Sonderdruck aus FORTSCHRITTE DER MEDIZIN 88. Jg., Nr. 10, vom 9. 4. 1970, S. 417—420



Fortschritte der Medizin



Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. *L. Demling*)

# Das hyperosmolare, nicht-ketoazidotische Coma diabeticum

Von *W. Grabner* und *H. F. Sailer*

## Definition

Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch Bewußtseinstrübung, extreme Hyperglykämie, Azotämie, Dehydratation und Hyperosmolarität; es unterscheidet sich vom klassischen diabetischen Koma durch die fehlende Ketoazidose *(Mahon* et al., *Reutter* und *Rossier)*.

## Pathophysiologie

Im Vordergrund der pathophysiologischen Vorgänge steht die ausgeprägte Hyperglykämie, die eine Hyperosmolarität im extrazellulären Raum zur Folge hat. Es resultiert ein Flüssigkeitsentzug aus den Zellen. Eine Vermehrung des Blutzuckers um 100 mg% führt zu einem Anstieg der Serumosmolarität von 5,5 mOsmol/l.

Wie auch beim azidotischen Coma diabeticum kommt es — wenn auch in wesentlich größerem Ausmaß — mit Überschreiten der tubulären Reabsorptionskapazität für Glukose zur osmotischen Diurese. Der intrazellulären folgt somit die extrazelluläre Dehydratation, die in der Regel mit Azotämie und hypovolämischem Schock einhergeht. Typisch ist das Fehlen der Ketoazidose. *Rossier, Reutter* und *Frick* führen dieses Phänomen auf eine weiterbestehende, aber ungenügende Insulinwirkung zurück. Wenn auch der Blutzuckeranstieg nicht verhindert werden kann, so scheint die noch vorhandene Insulin-Restaktivität doch auszureichen, die gesteigerte Lipolyserate zu reduzieren. Damit bleibt das Angebot freier Fettsäuren an die Leber beschränkt, und die Ketonkörperbildung unterbleibt *(Johnson, Jackson* und *Forman, Matz* und *Drapkin, Zierler* und *Rabinowitz)*. Dafür spricht, daß das nicht-ketoazidotische Koma vorwiegend bei älteren Patienten beobachtet wird, die sich nach Kompensation der schweren Stoffwechselstörung oft bemerkenswert leicht mit diätetischen Maßnahmen, Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden einstellen lassen *(Traumann, Kolodny* und *Shermann)*.

Hinzu kommt, daß die extreme Hyperglykämie ihrerseits der Ausbildung einer Ketoazidose entgegenwirkt *(Martin, Jores* und *Nowakowsky, Bland)*. Der erhöhte Glukosegehalt im Blut ist ein Kompensationsmechanismus, der es bewirkt, daß auch im diabetischen Organismus insulinunabhängig Glukose in die Zelle gelangt, teilweise zu Glyzerin-1-Phosphat abgebaut wird und somit der Wiederveresterung der aus der Lipolyse anfallenden freien Fettsäuren dient.

Besondere Beachtung verdienen die Dehydratationsvorgänge, zumal vorwiegend ältere Patienten betroffen sind. Der osmotisch bedingte Wasserverlust wird beim alten Menschen durch eine eingeschränkte tubuläre Konzentrationsfähigkeit und herabgesetzte Ansprechbarkeit auf ADH im distalen Tubulus *(Bland)* erhöht. Darüber hinaus ist die Bildung von ADH verzögert und vermindert, da eine Erhöhung der extrazellulären Glukosekonzentration nur eine geringe Wirkung auf die Osmorezeptoren im Hypothalamus ausübt (nc. paraventricularis und nc. supraopticus) *(Thannhauser)*. Die Dehydratation wird auch dadurch begünstigt, daß alte Menschen auf den Durstreiz weniger gut ansprechen *(Dürr)*.

Die Bewußtseinsstörung sowie die häufig beobachteten neurologischen Symptome sind unmittelbare Folge der intrazellulären Dehydratation, wie *Seldin* und *Tarail* experimentell nachweisen konnten. Für diese Auffassung sprechen auch Tierversuche von *Finberg* und Mitarb., die zeigen konnten, daß eine Erhöhung der osmotischen Konzentration im extrazellulären Raum eine Retraktion des Gehirns, Verminderung des Liquordrucks sowie intra- und subdurale Blutungen nach sich ziehen können. Eigene Beobachtungen bestätigen diese Befunde. Die Sektion einer im hyperosmolaren Koma verstorbenen Patientin ergab eine hochgradige Exsikkose des Gehirns mit einem Gehirngewicht von 850 g.

Häufig findet sich neben der Hyperglykämie eine Hypernatriämie, die die Steigerung der Serumosmolarität mitbedingt.

## Diagnose

**Anamnese.** Betroffen sind vorwiegend ältere Personen, bei denen das hyperosmolare Koma als Erstmanifestation eines Diabetes mellitus auftritt. Anhand bislang veröffentlichter — einschließlich eigener — Fälle ließ sich ein Durchschnittsalter von 60 Jahren ermitteln. Das Syndrom wird bei Frauen häufiger als bei Männern beobachtet.

Bei den wenigen Patienten mit bekannter Diabetesanamnese handelt es sich meist um Erwachsenen- oder Altersdiabetiker, die mit oralen Antidiabetika oder nur niedrigen Insulindosen behandelt wurden. Die Vorgeschichte erstreckt sich über Tage bis Wochen.

Typische Prodromalsymptome sind Polydipsie, Polyurie und Erbrechen. Häufig werden zunehmende Schwäche, Müdigkeit, Appetitmangel, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Obstipation, Bauchschmerzen und Fieber angegeben. Dem Krankheitsbild geht häufig ein Infekt voraus.

**Tab. 1:** Klinische Daten und laborchemische Befunde bei Patienten mit nicht-ketoazidotischem, hyperosmolarem Coma diabeticum.

| Autor | Glukose | | Azeton im Harn | Harnstoff oder (H-N) (mg%) | (mval/l) | | | | (mOsmol/l) | Diabetesanamnese | | Geschlecht | | Alter | letaler Ausgang | RR (mm Hg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Harn | Blut (mg%) | | | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $HCO_3^-$ | | ja | nein | ♂ | ♀ | | | |
| *Jackson* und *Forman* | + | 1650 | neg. | 190 | 138 | 3,5 | 80 | 26 | 406 | | + | | + | 70 | + | 140/80 |
| | + | 986 | neg. | 246 | 136 | 5,2 | 110 | 34 | 377 | | + | | + | 53 | + | 70/55 |
| | + | 1200 | neg. | 214 | 151 | 4,5 | 105 | 26 | 414 | + | | + | | 64 | + | 135/70 |
| | + | 943 | neg. | 150 | 150 | 5,7 | 90 | 23,7 | 389 | + | | + | | 60 | | 90/60 |
| | + | 1347 | neg. | — | 150 | 3,6 | 122 | 25,6 | 382 | + | | + | | 60 | | 110/70 |
| | + | 1300 | neg. | — | 144 | 3,1 | 105 | 19 | — | + | | | + | 53 | + | 110/70 |
| | + | 936 | neg. | — | 138 | 6,8 | 95 | 17,9 | 380 | | + | | + | 64 | | 110/60 |
| | + | 1800 | neg. | 105 | 138 | 4,8 | — | 20,1 | 403 | | + | + | | 62 | + | 170/80 |
| | + | 2760 | +/— | 120 | 156 | 4,7 | 107 | 21,5 | 495 | | + | + | | 44 | + | norm. |
| | + | 936 | neg. | 90 | 140 | 5,8 | — | 22,5 | 359 | | + | + | | 50 | + | 110/70 |
| *Lips* und *de Graeff* | + | 650 | neg. | — | 172 | 3,4 | 119 | 28 | 385 | + | | + | | 72 | | — |
| *Zierler* und *Rabinowitz* | + | 1000 | neg. | 103 | 153 | 5,1 | 112 | 21,6 | 389 | — | — | + | | 68 | | — |
| *Lucas* et al. | + | 1000 | neg. | — | 174 | 3,0 | 116 | 25 | 403 | — | — | + | | 44 | | — |
| | + | 1020 | neg. | — | 155 | 5,0 | 99 | 29,6 | 366 | — | — | | + | 75 | | — |
| *Ward* | + | 1170 | neg. | 240 | 157 | 4,9 | 105 | 36,8 | 429 | — | — | | + | 43 | + | — |
| *Reuter* und *Rossier* | + | 1450 | neg. | 66,4 | 141 | 4,6 | 102 | 18 | 383 | | + | | + | 59 | | 105/95 |
| *Halmos* et al. | + | 880 | neg. | 150 | 134 | 4,1 | 91 | 24 | 350 | | + | | + | 71 | | 95/60 |
| | + | 1072 | neg. | 130 | 140 | 3,3 | 86 | 21 | 368 | | + | + | | 59 | + | 100/50 |
| | + | 690 | neg. | 80 | 160 | 2,6 | 135 | 25 | 381 | | + | + | | 64 | + | 130/80 |
| | + | 1210 | neg. | — | 159 | 4,9 | 110 | 17,9 | 363 | | + | + | | 61 | + | 130/90 |
| | + | 800 | neg. | 60 | 170 | 2,8 | 133 | 20 | 400 | | + | + | | 56 | + | 80/— |
| | + | 800 | neg. | 97 | 160 | 4,9 | 112 | 21,5 | 384 | | + | + | | 74 | | 110/70 |
| *Mahon* et al. | + | 1000 | neg. | 49 (H-N) | 145 | 5,2 | 106 | 18 | 373 | + | | + | | 68 | | — |
| | + | 895 | neg. | 39 (H-N) | 127 | 7,7 | 92 | 22 | 333 | + | | | + | 50 | | 50/— |
| *Martin* | + | 950 | neg. | 200 | 152 | 4,8 | 118 | 27 | 391 | | + | | + | 56 | | 90/70 |
| | + | 860 | neg. | 118 | 138 | 2,8 | 100 | 34 | 349 | | + | | + | 73 | | 110/70 |
| | + | 820 | neg. | 85 | 123 | 4,5 | — | 21 | 315 | | | + | | 49 | | 90/— |
| *Ehrlich* und *Bain* | + | 1750 | neg. | — | 139 | 5,5 | 101 | | 379 | | + | | + | 1½ | | — |
| *Hayes* und *Woods* | + | 600 | neg. | 300 | 154 | 3,3 | 88 | 27,7 | 398 | + | | | + | 61 | | — |
| *Dürr* | + | 1200 | neg. | 122 | 178 | 7,2 | 108 | 18 | 457 | | + | | + | 50 | | 130/70 |
| *Kumar* | + | 1010 | neg. | 80 (H-N) | 155 | 4,6 | 128 | 18 | 402 | | + | | + | 39 | | 190/110 |
| *Rossier* et al. | + | 1040 | neg. | 174 | 156 | 4,7 | 107 | 31,5 | 413 | | + | + | | 52 | | 180/120 |
| | + | 2200 | neg. | 151 | 126 | 5,5 | 78 | 21 | 410 | + | | | + | 67 | | 140/95 |
| | + | 1220 | neg. | 145 | 130 | 5,9 | 86 | 27,5 | 364 | | + | | + | 62 | | 140/90 |
| *Mach* und *de Sousa* | + | 600 | neg. | — | 164 | 3,2 | 118 | 29,1 | 356 | | + | | + | 82 | | — |
| | + | 460 | neg. | — | 161 | 5,2 | 107 | 31,3 | 342 | | + | | + | 64 | | — |
| *Boulet* et al. | + | 650 | neg. | 120 (H-N) | 154 | 4,3 | — | 23 | 396 | | + | | + | 68 | | — |
| | + | 880 | neg. | 82 (H-N) | 152 | 3,1 | — | 23 | 388 | | + | | + | 63 | | — |
| | + | 650 | neg. | — | 140 | 4,8 | — | 19 | 325 | | + | | + | 63 | | — |
| *Davidson* | + | 994 | neg. | 76 (H-N) | 148 | 3,5 | 99 | 26,5 | 385 | | + | | + | 59 | + | — |
| *v. Rechenberg* | + | 1200 | neg. | — | 160 | 4,9 | — | — | 382 | — | — | | + | 62 | | — |
| *Guillan* et al. | + | 526 | neg. | 150 | 155 | 6,4 | 130 | | 377 | — | — | + | | 54 | | — |
| eigene Fälle | + | 778 | neg. | 35 (H-N) | 170 | 3,7 | 116 | 28 | 404 | | + | + | | 63 | + | 105/70 |
| | + | 520 | neg. | 70 (H-N) | 160 | 4,7 | 134 | 39 | 384 | | + | | + | 77 | + | 140/110 |
| | + | 912 | neg. | 85 (H-N) | 159 | 3,6 | 105 | 26 | 412 | | + | | + | 69 | | 100/75 |
| | + | 658 | neg. | 22 (H-N) | 134 | 4,3 | — | 24 | 320 | + | | + | | 68 | | 130/90 |

## Diagnose
(Forts.)

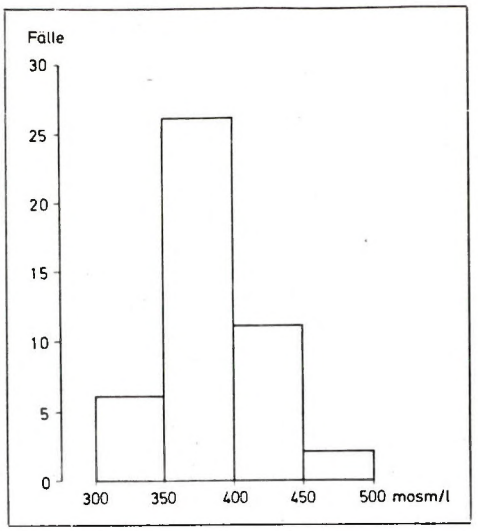



Abb. 1: Serumosmolarität bei Patienten mit hyperosmolarem, nicht-ketoazidotischem Coma diabeticum.

Das **klinische Bild** ist charakterisiert durch die Zeichen einer starken Dehydratation: Trockene, in Falten abhebbare Haut, Mundtrockenheit, weiche eingefallene Bulbi. Der Azetongeruch und die für das diabetische Koma typische *Kußmaul*sche Atmung fehlen, zumeist besteht eine Tachypnoe. Die Blutdruckwerte sind hypo- oder normoton, selten hyperton, die Pulsfrequenz erhöht. Die Skala der Bewußtseinsstörungen reicht von Apathie über Somnolenz, Torpor, Sopor, Stupor bis zum Koma. Auch das Auftreten epileptischer Anfälle in Form des Grand Mal sowie choreatiforme Bewegungsabläufe werden beschrieben. Bemerkenswert ist die meist vorkommende Nackensteifigkeit. Selten besteht ein Flapping-Tremor.

**Laborchemische Befunde.** Die vorliegenden Ergebnisse repräsentieren 46 Fälle verschiedener Autoren einschließlich eigener Beobachtungen. Charakteristisch ist die Hyperosmolarität.*

Das Ausmaß zeigt *Abb. 1*. Eine ausgeprägte Azotämie war regelmäßig vorhanden. Die Blutzuckerwerte schwankten zwischen 460 und 2760 mg% *(Abb. 2)*. Eine Hypernatriämie fand sich fast ebenso oft wie ein normaler Natriumgehalt. Das Serumkalium war in 1/3 der Fälle erniedrigt. Das unterschiedliche Elektrolytspektrum ist Ausdruck des jeweils vorherrschenden osmotischen Gradienten. Bei 45 Patienten war Azeton im Harn negativ, bei 1 Patienten nicht sicher negativ. Klinische Daten und laborchemische Befunde sind in der Übersichtstabelle zusammengefaßt.

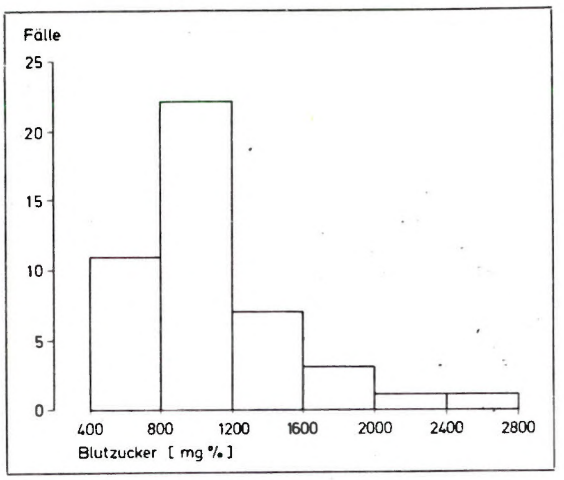



Abb. 2: Blutzuckerwerte bei Patienten mit hyperosmolarem, nicht-ketoazidotischem Coma diabeticum.

## Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch ist in erster Linie an die Laktatazidose zu denken, die zwar eine stärkere Ketose vermissen läßt, jedoch leicht durch die meist nur gering ausgeprägte Hyperglykämie abzugrenzen ist. Das azidotische Coma diabeticum ist durch Azetonurie und *Kußmaul*sche Atmung gekennzeichnet. Blutzuckerwerte über 1000 mg% sind fast ausschließlich dem nicht-ketoazidotischen Koma zuzuordnen, wenn auch gelegentlich Überschneidungen möglich sind.

Urämisches und hepatisches Koma sind durch ihre typische Symptomatik leicht zu diagnostizieren. Schwierigkeiten können Bewußtseinsstörungen wie beispielsweise Commotio und Contusio cerebri, zerebrale Insulte, Meningitis, Enzephalitis, Vergiftungen mit Methylalkohol, CO, Schlafmitteln und Cyanchlorid, Herzinfarkt mit kardiogenem Schock usw. bereiten, die ebenfalls mit Hyperglykämie und Glukosurie einhergehen. Die Blutzuckererhöhung erreicht bei diesen Zuständen meist nicht 200 mg%.

## Therapie

Für die Therapie sind folgende Richtlinien zu beachten:

**Insulinzufuhr:** Zur Beseitigung der Hyperglykämie sind im Vergleich zum ketoazidotischen Coma diabeticum gewöhnlich geringere Insulinmengen erforderlich. Als Initialdosis sind 60—80 E Altinsulin, je zur Hälfte s.c. und i.v., meist ausreichend. Die weitere Dosierung sollte sich stets nach den jeweiligen Blut- und Urinzuckerwerten richten.

**Flüssigkeits- und Elektrolytersatz:** Die Flüssigkeitssubstitution sollte in Form leicht hypotoner Lösungen erfolgen (z. B. 0,5—0,6% NaCl-Lösung); stärker hypotone Lösungen sollten wegen der Hämolysegefahr nicht verwendet werden. Wenn der Bewußtseinszustand es gestattet, kann die Rehydratation durch orale Wasserzufuhr unterstützt werden. Bei Vorliegen einer Hypernatriämie bevorzugen wir hypotone Xylit- oder Fruktoselösungen in Konzentrationen von 3—3,5%. Bei der Infusionstherapie mit isotonen Lösungen ist die Zufuhr von freiem Wasser ungenügend. Die jeweils zugeführte Menge richtet sich nach dem Ausmaß der Dehydratation. Wegen der fehlenden Azidose ist die Anwendung alkalisierender Lösungen nutzlos, durch Steigerung der Hyperosmolarität sogar gefährlich.

* Die Osmolarität wird nach der Formel ermittelt: $2\,(Na^+ + K^+) + \frac{(\text{Glukose})}{18} + \frac{(\text{Harnstoff})}{6}$ bzw. $\frac{(\text{Harnstoff-N})}{2{,}8}$

**Therapie** (Forts.)

Der Elektrolytersatz sollte unter ständiger Kontrolle der Serumelektrolyte erfolgen, insbesondere muß auf den rechtzeitigen Kaliumersatz geachtet werden. Sobald die Blutzuckerwerte zwischen 200 und 300 mg% liegen, kann die Behandlung sowohl mit leicht hypo- oder isotonen, insulinunabhängigen Fruktose-, Xylit- oder Sorbitlösungen als auch hypo- bis isotonen Glukose-Infusionen so lange fortgesetzt werden, bis eine normale Serumosmolarität erreicht ist.

Die **Beurteilung des Therapieerfolges** erfordert neben Hämatokritbestimmungen eine exakte Flüssigkeitsbilanz. Hierzu ist das Anlegen eines Dauerkatheters sowie eine laufende Gewichtskontrolle mittels einer Bettwaage wünschenswert. Wichtig ist ferner Herz-Kreislauf-Überwachung und Antibiotikaapplikation. Die Behandlung der Patienten sollte auf modern eingerichteten Intensivpflegestationen erfolgen, die allein die personellen und apparativen Voraussetzungen für eine bessere Prognose schaffen.

**Prognose**

Seit der Erstbeschreibung des Syndroms durch *Sament* und *M. Schwartz* hat sich die Prognose nicht wesentlich gebessert. *T. B. Schwartz* und *Apfelbaum* geben die Letalität mit 46%, *Di Benedetto* et al. mit 44% an. In dem von uns erfaßten Kollektiv wurden Fälle mit Bikarbonatwerten unter 18 mval/l nicht berücksichtigt. Etwa 1/3 der Patienten starben.

Niedrigere Letalitätsraten werden erst dann zu erwarten sein, wenn das Krankheitsbild mehr als bisher Beachtung findet.

**Zusammenfassung**

Pathophysiologie, Klinik und Therapie des hyperosmolaren, nicht-ketoazidotischen Coma diabeticum werden anhand eines Kollektivs von 46 Fällen beschrieben. Es wird angenommen, daß eine Insulinrestaktivität und die extreme Hyperglykämie die Ketoazidose verhindern.

Das klinische Bild ist durch die ausgeprägte Exsikkose, Bewußtseinsstörungen, häufig vorkommende Nackensteifigkeit und Fehlen der *Kußmaul*schen Atmung gekennzeichnet. In der Therapie sind kleine Insulinmengen zweckmäßig. Die Dehydratation muß durch Wasserzufuhr in Form hypotoner Lösungen ausgeglichen werden.

**Literatur**

Bland, J. H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Thieme, Stuttgart, 1959.

Boulet, P., Barjan, P., Vallat, G., Fabre, S., und Jover, A.: Hyperglycémic sans acido-cétose chez les diabétiques. A propos de 4 observations. Le Diabète *11*, 325—329 (1963).

Davidson, A. I. G.: Diabetic coma without keto-acidosis in a patient with acute pancreatitis. Brit. Med. J. *1964/I*: 356.

Di Benedetto, R. J., Crocco, J. A., und Soscia, J. L.: Hyperglycemic nonketotic coma. Arch. Intern. Med. (Chicago), *116*, 74 (1965).

Dürr, F.: Beitrag zum hyperosmolaren, nicht-azidotischen Koma bei Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. *89*, Nr. 2 (1964).

Ehrlich, R. M., und Bain, H. W.: Hyperglycemia and hyperosmolarity in an eighteen-month-old child. New Eng. J. Med. *276*, 683—684 (1967).

Finberg, L.: Clinical observations of infancy. Pediatrics *23*, 40—45 (1959).

—, Lutrell, Ch. N., und Redd, H.: Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states: Experimental studies of gross anatomic changes and alterations of chemical composition of the tissues. Pediatrics *23*, 46—53 (1959).

Guillan, J., Nicolas, F., Noblet, M., Souron, R., Godin, J. F., und Bourmalo, Ph.: Le coma hyperosmolaire chez le diabétique. A propos de 16 cas, dont certains observés dans la période post-opératoire immédiate. Anesth. Anal. Rean. *25*, 3 (1968).

Halmos, P. B., Nelson, J. K., und Lowry, R. G.: Hyperosmolar non-ketoacidotic coma in diabetes. Lancet *1966/I*: 675—679.

Hayes, T. M., und Woods, C. J.: Hyperosmolar non-ketotic coma. Lancet *1968/I*: 209—210.

Jackson, W. P. U., und Forman, R.: Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. Diabetes *15*, 10: 715 (1966).

Johnson, R. D.: The management of coma in the diabetic patient — hypoglycemia, keto-acidosis, and the hyperosmolar state. Pharm. Physicians 2, No. 5 (1969).

Jores, A., und Nowakowsky, H.: Praktische Endokrinologie. Thieme, Stuttgart, 3. Aufl. 1968.

Kolodny, H. D., und Shermann, L.: Hyperglycemic non-ketotic coma in insulin-dependent diabetic mellitus. J.A.M.A. *203*, 7: 119 (1963).

Kumar, R. S.: Hyperosmolar non-ketotic coma. Lancet *1968/I*: 48—49.

Lips, J. B., und De Graeff, J.: Hypernatriemic als complicatie van diabetes mellitus. Nederl. T. Geneesk. *100*, 3623.

Lucas, C. P., Gnant, N., Daily, W. J., und Reaven, G. M.: Diabetic coma without ketoacidosis. Lancet *1963/I*: 75.

Mach, R. S., und de Sousa, R. C.: Coma avec hyperosmolarité et deshydration chez des malades hyperglycémique sans acidocetose. Schweiz. med. Wschr. *93*, 1256—1263 (1963).

Mahon, W. A., Holland, J., und Urowitz, M. B.: Hyperosmolar, non-ketotic diabetic coma. Canad. med. Ass. J. *99*, 1090—1092 (1968).

Martin, A.: Hyperosmolar non-keto-acidotic diabetic coma. Postgrad. Med. J. *44*, 218 (1968).

Matz, R., und Drapkin, A.: Hyperosmolar coma. Lancet *1966/I*: 1101.

Rechenberg, H. K. von: Das hyperosmolare, nicht-azidotische diabetische Koma. Schweiz. med. Wschr. *92*, 1415—1416 (1962).

Reutter, F., und Rossier, H.: Hyperosmolares, nicht-azidotisches Koma bei Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. *93*, 1007 (1963).

Rossier, P. H., Reutter, F., und Frick, P.: Das hyperosmolare nicht-azidotische Koma bei Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. *86*, 2145 (1961).

Sament, S., und Schwartz, M.: Severe diabetic stupor without ketosis. S. Afr. med. J. *31*, 893 (1957).

Schwartz, T. B., und Apfelbaum, R. L.: Nonketotic Diabetic Coma. The Year-Book of Endocrinology 1965—1966, Schwartz, T. B., Year Book Medical Publ., Chicago, 1966, S. 165.

Seldin, D. W., und Tarail, R.: The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. J. clin. Invest. 29, 552 (1950).

Thannhauser, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Stuttgart, 1957.

Traumann, K. J.: In: Robbers, H.: Praktische Diabetologie. Banaschewski, München-Gräfelfing, 1969, S. 130.

Ward, F. G.: Diabetic coma without keto-acidosis. Lancet *1963/I*: 450.

Zierler, K., und Rabinowitz, D.: Roles of insulin and growth hormones based on a study of forearm metabolism in man. Medicine (Baltimore) *42*, 385 (1963).

Anschrift der Verfasser: Dr. med. *W. Grabner*, Dr. med. *H. F. Sailer*, Med. Univ.-Klinik, 852 Erlangen, Krankenhausstr. 12.