

Aus der Universitäts-Klinik für psychische u. Nervenkrankheiten Göttingen
(Dir.: Prof. Dr. G. EWALD)

Über die Brauchbarkeit blutzuckersenkender Sulfonamidabkömmlinge für die Insulin-Schockbehandlung in der Psychiatrie*

Von

H. BAYREUTHER und N. SPECHT

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Juni 1956)

Nach Einführung von blutzuckersenkenden Sulfonamidabkömmlingen in die Therapie ergab sich die Frage, ob derartige Präparate mit Nutzen auch in der Insulin- (Ins.) Schockbehandlung endogener Psychosen Verwendung finden können. Es galt daher zu untersuchen, ob und gegebenenfalls inwieweit eine Reduktion der Insulin-Dosierung möglich ist, sowie ob es darüberhinaus gelingt, ohne Insulin eine therapeutisch befriedigende Hypoglykämie (Hypogl.) zu erzeugen.

Versuchsanordnung

Als Versuchssubstanz diente das unter dem Namen „Nadisan“ (Nad.) von der Fa. Boehringer in den Handel gebrachte Antidiabeticum mit der chemischen Formel N_1 -sulfanyl- N_2 -n-butyl-carbamid.

Die Versuchsergebnisse wurden an neun männlichen Pat. gewonnen, die wegen einer Schizophrenie der Ins.-Kur unterzogen wurden. Sie stützten sich auf die Protokolle von mehr als 300 Insulin-Schocks. Hierin sind 200 Versuche mit Nad. enthalten. Dieses wurde in Tabletten zu je 0,5 g verabfolgt. Die Ausgangsdosis pro die betrug 3 g. Hiervon wurde 1 g am Spätnachmittag und der Rest am folgenden Morgen 1½ Std vor der Ins.-Spritze gegeben. Die Erhöhung der Dosis erfolgte durch Zuschlag zur Morgenportion. Während des Ins.-freien Sonntags wurde die Nad.-Dosis gleichmäßig auf den ganzen Tag verteilt. Nach Änderung der Ins.- bzw. Nad.-Dosierung wurde die jeweilige Dosis stets mehrere Tage beibehalten und größere Sprünge vermieden. Die jeweils erzielten Schocktiefen wurden in üblicher Weise ($\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ und Vollchock) bestimmt und registriert, der Blutzucker (Blz.) vor der Unterbrechung des Komas durch intrastomachale Zufuhr von 200 g Traubenzucker (Dextropur der Fa. Maizena, Hamburg), also im Zeitpunkt maximaler Hypoglykämie (Hypogl.), sowie im Zeitpunkt des Erwachens (Verständnis zugerufener Worte) nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN bestimmt.

Die Behandlung erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten: Zunächst wurde die Ins.-Kur in der üblichen Weise eingeleitet, wobei die Dosis solange gesteigert wurde bis innerhalb von 4 Std. eine zu einem Vollchock führende Hypogl. erreicht war. Dann wurde die Nad.-Medikation bei gleichzeitiger, möglichst weitgehender Verringerung der Ins.-Dosis durchgeführt und schließlich die reine Ins.-Wirkung nach

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Absetzen des Nad. erneut ausgetestet. Weiterhin wurde versucht, die Wirkung einer für sich allein unterschwelligen Ins.-Dosierung durch Zugabe von Nad. soweit zu steigern, daß ein Vollschock eintrat.

Versuchsergebnisse

1. *Blutzuckermessungen.* Zunächst wurde der Frage nachgegangen, ob die Blz.-Erniedrigung, die zur Herbeiführung der gewünschten Schocktiefe erforderlich war, nach Beigabe von Nad. ausreichend niedrig blieb, bzw. wurde. Die erzielten Ergebnisse waren in allen Fällen gleichartig und einheitlich. Daher seien nur 2 Fälle als Beispiel angeführt.

Tabelle 1. *Fall 1.* Pat. F. ♂. 47 J. (Mittelwerte aus 3 Beh.-Tagen)

| Beh. Woche | Blz. mg-% | Schocktiefe | Ins. E/kg | Nad. g |
|------------|-----------|--------------------|-----------|--------|
| 1 | 60 | — | 0,52 | — |
| | 60 | ($\frac{1}{4}$) | 1,14 | — |
| 2 | 40 | $\frac{1}{2}$ —V. | 1,86 | — |
| | 37 | V. | 1,84 | — |
| 3 | 34 | V. | 1,17 | 1 + 2 |
| | 42 | $\frac{3}{4}$ —V.? | 0,84 | 1 + 2 |
| 4 | 30 | $\frac{3}{4}$ —V. | 1,31 | — |

Vor Beginn der Nad.-Behandlung waren zur sicheren Herbeiführung einer zum Vollschock führenden Hypogl. von etwa 37 mg-% 1,84 E Ins./kg erforderlich. Unter Nad.-Wirkung konnte trotz Verminderung der Ins.-Dosis um 30% noch eine ausreichende Hypogl. erzielt werden. Bei einer weiteren Verringerung auf 50% ließ sich der Blz. nur noch auf 42 mg-% senken. Nach Absetzen des Nad. mußte die Ins.-Dosis wieder auf die ursprüngliche Höhe gesteigert werden.

Tabelle 2. *Fall 2.* Pat. D. ♂. 20 J. (Mittelwerte aus 3 Beh.-Tagen)

| Beh. Woche | Blz. mg-% | Schocktiefe | Ins. E/kg | Nad. g |
|------------|-----------|-------------------------------|-----------|-----------|
| 1 | 45 | $\frac{1}{4}$ | 1,16 | — |
| | 35 | $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ | 1,45 | — |
| 2 | 33 | V. | 1,4 | 1 + 2 |
| | 36 | $\frac{3}{4}$ —V. | 1,38 | 1 + 2 |
| 3 | 30 | $\frac{3}{4}$ | 1,35 | 1 + 2 |
| | 34 | $\frac{3}{4}$ —V. | 1,1 | 1 + 3 |
| 4 | 28 | V. | 1,07 | 1 + 3 |
| | 32 | $\frac{3}{4}$ —V. | 0,93 | 1 + 3 |
| 5 | 35 | $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ | 0,8 | 1 + 4 |
| | 32 | $\frac{3}{4}$ —V. | 0,8 | 1 + 4 |
| 6 | 30 | $\frac{3}{4}$ —V. | 0,67 | 1 + 4 |
| | 35 | $\frac{3}{4}$ —V. | 0,66 | 1 + 4 |
| 7 | 39 | $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ | 0,39 | 2,5 + 2,5 |
| | 41 | $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ | 0,86 | — |
| 8 | 36 | $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ | 1,3 | — |

Allein durch Zugabe von Nad. war es in der 2. Woche möglich ohne weitere Erhöhung der Ins.-Dosis die Hypogl. bis zum Vollschock zu steigern. Eine Erhöhung der Nad.-Dos. von der 3. Woche an ermöglichte eine entsprechende Verminderung der Ins.-Dosis um mehr als 50% in der 6. Woche. Nach Absetzen des Nad. hatte sich die Empfindlichkeit auf Ins. gegenüber dem Beginn der Kur nicht geändert.

Es gelang demnach, die Ins.-Dosis durch Nad. teilweise zu ersetzen, bzw. zu ergänzen, ohne daß hierdurch die Herbeiführung der gewünschten Hypogl. in Frage gestellt worden wäre. Während in Fall 1 etwa 30% des Ins. eingespart werden konnte, lag dieser Betrag in Fall 2 sogar bei etwa 50%.

Tabelle 3. Die Beziehungen zwischen den einzelnen Schockstadien und dem Blutzucker

| | $\frac{1}{4}$ | | $\frac{1}{2}$ | | $\frac{3}{4}$ | | Vollschock | |
|--------------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|--------------|--------|
| | Blz. mg-% | Anzahl | Blz. mg-% | Anzahl | Blz. mg-% | Anzahl | Blz. mg-% | Anzahl |
| Versuche ohne Nad. | 53,9 | (22) | 48,7 | (18) | 31,5 | (31) | 29,5 | (12) |
| Versuche mit Nad. | 50 | (5) | 42,3 | (7) | 32,2 | (33) | 31,5 | (49) |
| Gesamt-Versuche | 53,2 | (27) | 46,5 | (25) | 31,8 | (64) | 30,9 | (71) |

2. *Klinische Symptome.* Die klinisch unterscheidbaren Schockstadien sind in erster Linie Zeichen einer Glucose-Verarmung des ZNS. Die Blz.-Bestimmung gibt aber nur unter bestimmten Bedingungen ein Maß für die Glucose-Konzentration innerhalb desselben, nämlich dann, wenn ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebe vorhanden ist. Dessen ungeachtet bestehen Beziehungen zwischen Schocktiefe und Blz. Werden alle Versuche nach dem diagnostizierten Schockgrad zusammengefaßt und die zugehörigen Blz.-Werte bestimmt, so ergibt sich zwischen Hypogl. und Symptomatik ein gleichsinniges Verhalten insofern, als der fortschreitenden Glucoseverarmung tiefere Schockstadien entsprechen.

Wird nun vom Verhalten der Patienten bei der Unterbrechung des Komas ausgegangen, so ist zum „Sprechen“ und „Schlucken“ (des angebotenen Zuckerwassers) ein Blz. oberhalb der für das „Bewußtsein“ kritischen Grenze von 45 mg-% erforderlich. Eine Hypogl. von etwa

Tabelle 4. Die Beziehungen zwischen dem Verhalten des Pat. bei der Unterbrechung des Komas und dem Blutzucker

| | Pat. | | erhält Sonde | dabei Abwehr | | völlig reakt'los |
|--------------------|---------|----------|-----------------|--------------|-----------|---------------------|
| | spricht | schluckt | | gezielt | ungezielt | |
| Versuche ohne Nad. | 51 | 52 | 31,3 | 31 | 35,9 | 27,5 |
| Versuche mit Nad. | 43 | 44,7 | 33,1 | 36 | 32,5 | 29,6 |
| Gesamt-Versuche | 46 | 50 | 31,9 | 33,5 | 33,9 | 28,6 |
| Anzahl | (12) | (45) | (154) | (27) | (34) | (54) |

30 mg-% macht die Anwendung der Sonde erforderlich. Zeigt der Patient bei der Sondierung noch eine Abwehr (Griff nach der Sonde) oder überhaupt eine Reaktion, so liegt der Blz. höher als bei völliger Reaktionslosigkeit.

Ebenso erweist sich die in der Schocktiefe sich dokumentierende Glucoseverarmung des Körpers als für die Aufwachzeit entscheidend.

Tabelle 5. Schocktiefe und Aufwachzeit

| | | | | | |
|----------------------|-----------|---------------|---------|----------|-----------|
| $\frac{3}{4}$ Schock | ohne Nad. | Erwachen nach | 7,8 min | mit Blz. | 67,4 mg-% |
| | mit Nad. | „ „ | 8,3 „ | „ „ | 56,9 „ |
| | Gesamt | „ „ | 8,1 „ | „ „ | 61,2 „ |
| Vollshock | ohne Nad. | „ „ | 10,6 „ | „ „ | 67,6 „ |
| | mit Nad. | „ „ | 12,3 „ | „ „ | 72,5 „ |
| | Gesamt | „ „ | 11,9 „ | „ „ | 71,2 „ |

Durch Ermittlung der Blz.-Aufwachzeitkurve lassen sich die Beziehungen zwischen der Schocktiefe und dem Erwachen noch genauer untersuchen.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, erfolgte das Erwachen aus dem Vollshock unter den gleichen Bedingungen, die hierfür bereits durch Vorunter-

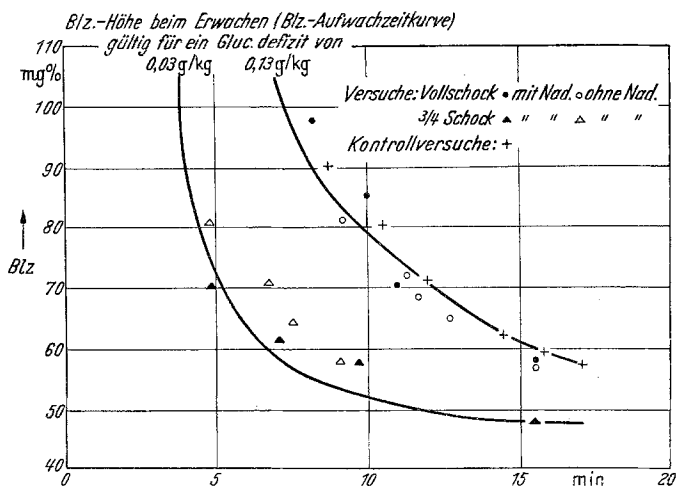
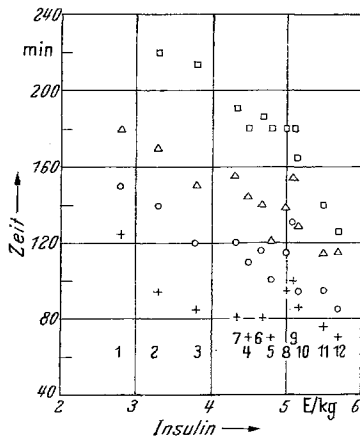


Abb. 1. Die Blz.-Höhe beim Erwachen nach $\frac{3}{4}$ und Vollshock bei Versuchen mit und ohne Nadisan-Anwendung

suchungen an andern Patienten ermittelt werden konnten. Die Blz.-Aufwachzeitkurve für die $\frac{3}{4}$ Schocks verhält sich so, als ob im ZNS eine von dem gemessenen Blz. nach oben abweichende Glucosekonzentration von etwa 40 mg-% bestanden hätte, was dem klinischen Bilde des $\frac{3}{4}$ Schockes durchaus entspricht, und bedeutet, daß die Hypogl. demselben vorangeht.

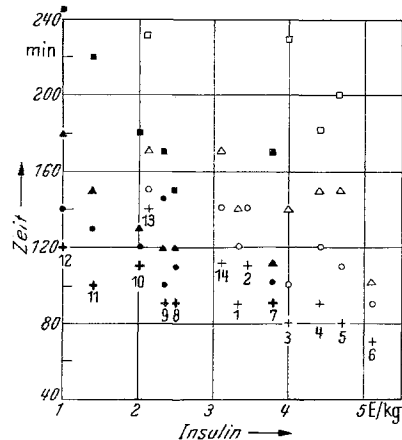
Nach unseren Untersuchungen können wir die Feststellung VOELKELS nicht bestätigen, nach der durch Nad.-Behandlung eine Verkürzung der Aufwachzeit eintreten soll, da sich die dem Erwachen zugrunde liegende Auffüllung des Glucose-Defizites des ZNS als vom Nad. unbeeinflusst erweist. Die von V. errechnete Verkürzung der Aufwachzeiten dürfte in erster Linie auf geringe Schocktiefen (hoher Prozentsatz von Halbschocks) zurückzuführen sein. An Hand unserer Untersuchungen vermögen wir allerdings noch nicht zu entscheiden, ob der nach Zuckerzufuhr einsetzende, die Aufwachzeit mitbestimmende Blz.-Konzentrationsanstieg von der Nad.-Medikation abhängig ist.

3. *Nadisan-Wirkung.* Bei Abgrenzung der Nad.-Wirkung gegen die des Ins. darf der Zeitraum, in dem sich die Hypogl. entwickelt, nicht



+ 1/4 Schock
○ 1/2 Schock
△ 3/4 Schock
□ Voll-Schock

Abb. 2



1/4 Schock nach Ins. + nach Ins. Nad. +;
1/2 Schock nach Ins. ○ nach Ins. Nad. •;
3/4 Schock nach Ins. △ nach Ins. Nad. ▲;
Vollshock nach Ins. □ nach Ins. Nad. ■
(Mittelwerte aus jeweils 3 Beh.-Tagen)

Abb. 3

Abb. 2. Die Abhängigkeit des Zeitpunktes des Eintrittes der verschiedenen Schockstadien von der Ins.-Dos. Pat. S. 23 J. Mittelwerte aus jeweils drei Behandlungstagen. Die Zahlen unter den Meßpunkten geben die Reihenfolge der Behandlungsabschnitte an

Abb. 3. Der Zeitpunkt des Eintrittes der einzelnen Schockstadien in Abhängigkeit von der Ins.-Dosis bei Kombinations-Behandlung mit Nadisan. Pat. H 35 J. Bei einer Ins.-Dos. von 4 E/kg (Vers. 3) wurde eine Hypogl. erzeugt, die zum Vollshock führte. Eine weitere Steigerung der Ins.-Dos. (Vers. 4 bis 6) bedingte ein früheres Eintreten der einzelnen Schockstadien. Von der Vers.-Reihe 7 an wurde Nad. und zwar zunächst 1 + 2 g (Vers. 7—10) und dann 1 + 3 g (Vers. 11—12) gegeben, wobei trotz Verminderung der Ins.-Dos. um etwa 30 bzw. 50% die einzelnen Schockstadien zur gewünschten Zeit erreicht wurden. Nach Absetzen des Nad. (Vers. 13—14) mußte die Ins.-Dos. wieder auf den Ausgangswert erhöht werden, um einen ausreichenden Effekt zu garantieren

unberücksichtigt bleiben. Daher wurde versucht, die Beziehungen zwischen der Ins.-Dosis und dem Zeitpunkt des Eintrittes der einzelnen Schock-Phasen so genau wie möglich zu erfassen. Denn nur so ließ sich entscheiden, zu welchem Zeitpunkt bei verringerter Ins.-Dosis der Eintritt der Wirkung zu erwarten gewesen wäre. Die gefundenen Beziehungen gibt die Abb. 2 wieder.

Der Zeitpunkt des Eintritts der einzelnen Schock-Phasen verhält sich danach näherungsweise umgekehrt proportional der angewandten Dosis.

Wurde nun neben dem Ins. Nad. verwandt, so zeigte sich, wie der in Abb. 3 wiedergegebene Behandlungsverlauf demonstriert, daß die erzielten Schockstadien deutlich früher eintraten, als nach reiner Insulinanwendung zu erwarten gewesen wäre. Da dieser Effekt nach Absetzen des Nad. wieder verschwand, kann eine Änderung der Reaktion des Körpers gegenüber dem Ins. ausgeschlossen werden. In dem wiedergegebenen Fall ließen sich — selbst unter Berücksichtigung des Zeitfaktors — etwa 30—50 % der Ins.-Dosis durch Nad. ersetzen.

Ließ sich nun innerhalb von 4 Std allein durch Ins. ein Vollschock nicht herbeiführen, so gelang es durch Beigabe von Nad. ohne Erhöhung der Ins.-Dosis eine optimale Wirkung zu erzielen. Darüberhinaus war in dem als Beispiel in Tab. 5 wiedergegebenen Fall möglich, die Ins.-Dosis noch weiter zu verringern.

Tabelle 6. Fall 5. Pat. K. ♂ 27 J.

| Beh. Woche | Nad. g | Ins. E/kg | Zeit bis zum Eintritt | | | | Blz. mg. % |
|---------------|--------|--------------|-----------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| | | | $\frac{1}{4}$ | $\frac{1}{2}$ | $\frac{3}{4}$ | Voll- schock | |
| 1 | — | 1,0 | 2,30 | | | | 50 |
| 2 | — | 1,6 | 2,30 | | | | 53 |
| | | 2,3 | 2,20 | | | | 48 |
| 3 | 1 + 2 | 2,4 | 1,50 | | | | 56 |
| | 1 + 2 | 2,4 | 2,00 | 2,20 | | | 41 |
| 4 | 1 + 3 | 2,4 | 2,20 | | | | 12 |
| | 1 + 3 | 2,4 | 1,10 | 1,50 | 2,10 | 2,25 | 32 |
| 5 | 1 + 3 | 1,8 | 1,40 | 2,30 | 3,00 | 4,20 | 34 |
| | 1 + 3 | 1,6 | 1,30 | 2,20 | 2,50 | 4,05 | 31 |
| 6 | 1 + 3 | 1,5 | 2,00 | 2,15 | 2,40 | 4,00 | 32 |
| 7 | — | 2,4 | 2,50 | | | | 65 |
| | — | 3,5 | 1,25 | 3,00 | | | 50 |
| 8 | — | 4,1 | 1,35 | 2,30 | 3,30 | | 35 |

Während bei Ins.-Behandlung in $2\frac{1}{2}$ Std nur ein Viertel-Schock erreicht werden konnte, war es möglich, bei gleicher Ins.-Dosis durch Kombination mit Nad. in der gleichen Zeit den Vollschock herbeizuführen. Anschließend wurde bei gleicher Nad.-Dosis die Ins.-Dosis vermindert, wobei noch eine zum Vollschock führende Hypogl. erzeugt werden konnte, allerdings bedurfte es dann dazu einer längeren Zeit.

Darüber hinaus war es sogar möglich in dem in Tab. 7 wiedergegebenen Falle allein durch Nad. den Vollschock zu erreichen.

Nach Bestimmung der Ins.-Schockdosis wurde die Ins.-Applikation für eine Woche ausgesetzt und während dieser Zeit die Nad.-Dosis über den ganzen Tag verteilt. Dann wurde die Behandlung allein mit Nad. fortgesetzt. Innerhalb von

4 Tagen steigerte sich die Wirkung soweit, daß innerhalb von etwa $3\frac{1}{2}$ Std (nach Nad.-Zufuhr) der Vollschock erzielt werden konnte.

Bei zusammenfassender Betrachtung läßt sich die Nad.-Wirkung wie folgt beschreiben: Es gelingt durch Nad.-Anwendung trotz Verringerung der Ins.-Dosis eine Hypogl. herbeizuführen, die den therapeutischen Erfordernissen gerecht wird. Die klinischen Symptome entsprechen der Hypogl., wobei es gleichgültig ist, ob zu ihrer Erzeugung Nad. verwandt

Tabelle 7. Fall 6. Pat. M. ♂. 17 Jahre alt

| Beh. Woche | Nad. g | | Ins. E/kg | Uhrzeit des Eintrittes des Vollschocks | | | |
|---------------|-------------------------------------------------|------|-----------|----------------------------------------|---------------|---------------|------|
| | 17.00 | 3.30 | | $\frac{1}{4}$ | $\frac{1}{2}$ | $\frac{3}{4}$ | |
| 1 | — | — | 1,3 | 6,45 | 7,05 | 7,30 | 8,00 |
| | — | — | 1,2 | 6,55 | 7,15 | 7,35 | 8,25 |
| 2 | — | — | 1,1 | 6,40 | 7,05 | 7,20 | 8,30 |
| | 1,5 | 1,5 | 0,9 | 6,20 | 6,45 | 7,00 | 7,25 |
| 3 | Behandlungspause, $4 \times 0,5$ g Nad. pro die | | | | | | |
| 4 Mo | 1 | 2 | — | — | — | — | — |
| Di | 1 | 2 | — | 7,30 | 7,50 | 8,40 | — |
| Mi | 1 | 2 | — | 5,45 | 5,55 | 6,30 | — |
| Do | 1 | 2 | — | 6,10 | 6,15 | 6,30 | 6,45 |
| Fr | — | 1 | — | — | — | — | — |

wurde oder nicht, mit anderen Worten, die Nad.-Kombinationstherapie ist der reinen Ins.-Behandlung gleichwertig. Zur vollen Entfaltung sowie zur Zurückbildung des Nad.-Effektes sind mehrere Behandlungstage erforderlich. Die Wirkung des Nad. verstärkt sich proportional der Erhöhung der Dosis. Individuelle Unterschiede sind vorhanden. Ob Nad. und Ins. Empfindlichkeit ein gleichsinniges Verhalten zeigen, läßt sich jedoch aus den Versuchen noch nicht sicher entscheiden.

Als Nebenwirkung konnte in 2 Fällen Übelkeit und Brechreiz beobachtet werden, in einem Falle jedoch erst nach langer und hoher Dosierung. Eine Furunkulose wurde durch Nad. nicht beeinflusst.

Zusammenfassung

Der blutzuckersenkende Effekt des oralen Antidiabeticum Nadisan läßt sich bei der Schockbehandlung neben der Insulinwirkung nachweisen. Demzufolge läßt sich ein Teil der Insulin-Dosis durch Nadisan ersetzen. Die Nadisan-Wirkung ist proportional der Dosis. Das Ausmaß der Wirkung ist individuell unterschiedlich. Bei einer Dosis von 3 g pro die darf eine Insulineinsparung von etwa 30% erwartet werden. Als Dosierungsschema wird eine kleine abendliche und eine größere Gabe am Morgen vorgeschlagen.

Literatur

ACHELIS, J. D., u. K. HARDEBECK: Über eine neue blutzuckersenkende Substanz. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 40—1452. — BAYREUTHER, H.: Über das Verhalten des Blutzuckers nach intrastomachaler Zuckerzufuhr unter den Bedingungen des therapeutischen Insulinkomas und die Beziehungen desselben zur Funktion des Bewußtseins. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **194**, 329 (1956). — BAYREUTHER, H.: Über die Unterbrechung des therapeutischen Insulinkomas durch intravenöse Zufuhr von Glucose und Zuckergemischen, sowie über die quantitativen Beziehungen zwischen der zugeführten Menge und der Funktion des Bewußtseins. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **194**, 340 (1956). — BERTRAM, F., E. BENDFELDT u. H. OTTO: Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55). Dtsch. med. Wschr. **1955**, 80. — FRANKE, H., u. J. FUCHS: Ein neues antidiabetisches Prinzip, Ergebnisse klinischer Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 40—1449. — VOELKEL, A.: Erste Erfahrungen mit einer Insulin-Nadisan-Kombination zur Hypoglykämiebehandlung der Psychosen. Klin. Wschr. **1956**, 210.

Dr. H. BAYREUTHER, Göttingen,
Univ.-Klinik f. psychische und Nervenkrankheiten