

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

Über die Verwendungsmöglichkeit und den Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamidderivate bei der Insulin-Schock-Behandlung in der Psychiatrie*

Von
H. BAYREUTHER

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Januar 1957)

Im Rahmen der somatischen Behandlungsmethoden endogener Psychosen in der Psychiatrie spielt die artefizielle Erzeugung eines hypoglykämischen Schookes eine hervorragende Rolle. Bisher wurde zur Erzielung einer nachhaltigen, zum tiefen Koma führenden Hypoglykämie allein das Insulin verwendet. Nach Einführung peroral wirksamer, blutzuckersenkender Verbindungen in die Therapie des Diabetes erhebt sich die Frage, ob diese Substanzen sich mit Vorteil auch in der Schockbehandlung verwenden lassen und gegebenenfalls in welcher Weise sie den klassischen Insulin-Schock modifizieren. Darüberhinaus läßt sich hierdurch ein Beitrag zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus dieser Substanzen liefern.

Versuchsordnung

Die Versuche wurden an 21 männl., stoffwechselgesunden, im 3.—4. Lebensjahrzehnt stehenden, wegen einer Schizophrenie der Insulin-Schockbehandlung unterzogenen Patienten durchgeführt.

Insgesamt wurden zur Auswertung 1049 Schocks herangezogen. Hierbei konnte dank der freundlichen Unterstützung der unten genannten Firmen in 487 Versuchen neben dem Insulin eines der neuartigen blutzuckersenkenden Präparate gegeben werden, und zwar: 1. N_1 -Sulfanyl- N_2 -butyl-harnstoff (SBH) als „Nadisan“ der Fa. Boehringer-Mannheim (258 Versuche) bzw. „Invenol“ der Fa. Farbwerke Hoechst (85 Versuche); 2. N_1 -(4Methyl-benzol-sulfonyl) N_2 -butyl-harnstoff (MBH) als „Artosin“ der Fa. Boehringer-Mannheim (100 Versuche) bzw. „Rastinon“ der Fa. Farbwerke Hoechst (44 Versuche).

Diese Präparate wurden in folgender Weise zur Anwendung gebracht: Die Insulinkur wurde in der üblichen Weise eingeleitet, nach etwa einer Woche neben dem Insulin eines der genannten Präparate verabfolgt und dann die Dosierung von Präparat und Insulin so aufeinander abgestimmt, daß in der 4. Std der Vollshock erreicht wurde. Nach Absetzen des Präparates wurde dann wieder die reine Insulin-Wirkung ausgetestet.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Die Präparate wurden morgens, $1\frac{1}{2}$ Std vor der Insulin-Injektion grammweise abgestuft, bis zu einer Maximaldosis von 6 g verabfolgt. Hierbei wurde in einem Teil der Fälle versucht, den Effekt durch eine abendliche Vorausgabe von 1 g (um 17 Uhr vor dem Abendessen) zu steigern. In dieser Weise wurde in 151 SBH-Versuchen und in 112 MBH-Versuchen verfahren.

Der Verlauf der Hypoglykämie wurde vom Zeitpunkt der Insulin-Injektion an durch stündliche Blutzucker-Messungen (HAGEDORN-JENSEN) verfolgt. Die klinische Beurteilung der Komatiefe erfolgte unter Zugrundelegung der bekannten Unterscheidungsmerkmale nach $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ und Vollshock.

Das Koma wurde entweder nach Erreichung des Vollshockes oder sonst spätestens nach der 4. Insulin-Stunde durch Verabreichung von 200 g Dextropur mittels Magensonde unterbrochen. Die Zeit bis zum „Erwachen“ wurde gemessen und der zugehörige Blutzucker bestimmt. Weiterhin wurde der Blutzucker am Nachmittag, $2\frac{1}{2}$ Std nach der Mittagsmahlzeit und 6 Std nach Beendigung des Komas kontrolliert.

Hinsichtlich der Ernährung bestanden keine Einschränkungen. Die 4. Insulin-Stunde wurde nicht überschritten. Zur Diagnose Vollshock wurde das Verschwinden der empfindlichsten Reflexe (z. B. Anblasreflex) nicht abgewartet. Trat nach der Sonde innerhalb von 20 min kein Erwachen ein, so wurde zur Beendigung der Hypoglykämie Glucose i. v. gegeben.

Hypoglykämie

Im Rahmen der Insulin-Schockbehandlung endogener Psychosen stellt die Herbeiführung einer genau abgestimmten und gesteuerten Hypoglykämie das Ziel der therapeutischen Maßnahmen dar. Zu diesem Zwecke stand als Medikament bisher ausschließlich das Insulin zur Verfügung. Hiervon mußte eine Dosis gegeben werden, die ausreichte, um innerhalb der 4. Insulin-Stunde jenes klinisch fest umrissene Symptomenbild herbeizuführen, welches allgemein als „Vollshock“ bezeichnet wird. Hierzu ist, wie aus Abb. 1 ersichtlich, eine anhaltende Senkung des Blutzuckers auf 30 mg-% erforderlich, d. h., es muß medikamentös ein Stoffwechselgleichgewicht auf diesem Niveau erzwungen werden.

Seit neben dem Insulin neuartige blutzuckersenkende Präparate zur Verfügung stehen, wurde von uns versucht, diese in die Schockbehandlung einzubauen. Es steht somit der „reinen“ Insulin-Behandlung die „Kombinationsbehandlung“ gegenüber. Abb. 1 faßt die mit diesen Behandlungs-Methoden erzielten Blutzucker-Kurven nach der in der 4. Stunde erreichten Schocktiefe zusammen. Diese Kurven lassen hinsichtlich der in den beiden letzten Stunden erreichten und für die Schocktiefe entscheidenden Hypoglykämie Übereinstimmung erkennen, weichen dagegen während der ersten beiden Stunden erheblich voneinander ab, da zur Zeit der Insulin-Injektion infolge Vorausgabe von Präparaten bereits eine Senkung des Nüchternwertes zu verzeichnen ist. Die Insulin-Wirkung beginnt zu einem Zeitpunkt, in dem allein schon durch das Präparat das Stoffwechselgleichgewicht in Richtung der Hypoglykämie verschoben ist. Das Ausmaß der Verschiebung hängt von der Höhe und der Form der Präparat-Dosierung ab. Die gefundenen Verhältnisse gibt

Tab. 1 wieder. Danach vermögen 2 g innerhalb von 1½ Std. den Nüchternblutzucker um etwa 16% zu senken. Durch Erhöhung der Dosis, wie auch durch abendliche Vorausgaben von 1 g Präparat läßt sich der Effekt derart vermehren, daß bei der Dosierungsform 1+4 g bereits eine Erniedrigung um fast 30% eintritt. Jedoch kann eine Steigerung nicht ohne

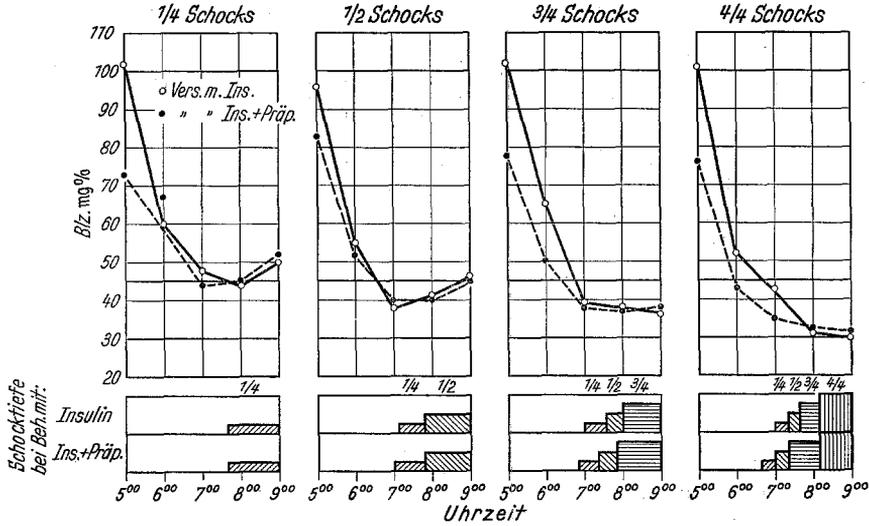


Abb. 1. Die Abwandlung des Insulin-Schocks durch Kombinations-Behandlung (Insulin + Präparat), dargestellt am Verlauf der Hypoglykämie und den zugehörigen klinischen Schockstadien

Tabelle 1. Die allein durch die Präparate bedingte und in 1½ Std erreichte Blutzuckersenkung in Abhängigkeit von Höhe und Form der Dosierung (Getrennt für SBH und MBH)

Präparatdosis in g		Blutzucker 5.00				Blutzuckersenkung in Prozent des Nüchternwertes			
		SBH		MBH		SBH		MBH	
abends 17.00	morgens 3.30	mg-%	n	mg-%	n	mg-%	n	mg-%	n
—	2	83,2	13	83,8	4	16,8	—	16,2	—
1	2	77,4	12	76,4	9	22,6	—	23,6	—
—	3	—	—	79,0	—	—	—	21,0	—
1	3	75,3	31	74,1	23	24,7	—	25,9	—
—	4	79,5	2	—	—	20,5	—	—	—
1	4	72,2	31	72,2	31	27,8	—	27,8	—

Bedenken fortgesetzt werden, da — wie aus Tab. 2 ersichtlich — die blutzuckersenkende Wirkung bei Dosen von 4 g aufwärts nicht mehr in vollem Umfang durch alimentäre KH-Zufuhr auszugleichen ist, so daß auch noch am Nachmittag ein erniedrigtes Blutzucker-Niveau resultiert.

Tabelle 2. *Der Einfluß der Medikation auf den Tages-Blutzucker-Spiegel unter Berücksichtigung der Höhe und Form der Präparat-Dosierung und der Anzahl der Behandlungstage*

Blutzucker 14.30: 2½ Std nach Beendigung der Mittagsmahlzeit, 6 Std nach Beendigung des Schockes, 11 Std nach Einnahme der Präparate

	Blutzucker 14 30 mg-%	n
Ohne Behandlung	101	15
Bei reiner Insulin-Behandlung	107	18
Bei Kombinationsbehandlung	88	68
Bei Dosierungsschema		
0 + 2 g	100	7
0 + 3 g	102	7
0 + 4 g	71	3
1 + 3 g	97	28
1 + 4 g	79	23
Insulin + Präparat		
1. Tag	120	6
2. Tag	94	6
3. Tag	67	5
4. Tag	69	5
5. Tag	91	4
6. Tag	70	4
7. Tag	80	4
Nach Absetzen des Präparates		
1. Tag	92	6
2. Tag	108	5
3. Tag	120	3
mehr als 3 Tage	105	18

Darüber hinaus läßt sich auch noch ein kumulativer Effekt nachweisen (Tab. 2), welcher für die Behandlungspraxis die Gefahr des Nachschockes anzeigt. Diese muß um so mehr beachtet werden, als die Versuche Hinweise darauf ergeben haben, daß sich die Wirkung der Präparate durch Glucose- bzw. KH-Gaben weniger gut kompensieren läßt als die des Insulins.

Es bedarf somit die Frage nach der optimalen Dosierungsform einer genaueren Untersuchung. Zu diesem Zwecke wurden zunächst die quantitativen Beziehungen zwischen Insulin-Dosis und -Wirkung für die *reine*

Insulin-Behandlung ermittelt. Da bei gleicher Wirkung die Insulin-Dosen der Kombinations-Behandlung unterschiedliche Werte annahmen, läßt sich der Effekt der Präparate durch die Differenz der Dosen angeben. Es wurde also die Wirkung der Präparate in gesparten Insulin-Einheiten gemessen. Zwischen Insulin-Dosis, Hypoglykämie-Grad und Schockstadium lassen sich — wie Abb. 2 zeigt — zahlenmäßig erfassbare Beziehungen nachweisen. Der blutzuckersenkende Effekt steigt näherungsweise mit dem Quadrat der Insulin-Dosis an. Diese Beziehung — das sei

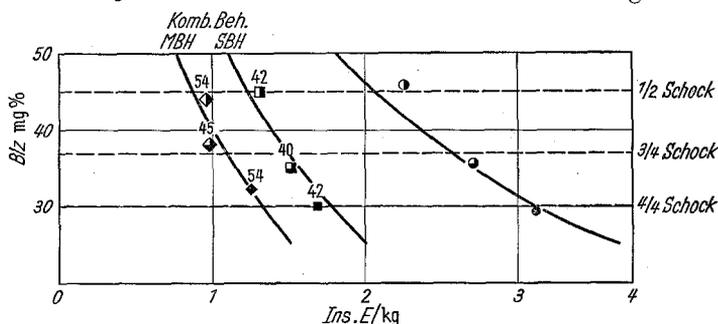


Abb. 2. Die um 9.00 erreichte Schocktiefe und der zugehörige Blutzuckergehalt in Abhängigkeit von der Insulin-Dosis. 1. Bei reiner Insulin-Behandlung (runde Meßpunkte), 2. bei Kombinations-Behandlung (SBH □, MBH ◇ Meßpunkte, darüber Präp.-Dosis in mg/kg). Die mittlere Präparatdosis beträgt etwa 50 mg/kg/die, die Insulin-Ersparnis bei gleicher Wirkung 50%

hier besonders vermerkt — galt in gleicher Weise für das Insulin wie für die Präparate. Demzufolge liegen die in der Abb. 2 wiedergegebenen Meßpunkte auf einer Kurve. Einem Blutzucker von 37 mg-% entspricht — unabhängig von der gewählten Behandlungs-Methode — klinisch ein 3/4-Schock, einem solchen von 30 mg-% ein Vollshock. Um eine Blutzucker-Senkung von 37 auf 30 mg-% zu erreichen, muß der blutzuckersenkende Effekt (bezogen auf einen Nüchternwert von 100 mg-%) von 63 auf 70%, also um 11,1% gesteigert werden. Nach dem Obengesagten und in Übereinstimmung mit den Versuchen beträgt daher die Vollshock-Dosis das 1,23fache der 3/4-Schockdosis. Insgesamt war es möglich — mit etwa 50 mg/kg Körpergewicht SBH — ohne Wirkungseinbuße — 50% der Insulin-Dosis einzusparen. Im MBH-Kollektiv gestaltete sich dieses Verhältnis entsprechend der etwas höheren Dosis noch günstiger.

Ebenso klare Beziehungen lassen sich zwischen Insulin-Dosis und blutzuckersenkendem Effekt nachweisen. In Abb. 3 sind die gefundenen Beziehungen (umgerechnet auf den Blutzucker 5.00') für beide Behandlungsarten einander gegenübergestellt. Bei gleicher Insulin-Dosis ist der blutzuckersenkende Effekt der Kombinations-Behandlung auch nach Abzug der schon vor der Insulin-Spritze eingetretenen Präparatwirkung noch größer als bei der einfachen Insulin-Behandlung: die Präparatwirkung nimmt also noch während der Insulin-Einwirkungszeit zu.

Geht man umgekehrt von der Höhe und Form der Dosis der Präparate aus, so zeigt sich, daß der durch sie austauschbare Anteil der Insulin-Dosis mit steigender Präparat-Dosis wächst (Abb. 4). Im Mittel konnten

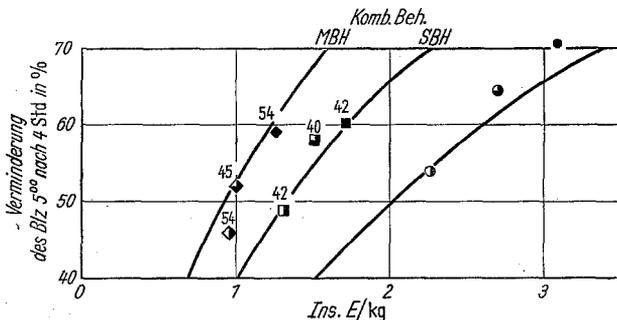


Abb. 3. Der blutzuckersenkende Effekt gemessen an dem um 9.00 erreichten Hypoglykämie stadium angegeben in Prozent des Blutzuckers 5.00 in Abhängigkeit von der Insulin-Dosis. 1. bei reiner Insulin-Behandlung (runde Meßpunkte), 2. bei Kombinations-Behandlung (SBH □, MBH ◇ Meßpunkte, darüber Präp.-Dosis in mg/kg). Bei einer mittleren Präparatdosis von etwa 50 mg/kg/die erstreckt sich die Wirkung der Präparate in den Zeitraum der Insulin-Einwirkung, so daß in demselben — auch bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangsbedingungen — gemessen an der Verringerung der Insulin-Dosis ein synergistischer Effekt erkennbar wird

durch 1 mg der Präparate 1% der Schockdosis, also 0,03 Einheiten Insulin ersetzt werden. Dieses Verhältnis hängt jedoch — wie noch zu zeigen ist — von einer Reihe weiterer Faktoren ab. Nach dem gefundenen Austauschverhältnis müßte es bei einer Dosis von 100 mg/kg (15—20 Tabletten pro Dosis) allein durch die Präparate zum Vollschock kommen. Obwohl dieses

Ziel nicht angestrebt wurde, trat in einem Versuchsfall ohne Insulin ein Vollschock ein, eine Bestätigung der theoretisch geforderten Möglichkeit. In der Praxis wird man mit 50 mg/kg Körpergewicht einen guten Erfolg erzielen und 50% Insulin einsparen können.

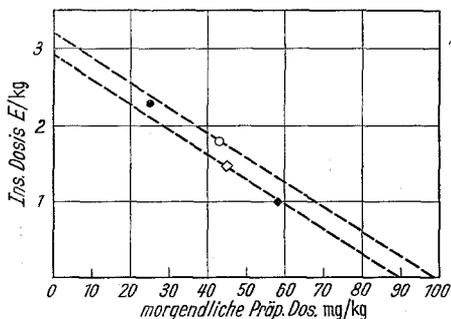
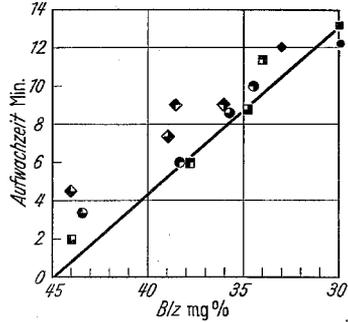


Abb. 4. Das Austauschverhältnis zwischen Insulin-Dosis (E/kg) und Präparatdosis (mg/kg), getrennt für Sulfanyl-butylcarbamid (SBH) und Methyl-benzolsulfonyl-butyl-carbamid (MBH), demonstriert an Vollschocks (Vollschockzeit: 200 min nach Insulin-Injektion). Reine Insulin-Vollschockdosis: 3,2 E/kg. Die Meßpunkte beziehen sich auf die morgendliche Präparatdosis, Versuche mit abendlicher Vorausdosis sind durch viereckige Meßpunkte gekennzeichnet. SBH: ○ bzw. □, MBH: ● bzw. ■

Klinische Symptome und Hypoglykämie

Die Hypoglykämie tritt vorwiegend durch Symptome in Erscheinung, die auf das ZNS (Zentralnervensystem) zu beziehen sind. Daher wäre die Kenntnis des Glucose-Gehaltes der Nervenzelle wünschenswert. Da dieser selbst sich jedoch nicht messen läßt, ist man auf die

Bestimmung des Blutzuckers angewiesen. Dieser gibt aber nur dann ein Maß für die Verhältnisse innerhalb der Zelle, wenn man annehmen darf, daß sich ein Gleichgewicht zwischen Blut- und Zellkonzentration eingestellt hat. Letzteres ist nur dann möglich, wenn ein bestimmter Spiegel unverändert eine längere Zeit eingehalten worden ist. Diese Voraussetzungen sind bei den $\frac{3}{4}$ - und Vollshocks am besten erfüllt (Abb. 1). Man darf demnach das Syndrom „Vollshock“ auf einen solchen von 30 mg-% und dasjenige des „ $\frac{3}{4}$ -Shocks“ auf einen solchen von 37 mg-% beziehen. Bei den $\frac{1}{2}$ - und $\frac{1}{4}$ -Shocks erschöpft sich die Blutzuckersenkung während der 4. Insulin-Stunde (Abb. 1). Deswegen wird der Blutzucker 9.00 den wahren Wert nicht wiedergeben. Aber auch innerhalb der einzelnen Schocktiefen läßt sich eine Beziehung zwischen dem Hypoglykämie-Grad und der Integrationsstufe der Leistungen des ZNS angeben. Pyramidenbahnzeichen setzen einen Spiegel unter 37 mg-% voraus. Für eine gezielte Abwehr bei der Sondierung ist ein Blutzucker von mehr als 40 mg-%, für eine ungezielte ein solcher unter 35 mg-% und für Reaktionslosigkeit ein Blutzucker unter 31 mg-% erforderlich. Die Möglichkeit der Zuordnung wird um so genauer, je länger ein konstanter Blutzucker vorausgegangen ist. Diese Voraussetzung ist — wie Abb. 1 zeigt — bei der kombinierten Behandlung besser gewährleistet als bei der reinen Insulin-Behandlung. Die Blutzucker-Werte der kombinierten



Insulin-Behandlung	Schocktiefe		Babinski	
	$\frac{3}{4}$	$\frac{4}{4}$	∅	(+) +
Insulin + SBH	□	■	◻	◼
Insulin + MBH	◇	◆	◊	◈

Abb. 5. Die Aufwachzeit in Abhängigkeit von Schocktiefe und Blutzuckergehalt bei reiner Insulin- und Kombinations-Behandlung

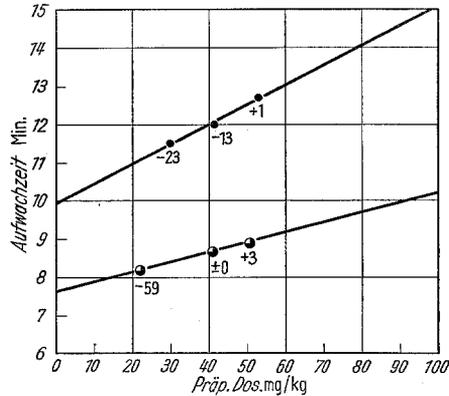


Abb. 6. Die Aufwachzeit in Abhängigkeit von der Präparatdosis und der Schocktiefe. Die Zahlen unter den Meßpunkten geben die Abweichung der experimentell gefundenen Präparatdosis (in Prozent) von der für die wiedergegebenen Schocktiefen ermittelten Dosis an. Die Aufwachzeit verkürzt sich entsprechend des Ausmaßes der Präparatunterdosierung. (Aufwachzeit angegeben in Minuten, Präparatdosis in mg/kg) Vollshock: ●; $\frac{3}{4}$ -Shock ◐

Behandlung haben demzufolge bei den verschiedenen klinischen Symptomen die Neigung nach oben abzuweichen.

Dieses Verhalten kommt auch in Abb. 5 insofern zum Ausdruck, als für die verschiedenen Schocksymptome bei beiden Behandlungs-Methoden gleiche Aufwachzeiten gemessen wurden, obwohl der Blutzucker etwas voneinander abwich. Weiter ist aus der Abb. 5 zu entnehmen, daß die Aufwachzeit vom Hypoglykämie-Grad und damit auch von der Schocktiefe, nicht aber von der Behandlungs-Form abhängig ist. Die Blutzucker-Höhe beim Erwachen fiel nicht unterschiedlich aus. Nur unter den Bedingungen einer Unterdosierung werden die Aufwachzeiten von der Höhe der Präparat-Dosis abhängig (wie Abb. 6 zeigt). Hierdurch resultiert bei den unterdosierten Versuchen im Wege einer geringeren Hypoglykämie eine kürzere Aufwachzeit.

Insulin-Resistenz und Präparat-Dosis

Zur Herbeiführung klinisch wirkungsgleicher Hypoglykämien sind individuell recht unterschiedliche Insulin-Dosen erforderlich. Mit steigender Insulin-Resistenz steigt auch die individuelle Schockdosis. Es erhebt sich danach die Frage, wieviele Insulin-Einheiten sich durch 1 mg Präparat bei klinisch gleicher Wirkung aber individuell unterschiedlicher Insulin-Resistenz einsparen lassen. Die gefundenen Verhältnisse gibt Abb. 7 wieder. Hiernach wird der insulinsparende Effekt um so

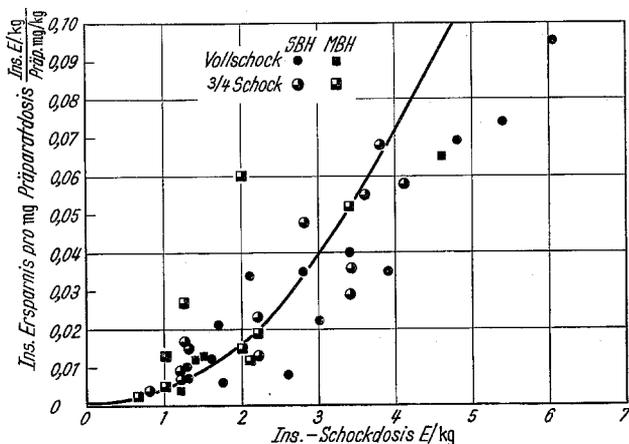


Abb. 7. Die Insulin-Ersparnis (in E/kg) pro mg/kg Präparatdosis in Abhängigkeit von der bei den einzelnen Patienten ermittelten $3/4$, bzw. $4/4$ -Schock Insulin-Dosis. Mit steigender, aber wirkungsgleicher individueller Insulin-Dosis wächst die pro mg/kg Präparat einsparbare Insulin-Menge an. SBH; runde Meßpunkte, MBH: viereckige Meßpunkte

günstiger, je höher die individuelle Insulin-Resistenz ist. Dabei wird — wie Abb. 8 zeigt — pro Milligramm Präparat nicht eine jeweils wirkungsgleiche Insulin-Dosis, sondern ein um so höherer Betrag eingespart, je größer die individuelle Insulin-Resistenz ist. Das bedeutet — für die

Behandlungs-Praxis —, daß gerade in den Fällen mit einer hohen Insulin-Schockdosis die Kombinations-Behandlung indiziert und auch wirtschaftlich ist.

Auf der anderen Seite glauben wir aus diesem Verhalten folgende Schlüsse ziehen zu dürfen: Wenn die Präparate an der Insulinase angreifen — hierfür sprechen eine Reihe von Indizien —, so muß der Effekt von der individuellen Insulin-Resistenz abhängig sein, denn

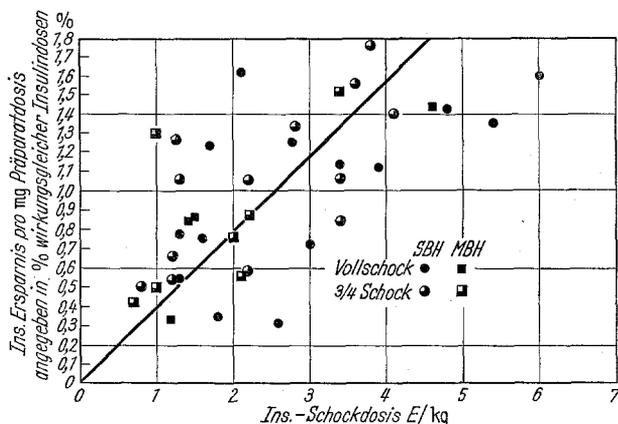


Abb. 8. Die Insulin-Ersparnis (angegeben in Prozent der für die einzelnen Patienten ermittelten 3/4 bzw. 1/4-Schock Insulin-Dosis) pro mg/kg Präparatdosis. Mit steigender, aber wirkungsgleicher individueller Insulin-Dosis wächst auch der pro mg/kg Präparat einsparbare relative Anteil der Insulin-Dosis. SBH: runde Meßpunkte, MBH: viereckige Meßpunkte

in ihr offenbart sich die Intensität der Insulin-Synergisten und Antagonisten als der dem Gleichgewicht zugrunde liegenden Komponenten. Werden nun die Insulin-Antagonisten blockiert oder gehemmt, so muß die dadurch frei werdende synergistische Wirkung um so größer ausfallen, je stärker die sich im Gleichgewicht aufhebenden entgegengerichteten Komponenten sind. Die Wirkung muß somit proportional der individuellen Insulin-Resistenz wachsen, was unsere Untersuchungen auch tatsächlich bestätigten. Durch eine bestimmte Präparat-Dosis wird ein der Insulin-Resistenz entsprechender Betrag einer individuell wirkungsgleichen Insulin-Dosis eingespart. Der Effekt der Präparate entfaltet sich also genau proportional dem ausgefallenen Anteil der Insulin-Antagonisten.

Vergleich der Wirkung der Präparate SBH und MBH

Die Frage, ob zwischen den beiden chemisch unterschiedlichen Substanzen hinsichtlich der blutzuckersenkenden Wirkung ein Unterschied besteht, muß auf Grund unserer Untersuchungen verneint werden. Da in Abb. 1 nicht zwischen den beiden Substanzen unterschieden wurde, sind die für SBH und MBH unter gleichen Gesichtspunkten erzielten Meßwerte in Tab. 3 und 4 zusammengestellt. Soweit es die Anzahl der

Versuche zuließ, wurde in den übrigen Abbildungen zwischen den beiden Substanzen unterschieden, ohne daß sich jedoch qualitativ oder quantitativ eine Abweichung in der Wirkung hätte feststellen lassen. Die mit Hilfe unserer Methode erzielten Ergebnisse sprechen somit für eine Wirkungsgleichheit der Präparate.

Tabelle 3. Vergleich der Wirkung von SBH und MBH an Hand des Verlaufes der Hypoglykämie bei reiner Insulin-Behandlung und bei Kombinations-Behandlung

Schocktiefe (9.00)	$\frac{1}{4}$			$\frac{1}{2}$			$\frac{3}{4}$			$\frac{4}{4}$		
	Insulin	Insulin + SBH	Insulin + MBH									
Blz. 5.00	103	71	76	96	88	82	102	83	75	101	74	80
Blz. 6.00	59	62	73	55	60	50	66	57	47	52	41	47
Blz. 7.00	49	47	37	38	40	40	39	37	38	43	34	37
Blz. 8.00	39	47	42	41	44	39	38	35	39	31	32	34
Blz. 9.00	51	51	65	46	45	44	36	35	39	29	30	33

Tabelle 4. Der Zeitpunkt des Eintrittes und die Dauer der verschiedenen Schockstadien bei den Vollschocks bei reiner Insulin- und bei Kombinations-Behandlung, getrennt für SBH und MBH. Die Zeit ist von der Insulin-Injektion an gerechnet

Schocktiefe	$\frac{1}{4}$		$\frac{1}{2}$		$\frac{3}{4}$		$\frac{4}{4}$	
	Zeit Std	Dauer min	Zeit Std	Dauer min	Zeit Std	Dauer min	Zeit Std	n
Insulin-Behandlung	1.57	22	2.19	24	2.43	30	3.13	100
Insulin + SBH . . .	1.36	25	2.01	23	2.24	41	3.05	118
Insulin + MBH . . .	1.40	28	2.08	23	2.31	54	3.25	20
Insulin + Präparat. .	1.37	25	7.02	23	2.25	43	3.08	138

Zusammenfassung

Durch Kombination der Insulin-Behandlung mit N₁-Sulfanyl- bzw. N₁-Methyl-benzolsulfonyl-N₂-butyl-Harnstoff läßt sich ein von der Höhe der Präparat-Dosis abhängiger Anteil der Insulin-Dosis einsparen. Die Schockwirkung ist vom Grade der Hypoglykämie, aber nicht von der Form der Medikation abhängig. Das Austauschverhältnis wird um so günstiger, je höher die individuelle Insulin-Resistenz ist. Die Insulin-Ersparnis pro Milligramm Präparat wächst — bezogen auf die in Einheiten gemessene absolute Insulin-Dosis — quadratisch mit der Höhe der Resistenz, hingegen linear — bezogen auf individuell wirkungsgleiche, aber absolut unterschiedliche Insulin-Dosen. Aus diesem Verhalten glauben wir zu dem Schluß berechtigt zu sein, daß die genannten Präparate an den Insulin-Antagonisten angreifen, indem sie deren Wirkung einschränken oder aufheben. Würden sie einfach insulinsynergistisch angreifen, so müßte die Wirkung mit steigender Insulin-Resistenz fallen, was jedoch sicher nicht der Fall ist.

Literatur

- ACHELIS, J. D., u. K. HARDEBECK: Über eine neue blutzuckersenkende Substanz, Dtsch. med. Wschr. 1955, 1452. — BÄNDER, A., u. J. SCHOLZ: Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 889. — BARTELHEIMER, H., u. H. MARTING: Der Einfluß eines hypoglykämisierenden Sulfonamidderivates (Bz 55) auf die Insulinwirksamkeit bei Diabetikern. Klin. Wschr. 1956, 1011. — BAYREUTHER, H.: Über das Verhalten des Blutzuckers nach intrastomachaler Zuckerezufuhr unter den Bedingungen des therapeutischen Insulinkomas und die Beziehungen desselben zur Funktion des Bewußtsein. Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur. 194, 329 (1956). — 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. f. d. ges. Neur. 194, 340 (1956). — BAYREUTHER, H., u. N. SPECHT: Über die Brauchbarkeit blutzuckersenkender Sulfonamidabkömmlinge für die Insulin-Schockbehandlung in der Psychiatrie. Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur. 195, 128 (1956). — BECKER, W. H., E. BUDDECKE u. H. MÜLLER: Blutzuckerwirkung von Nadisan (Bz. 55) beim pankreasresezierten Hund. Klin. Wschr. 1956, 920. — BERINGER, A., u. A. LINDNER: Zur Frage des Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamide. Wien. klin. Wschr. 1956, 316. — CONSTAM, G. R., u. Mitarb.: Über blutzuckersenkende Sulfonamide (Bz 55). Schweiz. med. Wschr. 1956, 699. — CREUTZFELDT, W., u. H. FINTER: Blutzucker und histologische Veränderungen nach D 860 bei normalen Kaninchen. Dtsch. med. Wschr. 1956, 892. — FRAENKEL, K. A., u. K. SCHULZ: Kritische Betrachtung zur Wirkungsweise des oralen Antidiabeticums Nadisan. Dtsch. med. J. 1956, 209. — KRACHT, J., u. J. G. RAUSCH-STROOMANN: Das Inselzellsystem unter N_1 -Sulfanilyl- N_2 -n-butylcarbamid. Naturwissenschaften 8, 180 (1956). — MIRSKY, T. A., G. PERISUTTI u. D. DIENGOTT: The inhibition of insulinase by hypoglycemic sulfonamids. Metabolism 5, 156 (1956). — MOHNIKE, G., u. H. BIBERGEIL: Die Wirkung von N_1 -Sulfanilyl- N_2 -n-butylcarbamid auf den Blutzucker sowie auf den Serumspiegel an Phosphor, Kalium und Natrium eines Hundes mit Meta-Alloxan-Diabetes. Arzneimittel-Forsch. 7, 391 (1956). — MOHNIKE, G.: Die Beeinflussung des Blutzuckers durch N_1 -Sulfanilyl- N_2 -n-butyl-carbamid und Insulin beim Meta-Alloxan-Diabetes des Kaninchens. Arzneimittel-Forsch. 7, 388 (1956). — MOHNIKE, G., u. H. BIBERGEIL: Die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf den Blutzucker und den Serumspiegel an Phosphor, Kalium und Natrium von Hunden. Dtsch. med. Wschr. 1956, 900. — MOHNIKE, G., u. U. HAGEMANN: Die Wirkung verschiedener Dosen von N_1 -Sulfanilyl- N_2 -n-butyl-carbamid. Arzneimittel-Forsch. 7, 389 (1956). — PFEIFFER, E. F., u. Mitarb.: Die Ausscheidung von Nebennierenrinden-Hormonen während der Behandlung mit D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, II, 613. — SPECHT, N.: Über die Verwendungsmöglichkeit von blutzuckersenkenden Verbindungen in der Insulin-Schockbehandlung endogener Psychosen. Dissertation. Göttingen 1957. — STEIGERWALD, H., u. Mitarb.: Das Verhalten von Aceton und Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure, α -Ketoglutar säure, Brenztraubensäure und Milchsäure nach D 860. — STICH, W., u. Mitarb.: Untersuchungen über die Wirkung von D 860 auf Blut und Knochenmark. Dtsch. med. Wschr. 1956, 844. — Porphyrinstoffwechsel und D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 846. — STÖTTER, G., u. Mitarb.: Belastungsversuche mit Glucose, Adrenalin und Glukagon bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 835. — STÖTTER, G., u. J. SEIDLER: Der respiratorische Quotient (RQ) bei Zuckerkranken unter D 860 und Glucose. Dtsch. med. Wschr. 1956, 837. — VOELKEL, A.: Erste Erfahrungen mit einer Insulin-Nadisan-Kombination zur Hypoglykämiebehandlung der Psychosen. Klin. Wschr. 1956, 210.