

Handbuch des Diabetes mellitus Handbook of Diabetes mellitus

Pathophysiologie und Klinik
Pathophysiology and Clinical Considerations

Herausgegeben von

ERNST F. PFEIFFER, Ulm

Band II / Volume II

Mit Beiträgen von

D. ANDREANI, Rom · H. BARTELHEIMER, Hamburg · P. A. BASTENIE, Brüssel
J. BEYER, Frankfurt a. M. · H. BIBERGEIL, Karlsburg · H. BRAUNSTEINER, Innsbruck
W. J. H. BUTTERFIELD, London · G. D. CAMPBELL, Durban
B. F. CLARKE, Edinburgh · C. A. CLARKE, Liverpool
V. CONARD, Brüssel · W. CREUTZFELDT, Göttingen · CZYŻYK, Warschau · M. DÉROT, Paris
H. DITSCHUNEIT, Ulm · E. DÖRZBACH, Frankfurt a. M.
L. J. P. DUNCAN, Edinburgh · J.-D. FAULHABER, Ulm
K. FEDERLIN, Ulm · M. FRANCKSON, Brüssel · R. FRASER, London · H. FRERICHS, Göttingen
W. GEPTS, Brüssel · J. GINSBERG, Zürich · J. J. HOET JUN., Löwen · J. P. HOET †, Löwen
K. JAHNKE, Wuppertal-Elberfeld · V. J. JENSEN, Aarhus · E. KOCH †, Frankfurt a. M.
F. KUHLENCORDT, Hamburg · A. LABHART, Zürich · J. P. LAUVAUX, Brüssel
R. LBOUC, Paris · H. LESTRADET, Paris · A. LOUBATIÈRES, Montpellier
K. LUNDBAEK, Aarhus · C. DE MARTINO, Rom · H. MEHNERT, München · F. MELANI, Ulm
D. MICHAELIS, Karlsburg · G. MOHNIKE †, Karlsburg · R. MÜLLER, Wiesbaden
M. NEGRI, Rom · J. ÖSTMAN, Stockholm · J. PEDERSEN, Kopenhagen
P. PETRIDES, Duisburg · R. PETZOLDT, Frankfurt a. M. · E. F. PFEIFFER, Ulm
J. PIRART, Brüssel · A. PRADER, Zürich · E. RASIO, Brüssel · E. RESKE-NIELSEN, Aarhus
A. H. RUBENSTEIN, Chicago · S. SAILER, Innsbruck · F. SANDHOFER, Innsbruck
C. SCHIRREN, Hamburg · V. SCHLIACK, Berlin · F. H. SCHMIDT, Mannheim
T. SCHNEIDER, Johannsburg · K. SCHÖFFLING, Frankfurt a. M. · K. SICKINGER, Waldshut
A. SIREK, Toronto · O. V. SIREK, Toronto · D. F. STEINER, Chicago
G. S. THOMPSON, Altrincham · J. VALLANCE-OWEN, Belfast · D. VISCHER, Zürich
E. WAPPLER, Karlsburg · A. WESSING, Essen · M. WHICHELOW, London
O. WIELAND, München · R. ZIEGLER, Ulm

Mit 285 zum Teil farbigen Abbildungen
und 129 Tabellen



J. F. LEHMANN'S VERLAG MÜNCHEN

Die Insulintherapie: Die Insulinpräparate

Von E. DÖRZBACH, Frankfurt a. M., und R. MÜLLER, Wiesbaden

- I. Historischer Überblick
- II. Präparation
 - A. Material
 - B. Physikalisch-chemische Eigenschaften
 - C. Prüfung auf Reinheit
 - D. Biologische Bestimmung der Einheiten
 - E. Die pharmazeutische Zubereitung
 - 1. Alt-Insulin
 - 2. Verzögerungsinsuline
- III. Die klinische Wirkung der Insulin-Zubereitungen
 - A. Alt-Insulin
 - B. Verzögerungsinsuline
- IV. Summarische Aufstellung der Insulinpräparate
 - F. Aufbewahrung von Insulinpräparaten

I. Historischer Überblick

(BEST, 1960; WRENSHALL, HETENYI, FEASBY, 1962; PAPASPYROS, 1964; DRUGEMÖLLER und NORPOTH, 1953; SCHUMACHER und SCHUMACHER, 1956; SCHUMACHER, 1963; WOLFF, 1955)

1889 erkannten MINKOWSKI und v. MEHRING in Straßburg die Bedeutung des Pankreas für die Entstehung des Diabetes mellitus. Schon bald darauf konnte HÉDON (1892) zeigen, daß die Bauchspeicheldrüse den Kohlenhydratstoffwechsel durch innere Sekretion reguliert. Er vermutete richtig, daß als endokriner Teil der Drüse die seit 1869 bekannten Langerhansschen Inseln anzusehen sind.

Erst mehr als 30 Jahre später gelang es 1921 BANTING und BEST im Macleod'schen Laboratorium in Toronto (Kanada), das wirksame Hormon, eine Eiweißverbindung, einwandfrei zu isolieren. In diesen 30 Jahren hat es nicht an Versuchen gefehlt, den Wirkstoff aufzufinden.

Entscheidende Bedeutung kam zunächst der Erkenntnis zu, daß das Inkret der Langerhansschen Inseln durch eiweißspaltende Fermente, die im exkretorischen Teil des Pankreas gebildet werden, zerstört wird. Aus diesem Grunde waren auch Extrakte, die schon MINKOWSKI aus Bauchspeicheldrüsen von Hunden herstellte, wirkungslos.

1908 kam ZUELZER in Deutschland der Lösung des Problems am nächsten. Aus dem verhältnismäßig fermentarmen Kälberpankreas konnte er Extrakte bereiten, die die Zuckerausscheidung im Harn pankreasloser Hunde aufhoben. Die Anwendung am Menschen in der Minkowskischen Klinik durch FORSCHBACH (1909) verursachte jedoch so schwere Nebenwirkungen, daß man sich gezwungen sah, die Untersuchungen einzustellen. Wir wissen heute, daß diese Nebenerscheinungen im wesentlichen auf eine Überdosierung des Insulins zurückgeführt werden müssen, da man zu jener Zeit mit dem h_1 poglykämischen Symptomenkomplex noch nicht vertraut war. ZUELZER selbst sah rückblickend (1923) seinen Fehler darin, daß er sich zu früh den klinischen Versuchen zugewandt und die chemische Seite der Blutzuckerkontrolle – die damals allerdings noch sehr kompliziert war – vernachlässigt hatte.

Auch der Franzose GLEY (1905) und der Amerikaner SCOTT (1911/12) waren der Entdeckung des wirksamen antidiabetischen Prinzips sehr nahe. GLEY erreichte mit einem Extrakt aus atrophischen Bauchspeicheldrüsen eine blutzuckersenkende Wirkung. Wegen anderer Forschungsarbeiten wurde jedoch das Problem von ihm nicht weiter verfolgt. Er hinterlegte seine Beobachtung in einem verschlossenen Brief bei der Société de Biologie in Paris und ließ ihn 1922, als die ersten Mitteilungen aus Toronto kamen, öffnen. SCOTT erzielte mit einer wäßrigen Lösung aus eingedampftem, mit Alkohol vorbehandelten Pankreas günstige Ergebnisse. Er zweifelte jedoch daran, daß sein Extrakt das Hormon enthielte.

BANTING und BEST klärten definitiv ab, daß die tryptischen Fermente des Pankreas die Wirkung des Inselhormons zerstören. Sie gingen zunächst so vor, daß sie auf operativem Wege durch Unterbindung der Ausführungsvorgänge das zymogene Gewebe des Pankreas zur Atrophie brachten. Aus dem übriggebliebenen Inselgewebe gelang es ihnen, Extrakte zu gewinnen, die bei pankreaslosen Hunden nach i. v. Injektion einen Blutzuckerabfall und einen Rückgang der Glykosurie und Ketonurie bewirkten. Die Anregung zu diesem Verfahren erhielt BANTING durch die Arbeit von BARRON (1920), der anhand von Pankreasgangsteinen entsprechend den Untersuchungen von SCHULZE (1900) und SSOBOLEW (1902) zeigen konnte, daß zymogenes Gewebe atrophierte, die Inseln aber intakt blieben, wobei auffälligerweise kein Diabetes auftrat. In der Folge stellten BANTING und BEST aus Bauchspeicheldrüsen von Kälberembryonen, in denen, wie IBRAHIM schon 1909 entdeckt hatte, noch keine Fermentproduktion erfolgte, einen wirksamen Extrakt her. Der große Wurf glückte anschließend (BANTING et al., 1922), als es mit angesäuertem Alkohol gelang, die Fermentwirkung in den Drüsen von Schlachtieren auszuschalten und das Insulin, da es in saurem 80%igem Aethanol löslich ist, zu extrahieren. Bei der Reinigung dieser Extrakte steuerten MACLEOD und COLLIP ihre reichen Erfahrungen bei. BANTING und BEST nannten das Hormon zunächst Isletin, auf Vorschlag von MACLEOD dann jedoch Insulin®, eine Bezeichnung, die DE MEYER schon 1909 für den zu dieser Zeit noch hypothetischen Wirkstoff geprägt hatte.

In großzügigster Weise stellten BANTING und BEST ihre Entdeckung und ihr Verfahren den Zuckerkranken der ganzen Welt zur Verfügung. Unter der Leitung von MACLEOD wurde das Insulinkomitee der Universität Toronto gegründet, das den patentamtlichen Schutz der Bezeichnung „Insulin“® nur an diejenigen Herstellerfirmen vergab, die sich bereit erklärten, die Qualität ihres Produktes laufend von diesem Komitee überwachen zu lassen. Auch in anderen Ländern wurden Insulinkomitees gebildet. In einem persönlichen Schreiben vom 6. 4. 1923 hat MACLEOD MINKOWSKI in Breslau ersucht, ein Insulinkomitee in Deutschland zu gründen (UMBER, 1932) das auch heute noch besteht, nachdem es nach dem Krieg 1947 erneut ins Leben gerufen wurde.

Um die industrielle Herstellung des Insulins haben sich in Europa u. a. die Farbwerke Hoechst, die schon seit 1910 mit VAHLEN und ZUELZER, 1912 mit BLUM über Pankreasextrakte zusammenarbeiteten, von 1920 ab in verstärktem Maße bemüht*. Am 19. Juli 1923 nahmen sie Verbindung zu MACLEOD auf und konnten auf Grund ihrer Vorarbeiten im gleichen Jahr ein Insulinpräparat zur Verfügung stellen.

* Klinische Erprobung bei v. NOORDEN.

Die Herstellungs- und Reinigungsverfahren wurden von Jahr zu Jahr verbessert. Das Insulin, das bisher nur in amorpher Form vorlag, konnten ABEL und GEILING in Baltimore (1925) erstmals kristallin darstellen. Die Methode war jedoch sehr verlustreich und vor allem unsicher, bis SCOTT (1934) und SCOTT und FISHER (1936) in Toronto aufklärten, daß Insulin nur in Gegenwart von Zink-, Nickel-, Kobalt-, Kupfer- oder Kadmiumsalzen kristallisiert.

Durch die Kristallisation rückte die Aufklärung der Konstitution des Insulinmoleküls in den Bereich der Möglichkeit. Sie gelang SANGER und Mitarb. (1953, 1954, 1956, 1959, 1960) in England. Die Krönung schließlich erhielten die Arbeiten durch die Synthese des Insulins im Jahre 1963, die von ZAHN und KLOSTERMEYER in diesem Buch beschrieben ist (Bd. I S. 119).

Wenn auch der Synthese vorerst nur theoretisches Interesse zukommt, so besteht nunmehr die Möglichkeit, durch Variationen im Molekül und durch entsprechende radioaktive Markierung genaueren Einblick in den Wirkungsmechanismus des Insulins gewinnen zu können.

II. Präparation

A. Material

(LINDNER, 1956; SCHLICHTKRULL, 1961)

Insulin wird aus den Bauchspeicheldrüsen von Schlachttieren, insbesondere von Rindern, Schweinen und Kälbern gewonnen. Um eine Aktivierung der proteolytischen Fermente zu verhindern, müssen die Drüsen sofort nach der Schlachtung auf eine Temperatur von unter -20 bis -25° C eingefroren werden. Die eingefrorenen Drüsen werden in Kühlwagen vom Schlachthof zum Betrieb transportiert, dort gemahlen und mit saurem Alkohol extrahiert. Der abgetrennte Extrakt wird schwach alkalisch gemacht, die dabei ausfallenden Eiweißstoffe abgeschleudert und nach Ansäuern im Vakuum eingeeengt. Nach dem Entfernen der Fettstoffe wird das Rohinsulin ausgesalzen und nun nach verschiedenen Methoden weitergereinigt, wobei die wichtigste diejenige der Fällung in der isoelektrischen Zone um pH 5 ist. Die Kristallisation erfolgt schließlich in Gegenwart von Zinksalzen und wird meist mehrfach wiederholt.

So einfach die Methode der Insulinherstellung erscheint, so schwierig und mühevoll ist es, ein reines Produkt zu erhalten, das frei von fremden adsorbierten Eiweißstoffen ist.

B. Physikalisch-chemische Eigenschaften

Insulin ist ein weißes bis schwach gelblich-weißes kristallines Pulver. Das Molekulargewicht beträgt ca. 6000. Das Insulinmolekül setzt sich aus 2 Aminosäurenketten mit 21 bzw. 30 Aminosäuren zusammen, die untereinander durch sogenannte Disulfidbrücken verbunden sind. In der Strukturformel unterscheiden sich die Insuline je nach Herkunft vom Rind, Schaf oder Schwein durch geringgradige Abweichung in der Folge ihrer Aminosäuren, sowohl in der A- als auch in der B-Kette (Vergleiche Kapitel Chemie des Insulins.) Alle Insuline, gleich welcher Herkunft, sind in Wasser bei pH 2–3 klar löslich und im Ultramikroskop

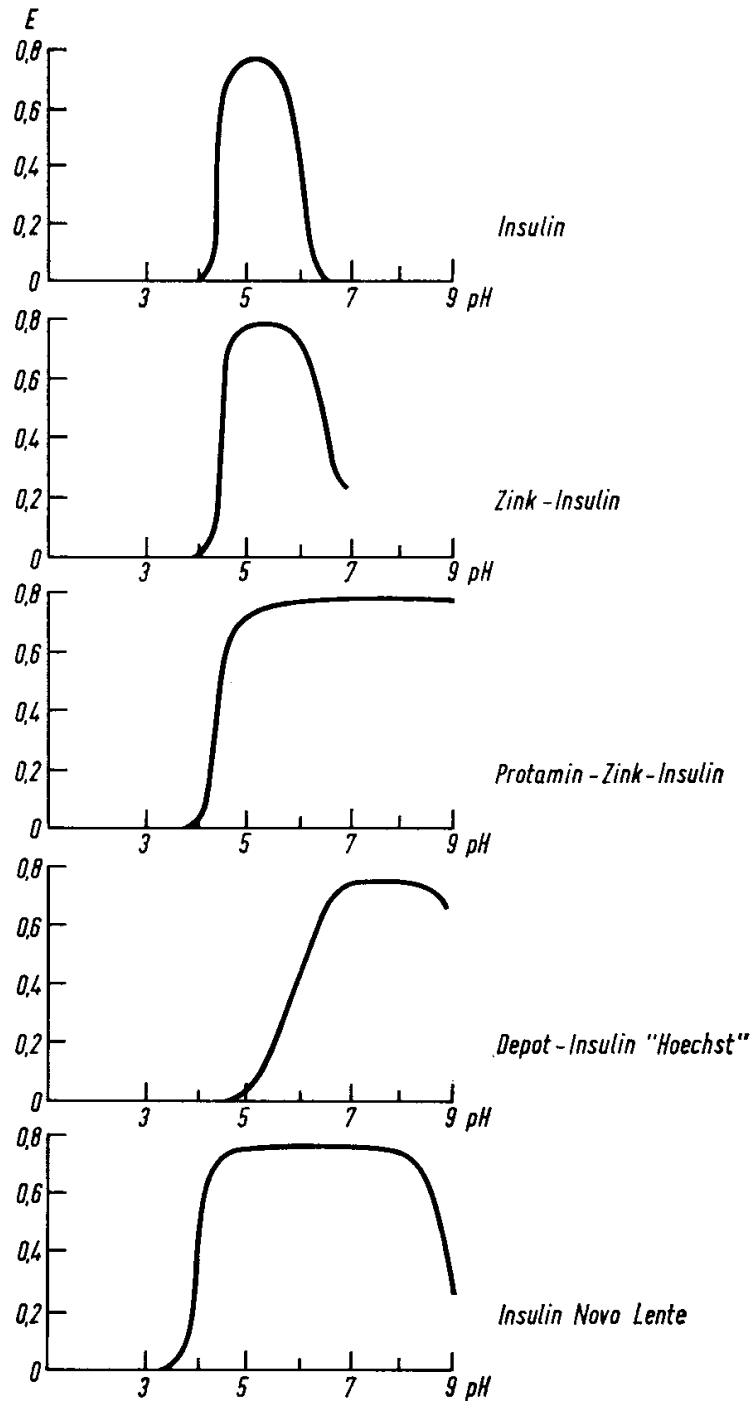


Abb. 1: Fällungsbereich des Insulins (40 IE/ml) gemessen am Trübungsgrad (HAJDÚ, persönliche Mitteilung):

1. 0,01 M prim. Natriumphosphat
2. 0,01 M prim Natriumphosphat nach Zusatz von 2,2 γ Zink (als Chlorid/1000 IE (= 0,088 γ /40 IE)
3. Protamin-Zink-Insulin (Handelsware)
4. Depot-Insulin „Hoechst“ (Handelsware)
5. Insulin Novo Lente

optisch leer. Zwischen pH 4 und 7 ist Insulin relativ unlöslich, mit einem Fällungsmaximum im isoelektrischen Punkt bei pH 5,3. Bei weiterer Steigerung des pH-Wertes geht es wieder in Lösung, wobei ultramikroskopisch zahlreiche Submikronen zu erkennen sind. Dieses Verhalten zeigt Insulin mit dem in den Pharmakopoen angegebenen Zinkgehalt. Ein höherer Zinkgehalt verschiebt die Schwerlöslichkeit in Richtung zur alkalischen Seite (Abb. 1). Besonders hervorzuheben ist die Löslichkeit des Insulins in saurem bis zu 80 %igem Aethanol.

C. Prüfung auf Reinheit

Die Arzneibücher enthalten Vorschriften zur Bestimmung des Zinkgehaltes und der Sulfatasche. Der Zinkgehalt soll nach Angabe des DAB (VI. Ausgabe, III. Nachtrag zum Kommentar 1959) mindestens 0,3 % und höchstens 1 %, nach USP XVI nicht weniger als 0,1 mg und nicht mehr als 0,4 mg auf 1000 IE betragen. Auch eine Stickstoffbestimmung wird vielfach verlangt; sie ist unter anderem wichtig, weil organische Verunreinigungen, wie anhaftende Eiweißstoffe, die pharmakologische Auswertung verfälschen können. Einen wesentlichen Aufschluß über den Reinheitsgrad eines Produktes gibt die papierchromatographische Untersuchung, deren zusätzliche Anwendung heute für den Insulinhersteller unerlässlich ist (RÜCKERT und SCHÖNE, 1960; FENTON, 1961; TAYLOR et al., 1961).

D. Biologische Bestimmung der Einheiten

Die biologische Aktivität auch des Kristall-Insulins ist nicht konstant, sondern schwankt, wenn auch gering, etwa zwischen 24 und 27 IE/mg. Jede Fabrikationscharge muß daher biologisch getestet werden. Das Ergebnis wird der Bewertung des Insulingehaltes bei der Herstellung der Zubereitung zugrunde gelegt. Nach der Sterilitätskontrolle erfolgt eine zusätzliche Beurteilung durch die „Insulinprüfstelle des Deutschen Insulinkomitees beim Pharmakologischen Institut der Universität München“ (Leiter: Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. A. W. FORST). Nachdem auch die klinische Prüfung auf Wirksamkeit und gute Verträglichkeit vorliegt, wird die Zubereitung für den Vertrieb freigegeben. Dieses Vorgehen üben alle Hersteller von Insulin in der Bundesrepublik Deutschland aus.

Die biologische Bestimmung der Insulin-Einheiten beruht auf der Messung der Blutzuckersenkung im Tierversuch, die in linearer Beziehung zum Logarithmus der Dosis steht. Sie kann entweder direkt durch laufende mikrochemische Blutzuckerbestimmungen an Kaninchen oder an der hypoglykämischen Schockreaktion an Mäusen erfolgen (SMITH, 1962). Hersteller und Insulin-Prüfstelle in Deutschland arbeiten nach der Kaninchenmethode, die auf eine vom Völkerbund herausgegebene Vorschrift zurückgeht und mit derjenigen der Pharmakopoen übereinstimmt. Sie beruht darauf, daß das Insulin am Kaninchen im sogenannten Kreuztest im Vergleich mit dem internationalen Standard ausgewertet wird. Die Pharmakopoen der einzelnen Länder geben die erforderlichen Anweisungen. Für die Auswertung einer Charge sind zur Eliminierung der biologischen Streuung 100 und mehr Tiere notwendig. Der 4. internationale Standard für Insulin, der für die derzeitige Bewertung der Aktivität maßgebend ist und an dessen Ausarbeitung die bedeutendsten Institute und größten Produktionsstätten der Welt teilgenommen haben, wurde im Jahre 1959 vom National Institute for Medical Research in

London ausgegeben (BANGHAM und MUSSETT, 1959). Danach hat der 4. internationale Standard einen Insulingehalt von 24 IE/mg, d. h. die internationale Einheit des Insulins wird als diejenige Insulinmenge definiert, die in 1/24 mg, also in 0,04167 mg des 4. internationalen Standards enthalten ist.

E. Die pharmazeutischen Zubereitungen

1. Alt-Insulin

Die älteste und auch heute noch vielfach verwendete Zubereitung des Insulins ist das sogenannte Alt-Insulin, auch normales oder reguläres Insulin genannt. Im englisch-amerikanischen Schrifttum heißt es soluble, ordinary, unmodified und regular Insulin. Die Handelsbezeichnung dagegen ist Insulin, meistens mit dem Zusatz des Herstellers, wie z. B.: Insulin „Boots“[®], Insulin „Brunnengräber“[®], Insulin „Hoechst“[®], Insulin „Horm“[®], Insulin „Leo“[®], Insulin „Lilly“-Iletin[®], Insulin „Novo“[®], Insulin „Organon“[®], Insulin „Squibb“[®], Insulin „Wellcome“[®].

Die saure Lösung ist auf ein pH von 2,8–3,5 eingestellt. Für die Isotonie werden entweder 0,8 % Natriumchlorid, 1,45–1,75 % Glycerin oder 5,4 % Glukose zugesetzt. Als Konservierungsmittel kommen 0,1–0,25 % Phenol oder Kresol, 0,5 % Azetonchloroform oder 0,1 % Methyl- oder Propylparahydroxybenzoat zur Anwendung. Der Insulingehalt wird in internationalen Einheiten angegeben. Meistens enthält 1 ml Lösung 40 IE, seltener 80 oder 100 IE. Die Insulinlösung entfaltet nur nach parenteraler Gabe, also subcutaner, intramuskulärer und intravenöser Injektion, einen blutzuckersenkenden Effekt. Das sauer gelöste, positiv geladene Insulinmolekül wird nach der Injektion in das neutrale bis schwach alkalische Milieu des Gewebes zunächst bei pH 5 ausgeflockt und geht dann mit dem Gewebeeiweiß als negativ geladener Komplex wieder in Lösung. Dieser Vorgang verzögert sich etwas bei Präparaten, die mit Phosphat oder Azetat gepuffert sind.

Durch Ausnutzung der speziellen Löslichkeitsverhältnisse von Schweine-Insulin und Anwendung besonderer Reinigungsprozesse wurde von der Firma Novo ein neutrales Alt-Insulin hergestellt, das im Unterhautzellgewebe nicht den Fällungs- und Lösungsvorgang durchzumachen braucht und schnell resorbiert wird. Es trägt die Bezeichnung Insulin Novo Actrapid[®].

Nach subkutaner Injektion von 1 IE Alt-Insulin wird der Blutzucker an 2–2,5 kg schweren, normalen, 24 Stunden hungernden Kaninchen nach 1 Stunde auf ca. 50, nach 2 Stunden auf das Wirkungsmaximum von 40 mg % gesenkt. Der Blutzucker steigt danach wieder an und erreicht nach 4–5 Stunden den Normalwert. Die Wirkung ist somit ziemlich flüchtig, selbst bei einer Dosis, die den Blutzucker bis nahe an die Schockgrenze senkt. Obwohl der zeitliche Ablauf der Insulinwirkung am Menschen nicht mit dem am Kaninchen übereinstimmt, kann daraus geschlossen werden, daß ein Diabetiker zur Regulierung seiner Hyperglykämie Alt-Insulin im allgemeinen mehrmals innerhalb 24 Stunden injizieren muß.

2. Verzögerungsinsuline

Um den Diabetiker von wiederholten täglichen Insulin-Injektionen zu befreien, liefen Bemühungen in verschiedenen Richtungen. Einmal wurde versucht, orale Zubereitungen zu entwickeln, indem man das Insulinmolekül vor dem Angriff der Verdauungsfermente durch Fermenthemmsubstanzen wie Chinin, Fluorid, Extrakt aus Askariden zu schützen, und durch Resorptionsvermittler zur Aufnahme zu bringen hoffte (BRATUSCH-MARRAIN, 1930; BRUGSCH und HORSTERS, 1930; CUTTING and ROBSON, 1941; DRIVER and MURLIN, 1941; FORNET, 1926, 1929, 1930; HANZLIK and CUTTING, 1941; KESTERMANN, 1930; KÜHN, 1930; KWILECKI und SILBERSTEIN, 1930; LANGE und LOEWE, 1929; LASCH und SCHÖNBRUNNER, 1938; OTTOW, 1929; STEINITZ und THAU, 1931; STEPHAN, 1929, 1930; UMBER und ROSENBERG, 1930; WAHNCAU und BERTRAM, 1931). Alle diese Bestrebungen können als gescheitert angesehen werden. Auch eine rektale (MURLIN, SUTTER et al., 1923/24), nasale (WASSERMAYER und SCHÄFER, 1929 und 1930) und besonders die perkutane (HERMANN und KASSOWITZ, 1935; HERMANN, 1935; MAIER-WEINERTS-GRÜN, 1936; PRIBRAM, 1935; RENNIE, 1923; TELFER, 1923) Applikation von Insulin-Zubereitungen wurde geprüft. Es fand sich jedoch eine so ungleichmäßige Wirkung, daß eine exakte Therapie nicht möglich war.

Erfolgreich erwiesen sich jedoch Versuche, den Wirkungsablauf der Insulin-Injektion protrahiert zu gestalten, so daß nur 1–2 Injektionen pro die notwendig sind. Damit entstand das große Forschungsgebiet der *Insuline mit verzögerter Wirkung*, auch kurz als *Verzögerungs-, Depot- oder Retard-Insulin* bezeichnet.

Für die Entwicklung eines derartigen Präparates ist die Untersuchung des Depoteffektes an Laboratoriumstieren unerläßlich. Neben pankreaslosen Hunden haben sich normale Kaninchen für diesen Zweck als sehr brauchbar erwiesen. Allerdings sind die gewonnenen Ergebnisse nicht direkt auf den Menschen zu übertragen. Die protrahierte Wirkung am Tier ist erfahrungsgemäß weniger ausgeprägt als beim Menschen. Der Tierversuch gestattet lediglich eine relative Aussage beim Wirkungsvergleich zweier Präparate.

Die Prüfung als Verzögerungsinsulin wird im Kreuztest am Kaninchen gegenüber einem Depot-Insulin von bekanntem Wirkungsablauf in gleicher Weise durchgeführt wie eine Alt-Insulin-Auswertung. Allerdings muß das Verzögerungs-Insulin unverdünnt injiziert werden, da Verdünnungen den Depoteffekt verändern. Ergibt die Vorprüfung einer Zubereitung am Tier ein günstiges Resultat, so wird eine Testung am stoffwechselgesunden Menschen oder am Diabetiker vorgenommen. Für die Prüfung am Stoffwechselgesunden hat sich insbesondere die Methode von GERRITZEN bewährt, die weiter unten beschrieben ist.

Die Depot-Insulin-Forschung wird im folgenden chronologisch abgehandelt, da sich auf diese Weise ein guter Einblick in die Entwicklung der gegenwärtig im Handel befindlichen Präparate ergibt.

Schon bald nach der Einführung des kurzwirkenden Alt-Insulins setzten Versuche ein, die Resorption des Insulins zu verzögern.

So wurde ohne eindeutigen Erfolg mit Gummi arabicum (BURGESS et al., 1923), Lecithin (KROGH, 1923), Insulin-Oel Suspensionen (HEDVALL, 1925), Eiweißkörpern (DE JONGH und LAQUEUR, 1925; BERTRAM, 1925), Cholesterin (LANGE und SCHOEN, 1926; KLEIN und GROSSE, 1936), Alaun (ROSENTHAL and KAMLET, 1937) und Tannin (GRAY, 1936; JENKINSON and MILNE, 1938) experi-

mentiert. Die Lösungen waren meist nur wenig haltbar, die Injektionen zu schmerzhaft, oder die Abgabe des Insulins an den Organismus erfolgte zu ungleichmäßig. Versuche, die vasokonstriktorisches Eigenschaften des Adrenalins und des Hypophysenhinterlappenhormons Vasopressin auszunutzen, verliefen ebenfalls negativ, da nach primärer Resorptionsverzögerung durch die reaktive Hyperämie eine verstärkte Resorption einsetzte, woraus ein unregelmäßiger klinischer Effekt resultierte (CLAUSEN, 1936; WHITE, 1936).

Erst nachdem HAGEDORN, JENSEN, KRARUP und WODSTRUP (1936) das von KOSSEL dargestellte Protamin aufgriffen, bahnte sich eine befriedigende Lösung der klinischen Forderung nach einer gleichmäßigen, protrahiert wirkenden Darreichungsform des Insulins an. Dieser basische Eiweißkörper geht mit Insulin bei neutraler Reaktion eine schwer lösliche Verbindung ein, wodurch eine langsame Resorption aus dem Gewebe möglich wird (Abb. 1).

Da die *neutrale Protamin-Insulin-Suspension* nur begrenzt haltbar ist, mußte die zur Fällung benötigte Phosphatpufferlösung vor Gebrauch dem sauer gelösten Protamin-Insulin zugesetzt werden.

Die weitere Entwicklung des Protamin-Insulins ist mit den Studien von SCOTT und FISHER (1935) über den Einfluß der Zinksalze eng verknüpft. Sie fanden, daß durch Zinksalze nicht allein die Wirkung des Protamin-Insulins wesentlich verzögert, sondern auch die Haltbarkeit der neutralen Suspension erreicht wird. Damit war der erste Weg für die breite Anwendung des Protamin-Zink-Insulins frei.

Das Protamin-Zink-Insulin, das von einer großen Zahl von Insulinfirmen auf der ganzen Welt hergestellt wird, ist eine Suspension, die etwa 1,25 mg Protamin und 0,2 mg Zink pro 100 Einheiten Insulin enthält. Das erforderliche Protein wird aus Fisch-, insbesondere Forellen-Sperma gewonnen.

Auf der Suche, das Protamin durch eine synthetische Substanz zu ersetzen, die stets in gleichbleibender Beschaffenheit und Reinheit zu erhalten ist, fand DÖRZBACH 1937 (DÖRZBACH, 1956) in den Hoechst Laboratorien, daß das von JENTSCH synthetisierte Bis-(4-aminochinaldin-6)-N,N'-harnstoff-hydrochlorid (Surfen®) mit Insulin beim pH des Gewebesaftes einen schwer löslichen Komplex bildet (Abb. 1); Surfen-Insulin wurde zuerst als Suspension von neutraler Reaktion mit einem Phosphatpuffer angewandt.

Im gleichen Jahr gelang es ebenfalls in Hoechst LINDNER (1956), nach einem besonderen Verfahren einen Insulin-Komplex aus dem Pankreas zu isolieren, der genuin die Eigenschaft einer protrahierten Insulinwirkung aufwies (Nativ-Insulin).

Bis zum Jahre 1938 wurden alle Depot-Insuline in Form von Suspensionen verwendet. Um die Nachteile, die eine Injektion von suspendiertem Insulin mit sich bringt auszuschließen, konnte DÖRZBACH zeigen, daß Surfen-Insulin auch in gelöster Form, also bei pH 3, einen gleichmäßigen protrahierten Effekt aufweist, wenn kein Puffer zugesetzt wird. Nach der Injektion erfolgt eine schnelle Ausflockung im Gewebe. Die hierdurch bedingte verlangsamte Resorption bewirkt den Verzögerungseffekt. Dieses Präparat ist unter der Bezeichnung Depot-Insulin „Hoechst“® klar im Handel. Es enthält 0,4 mg Surfen und 0,015 mg Zink/100 IE Insulin. Eine Mischung von 2 Teilen Depot-Insulin „Hoechst“ klar mit einem Teil Alt-Insulin wurde von BERTRAM (1953) in späteren Jahren entwickelt und trägt die Handelsbezeichnung Komb-Insulin „Hoechst“®.

REINER, SEARLE und LANG (1939) stellten in den Wellcome Research Laboratories mit Rinderglobin ein Depot-Insulin in ungepufferter saurer Lösung her, welches als Globin-Insulin von verschiedenen Firmen vertrieben wird. Es enthält 4 mg Globin/100 IE Insulin und 0,3 mg Zink.

1944 gelang es HALLAS-MØLLER (HALLAS-MØLLER, 1945), durch Phenylisocyanat einen Teil der titrierbaren Aminogruppen im Insulinmolekül reversibel zu blockieren. Dieses klar gelöste Insulin muß im Gewebe erst wieder zum wirksamen Insulin aufgespalten werden, woraus der Depoteffekt resultiert. Es ist unter der Bezeichnung Iso-Insulin und heute hauptsächlich in Mischung mit Alt-Insulin als Di-Insulin (HEY, 1945) im Handel.

In den Hagedornschen Laboratorien konnte 1946 von KRAYENBÜHL und ROSENBERG ein kristallisiertes Protamin-Zink-Insulin mit einem geringeren Protamin-Gehalt (0,3–0,6 mg/100 IE Insulin bei 0,016–0,04 mg Zink) hergestellt werden. Die Zubereitung entsteht, wenn Alt-Insulin und Protamin im isophanen Verhältnis zwischen pH 6,3 und 8 gemischt werden. Es handelt sich um eine neutrale gepufferte Suspension von stäbchenförmigen Protamin-Insulin-Kristallen (NPH = neutrales Protamin-Insulin HAGEDORN), wobei die hinzugefügte Zahl, z. B. NPH 50 auf einen Gehalt von 0,5 mg/100 IE Protamin hinweist. Je nach Herstellungsland und Firma ist es mit einem Beinamen belegt wie NPH-Insulin „Lilly“ (USA), NPH-Insulin „Wellcome“ (England), NPH-Insulin „Boots“ (England), NPH-Insulin „Retard“ (Dänemark), NPH-Insulin „Organon“ (Holland). Die Herstellung erfolgt nach Vorschrift der USP XV und wird dort als Isophan-Insulin bezeichnet.

Eine klare, saure, schwach gepufferte isotonische Lösung von Kristallinsulin, Protamin und Zn-Salz hat die Firma Hormon-Chemie 1950 mit der Bezeichnung Depot-Insulin „Horm“® zur Verfügung gestellt. Es hat einen Protamingehalt von 0,6 mg und einen Zinkgehalt von 0,15 mg auf 100 IE Insulin. Im neutralen Gewebsbereich fällt ein Protamin-Zink-Insulin-Komplex aus, der protrahiert resorbiert wird (MITTENZWEI, 1956).

HALLAS-MØLLER, PETERSEN und SCHLICHTKRULL (1951) fanden bei ihren Studien über das Zusammenspiel von Zink und Insulin, daß der Insulin-Zink-Komplex beim pH des Blutes schwer löslich ist, wenn anstelle des üblichen Phosphatpuffers ein für das Zink indifferentes Anion, wie Azetat, verwendet wird. Bei einem Zinkgehalt von 0,2 mg/100 IE Insulin werden Retardierungseffekte erzielt, die von der physikalischen Zustandsform der Insulin-Suspension abhängig sind. Sie sind für die amorphe Insulin-Suspension von Insulin Novo Semilente kleiner als für kristallines Insulin Novo Ultralente. Eine Kombination von 3 Teilen der amorphen mit 7 Teilen der Kristall-Suspension liegt im Insulin Novo Lente® vor (Abb. 1).

Weitere Arbeiten auf dem Gebiete des Surfen-Insulins ergaben, daß mittels Surfen-Insulin-Kristallen mit variierbarem Surfen-Gehalt eine unterschiedliche Löslichkeit zu erzielen ist. Hierdurch wurde die Herstellung von Insulin-Suspensionen, deren protrahierter Effekt in mehreren Phasen abläuft, möglich. DÖRZBACH und LINDNER (1954) entwickelten aus 2 Surfen-Insulin-Kristallisaten, kristallisiertem und amorphem Insulin eine Suspension in 0,9%iger neutraler Kochsalzlösung, die unter der Bezeichnung Long-Insulin „Hoechst“® im Handel ist.

1958 gelang SCHLICHTKRULL (1961) nach einem besonderen Verfahren die Herstellung von Insulin-Kristallen aus Rinder-Insulin, die einen Zinkgehalt von

nur 0,033 mg/100 IE Insulin enthalten und beim Mischen mit dem neutralen Alt-Insulin aus Schweine-Pankreas, dem Insulin-Novo-Actrapid, wegen fehlender freier Zinkionen die rasch einsetzende Alt-Insulin-Wirkung nicht verändern. Eine Kombination von 10 IE Insulin Novo-Actrapid mit 30 IE pro ml dieses Kristall-Insulins ist unter der Bezeichnung Insulin Novo Rapitard® im Handel.

1962 entwickelten die Farbwerke Hoechst AG ein Verfahren zur Herstellung von hochgereinigtem Human-Globin. Durch geringe Zusätze (2 mg auf 100 IE Insulin) gelingt es, mit diesem chemisch genau definierten menschlichen Protein einen Verzögerungseffekt zu erzielen. Ein derartiges Präparat liegt als klare Lösung mit einem pH von 3 vor und trägt die Handelsbezeichnung HG-Insulin „Hoechst“® (Humanglobin-Insulin „Hoechst“).

Die Fortschritte der immunologischen Forschung in den letzten Jahren führten auch zu neuen Erkenntnissen hinsichtlich des immunologischen Geschehens nach Zufuhr von exogenem Insulin. Dabei zeigte sich, daß zwischen den Insulinarten verschiedener Tierspezies immunologische Unterschiede bestehen, die klinisch von Bedeutung sein können. Eine Reihe von Insulinproduzenten hat diesen Erkenntnissen Rechnung getragen und ist zur Herstellung von Monospezies-Präparaten, die nur Rinder- oder Schweineinsulin enthalten (z. B. Hoechst, Horm, Novo u. a.), übergegangen. Im Gegensatz zu den bisher üblichen Mischinsulin-Präparaten, die aus verschiedenen Anteilen von Rinder- und Schweineinsulin bereitet wurden, bieten Monospezies-Insuline Ausweichmöglichkeiten für die seltenen Fälle von echter, spezifisch bedingter Insulin-Allergie bzw. Insulin-Resistenz.

F. Aufbewahrung von Insulinpräparaten

Damit die Wirksamkeit einer Insulinzubereitung in voller Stärke erhalten bleibt, ist bei der Aufbewahrung besondere Sorgfalt notwendig. Die Lagerung sollte bei einer Temperatur von + 3 bis + 10° C erfolgen. Die Aufbewahrung geschieht am besten im Kühlschrank, jedoch nicht im Gefrierfach.

Insulinpräparate dürfen nicht längere Zeit dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Verfärbte und vom normalen Aussehen abweichende Lösungen sind immer zu verwerfen. Die Wirksamkeit von Insulinzubereitungen ist einer zeitlichen Begrenzung unterworfen. Zur Sicherheit sind alle Präparate daher mit einem Verfallsdatum versehen, das unbedingt beachtet werden muß. Die Laufzeit der meisten handelsüblichen Präparate beträgt 1¹/₂–3 Jahre.

Insuline, die nicht in Originalpackungen angeboten werden, sind in jedem Falle zurückzuweisen.

III. Die klinische Wirkung der Insulin-Zubereitungen

Wie aus den vorangegangenen Ausführungen zu entnehmen ist, stehen für die Insulinbehandlung des Diabetikers eine größere Anzahl von verschiedenen Spezialzubereitungen zur Verfügung. Sie gestatten für die unterschiedliche Insulinbedürftigkeit bei den verschiedenartigen diabetischen Krankheitszuständen eine angemessene Differentialtherapie. Im allgemeinen genügen jedoch für die Differentialtherapie wenige Präparate, die man allerdings genau kennen sollte.

Angaben über den Wirkungsablauf der verschiedenen handelsüblichen Insuline bei Diabetikern schwanken häufig, da eine Reihe von unterschiedlichen Faktoren eine einheitliche Beurteilung erschwert. Neben dem Grad der Stoffwechselstörung ist die Insulinansprechbarkeit von individuellen Gegebenheiten abhängig. Von wesentlicher Bedeutung ist die verabfolgte Dosis. Kleine Dosen bedingen eine kürzere Wirkungsdauer als höhere. Weiterhin kann der Wirkungsablauf der einzelnen Insulinzubereitungen erheblich vom Applikationsort beeinflusst werden. So wurden signifikante Unterschiede der Resorptionsgeschwindigkeit des Insulins zwischen Arm-Injektionen und Injektionen in den Oberschenkel nachgewiesen. Ein Wechsel zwischen oberer und unterer Extremität kann daher zu Unterschieden in der Insulinauswertung im Organismus führen. Zwischen s. c.- und i. m.-Injektion bestehen offenbar weder bei Anwendung am Arm noch am Oberschenkel Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit (JOINER, 1959; NORA, SMITH and CAMERON, 1964). Somit sind gegen eine wechselnde Injektion in subkutanes Gewebe und Muskulatur keine Einwände zu erheben, wenn das Fettgewebe – z. B. bei Lipodystrophie – geschont werden soll.

Von großer Bedeutung für die Beurteilung der klinischen Insulinwirksamkeit ist die verabfolgte Diät, wobei einmal die Art der Kohlenhydratverteilung über den Tag zu berücksichtigen ist, während andererseits der Fettanteil der Nahrung eine Rolle spielen kann. Fettreiche Nahrung vermag deutlich die Insulinempfindlichkeit zu vermindern, was bei der Behandlung des labilen Diabetes therapeutisch von Nutzen sein kann (PORGES und ADLERSBERG, 1929; CONSTAM, 1962; LÜBKEN, 1960). Die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten bei verschiedenen Rassen und Völkern bedingen häufig eine uneinheitliche Beurteilung der Insulinwirksamkeit.

Exogen zugeführtes Insulin induziert als Antigen die Bildung verschiedener Typen gegen Insulin gerichteter Antikörper. Während zelluläre Antikörper nur in vereinzelt Fällen bei Insulin-Allergien vom verzögerten Typ nachweisbar waren, ließen sich humorale Antikörper in verschiedenen Klassen der Immunglobuline lokalisieren. Frühantikörper vom IgM-Typ zeigten sich nur in der Initialphase der Insulinbehandlung, während IgA-Antikörper lediglich bei Insulin-Allergien vom Soforttyp auftraten. Demgegenüber persistieren insulinbindende Antikörper vom IgG-Typ während der gesamten Dauer einer Insulinbehandlung. Innerhalb der IgG-Fraktion ließen sich zwei Antikörperbindungsstellen mit stark unterschiedlicher Affinität zum Insulinantigen aufdecken, die für die aktuelle Insulinwirksamkeit von großer Bedeutung sind (KERP, KASEMIR und KIELING, 1968) (S. 1141).

Insbesondere weist die Komponente AK_1 einen starken insulin-neutralisierenden Effekt auf. Das an die Komponente AK_2 gebundene Insulin bleibt stoffwechselwirksam und erfährt darüber hinaus eine Protektion vor dem natürlichen Abbau. Es ist daher verständlich, daß die unterschiedlichen Antikörpertiter, die die Menge des aktiven Hormons und die Schnelligkeit seines Abbaus beeinflussen, über das Ausmaß der Insulin-Wirksamkeit beim einzelnen Kranken entscheiden.

Der Antikörperbildung gegen exogenes Insulin kann in klinischer Hinsicht somit eine positive Bedeutung zukommen, da durch sie ein gewisser Depoteffekt des Insulins zustande kommt. Mangel an Antikörpern kann wiederum Ursache der Instabilität bei der Stoffwechselführung mit Insulin sein. Erst bei Vorhandensein von bestimmten Antikörpertitern kommt es zu einer Stabilisierung der Stoff-

wechsellage. Hohe Titer der Komponente AK_1 dagegen rufen eine Blockierung der Insulin-Wirksamkeit hervor. Das klinische Bild einer Insulin-Resistenz ist die Folge.

Eine brauchbare Methode, die Insulin-Wirkung einer Zubereitung am Menschen zu bestimmen, liegt in einem von GERRITZEN angegebenen Test vor. Bei gesunden Versuchspersonen wird nach Injektion von 20 E des betreffenden Präparates unter regelmäßiger Kohlenhydratzufuhr (2 Kekse bzw. 50 g Kartoffelbrei und 30 ccm Mineralwasser pro Stunde) der Blutzucker alle 60 Min. über 24 Stunden in Doppelbestimmungen kontrolliert (GERRITZEN, 1952, 1953, 1954). Durch dieses Vorgehen können offenbar störende gegenregulatorische Faktoren ausgeschaltet werden, so daß eine vergleichende Beurteilung verschiedener Insulin-Zubereitungen möglich wird.

Bei den nach dieser Methode gewonnenen Werten ist allerdings zu berücksichtigen, daß sie auf Grund der oben geschilderten Fakten nicht ohne weiteres auf den Diabetiker übertragen werden können, da bei diesen meist höhere Insulindosen unter anderen Ernährungsbedingungen verabfolgt werden. Daneben ist die oben erwähnte individuell verschiedene Insulin-Ansprechbarkeit von großer Bedeutung.

Der Wirkungsablauf einer Insulin-Zubereitung sollte durch Angaben über den Wirkungseintritt, die Maximalwirkung und die Wirkungsdauer charakterisiert werden. Nur bei Kenntnis dieser Daten ist eine sinnvolle Anpassung des Insulintyps an die individuellen Erfordernisse einer gestörten Stoffwechselfunktion und damit eine echte Differentialtherapie möglich. Durch die Auswahl des geeigneten Insulin-Präparates kann somit eine Nachahmung der physiologischen Insulin-Inkretion erzielt werden. Neben der Steuerung mittels der verschiedenen Insulin-Zubereitungen ist ein weiteres Regulativ durch Variation der Injektionszeit des Insulins und durch Veränderung der Kohlenhydratverteilung über den Tag gegeben. Der erfahrene Diabetologe besitzt daher neben der Auswahl der Insulin-Zubereitungen weitere Möglichkeiten, den Stoffwechsel ins Gleichgewicht zu bringen. Leider wird von der erwähnten zweiten Möglichkeit seltener Gebrauch gemacht. Häufig sind derartige Maßnahmen jedoch auch nicht durchführbar, da bei vielen Diabetikern durch den Arbeits- und Tages-Rhythmus die Zeit und Menge der Nahrungsaufnahme bestimmt ist.

Insulin kommt, wie beschrieben, in zwei verschiedenen Formen zur Anwendung:

1. als Alt-Insulin und
2. als Verzögerungs-Insulin.

Beim Verzögerungs-Insulin unterscheidet man klinisch zwei Gruppen:

- a) die kurzwirkenden Depot-Insuline, auch Intermediär-Insuline genannt und
- b) die langwirkenden Depot-Insuline.

A. Alt-Insulin

Alt-Insulin-Zubereitungen verschiedener Herstellerfirmen haben einen nahezu identischen Wirkungsablauf. Allerdings können sie in ihrem Zinkgehalt variieren (siehe oben), wodurch die Wirkungsdauer geringfügig verändert wird. Zweckmäßigerweise sollte man sich Insulin-Präparate gut renommierter Herstellerfirmen bedienen, da sie einen gleichmäßigen Reinheitsgrad und Zinkgehalt gewährleisten.

Die Wirkung des Alt-Insulins ist kräftig und kurz anhaltend. Unter Umständen kann hierdurch eine kontrainsulinäre Wirkung im endokrinen System ausgelöst werden (STÖTTER, 1963). Durch wiederholte kleine Dosen sind unangenehme Blutzuckerschwankungen zu verhindern.

Alt-Insulin wird vor allem für die akute Kompensation im Koma und zur Behandlung starker Stoffwechselbelastungen (z. B. bei Operationen, Entbindungen usw.) verwendet. Da unter diesen Umständen die Insulindosis meist kurzfristig den aktuellen Bedürfnissen angepaßt werden muß, ist ein kurz wirkendes Präparat das Mittel der Wahl.

Häufig erfolgt die Anwendung von Alt-Insulin auch bei Erst- und Neueinstellungen, wobei mindestens 3 Tagesinjektionen, häufig eine 4. Nachtinjektion, erforderlich sind. Je nach Höhe von Blut- und Urinzucker wird die Dosis und das Injektionsintervall variiert. Bei der einzelnen Alt-Insulin-Injektion sollte man in diesem Falle nicht über 28 E hinausgehen. Die Applikation hat im allgemeinen etwa $\frac{1}{2}$ Stunde vor einer Mahlzeit stattzufinden. Wird Alt-Insulin nicht vor einer Mahlzeit verabfolgt, ist immer auf eine nachfolgende Kohlenhydratzufuhr zu achten, um die sich anbahnende Hypoglykämie auszugleichen.

In südlichen Ländern wird Alt-Insulin in einem hohen Prozentsatz auch zur Dauertherapie herangezogen. Dies ist u. a. auf die besonderen Eßgewohnheiten dieser Bevölkerungsgruppen zurückzuführen. Durch 2 Alt-Insulin-Injektionen werden ohne besondere Diätrestriktionen die beiden Hauptmahlzeiten mittags und abends abgedeckt. Damit läßt sich eine relativ unproblematische Einstellung erreichen.

Alt-Insulin hat bei subkutaner und intramuskulärer Applikation eine Wirkungsdauer von ca. 6–8 Stunden. Der hypoglykämische Effekt setzt nach 15–30 Min. ein. Nach 1–2 Std. ist der maximale Blutzuckerabfall erreicht. Die maximale Wirkung wird $\frac{1}{2}$ –1 Std. aufrechterhalten. Nach 6 bis spätestens 8 Stunden ist die Wirkung abgeklungen.

Alt-Insulin eignet sich als einzige Zubereitung zur sicheren intravenösen Anwendung (FRIEDMAN, 1962). Bei dieser Applikationsform ist der Initialeffekt nach 15 Min. zu erwarten. Die Maximalwirkung tritt nach 30 Min. auf, die Wirkungsdauer geht nicht über 2 Std. hinaus. Die i. v. Anwendung ist vornehmlich zur intensiven Insulinierung komatöser Patienten geeignet. Als Einzeldosis ist hier 20–50 E die Regel, sie kann bei Bedarf erhöht werden.

Das seit kurzer Zeit zur Verfügung stehende Insulin-Novo-Actrapid fällt, wie vorab erwähnt, nach Injektion im Gewebe nicht aus und wird daher relativ schnell resorbiert. Sein Wirkungsmaximum wird aus diesem Grunde etwas zügiger erreicht, die Wirkungsdauer ist im Vergleich zu regulärem Alt-Insulin kürzer. Die Zubereitung kann gut i. v. verabfolgt werden. Wegen des pH-Wertes von 7,2 eignet sich Actrapid besonders zur Mischung mit neutralen Infusionslösungen.

Alt-Insulin wird von verschiedenen Herstellern als Monospezies-Zubereitung, welche ausschließlich Rinder- oder Schweine-Insulin enthält, angeboten. Die Schweine-Insulin-Präparate werden im allgemeinen mit dem Zusatz S gekennzeichnet (z. B. Insulin S „Hoechst“). Da dem Schweine-Insulin offenbar eine geringere Affinität gegenüber Antikörper im IgG-Bereich zukommt, sollte ihm dort der Vorzug gegeben werden, wo eine schnelle und intensive Insulinierung notwendig wird wie z. B. im Coma diabeticum sowie bei präkomatösen Zuständen oder ausgeprägten Azidosen.

Da beim Übergang von Rinder- oder Misch-Insulin auf Schweine-Insulin auf Grund der immunologischen Verschiedenheiten gelegentlich weniger Insulin-Einheiten zum Stoffwechselfausgleich benötigt werden, ist zur Vermeidung unerwünschter hypoglykämischer Reaktionen die Dosierung sorgfältig zu überprüfen.

B. Verzögerungsinsuline

Die Einführung von Verzögerungspräparaten hat die Insulintherapie wesentlich vereinfacht, so daß heute eine Dauereinstellung mit mehr als 2 Injektionen pro Tag kaum mehr erforderlich ist.

Die Verzögerungsinsuline differieren sowohl in der Wirkungsdauer, in der Schnelligkeit des Wirkungseinsatzes als auch in der Zeit des Wirkungsmaximums. Die Unterschiede sind besonders zwischen den kurz- und langwirkenden Typen recht erheblich, so daß man in der Praxis bei guter Einstellung nicht ohne Not Depot-Insuline auswechseln sollte – um Schäden zu vermeiden auch nur dann, wenn der Wirkungstyp des aushilfsweise verwendeten Insulins bekannt ist.

Grundsätzlich ist zur Verwendung von Präparaten längerer Wirkungsdauer zu sagen, daß das Insulin um so protrahierter wirken darf, je stabiler der Diabetes ist, aber weniger protrahiert wirken soll, wenn eine labile Form der Zuckerkrankheit vorliegt.

Die protrahierte Wirkung der meisten in Gebrauch befindlichen Depot-Insuline beruht, wie schon oben ausgeführt, in der Beobachtung, daß das Insulinmolekül mit geeigneten Substanzen salzartige oder komplexe schwerlösliche Bindungen eingehen kann. Diese schwerlöslichen Verbindungen können als amorphe Suspensionen gespritzt werden wie z. B. das Protamin-Zink-Insulin. Die Wirkungsdauer ist durch die Anwendung der Insulinverbindungen in kristallisierter Form zu verlängern. Durch Verwendung von Kristallen verschiedener Zusammensetzung und Größe besteht eine weitere Variationsmöglichkeit.

Bestimmte Depot-Effekte können zusätzlich durch sog. Kombinations- und Misch-Insuline erzielt werden. Kombinations-Insuline sind Präparate, in denen die Komponenten unverändert bestehen bleiben und eine eindeutige Additionswirkung entfalten (BERTRAM, 1957).

Misch-Insuline unterscheiden sich von den Kombinations-Insulinen dadurch, daß die Mischung nicht mehr beide Komponenten nebeneinander aufweist, sondern daß ein neuer Insulintyp entsteht, dessen Wirkungsablauf sich zwischen Alt- und dem gewählten Depot-Insulin bewegt (BERTRAM, 1957).

Von großer Wichtigkeit für den praktischen Gebrauch von Verzögerungsinsulinen ist der Umstand, ob das Präparat als trübe Suspension oder als klare Lösung vorliegt. Suspensions-Insulinen haftet der Nachteil an, daß sie vor Gebrauch sorgfältig aufgeschüttelt werden müssen, um eine genaue und gleichmäßige Dosierung zu gewährleisten. Nachdem sie in die Injektionsspritze aufgezogen sind, hat sofort die Injektion zu erfolgen. Bei längerem Zuwarten sedimentiert die Aufschwemmung und kann bei späterer Injektion zu Schwierigkeiten durch Verstopfen der Kanüle führen.

Einfacher und sicherer in der Dosierung sind die klar gelösten Depot-Insuline, die als schwach saure un- oder wenig gepufferte Lösungen ihrer Komponenten vorliegen. Nach der Injektion fällt der Insulinkomplex im neutralen pH des Gewebes aus und wird protrahiert resorbiert.

Alle sauren klaren Depot-Präparate sind mit ungepuffertem Alt-Insulin in jedem Verhältnis ohne Schwierigkeiten mischbar. Es entstehen Misch-Insuline, deren Effekt wie schon oben angeführt zwischen Alt-Insulin und der verwandten Depot-Insulin-Zubereitung liegt.

Die kurz wirkenden Verzögerungsinsuline, die sog. Intermediärinsuline, eignen sich besonders für die zweimalige Injektionsbehandlung pro Tag. Von einem Intermediärinsulin sollten im allgemeinen nicht mehr als 40–48 IE in einer Injektion verabfolgt werden. Bei zweimaliger Injektion ist somit eine Gesamtinsulinmenge bis etwa 80 IE pro Tag möglich (STÖTTER, 1963). In der Praxis wird gewöhnlich so verfahren, daß der Tagesinsulinbedarf zu etwa $\frac{2}{3}$ – $\frac{3}{4}$ mit der morgendlichen Injektion und der Rest zum Abend gegeben wird. Durch dieses Vorgehen sind insbesondere bei mitteleuropäischen Eßgewohnheiten nahezu ideale Einstellungsergebnisse zu erzielen.

Reicht die Insulinmenge bis 80 IE nicht aus, so ist es zweckmäßig, den weiteren Insulinbedarf als Alt-Insulin (z. B. bis je 20 IE pro Injektion) hinzuzufügen, so daß auf diese Weise eine Gesamtinsulinmenge von 120 IE pro Tag möglich wird.

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit geringem und mittlerem Insulinbedarf reicht häufig zur Regulierung ihres Insulindefizits die einmalige tägliche Gabe eines Intermediärinsulins aus. Die Anwendung eines derartigen Insulintyps gewährt zudem der noch verbliebenen Eigenregulation einen gewissen Spielraum, insbesondere in den Nachtstunden. Nach Übergang von Alt-Insulin auf ein Intermediärinsulin-Präparat kann im allgemeinen die vorher benötigte Alt-Insulin-Dosis auf Grund des ökonomischen Insulin-Angebotes um $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ reduziert werden.

Als Standardintermediärinsulin hat sich in Deutschland seit über 25 Jahren das Depot-Insulin „Hoechst“ klar bewährt, welches neben dem Vorzug einer klaren Lösung eine relativ kräftig einsetzende stabile Insulin-Wirkung in der Klinik aufweist (STÖTTER, 1963; MOHNIKE und LIPPMANN, 1964). Dieser Insulintyp zeigt besonders bei Patienten mit vormittäglicher Hyperglykämie gute Ergebnisse. Die Maximalwirkung ist lang und kräftig genug, um auch das Mittagessen ausreichend abzudecken. Insbesondere bei mitteleuropäischen Eßgewohnheiten mit 5 über den Tag verteilten Mahlzeiten, die ja bei richtiger Kohlenhydratverteilung der idealen Diabetesdiät am nächsten kommt, zeigt dieser Insulintyp deutliche Vorteile.

Ein fixes Mischinsulin aus 1 Teil Alt-Insulin und 2 Teilen Depot-Insulin „Hoechst“ klar liegt im Komb-Insulin vor. Diese Zubereitung eignet sich speziell für eine elastische Stoffwechselführung und ist in erster Linie für Diabetiker mit wenig ausgeglichener Stoffwechsellage indiziert. Besonders stoffwechsellabile jugendliche Diabetiker können mit Komb-Insulin in ein gutes Stoffwechselgleichgewicht gebracht werden, da morgendliche Hyperglykämien sicher abgefangen werden (SAUER, 1964). Die relativ kurze, aber kräftige Wirkung erfordert eine zweimalige tägliche Anwendung. Je nach den Verhältnissen der Stoffwechselstörung zeigt häufig die morgendliche Anwendung von Depot-Insulin „Hoechst“ klar und die abendliche Applikation von Komb-Insulin vorteilhafte Ergebnisse.

Bei anderen Patienten wiederum empfiehlt sich je nach Lage der Dinge die morgendliche Injektion von Komb-Insulin und eine abendliche Gabe von Depot-Insulin „Hoechst“ klar oder Alt-Insulin, wobei die abendliche Dosis wie auch bei der vorab erwähnten differentialtherapeutischen Maßnahme etwa $\frac{1}{3}$ der Gesamtinsulintagesdosis ausmachen sollte.

Das Insulin Novo Rapitard, eine Mischung von 1 Teil Alt-Insulin (Actrapid) und 3 Teilen Rinderinsulinkristallen in Suspension, ähnelt in seinem Wirkungsablauf dem Depot-Insulin „Hoechst“ klar. Als Kombinationsinsulin besitzt es jedoch ein biphasisches Wirkungsmaximum (STRATMANN, 1962; BRUNI, 1964), welches bei höherer Dosierung bei differentialtherapeutischen Überlegungen Berücksichtigung finden muß. Bei niedriger Dosierung wiederum ist der Alt-Insulin Anteil so gering, daß hierdurch der Initialeffekt nur unwesentlich verstärkt wird (STÖTTER, 1963).

Ein kurzwirkendes Intermediärinsulin liegt im Di-Insulin Novo vor, das aus 1 Teil kristallisiertem Alt-Insulin und 1 Teil Iso-Insulin besteht. Es hat eine Wirkungsdauer von etwa 10 Stunden. Das Wirkungsmaximum wird nach 2 Stunden erreicht und hält bis zur 3. Stunde an. Durch Zumischung von Alt-Insulin kann der Initialeffekt verstärkt werden. Von Di-Insulin Novo sind im allgemeinen 2 Injektionen täglich notwendig (SAUER, 1964).

Als weiteres kurz wirkendes Intermediärinsulin steht das Insulin Novo Semilente, eine Suspension von amorphem Schweineinsulin in neutralem pH, zur Verfügung. Das Präparat weist einen flachen Wirkungseinsatz auf. Eine zweimalige tägliche Gabe ist im allgemeinen erforderlich. Semilente wird hauptsächlich als Zumischung zum Insulin Novo Lente verwandt.

Im Insulin Novo Lente liegt eine fixe Kombination von 3 Teilen Insulin Semilente und 7 Teilen Insulin Ultralente (Rinderinsulinkristalle) vor. Der Initial-effekt dieses Präparates setzt nur langsam ein (JOSLIN et al., 1959). Die Wirkungsdauer beträgt bei einem Insulinbedarf bis 40 Einheiten etwa 18–22 Stunden (STÖTTER, 1963), bei höherer Dosierung kann die Wirkung über 24 Stunden hinausgehen (LACHNIT und FERSTL, 1953), wodurch eine Einstufung unter die Intermediärinsuline nicht ganz gerechtfertigt erscheint. Die Maximalwirkung der Zubereitung liegt zwischen der 4.–8. Stunde nach der Injektion, bei höheren Dosen kann sie bis 12 Stunden post inj. anhalten. Der hypoglykämische Effekt des Präparates ist relativ flach, jedoch sehr gleichmäßig. Eine zweimalige tägliche Anwendung ist nicht zu empfehlen.

Der Vorteil dieser Zubereitung liegt in der Abwesenheit von körperfremden Depotstoffen (FRIEDMAN, 1962), sein Nachteil besteht allerdings in der flachen Wirkung mit schwachem Initialeffekt (BERTRAM, 1963). Insulin Novo Lente ist vorwiegend für den stabilen insulinbedürftigen Diabetiker mit geringem oder mittlerem Insulinbedarf geeignet (LAWRENCE und OAKLEY, 1953).

Die schwache Initialwirkung kann, wie schon erwähnt, durch Zumischung von Insulin Semilente geringfügig korrigiert werden. Eine Zumischung von sauren Alt-Insulin Präparaten ist zu vermeiden, da hierdurch der Depoteffekt verändert und der Kombinationseffekt nur schwer überschaubar wird.

Amerikanischen oder südeuropäischen Eßgewohnheiten, die sich im wesentlichen auf 3 Mahlzeiten aufbauen, wird vorzugsweise ein Insulin-Typ mit weicherem Wirkungseinsatz und einer etwas längeren Wirkung, wie z. B. das NPH-, Lente- oder Globin-Insulin gerecht (MARIGO und MELANI, 1962). Dabei ist von großem Vorteil, wenn die Verteilung der Kohlenhydrate über den Tag so vorgenommen wird, daß etwa $\frac{1}{5}$ zum Frühstück, $\frac{2}{5}$ zum Lunch und $\frac{2}{5}$ zum Dinner gegeben werden (LIPPMANN, 1964). Der NPH-Typ ist aus diesem Grunde vor allem in Amerika das am meisten verwendete Intermediärinsulin (BLÖMER und MASKE, 1953/55).

Während bei niedriger Dosierung dem NPH-Insulin eine Wirkungsdauer bis 18 Stunden zukommt, kann sich diese bei erhöhten Dosen über 24 Stunden ver-

längern (LÜBKEN, 1960; FRIEDMAN, 1962). Das Wirkungsmaximum des NPH-Insulins wird nach 4 Stunden post inj. erreicht und hält bis zur 7., bei höheren Dosen bis zur 10. Stunde an. Die langsame Initialwirkung des NPH-Insulins kann durch Zumischung von Alt-Insulin korrigiert werden. Wie klinische Studien zeigten, kommt anscheinend ein echter additiver Effekt zustande, der einer getrennten Injektion von Alt- und NPH-Insulin an verschiedenen Körperstellen entspricht. Allerdings ist die Mischung sofort nach der Zubereitung zu injizieren. Das Verhältnis NPH- zu Alt-Insulin kann 6:1 bis 1:1 gewählt werden (FRIEDMAN, 1962).

NPH-Insulin sollte nur subkutan gegeben werden. Es eignet sich nicht für eine i. m. oder i. v. Injektion (FRIEDMAN, 1962). Bei zweimaliger Gabe ist gewisse Vorsicht geboten, da bei höherer Abenddosis schwere Schocks, besonders in der 2. Nachthälfte, beschrieben wurden (LIPPMANN, 1964).

Dem Wirkungstyp des NPH-Insulins kommt das klar gelöste Depot-Insulin „Horm“ nahe (BLÖMER und MASKE, 1953/55). Im subkutanen Gewebe fällt es amorph aus und bietet eine etwas größere Resorptionsfläche als in Suspension gespritzte kristallinische Protamine. Die hierdurch bedingte Resorptionsverkürzung ist durch eine Erhöhung des Zinkgehaltes nahezu ausgeglichen.

Klinisch ist der Wirkungseinsatz dieses Insulins im Vergleich zu NPH-Insulin etwas kräftiger, die Wirkungsdauer des NPH-Insulins wird nicht ganz erreicht.

Einen ähnlichen Wirkcharakter hat das vor einigen Jahren entwickelte HG-Insulin (DI MARCO, 1962). Nach der Injektion bildet sich im Gewebe ein Globin-Insulin-Komplex, aus dem das Insulin langsam und gleichmäßig freigesetzt wird. Die Maximalwirkung wird nach 2–3 Stunden erreicht und hält etwa bis zur 7. Stunde nach der Injektion an. Die Gesamtwirkungsdauer beträgt 12–16 Stunden (MÜLLER, 1963; MARIGO und MELANI, 1962; CUGUDDA, GRAGNOLI und GIOVANNELLI, 1963; SCHNEEWEISS, 1962; PRELLWITZ und KNICK, 1964).

Der Wirkungstyp des Humanglobin-Insulins ist von den bisher gebräuchlichen, aus Rinderglobin hergestellten Globin-Insulinen nur geringfügig verschieden. Globin-Insuline zeigen gleich den vorab beschriebenen Zubereitungen bei höherer Dosierung einen verlängerten Effekt (DUNCAN and BARNES, 1941; LEVITT and SCHAUS, 1942). Allerdings wird auch der Wirkungseinsatz intensiver, was als Charakteristikum dieser Zubereitungsform beachtet werden sollte und mittels entsprechender Kohlenhydratsteuerung auszugleichen ist (FRIEDMAN, 1962; MARKS, 1940; PUGH, 1950).

Den heutigen Vorstellungen der Immunologie folgend, sind verschiedene Firmen dazu übergegangen, wo es vom Prinzip her möglich ist, auch ihre Intermediärpräparate als Monospezies-Insuline anzubieten, so daß für die einzelnen Produkte sowohl Zubereitungen aus reinem Rinder- als auch Schweine-Insulin zur Verfügung stehen. Die Schweine-Insulin-Präparate sind im allgemeinen mit dem Zusatz S gekennzeichnet (z. B. Depot-Insulin S „Hoechst“ klar, Komb-Insulin S, HG-Insulin S „Hoechst“).

Den *lang wirkenden Verzögerungsinsulinen*, die sämtlich als Suspension vorliegen, kommt eine geringere Bedeutung zu. Sie eignen sich nur für eine einmalige morgendliche Injektion, besonders bei älteren disziplinierten Zuckerkranken. Der starre, relativ flache Insulineffekt erfordert gewisse Voraussetzungen. Erfolge sind nur bei Patienten zu erwarten, die gewillt sind, ihre Kohlenhydrate in bestimmten Portionen so zu verteilen, wie es dem Wirkungscharakter dieser besonderen Depotform angepaßt ist (GASSMANN, 1954; BERTRAM, 1953/54). Das Ergebnis kann dann

allerdings ausgezeichnet sein (LÜBKEN, 1960; BERTRAM, 1955). Bei hohem Insulinbedarf ist ein Einstellungsversuch mit größerem Risiko belastet. Eine Einstellung mit einem Intermediärinsulin mittels 2 Injektionen am Tag ist im allgemeinen physiologischer und im Effekt meist günstiger. Bei Kindern, auch bei einem relativ niedrigen Insulinbedarf, ist immer die zweimalige Injektion eines kurzwirkenden Depot-Insulines vorzuziehen (LÜBKEN, 1960; SEELEMANN, 1955; STEIGERWALDT, 1963).

Das bekannteste langwirkende Verzögerungsinsulin ist das Protamin-Zink-Insulin. Protamin-Zink-Insuline haben bei einer Dosierung bis zu 40 E eine Wirkung von etwa 22–24 Stunden; bei höherer Dosierung kann die Wirkungsdauer 30 Stunden und mehr betragen. Bei s. c. Injektion erfolgt die Resorption langsam, das Wirkungsmaximum wird erst in der 4.–5. Stunde erreicht und hält bis zur 8. Stunde an (LÜBKEN, 1960). Bei hohen Dosierungen verlängert es sich u.U. bis über die 16. Stunde hinaus. Die Zubereitung ist besonders bei Patienten indiziert, bei denen nächtliche Hyperglykämien in Erscheinung treten, welche mit NPH-Insulin, Lente- und Globin-Insulin nicht ausreichend eingestellt werden können (FRIEDMAN, 1962). Infolge des langsamen Anflutens des Insulineffektes ist mit Protamin-Zink-Insulin keine ausreichende Regulierung postprandialer Hyperglykämien und Glykosurien ohne Zumischung von Alt-Insulin möglich. Versucht man, den Tageseffekt durch Erhöhung der Insulindosis zu verstärken, setzt man sich der Gefahr nächtlicher Hypoglykämien aus (FRIEDMAN, 1962).

Mischungen von Protamin-Zink-Insulin und Alt-Insulin sollten im Verhältnis 1:2 und 1:3 zugunsten des Alt-Insulins erfolgen (FRIEDMAN, 1962). Dabei ist zu berücksichtigen, daß Protamin-Zink-Insulin einen Überschuß an Protamin besitzt, wodurch Alt-Insulin in Protamin-Zink-Insulin überführt wird. Ist ein zusätzlicher Alt-Insulin-Effekt erwünscht, kann dieser nur durch die getrennte Injektion beider Zubereitungen erzielt werden. Protamin-Zink-Insulin sollte niemals i. m. oder i. v., sondern nur s. c. verabfolgt werden.

Long Insulin „Hoechst“ (BERTRAM, 1953) besitzt ebenfalls eine Wirkungsdauer von 24 Stunden (BELLWINKEL, 1954), die sich – ähnlich dem Protamin-Zink-Insulin – bei höherer Dosis verlängern läßt. Durch die besondere Zusammensetzung besitzt dieses Insulin einen kräftigeren Initial-Effekt als Protamin-Zink-Insulin, so daß das Wirkungsmaximum schon nach 3 Stunden erreicht wird und bis zu 8 Stunden anhält (MARIGO und BENAZZO, 1958). Durch Long-Insulin sind somit postprandiale Hyperglykämien und Glykosurien, insbesondere nach dem Mittagessen, zu beherrschen. Hieraus ist zu entnehmen, daß dieses langwirkende Verzögerungsinsulin in erster Linie den mitteleuropäischen Eßgewohnheiten angepaßt ist (PFEIFFER und SCHÖFFLING, 1954).

Im Insulin Ultralente liegt die Zubereitung mit der längsten Wirkungsdauer vor, welche über 26 Stunden hinaus geht und bei höherer Dosis 30–40 Stunden erreicht (FRIEDMAN, 1962; JOSLIN et al., 1959; STENGEL und LASSMANN, 1954). 6 Stunden post inj. nähert sich der Insulineffekt seinem Maximum, das bis zu 10 Stunden, bei höherer Dosierung bis nahezu 20 Stunden anhält. Durch den etwas ungewöhnlichen Wirkungstyp findet diese Zubereitung nur gelegentlich Anwendung (BERTRAM, 1963). Hauptsächlich wird Insulin Ultralente mit Insulin Lente gemischt, um die Wirkungsdauer dieser Insulinzubereitung zu verlängern (FRIEDMAN, 1962).

IV. Summarische Aufstellung der Insulinpräparate

Einen synoptischen Überblick über die Wirkungsprofile der rezensierten Insulinzubereitungen vermittelt die Abbildung 2. Die einzelnen Wirkungsprofile wurden in Zusammenarbeit mit STÖTTER (STÖTTER, 1961, 1963) nach Befragung einer größeren Zahl von Diabetologen anhand der Mittelwerte konstruiert. Bei der Betrachtung ist zu berücksichtigen, daß die stark schematisierten Wirkungsabläufe nur analoge Schlüsse zulassen. Einmal finden die durch unterschiedliche Kohlenhydrataufnahme auftretenden Schwankungen der Blutzuckertageskurve keine Berücksichtigung, zum anderen geben sie keinen echten Aufschluß über die tatsächliche Wirkungsintensität, die bei kürzer wirkenden Präparaten im allgemeinen ausgeprägter ist als bei langwirkenden Verzögerungsinsulinen. Die Darstellung erlaubt jedoch einen guten Überblick über die Leistungsfähigkeit der einzelnen Insulin-Präparate. Die angeführten Insulinzubereitungen werden abschließend noch einmal kurz charakterisiert.

1. Actrapid

Klare, neutrale Lösung von Schweine-Insulin mit raschem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 4–6 Std.

2. Alt-Insulin (Regular Insulin oder Normal-Insulin)

Klare, saure Insulin-Lösung mit schnellem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 6–8 Std.

3. Di-Insulin 50

Mischinsulin in klarer, saurer Lösung, bestehend aus 1 Teil Alt-Insulin und 1 Teil Iso-Insulin mit zügigem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von 8–12 Std.

4. Komb-Insulin

Mischinsulin in klarer, saurer Lösung, bestehend aus 1 Teil Alt-Insulin und 2 Teilen Depot-Insulin „Hoechst“ mit kräftigem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 9–14 Std.

5. Semilente

Neutrale, trübe Suspension von amorphem Schweine-Insulin mit weichem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 9–14 Std.

6. Rapitard

Kombinations-Insulin in neutraler, trüber Suspension, bestehend aus 1 Teil Actrapid und 3 Teilen Rinder-Insulin-Kristallen mit biphasischem Wirkungsablauf und einer Wirkungsdauer von etwa 10–14 Std.

7. Depot-Insulin „Hoechst“

Klare, saure Insulin-Surfen-Lösung mit kräftigem Wirkungseinsatz und stabiler Maximalwirkung.

Standardintermediärinsulin mit einer Wirkungsdauer von etwa 10–16 Std.

8. Depot-Insulin „Horm“

Klare, saure Insulin-Protamin-Lösung mit weichem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 12–16 Std.

9. HG-Insulin (Humanglobin-Insulin)

Klare, saure Insulin-Humanglobin-Lösung mit weichem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 12–16 Std.

10. NPH-Insulin

Neutrale, trübe Suspension von Insulin-Protaminat-Kristallen (0,50 mg Protamin auf 100 I. E.) mit weichem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 14–18 Std.

11. Lente Insulin

Mischinsulin in neutraler, trüber Suspension, bestehend aus 3 Teilen Semilente und 7 Teilen Ultralente (Rinder-Insulin-Kristalle) mit flachem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 18–22 Std.

12. Long-Insulin

Mischpräparat in neutraler, trüber Suspension, bestehend aus amorphem Insulin und kristallisierten Insulin-Surfen-Salzen mit relativ kräftigem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 18–26 Std.

13. PZ-Insulin (Protamin-Zink-Insulin)

Neutrale, trübe Suspension von amorphem Insulin-Protaminat (1,25 mg Protamin auf 100 I. E.) mit flachem Wirkungseinsatz, Wirkungsdauer etwa 22–26 Std.

14. Ultralente

Neutrale, trübe Suspension von Rinder-Insulin-Kristallen mit flachem Wirkungseinsatz und einer Wirkungsdauer von etwa 22–28 Std.

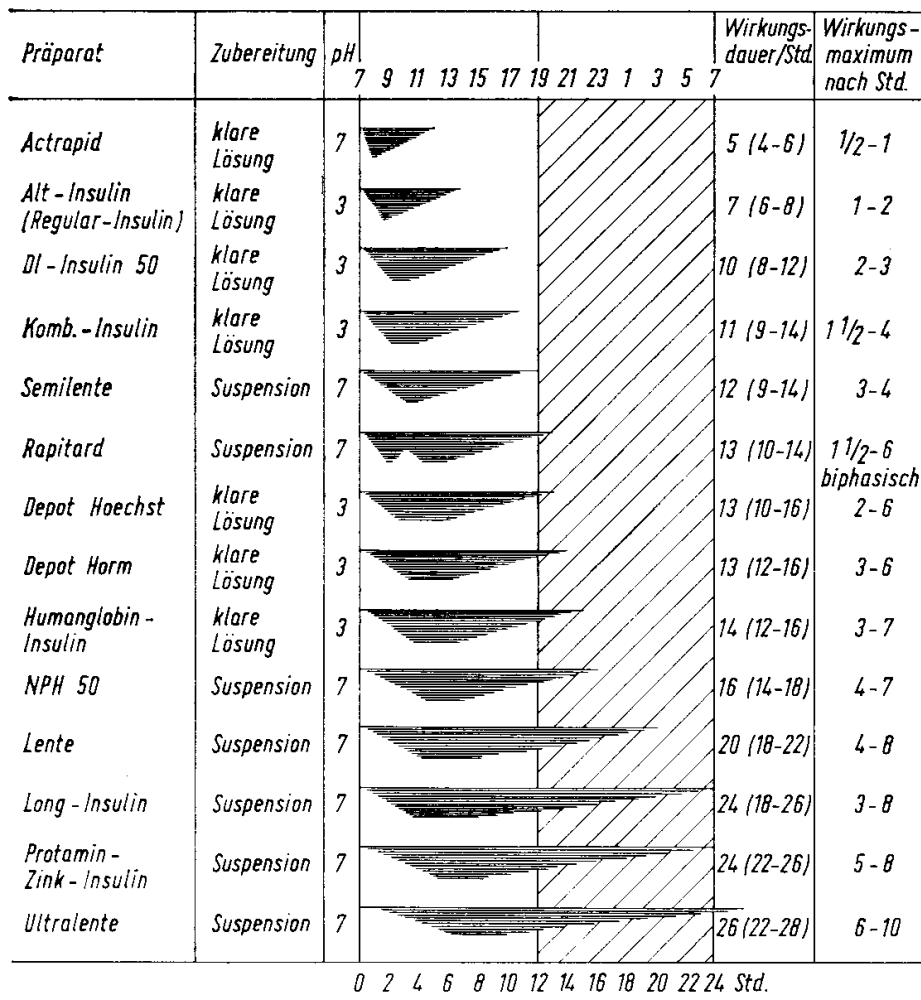


Abb. 2: Wirkungsprofile der gebräuchlichsten Insulinpräparate

Literatur

- ABEL, J. J. and E. M. GEILING: Researches on insulin. I. Is insulin an unstable sulphur compound? *J. Pharmacol. exp. Ther.* 25, 423 (1925)
- BANGHAM, D. R. and M. V. MUSSET: The fourth international standard for insulin. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 20, 1209 (1959)
- BANTING, F. G. and C. H. BEST: The internal secretion and pancreas. *J. Lab. clin. Med.* 7, 251 (1922)
- and C. H. BEST: Pancreatic extracts. *J. Lab. clin. Med.* 7, 464 (1922)
- C. H. BEST, J. J. R. MACLEOD: The internal secretion of pancreas. *Amer. J. Physiol.* 59, 479 (1922)
- et al.: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canad. med. Ass. J.* 12, 141, 1922
- et al.: *Trans. roy. Soc. Can., sect. 5*, 16, 27 (1922). Zitiert in: C. H. BEST: Forty years of interest in insulin. *Brit. med. Bull.* 16, 179 (1960)
- BARRON, O. M.: The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg. Gynec. Obstet.* 31, 437 (1920)
- BELLWINKEL, H. W.: Erfahrungen mit einem neuen Verzögerungsinsulin. *Dtsch. med. Wschr.* 79, 1896 (1954)
- BERTRAM, F.: Über Aktivierung des Insulins durch Eiweißkörper. Zweite Mitteilung. *Klin. Wschr.* 4, 2285 (1925)
- Die Zuckerkrankheit. 4., vollkommen umgestaltete Aufl. G. Thieme Verl., Stuttgart 1953
- Klinische Beobachtungen über neue verzögernd wirkende Insulinpräparate. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 59, 242 (1953)
- Insulinbehandlung. *Therapiewoche* 4, 56 (1953/54)
- E. FELDKIRCHNER und R. MEINECKE: Neue Möglichkeiten einer optimalen Insulintherapie. *Dtsch. med. Wschr.* 79, 28 (1954)
- Erfahrungen mit Long-Insulin „Hoechst“. *Dtsch. med. Wschr.* 80, 220 (1955)
- Stoffwechsel der Kohlenhydrate. Klinischer Teil. In: ZÖLLNER, N. [Hrsg.]: *Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten*. S. 287. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- Die Zuckerkrankheit. Fortgeführt von H. OTTO. 5., neubearb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- BEST, C. H.: Epochs in the history of diabetes. In: WILLIAMS, R. H. [Hrsg.]: *Diabetes*. S. 1. P. B. Hoeber, New York 1960
- BLÖMER, H. und H. MASKE: Vergleich zweier moderner Intermediär-Insuline. *Z. klin. Med.* 152, 73 (1953/55)
- BRATUSCH-MARRAIN, A.: Cholosulin und perorale Diabetesbehandlung. *Münch. med. Wschr.* 77, 715 (1930)
- BRUGSCH, TH. und H. HORSTERS: Über die Einwirkung von peroral zugeführtem Insulin auf den Blutzucker. *Münch. med. Wschr.* 77, 8 (1930)
- BRUNI, B.: Un nuovo tipo di insulina ad azione bifasica (Rapitard con Actrapid). *Minerva med.* 55, 3660 (1964)
- BURGESS, N.: Early experiences with insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Lancet II*, 777 (1923)
- CLAUSEN, J.: Treatment of diabetes mellitus with insulin adrenalin. *Acta med. Scand. Suppl.* 78, 694 (1936)
- CONSTAM, G. R.: Erfahrungen bei der Behandlung labiler Zuckerkranker. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 2184 (1962)
- CUGUDDA, E., G. GRAGNOLI, G. GIOVANNELLI: Osservazione cliniche su una nuova insulina ad azione prolungata. *Ther. Umsch.* 20, 21 (1963)
- CUTTING, W. C. and G. B. ROBSON: Clinical trials with insulin-quinine mixtures by mouth in diabetics. *Endocrinology* 28, 375 (1941)

- DÖRZBACH, E. und F. LINDNER: Über ein neues Depot-Insulin mit abgestufter Wirksamkeit (Long-Insulin Hoechst). *Dtsch. med. Wschr.* 79, 440 (1954)
- Depot-Insuline. In: STICH, W. und H. MASKE [Hrsg.]: *Insulin und Insulintherapie*. S. 66. Verlag Urban & Schwarzenberg, München–Berlin 1956
- DRIVER, R. L. and J. R. MURLIN: Factors in the absorption of insulin from the alimentary tract. *Amer. J. Physiol.* 132, 281 (1941)
- DRUGEMÖLLER, P. und L. NORPOTH: Wege und Irrwege der deutschen Insulinforschung. *Dtsch. med. Wschr.* 78, 919 (1953)
- DUNCAN, G. G. and CH. F. BARNES: The action of globin insulin compared with that of crystalline, unmodified, and protamine zinc insulin. *Amer. J. med. Sci.* 202, 453 (1941)
- FENTON, E. L.: The assay of insulin solutions by paper chromatography. *Biochem. J.* 81, 570 (1961)
- FORNET, W.: Über klinische Prüfung peroraler Insulinpräparate. *Dtsch. med. Wschr.* 52, 1946 (1926)
- Über perorale Insulinwirkung und perorale Insulintherapie. *Münch. med. Wschr.* 76, 1926 (1929)
- Sur l'efficacité de l'insuline buccale. *Presse méd.* 38, 406 (1930)
- FORSCHBACH, J.: Versuche zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen Pankreashormon. *Dtsch. med. Wschr.* 35, 2053, 1909
- FRIEDMAN, G. J.: Available insulins and insulin hypoglycemia. *N.Y. J. Med.* 62, 527, 1962
- Clinical use of insulin. In: ELLENBERG, M. and H. RIFKIN [Hrsg.]: *Clinical diabetes mellitus*. McGraw-Hill Book Company, New York–Toronto–London 1962
- GASSMANN, W.: Klinische Erfahrungen mit Long-Insulin-Hoechst. *Dtsch. med. J.* 5, 241 (1954)
- GERRITZEN, F.: Persönl. Mitteilg.
- The duration of the action of different insulins. *Brit. med. J.* 1952, I, 249
- Classification of various insulins. *Brit. med. J.* 1953, II, 1030
- Über die Wirkungsdauer eines Zink-Insulin-Protaminats. *Münch. med. Wschr.* 96, 493 (1954)
- GLEY, E.: Action des extraits de pancréas sclérosé sur des chiens diabétiques. (Par extirpation du pancréas). *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 87, 1322 (1922)
- GRAY, P. A.: The treatment of diabetes mellitus with insoluble insulin compounds. *Endocrinology* 20, 461 (1936)
- HABS, H.: Diskussionsbeitrag zu BERTRAM, F.: Klinische Beobachtungen über neue verzögernd wirkende Insulinpräparate. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 59, 242 (1953)
- HAGEDORN, H. C., N. B. JENSEN, N. B. KRARUP and I. WODSTRUP: Protamine insulinate. *Acta med. Scand. Suppl.* 78, 678 (1936)
- HALLAS-MØLLER, K.: Chemical and biological insulin studies I and II. Dissertation, Kopenhagen 1945
- K. PETERSEN and J. SCHLICHTKRULL: Crystalline and amorphous insulin-zinc compounds with prolonged action. *Ugeskr. Laeg.* 113, 1761 (1951)
- HANZLIK, P. J. and W. C. CUTTING: Agents promoting gastrointestinal absorption of insulin. *Endocrinology* 28, 368 (1941)
- HÉDON, E.: Greffe sous-cutanée du pancréas; ses résultats au point de vue de la théorie du diabète pancréatique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 44, 678 (1892)
- Transfusion carotidienne croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 67, 792 (1909)
- HEDVALL, E.: Essais thérapeutiques avec l'insuline en émulsion huileuse. *Acta med. Scand.* 62, 334 (1925)
- HERMANN, S. und H. KASSOWITZ: Experimentelle Grundlagen der percutanen Insulinwirkung. *Klin. Wschr.* 14, 1531 (1935)
- Aufnahme und Schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins. I. Mitteilung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 179, 524 (1935)

- Aufnahme und Schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins. II. Mitteilung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 179, 529 (1935)
- HEY, A.: Clinical studies on insulin; isoinsulin novo and di-insulin novo. Ugeskr. Laeg. 107, 901 (1945)
- IBRAHIM, J.: Trypsinogen und Enterokinase beim menschlichen Neugeborenen und Embryo. Biochem. Z. 22, 24 (1909)
- JENKINSON, C. N. and K. J. G. MILNE: Insulin-tannic acid-zinc suspension in treatment of diabetes mellitus. Brit. med. J. 1938, I (380)
- JOINER, C. L.: Rate of clearance of insulin labelled with ^{131}I from the subcutaneous tissues in normal and diabetic subjects. Lancet I, 964 (1959)
- DE JONGH, S. E. und E. LAQUEUR: Einfluß des Trockengehalts (Reinheitsgrad) auf die Wirkung des Insulins. Biochem. Z. 163, 371 (1925)
- JOSLIN, E. P. et al.: The treatment of diabetes mellitus. 10., rev. Aufl. Kimpton, London 1959
- KAZMEIER, F. (unter Mitarbeit von FRANKEN, F. H. et al.): Krise bei Erkrankungen des Stoffwechsels und der inneren Sekretion. Beiträge zur praktischen Medizin, Heft 42. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1962
- KERP, L., H. KASEMIR und F. KIELING: Insulinbindende Antikörper und Insulinbedarf bei Diabetikern. Klin. Wschr. 46, 376 (1968)
- KESTERMANN, E.: Unsere Erfahrungen mit dem peroralen Insulin Cholosulin (Pharmagans). Dtsch. med. Wschr. 56, 356 (1930)
- KLEIN, G. und A. GROSSE: Theoretische und praktische Ergebnisse mit parenteralen Depots. Z. ges. exp. Med. 98, 623 (1936)
- KRAYENBÜHL, CH., TH. ROSENBERG: Rep. Steno Hosp. (Kbh.) I, 60 (1946)
- KROGH, A.: Die Wirkungen von Insulin im Organismus. Dtsch. med. Wschr. 49, 1321 (1923)
- KÜHN, R.: Cholosulin und Blutzuckertageskurve. Dtsch. med. Wschr. 56, 1341 (1930)
- KWILECKI, D. und K. SILBERSTEIN: Unsere Erfahrungen mit peroralem Insulin (Cholosulin). Med. Klin. 26, 513 (1930)
- LACHNIT, V. und A. FERSTL: Zur Wirkung zusatzfreier Zinkinsuline. Wien. med. Wschr. 103, 292 (1953)
- LANGE, H. und R. SCHOEN: Beiträge zur Cholesterinwirkung. I. Mitteilung: Einfluß des Cholesterins auf die Insulinwirkung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 113, 92 (1926)
- LANGE, F. und S. LOEWE: Zur Frage der peroralen Insulinwirkung. Dtsch. med. Wschr. 55, 2132 (1929)
- LASCH, F. und E. SCHÖNBRUNNER: Über die Erhaltung der Insulinwirkung in Verdauungssäften durch Beigabe organischer Farbstoffe. Klin. Wschr. 17, 114 (1938)
- LAWRENCE, R. D. and W. OAKLEY: New long-acting insulin; preliminary trial of "lente" novo insulin. Brit. med. J. 1953, I, 242
- LEVITT, A. and J. P. SCHAUS: Clinical experience with globin-insulin. Med. Tms (N.Y.) 70, 187 (1942)
- LINDNER, F.: Chemie und Biochemie des Insulins. In: STICH, W. und H. MASKE [Hrsg.]: Insulin und Insulintherapie. S. 17. Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1956
- LIPPMANN, H.: Über Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten des NPH-Insulins. Dtsch. Gesundheitswes. 19, 827 (1964)
- LÜBKEN, W.: Diabetes mellitus. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1960
- MAIER-WEINERTSGRÜN, D.: Versuche mit der Insulinsalbe Ilocutan. Klin. Wschr. 15, 1245 (1936)
- MARCO, G. DI: Sull'uso terapeutico di insuline ad effetto ritardato di durata „intermedia“. Praxis 51, 469 (1962)
- MARIGO, S. und L. BENAZZO: Beobachtungen über ein neues Depot-Insulin. Dtsch. med. J. 9, 473 (1958)
- MARIGO, S. e F. MELANI: Prime esperienze cliniche con una nuova insulina di deposito: la insulina globina umana. Praxis 51, 490 (1962)

- MARKS, H. E.: New globin insulin. Importance of carbohydrate distribution in control of diabetes with modified insulins. *Med. Clin. N. Amer.* 24, 649 (1940)
- MERING, J. VON und O. MINKOWSKI: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 26, 371 (1889/90)
- MEYER, J. DE: Action de la sécrétion interne du pancréas sur différentes organes et en particulier sur la sécrétion renale. *Arch. fisiol.* 7, 96 (1909)
- MITTENZWEI, H.: Protamin-Zink-Insuline. In: STICH, W. und H. MASKE [Hrsg.]: *Insulin und Insulintherapie*. S. 75. Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1956
- MÖLLERSTRÖM, J.: Diurnal rhythm in severe diabetes mellitus; significance of harmoniously timed insulin treatment. *Diabetes* 3, 188 (1954)
- MOHNIKE, G. und H. LIPPMANN: Über Depot-Insulin-Hoechst „Klar“. *Med. Welt* 1964, 2750
- MÜLLER, R.: HG-Insulin. *Med. u. Ernähr.* 4, 19 (1963)
- MURLIN, J. R., C. C. SUTTER et al.: Some favorable effects from the alimentary administration of insulin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 21, 338 (1923/24)
- NORA, J. J., D. W. SMITH and J. R. CAMERON: The route of insulin administration in the management of diabetes mellitus. *J. Pediat.* 64, 547 (1964)
- OTTOW, M.: Erfahrungen mit peroralem Insulin bei kindlichem Diabetes mellitus. *Münch. med. Wschr.* 76, 1584 (1929)
- PAPASPYROS, N. S.: *The history of diabetes mellitus*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
- PFEIFFER, E. F. und K. SCHÖFFLING: Klinische Prüfung eines neuartigen Verzögerungsinsulins mit 24-Stunden-Wirkung. *Schweiz. med. Wschr.* 84, 395 (1954)
- PORGES, O. und D. ADLERSBERG: *Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit fettarmer Kost*. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1929
- PRELLWITZ, W. und B. KNICK: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit Human-globin-Insulin. *Med. Klin.* 59, 1754 (1964)
- PRIBRAM, H.: Klinische Beobachtungen über die percutane Wirkung von Insulin bei Diabetikern. *Klin. Wschr.* 14, 1534 (1935)
- PUGH, D. W.: Indications for globin-insulin. *Brit. med. J.* 1950, II, 657
- REINER, L., D. S. SEARLE and E. H. LANG: On the hypoglycemic activity of globin insulin. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 67, 330 (1939)
- RENNIE, J. K.: Discussion on diabetes and insulin. *Kongreßbericht. Brit. med. J.* 1923, II, 448
- ROSENTHAL, L. and J. KAMLET: Studies on alum-precipitated insulin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 36, 474 (1937)
- RÜCKERT, A. und J. SCHÖNE: Über die Betriebskontrolle von Insulinlösungen mittels Papierchromatographie und spektralphotometrischer Auswertung. *Pharmazie* 15, 442 (1960)
- SANGER, F. and E. O. P. THOMPSON: The amino-acid sequence in the glycol chain of insulin. 1. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. 2. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochem. J.* 53, 353, 366 (1953)
- L. F. SMITH and R. KITAI: The disulphide bridges of insulin. *Biochem. J.* 58 (Proc. Biochem. Soc.) VI (1954)
- The structure of insulin. In: GREEN, D. E. [Hrsg.]: *Currents in biochemical research*. Interscience Publishers, New York 1956
- Chemistry of insulin. *Science* 129, 1340 (1959)
- Chemistry of insulin. *Brit. med. Bull.* 16, 183 (1960)
- SAUER, H.: Heutige Möglichkeiten der Insulintherapie. *Internist* 5, 135 (1964)
- SCOTT, D. A.: Crystalline insulin. *Biochem. J.* 28, 1592 (1934)
- SCOTT, D. A. and A. M. FISHER: The effect of zinc salts on the action of insulin. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 55, 206 (1935)
- – Crystalline insulin. *Biochem. J.* 29, 1048 (1935)
- SCOTT, E. L.: On the influence of intravenous injection of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Amer. J. Physiol.* 29, 306 (1911/12)
- SCHLICHTKRULL, J.: *Insulin-Kristalle*. Er. Munksgaard, Kopenhagen 1961

- SCHNEEWEISS, J.: Erfahrungen mit einem neuen klargelösten Depot-Insulin (Depot-Insulin G 25 „Hoechst“). *Med. Welt* *1*, 1052 (1962)
- SCHULZE, W.: Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. *Arch. mikr. Anatomie* *56*, 411 (1900)
- SCHUMACHER, H. und J. SCHUMACHER: Einst und jetzt: 100 Jahre Diabetes mellitus. *Münch. med. Wschr.* *98*, 517 (1956)
- SCHUMACHER, J.: Geschichte des Diabetes mellitus bis zur Insulin-Ära. *Dtsch. med. J.* *14*, 707 (1963)
- SEELEMANN, K.: Klinische Erfahrungen mit Insulin Lente (Novo) und Long-Insulin (Hoechst) bei kindlichem Diabetes mellitus. *Medizinische* *1*, 922 (1955)
- SMITH, K. L.: Insulin. In: DORFMAN, R. I. [Hrsg.]: *Methods in Hormone Research*. Vol. II, S. 413. Academic Press, New York-London 1962
- SBOBOLW, L. W.: Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. *Arch. path. Anatomie* *168*, 91 (1902)
- STEIGERWALDT, F.: Die Insulintherapie des Diabetes mellitus. *Med. Klin.* *58*, 62 (1963)
- STEINITZ, E. und E. THAU: Über Wirksamkeit und praktische Verwendbarkeit des Cholosulin-Stephan. *Dtsch. med. Wschr.* *57*, 365 (1931)
- STENGEL, F. und H. LASSMANN: Diabetes im Altersheim und Insulinbehandlung; vorläufige Übersicht. *Wien. klin. Wschr.* *66*, 883 (1954)
- STEPHAN, R.: Über perorale Insulinwirkung und perorale Insulintherapie. *Münch. med. Wschr.* *76*, 1579 (1929)
- Praktische Ergebnisse und Indikationen der Diabetesbehandlung mittels peroraler Insulinzufuhr. *Med. Klin.* *26*, 228 (1930)
- STÖTTER, G.: Diabetes mellitus. Neuere Gesichtspunkte und moderne Therapie. *Münch. med. Wschr.* *103*, 755, 816 u. 848 (1961)
- Praktische Gesichtspunkte zur Insulinbehandlung. *Dtsch. med. J.* *14*, 741 (1963)
- STRATMANN, F. W.: Der klinische Wert von Insulin Novo Rapitard und Actrapid und dessen Objektivierung nach der M-Wert-Methode (Schlichtkrull). *Med. Welt* *1*, 194 (1962)
- TAYLOR, K. W., R. E. HUMBEL, J. STEINKE und A. E. RENOLD: The paper chromatography of insulins from ox pancreas, human pancreas and the isolated islet tissue of the N. American Toadfish (*Opsanus tau*). *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* *81*, 391 (1961)
- TELFER, S. V.: The administration of insulin by inunction. *Brit. med. J.* *1923*, I, 715
- TRETENHAHN, W.: Die modernen Depot-Insuline. *Wien. Z. inn. Med.* *40*, 426 (1959)
- UMBER, F. und M. ROSENBERG: Ist das perorale Insulin-Stephan (Cholosulin) bei der Diabetesbehandlung praktisch verwertbar? *Dtsch. med. Wschr.* *56*, 169 (1930)
- Werden und Wirken des Deutschen Insulinkomitees. *Dtsch. med. Wschr.* *58*, 1157 (1932)
- WAHNCAU, E. und F. BERTRAM: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der peroralen Diabetesbehandlung. I. Mitteilung: Gallensäuren als Resorptionsvermittler des Insulins. *Klin. Wschr.* *10*, 486 (1931)
- WASSERMAYER, H. und A. SCHÄFER: Über die endonasale Applikation des Insulins. *Klin. Wschr.* *8*, 210 (1929)
- – Über die endonasale Applikation des Insulins. *Med. Klin.* *26*, 474 (1930)
- WHITE, P.: Recent progress in severe diabetes. *Canad. med. Ass. J.* *35*, 153 (1936)
- WOLFF, G.: *Zucker, Zuckerkrankheit und Insulin*. Dustri-Verlag, Remscheid-Lennep 1955
- WRENSHALL, G. A., G. HETENYI und W. R. FEASBY: *The story of insulin*. Bodley Head, London 1962
- ZUELZER, G., M. DOHRN und H. MARXNER: Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* *34*, 1380 (1908)
- Über Acomatol, das deutsche Insulin. *Med. Klin.* *19*, 1551 (1923)