

Zur differentialdiagnostischen Bewertung der i.v.-Glucose-Toleranz in affektiven Erkrankungen*

K. Klempel und H. E. Bleeker

Zentralkrankenhaus Bremen-Ost, Psychiatrische Klinik II, Abteilung für Biologische Psychiatrie
(Direktor: Dr. med. F.-W. Becker), Bremen, Bundesrepublik Deutschland

Differential Diagnostic Assessment of IV Glucose Tolerance in Affective Disorders

Summary. Glucose intolerance should be regarded as an unspecific, though obligatory phenomenon in endogenous-involutional phases and as an unspecific adaptive finding in somatically based depression. Therefore, it is without differential diagnostic meaning in classifying depressive disorders.

On the other hand, normal values of glucose tolerance found in depressive syndromes clinically diagnosed as endogenous-involutional represent a likelihood of underlying organicity.

Key words: Affective disorders – Glucose tolerance.

Zusammenfassung. Glucose-Intoleranz ist als unspezifisches, aber obligates Phänomen endogener/involutiver und als unspezifisch fakultativer Befund körperlich begründbarer Depressionen zu betrachten. Es kommt ihr infolgedessen keine differentialdiagnostische Bedeutung in der Klassifizierung depressiver Syndrome zu.

Dagegen sind normale Glucose-Toleranzen in depressiven Syndromen, die als endogen/inolutiv imponieren, als Hinweise auf überwiegend wahrscheinlich zugrundeliegende körperliche Begründbarkeit zu werten.

Schlüsselwörter: Glucose-Toleranz – Endogene/involutive Depressionen – Körperlich begründbare Depressionen.

Einleitung

Phasen endogener und involutiver Depressionen pflegen mit pathologischer Minderung der Glucose-Toleranz einherzugehen. Dieser Parameter repräsentiert die regelmäßige peripher erfassbare metabolische Störung im Verlauf einer endogen-psychotischen Erkrankung [1, 11, 14, 19, 26, 29, 46].

* Statistische Berechnungen: R. Pahlke und R. Khoory, Universität Bremen, NW II
Sonderdruckanforderungen an: Dr. K. Klempel, Zentralkrankenhaus Bremen-Ost, Psychiatrische Klinik II, Züricher Str. 40, D-2800 Bremen 44, Bundesrepublik Deutschland

Es wird eine primär zentrale, unspezifische Reglerstörung mit resultierender Verstellung peripher-homöostatischer Sollwerte unterstellt.

Dasselbe wäre auf weitere metabolisch deviante Befunde in affektiven Erkrankungen übertragbar, wie auf die gesteigerten adrenocorticalen Sekretionsraten [10, 16, 22, 24, 25], auf erhöhte Serum-Insulin-Titer und Zunahme der Insulin-Resistenz [1, 26, 30], auf einen markanten Anstieg von Lactat, Brenztraubensäure, Citrat und Alpha-keto-Glutarat mit protrahiertem Abfall anorganischen Phosphats im Serum nach Glucose-Belastung — wie auch in anderen psychotischen und hirnorganischen Syndromen — [2, 3, 4, 20, 21, 26, 34] und auf gedämpfte vegetative Noradrenalin-Wirkungen in Depressiven [15, 35] bzw. auf subnormale glucosemetabolische Adrenalin-Effekte in involutiven Depressionen [19].

Der differentialdiagnostische Stellenwert der Glucose-Intoleranz affektiver Syndrome blieb ungeklärt, weil sich bisherige Untersuchungen ausschließlich oder überwiegend auf endogene/involutive depressive Erkrankungen beschränkten. Es stellt sich die Frage, ob generell Korrelationen zwischen Glucose-Toleranz und depressiven psychopathologischen Phänomenen unbesehen ihrer ätiologischen Zuordnung nachzuweisen sind.

Zu diesem Zweck wurden Glucose-Assimilations-Koeffizienten (k_G -Werte) umfangreicher Kollektive endogener/involutiver und körperlich begründbarer Depressionen während individuell maximaler Gipfelwerte der Depressivität miteinander verglichen.

Probanden, Methoden und Resultate

Probanden

Es handelte sich um Patienten zweier psychiatrischer Großkrankenhäuser (Stikland Hospital, Bellville, C.P., Rep. Südafrika, und Zentralkrankenhaus Bremen-Ost, Bremen, BRD), die zwischen 1972–1978 stationär aufgenommen wurden.

Verglichen wurden Befunde an endogenen/involutiven Depressiven mit denen an einem Kollektiv körperlich begründbarer affektiver Syndrome unterschiedlicher Ätiologie.

A) Endogen/involutiv Depressive. Untersucht wurden 83 Patienten, 61 Frauen und 22 Männer, mit einem mittleren Lebensalter von 61,7 Jahren (ICD: 296.0, 296.2, 296.3).

Das arithmetische Mittel der Depressions-Indices nach der Depressionsskala von Bojanovsky et al. [6] betrug 124 zur Zeit der jeweiligen Bestimmung der Glucose-Assimilationsrate.

Die Gruppe vereinigte Syndrome mit leitender hypochondrischer, agitierter, retardierter, wahnhafter und suicidaler Symptomatik. Keiner der Probanden beging während der Beobachtungszeit suicidale Handlungen.

76 Patienten befanden sich zur Zeit der Bestimmung der Glucose-Toleranz unter laufender Behandlung mit diversen Thymoleptika, niederpotenten Neuroleptika, Sedativa und 2 unter MAOI. Die restlichen 7 Probanden wurden vor medikamentöser Einstellung, bzw. nach vielwöchiger Medikamentenfreiheit bei Aufnahme untersucht; ihre Glucose-Assimilationsraten lagen sämtlich im subnormalen Bereich.

B) Körperlich begründbare depressive Syndrome. Diese Gruppe umfaßte 124 Patienten, 85 Frauen und 39 Männer, mit einem mittleren Lebensalter von 54,6 Jahren (ICD: 290.0, 290.1, 291.9/303.1, 291.9/303.2, 292.3, 292.9, 293.0, 293.1, 293.2, 293.3, 293.4, 293.5, 294.0, 294.1, 294.3).

Zahlenmäßig überwogen depressive Verstimmungen in Begleitung primär hirnorganischer Syndrome (insgesamt 78), vorweg vasculärer und hirnatrofischer Genese samt 9 Parkinson-Syndromen, 4 raumfordernden Prozessen, 3 Grand-mal- und 5 psychomotorischen Anfallsleiden; 7 pneumencephalo- oder computertomographische Befunde präseniler und seniler hirnatrofischer Prozesse wurden ebenfalls dieser Gruppe zugeschlagen. — Das zweitgrößte Kontingent stellten 29 Suchtkranke (ICD: 303.1, 303.2, 304.1, 304.3, 304.5, 304.7, 304.8) mit vital-depressiven Verstimmungen außerhalb einer akuten Entziehungsphase von mindestens 3 Wochen und ohne zwischenzeitlich bekannten Suchtmittel-Konsum. — Unter den restlichen Diagnosen fielen 4 Dysthyreosen auf (3 Hypo-, 1 Hyperthyreose). — Eine diagnostische Untergliederung erübrigte sich, weil die Streubreite aufgefunder Glucose-Assimilationsraten sich in allen Subgruppierungen als vergleichbar erwies.

Das arithmetische Mittel der Depressions-Indices nach der Skala von Bojanovsky et al. [6] betrug 108 zur Zeit der Bestimmung der Glucose-Assimilationsrate. — Während der Beobachtungszeit suizidierten sich 2 Patienten und 3 weitere begingen 5 suicidale Handlungen.

103 Patienten wurden unter laufenden Medikationen von Thymoleptika, Neuroleptika, Sedativa, Antikonvulsiva, Hemineurin, L-DOPA und Anticholinergika untersucht, die restlichen 21 unter Medikamentenfreiheit. Unter letzteren fanden sich wie unter ersteren Glucose-Assimilationsraten vom sub- bis supra-normalen Bereich.

Methoden

Die klinischen Diagnosen wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der WHO unter Würdigung psychopathologischer Schneiderscher Kriterien [38] und neurologischer wie intern-medizinischer Befunde von mindestens zwei erfahrenen Neuropsychiatern gestellt.

Die Einschätzung der Depressivität erfolgte morgens nach der Depressionsskala von Bojanovsky et al. [6]. Aufgrund klinischer und anamnestischer Verlaufsbeobachtungen befanden sich die Probanden auf Gipfel- oder Plateau-Werten individuell maximaler Depressivität der aktuellen Phase/Erkrankung.

Ein Diabetes mellitus wurde aufgrund normaler Nüchtern-Blutzuckerwerte, fehlender Glucosurie und nicht-pathologischer Gipfel- und 1-Stunden-Werte nach akuter i.v.-Glucose-Beladung ausgeschlossen. Patienten, die anhand dieser Kriterien unter Einschluß zweifelsfrei pathologischer Glucose-Assimilationsraten den Verdacht auf diabetische oder prädiabetische Stoffwechselleague zuließen, wurden nicht in die Kollektive aufgenommen. — In diesem Zusammenhang ist nur der im capillären Blut gemessene Nüchtern-Blutzuckergehalt zu akzeptieren; postabsorptive Blutzuckerbestimmungen im venösen Blut psychiatrisch Kranker vermögen aufgrund exzessiver Spontan-Oscillationen pseudo-diabetische Werte vorzutäuschen [23].

Alle Blutzucker-Bestimmungen wurden nach der Glucose-Oxydase-Methode spätestens 2 h nach beendetem i.v.-Glucose-Beladung und zwischenzeitlicher Lagerung des Serums im Kühl-schrank vorgenommen.

Die Glucose-Assimilationsraten wurden nach der standardisierten i.v.-Conard-Methode mittels semilogarithmischer Berechnung des Glucose-Assimilations-Koeffizienten (k_G) bestimmt [5, 9, 27]. Als Normbereich gelten die Werte zwischen 1,2–2,2, Ergebnisse zwischen 1,0–1,2 als „prädiabetischer Interimsbereich“, solche unter 1,0 als eindeutig pathologisch erniedrigt und solche über 2,2 als supranormal [39]. Als Norm-Mittel für beide Geschlechter und alle Altersgruppen galt der Wert von $1,60 \pm \text{rho } 0,295$ [39].

Alle Probanden wurden nach 12–14ständigem Fasten zwischen 8.00–9.00 Uhr morgens untersucht. — Wegen diurnaler Variationen der Glucose-Toleranz können zu vergleichenden Untersuchungen ausschließlich tageszeitlich synchronisierte Ergebnisse herangezogen werden [7, 8, 47, 48].

Die Signifikanzberechnungen wurden nach dem *t*-Test vorgenommen [37].

Resultate

Die Tabelle 1 detailliert die ermittelten Glucose-Assimilations-Koeffizienten (k_G) in lebens-dekadischer Untergliederung beider Gruppen.

Tabelle 1. Glucose-Assimilations-Koeffizienten (k_G) der Kollektive endogener/involutiver und körperlich begründbarer Depressionen, differenziert nach Lebensdekaden und als Gesamt-Mittelwerte \pm Standardabweichung (N: Anzahl der Probanden)

Lebens-dekade	N	Endogene/ involutive Depressionen	N	Körperlich begründbare Depressionen	Signifikante Differenzen der	
					Mittel-werte (P<)	Standard-abweichung (P<)
2	3	0,64 \pm 0,27	5	1,44 \pm 0,35	0,005	—
3	1	0,82 \pm 0	11	1,90 \pm 0,75	0,0005	—
4	5	0,91 \pm 0,11	18	1,82 \pm 1,14	0,005	0,01
5	8	0,81 \pm 0,17	22	1,36 \pm 0,48	0,0001	0,01
6	18	0,90 \pm 0,28	16	1,18 \pm 0,71	—	0,01
7	22	0,81 \pm 0,26	29	0,86 \pm 0,30	—	—
8	24	0,79 \pm 0,31	20	0,91 \pm 0,31	—	—
9	2	0,86 \pm 0,11	3	0,70 \pm 0,16	—	—
<i>Gesamt:</i>	83	0,82 \pm 0,259	124	1,25 \pm 0,716	0,01	0,01

Die Verteilung der Bestimmungen über die einzelnen Lebensdekaden in Relation zu den Gesamt-Fallzahlen beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander, desgleichen nicht die Geschlechtsverteilung.

Der Gesamt-Mittelwert endogener/involutiver Depressionen von $0,82 \pm 0,259$ unterschied sich signifikant ($P < 0,01$) vom Gesamt-Mittelwert körperlich begründbarer Syndrome von $1,25 \pm 0,716$. Beide Mittelwerte lagen signifikant ($P < 0,01$) unter dem Mittelwert der Norm für alle Altersklassen und beide Geschlechter von $1,60 \pm 0,295$ [39]. Desgleichen fielen beide Gesamt-Mittel der untersuchten Gruppen signifikant ($P < 0,01$) aus dem Streubereich der Norm von 1,2–2,2 (= $1,7 \pm 0,5$). Die größere Streubreite von k_G -Werten körperlich begründbarer Syndrome gegenüber denjenigen endogener/involutiver Depressionen zeigte sich auch in den signifikant differenten Standardabweichungen der betreffenden Gesamt-Mittelwerte ($P < 0,01$).

Die k_G -Werte aller Lebensdekaden endogener/involutiver Depressionen lagen sämtlich im pathologisch subnormalen Bereich ohne signifikante inter-dekadische Differenzen. Dagegen erklärte sich der signifikant höhere Gesamt-Mittelwert $\pm s$ körperlich begründbarer Depressionen durch im Mittel normale bis hoch-normale k_G -Werte ausschließlich der 2.–5. Lebensdekaden. Die Dekaden 6–9 beider Gruppen wiesen dagegen untereinander vergleichbare, signifikant nicht unterschiedene pathologisch subnormale Werte auf.

Die Rohwerte des Kollektivs endogen/involutiv Depressiver enthielten 14 k_G -Werte im sogenannten „prädiabetischen Interimsbereich“ (1,0–1,2) (= 17%) in den Dekaden 4–8. Weitere 4 k_G -Werte in den Dekaden 6 und 8 lagen im Normbereich ($> 1,2$) (= 5%). In allen 18 Fällen handelte es sich um therapierefraktäre chronifizierte Syndrome, oder es waren „eingefrorene“ Phasen bis zu und über Jahrestypus vorausgegangen. — Diese klinischen Kriterien trafen jedoch auf 7 weitere chronifizierte Phasen zu, die wie der Rest der Probanden pathologisch erniedrigte Assimilations-Koeffizienten aufwiesen ($k_G < 1,0$).

Unter den 124 Bestimmungen körperlich begründbar Depressiver befanden sich 51 (= 41%) im normalen bis deutlich supranormalen Bereich (k_G 1,2 bis $> 2,2$; Streubereich hier: 1,21–3,96) und 19 weitere (= 15%) im „prädiabetischen Interimsbereich“ (1,0–1,2), alle verteilt über die 2. bis 8. Lebensdekade.

Es standen damit 95% pathologischer Glucose-Toleranzminderungen endogen/involutiv Depressiver 59% an pathologischen Bestimmungen körperlich begründbarer Syndrome gegenüber; unter Ausschluß des ‚Interimsbereichs‘ (1,0–1,2) reduzierte sich dieses Verhältnis auf 78% gegenüber 44%.

Die physiologische Minderung der Glucosetoleranz mit zunehmendem Lebensalter war auf dem mittleren Niveau gleichförmig pathologischer Glucose-Intoleranz aller Lebensdekaden endogen/involutiv Depressiver auch als Tendenz nicht mehr erkennbar, während dies numerisch in der Gruppe körperlich begründbarer Depressionen noch der Fall war.

Diskussion

Die signifikant regelmäßige Korrelation zwischen Glucose-Intoleranz und endogen/involutiver Depressivität hat sich bestätigen lassen.

Eine normale i.v. Glucose-Toleranz florider depressiver Syndrome, die klinisch als endogen/involutiv imponieren, sollte Anlaß zu weiteren diagnostischen Bemühungen sein; mit hoher Wahrscheinlichkeit ist mit einer körperlich begründbaren Erkrankung zu rechnen. Diese Folgerung gilt für alle Lebensdekaden.

Körperlich begründbare depressive Syndrome wiesen Glucose-Assimulationsraten über das gesamte Spektrum hochpathologisch erniedrigter bis pathologisch überhöhter k_G -Werte auf. — Damit kann eine allgemeine kausale Beziehung zwischen floriden depressiven Phänomenen und Glucose-Intoleranz ausgeschlossen werden. Weder Aktualität noch ‚Tiefe‘ affektiver Syndrome korrelierten mit definierbaren Streubereichen der i.v.-Glucose-Assimulationsraten.

Bei der Abgrenzung endogener von körperlich begründbaren Depressionen kommt dementsprechend pathologischer Glucose-Intoleranz keine differentialdiagnostische Bedeutung zu.

Zusammenfassend ist Glucose-Intoleranz während individueller Gipfelwerte der Depressivität als obligate, unspezifische metabolische Entsteuerung endogener/involutiver Depressionen und als unspezifisch fakultatives Phänomen körperlich begründbarer Depressionen einzuordnen.

Die über alle Lebensdekaden nachgewiesene signifikant pathologische Glucose-Intoleranz bewies die nicht-zufällige Beziehung zwischen endogener/involutiver Depressivität und dem Glucose-Stoffwechsel. Es handelt sich um eine glucometabolische Sollwertverstellung in den diabetes-ähnlichen Bereich, die ohne klinische Symptome peripherer Dekompensationstendenzen — d. h. diabetes-unähnlich — toleriert wird und sich nach Phasen-Remission folgenlos wieder ausgleicht.

Eine vergleichbare unspezifische, regelmäßige Glucose-Intoleranz ist in diversen hirnorganischen Syndromen und anderweitigen psychotischen Erkrankungen [2, 3, 4, 20, 21, 26, 34], bei der Encephalomyelitis disseminata [28] und der amyotrophen Lateralsklerose samt der Mehrzahl neuromuskulärer Erkrankungen nachgewiesen worden [12, 13, 31, 36, 40, 45].

Die indirekten, nicht-kausalen Beziehungen zwischen Glucose-Intoleranz und den genannten Erkrankungen legen die Vermutung nahe, daß das sympathische ‚Kopf-Ganglion‘ [17, 18] des hypothalamischen glucose-homöostatischen Reglers

und seine hypothalamo-pankreo-hepatischen Regelschleifen in die funktionelle Entsteuerung des glukostatischen set point's einbezogen sein könnten [17, 18, 32, 33, 41-44].

Im Gegensatz zur Glucose-Intoleranz kommt einer während florider Depressivität ermittelten normalen Glucose-Toleranz eine signifikant gesicherte differentialdiagnostische Bedeutung zu, weil aufgrund dessen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit eine endogene/involutive Erkrankung ausgeschlossen werden kann.

Literatur

1. Aleksandrowicz, J. W.: Insulin and glucose tolerance test in depressive syndromes. Polish Med. J. **7**, 759 (1968)
2. Altschule, M. D., Goncz, R.-M., Holliday, P. D.: Carbohydrate metabolism in brain disease. XI. Effects of thioctic (alpha-lipoic) acid in chronic schizophrenia. A.M.A. Arch. Int. Med. **103**, 726 (1959)
3. Altschule, M. D., Henneman, D. H., Holliday, P. D., Goncz, R.-M.: Carbohydrate metabolism in brain disease. VI. Lactate metabolism after infusion of sodium d-lactate in manic-depressive and schizophrenic psychoses. A.M.A. Arch. Int. Med. **98**, 35 (1956)
4. Altschule, M. D., Henneman, D. H., Holliday, P. D., Goncz, R.-M.: Carbohydrate metabolism in brain disease. VII. The effect of glutathion on carbohydrate intermediary metabolism in schizophrenic and manic-depressive psychosis. A.M.A. Arch. Int. Med. **99**, 22 (1957)
5. Bassenie, P. A., Conard, V., Franckson, J. R. M.: Effect of cortisone on carbohydrate metabolism measured by 'glucose assimilation coefficient'. Diabetes **3**, 205 (1954)
6. Bojanovsky, J., Chloupkova, K.: Bewertungsskala der Depressionszustände. Psychiat. Neurol. (Basel) **151**, 54 (1966)
7. Bowen, A. J., Reeves, R. L.: Diurnal variation in glucose tolerance. Arch. Int. Med. **119**, 261 (1967)
8. Carroll, K. I., Nestel, P. J.: Diurnal variations in glucose tolerance and in insulin secretion in man. Diabetes **22**, 333 (1973)
9. Conard, V.: Mesure de l'assimilation du glucose, base théorique et applications cliniques. Acta Gastro-Enterol. Belg. **18**, 803 (1955)
10. Doig, R. J., Mummery, R. V., Wills, M. R., Elkes, A.: Plasma cortisol levels in depression. Br. J. Psychiat. **112**, 1263 (1966)
11. Ederveen, A. B.: Psychic disturbances and metabolism (in Dutch). Vakblad voor biologen **47**, 126 (1967)
12. Engel, W. K.: Metabolic studies and therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. In: Motor neuron diseases, F. H. Norris and L. T. Kurland (eds.). New York, London: Grune & Stratton 1969
13. Engel, W. K., Brooke, M. H.: Muscle biopsy in ALS and other motor neuron diseases. In: Motor neuron diseases, F. H. Norris and L. T. Kurland (eds.). New York, London: Grune & Stratton 1969
14. Feer, H., König, U., Linder, M.: Neuere pathophysiologische Untersuchungen bei Depression. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. **100**, 131 (1967)
15. Gellhorn, E., Loofbourrow, G. N.: Emotions and emotional disorder. New York: Harper & Row 1963
16. Gibbons, J. L.: Cortical secretion rate in depressive illness. Arch. Gen. Psychiat. **10**, 572 (1964)
17. Grote, E.: Zentralnervöse Regulation und Dysregulation der Glukosehomöostase beim Menschen. Thesis, Gießen 1976
18. Grote, E.: Der Einfluß des Zentralnervensystems auf die Glucosehomöostase beim Menschen. Nervenarzt **49**, 271 (1978)

19. Haits, G., Lang, S., Tringer, L.: The glucose tolerance test in involutional depression. *Orv. Hetil.* **109**, 348 (1968)
20. Henneman, D. H., Altschule, M. D., Goncz, R.-M.: Carbohydrate metabolism in brain disease. II. Glucose metabolism in schizophrenic, manic-depressive, and involutional psychoses. *A.M.A. Arch. Int. Med.* **94**, 402 (1954)
21. Henneman, D. H., Altschule, M. D., Goncz, R.-M.: Carbohydrate metabolism in brain disease. IV. Effect of hydrocortisone and corticotropin (ACTH) on the metabolic effects of administered glucose in patients with chronic schizophrenic and manic-depressive psychoses. *A.M.A. Arch. Int. Med.* **95**, 241 (1955)
22. Jacobson, T., Stenbäck, A., Strandström, L., Rimon, R.: The excretion of urinary 11-deoxy- and 11-oxy-17-hydroxy-corticosteroids in depressive patients during basal conditions and during the administration of methopyrapone. *J. Psychosom. Res.* **9**, 375 (1966)
23. Klempel, K., Bleeker, H. E.: Pathologische Labilität venöser Nüchternblutzucker-Regulation in psychotischen Erkrankungen. *Psychiat. Clin.* **12**, 216 (1979)
24. Kurland, H. D.: Steroid excretion in depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiat.* **10**, 554 (1964)
25. Lingjaerde, P. S.: Plasma hydrocortisone in mental disorder. *Br. J. Psychiat.* **110**, 423 (1964)
26. Lingjaerde, P. S.: Carbohydrate metabolism in schizophrenia. *Int. Rev. Neurobiol.* **11**, 259 (1968)
27. Lundbaek, K.: The intravenous glucose-tolerance test. *Triangle* **6**, 194 (1964)
28. McArdle, B., Mackenzie, J. C. K., Webster, G. R.: Studies in intermediate carbohydrate metabolism in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **23**, 127 (1960)
29. Mueller, P. S., Heninger, G. R., McDonald, R. K.: Intravenous glucose tolerance test in depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **21**, 470 (1969)
30. Mueller, P. S., Heninger, G. R., McDonald, R. K.: Insulin tolerance test in depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **21**, 587 (1969)
31. Norris, F. H.: Adult spinal motor neuron disease. Progressive muscular atrophy (Aran's disease) in relation to amyotrophic lateral sclerosis. In: *Handbook of clinical neurology*, P. J. Vinken and G. W. Bruyn (eds.), Vol. 22: System disorders and atrophies. Amsterdam, Oxford: North-Holland Publishing Comp., New York: American Elsevier Publishing Co. 1970
32. Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, H., Wayner, M. J.: Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* **222**, 282 (1969)
33. Oomura, Y., Kimura, K., Ooyama, H., Maeno, T., Iki, M., Kuniyoshi, M.: Reciprocal activities of the ventro-medial and lateral hypothalamic areas of cats. *Science* **143**, 484 (1964)
34. Perrin, G. M., Altschule, M. D., Holliday, P. D., Goncz, R.-M.: Carbohydrate metabolism in brain disease. XII. Effects of epinephrine on intermediary carbohydrate metabolism in normal and schizophrenic subjects. *A.M.A. Arch. Int. Med.* **103**, 730 (1959)
35. Prange, J., Layton, R., McCurdy, L. R., Cochrane, C. M.: The systolic blood pressure response of depressed patients to infused norepinephrine. *J. Psychiat. Res.* **1967**, 1 (1967)
36. Quick, D. T.: Pancreatic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. In: *Motor neuron diseases*, F. H. Norris and L. T. Kurland (eds.). New York, London: Grune & Stratton 1969
37. Sachs, L.: *Statistische Auswertungsmethoden*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1969
38. Schneider, K.: *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: G. Thieme 1958
39. Scriba, P. C., Schwarz, K., Hofmann, G. G.: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **91**, 753 (1966)
40. Shahani, B., Davies-Jones, G. A. B., Russel, W. R.: Motor neuron disease. Further evidence for an abnormality of nerve metabolism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 185 (1971)
41. Shimazu, T.: Glycogen synthetase activity in liver: regulation by the autonomic system. *Science* **156**, 1256 (1967)
42. Shimazu, T., Fukuda, A.: Increased activities of glycogenolytic enzymes in liver after splanchnic nerve stimulation. *Science* **150**, 1607 (1965)
43. Shimazu, T., Amakawa, A.: Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system. II. Neural control of glycogenolytic enzymes. *Biochim. Biophys. Acta* **165**, 349 (1968)
44. Shimazu, T., Fukuda, A., Ban, T.: Reciprocal influence of the ventromedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature* **210**, 1178 (1966)

45. Valmikinathan, K., Mascreen, M., Meenakshisundaram, E., Snehalatha, C.: Biochemical aspects of motor neuron disease—Madras pattern. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **36**, 753 (1973)
46. Velde, C. D. van der, Gordon, M. W.: Manic depressive illness, diabetes mellitus, and lithium carbonate. *Arch. Gen. Psychiat.* **21**, 478 (1969)
47. Whichelow, M. J., Sturge, R. A., Keen, H., Jarrett, R. J., Stimmler, L., Grainger, S.: Diurnal variations in response to intravenous glucose. *Br. Med. J.* **1**, 488 (1974)
48. Zimmet, P. Z., Wall, J. R., Rome, R., Stimmler, L., Jarrett, R. J.: Diurnal variations in glucose tolerance: associated changes in plasma insulin, G.H., and non-esterified fatty acids. *Br. Med. J.* **1**, 485 (1974)

Eingegangen am 30. April 1979