

Insulinoterapia para la esquizofrenia en el Perú: nuestros 20 años de experiencia^a

Insulin therapy of schizophrenia in Peru: our 20 years of experience

Honorio Delgado

Traducido por Jeff Huarcaya-Victoria

INTRODUCCIÓN

En julio de 1937, iniciamos en el Perú el tratamiento con insulina para la esquizofrenia en dos grupos, uno en mujeres y el otro en hombres. Comenzamos siguiendo el método concebido por Sakel,^{1,2} y luego las modificaciones introducidas por Braunmühl.³ Finalmente, usamos el método de administrar la insulina en dosis divididas en los casos con resistencia a la insulina. Así tratamos a 76 pacientes hasta octubre de 1938. En la mayoría de estos casos, la enfermedad estuvo presente durante seis meses. Los resultados de este trabajo fueron publicados en diciembre de 1938.⁴ El tratamiento fue interrumpido en 3 pacientes debido a enfermedades intercurrentes. De los 73 casos de esquizofrenia que recibieron un promedio de 52 comas de una hora de duración, obtuvimos una remisión completa en 45 (61,6%), remisión social en 9 (12,3%) y una leve mejoría o resultados negativos en 19 (26,1%). De los 73 esquizofrénicos, 31 fueron hombres y 42 mujeres. Las remisiones ocurrieron en el 70,9% de los hombres (16 completas y 6 sociales), mientras que en las mujeres fue de 76,3% (29 completas y 3 sociales).

En un estudio previo,⁵ presentamos en detalle los resultados en un total de 100 esquizofrénicos: 91

casos recibieron solo insulina y 9 insulina con metrazol. La remisión se obtuvo en 70, completa en 56 y social en 14. No se ha realizado una mención de este grupo de pacientes en el trabajo que a continuación presentamos, excepto en la primera de las conclusiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos 440 casos de esquizofrenia^b, de los cuales, 335 fueron hombres y 105 mujeres. De estos casos, 317 (72,05%) fueron paranoides, 25 (5,68%) catatónicos, 37 (8,41%) hebefrénicos, 20 (4,55%) simples, y 41 (9,31%) esquizofrénicos atípicos. Con respecto a la edad, los pacientes se dividieron en tres grupos: a) de 10 a 20 años, 69 casos (15,68%); b) de 21 a 30 años, 221 (50,23%); y c) desde los 31 años en adelante, 150 (34,09%). Respecto a la condición física, los pacientes fueron clasificados siguiendo el esquema de Kretschmer: asténico 211 (47,95%), pícnico 74 (16,82%), atlético 33 (7,50%), displásico 4 (0,91%) y atípico 118 (26,82%).

– Herencia. Con respecto a la herencia, clasificamos a nuestros pacientes de la siguiente manera: a) pacientes entre cuyos parientes inmediatos (padres y hermanos) hay enfermos mentales, en especial

^a N. del T. Trabajo enviado por Delgado a la *International Conference on the Insulin Treatment in Psychiatry*, celebrada en la *New York Academy of Medicine*, 24 y 25 de octubre, 1958. El trabajo apareció en: Rinkel M y Himwich H, editors. *Insulin Treatment in Psychiatry*. New York: The Philosophical Library; 1959:253-265.

^b 242 fueron de mi servicio, pensionistas masculinos del Hospital Víctor Larco Herrera, y 198 de la clínica privada Santa Clara, dirigida por el maestro J.O. Trelles y por mí.

esquizofrénicos, 80 (20%); b) pacientes cuyos familiares distantes demuestran enfermedades mentales, 206 (46,82%); c) pacientes sin antecedentes hereditarios patológicos, 146 (33,18%). Con respecto a la personalidad premórbida, 177 (40,23%) fueron normales y 263 (59,77%) anormales.

- Duración de la enfermedad. Se fechó la duración de la enfermedad desde el momento en que aparecieron los primeros síntomas hasta los primeros signos de curación con insulina, sin tomar en consideración los pocos casos previos remitidos con o sin tratamiento, pero que incluimos en el análisis de los resultados de la terapia. Así, tenemos tres grupos: a) enfermedad que duró de 0 a 6 meses: 151 (34,31%); b) de 6 a 12 meses: 90 (20,46%), y c) a partir de 12 meses en adelante: 199 (45,23%).
- Duración del tratamiento. La duración del tratamiento se decidió con base en el número de comas (de una hora de duración cada uno), para lo que los casos se dividieron en tres grupos: a) el primer grupo hasta 51 comas, 95 casos (21,60%); b) el segundo grupo de 51 a 100 comas, 176 casos (40%); c) tercer grupo con más de 100 comas, 169 casos (38,40%). Se utilizó insulina cristalina simple por vía subcutánea (en pequeñas dosis) e intermuscularmente. El coma fue interrumpido con una inyección intravenosa de una solución de dextrosa hipertónica y la administración oral de un jarabe de dextrosa.

Los métodos de tratamiento que seguimos fueron cuatro: a) insulina sola, siguiendo el método concebido por Sakel, el sistema de zigzag de von Braunmühl y el procedimiento de dosis divididas que presentamos y describimos en nuestro primer trabajo para casos resistentes a la insulina: 149 casos (33,86%); b) tratamiento mixto, utilizando insulina y electrochoque o metrazol aplicado durante el período previo al coma una o dos veces por semana (en algunos

casos adicionamos relajantes musculares e inhalación de oxígeno): 256 casos (58,18%); c) insulina y clorpromazina: 9 casos (2,05%); d) insulina, electrochoque y clorpromazina: 26 casos (5,91%).

El método de tratamiento se seleccionó de acuerdo con el estado clínico y físico del paciente, la duración de la enfermedad, los antecedentes personales y familiares, los tratamientos previos (si los hubo) y la respuesta a este último. Así, los paranoides se trataron preferentemente solo con insulina. Los otros tipos de esquizofrenia recibieron más frecuentemente un tratamiento mixto. La combinación con clorpromazina se utilizó principalmente en casos crónicos, de más de un año de duración, con fuertes tendencias hereditarias o en casos que no fueron beneficiados por otros tipos de tratamiento (insulina, electrochoque, metrazol, clorpromazina, reserpina, leucotomía, etc.). A los pacientes con pobre pronóstico se les administró una combinación de insulina con electrochoque y clorpromazina, asumiendo de que los tratamientos ofrecen más efectividad por la acción simultánea de estos agentes terapéuticos sobre la causa de la enfermedad.

El uso diario de clorpromazina varió entre 100 y 400 mg, administrados por vía oral en la mayoría de los casos y excepcionalmente intramuscularmente. La dosis promedio de insulina necesaria para producir el primer coma fue de 106 unidades. 237 casos (53,86%) necesitaron una dosis por debajo de este valor promedio y 203 casos (46,14%) por encima. La dosis mínima fue de 15 unidades en un paciente de 25 años de edad, en el que se administraron 200 mg de clorpromazina por vía oral antes y durante el tratamiento con insulina. La dosis máxima fue de 480 unidades, en un hombre de 29 años de edad, castrado por una automutilación durante el proceso de su enfermedad.^d En pacientes tratados solamente con insulina, la dosis para producir el coma varió hasta 20 unidades más o menos. En pacientes tratados con clorpromazina,

^c N. del T.: En el texto original figura erróneamente "First group up to 59 comas".

^d N. del T.: La automutilación es una poco frecuente y dramática complicación de diversos trastornos mentales, más frecuente en pacientes con psicosis que presentan delusiones de contenido religioso. (Huarcaya-Victoria J, Ledesma-Gastañadui M, Reinoso-Santa Cruz C. Automutilación genital y de falanges en un paciente con esquizofrenia: reporte de un caso. Rev Neuropsiquiatr. 2016;79(3):172-179.)

Tabla 1. Resultados inmediatos y diagnóstico

| Diagnóstico | Remisión total | Remisión social | Mejoría | Sin mejoría | Muertes | Total |
|---------------|----------------|-----------------|-------------|-------------|-----------|--------------|
| ● Paranoide | 116 (36,60%) | 91 (28,71%) | 45 (14,20%) | 61 (19,22%) | 4 | 317 (72,05%) |
| ● Catatónico | 13 (52,00%) | 4 (16,00%) | 5 (20,00%) | 3 (12,00%) | 0 | 25 (5,68%) |
| ● Hebefrénico | 7 (18,92%) | 12 (32,43%) | 11 (29,73%) | 7 (18,92%) | 0 | 37 (8,41%) |
| ● Simple | 2 (10,00%) | 7 (35,00%) | 4 (20,00%) | 7 (35,00%) | 0 | 20 (4,55%) |
| ● Atípico | 13 (31,71%) | 14 (34,15%) | 8 (19,51%) | 6 (14,63%) | 0 | 41 (9,31%) |
| Total | 151 (34,32%) | 128 (29,09%) | 73 (16,59%) | 84 (19,09%) | 4 (0,91%) | 440 (100%) |

además, la dosis efectiva de insulina siempre disminuyó progresivamente en el transcurso de 1 a 4 semanas en cantidades que variaron entre 20 y 80 unidades, llegando en algunos casos a la mitad de la dosis inicial.

RESULTADOS

Clasificamos los efectos producidos por los cuatro métodos de insulino terapia como sigue: a) remisión total (RT), en el cual, el estado mental del paciente fue idéntico o muy similar al de antes de iniciar la enfermedad, en cualquier caso, sin síntomas; b) remisión social (RS), si la condición psicológica del paciente le permitió vivir con sus familiares y llevar a cabo un trabajo, más o menos, de forma similar al anterior de iniciar la enfermedad; c) mejoría (M), cuando se obtuvieron algunos cambios de actitud del paciente que le permitieron vivir dentro del hospital; y d) sin mejoría (SM), con ausencia de cambios favorables. Para evaluar los resultados en relación con los factores de segundo orden y evitar la división excesiva del grupo total, decidimos combinar los cuatro grupos en dos: con remisión (R) para incluir los casos con (RT) y (RS) y sin remisión (SR), para incluir aquellos con (M) y (SM).

Cabe señalar que, para clasificar a los pacientes según su estado psicológico al momento en que dejaron el hospital o la clínica, se les sometió a diferentes pruebas durante las últimas semanas de insulino terapia. Luego de salir del coma, los pacientes fueron examinados psicopatológicamente con el principal objetivo de averiguar si el trastorno mental había desaparecido y demostrar la aceptación de su enfermedad. Además, utilizamos, fuera de los efectos de la insulina, narcoanálisis con amital^e, la prueba de Rorschach, Wartegg^f o la prueba de pirámide de Pfister^g y el Test de Apercepción Temática (TAT)^h, además de los exámenes de rutina. Los pacientes con remisión fueron dados de alta aproximadamente un mes después de la finalización de la terapia. Respecto a la clorpromazina, una vez aplicado, recomendamos la continuación del tratamiento con pequeñas dosis de este medicamento durante un período prolongado y bajo supervisión médica.

La tabla 1 muestra un resumen de los resultados del tratamiento según las formas de esquizofrenia. Respecto a los diversos métodos, aunque la introducción de la clorpromazina es relativamente reciente, parece que se puede afirmar que su combinación con la

^e N. del T.: El término "narcoanálisis" fue introducido por J.S. Horsley (1936) para referirse a una técnica que utiliza la narcosis inducida artificialmente por un barbitúrico con el propósito de hacer más sencillo el análisis del contenido mental de un paciente. Inicialmente fue ideado como una técnica específica para pacientes psicóticos (Bleckwenn, 1930), para luego ser utilizado en población no psicótica (Lindemann, 1932). Las drogas más utilizadas para estos fines son el amital sódico, el pentotal sódico, la escopolamina, entre otros.

^f N. del T.: Desarrollada en la década de 1930 por el psicólogo alemán E. Wartegg, quien fuera miembro del partido Nazi. Consiste en proporcionar al paciente una serie de ocho cuadros en blanco, en los cuales hay unas pequeñas formas, se le indica al paciente que complete el dibujo en cada cuadro.

^g N. del T.: Técnica proyectiva basada en la interpretación simbólica de los colores. Consiste en proporcionar a los pacientes unos cuadrados de diferentes colores, de los cuales debe elegir 15 para colocar sobre una hoja de papel blanca en un espacio en forma de pirámide.

^h N. del T.: Técnica proyectiva ideada por H.A. Murray (1930). Consiste en la presentación de 31 láminas de imágenes ambiguas, a partir de las cuales se le pide al paciente que cuente una historia.

Tabla 2. Resultados inmediatos y duración de la enfermedad

| Duración de la enfermedad | R | SR | Muertes | Total |
|---------------------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| ● Menos de 6 meses | 119 (78,80%) | 30 (19,87%) | 2 | 151 (34,31%) |
| ● De 6 a 12 meses | 56 (62,22%) | 34 (37,78%) | 0 | 90 (20,46%) |
| ● Más de 12 meses | 104 (52,26%) | 93 (46,73%) | 2 | 199 (45,23%) |
| Total | 279 (63,41%) | 157 (35,68%) | 4 (0,91%) | 440 (100%) |

R: remisión (remisión tota, remisión social); SR: sin remisión (mejoría, sin mejoría)

insulinoterapia y electrochoque dan los mejores resultados. En 24 paranoides con menos de seis meses de tratamiento tratados de esta manera, se obtuvieron los siguientes resultados: (RT) en 62,5% y (RS) en 25% (R = 87,5%).

Con respecto a la edad, un grupo de 150 pacientes de más de 30 años presentó la mayor proporción de remisiones: 110 (73,33%). Seguido por el grupo de 10 a 20 años de edad: 69 pacientes (15,68%), con 47 remisiones (68,12%). Los pacientes de 21 a 30 años de edad presentaron menos remisiones: de los 221 pacientes (50,23%), 122 tuvieron remisiones (55,21%).

Los pacientes en cuyas familias no se presentaron antecedentes de enfermedades mentales o nerviosas presentaron una mayor proporción de remisión: 67,81%; mientras que, en el grupo con antecedentes familiares hereditarios fuertes, la tasa de remisión fue del 59,09%. Con respecto a la personalidad premórbida, entre los pacientes con personalidad normal y anormal, la diferencia en la proporción de remisión fue prácticamente nula. Lo mismo se observó en los que la enfermedad se presentó por primera vez.

Los resultados que comparan la duración de la enfermedad (Tabla 2) concuerdan, como se puede ver muy bien, con los resultados obtenidos universalmente. Con respecto a los efectos de la duración del tratamiento en sí, nuestra experiencia, contrariamente a la opinión imperante, favorece el tratamiento prolongado, como se muestra en la Tabla 3.

Al comparar los resultados según el sexo, solo consideramos aquellos pacientes que fueron tratados en nuestra clínica privada en condiciones similares. De estos 198 pacientes, 93 hombres y 105 mujeres, la remisión ocurrió en 64 (68,71%) hombres y 53 (60%) mujeres.

Recaídas

Consideramos que un paciente sufrió una recaída cuando vuelve a enfermarse durante el primer año después del tratamiento. Verificamos 11 recaídas (2,5%), la mayoría de ellas en trabajadores de la seguridad social que regresaron al mismo servicio hospitalizado por su condición. De los 11 casos, 7 fueron paranoides, 3 atípicos y 1 hebefrénico. De ellos, 8 recibieron tratamiento

Tabla 3. Resultados inmediatos y horas de coma

| Horas de coma | R | SR | Muertes | Total |
|---------------|--------------|--------------|-----------|-------------|
| ● Menos de 51 | 54 (56,84%) | 39 (41,06%) | 2 | 95 (21,6%) |
| ● De 51 a 100 | 129 (73,29%) | 47 (26,71%) | 0 | 176 (40,0%) |
| ● Más de 100 | 96 (56,80%) | 71 (42,01%) | 2 | 169 (38,4%) |
| Total | 279 (63,41%) | 157 (35,68%) | 4 (0,91%) | 440 (100%) |

R: remisión (remisión tota, remisión social); SR: sin remisión (mejoría, sin mejoría)

Tabla 4. Una comparación de los resultados inmediatos

| Resultado | Braunmühl | West et al. | Patterson | Kolle | Feuerlein | Delgado |
|---------------|-----------|-------------|-----------|-------|-----------|---------|
| ● Remisión | 73,3% | 67,6% | 64,3% | 46,1% | 79,3% | 63,4% |
| ● Mejoría | 15,0% | 7,8% | – | 37,2% | 11,3% | 16,6% |
| ● Sin mejoría | 11,7% | 24,6% | – | 16,7% | 9,3% | 20,0% |

mixto (insulinoterapia y electrochoque); 2, solo insulinoterapia y 1, tratamiento mixto más clorpromazina. El pequeño porcentaje de fallas comprobadas se puede explicar por la dificultad en el seguimiento de los pacientes que fueron dados de alta del hospital y la clínica. No fue posible para nosotros el realizar un seguimiento sistemático de nuestros casos.

Complicaciones

Pudimos observar las siguientes complicaciones:

- Muerte. Durante la insulinoterapia 4 pacientes murieron (0,90%), todos paranoides: 1 por hemorragia subaracnoidea, 1 por edema pulmonar y 2 por falla cardíaca.
- Coma prolongado. Esta desagradable complicación ocurrió en 15 pacientes (3,40%). El tratamiento que usamos para revertir este estado consistía en inyectar analépticos, vitamina B, ácido nicotínico, piridoxina, pequeñas dosis de insulina en una solución de dextrosa hipertónica y, sobre todo, la punción lumbar repetida dos o tres veces y la eliminación de 50 a 80 mL de líquido. También administramos solución salina fisiológica mediante un catéter nasal e hidrocloreuro de metanfetamina por vía subcutánea e intravenosa, 0,5 mL (10 mg) cada treinta minutos. Con estos tratamientos, los pacientes respondieron lentamente y el cambio en el estado de conciencia duró varios días. En dos casos, hemos probado un nuevo tratamiento con sorprendente éxito. En vista de la ineficacia de las medidas terapéuticas mencionadas anteriormente, administramos 50 mg de co-carboxilasa (Verolase®), en 2 mL de agua, por vía intravenosa. En uno de los casos, la recuperación del coma fue inmediata. Otro paciente, que estaba en un

estado de gran agitación psicomotora, se tranquilizó, se sentó en su cama después de dos horas, pero permaneció en un estado mental confuso que desapareció luego de tres días después de la inyección intravenosa de 100 y 200 mg de clorhidrato de azaciclónol (Frenquel) cada seis horas. Ambos pacientes recibieron un tratamiento mixto y tuvieron un coma prolongado con fiebre de 38,5° y 39°C, respectivamente.

- Coma con agitación. Nos referimos a la excitación psicomotora que se presentó en el precoma y en el período del despertar del coma insulínico. Se manifestó en 123 pacientes (27,95%). El tratamiento preventivo que resultó más efectivo fue la administración clorpromazina. La dosis varió según los casos.
- Ataques epileptiformes. Se presentaron durante el efecto de la insulina en 77 casos (17,50%). El tratamiento fue con anticonvulsivos. Si se administra por la mañana, antes de que se administre la insulina, generalmente no es efectiva. Por lo tanto, fue necesario administrarlos tanto por la tarde como por la noche en la mayoría de los casos.

DISCUSIÓN

Cuando se comparan nuestros resultados (Tabla 4) con los de otros investigadores como los de von Braunmühl,⁷ West et al.,⁸ Patterson,⁹ Kolle,¹⁰ y Feuerlein,¹¹ se observa que la incidencia de las remisiones, las mejorías y los resultados negativos de nuestros hallazgos se aproxima en gran medida a la media de los investigadores anteriormente mencionados.

Queremos comentar especialmente sobre los resultados de la insulinoterapia en relación con el sexo. Algunos autores, como Gralnick,¹²

Freudenberg,¹³ y West et al.,⁸ obtuvieron mejores resultados en mujeres que en hombres. Además, Freudenberg¹³ da importancia al papel que desempeñan las hormonas sexuales, citando a Houssay, sugiere que, en presencia de insulina, los estrógenos tienen un efecto sensibilizante mientras que los andrógenos tienen un efecto desensibilizante. De acuerdo con nuestra experiencia, al usar solamente insulina, la mayor parte de la remisión se produjo en las mujeres, tal cual informamos en nuestro artículo de 19384; mientras que, en los pacientes tratados en un período posterior, en gran parte con insulina y electrochoque, la proporción fue inversa. De hecho, hemos demostrado que las mujeres son más sensibles a la insulina para entrar en coma. En efecto, al determinar la dosis capaz de producir el primer coma en los dos grupos de la clínica privada, encontramos que la media aritmética para las mujeres fue de 115,9 unidades, mientras que para los hombres fue de 140,7 unidades. En lo que atañe al argumento ofrecido por Freudenberg,¹³ nos inclinamos a dudar de su valor, teniendo en cuenta el hecho de que, de todos nuestros pacientes, el que requirió la mayor dosis de insulina fue un hombre castrado.

Finalmente, podemos afirmar que, de acuerdo con el estado de actual de la experiencia concerniente al tratamiento de la esquizofrenia, el método fundamental es la insulinoterapia. En casos crónicos y aquellos en los que la insulina sola no produce una mejoría progresiva, la combinación con electrochoque y clorpromazina da los mejores resultados. Esto no excluye el hecho de que una vez que uno de estos tratamientos falla uno puede producir buenos resultados mediante el uso de clorpromazina combinada con serpasil o solo serpasil en grandes dosis. Hemos observado algunas remisiones producidas bajo las condiciones anteriores. En consecuencia, con el uso de la insulina y otras drogas nuevas, particularmente clorpromazina y serpasil, el pronóstico terapéutico de la esquizofrenia es francamente alentador, sobre todo, en los resultados inmediatos.

RESUMEN

Hemos tratado 540 casos de esquizofrenia: 100 de 1937 a 1939 con remisión en el 70% de los casos; 440 de 1939 a 1958 con remisión en el 63,4% de los casos. Las siguientes conclusiones se refiere solo a los 440 pacientes.

- En lo que respecta a los tipos de esquizofrenia, la catatónica constituyó la mayor parte de las remisiones totales (52%).
- Dentro de los cuatro métodos utilizados, aquel que mostró los mejores resultados fue la combinación de insulinoterapia, electrochoque y clorpromazina.
- En aquellos pacientes con menos de seis meses de enfermedad, la remisión se produjo en el 78,80% de los casos; en aquellos de seis a doce meses en el 62,22% y en aquellos con más de doce meses en el 52,26%.
- Los tratamientos asociados con menos de 50 comas produjeron una remisión en el 56,84% de los casos; con 50 a 100 comas en el 73,29% y con más de 100 comas en el 56,80%.
- En lo que respecta al sexo, al comparar los dos grupos en igualdad de condiciones de cuidado, la remisión se produjo en el 68,71% de los hombres y en el 60% de las mujeres.
- Cuatro de nuestros pacientes murieron (0,91%). Se mencionan otras complicaciones y su respectivo tratamiento efectivo.

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi sincero agradecimiento a los Doctores Miguel A. Chicata, Alfredo Saavedra y José L. Cunza por su valiosa colaboración en la revisión de las historias clínicas y la preparación del material presentado en este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sakel M. Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie. Vienna-Leipzig: Moritz Perles; 1935.
2. Sakel M. Zur Methodik der Hypoglykämiebehandlung von Psychosen. Wiener klinische Wochenschrift. 1936;2:1278.
3. v. Braunmühl A. Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenie. Berlin: Julius Springer; 1938.
4. Delgado H, Valega JF, Gutiérrez-Noriega C. Contribución al tratamiento de la esquizofrenia con insulina. Rev Neuro-Psiquiat. 1938;1:463.
5. Delgado H. Tratamiento de la esquizofrenia con cardiazol e insulina. Segunda Reunión de las Jornadas Neuro-Psiquiátricas Panamericanas. Lima: Imprenta Torres Aguirre; 1939.
6. Saavedra A. Algunas alteraciones psicopatológicas del despertar del coma insulínico. Rev Neuro-Psiquiat. 1953;16:1.
7. v. Braunmühl A. Insulinschock und Heilkampf in der Psychiatrie (2.ª ed). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1947. p. 17.
8. West FH, et al. Insulin Coma therapy in schizophrenia. Am J Psychiat. 1955;111:583.
9. Patterson ES. Effectiveness of insulin coma in the treatment of schizophrenia. Arch Neurol Psychiat. 1958;79:460.
10. Kollé K, Ruckdeschel K-Th. Erfolge der Insulin-kur bei Schizophrenie. Dtsch Med Wschr. 1956;81:89.
11. Feuerlein W. Die Erfolgsaussichten bei der Insulin-behandlung der Schizophrenie. Nervenarzt. 1968;29:255.
12. Gralnick A. A seven year survey of insulin treatment in schizophrenia. Am J Psychiat. 1945;101:449.
13. Freudenberg RK. Observations on the relation between insulin coma dosage and prognosis in schizophrenia. J Ment Schi. 1952;98:441.