

Psychiatria i Psychoterapia 2015; tom 11, numer 2: strony 38-55

wersja pierwotna – elektroniczna

### **Pierwsze pięć lat insulinoterapii schizofrenii w Polsce (1935-1939)**

### **The first five years of insulin treatment of schizophrenia in Poland (1935-1939)**

Ryszard Kujawski

Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych Świecie

#### **Streszczenie**

**Cel:** Celem artykułu jest przedstawienie pierwszego okresu wprowadzania leczenia insuliną schizofrenii w Polsce, obejmującego lata 1935-1939.

**Metody:** Autor przeanalizował polską prasę medyczną okresu międzywojennego oraz bibliografię Stanisława Konopki za lata 1901-1939, dostępną w Głównej Bibliotece Lekarskiej w Warszawie. W sposób możliwie chronologiczny przedstawiono kolejne etapy badań nad insulinoterapią w schizofrenii.

**Wnioski:** Klinika Neuro-Psychiatryczna w Wilnie, pod kierownictwem Maksymiliana Rosego, była pierwszym ośrodkiem w Polsce badającym metodę insulinoterapii schizofrenii, a po niej metodę zaczęło stosować w wielu ośrodkach w Polsce. Badania skupiały się na metodyce, obrazie klinicznym hipoglikemii, skuteczności, działaniach niepożądanych i skuteczności terapii. Duże zasługi w badaniach położyli Jakób Frostig ze szpitala w Otwocku oraz Artur Erb z Kliniki we Lwowie. Badania przeprowadzone w Polsce w latach 1935-1939 wskazały, że insulinoterapia była metodą mało skuteczną w leczeniu schizofrenii, szczególnie przewlekłej. Prace nad insulinoterapią schizofrenii w tym czasie przyczyniły się do stworzenia wielu pojęć naukowych z pogranicza kliniki psychiatrii i diabetologii.

#### **Summary**

**Objective:** The purpose of this article is to present the first period of the introduction of insulin therapy of schizophrenia in Poland, covering the period 1935-1939.

**Methods:** The author analyzed the Polish medical press of the interwar period, and a bibliography of Stanisław Konopka for the years 1901-1939 available in the Main Library Medical in Warsaw. In chronological order as possible successive stages of research on the insulin treatment of schizophrenia were presented.

**Commentary:** Neuropsychiatric Clinic in Wilno, under the leadership of Maksymilian Rose, was the first center in Poland tested method of insulin therapy of schizophrenia. The method began to be used in many centers in Poland. The research focused on the methodology, the clinical picture of hypoglycemia, effectiveness, side effects and the effectiveness of therapy. Major achievements in research laid the Jakób Frostig in Otwock and Arthur Erb in Lwów. A study conducted in Poland in 1935-1939 indicated that insulin was not very effective method in the

treatment of schizophrenia, especially the chronic form. Work on insulin therapy for schizophrenia at the time contributed to the creation of many scientific concepts borderline psychiatry clinics and diabetes.

**Słowa klucze:** psychiatria – schizofrenia – insulinoterapia

**Key words:** psychiatry – schizophrenia – insulintherapy

### **Manfred Sakel - inicjacja leczenia insuliną schizofrenii (1933)**

Od 1927 roku Manfred Sakel (1900-1959) stosował w Wiedniu insulinoterapię (IT) w niewielkich dawkach, celem działania wzmacniającego i uspokajającego [1]. IT w schizofrenii Sakel wywodził od terapii odwykowej u narkomanów. Steck w Lozannie podawał insulinę w schizofrenii już w 1929 roku, lecz traktował to jako leczenie objawowe. Dopiero Sakel uznał IT za leczenie przyczynowe, mimo braku wytłumaczenia teoretycznego [2]. W 1933 roku Sakel rozpoczął badania nad działaniem wstrząsu insulinowego w schizofrenii, co opisał w monografii w 1935 roku [3]. Sakel wyróżniał 4 fazy IT. Faza I – poszukiwanie dawki insuliny, na którą pacjent reaguje niedocukrzeniem. Faza II – podawanie dawek wywołujących wstrząs (około 15 zapaści). Faza III – podawanie dawki insuliny koniecznej dla uspokojenia pacjenta (albo rezygnowano). Faza IV – stosowanie średnio dużych dawek insuliny, aby dotrzeć do granicy zapaści. Schemat IT wymagał indywidualizowania [4]. W podsumowaniu wyników dwu lat stosowania IT (24 X 1933-1 X 1935), Sakel wśród 58 psychoz pierwszorazowych uzyskał 88% bardzo dobrych popraw, w tym 70 % - zupełnych. Na 46 starszych przypadków obserwował 48 % bardzo dobrych popraw, z czego 19% - zupełnych. W przebiegu wstrząsów insulinowych obserwowano niekiedy nasilenie objawów psychotycznych (tzw. aktywacja psychozy). Przerwanie w tym okresie niedocukrzenia mogło powodować utrwalenie obrazu psychozy. Najlepiej reagowała na IT postać paranoidalna, najgorzej katatoniczna (osłupienie i podniecenie). Sakel opisał modyfikacje IT dla różnych postaci schizofrenii, dotyczące dawki insuliny, głębokości i czasu trwania niedocukrzenia. W postaci paranoidalnej zalecał standardową IT z okresem niedocukrzenia do 6 godzin oraz nieprzerywanie zabiegu w okresie aktywacji psychozy (z wyjątkiem stanów zagrożenia życia). W osłupieniu katatonicznym przerywał stany niedocukrzenia w momencie najsilniejszej aktywacji psychozy, celem utrwalenia stanu ożywienia i rozluźnienia. W podnieceniu katatonicznym skracał okresy pojedynczych stanów niedocukrzenia, podając insulinę częściej niż raz dziennie [5]. W 1934 roku Sakel zaczął kwestionować lecznicze

działanie drgawek w schizofrenii paranoidalnej, wskazując, że ich efekt był szybki, ale krótkotrwały. Lepsze działanie drgawek obserwowano w zaburzeniach nastroju. Wstrząsy insulinowe z drgawkami i inne metody drgawkowe rezerwował dla depresji i stuporu schizofrenicznego. Za efekt leczniczy IT w schizofrenii odpowiadać miały zmiany fizykochemiczne w śpiączce hipoglikemicznej, a nie drgawki [1]. Karl Dussik (1908-1968) porównał wyniki IT metodą Sakla z samoistnym przebiegiem choroby. Odsetek popraw w świeżych przypadkach (70%) przekraczał znacznie odsetek popraw samoistnych, a największą skuteczność IT wykazywano w postaciach paranoidalnych. Pierwsze przejaśnienia występowały tuż przed wystąpieniem senności lub śpiączki. Poprawa następowała „organicznie krok za krokiem”, a kilkudniowa przerwa w IT prowadziła do ponownego pogorszenia. Zmiany fenomenologiczne w przebiegu IT miały świadczyć o bezpośrednim wpływie leczenia na strukturę obrazu chorobowego. Omamy przybierały inną postać, zmieniał się stosunek chorego do otoczenia. W pełnych poprawach dominowała postawa syntoniczna i krytycyzm [6].

### **Wilno - pierwszy polski ośrodek referencyjny**

Polska była pierwszym państwem, w którym podjęto ocenę metody Sakela. W Klinice Neurologiczno-Psychiatrycznej w Wilnie pod kierownictwem Maksymiliana Rosego (1883-1937), na bazie doświadczeń Sakela, opracowano własną metodę IT, którą inne ośrodki modyfikowały [7, 8, 9]. Na XV Zjeździe Psychiatrów Polskich w Gostyninie (8-10 VI 1935r.), lekarze z Wilna jako pierwsi referowali IT, którą stosowali od kwietnia 1935 roku u 19 pacjentów. Za cel badań obrali opracowanie sposobu dawkowania insuliny dla uzyskania hipoglikemii i wstrząsu oraz ocenę bezpieczeństwa metody. Do badań wybrano pacjentów zdrowych fizycznie, nie reagujących na inne metody lecznicze (nukleina, malaria). Kontakt z pacjentami, z uwagi na deteriorację, był trudny lub niemożliwy do nawiązania, więc uzyskiwano zgodę na IT od rodzin. Badano podstawowe parametry (RR, tętno, temperaturę ciała), a po wstrzyknięciu insuliny stale był obecny lekarz i pielęgniarki. W przebiegu zabiegu wyróżniano prehipoglikemię, hipoglikemię oraz zapaść. W prehipoglikemii obserwowano uczucie osłabienia, lekką senność, nieznaczne drżenie kończyn, tachykardię, pocenie się oraz uczucie głodu. W hipoglikemii nasilało się uczucie osłabienia, senności, pocenia się, twarz pacjenta bladła. Choć niekiedy pacjenci krzyčeli, zrywali się z łóżka, ulegały nasileniu urojenia oraz omamy, to najczęściej zachowywali się spokojnie, mieli ciężki, równy oddech, tendencję do bradykardii i hipotonii. Stawali się bezwładni, z obniżoną odruchowością. W stanie zapaści pacjenci tracili przytomność, ich oddech stawał się chrapiący, tętno przyspieszone i nitkowate, a niekiedy pojawiały się drgawki kloniczne. Autorzy wileńscy wyróżnili tzw. zapaść śpiączkową, mokrą (z potami,

śpiączką i brakiem odruchów) oraz zapaść z drgawkami, która wymagała przerwania IT przez podanie glukozy dożylnie. Przy zapaści śpiączkowej można było czekać pół godziny i więcej, budząc chorego podaniem glukozy dożylnie lub zgłębnikiem. Leczenie rozpoczynano od 20 jednostek insuliny, zwiększając stopniowo o 10-12 j. aż do pierwszej zapaści przy 40-50 j., a niekiedy przy 100 j. Często przy następnym zabiegu poprzednia dawka insuliny, powodująca zapaść, okazywała się za niska i zachodziła konieczność zwiększania dawki nawet do 200 j. Przeciętna dawka insuliny u mężczyzn wynosiła 150 j., a u kobiet – 100 j. O niskiej ilości powikłań decydowały drobne środki ostrożności (umiejętne karmienie chorych, aby nie doznali zachyłstowego zapalenia płuc, wyksztuszenie śliny po obudzeniu się ze śpiączki). Autorzy wileńscy, rezygnując z tzw. wzmocnienia insuliną przed kuracją (faza I) oraz z faz III i IV Sakla, skupiali się na uzyskaniu stanu niedocukrzenia w ilości średnio 30 godzin u pacjenta. Za jednostkę leczniczą uznali godzinę niedocukrzenia. Działanie lecznicze miały stany niedocukrzenia, a nie zapaści, będące klinicznym miernikiem najwyższego stopnia niedocukrzenia. Zapaści występowały w 1-3 godziny po wstrzyknięciu odpowiednich dawek insuliny. Początkowo stosowano metodę Sakela wstrzykiwania insuliny trzy razy dziennie. Zrezygnowano z tego z uwagi na trudności oceny długości stanu niedocukrzenia, ryzyko przedawkowania insuliny, opóźnione stany niedocukrzenia lub zapaści (w nocy, nad ranem następnego dnia) oraz koszty. Autorzy wileńscy wprowadzili wstrzykiwanie insuliny raz dziennie na czczo, co stwarzało podobne warunki dla powstawania stanów niedocukrzenia i możliwość obliczenia długości czasu niedocukrzenia. Autorzy pierwszego polskiego doniesienia, dotyczącego IT, wyniki leczenia uznali za niemiarodajne z uwagi na „beznadziejny stan psychiczny” 19 chorych na schizofrenię zakwalifikowanych do terapii. Uznali, że ich sposób leczenia był bardziej ścisły od metody Sakla, zasługując na wypróbowanie w większej ilości przypadków nie tak „beznadziejnych”, jak te, które włączono do badania [5]. Władysław Zalewski ze szpitala „Kochanówka”, uczeń Maksymiliana Rosego, widział uproszczenie w podziale wstrząsów na śpiączkowe i drgawkowe. We wstrząsie hipoglikemicznym klonizmy były stałym zjawiskiem, różniąc się nasileniem. Zalewski zalecał podział na wstrząsy ze słabo i silnie wyrażonymi drgawkami klonicznymi. Wstrząsy epileptoidalne, z objawami asfiksj i zapaści, nie musiały być poprzedzone klonizmami, a mogły wystąpić po przerwaniu wstrząsu śpiączkowego. Zalewski odróżniał liczbę godzin ciężkiego niedocukrzenia (w stanie zupełnego zamroczenia wstrząsowego) od czasu trwania hipoglikemii. Najlepsze wyniki IT uzyskał u chorych o krótkim okresie trwania choroby. Na 15 pacjentów przewlekłych odnotował tylko jedną poprawę [10].

Ocenie klinicznej IT towarzyszyła diagnostyka laboratoryjna. Badano poziom glukozy w krwi w różnych sytuacjach klinicznych. Objawy hipoglikemii pojawiały się poniżej 60 mg%,

znacznie się nasilając poniżej 45 mg%, z sennością, przemijająco nasilającą się do śpiączki. Objawy wstrząsu hipoglikemicznego występowały przy poziomach glukozy między 25 a 45 mg% (tzw. pas wstrząsorodny). Rzadko osiągnano glikemię poniżej 20 mg%, gdyż łączyło się to z ciężkimi objawami wstrząsu. Poziom glukozy we krwi spadał proporcjonalnie do dawki insuliny, choć zasada ta przestawała obowiązywać od wartości 40 mg%. Poziom glikemii, po podaniu dawek insuliny powodujących wstrząs, spadał w dwóch fazach: na początku gwałtownie a później łagodniej (ok. 2-3 razy dłużej). Z poziomu glikemii nie można było przewidzieć typu zapaści, a w szczególności wystąpienia drgawek [11].

Manfred Sakel, gość Zjazdu Psychiatrów Polskich w Gostyninie (VI 1935r.), podał, że w Wiedniu w 70 przypadkach świeżej schizofrenii, uzyskał 70% całkowitych remisji (praktycznie wyleczenie), 18% remisji społecznych (bez halucynacji, urojeń, z lekkim autyzmem) oraz 12% popraw. Niekiedy podczas hipoglikemii obserwował poprawę stanu psychicznego, lecz z chwilą wyrównania się glikemii objawy psychotyczne wracały. Widział przypadki bardziej odporne na leczenie insulinowe. Na Zjeździe w Gostyninie pojawiły się pierwsze komentarze polskich psychiatrów, dotyczące IT. Jan Mazurkiewicz (1871-1947) wskazał na jej niebezpieczeństwo oraz możliwość samoistnych remisji. Maurycy Bornsztajn (1874-1952), podzielając zastrzeżenia Mazurkiewicza, podkreślał znaczenie osobowości prepsychotycznej chorych. Ryszard Dreszer (1897-1968) pytał o późne następstwa IT dla gospodarki wodorowęglanowej, zalecając przeprowadzanie zabiegów tylko w ośrodkach klinicznych. Maksymilian Rose nie widział złych następstw klinicznych IT, nie podejmując się wytłumaczenia jej mechanizmu działania. Sakel przytoczył dwa przypadki śmiertelne na 150 wczesnych prób klinicznych, a od czasu precyzyjniejszego dawkowania insuliny i hamowania spadku poziomu cukru przez podanie glukozy, śmiertelności nie stwierdzał [12].

Doświadczenia wileńskie z IT w 1936 roku dotyczyły 60 chorych. Średnio pacjent doświadczał 20-40 godzin niedocukrzenia i 15 zapaści. Podkreślano rozpiętość dawki insuliny wywołującej wstrząs (20-392 j.). Chory przebył godzinę hipoglikemiczną, jeżeli czas od pierwszych, klinicznie wyraźnych, objawów niedocukrzenia do przerwania tego stanu wynosił godzinę. Jeżeli zapaść była śpiączkowa pacjent pozostawał w niej co najmniej pół godziny. W przypadku drgawek zabieg przerywano. O przerwaniu zapaści decydował stan ogólny. Insulinę stosowano co drugi dzień domięśniowo na czczo, raz dziennie. Pierwsza dawka insuliny wynosiła 20-30 j., następne podwyższano ją o 10-15 j. aż do osiągnięcia stanów silnego niedocukrzenia lub zapaści, trwających 2-3 godziny. Stany niedocukrzenia przerywano wlewami dożylnymi 40% glukozy, niekiedy przez zgłębnik. Po przerwaniu zapaści chory otrzymywał 300 g węglowodanów, a celem zapobieżenia nocnym zapaściom w dniu zabiegu dwie godziny po

kolacji silnie słodzoną herbatę. IT trwała dwa miesiące. Na 718 zapaści nie było przypadku śmiertelnego. Badania w Wilnie nie potwierdziły tak dobrych wyników, jakie uzyskał Sakel we Wiedniu. Uznano, że IT znajdowała się w okresie prób i jej zastosowanie na większym materiale, mogło pozwolić na ocenę jej wartości leczniczej w świeżych przypadkach schizofrenii, gdyż w przypadkach chronicznych była nieskuteczna [13, 14]. Stwierdzono że insulina jest doskonałym środkiem wstrząsoroдным i przy ostrożnym stosowaniu nieszkodliwym. W stanach podniecenia uspokajała w stopniu silniejszym niż inne metody wstrząsowe, przerywała osłupienia, przeważnie na kilka godzin, a czasem dni, pozwalając nawiązać kontakt z chorym. Insulina, zwiększając wagę chorego, poprawiała jego stan ogólny [15]. Druga analiza wyników leczenia insuliną 60 przypadków schizofrenii (1936) w Wilnie stała się przedmiotem gorącej polemiki między Kliniką w Wilnie a szpitalem „Zofiówka” w Otwocku, reprezentowanym przez Jakóba Frostiga (1896-1959). W Wilnie nie wykazano skuteczności IT ani u pacjentów świeżych ani przewlekłych, wskazując, że liczba remisji i znacznych popraw była, w przypadkach leczonych i nieleczonych IT, prawie jednakowa [16]. W 1937 roku Frostig i wsp. napisali artykuł dyskusyjny, podkreślając, że autorzy wileńscy nie podali uzasadnienia dla ograniczenia liczby wstrząsów do 15 i liczby godzin niedocukrzenia do 40. Lekarze z „Zofiówki” uważali, że przy stosowaniu większej liczby wstrząsów i godzin niedocukrzenia, uzyskali „bezwzględnie lepsze natychmiastowe wyniki”. Nie obliczali procentowości popraw z powodu małej liczby przypadków. Przeciąganie godzin niedocukrzenia do 86 godzin było bezpieczne. Wniosek o bezpośredniej skuteczności nie był identyczny z ogólną skutecznością IT [17]. W reakcji na artykuł J. Frostiga autorzy w Wilna odpowiedzieli, że nie podali, że opisane liczby zapaści i ilości godzin ciężkiego niedocukrzenia były maksymalnymi. Nie zgodzili się z Frostigem, że wynik leczniczy IT zależał od liczby zapaści i trzeba ich stosować więcej niż 15. Przeanalizowali ponownie tablice z artykułu Frostiga, wskazując, że najwyższa liczba niedocukrzenia wynosiła 4, ani razu zaś 5 bądź 5,5 godziny [18]. Replika autorów z Wilna spotkała się z odpowiedzią Frostiga i wsp. [19]. Grażyna Herczyńska pisała, że „w ferworze dyskusji oba zespoły oskarżały się o fałszowanie wyników i nieumiejętność liczenia. Być może jednak sprawa leżała nieco głębiej: stosowane przez oba zespoły metody statystyczne były bardzo prymitywne” [20]. Wyniki IT świeżych przypadków schizofrenii w Wilnie opisano w 1937 roku. Do świeżych przypadków zaliczono psychozy pierwszorazowe oraz drugo- i trzeciorazowe z remisją między nawrotami. Dla pacjentów z rocznym wywiadem wyniki popraw wynosiły 36%, z półrocznym - 52%, a z trzymiesięcznym - 53%. Procent dodatnich wyników po leczeniu insuliną pozostawał w stosunku odwrotnym do czasu trwania choroby. Okres 6 m-cy był krytyczny, gdyż później procent popraw znacznie spadał [21]. Polemika z Frostigem sprawiła, że ostatnie doniesienie

z Wilna z 1939 roku dotyczyło tzw. leczenia intensywnego (dłuższy czas terapii, większa ilość zapaści hipoglikemicznych, dłuższy czas hipoglikemii) u 84 chorych. Najdłuższa terapia, przy codziennych zabiegach, trwała trzy miesiące. Stany hipoglikemii i zapaści trwały do 5 godzin od momentu wstrzyknięcia insuliny. Nie przerywano zapaści w razie drgawek, uznając, że nie były tak groźne, jak wcześniej uważano. W stanach stuporu przerywano IT w okresie uaktywnienia się chorego. Nie odnotowano przypadków śmiertelnych. Intensywna IT dała 14% więcej wyników dobrych niż w przypadkach świeżych nieleczonych. W przypadkach dłużej trwającej psychozy wyniki intensywnej IT były gorsze, a w trwających ponad rok – żadne. Autorzy uznawali, że różnica 14% była nieduża i statystycznie niepewna [22]. Witold Łuniewski za zasługi Maksymiliana Rosego i jego asystentów uznał opracowanie metodyki IT, ujednociającej warunki przebiegu insulinizacji, badanie glikemii w przebiegu zabiegu, uzupełnienie katamnezą obserwacji klinicznych oraz ostrożność w wyciąganiu wniosków [23].

### **Rozpowszechnienie metody w Polsce**

W latach 1934-35 referaty posiedzeń warszawskiego oddziału PTP nie traktowały o IT schizofrenii [24]. Metoda jednak rozpowszechniała się w ośrodkach psychiatrycznych w Polsce. Franciszek Berezowski w raporcie w 1937 roku wymieniał 15 ośrodków, które odesłały odpowiedzi na przesłaną przez niego ankietę. Klinika w Wilnie przodowała z 120 chorymi. Umiarkowane doświadczenia miały szpital w Kościanie (70 chorych), Zofiówka (65), Klinika w Warszawie (62), Choroszcz (57) i Drewnica (42). Nieliczni pacjenci byli leczeni w Dziekanie (25), oddziale psychiatrycznym Szpitala Wojskowego w Przemyślu (20), Gostyninie (15), Tworkach (11) i w sanatorium dra Świątkowskiego we Lwowie (11 osób) [25]. W Szpitalu w Kocborowie Tadeusz Bilikiewicz (1901-1980) zapoczątkował IT w listopadzie 1935 roku, po zapoznaniu się z tą metodą w Wilnie [26]. Nie potwierdzono nadziei jakie pokładano w IT. Wśród 19 pacjentów leczonych od listopada 1935 do kwietnia 1936 u 17 nie stwierdzono żadnej poprawy. Procentowo ilość wyleczeń i popraw odpowiadała ilości samorzutnych remisji. Autorzy z Kocborowa dziwili się niską skutecznością IT, biorąc pod uwagę, że do leczenia kwalifikowali głównie pacjentów z krótkim (do 2 lat przebiegiem choroby) [27]. Doświadczenie kolejnych ośrodków przyczyniły się do doskonalenia IT, poznania patofizjologii i kliniki napadów hipoglikemicznych, działań ubocznych IT oraz potwierdzało niewielką jej skuteczność, szczególnie w przypadkach przewlekłych. W czerwcu 1936 roku pierwsze doniesienie z trzymiesięcznych doświadczeń z IT złożyli autorzy z warszawskiej Kliniki Psychiatrii, których metoda odbiegała od pomysłu Sakela: stosowali insulinę podskórną w jednorazowym podaniu na czczo. Zwrócili uwagę na tzw. zjawisko przejaśnienia, kiedy wskutek uspokojenia chorego,

jego procesy myślowe przebiegały z większą jasnością, mniej zamucone przez lęk i niepokój. Autorzy wykorzystali lekkie wstrząsy hipoglikemiczne dla leczenia zaburzeń depresyjnych. Opisali zjawisko tzw. uczulenia na insulinę, polegające na tym, że pod wpływem dużej dawki insuliny została przełamana bariera odporności na insulinę, po której już mniejsze dawki insuliny dawały ten sam efekt. Przy dłuższej IT uczulenie wyrażało się zmniejszeniem dawki insuliny oraz skróceniem czasu między podaniem insuliny a wystąpieniem śpiączki. Opisali różne postaci podniecenie ruchowego w czasie IT: ruchy jaktacyjne o dużym zasięgu, rzekomo ekspresyjne, typu historycznego oraz rotacyjne wokół osi ciała. W okresie poprzedzającym śpiączkę opisywali drgawki toniczne, przypominające sztywność odmóżdzeniową; ruchy atetotyczne; hiperkinezy o typie automatyzmu rdzeniowego, obejmujące cztery kończyny oraz ruchy wszystkimi kończynami, przypominające chodzenie. Z objawów podrażnieniowych wskazywali na różne formy drgawek, w tym uogólnione. Za szczególnie niebezpieczny uznali skurcz głowni. Opisali różnorodne aspekty somatyczne napadu hipoglikemicznego. Lekarze z ośrodka warszawskiego stwierdzili, że wyniki IT znacznie przewyższały rezultaty wszystkich metod dotychczasowych [28].

### **Jakób Frostig**

Jakób Frostig, entuzjasta IT, otworzył w szpitalu „Zofiówka” w Otwocku wzorową stację insulinową [29, s. 341]. Frostig i wsp., opracowując patofizjologię, klinikę i symptomatologię wstrząsów, sugerowali używanie terminu Sakela „wstrząs” insulinowy, gdyż „zapaść” błędnie sugerowała nagłość początku, podczas gdy nawet ciężkie stany insulinowe rozwijały się często bez wyraźnie zaznaczonych granic. W przebiegu wstrząsu wyróżnili cztery grupy objawów (zaburzenia wegetatywno-czuciowe, ruchowe, przytomności i psychiczne), które występowały już w przebiegu lekkiego wstrząsu, nasilając się w miarę jego pogłębienia (Tabela 1).



Tabela 1. Objawy wstrząsu insulinowego (wg Frostiga i wsp., 1936)

|  | Lekki   | Ciężki   |
|--|---|--|
| Zespół zaburzeń wegetatywno-naczyniowych | Spadek ciepłoty<br>Pocenie się<br>Ślinotok<br>Zmiany tętna  | Jak wstrząs lekki.<br>Stały spadek temperatury ciała (do ok. 30 st.C)<br>Zaburzenia tętna niecharakterystyczne – zwolnione (nawet do 32/min) lub bardzo szybkie (160/min) – sygnał do natychmiastowej interwencji  |
| Zespół ruchowy                           | Drżenie rąk<br>Drżenie włókienkowe<br>Hipotonia mięśniowa<br>Nieznaczone wzmoczenie odruchów (czasem)   | Szczególnie charakterystyczne dla wstrząsu ciężkiego.<br>Drżenia włókienkowe coraz wyraźniejsze i rozleglejsze; skurcze m. mimicznych twarzy („grymasy”), m. okrężnego ust („ryjkowość” ust). > skurcze kloniczne > skurcze toniczne, atetotyczne, płasawicze. |
| Stan przytomności                        | Ożywienie (do 1,5 godziny po iniekcji)<br>Senność przerywana przejaśnieniami<br>Głębszy sen<br>Brak odruchów patologicznych   | Nieprzytomność.<br>Osłabienie odruchów > Odruchy patologiczne (Babińskiego, Oppenheimera, Mayera, Rosso-limo w odwróconej formie)  |
| Objawy psychiczne                        | Ożywienie > uspokojenie<br>Wzmoczony kontakt, krytycyzm wobec urojeń, przerywany sennością<br>Zaburzenia orientacji<br>„Aktywacja psychozy” (niekiedy) - reprodukcja w skrócie całego obrazu psychotycznego; czasem nowe elementy psychotyczne; po wybudzeniu: niepa-mięć okresu aktywacji. | Nieartykułowane krzyki<br>Pojedyncze słowa   |

Lekki wstrząs przechodził w ciężki bez ostrej granicy. W ciężkim wstrząsie insulinowym stwierdzano: 1) skurcze mięśniowe, 2) stan nieprzytomności, 3) odruchy patologiczne. Najcięższą postać wstrząsu nazwano zapaścią miokloniczno-naczyniową, wymagającą natychmiastowego dożylnego podania glukozy, gdyż podawanie adrenaliny nie przynosiło efektu (Tabela 2) [30].

Tabela 2. Wskazania do przerwania wstrząsu (Frostig J. i wsp., 1936).

| W czasie wstrząsu                    | Przy końcu wstrząsu              |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| 1.toniczny skurcz głośni             | 1.nagle przyspieszenie tętna     |
| 2.toniczny skurcz mięśni oddechowych | 2.toniczne skurcze wyprostne rąk |

|   |   |
|---|---|
| 3.duszność wdechowa (często)                                  | 3.zespół Cheyne-Stokesa; oddech Kussmaula |
| 4.sinica śluzówek połączona z miękkim, małym i szybkim tętnem | 4.niemiarowość tętna                      |
| 5.zapaść naczyniowa   |   |
| 6.zapaść miokloniczno-naczyniowa                              |   |

W celu ujednoczenia metody IT, z inicjatywy Frostiga, szpital „Zofiówka” nawiązał kontakt z zakładem w Münsingen pod Bernem oraz kliniką wiedeńską. Instytucje przyjęły ten sam plan leczenia i takie same kryteria poprawy. W ciągu dwóch lat w „Zofiówce” leczono 172 pacjentów, uzyskując 80% zupełnej poprawy w grupie pacjentów z chorobą trwającą najwyżej pół roku. Gorszy odsetek popraw obserwowano u pacjentów z chorobą trwającą ponad 18 miesięcy (11 %), a bardzo dobry w grupie osób z psychozami okresowymi (76%) [20]. Frostig w 1938 roku podsumował swoje doświadczenia z IT [31] i w maju 1938 roku wyjechał do Stanów Zjednoczonych, gdzie zaprezentował IT, pracując nad jej ujednoczeniem i bezpieczeństwem. Pracował w Harlem Valley State Hospital w stanie Nowy Jork, gdzie wskaźniki popraw między 20-70% wynikały z mało precyzyjnych wskazówek Stakela. Frostig opracował formularz, pozwalający notować kolejność zmian w trakcie IT [32, 20]. Frostig mechanizm działania IT wiązał ze zmniejszeniem się metabolizmu mózgu [33, 20]. W 1940 roku pracował dla Medical School Uniwersytetu Kalifornijskiego, co miało związek z planami wprowadzenia IT w całym systemie szpitali stanowych w USA. Frostig i wsp. zaproponowali metody zapobiegania komplikacjom IT: drgawkom przez podawanie amytału sodu [34, 20], a przedłużającemu się wstrząsowi przez podawanie cukru i witaminy B1 [35, 36, 20].

### **Artur Erb**

W Oddziale Neuropsychiatrycznym Szpitala Powszechnego we Lwowie pracowali prymariusz Aleksander Domaszewicz (1887-1948) oraz sekundariusz 40-lóżkowego poddziału psychiatrycznego Artur Erb (1907-1941), który był jednym z pierwszych psychiatrów w Polsce, którzy prowadzili tzw. leczenie aktywne (insulina, kardiazol), prawie równocześnie z J. Frostigem w Szpitalu „Zofiówka” w Otwocku i M. Rosem w Wilnie [37]. Erb pisał prace o wczesnym rokowaniu w leczeniu insulinowym, odróżnianiu popraw samoistnych od insulinowych oraz augmentacji leczenia poprzez dodanie wstrząsów kardiazolowych. Ponieważ insulinoterapia trwała długo (2-3 miesiące) należało znaleźć moment przerwania bezskutecznego leczenia, którego przedłużanie narażało pacjenta na ryzyko zdrowotne, a szpital na koszty. Zmiany psy-

chopatologiczne, obserwowane w trakcie leczenia, mogły pomóc w ocenie reakcji na insulinoterapię. Erb opisywał psychopatologię stanu niedocukrzenia: uspokojenie lub wzmożenie pobudzenia (w katatonii hiperkinetycznej), ożywienie i stany podniecenia (w katatonii hipokinetycznej), lęk (w depresji), zanik lęku i niepokoju (w stanach lękowych), korekcja urojeń lub zniknięcie afektu towarzyszącego urojeniom (w schizofrenii paranoidalnej). Charakterystyczny dla stanu niedocukrzenia był nie określony zespół psychopatologiczny, lecz zmiany w istniejącym obrazie klinicznym, czas ich występowania i zanikania, ich rytm i nasilenie. Jedne zmiany były krótkotrwałe i przemijające (odczyny doraźne), inne ciągnęły się dniami bądź tygodniami (odczyny późne). Odczyny doraźne występowały podczas trwania stanu niedocukrzenia oraz na początku bądź w pierwszej połowie leczenia, a odczyny późne - w drugiej połowie leczenia. Odczyny doraźne występowały wielokrotnie, w równych odstępach czasowych, a późne utrzymywały się długo, mimo przerwania leczenia. Odczyny doraźne po pewnym czasie znikaly, mimo leczenia (wyczerpywanie się odczynów doraźnych). Erb odróżniał odczyny doraźne od zmian psychicznych, niezależnych od insuliny. Odczyny doraźne były krótkotrwałe, nagłe, odcinające ostro od poprzedzającego obrazu klinicznego. Zmiany samorzutne miały większą bezwładność, zaczynając się wolno, trwały dłużej, znikaly wolniej. Odczyny doraźne występowały w równych odstępach czasu i wielokrotnie, mniej więcej o tej samej porze dnia, by po pewnym czasie przestać się pojawiać. Przebieg, czas trwania i okres występowania zmian samorzutnych nie podlegał regułom. Odczyny późne Erb dzielił na: poprawę, pogorszenie oraz ujednostajnienie stanu psychicznego w czasie leczenia. Pierwsze objawy odczynu późnego pojawiały się między 12 a 70 dniem leczenia, po zniknięciu zmian samorzutnych, a raz rozwinięty obraz psychiczny utrzymywał się. Jak pisał: „przez wprowadzenie pojęcia odczynów doraźnych i późnych w stanach niedocukrzenia u schizofreników wyodrębniliśmy z chaosu zmian poinsulinowych dwa szeregi faktów, zdążających do dwóch różnych punktów końcowych. Jeden szereg (odczyny doraźne) dąży do zanikania (...) drugi zaś do utrwalania się”. Erb dzielił okres leczenia na cztery fazy: odczynów doraźnych, ich wyczerpania się, odczynów późnych przemijających i utrwalonych [38]. W 1938 roku A. Domaszewicz i A. Erb starali się odróżnić poprawy insulinowe od samorzutnych za pomocą tzw. próby przerwania. Za poprawą insulinową przemawiać miały m.in. zachowanie stosunku afektywnego do przebytej psychozy (podobne do obudzenia się z ciężkiego snu), faza hipomaniakalna dołączająca się do poprawy insulinowej; chwiejność i tendencja do przemijania poprawy. Próba przerywania miała pomóc w odróżnieniu obu popraw i sformułować stopień chwiejności poprawy insulinowej [39]. Próba przerywania polegała na tym, że w fazie I, pierwszych dniach od wystąpienia poprawy, odstawiano insulinę. Jeśli po 5-6 dniach nastąpiło pogorszenie, to I faza dawała wynik dodatni. W II

fazie ponownie podawano insulinę. Jeśli nastąpiła poprawa, to cała próba przerywania uznawana była za dodatnią. Chwiejność poprawy insulinowej określał ułamek: w liczniku - miano II fazy (ilość dni od ponownego podjęcia leczenia insulinowego do uzyskania ponownej poprawy), a w mianowniku - miano I fazy (w ile dni po odstawieniu insuliny wystąpiło pogorszenie). Określano chwiejność poprawy za pomocą ułamka, np. 12/3. Stopień chwiejności poprawy insulinowej malał w czasie dłuższego leczenia, aż w końcu dochodzi do stanu, w którym próba przerywania wypada ujemnie. U osób z wysokim mianem II fazy, próbę przerywania wykonywano nie wcześniej niż w trzecim dniu poprawy [40]. Wstrząsy kardiazolowe wprowadził Meduna w 1938 roku i już w tym samym roku Domaszewicz i Erb opisali kombinowane leczenie schizofrenii kardiazolem i insuliną. W schizofrenii z dominującymi objawami ruchowymi (hipo- lub hiperkineza) rozpoczynali leczenie od kardiazolu, a po częściowej poprawie, włączali leczenie insulinowe. W hebefrenii rozpoczynali od insuliny, stosując kardiazol, gdy po 6-8 tygodniach nie było poprawy. W formach paranoidalnych stosowano jedynie insulinę [41]. Erb pisał też o leczeniu insuliną w prasie popularno-naukowej [42]. W czasie okupacji sowieckiej w Kulparkowie ulokowano lwowską Klinikę Psychiatrii, rozwijającą pod kierunkiem Erba terapię „aktywną”. Po okupacji Lwowa przez Niemców zlikwidowano Klinikę. Gdy w październiku 1941 roku zaczęły się we Lwowie przygotowania do utworzenia getta, Artur Erb wyjechał do Warszawy, gdzie został zastrzelony przez gestapo [37].

### **Bezpieczeństwo insulinoterapii**

Stanisław Emiljanowicz (1907-1940) pisał w 1937 roku o wpływie dużych dawek insuliny na układ krążenia. Większe dawki insuliny, stosowane w IT, powodowały przejściowe zaburzenia ze strony serca (szmery, niemiarywość, skurcze dodatkowe), naczyń obwodowych (wzrost amplitudy ciśnienia, niemiarywość i zaburzenia w wypełnieniu tętna) oraz EKG (świadczącymi o zaburzeniu ukrwienia i czynności serca) [43]. W 1938 roku Bernard Bornstein (1900-1977) i Jerzy Reichan (1900-1945) ze szpitala św. Łazarza w Krakowie, bazując na materiale 90 pacjentów, pisali o powikłaniach i rozczarowaniu IT, związanym z nawrotami pozornie wyleczonych pacjentów, „jednak stosuje się dziś tę metodę, uważając ją, jak dotychczas, za najbardziej owocną”. Z powikłań IT opisali ostrą niedomogę krążenia i porażenie ośrodków oddychania, nie poprzedzone zwiastunami, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, trwające 6 dni, z licznymi, często bardzo nasilonymi objawami neurologicznymi [44].

### **Ocena z perspektywy końca lat trzydziestych**

6 VII 1937 roku na XVII Zjeździe Psychiatrów Polskich we Lwowie Franciszek Berzowski ze szpitala w Kościanie podsumował wyniki IT w Polsce. Leczone 508 pacjentów (231

przypadków świeżych i 277 chronicznych). W przypadkach świeżych odnotowano 1/3 remisji, 1/3 popraw, 1/3 brak zmian, 1 przypadek pogorszenia. W przypadkach chronicznych statystyka była znacznie gorsza (4%-22%-72%-3%). Śmiertelność oceniono na 0,97%. Autor sugerował kontynuację badań nad czasem stanu niedocukrzenia, liczbą wstrząsów i godzin hipoglikemicznych, momentem przerwania hipoglikemii z uwzględnieniem produkcji psychotycznych w różnych postaci schizofrenii [25]. W czerwcu 1938 roku Bernard Bornstein w Krakowskim Towarzystwie Lekarskim mówił o IT schizofrenii, że „metoda ta była jakby potrzebą chwili”. W 1937 roku obradował Kongres w Münsingen, którego głównym tematem była IT. B. Bornstein przedstawił ówczesną wiedzę na temat IT oraz wyniki leczenia 100 pacjentów w Szpitalu Św. Łazarza w latach 1936-1938. Uzyskano wyniki gorsze od szwajcarskich i wiedeńskich, ale lepsze od wileńskich. Bornstein dostrzegał dwie niewiadome: brak wiedzy o biologicznej istocie schizofrenii oraz mechanizmie działania IT, który mógł wiązać się z właściwościami hormonalnymi insuliny bądź wprowadzaniem pacjenta w stan zaburzeń świadomości [45]. W kwietniu 1939 roku Władysław Zalewski ze szpitala „Kochanówka”, omawiając współczesne leczenie psychiatryczne, zebrał dotychczasową wiedzę dotyczącą IT [46].

### **Postscriptum**

W ogarniętej pożogą wojenną Europie, toczyło się życie naukowe. Elektrowstrząsy (EW), wprowadzone do leczenia przez Ugo Cerletiego (1877-1963) we Włoszech w 1938 roku, stosowano w szpitalach od 1941 roku, po modyfikacji aparatu przez Pätzolda [47]. W Polsce w czasie wojny stosowano EW w klinice warszawskiej i krakowskiej oraz w Tworkach [29, s. 343]. Na pierwszym powojennym Zjeździe Psychiatrów Polskich (1-3 XI 1945, Tworki) tematykę leczenia zdominowały metody leczenia wstrząsowego. Prelegenci, m in. Józef Handelsman (1883-1962), wskazywali na optymistyczne wyniki EW, uzyskując poprawy w świeżych (82%) i przewlekłych przypadkach (63%) schizofrenii. Opisywano wysokie wskaźniki popraw w psychozach inwolucyjnych (90%), a jeszcze lepsze – maniakalno-depresyjnych [48]. W 1949 roku Ryszard Dreszer podkreślał nastawienie badaczy metod wstrząsowych, w tym IT, na wynik leczniczy, a nie na symptomatologię wstrząsu oraz badania dodatkowe. Dreszer widział we wstrząsie leczniczym zjawisko patofizjologiczne, wywołane sztucznie, naruszające równowagę biologiczną ustroju. Przypomniał uwagi Pfersdorffa z 1936 roku, że IT wywoływała objawy neurologiczne, które lekarze zwykle starali się zwalczać. Adam Opalski (1897-1963) mówił o tym w 1937 roku na posiedzeniu oddziału warszawskiego PTP [49]. Według Dreszera, we wstrząsie insulinowym dysocjacja czynności ośrodkowego układu nerwowego

była prędką, lecz nie błyskawiczną, trwając parę godzin. We wstrząsach drawkorodnych dysolucja przebiegała w parę minut [50]. Maurycy Bornsztajn uznał, że kardiazol działa lepiej i szybciej niż insulina. Stosowanie kardiazolu było mniej kłopotliwe, a jego skuteczność ujawniała się niezależnie od postaci klinicznej schizofrenii, podczas gdy IT lepiej działała w postaciach paranoidalnych, a gorzej w katatonicznych. Bornsztajn za wspólne zjawisko w obu metodach uważał utratę przytomności. Tłumaczył ich mechanizm działania w kontekście psychoanalitycznym: im głębszy stan nieprzytomności, tym skuteczniejsze działanie i lepsza poprawa [51]. W 1949 roku Józef Handelsman pisał o zaletach EW w stosunku do IT. Oceniał IT i leczenie kardiazolem jako uciążliwe, kłopotliwe, kosztowne, często niebezpieczne. Handelsman, przypominając rozważania Domaszewicza i Erba o odróżnianiu popraw insulinowych od samoistnych, wskazał, że także przy leczeniu EW zmieniał się obraz kliniczny psychoz (pojawiały się stany hipomaniakalne), a poprawy, często dramatycznie szybkie, bywały krótkotrwałe [52]. Na Zjeździe Psychiatrów Polskich w Gdańsku (17-20 IX 1949) tylko jeden referat dotyczył IT schizofrenii. Zdzisław Mieniewski oceniał wyniki leczenia w Kobierzynie [53]. Manfred Sakel podsumowywał IT w trakcie I Międzynarodowego Kongresu Psychiatrycznego w Paryżu (1950), twierdząc, że niepowodzenia metod drgawkowych w leczeniu schizofrenii doprowadziły do zagrożenia lecznictwa biologicznego i nawrót do psychoanalizy. IT w psychozach była jednak metodą z wyboru. Śpiączkę stosowano w większości przypadków schizofrenii, a napad drgawkowy – w depresji i stuporze. W przypadkach opornych na działanie insuliny przełamywano opór przy pomocy wywołania kilku napadów drgawkowych, by następnie zmniejszać dawkę insuliny [1]. Tadeusz Bilikiewicz w 1950 roku w Gdańsku podjął próbę renowacji IT. W ciągu trzech lat IT za pomocą wstrzyknięć dożylnych stwierdzono mniejszą ilość powikłań (śpiączka przedłużona, wtórne zapaści), łagodniejsze zasypianie i budzenie chorych, skrócenie czasu zabiegu (redukcja godzin intensywnej opieki pielęgniarskiej) oraz oszczędność insuliny o 10-15 % [54]. Wprowadzenie do lecznictwa psychiatrycznego chlorpromazyny w Polsce w 1954 roku i rozwój psychofarmakoterapii przyczyniły się do redukcji, a następnie rezygnacji z IT w psychiatrii. Jednak jeszcze w 1976 roku pisano o IT, że choć z biegiem lat zakres jej stosowania zawęził się do przypadków przewlekłej schizofrenii, to „stosuje się ją nadal w wielu szpitalach i klinikach psychiatrycznych wbrew przewidywaniom tych, którzy tej metodzie wróżyli niechybny zmierzch (...) Będzie chyba długo należała do najskuteczniejszych metod aktywnych” [55]. W 1992 roku Adam Bilikiewicz (1933-2007) pisał, że IT miała jeszcze zastosowanie w nielicznych ośrodkach psychiatrycznych u chorych na schizofrenię, która nie poddawała się innym metodom leczenia [56]. W *Podstawach psychiatrii* pod redakcją Marka Jarosza (1928-2006) z 1988 roku rozdział poświęcony IT zajął dwie strony druku, tyle

samo jak informacje o EW [57]. W *Psychiatrii* pod redakcją Jacka Wciórki, Stanisława Pużyńskiego i Janusza Rybakowskiego z 2012 roku rozdziały poświęcone terapii w psychiatrii nie wspominają w ogóle o IT, zaś EW poświęcono 7 stron [58]. Z ośrodka lubelskiego wyszła w 1989 roku ostatnia duża praca oceniająca IT. Analizowano wyniki leczenia 236 pacjentów z wczesną schizofrenią hospitalizowanych w latach 1950-1983. Wykazano, że IT była relatywnie bezpieczną metodą leczenia, ze znaczącym efektem antypsychotycznym, porównywalnym z lekami przeciwpsychotycznymi [59]. Klinika Psychiatrii w Lublinie była ostatnim ośrodkiem w Polsce, stosującym IT do lat dziewięćdziesiątych XX wieku [60].

### **Podsumowanie**

Lata 1935-1939 stanowiły pierwszy okres krytycznej analizy IT schizofrenii. Polska była jednym z pierwszych krajów, który oceniał tę metodę. Klinika Neurologiczno-Psychiatryczna w Wilnie jako pierwsza w Polsce badała IT. Stworzyła własną metodę leczenia, wskazując na jej niewielką skuteczność, szczególnie w przewlekłej schizofrenii. Kolejne ośrodki w Polsce osiągały różne rezultaty, modyfikując metodę wileńską. Mimo, że wyniki leczenia schizofrenii przewlekłej były słabe, to pod koniec lat trzydziestych uznano IT za metodę leczniczą dającą najlepsze rezultaty. Badania nad IT przyczyniły się do poznania patofizjologii i kliniki hipoglikemii, wykreowania różnych pojęć naukowych, na pograniczu kliniki diabetologii i psychiatrii (pas wstrząsorodny, zjawisko przejaśnienia, aktywacja psychozy, uczulenie na insulinę, prehipoglikemia, hipoglikemia, wstrząs lekki i ciężki, śpiączki drgawkowe i niedrgawkowe, zapaść mokra, odczyny doraźne i późne, próba przerwania). Do najwybitniejszych badaczy IT schizofrenii w latach trzydziestych XX wieku należeli Maksymilian Rose, Jakób Frostig oraz Artur Erb.

## Piśmiennictwo:

1. Sakel M. *Leczenie insulinowe i metody leczenia wstrząsami*. Congres International de Psychiatrie, Paris – IV, pp. 163-229. Roczn. Psych. 1951; 39: 47-51.
2. Bornstein B. *O leczeniu schizofrenii insuliną*. Pol. Gaz. Lek. 1939; 18 (3): 48.
3. Sakel M. *Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie*. Wien-Leipzig: Moritz Perles; 1935.
4. Baranowski L, Borysowicz J, Marzyński M, Ossendowski A, Paradowski J, Witek S. *Metodyka leczenia schizofrenii insuliną*. Roczn. Psych. 1935, 23: 161-177.
5. Sakel M. *Nowe wyniki leczenia psychoz stanami niedocukrzenia*. Roczn. Psych. 1936; 28:1-11.
6. Dussik K. *Wyniki leczenia schizofrenii wstrząsami insulinowymi metodą dra Sakla w porównaniu z samoistnym przebiegiem choroby*. Roczn. Psych. 1936; 28: 12-17.
7. Muller M. *Doświadczenia szwajcarskie nad leczeniem wstrząsami insulinowymi*. Roczn. Psych. 1936; 28: 18.
8. Herczyńska G. *Jakób Frostig (1896-1959)*. Post Psych Neur. 2007, 16 (4): 279.
9. Bruhl W, Kanigowski Z, Olszewski J. *O dalszych wynikach leczenia schizofrenii insuliną*. Roczn. Psych. 1939; 36: 25.
10. Zalewski W. *Dotychczasowe wyniki leczenia schizofrenii insuliną*. Roczn. Psych. 1939; 36: 47-54.
11. Rose J. *Zachowanie się cukru gronowego w krwi w przebiegu leczenia schizofrenii wielkimi dawkami insuliny*. Roczn. Psych. 1935; 23: 178-189.
12. Mazurkiewicz J, Mikulski K. *Sprawozdanie z XVI Zjazdu Psychiatrów Polskich w Płocku i Gostyninie 8-10 VI 1935*. Roczn. Psych. 1935; 23: 207-208.
13. Borysowicz J, Paradowski J, Rose J, Witek S, Zalewski W. *Leczenie schizofrenii insuliną*. Roczn. Psych. 1936; 28: 26-69.
14. Borysowicz J, Marzyński M. *Dalsze spostrzeżenia przy leczeniu schizofrenii dużymi dawkami insuliny*. Roczn. Psych. 1936; 28: 70-93.
15. Rutkowski A. *Dotychczasowe wyniki leczenia schizofrenii insuliną w Klinice Chorób Nerwowych i Umysłowych U.S.B. w Wilnie*. Roczn. Psych. 1936; 28: 94-104.
16. Paradowski J, Rose J, Witek S, Zalewski W. *Leczenie schizofrenii insuliną. Doniesienie tymczasowe*. Warsz. Czas. Lek. 1936; 13 (33): 529-534.
17. Frostig J, Kister J, Manasson W, Matecki W. *W sprawie leczenia schizofrenii insuliną. Artykuł dyskusyjny*. Warsz. Czas. Lek. 1937; 14 (3): 47-50.
18. Paradowski J, Rose J, Witek S, Zalewski W. *Odpowiedź na uwagi J. Frostiga, J. Kistera, Wł. Manassona i Wł. Mateckiego o naszym doniesieniu tymczasowym w sprawie leczenia schizofrenii insuliną*. Warsz. Czas. Lek. 1937; 14; 7: 129-130.
19. Frostig J, Kister J, Manasson W, Matecki W. *Odpowiedź na replikę J. Paradowskiego, J. Rosego, St. Witka i Wł. Zalewskiego (w sprawie leczenia schizofrenii insuliną)*. Warsz. Czas. Lek. 1937; 14 (8): 148-149.
20. Herczyńska G. *Jakób Frostig 1896-1959*. Post Psych Neurol. 2007; 16 (4): 279-280.
21. Borysowicz J, Witek S. *W sprawie wyników leczenia insuliną w świeżych przypadkach schizofrenii*. Warsz. Czas. Lek. 1937; 14 (3): 45-47.
22. Bruhl W, Kanigowski Z, Olszewski J. *O dalszych wynikach leczenia schizofrenii insuliną*. Roczn. Psych. 1939; 36: 25-40.
23. Łuniewski W. *Działalność psychiatryczna prof. Maksymiliana Rosego*. Roczn. Psych. 1939; 36: 62.



24. Szczytt K. *Sprawozdanie oddziału warszawskiego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego za rok 1934/45*. Rocz. Psych. 1936; 26-27: 174-175.
25. Berezowski F. *Uwagi nad dotychczasowymi wynikami terapii insulinowej schizofrenii w świetle materiału doświadczalnego w Polsce*. Rocz. Psych. 1938; 31: 99-107.
26. Wołek J. *Działalność Dyrektora Dr Med. Stanisława Kryzana (z okazji 90-lecia urodzin)*. Psych. Pol. 1967; 1 (5): 657.
27. Bilikiewicz T. *O leczeniu schizofrenii wstrząsem insulinowym*. Nowiny Psychiatryczne 1936, 13 (1/4): 195–212.
28. Bychowski G, Kaczyński M, Konopka C, Szczytt K. *Doświadczenia i dotychczasowe wyniki leczenia insuliną chorób psychicznych*. Rocz. Psych. 1936; 28: 105-135.
29. Bornsztajn M. *Wstęp do psychiatrii klinicznej*. Łódź: Księgarnia Ludowa; 1948.
30. Frostig J, Kister J, Manasson A, Matecki W. *Doświadczenia nad leczeniem wstrząsem insulinowym schizofrenii*. Rocz. Psych. 1936; 28: 136-156.
31. Frostig J. *O leczeniu insuliną*. Klin. Współ. 1938; 6 (6): 344-346.
32. Frostig JP. *Clinical observations in the insulin treatment of schizophrenia. Preliminary report*. Am J Psychiatry 1940; 96 (3): 1167-1190.
33. Himwich HE, Frostig JP, Fazekas JF, Hadidian Z. *The mechanism of the symptoms of insulin hypoglycemia*. Am J Psychiatry 1939; 96 (9): 372-385.
34. Frostig JP, Bennett CR, Schreiber J, Thomas GF. *Insulin convulsion. A method of prevention*. Am J Psychiatry 1941; 98 (11): 369-373.
35. Frostig JP, Rossman M, Cline WB, Schwoerer O. *Protracted shock: its cause and its prevention*. Am J Psychiatry 1941; 98 (9): 192-195.
36. Frostig JP, Bennett CR, Schreiber J, Thomas GF. *Insulin convulsion. A method of prevention*. Am J Psychiatry 1941; 98 (11): 369-373.
37. List Andrzeja Jusa do Zdzisława Jaroszewskiego z dnia 27.12.1988 oraz [jako załącznik do listu] Krótka informacja o zagładzie chorych psychicznie w Szpitalu Psychiatrycznym w Kulparkowie (Lwów) w okresie od lipca 1941 do grudnia 1941. Teczka: Andrzej Jus 1914-1992; Karolina Jus 1914-2002. Archiwum Samodzielnej Pracowni Historii Psychiatrii Polskiej. Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.
38. Erb A. *O możliwościach wczesnego rokowania w przypadkach schizofrenii leczonych insuliną*. Pol. Gaz. Lek. 1938; 17; 7: 131-133.
39. Domaszewicz A, Erb A. *O możliwościach odróżniania popraw insulinowych od popraw samoistnych w przypadkach schizofrenii*. Rocz. Psych. 1938; 34-35: 160-164.
40. Erb A. *Oznaczenie stopnia chwiejności poprawy insulinowej*. Pol. Gaz. Lek. 1939; 18; 18: 398-399.
41. Domaszewicz A, Erb A. *O kombinowanym leczeniu schizofrenii kardiazolem i insuliną*. Rocz. Psych. 1938; 31: 108-111.
42. Erb A. *Leczenie metodą Sakla schizofrenii*. Med. i Przyr. 1938; 2 (3): 14-16.
43. Emiljanowicz S. *Wpływ dużych dawek insuliny na układ krążenia*. Pol. Gaz. Lek. 1937; 16; 46: 879-882.
44. Bornstein B, Reichan J. *Powikłania w leczeniu schizofrenii wstrząsami insulinowymi*. Pol. Gaz. Lek. 1938; 17; 33-34: 669-674.
45. Bornstein B. *O leczeniu schizofrenii insuliną*. Pol. Gaz. Lek. 1939; 18 (3): 47-52; (4): 72-77.

46. Zalewski W. *Współczesne leczenie schizofrenii*. Pol. Gaz. Lek. 1939; 18: 393-396.
47. Handelsman J. *Wskazania kliniczne do leczenia za pomocą wstrząsów elektrycznych*. Roczn. Psych. 1949, 1: 40-46.
48. Handelsman J. *XX Zjazd Psychiatrów Polskich 1-3 listopada 1945 r. w szpitalu w Tworkach*. Roczn. Psych. 1949; 1: 138-141.
49. Sprawozdanie Oddziału Warszawskiego Polskiego Tow. Psychiatrycznego. Roczn. Psych. 1938; 34-35: 242.
- Opalski A. Objawy neurologiczne w przebiegu niedocukrzenia insulinowego u chorych psychicznie. Roczn. Psych. 1938; 31: 112-156.
50. Dreszer R. *Wstrząs leczniczy jako eksperyment naukowy*. Roczn. Psych. 1949; 37: 47-50.
51. Bonsztajn M. *O przyczynie pomyślnych wyników leczenia schizofrenii przy pomocy insuliny, kardiazolu i prądów elektrycznych o wysokim napięciu*. Roczn. Psych. 1949; 1: 51-54.
52. Handelsman J. *Wskazania kliniczne do leczenia za pomocą wstrząsów elektrycznych*. Roczn. Psych. 1949; 1: 40-46.
53. Malinowski A. *Sprawozdanie ze Zjazdu Dyrektorów Szpitali Psychiatrycznych oraz XXII Zjazdu Psychiatrów Polskich pod protektoratem ob. Ministra Zdrowia Dr med. Tadeusza Michejdy w Gdańsku w dniach 17-20 września 1949r.* Roczn. Psych. 1949; 4:509.
54. Gałuszko P, Sulestrowski W. *Leczenie insulinq komatyczną metodą wstrzykiwań dożylnych*. Neurol. Neuroch. Pol. 1955, 5, 1, s. 77-80.
55. Bilikiewicz A, Góra S, Sęp-Kowalikowa B. *Podstawowe wiadomości z leczenia psychiatrycznego*. Wydanie II poprawione i uzupełnione. Gdańsk: Akademia Medyczna; 1976. s. 2 i 5.
56. Bilikiewicz A, Strzyżewski W. red. *Psychiatria*. Warszawa: PZWL; 1992, s. 378.
57. Jarosz M. red. *Podstawy psychiatrii*. Warszawa: PZWL; 1988: 356-358.
58. Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J. red. *Psychiatria*. Wrocław: Elsevier & Partner; 2012.
59. Masiak M, Perzyński J, Bednarski M, Czernikiewicz A, Welcz H, Wysocka A. *Insulin coma therapy in the treatment of early schizophrenia*. Mater Med Pol. 1989; 21(1): 60-62.
60. Czernikiewicz A. Leki psychotropowe. Slajd 6: Historia terapii schizofrenii.  
[www.umlub.pl/download/gfx/.../wyklad\\_v\\_-\\_leki\\_psychotropowe.pptx](http://www.umlub.pl/download/gfx/.../wyklad_v_-_leki_psychotropowe.pptx) (dostęp: 07.04.2014)

Adres: Ryszard Kujawski  
Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych  
ul. Sądowa 18, 86-105 Świecie