende Veränderungen verursachen kann als ein symptomarmes Vorstadium, nach welchem gelegentlich schwerste Zellveränderungen gefunden werden. Während in der klinischen Diabetestherapie ständig vor den Folgen hypoglykämischer Reaktionen gewarnt wird („Merkblatt“ des Insulinkomitees, GRAFE, LAPP, STEIGERWALDT u. a.), nimmt man in der psychiatrischen Hypoglykämiebehandlung Stoffwechseleingriffe mit stundenlang andauernden, extrem tiefen Hypoglykämien vor. Wenn man die Empfehlung einer protrahierten Koma-behandlung (KRAULIS) liest, erhält man nahezu den Eindruck, daß Kritik und Überblick über das Risiko und die Bedeutung der tiefgreifenden Operation, die das Insulinkoma darstellt, verlorengegangen sind. Das therapeutisch wirksame Moment ist doch wohl — nach heute gültigen Auffassungen — zweifellos nicht die entstehende cerebrale Schädigung reversibler oder irreversibler Natur, auch nicht die lang anhaltende Hypoglykämie, sondern das wiederholte tiefe Insulinkoma von begrenzter Ausdehnung in einer zeitlichen Breite, die Dauerschädigungen ausschließt. Wir halten in diesem Zusammenhang eine Steuerung der ICTh mit Erzielung kurzdauernder Halbschockzeiten und kräftigem, nachhaltig tiefem Insulinkoma von promptem Einsetzen und abgemessenem zeitlichem Verlauf für die Grundlage einer Insulintherapie mit geringem Risiko. Daß die Methode bei der Verbreitung, die sie in unserer Zeit gefunden hat, hinsichtlich der exakten Steuerung und Begrenzung noch zu wünschen übrig läßt, steht trotz der verhältnismäßig geringen Letalität außer Zweifel. Eine Äußerung von L. GROTE sollte in besonderem Sinne auch für die psychiatrische Insulinbehandlung gelten: „Jeder Insulintherapie haftet ein empirisches Moment an. Es ist nicht zu vergessen: wir wissen nicht genau, was wir injizieren, und wir wissen nicht genau, wie es wirkt.“

Bei Untersuchungen zur ICTh ist für die Beurteilung der Therapie-lenkung während der Insulinkur von entscheidender Wichtigkeit, die *individuelle Stoffwechselausgangslage* mit exakten Testmethoden zu bestimmen. Es besteht kein Zweifel, daß die Ausgangswertregel von J. WILDER auch Erklärungen für die unterschiedlichen Reaktionen auf Insulin im Kurverlauf gibt, durch welche jeder einzelne Behandlungsfall charak-

terisiert ist. Die Kenntnis der vegetativen Ausgangssituation, deren Bedeutung für Belastungstests WEZLER auf Grund der WILDERSchen Regel abgeleitet hat, erscheint daher eine wesentliche Voraussetzung für den

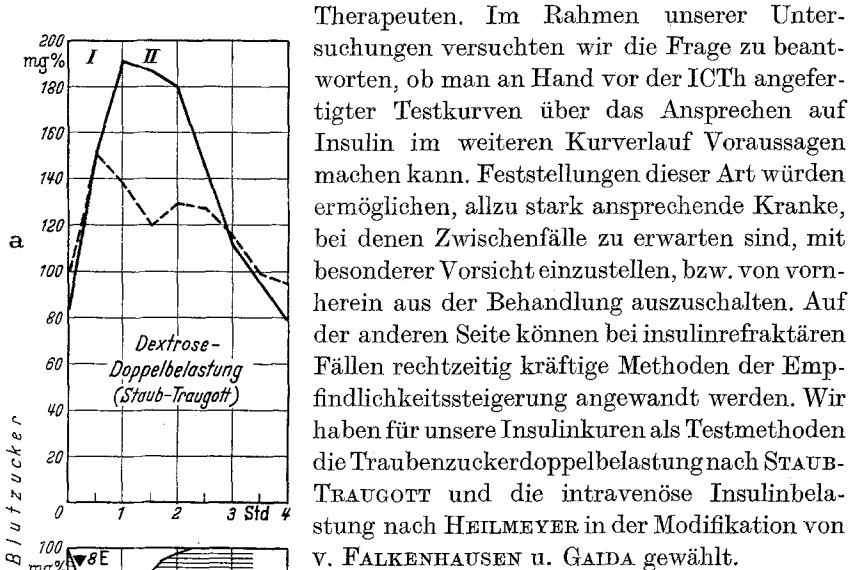


Abb. 7. Testkurven eines letalen Altinsulinbehandlungsfall.

a) Dextrose-Doppelbelastung n. STAUB-TRAUGOTT: --- Altersnormkurve; — Testkurve; —> Dextrosegaben I u. II (1 g/kg Körpergew.). Beurteilung: pathologische Kurve, fehlender STAUB-Effekt, späte Eigeninsulinausschüttung. — b) Insulinbelastung: ■ Normstreuungsbereich (n. HEILMEYER) — Testkurve. Beurteilung: normaler Insulin-effekt.

Ausganges in sich birgt. Der in Abb. 7 wiedergegebene Fall einer jugendlichen Schizophrenen, die nach mehreren, zunächst nicht besonders auffällig verlaufenden Altinsulin-Comabehandlungen bei Eintritt des 4. Insulincomas ad exitum kam, bestätigt diese Ansicht. Für die prognostische

Therapeuten. Im Rahmen unserer Untersuchungen versuchten wir die Frage zu beantworten, ob man an Hand vor der ICTh angefertigter Testkurven über das Ansprechen auf Insulin im weiteren Kurverlauf Voraussagen machen kann. Feststellungen dieser Art würden ermöglichen, allzu stark ansprechende Kranke, bei denen Zwischenfälle zu erwarten sind, mit besonderer Vorsicht einzustellen, bzw. von vornherein aus der Behandlung auszuschalten. Auf der anderen Seite können bei insulinrefraktären Fällen rechtzeitig kräftige Methoden der Empfindlichkeitssteigerung angewandt werden. Wir haben für unsere Insulinkuren als Testmethoden die Traubenzuckerdoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT und die intravenöse Insulinbelastung nach HEILMEYER in der Modifikation von v. FALKENHAUSEN u. GAIDA gewählt.

Bei Berücksichtigung der vor jeder Insulinkur angefertigten Testkurven glauben wir aussagen zu können, daß man, wenn man den Konstitutionstyp des Patienten bei der Testkurvenbeurteilung mit in Rechnung setzt, ein annähernd richtiges Bild der Reaktionsfähigkeit des Individuums für die vorgesehene ICTh bekommt. Der STAUB-TRAUGOTTsche Versuch gibt Aufschluß über die Stärke der Eigeninsulinproduktion des Organismus, die bei der nach Verabfolgung parenteralen Insulins in der ICTh eintretenden Überlagerung berücksichtigt werden muß. Zugleich kann man bei pathologischem Verlauf des Versuches (Abb. 7 und mit Einschränkung auch 6A, 2A, 5A), selbst wenn gleichzeitig der Insulintest eine Normkurve zeigt, auf ein abnormes Stoffwechselverhalten schließen, das die Gefahr eines letalen

Beurteilung des Stoffwechselverhaltens in der vorgesehenen Insulinkur ist die Anfertigung einer STAUBschen Dextrosebelastungskurve im Zusammenhang mit dem Insulintest zu empfehlen, weil die Durchführung der ICTH von exakten Vorprüfungen vor Beginn der Behandlung abhängig gemacht werden sollte. Untersuchungen über die konstitutionsspezifische Verlaufsart der STAUB-TRAUGOTT-Kurven bei den KRETSCHMERSchen Konstitutionstypen wären in diesem Zusammenhang eine dringende Notwendigkeit, nachdem bereits von KOHL und DAHMANN sowie von KLOTZ-BÜCHER an der BÜRGERschen Klinik die Altersabhängigkeit der Dextrosebelastungskurven aufgezeigt worden ist.

Konstitutionstypische Unterschiede der *Insulinbelastungskurven* haben MEYTHALER, WINKLER, HIRSCH u. a. beschrieben. Die Auffassung, daß das individuelle Reagieren des Organismus auf geringe, intravenös verabreichte Insulindosen in charakteristischer Weise konstitutionsspezifisch bedingt ist, scheint heute allgemein klinisch anerkannt zu sein, ohne jedoch in genügender Breite praktische Berücksichtigung zu finden. Dies vielleicht auch, weil noch immer für die praktisch-klinische Anwendung brauchbare, an großem Material erarbeitete Normen fehlen, welche bei Testmethoden, die in die neurohormonalen Steuerungen eingreifen, infolge der Abhängigkeit von vielfältigen Regulationskomponenten besonders schwierig festzulegen sind. Nach den Ergebnissen von WINKLER, WINKLER und FROESCHLIN sowie von MEYTHALER findet sich bei pyknischen Typen gemeinhin eine hohe, bei Leptosomen eine verhältnismäßig geringe Insulintoleranz, während bei Athletikern die Wirkungsintensität des Insulins unter gleichzeitig stark ausgeprägtem adrenalen Regulationseffekt maximal zu sein scheint. Von den Faktoren, die den Ablauf des bei der klinischen Insulinbelastung zu beobachtenden Insulin-effekts bestimmen, spielen die konstitutionell festgelegten Momente der zentralen neurovegetativen Steuerung, die individuelle Stoffwechselausgangslage, die Latenzzeit bzw. die Reaktionsfähigkeit der peripheren Erfolgsorgane, nämlich der Muskulatur (BÜRGER, BÜRGER und KRAMER), ferner konstitutionell bedingte Kreislaufregulationen, vor allem aber im Zusammenhang damit auch das Lebensalter des Individuums eine entscheidende Rolle. Die konstitutionell bestimmten endokrinen Korrelationen stellen das für die Reaktionsfähigkeit auf exogene Insulinzufuhr wesentliche Moment dar. Eine zentrale Bedeutung für die Pathogenese der absoluten und relativen Insulinresistenz sowie der Insulinüberempfindlichkeit haben dabei — nach den therapeutischen Erfahrungen bei der Diabetes-mell.-Behandlung — in erster Linie extrapankreatische Faktoren, vor allem die Hypophyse, deren Anti-Hexokinase-Effekt (PRICE und CORT) bei Hypophysenvorderlappen-Überfunktion Ursache eines insulinrefraktären Verhaltens sein kann, während die Insulinüberempfindlichkeit durch eine HVL-Insuffizienz zu erklären wäre (MÉRLE). Zu diesen Auffassungen passen die Ergebnisse der Untersuchungen über den experimentellen YOUNG-Diabetes nach Injektion von HVL-Extrakt im Tierversuch, bei welchem es schließlich zu einer „Erschöpfung“ des β -Zellsystems im Inselorgan mit dauerndem diabetischen Syndrom kommt, nachdem zuvor eine Insulinüberempfindlichkeit mit extremer Stoffwechselabilität bestanden hat.

WINKLER hat auf Grund seiner Untersuchungen mit FROESCHLIN konstitutionsspezifische Normalkurven für den Insulinbelastungsversuch angegeben, die an jeweils 20 Vertretern der Hauptkonstitutionstypen gewonnen wurden. Die Ergebnisse von WINKLER sind zweifellos richtungweisend für die Erkennung konstitutionstypischer Reaktionen im Insulinbelastungsversuch; sie können als Anhaltspunkt für die Beurteilung der individuellen Reaktion auf Insulingaben,

insbesondere für die Deutung der einzelnen Kurvenrichtung, in Beziehung zum Konstitutionstyp von Wert sein. Die Zahl der zugrunde liegenden Untersuchungen ist jedoch wohl zu gering, um die von WINKLER wiedergegebenen Kurven mit ihrer registrierten Variationsbreite als *Normkurven* bezeichnen zu können oder sie gar zur unmittelbaren praktischen Auswertung empirisch gewonnener Testkurven zu empfehlen. Man kann sicher nur anhaltsweise aus dem Vergleich der Kurvenrichtung einer Belastungskurve mit den angegebenen Typkurven einiges über konstitutionstypische oder -atypische Reaktionsweise erfahren. Da man selten ganz rein konstituierte Fälle findet, wird die Beurteilung eines solchen Tests stets schwierig sein. Bei WINKLERS Angaben fehlt die Berücksichtigung des Alters, außerdem fällt auf, daß die Normalkurven bei keinem der Konstitutionstypen, nicht einmal mit der oberen Grenze des Streubereichs, die zu erwartende Rückkehr zum Ausgangswert zeigen, deren Geschwindigkeit oder Latenz ein wesentliches Kriterium für den Insulintest darstellt. Daß die WILDERSche Ausgangswertregel, bezogen auf den Blutzuckerausgangswert, für den einzelnen Testkurvenverlauf keine Gültigkeit hat, stellt WINKLER selbst fest. In den Untersuchungen WINKLERS zur Frage konstitutionstypologischer Unterschiede der Insulinschockdosis, welche zu ähnlichen Ergebnissen wie die Arbeiten über den Insulinbelastungsversuch gelangen, sind im übrigen die von der Konstitution unabhängigen, aber von der psychotischen „Dynamik“ und den resistenzverändernden Wirkungen der Insulintherapie bestimmten Faktoren nicht einbezogen worden.

Wir haben für unsere Testuntersuchungen zur Zuordnung zu einer konstitutionsspezifischen Richtung die WINKLERSchen Angaben mitbenutzt, uns jedoch gleichzeitig vergleichend an die von HEILMEYER angegebenen Variationsbreiten gehalten (Abb. 2a—6a, 7). Welche Schwierigkeiten der Deutung im einzelnen eine Auswertung der Testuntersuchungen mit sich bringt, zeigen bereits die wenigen mit der graphischen Darstellung unserer Insulinbehandlungsfälle reproduzierten Belastungskurven.

Zusammenfassung.

Die systematischen Stoffwechseluntersuchungen im Verlauf der ICTh sollten einen Einblick in die Reaktionsweise des Organismus auf kombinierte intramuskuläre und intravenöse Insulinapplikation bei Verwendung von Misch- und Altinsulinen vermitteln. In Verbindung mit klinisch bekannten Grundregeln der Insulinanwendung wurde versucht, einen besonderen Einblick in das pathophysiologische Gefüge der bei der Insulintherapie wirksamen Regulationskomponenten zu bekommen und daraus Erkenntnisse zu gewinnen, die möglicherweise Wege für eine „physiologischere“ Insulinmedikation zeigen sollen, ohne von vornherein den Anspruch einer speziellen neuartigen Behandlungsmodifikation zu erheben. Ob sich aus den dabei gesammelten Erfahrungen gültige Konsequenzen für das Behandlungsschema ableiten lassen, muß weiteren klinischen Prüfungen vorbehalten bleiben. Wenn auch nur über eine geringe Anzahl von Fällen, die unter gleichartiger Anordnung der beschriebenen kombinierten ICTh behandelt wurden, berichtet werden kann, so geht doch aus den vorliegenden Insulinstudien eindeutig hervor, daß man bei

Kombinierung einer Basisbehandlung von Mischpräparaten mit intravenösen Altinsulingaben ein steuerbares Coma von therapeutisch ausreichender Tiefe und gleichmäßigem Ablauf erzielen kann.

Anmerkung: Die Verfasser sind Herrn Prof. Dr. VOIT, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Mainz, für die Unterstützung bei ergänzenden Literaturstudien und Überlassung von Diabetes-Erkrankungsfällen zu besonderem Dank verpflichtet.

Literatur.

- ACCORNERO: Riv. Pat. nerv. **53**, 1 (1939). — v. ANGYAL: Z. Neur. **157**, 35 (1937). — Arch. f. Psychiatr. **106**, 662 (1937). — BARGMANN: Acta neuroveget. **1**, 233 (1950). — v. BAEYER: Die moderne psychiatr. Schockbehandlung. Stuttgart: Thieme 1951. — BEIGLBÖCK: Wien. klin. Wschr. **51**, 481 (1938). — BEIGLBÖCK und DUSSIK: Schweiz. Arch. Neur. **39** (1937). — BENNETT: Amer. J. Psychiatry **96**, 85 (1940). — BENETATO: Klin. Wschr. **2**, 816 (1942). — BERTRAM: Dtsch. med. Wschr. **75**, 9 (1950). — Münch. med. Wschr. **92**, 507 (1950). — v. BRAUNMÜHL: Insulinschock u. Heilkampf. Stuttgart: Wiss. Verl. 1947. — Nervenarzt **10**, 545 (1937). — Z. Neur. **118**, 3 (1941). — Allg. Z. Psychiatr. **164**, 216 (1938). — BOLLER: Wien. klin. Wschr. **51**, 497 (1938). — BÜRGER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden (1937). — Klin. Wschr. **7**, 745 (1928). — Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **174**, 130 (1933). — COLWELL: Arch. int. Med. **69**, 1 (1942). — Med. Clin. N. Amer. (1947). — Symposium on Diabetes. — COLWELL, ROHR u. REEB: Arch. int. Med. **86**, 178 (1950). — CORT: Ann. Rev. Biochem. **15**, 193 (1946). — Biol. Sympos. **5**, 131 (1941). — Harvey Lect. **41**, 253 (1946). — CORVIN: J. Labor. a. Clin. Med. **25**, 169 (1939). — DEMOL u. BERSOT: Schweiz. Arch. Neur. **39**, E.-H. 108 (1937). — DIEPGEN u. GAUPP: Dtsch. Z. Nervenheilk. **159**, 229 (1948). — DIXON u. MEYER: 1936 zit. nach F. RÖDER: „32 P im Nervensystem.“ Göttingen 1948. — DOLGER: Proc. Amer. Diabetes Ass. **9**, 203 (1949). — DONELLY u. RADELY-SMITH: Lancet **2**, 904 (1950). — DUESBERG u. SCHROEDER: Pathophysiol. u. Klinik d. Kollapszustände. Leipzig: Hirzel 1944. — DUSSIK: Klin. Wschr. **17**, 769 (1938). — DUSSIK u. SAKEL: Z. Neur. **155**, 351 (1936). — ERBSLÖH: Fortschr. Neur. **17**, 412 (1949). — EWALD: Jahresvers. Dtsch. Neurol. u. Psychiatr., Marburg 1948. — v. FALKENHAUSEN u. GAIDA: Med. Klin. **43**, 193 (1948). — FISCHER: Klin. Wschr. **25**, 116 (1938). — FRANK: „Pathol. d. KH-Stoffw.“ Basel: Benno Schwabe 1949. — FROSTIG: Amer. J. Psychiatry **94**, 1017 (1938). — GAEDE, FERNER u. KASTRUP: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1949. — GEORGI: Schweiz. med. Wschr. **66**, 935 (1936). — GIES: Psychiatr.-neur. Wschr. **5**, 1 (1939). — GJESSING: Arch. f. Psychiatr. **96**, 319 u. 393 (1932); **104**, 355 (1936); **109**, 525 (1939). — GRAFE: Dtsch. med. Wschr. **75**, 9 (1950). — GREELEY: Amer. J. Physiol. **129**, 17 (1940). — GROSS: Schweiz. med. Wschr. **29**, 689 (1936). — GROTE: Dtsch. med. Wschr. **75**, 335 (1950). — HALLAS-MØLLER: Chemical and Biological Insulin Studies. København: Nyt Nordisk Verlag 1945. — Ugeskr. Laeg. (dän.) **23**, 310 (1938). — HEILBRUNN: Schweiz. med. Wschr. **66**, 961 (1936). — Wien. Klin. Wschr. **4**, 310 (1938). — HEILMEYER: zit. n. v. FALKENHAUSEN u. GAIDA: Med. Klin. **43**, 193 (1948). — HESS: zit. n. BENETATO: Klin. Wschr. **2**, 816 (1942). — HINKEL, CONGER u. WOLF: J. Clin. Invest. **29**, 755 (1950). — HIMWICH: Amer. J. Physiol. **119**, 315 (1937). — HIRSCH: Z. Neur. **140**, 710 (1932). — HOFMANN: Z. Neur. **171**, 278 (1941). — Z. Neur. **164**, 531 (1939). — Klin. Wschr. **16**, 870 (1937). — HOLZER: „Therapie d. Nerven- u. Geisteskrht.“, Wien: W. Maudrich 1951. — HÖPKER: Ärztl. Forsch. **5**, 1/329 (1951). — JONES: Lancet **2**, 361 (1940). — JOSLIN: „The Treatment of Diab. mell.“, 8. Aufl., Philadelphia: Lea u. Febiger 1946. — KALINOWSKI: „Shock treatments and other

somatic procedures in psychiatry." New York: Grune and Stratton 1946. — Nervenarzt **22**, 201 (1951). — KESTERMANN u. Thöne: Dtsch. Med. Wschr. **73**, 294 (1948). — KERR u. DAMASHEA: Amer. J. Biol. Chem. **7**, 37 (1936). — Arch. of Neur. **24**, II (1935). — KEZDI: Dtsch. med. Wschr. **76**, 181 (1951). — KLEIN u. HOLZER: Med. Klin. **28**, 1081 (1936). — KLOTZBÜCHER: Z. f. Altersforsch. **4**, 360 (1944). — KOHL u. DAHMANN: Z. f. Altersforsch. **2**, 310 (1940). — KRAULIS: Z. Neur. **164**, 36 (1939). — KRAYENBÜHL u. ROSENBERG: Rep. Steno memorial Hosp. **1**, 60 (1946). — KROLL: Dtsch. Z. Nervenheilk. **162**, 263 (1950). — LAPP: Dtsch. med. Wschr. **75**, 337 (1950). — LASZT: Schweiz. med. Wschr. **81**, 107 (1951). — LAZAROW: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 702 (1950). — LEVINE u. a.: Amer. J. Physiol. **107**, 110 (1949). — LINGJAERDE: Acta psychiatr. (Københ.) **8**, 573 (1933). — Nord. med. Ark. (schwed.) **41**, 215 (1949); **44**, 1683 (1950). — LINGJAERDE u. STÖA: Tidskr. Norsk. Laegefor. **69**, 181 (1949). — LLAVERO: Mschr. Psychiatr. **117**, 177 (1949). — Act. neuroveget. **3**, 253 (1951). — MAC BRYDE: Proc. Central Soc. Clin. Res. **15**, 7 (1942). — MAHONEY u. HERSKOWITZ: J. Nerv. Dis. **95**, 420 (1942). — MARKEES: Z. klin. Med. **145**, 354 (1949). — Helv. et Med. Acta **17**, 537 (1950). — MARCH and DRABKIN: Proc. Amer. Diabetes Ass. **8**, 173 (1948). — MAIER: zit. n. BENETATO, Klin. Wschr. **2**, 816 (1942). — MEYTHALER: Ärztl. Forsch. **3**, I/149 (1949). — MENZEL: Nature (Lond.) **160**, 4062/334 (1947). — MÉRLE, M. E.: Concours med. **73**, 1175 (1951). — MIRSKY: Proc. Central. Soc. Clin. Res. **19**, 74 (1946). — Bull. Menninger Clin. **12**, 187 (1948). — MIRSKY u. BROH-KAHN: Arch. Biochem. **20**, 9 (1949). — **24**, 422 (1949). — J. Amer. Med. Assoc. **140** 1344 (1949). — MLADY: Z. klin. Med. **3**, 207 (1948). — MORUZZI: Arch. internat. Physiol. **48**, 45 (1939). — MÖLLERSTRÖM u. FORSGREN: Das Diabetesproblem, Leipzig: Georg Thieme 1942. — MÜLLER-MÜNSINGEN: Progn. u. Ther. d. Geisteskrht., Stuttgart: Georg Thieme 1950. — Nervenarzt **9**, 569 (1936). — Schweiz. med. Wschr. **39**, 929 (1936). — Fortschr. Psychiatr. **19**, 195 (1951). — MURLIN: J. of Biol. Chem. **56**, 252 (1923). — OBERHOLZER: Allg. Z. Psychiatr. **114**, 67 (1940). — OBERDISSE: Dtsch. Z. Nervenheilkd. **162**, 185 (1950). — OBERT: Med. Klin. **14**, 425 (1950). — OTTO u. GRUND: Dtsch. med. Wschr. **76**, 470 (1951). — PATRASSI: Sperimentale **93**, 115 (1939). — PECK: Proc. Amer. Diabetes Assoc. **2**, 69. (1942). — PENTSCHER: Dtsch. med. Wschr. **1944**, 236. — PFISTER: Amer. J. Psychiatry **94** (1938). — PLATTNER: Allg. Z. Psychiatr. **111**, 3 (1939). — Z. Neur. **162**, 721 (1938); **166**, 616 (1938). — POLANTIN: Arch. of Neurol. **340**, 610 (1940). — N. Y. State J. Med. **40**, 312 (1940). — PRICE, CORI u. COLOWICK: J. of Biol. Chem. **160**, 633 (1945). — Feder. Proc. **5**, 150 (1946). — RAAB: Burger Kongr. Sept. 1950 — Acta neuroveget. **2**, 72 (1951). — REISS: Acta neuroveget. **1**, 40 (1950). — RENNIE: Amer. J. Psychiatry **96**, 180 (1940). — RÖDER: „32 P im Nervensystem“, Göttingen: Schmidt 1948. — ROTHEN, CHOW, GREEP u. VAN DYKE: Cold Spring Harbour Symposia Quant. biol. **9**, 272 (1947). — Rev. Biochem. **16**, 304 (1947). — RUFFIN: Nervenarzt **10**, 226 (1938). — SAKEL: Neue Behdlg. d. Schizophrenie. Wien: Perles 1935. — Z. Neur. **16**, 149 (1933). — Proc. Mayo Clin. **12**, 345 (1937). — SANDISON u. MC GREGOR: zit. n. KALINOWSKI u. HOCH. New-York: Grune and Stratton 1946. — SARGANT u. SLATER: Introduction to physical methods of treatm. in psychiatry, II. Aufl. Baltimore: Williams u. Wilkins, Md. 1948. — SCHNEIDER, C.: Behndl. u. Verhütung d. Geisteskrankh. Berlin: Springer 1939. — SELYE: Dtsch. med. Wschr. **76**, 965, 1001 (1951). — SENDRAIL: L'Hyperinsulinie, Paris: Masson et Cie. Edit. 1947. — SPATZ: Burger Kongr. Sept. 1950. — Acta neuroveget. **2**, 112 (1951). — STADIE u. HAUGARD: J. of Biol. Chem. **177**, 311 (1949). — STEIGERWALDT: Dtsch. med. Wschr. **75**, 10 (1950). — Med. Mschr. **8**, 253 (1950); **9**, 8 (1951). — STIEF u. TOKAY: Z. Neur. **139**, 434 (1932). — STURM: Dtsch. med. Wschr. **76**, 449 (1951). — SULLIVAN: Arch. of Neurol. **184**, 120 (1948). — SUTHERLAND u. DE DUVE: J. of Biol. Chem. **175**, 663 (1948). — THÉLIN: „Sur une nouvelle forme d'insuline“,

Thèse de l'univ. de Genève (1948). — THOROGOOD u. ZIMMERMANN: *Endocrinology* **37**, 191 (1949). — ULLRICH: *Ann. Int. Med.* **14**, 1166 (1940). — UMBER u. ROSENBERG: *Dtsch. med. Wschr.* **67**, 261 (1942). — WILDER, J.: „Klin. u. Ther. d. Zuckermangelkrankheit“. Wien-Leipzig-Bern: Weidmann 1936. — *Z. Neur.* **137**, 317 (1931). — *Klin. Wschr.* **2**, 1889 (1931). — *Zbl. Neur.* **56**, 1 (1930). — WILDER, RUSSEL, M.: *J. Amer. Med. Assoc.* **144**, 1234 (1950). — WINKLER: *Klin. Wschr.* **28**, 619 (1950). — *Z. Neur.* **177**, 74 (1944). — *Arch. f. Psychiatr.* **182**, 419 (1949). — WINKLER u. FROESCHLIN: *Klin. Wschr.* **28**, 617 (1950). — ZILVERSMIT, CHAIKOFF, FELLER u. MASARO: *J. of Biochem.* **167**, 389 (1948).

Dr. med. BERNHARD KNICK, Medizinische Universitätsklinik Mainz, und
Dr. med. BERN CARRIÈRE, Warendorffsche Krankenanstalten Ilten (Hannover).