

Insulinetherapie: een besloten boek?

door C.J. Laban en E.J. Colon

Gepubliceerd in 1995, no. 10

Samenvatting

Ondanks de hoopvolle ontwikkeling in de laatste jaren van het therapeutisch arsenaal voor de behandeling van schizofrenie blijkt nog steeds een aanzienlijk deel van de personen met dat ziektebeeld op den duur in meer of mindere mate te invalideren. Bij de zoektocht naar nieuwe behandelmogelijkheden is kennis over eerder begane wegen van belang. In dit artikel wordt de Insuline Coma Therapie (ICT) nader bezien, een therapie die meer dan vijftientig jaar op ruime schaal is toegepast. De literatuur overziende vragen we ons af of er wel genoeg redenen zijn om ICT en andere therapieën met insuline bij schizofrenie geheel als een gesloten boek te beschouwen. Onderzoeksgegevens uit verleden én heden nodigen uit tot hernieuwde bezinning en verdere studie.

Inleiding

Schizofrenie is vaak een chronisch verlopende ziekte. Lange-termijnonderzoek heeft laten zien dat, ondanks het gebruik van antipsychotica, minder dan een kwart van de patiënten volledig herstelt en dat ongeveer 50% ernstige tot zeer ernstige defecten houdt. Dertig procent blijft wanen en hallucinaties houden (Harding e.a. 1992; Slooff 1988). Dit is veertig jaar na de introductie van chloorpromazine en na de komst van vele andere antipsychotica een teleurstellend resultaat. Verder onderzoek om tot een verbetering van de behandeling te komen is een noodzaak. 'Atypische' antipsychotica zijn en worden ontwikkeld (Pickar e.a. 1992), en onderzoeken laten zien dat lithium als additie of als monotherapie van waarde is (Leutscher e.a. 1993). Elektroconvulsie therapie (ECT) wordt weer op beperkte schaal toegepast bij schizofrenie (Kaplan, Saddock en Grebb 1994). Een therapie die in het nabije verleden als revolutionair werd gezien, de Insuline Coma Therapie (ICT), is vrijwel volledig in vergetelheid geraakt.

Recent (1994) is in het *American Journal of Psychiatry* een artikel over dit onderwerp herdrukt van Sakel (1935) waarin hij aangeeft dat hij bij ICT een 'impressive reintegration of personality' heeft gezien en dat 'one can force the psychosis, so to speak, back step by step to its previous stages, and in favourable cases again to the original prepsychotic personality'.

Naast historische interesse stimuleert ook recent wetenschappelijk onderzoek over de gestoorde glucosestofwisseling in bepaalde hersengebieden bij patiënten die lijden aan schizofrenie (Weinberger e.a. 1992; Wolkin e.a. 1992; Louwerens e.a. 1994), tot het weer onder de loep nemen van ICT. In dit artikel zal een overzicht gegeven worden van de methode en de effecten van ICT zoals die in het verleden en meer recent beschreven zijn.

Materiaal en methode

Dit artikel is gebaseerd op literatuuronderzoek. Beginpunt was het boek van Müller uit 1952: 'Die Körperlichen Behandlungsverfahren in der Psychiatrie'. Müller was hoogleraar aan de universiteit in Bern en een autoriteit op het gebied van ICT. Daarna is het Medline-systeem afgezocht op recentere literatuur na 1983 (trefwoorden: Insuline, Glucose, Schizofrenie). Relevante referenties uit de zo

verkregen artikelen zijn nagetrokken. Uit het archief van het Sint Elisabeth Gasthuis (SEG) te Deventer ('Brinkgreven') en Almelo ('Westeres') werd een aantal historische stukken gelicht.

Historisch overzicht

'Voor den psychiater die hunkert naar verrijking van zijn therapeutisch kunnen, is de verschijning van Sakel's publikaties in 1934/1935 over een "Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie" geweest als een nieuwe komeet aan den sterrenhemel', schrijven Barnhoorn e.a. in 1937. Alhoewel het begin van ICT steeds direct geassocieerd wordt met de naam van de Weense dr. Sakel, is hij niet de eerste geweest die onderzoek deed naar de therapeutische mogelijkheden van insuline (Barnhoorn e.a. 1937; Müller 1952). Vrijwel direct na de ontdekking van insuline in 1922 werden verschillende experimenten opgezet. Zo werd insuline onderzocht bij cervicale laesies, decompensatio cordis, tuberculose en tyfus. In de psychiatrie werd insuline het eerst gebruikt bij wat toen melancholische depressie genoemd werd (Cowie e.a. 1923). Insuline wekte de eetlust op en verminderde de voedselweigerings. Vele auteurs na Cowie meldden toepassing van insuline bij voedselweigerings, onafhankelijk van de diagnose. De dosering lag laag: tussen de 2 en 10 Eenheden. Als bij toeval werd de invloed van insuline op (andere) psychotische symptomen ontdekt. Zo meldde Targowla (1927) het verdwijnen van een catatonie toestand en Appel (1929) een snelle remissie van de psychotische episode bij schizofrenie. Onbedoelde hypoglycaemische coma's leidden soms tot een verbazingwekkende verbetering. Schmidt (1931) ging insuline toepassen bij psychosen en verhoogde de doseringen tot 60 à 80 Eenheden, met goede resultaten (Luchtigfeld 1988). Schmidt en zijn vele navolgers vermeden angstvallig een klinische hypoglycaemie en gaven daarom bij elke insulinetoediening ook glucose. Kemperer (1932) gebruikte insuline met succes bij delirium tremens.

Als directe voorloper van Sakel kan Steck beschouwd worden. Door systematisch onderzoek (1929) van glucosespiegels tijdens de insulinekuuren ontdekte hij een verband tussen de demping van manie en de mate van hypoglycaemie. Waarschuwde Steck nog voor het optreden van een coma, Sakel maakte dit tot de kern van zijn therapie bij morfine- onttrekkingsverschijnselen. Dit werd ook door anderen gedaan (Anton en Jacobi 1930). De effecten op psychotische symptomen en onrust waren zodanig gunstig dat Sakel besloot tot meer systematisch onderzoek.

Onder de destijds bekende dr. Pötzl heeft Sakel vijf jaar in een Weense kliniek zijn methode kunnen onderzoeken. Alhoewel zijn eerder genoemde boek (1935) behoorlijk bekritiseerd werd (ontbreken theoretische verklaring, twijfel over de wel zeer gunstige resultaten), duurde het niet lang voordat de therapie ruim toegepast werd in Europa, de VS en Japan (Cramond 1987).

Vele congressen werden er rond ICT georganiseerd (1937 Münsingen en München, 1938 Amsterdam en Chicago, 1948 Marberg, 1950 Parijs). Ook in Nederland is de methode, ondanks kritiek (Hutten 1936), op ruime schaal toegepast, voornamelijk bij schizofrenie (Vaessen 1957).

Na de komst van chloorpromazine (1954) bleek dit middel even effectief als ICT (Fink e.a. 1958). In vrij korte tijd is ICT toen uit het behandelarsenaal verdwenen. Het verdwijnen van deze eerst zo bejubelde therapie had waarschijnlijk mede te maken met het feit dat na de Tweede Wereldoorlog de invloed van de Anglo-Amerikaanse psychiatrie toenam. Vele jaren overheerste daar al het psychosociale paradigma. Eventueel bestaande neuropathologische veranderingen in de hersenen bij schizofrenie, welke gecorrigeerd zouden moeten worden door bijvoorbeeld ICT, werden met scepsis bekeken (Rogers 1992).

Geheel in onbruik geraakt is ICT niet. In China wordt momenteel nog regelmatig ICT toegepast bij jonge schizofrene patiënten die niet goed reageren op antipsychotica (Eng-Seoeng Tan 1988). In Duitsland wordt in enkele klinieken de zogenaamde 'kleine' insulinetherapie toegepast (Ruhwinkel 1994), waarbij patiënten in een subcomateuze toestand worden gebracht.

Uitvoering

De Insuline Coma Therapie werd door Sakel ingedeeld in vier fases. Tot aan het einde van het ICT-tijdperk is dit schema vrijwel ongewijzigd gebleven (Müller 1952). Het doel van de fasering was tweeledig: de intensiteit en de duur van de kuur zodanig laten zijn dat het therapeutische resultaat optimaal was, maar tegelijkertijd de aan de therapie verbonden risico's tot een minimum beperken.

Fase 1: de voorbereidingsfase - Dagelijks werden langzaam stijgende doses insuline toegediend. Begonnen werd met 15 tot 30 E, de stijgdosis lag tussen de 10 en 20 E. De insuline werd 's morgens in nuchtere toestand gegeven. Na ongeveer vijf uur mocht de patiënt weer wat eten. De duur van de eerste fase was individueel verschillend en eindigde met het optreden van een hypoglycaemisch coma. Gemiddeld duurde deze fase tweeëneenhalve week.

Fase 2: de shockfase - Deze bestond uit een serie van zware hypoglycaemische shocktoestanden. De fase eindigde wanneer er duidelijke verbetering opgetreden was in het psychotische beeld. Bij onduidelijk of onvoldoende resultaat werd de patiënt minstens veertig maal in coma gebracht, wat dus ongeveer twee maanden in beslag nam. Langere kuren waren echter geen zeldzaamheid (tot zes maanden toe). Men liet het coma geleidelijk langer duren, tot zo'n anderhalf uur. Vervolgens gaf men via een maagsonde glucose of gewoon suiker. De patiënten ontwaakten na vijftien tot dertig minuten.

Fase 3: rustdagen binnen fase 2 - Meestal bestonden die uit zon- en feestdagen. Toen men ontdekte dat er na een aantal dagen rust meestal meer insuline nodig was om een comateuze toestand te bereiken, beperkte men het aantal rustdagen zo veel mogelijk.

Fase 4: repolarisatiefase - In deze afbouwfase werden kleine hoeveelheden insuline gegeven gedurende vier tot acht dagen. Diverse auteurs zagen deze fase als onnodig, anderen vonden haar van belang om het resultaat te 'fixeren' en om, indien er een terugval optrad, snel de kuur weer voort te kunnen zetten.

De somatische verschijnselen tijdens de verschillende fases zijn uitgebreid en gedetailleerd beschreven. Ze bestonden uit de vegetatieve en neurologische symptomen zoals die ook in de moderne literatuur gemeld worden bij een hypoglycaemisch coma (Williams 1994).

Over de psychische aspecten van ICT is veel minder geschreven. Vaessen promoveerde in 1957 bij Carp in Leiden op dit onderwerp en noemde als een van de belangrijkste kenmerken: 'het geëmotioneerde verloop van het bijkomen uit het coma, dat vaak gekenmerkt wordt door heftige angst en het optreden van het dood-wedergeboorte- mechanisme'. Dit te zamen met de optredende 'regressie naar infantiele stadia' zou volgens Vaessen zeer geschikt zijn voor psychotherapeutische interventies.

Müller (1952) wijst er net als Vaessen op dat het verloop van de somatische en psychische verschijnselen tijdens iedere ICT en tijdens de hele kuur individueel zeer verschillend kan zijn.

Resultaten

Müller (1952) haalt, in zijn uitgebreide overzichtsstudie, onderzoeken aan waarin de werkzaamheid van ICT aangetoond wordt: Ross (1937); Braunmuhl (1943); Buxbaum (1943); Mayer-Gross (1947); Müller (1951). De Engelse onderzoeker Boardman (1956) refereert aan andere onderzoeken: Bond en Rivers (1944); Gralnick (1945); Freudenberg (1947); Mayer-Gross (1947); Bond (1954). Lang niet alle Duitse onderzoeken waren blijkbaar bekend bij Engelstaligen, en andersom. (De studie van Mayer-Gross verscheen ook in een Engelstalig tijdschrift.) De onderzoeksvraag was meestal: ontstaan er bij ICT meer verbeteringen dan bij spontaan verloop? Een gering aantal studies heeft de lange-termijneffecten (tot tien jaar) geanalyseerd (o.a. Braunmuhl 1943; Pötzl 1944).

Over het spontane verloop zijn de studies die Müller analyseerde (o.a. Dukor 1939; Bleurer 1946; Fasanaro 1947) opmerkelijk eenduidig: 20% tot 25% genezing bij natuurlijk beloop. (N.B.: ook bij antipsychoticagebruik is bij ongeveer een kwart van de gevallen een volledig herstel van de symptomatologie te verwachten (Slooff 1988).) Het remissiepercentage bij ICT ligt bij de door Müller genoemde studies tussen de 30% en de 55%, dus belangrijk hoger dan bij natuurlijk beloop. Boardman (1956) geeft geen percentages bij de door hem aangehaalde studies. De cijfers over de lange-termijnresultaten lopen zo sterk uiteen dat er geen algemene conclusie uit te trekken is (Müller 1952). Zowel Müller als Boardman geeft aan dat vergelijking van verschillende studies moeilijk is door verschillen in diagnostiek, kuurtechniek en beoordelingsschalen, en door het feit dat tijdens een ICT-kuur op indicatie (depressieve symptomen) een ECT en soms psychotherapie gegeven werd. De onderzoeken overziende concludeert Müller (1952) desondanks dat vastgesteld kan worden dat ICT-behandeling meer remissies geeft dan spontaan verloop, met name bij 'verse gevallen', dat wil zeggen korter dan een jaar durend.

Er zijn enkele studies van meer recente datum die vergelijkend van karakter zijn en een wetenschappelijk meer verantwoorde opzet hebben. Zij worden hieronder behandeld.

Boardman e.a. (1956) deden onderzoek naar de effectiviteit van ICT in vergelijking met chloorpromazine. Zij definieerden schizofrenie als volgt: een conditie van inadequaat of afgevlakt affect, denkstoornissen en bizar gedrag waarbij ook hallucinaties en wanen kunnen optreden. De diagnose werd door twee onafhankelijk van elkaar werkende psychiaters gesteld; bij twijfel werd de patiënt uitgesloten van het onderzoek. Het betrof voor het eerst opgenomen, onbehandelde patiënten met schizofrenie. Opeenvolgend werden deze patiënten ingedeeld in de ICT-groep of de chloorpromazinegroep, mannen en vrouwen apart. De instroom ging door totdat er evenveel mannen als vrouwen waren (4 maal 25 patiënten). De gemiddelde leeftijd in beide groepen bleek vrijwel gelijk. De patiënten werden in dezelfde zaal behandeld, door dezelfde staf. Er werd voor en na de behandeling een symptomelijst ingevuld betreffende: floride symptomen (hallucinaties, wanen), conversatie, gedrag en toegankelijkheid. Daarnaast werd een 'over-all assessment' gedaan op een 5-puntsschaal (van 'niet verbeterd' tot 'hersteld'). De afdelingsarts vulde de symptomelijst en de 5-puntsschaal in, de onafhankelijke onderzoeker alleen de 5-puntsschaal. De ICT-groep kreeg in principe vijftig comabehandelingen, de dosis van de chloorpromazine bedroeg meestal 300 mg en werd voor drie maanden gegeven. Op het klinische beeld werden dosering en duur aangepast, soms werd ECT gegeven. (Over de mate waarin dit gebeurd is meldt het artikel niets.) De uitkomst van de studie was dat er in relatie tot de twee gehanteerde metingen geen significant verschil tussen de ICT-groep en de chloorpromazinegroep aantoonbaar was.

De studie van Fink e.a. (1958) had een soortgelijke opzet, met dit verschil dat er ook zeven niet-schizofrene patiënten in de onderzoeksgroep van zestig patiënten waren opgenomen. De groep bestond uit, in een bepaalde periode opgenomen, voor ICT geïndiceerde patiënten. De behandeling vond aselekt plaats. De leeftijd verschilde niet significant. De ene groep werd behandeld met 50 ICT's, de andere kreeg chloorpromazine in een individuele dosering van 300 tot 2000 mg (gemiddeld 800). Men verhoogde de dosis totdat er bijwerkingen waar te nemen waren en verminderde deze dan iets. De studie duurde drie maanden. Behandelresultaten waren gebaseerd op 4-punts gedragsscore door de medisch directeur, die niet wist welke patiënt welke therapie had gehad. Na vier maanden bleek er ook hier geen verschil tussen beide groepen te bestaan. Zowel Boardman als Fink stelt dat het gebruik van chloorpromazine de voorkeur heeft boven ICT. Niet omdat het beter zou werken, maar omdat het prettiger is voor de patiënt, goedkoper en mogelijk iets veiliger. Bij het onderzoek van Boardman kan opgemerkt worden dat de dosis van chloorpromazine (300 mg/dag) mogelijk voor een aantal patiënten subtherapeutisch was. Dit in tegenstelling tot het onderzoek van Fink e.a., die gemiddeld 800 mg/dag gaven.

Een studie van geheel andere opzet is die van Saarma (1983) uit Tartuar (Estland). Het is een retrospectieve studie die de resultaten vergelijkt van de verschillende behandelmethodes bij vier groepen patiënten met schizofrenie. Het betreft voor het eerst opgenomen patiënten. De eerste groep werd opgenomen in de jaren 1930-1936 (geen specifieke therapie c.q. natuurlijk beloop), de tweede in 1937-1949 (ECT), de derde in 1950-1955 (ICT) en de laatste groep in 1956-1963 (chloorpromazine). Ter vergelijking werden de gegevens uit de ziektegeschiedenissen gerubriceerd op een 5-puntsschaal die zowel het sociaal functioneren als de psychopathologische symptomatologie bevatte (de 'Tartuer Allgemeine Psychiatrische Skala'). Deze score werd één, twee, drie, vijf en tien jaar na de eerste opname bepaald. De studie bevat een aantal methodologische onduidelijkheden. Een definitie van schizofrenie ontbreekt, maar het feit dat het aantal spontane remissies bij de onbehandelde groep vrij laag is, doet vermoeden dat de criteria vrij nauw waren. Verder is niet aangegeven of patiënten uit de eerste drie groepen later nog met andere methodes behandeld zijn. De resultaten direct aansluitend aan de therapie worden hier niet door beïnvloed en zijn dus betrouwbaarder (zie tabel 1). De directe resultaten van behandeling met ICT en chloorpromazine vertonen geen significante verschillen en zijn beter dan het natuurlijk beloop. ECT geeft resultaten daartussenin. De lange-termijnprognose van de ICT-groep blijkt beter dan die van de chloorpromazinegroep.

Tabel 1: Resultaten van verschillende behandelvormen na één jaar bij vier groepen van vijftig, voor het eerst opgenomen, patiënten met schizofrenie, in percentages (Saarma 1983, retrospectieve studie)

Behandeling	geen	ECT	ICT	CPZ
Veel verbeterd	16	48	64	74
Licht verbeterd	24	26	28	22
Niet verbeterd	60	26	8	4

Behandeling: geen: geen specifieke therapie
 ECT: elektroconvulsie therapie
 ICT: insulinecomatherapie
 CPZ: chloorpromazine

Naast deze studies zijn er ook enkele die geen positief resultaat van ICT lieten zien (Boardman 1956). Zo vonden Penrose en Marr (1943) bij de behandeling van 1041 patiënten met schizofrenie dat ECT effectiever was dan ICT. Gottlieb en Huston (1943) vonden geen verschil tussen met ICT en met psychotherapie behandelde patiënten met schizofrenie. Ook de opzet van deze studies (alle van voor 1952) liet vaak te wensen over (Ackner e.a. 1957).

In de nadagen van de ICT-toepassing vergeleken Ackner e.a. (1957) ICT met door barbituraten geïnduceerde comatherapie. Zij waren verrast door het hoge herstelpercentage bij beide therapievormen, maar vonden geen verschil tussen beide groepen (2 maal 25): zes maanden na behandeling was 40% van beide groepen hersteld. Zij schrijven het effect toe aan specifieke factoren, waarbij vooral op de mogelijkheid gewezen wordt dat door de intensieve zorg het verloren gegane vermogen om relaties op te bouwen wordt hersteld. Dit laatste werd ook vanuit de psychologische hoek verdedigd. Cohen e.a. (1985) stellen dat ICT de enige therapie is die bij een patiënt die lijdt aan schizofrenie een herstellende wedergeboorte kan geven.

Dat toepassing van insuline bij patiënten met schizofrenie niet geheel tot het verleden behoort blijkt uit een recent, Duits onderzoek (Ruhwinkel 1994). In een periode van vijftien jaar (1972 tot 1986) werden 105 patiënten behandeld met een zogenaamde 'kleine insulinetherapie'. Zij werden zes dagen per week voor een periode tussen de drie en zes weken in een subcomateuze toestand gebracht. Het resultaat was opmerkelijk positief: bij 47,6% bleek aan het einde van de therapieperiode een goed effect te zijn opgetreden, wat betekende dat er een wezenlijke verbetering optrad, bijvoorbeeld toename activiteit, stemmingsverbetering, afname van hallucinaties. Dit resultaat is temeer opmerkelijk aangezien het tot dan toe therapieresistente patiënten betrof.

Conclusie

Uit de literatuur over het gebruik van ICT bij patiënten die lijden aan een langer durende psychose lijkt bij, veelal prospectief maar niet placebo-gecontroleerd, onderzoek een met chloorpromazine en in mindere mate met ECT vergelijkbare werkzaamheid naar voren te komen. De beschreven psychotische toestanden kunnen volgens de huidige nosologie zeer waarschijnlijk gezien worden als schizofrenie en soms als schizofreniforme psychose (DSM-IV). Bovendien geven ontwikkelingen aangaande het gebruik van insuline(sub)comatherapie elders (bijvoorbeeld in Duitsland (Ruhwinkel 1994)), de resultaten uit dieronderzoek over de invloed van insuline op het dopaminesysteem (Kleinrok e.a. 1983; Lozovsky e.a. 1985) en de nieuwe gegevens over glucosetofwisselingsdefecten bij schizofrene patiënten (Weinberger e.a. 1992; Wolkin e.a. 1992; Louwerens e.a. 1994) aanleiding om ICT en andere therapieën met insuline in het therapeutisch arsenaal bij schizofrenie niet zonder verdere studie geheel terzijde te schuiven, dat wil zeggen als een gesloten boek te beschouwen.

Speciaal danken wij de bibliothecaris van het SEG, de heer J.M. Lübeck, voor zijn steunende en actieve opstelling bij het vinden van de relevante literatuur.

Literatuur

Ackner, B., A. Harris en A.J. Oldham (1957), Insulin treatment of schizophrenia: a controlled study. *The Lancet*

, 607-611.

Ackner, B., en A.J. Oldham (1962), Insuline treatment of schizophrenia: a three-year follow-up study of a controlled study. *The Lancet*, 504-506.

Barnhoorn, J.A.J., C.A.T. Engelman en J.P. de Smet (1937), *De insulineshockbehandeling*. Uit de psychiatrische inrichting 'St. Willebrordusstichting' voor mannelijke zenuw- en zielszieken te Heiloo. Van Putten & Oortmeyer, Alkmaar.

Boardman, R.H., J. Lomas en M. Markowe (1956), Insulin and chlorpromazine in schizophrenia, A comparative study in previously untreated cases. *The Lancet*, 487-494.

Bosch, R.J. van den (1988), Psychofysiologische aspecten van schizofrenie. In: R.J. van den Bosch, C.R. van Meer, P.M.A.J. Dingemans en D.H. Linszen (red.), *Schizofrenie*. Van Loghum Slaterus, Deventer.

Cohen, A., A. Blum, S. Tyano e.a. (1985), Le traitement insulinique et ses incidences psychologiques. *Annals of Medical Psychology*, 143, 955-959.

- Cramond, W.A. (1987), Lessons from the insulin story in psychiatry. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 21, 320-326.
- Eng-Seong Tan (1988), Lessons from the insulin story. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 22, 5-6.
- Fink, M., R. Shaw, G. Gross e.a. (1958), Comparative study of chlorpromazine and insulin coma in therapy of psychosis. *JAMA*, 166, 1846-1858.
- Harding, C.M., J. Zubin en J.S. Strauss (1992), Chronicity in Schizophrenia: Revisited. *British Journal of Psychiatry*, 161 (suppl. 18), 27-37.
- Hutter, A. (1936), Nieuwe behandeling van Dementia Praecox. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 80, 2320-2321.
- Kaplan, H.I., B.J. Sadock en J.A. Grebb (1994), *Synopsis of psychiatry*, seventh edition. Williams and Wilkins, Baltimore USA.
- Kleinrok, Z., G. Ossowska, M. Stelmasiak e.a. (1983), The influence of insulin hypoglycaemia on central dopaminergic structures of the rat. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 35, 489-495.
- Leutscher, S., J.W., Louwerens, J. Korf e.a. (1993), Lithium bij patiënten met schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 7, 453-464.
- Lichtigfeld, F. R. Sandyk en M. Gillman (1988), New vistas in chronic schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 38, 355-367.
- Louwerens, J.W., en J. Korf (1994), Beeldvorming van fysiologische processen bij schizofrenie: PET en SPECT. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 10, 747-761.
- Lozovsky, D.B., I.J. Kopin en C.F. Saller (1985), Modulation of dopamine receptor supersensitivity by chronic insulin: implication in schizophrenia. *Brain Research*, 343, 190-193.
- Müller, M. (1952), *Die Körperlichen Behandlungsverfahren in der Psychiatrie*, Band I: Die Insulinbehandlung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Pickar, D., R.R. Owen, R.E. Litman e.a. (1992), Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. *Archives of General Psychiatry*, 49, 345-353.
- Rogers, D. (1992), *Motordisorder in Psychiatry, Towards a Neurological Psychiatry*. John Wiley & Sons Ltd., England.
- Ruhwinkel, B., en R. Tölle (1994), Die 'kleine' Insulinbehandlung bei therapieresistenten schizophrenen Störungen. *Nervenarzt*, 65, 769-773.
- Saarma, J. (1983), Katamnestiche Untersuchungen von Behandlungsergebnissen bei Schizophrenen. *Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie*, 10, 587-597.
- Sakel, M. (1994), The Methodical Use of Hypoglycemia in the Treatment of Psychoses, July 1937. *American Journal of Psychiatry*, 151, Sesquicentennial Supplement, 241-247.

Slooff, C.J. (1988), Beloop en afloop van de schizofrene psychose. In: R.J. van den Bosch, C.R. van Meer, P.M.A.J. Dingemans en D.H. Linszen (red.), *Schizofrenie*. Van Loghum Slaterus, Deventer.

Vaessen, M.L.J. (1957), *Psychische aspecten van de Insuline-Coma-Therapie*. Academisch proefschrift, Alkmaar.

Weinberger, D.R., K.F. Berman, R. Suddath e.a. (1992), Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, 149, 890-897.

Wolkin, A., M. Sanfilippo, A.P. Wolf e.a. (1992), Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 959-965.

Summary: Insulin Therapy, a closed book?

A huge amount of various therapies has been introduced during the last decennia for treatment of schizophrenia. However, the number of patients that suffers from increasing disabilities remains impressive. This justifies the search for new strategies. In this search, knowledge of previous strategies is necessary. In this article an overview is given of the literature of the method and the effects of Insulin Coma Therapy (ICT), a therapy which was used on a large scale for over twenty-five years. In conclusion it is stated that rejecting the ICT completely in the treatment of patients with schizophrenia might be too premature. Also recent results with the so-called 'small ICT', new findings in animal research, and results from PET-studies of cerebral glucose metabolism invite for further study.

De auteurs zijn respectievelijk arts-assistent in opleiding tot psychiater en zenuwarts, A-opleider. Beiden zijn verbonden aan het Sint Elisabeths Gasthuis te Deventer (Salland) en Almelo (Twente).
Correspondentieadres: Drs. C.J. Laban, Sint Elisabeths Gasthuis, locatie Brinkgreven, Rielierweg 187, 7416 ZE Deventer.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-4-1995.