



Die Entdeckung des Insulins

Peter Diem

Endokrinologie Diabetologie Bern

Zusammenfassung: Die Initiative für die Arbeiten, welche in Toronto 1921 zur Entdeckung des Insulins führten, ging von Frederik G. Banting aus. Er arbeitete unter der Leitung von John J. R. Macleod im Institut für Physiologie der Universität Toronto. In seinem Versuchsprogramm unterstützte ihn der Student Charles H. Best. An Hunden mit experimentellem Diabetes demonstrierten sie den blutzuckersenkenden Effekt von Pankreasextrakten. Dank Zusammenarbeit mit Macleod und James B. Collip, einem Biochemiker der Universität Alberta, der in Toronto ein Sabbatical absolvierte, waren die Arbeiten rasch von Erfolg gekrönt und erste klinische Anwendungen der Extrakte wurden anfangs 1922 möglich. Bereits 1923 erhielten Banting und Macleod den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Banting teilte seine Hälfte des Preises mit Best, während Macleod seine Hälfte mit Collip teilte. Dass gerade ihre Untersuchungen von Erfolg gekrönt waren, dürfte zu einem grossen Teil auf Bantings Fähigkeiten als Chirurg, Bests Enthusiasmus als Student, Collips Fähigkeiten als Biochemiker und Macleods Umsicht, die Gruppe zusammenzubringen und mit den notwendigen Ressourcen auszustatten, zurückzuführen sein. In den nächsten zwei Jahrzehnten wurden erste Depotinsulinpräparate verfügbar. In den 1950er Jahren gelangen in der Insulinforschung wichtige Fortschritte, welche die weitere Forschung in der Diabetologie beflügeln sollten. Dies betraf zum einen die Klärung der Insulinstruktur und zum andern die Möglichkeit der Insulinmessung im Blut. Diese beiden Entdeckungen wurden mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet (siehe Kasten 1). In den 1960er und 70er Jahren entwickelten die Insulinhersteller immer bessere Reinigungsmethoden, die schliesslich zu Präparaten mit sehr guter Verträglichkeit und nur sehr seltenen Allergien führten. Später, in den 1980er Jahren, führte die Möglichkeit der biotechnologischen Herstellung von Insulin zu einer immer stärkeren Verbreitung des Humaninsulins. Auf der Grundlage derselben Technologie wurden in den 1990er Jahren und dann im neuen Jahrtausend Insulinanaloga hergestellt, die sozusagen als «Designer-Insuline» neue, klinisch interessante Wirkprofile ermöglichten. Die heutige Vielfalt der verfügbaren Insuline, moderne Formen der Insulinapplikation (Insulinpens, Insulinpumpen) sowie die Blutzuckerselbstkontrolle beziehungsweise das kontinuierliche Glukosemonitoring bilden heute die Grundlage der modernen intensivierten Insulintherapie.

The Discovery of Insulin

Abstract: The initiative for the work that led to the discovery of insulin in Toronto in 1921 came from Frederik G. Banting. He worked under the direction of John J. R. Macleod in the Institute of Physiology at the University of Toronto. In his experimental program he was assisted by the student Charles H. Best. On dogs with experimental diabetes they demonstrated the blood sugar-lowering effect of pancreatic extracts. Thanks to collaboration with Macleod and James B. Collip, a biochemist from the University of Alberta who was on sabbatical in Toronto, the work was quickly crowned with success and the first clinical applications of the extracts became possible in early 1922. As early as 1923, Banting and Macleod were awarded the Nobel Prize for Physiology or Medicine. Banting shared his half of the prize with Best, while Macleod shared his half with Collip. That their research was crowned with success is probably due in large part to Banting's abilities as a surgeon, Best's enthusiasm as a student, Collip's abilities as a biochemist and Macleod's prudence in bringing the group together and providing it with the necessary resources. In the 1950s, important advances were made in insulin research that were to spur further research in diabetology. These included the clarification of insulin structure and the possibility of measuring insulin in the blood. These two discoveries were awarded the Nobel Prize for Chemistry (see Kasten 1). In the 1960s-70s, insulin manufacturers developed ever better purification methods, which eventually led to preparations with very good tolerability and only very rare allergies. Later, in the 1980s, the possibility of biotechnological production of insulin led to an ever-increasing spread of human insulin. Based on the same technology, insulin analogues were produced in the 1990s and then in the new millennium, which, as "designer insulins" so to speak, enabled new clinically interesting active profiles. Today's variety of available insulins, modern forms of insulin application (insulin pens, insulin pumps) and blood glucose self-monitoring or continuous glucose monitoring form the basis of modern intensive insulin therapy.

Im Mai 1921 begannen die Kanadier Frederick G. Banting und Charles H. Best eine Serie von Experimenten mit Pankreasextrakten, welche bereits im Januar 1922 zu den ersten Anwendungen am Menschen führte. Die Geschichte des Insulins veranschaulicht eindrücklich, wie Fortschritte

in Wissenschaft und Technik zu neuen und immer besseren Behandlungsmöglichkeiten führen können. Für Millionen von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 sicherte Insulin das Überleben, gleichzeitig bedeutete es neue Lebensqualität für die Betroffenen.

Vorgeschichte

Banting und Best hatten zu einem Zeitpunkt und in einer Umgebung experimentiert, die «reif» für ihre Entdeckungen waren. Zwischen 1893 und 1919 hatten Dutzende von Forschern verschiedenste Pankreasextrakte zur Behandlung des Diabetes mellitus und zum besseren Verständnis der Physiologie des endokrinen Pankreas entwickelt. Die Existenz dieses – vorerst nur postulierten – Hormons war so offensichtlich, dass der belgische Physiologe Jean de Meyer bereits 1909 den Namen *Insulin* für dieses blutzuckersenkende Prinzip vorschlug. Auf der Suche nach einer Therapie des Diabetes mellitus kamen verschiedene Forscher mit ihren Experimenten deutlich vor den Untersuchungen in Toronto nahe an einen Durchbruch:

- Am 20. Februar 1905 deponierte der französische Physiologe und Endokrinologe Eugène Gley bei der Pariser *Société de Biologie* einen verschlossenen Umschlag mit einem Dokument betitelt *Sur la Sécrétion Interne du Pancréas et son Utilisation Thérapeutique*, in welchem er seine Experimente beschrieb, die er zwischen 1890 und 1901 an pankreatektomierten Hunden durchgeführt hatte. Er wollte die Hypothese von Gustave-Édouard Laguesse testen, dass die Langerhans'schen Inseln eine Substanz sezernieren würden, welche die Ausscheidung von Glukose über den Urin senken konnte. Dazu entwickelte er als Erstes einen wässrigen Pankreasextrakt, der bei Verabreichung an diabetische, pankreatektomierte Hunde die Glukosurie reduzierte und die Diabetes-Symptome deutlich verbesserte. In weiteren Experimenten zeigte er, dass die Reduktion nicht dem exokrinen Pankreas, sondern den Langerhans'schen Inseln zuzuschreiben war. Aber erst 1922, nachdem Banting und Best ihre Entdeckungen publiziert hatten, liess er den ominösen Umschlag öffnen und verlesen. Aus heutiger Sicht wirkt Gleys Vorgehen, Forschungsergebnisse geheim zu halten, seltsam und unverständlich. Anscheinend war diese Vorgehensweise damals nicht ganz unüblich, wenn der Autor aus irgendwelchen Gründen seine Untersuchungen nicht weiter- oder zu Ende führen konnte.
- Zu Beginn des 20. Jahrhunderts behandelte Georg Ludwig Zülzer in Berlin zuckerkrankte Hunde mit alkoholischen Extrakten aus Kälberpankrea. Bereits 1906 erfolgte dann eine erste Anwendung an einem Patienten im diabetischen Koma. Das verwendete Präparat war in einem Labor der Berliner Firma Schering unter dem Namen Acomatol hergestellt worden. Zunächst zeigte der Patient eine Besserung, litt dann aber unter schweren Nebenwirkungen und starb, als die Versorgung mit Acomatol erschöpft war. Zülzer führte in der Folge weitere Experimente durch, indem er Pankreasextrakte fünf weiteren Diabetikern injizierte, aber die Injektionen verursachten erhebliches Fieber, wahrscheinlich durch Kontaminationen bedingt. Weitere Nebenwirkungen, die bereits in Tierversuchen beobachtet worden waren, umfassten Zittern, Schwitzen und erhöhte Herzfrequenz. Aus heutiger Sicht würde man diese Symptome wohl am ehesten im

Rahmen von Hypoglykämien interpretieren. Zülzer begann 1911 eine Zusammenarbeit mit Hofmann-La Roche in Grenzach und wurde fortan bei seinen Arbeiten von einem Chemiker der Firma, Camille Reuter, unterstützt. Schliesslich gelang es 1914 aus 114 Kilogramm Pankreasgewebe grössere Mengen eines Pankreasextraktes zu produzieren. Weitere Experimente unterblieben jedoch, weil zu Beginn des 1. Weltkrieges das Spital, an welchem Zülzer tätig war, in ein Militärhospital umfunktioniert wurde. Zülzer selbst wurde eingezogen. Er hatte zwar noch Patente in Deutschland, Grossbritannien und den USA erlangt, konnte aber nach dem Krieg aus verschiedenen Gründen seine Forschungen nicht wieder aufnehmen.

- In der Physiologie der Universität Chicago untersuchte Ernest Lyman Scott in seiner 1911 verfassten Masterarbeit Extrakte aus Bauchspeicheldrüsengewebe und fand eine günstige Wirkung auf die Glukosurie von pankreatektomierten Hunden. Nach Abschluss seiner Masterarbeit wechselte Scott nach Kansas und dann an die Columbia Universität. Seine Untersuchungen mit Pankreasextrakten nahm er allerdings nicht wieder auf. Dagegen war er später wesentlich beteiligt an der Entwicklung von Methoden zur Bestimmung des Blutzuckers.
- An der Rockefeller University untersuchte Israel Simon Kleiner 1915 Pankreasextrakte. Kleiner war dabei einer der ersten, der tierexperimentell die blutzuckersenkende Wirkung von intravenös verabreichten Pankreasextrakten nachweisen konnte. In seinen Werken, die von 1915 bis 1919 in massgeblichen Zeitschriften veröffentlicht wurden, beschrieb er wesentliche Grundlagen der Insulinwirkung, insbesondere auch die Auslösung von Hypoglykämien. Allerdings blieben seine Untersuchungen auf Tierexperimente beschränkt.
- Dem rumänischen Physiologen Nicolae Paulescu gelang es 1916, in umfangreichen Experimenten die blutzuckersenkende und antiketogene Wirkung eines von ihm gewonnenen wässrigen Pankreasextraktes nachzuweisen. Er nannte das antidiabetische Prinzip Pancreïne, konnte dieses aber aufgrund von signifikanten lokalen Reaktionen und Fieber nie beim Menschen einsetzen. Nach einem durch den 1. Weltkrieg verursachten Unterbruch konnte er allerdings seine Untersuchungen erst 1920 wieder aufnehmen. Im folgenden Jahr publizierte er seine Resultate in drei Sitzungsberichten der Gesellschaft für Biologie in Bukarest und dann am 31. August 1921 in einer umfangreicheren Publikation in den *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique* unter dem Titel *Recherches sur le rôle du pancreas dans l'assimilation nutritive*. Im April 1922 beantragte er ein rumänisches Patent für sein Herstellungsverfahren.

Bantings Idee

Frederick Grant Banting war der Sohn eines kanadischen Farmers, welcher 1916 an der Universität Toronto sein Medizinstudium abschloss. Kurz darauf trat er in die kana-

dische Armee ein und diente im Ersten Weltkrieg als Sanitätsoffizier an der britischen und französischen Front. Im Sommer 1920 eröffnete er eine Praxis in London (Ontario), ca. 150 Kilometer westlich von Toronto. Die Praxis lief schlecht und Banting musste zusätzlich als Demonstrator an der der West-Ontario-Universität in London Medizinstudenten in Chirurgie und Anatomie unterrichten. Im Rahmen der Vorbereitung eines Vortrags über den Kohlenhydratmetabolismus wurde Banting im Oktober 1920 auf einen Artikel von Moses Baron, einem amerikanischen Pathologen, aufmerksam. In dieser Publikation in *Surgery, Gynecology and Obstetrics* wurden Veränderungen der Bauchspeicheldrüsen nach der experimentellen Ligatur des Ductus pancreaticus beziehungsweise nach einer Blockade des Ductus durch Gallensteine beschrieben. Nach der Lektüre dieses Artikels entwickelte Banting die Idee, dass es durch eine Ligatur des Ductus pancreaticus und die dadurch induzierte Atrophie und Degeneration des exokrinen Gewebes möglich sein sollte, einen Inselzellextrakt zu gewinnen, ohne dass das Gewebe dem zerstörerischen Einfluss dem Pankreasenzyme ausgesetzt wäre. In seinem Notizbuch notierte er: «*Diabetes. Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving Islets. Try to isolate internal secretion of these to relieve glycosuria.*» Die beiden Schreibfehler (diabetes und glycosuria) passen zur Tatsache, dass Banting bis zu diesem Zeitpunkt eher der Orthopädie als der Diabetologie zugeeignet gewesen war. Um aber seine Forschungsideen umsetzen zu können, brauchte Banting ein Labor und die Möglichkeit zu Tierversuchen. Er beschloss, mit seiner Idee an der Universität Toronto den Physiologen und Diabetesexperten, Prof. John James Rickard Macleod, aufzusuchen. Macleod war von Banting, der zu dieser Zeit keine Forschungserfahrung, keine Publikationen und nicht einmal einen Dokortitel (er erhielt seinen MD erst 1922!) aufzuweisen hatte, nicht besonders angetan. Trotzdem gab er ihm eine Chance und teilte ihm den 21-jährigen Charles Herbert Best als Assistenten zu. Weiter wurden ihm ein kleines, ziemlich verlottertes Labor und einige Versuchshunde zur Verfügung gestellt. Best war noch Student und gerade daran, seinen Bachelor in Physiologie und Biochemie abzuschließen. Er und Edward Clark Noble sollten beide als Sommerstudenten im Labor von Macleod arbeiten und dann im Herbst mit einem Masterstudienangang der Universität Toronto beginnen. Beide sollen um den Job mit Banting eine Münze geworfen haben. Best gewann und es war vorgesehen, dass er nun im ersten Monat Banting assistieren würde. Anschliessend sollte die Assistenz zu Noble wechseln. Doch Best wollte bei Banting bleiben und die begonnen Experimente weiterführen, hatte er doch praktisch einen Monat gebraucht, um seine Aufgaben bei den chirurgischen Eingriffen einigermaßen zu erlernen. Noble selbst erinnerte sich an diesen Entscheid wie folgt: «*Best hatte sich in der Assistenz von Dr. Banting in seinen chirurgischen Techniken so weit entwickelt, dass es einvernehmlich und im besten Interesse der Experimente vereinbart wurde, dass Best weiterhin vollzeitlich mit ihm arbeiten sollte.*»

Die Experimente von Banting und Best

Im Mai 1921 begannen Banting und Best mit ersten Tierexperimenten, bei denen sie durch Abbinden des Pankreasgangs eine Atrophie des exokrinen Pankreasgewebes induzieren wollten. Sie hofften, anschliessend aus den verbliebenen Langerhans'schen Inseln das postulierte, blutzuckersenkende Prinzip zu extrahieren. Dabei hatten sie als völlig ungeübte Forscher technische Schwierigkeiten bei den Pankreatektomien bzw. bei den Ligaturen des Ductus pancreaticus zu meistern und auch die Glukosebestimmungen in Urin und Blut stellten Schwierigkeiten dar, die gelöst werden mussten. Da bei den Eingriffen nicht wenige Hunde starben, kauften sie auch Strassenhunde bei eher dubiosen Lieferanten für 1–3 Dollar. In dieser nicht leichten Phase waren sie gänzlich auf sich alleine gestellt, denn Macleod hatte Toronto für eine mehrmonatige Europareise verlassen. Am 30. Juli 1921 schien dann aber alles beisammen! Sie hatten einen pankreatektomierten Hund mit gut etabliertem Diabetes und sie hatten zwei Hunde, bei denen der Duktus erfolgreich ligiert worden war. So konnten sie erstmals einem pankreatektomierten Hund einen Pankreasextrakt intravenös injizieren und dessen blutzuckersenkende Wirkung dokumentieren (Abb. 1). In der Tat sank der Blutzucker über etwa 2 Stunden von 200 mg/dl auf 110 mg/dl. Banting und Best experimentierten weiter und führten in einer etwas unsystematischen Art Pankreatektomien bzw. Dukt-Ligaturen an Hunden durch, fertigten Pankreasextrakte an, injizierten die Extrakte den diabetischen Hunden und dokumentierten den Effekt auf die Blutzuckerwerte der Versuchstiere. Immerhin führten sie auch Kontrollexperimente durch, in denen sie belegten, dass in analoger Weise gewonnene Extrakte aus anderen Organen (Leber, Muskel) keinen Effekt auf den Blutzuckerlauf hatten. In ihren Notizen gaben sie ab anfangs August ihren Extrakten erstmals den Namen *Isletin*.

Als Macleod am Ende des Sommers aus Schottland nach Toronto zurückkehrte, präsentierte ihm Banting ihre Ergebnisse. Macleod zeigte sich in verschiedener Hinsicht etwas skeptisch und hinterfragte einige Resultate, was Banting in Rage brachte und in einem massiven verbalen Konflikt mündete. Banting drohte die Universität Toronto zu verlassen und stellte ganz ultimative Forderungen: bessere Laborräumlichkeiten und endlich eine Anstellung für sich selbst. Banting hatte bis zu diesem Zeitpunkt ohne Entgelt gearbeitet. Innerhalb weniger Tage gelang es Macleod, bessere Laborräumlichkeiten, einen Laborgehilfen (*lab boy*) und eine Anstellung für Banting in der Pharmakologie zu finden. Banting und Best wurden sogar rückwirkend für ihre Tätigkeit finanziell entschädigt.

Im November und Dezember 1922 gab es eine Reihe richtungweisender, neuer Entwicklungen.

- Banting realisierte, dass sie aus Pankreata von Hunden ungenügende Mengen ihres Extraktes produzieren konnten und beschloss neu Extrakte aus Pankreata von

Kälberföten, die sie in Schlachthöfen bezogen, herzustellen. In der Tat gelang es sehr rasch, deren blutzuckersenkende Wirkung zu belegen. Zudem erlernten Banting und Best von Macleod die Methodik der Alkoholextraktion. Damit konnten nun Extrakte in grösseren Mengen und mit höherer Potenz produziert und getestet werden.

- Macleod bat Banting und Best am 14. November die bis anhin durchgeführten Experimente an einem lokalen Journal Club vorzustellen. Banting war unerfahren als Vortragender und unsicher. Andererseits übernahm Macleod grössere Teile der Präsentation und Banting ärgerte sich einmal mehr über seinen Vorgesetzten. Ein wichtiges Resultat dieser etwas unglücklichen Veranstaltung war die Anregung eines Teilnehmers, in Langzeitexperimenten zu prüfen, ob pankreatektomierte Hunde durch Isletin auch längerfristig am Leben gehalten bleiben konnten. Schon im August war ein Hund mit regelmässigen Injektionen von Isletin einige Zeit am Leben gehalten worden. Am 18. November erfolgte dann die Pankreatektomie der Hündin Marjorie, die mit täglichen Injektionen während 70 Tagen am Leben erhalten werden konnte. Dieser Langzeiterfolg war eine wichtige Basis für die spätere Testung am Menschen.
- Am 23. November injizierte sich Banting im Selbstversuch einen Extrakt subkutan: «*One of us had 1/2 cc Berk. ext. subcut. No reaction*» (Berk. bezieht sich auf Berkefeld-Filter, die zur Sterilisierung des Präparates verwendet wurden). Weitere Toxizitätsversuche am Menschen gab es nicht.
- Auf Bantings Vorschlag hin bat Macleod Mitte Dezember den Biochemiker James Bertram Collip, der als Dozent in Edmonton an der Universität Alberta wirkte und gerade ein Sabbatical in Toronto absolvierte, sich dem Team anzuschliessen. Collip war dann als Biochemiker auch rasch in der Lage, die Reinigung der Extrakte mit einer Präzipitation durch konzentrierten Alkohol sehr wesentlich zu verbessern.
- Am 30. Dezember wurden die bisherigen Ergebnisse in New Haven an einer Tagung der *American Physiological Society* einem breiteren Publikum vorgestellt. Das Programm kündigte eine Präsentation von Macleod, Banting und Best zum Thema *The Beneficial Effects of Certain Pancreatic on Pancreatic Diabetes* an. In der Diskussion wurden zahlreiche kritische Kommentare und Fragen aufgebracht und Banting wirkte in der Beantwortung einmal mehr glücklos. Macleod musste ihm unterstützend beistehen. Viele Jahre später erinnerte sich Elliott Joslin: «*Banting sprach stockend, Macleod prächtig.*» Die Reaktionen fasste er mit «*Wenig Lob oder Gratulation und ein mässiges Ausmass an freundlicher, aber ernsthafter Kritik an der Arbeit*» zusammen. Banting war über die Reaktionen äusserst enttäuscht, insbesondere auch über die Tatsache, dass seine schlechte Präsentation viel zum wenig schmeichelhaften Echo beigetragen hatte. Im Februar 1922 dann publizierten Banting und Best diese tierexperimentellen Resultate unter dem Titel *The Internal Secretion of the Pancreas* im

Journal of Laboratory and Clinical Medicine. In dieser Arbeit zitierten die beiden unter anderem auch Paulescu: «*Er stellt fest, dass Injektionen in periphere Venen keine Wirkung haben, und seine Experimente zeigen, dass zweite Injektionen keine so ausgeprägte Wirkung haben wie die erste.*» Ganz offensichtlich war dies falsch und Banting entschuldigte sich später für diesen Fehler: «*Ich bedaure sehr, dass es einen Fehler in unserer Übersetzung des Artikels von Professor Paulescu gab, ich kann mich nach so langer Zeit nicht mehr erinnern, was genau passiert ist Ich weiss nicht mehr, ob wir uns auf unser eigenes schlechtes Französisch verlassen haben oder ob wir eine Übersetzung anfertigen liessen. Auf jeden Fall möchte ich mein Bedauern über diesen unglücklichen Fehler zum Ausdruck bringen.*» Im Mai folgte ein weiterer Artikel von Banting, Best und Macleod mit dem gleichen Titel im *American Journal of Physiology*. Macleod war vermutlich Mitautor, da er als einziger Mitglied der *American Physiological Society* war.

Erste klinische Anwendungen

Anfangs Januar 1922 war die Gruppe dann soweit, dass sie es wagte, ihren Pankreasextrakt erstmals am Menschen einzusetzen. Es war Leonard Thompson, ein 14-jähriger Junge mit Diabetes mellitus Typ 1, der am 11. Januar 1922



Abbildung 1. Charles Herbert Best (links) und Frederick Grant Banting (rechts) mit einem ihrer Versuchshunde, wahrscheinlich Sommer 1921 (Bild der University of Toronto Archives; Public domain).

die erste subkutane Injektion eines durch Banting und Best hergestellten Pankreasextraktes erhielt. Banting hatte auf der Verwendung «seines» Extrakts beharrt.

Die Effekte auf Blutzucker und Glukosurie waren aber minimal. Banting war äusserst enttäuscht und die Spannungen zwischen ihm und Macleod beziehungsweise Collip wuchsen enorm. Glücklicherweise machte Collip mit der Entwicklung seines Extrakts Fortschritte und mit diesem wurde am 23. Januar die Therapie von Leonard Thompson wieder aufgenommen. Dabei fiel der Blutzucker von 520 mg/dl (am 23. Januar) auf 120 mg/dl (am 24. Januar). Bereits im Februar wurden sechs weitere Patienten behandelt. Noch im Februar hatten sie genügend klinische Resultate für die Publikation *Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus*. Autoren waren Banting, Best, Collip, Campbell und Flechter. Campbell und Flechter waren die Internisten am General Hospital, unter deren Aufsicht die Injektionen jeweils erfolgten. Macleod fehlte als Autor dieses Landmark Papers im *Canadian Medical Association Journal*. Bereits Ende Januar hatten Banting, Best, Collip und Macleod mit den Connaught Laboratorien der Universität Toronto einen knappen Kooperationsvertrag abgeschlossen, um die Produktion der Extrakte im etwas grösserem Stil sicherzustellen.

Der weitere Verlauf der Behandlung von Leonard Thompson war in mehrfacher Hinsicht mit Komplikationen behaftet: unzureichende Wirksamkeit des Insulins einerseits und Hypoglykämien andererseits. Immerhin war er in der Lage, ein relativ normales Leben zu führen. Er ging, wenngleich mit Unterbrüchen, zur Schule und spielte hin und wieder sogar Baseball. Er musste sich weiter streng an die damals von den meisten Diabetologen empfohlene *high fat diet* halten und durfte nur 160 Gramm Fett, 50 Gramm Eiweiss und 10 Gramm Kohlenhydrate zu sich nehmen. Im Frühjahr 1935 starb Leonhard Thompson nach 13 Jahren Insulinbehandlung an einer Pneumonie. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte er bereits eine schwere generalisierte Arteriosklerose entwickelt.

Unter den ersten Patienten, die in den Genuss einer Insulintherapie kamen, ist der Verlauf von Elizabeth Hughes ganz besonders erwähnenswert: Im Alter von 11 Jahren erkrankte sie 1918 an einem Diabetes mellitus Typ 1. Danach befolgte sie eine strikte Hungerdiät von maximal 850 Kalorien pro Tag, und als sie dann 1922 die lebensrettende Insulintherapie aufnehmen konnte, hatte sie von 34 auf 21 Kilogramm abgenommen. Sie wurde von Banting selber behandelt, jedoch mit einer liberaleren Ernährung und Insulininjektionen zweimal täglich. Sie heiratete, gebar drei Kinder und konnte ihren Diabetes über Jahre relativ stabil kontrollieren. Abgesehen von einer Katarakt entwickelte sie keine Diabetes-spezifischen Spät komplikationen. Im Alter von 73 Jahren starb sie schliesslich nach 58 Jahren Insulinbehandlung an einem Herzversagen.

Um sich besser an eine internationale Leserschaft anzupassen, wurde der Zungenbrecher *Iletin* durch den 1909 von de Meyer vorgeschlagenen Namen *Insulin* ersetzt. Bereits Ende Januar 1922 gab es in der Gruppe massive Differenzen und Spannungen über die Frage, wie mit der Erfin-



Abbildung 2. Insulinampulle produziert durch die Connaught Laboratorien, Toronto 1923 (mit Genehmigung von Sanofi Pasteur Canada Archives; UTL Insulin Digital Library).

dung des Insulins patentrechtlich umgegangen werden sollte. Banting und Macleod waren von ihrem Grundverständnis als Ärzte prinzipiell eher gegen ein Patent. Der ökonomische Gewinn, der mit einem Patent oft angestrebt wird, stand im Gegensatz zu ihrem Verständnis des hippokratischen Eids. Um aber zu verhindern, dass andere ihre Erfindungen patentieren könnten, machten am 12. April 1922 Banting, Best, Collip, Macleod und Fitzgerald (von den Connaught Laboratorien) dem Präsidenten der Universität Toronto den Vorschlag, dass die «Laien» der Gruppe (Best und Collip) ein Patent einreichen und dieses direkt der Universität Toronto übertragen würden. Zudem publizierten sie zahlreiche Aspekte der *Banting und Best-Methode* und der *Collip-Methode* und machten sie damit allgemein zugänglich. Best und Collip vermachten das Patent der Universität Toronto für den symbolischen Preis von einem Dollar und die Universität vergab grosszügig Lizenzen zur Nutzung des Patents. Bereits 1923 stellten verschiedene Firmen in mehreren Ländern Insulin aus Pankreasgewebe her, das tiefgefroren von Schlachthöfen bezogen und mit angesäuertem Alkohol extrahiert wurde (Abb. 2).

Nobelpreis für Banting und Macleod

Bereits 1923 erhielten Banting und Macleod für die epochale Entdeckung ihrer Gruppe den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Best und Collip gingen leer aus. Banting war ausser sich, dass Best nicht berücksichtigt worden war und überlegte sich, den Preis nicht anzunehmen. Er hatte immer wieder den Eindruck gewonnen, dass Macleod ihnen ihre Resultate stehlen wollte. Einzig Gespräche mit zwei Vertrauenspersonen (John Gerald Fitzgerald, dem Leiter der Connaught Laboratorien der Universität Toronto und Colonel Albert Gooderham, einem Mitglied des Direktoriums der Universität Toronto) bewogen ihn schliesslich dazu, den Preis doch anzunehmen. Bereits nach wenigen Tagen kündigte er an, dass er seine Hälfte des Preises mit Best teilen würde. Macleod geriet dadurch unter Druck und gab schliesslich bekannt, dass er seinerseits seine Hälfte des Preises mit Collip teilen würde.

Schack August Steenberg Krogh hatte die beiden zusammen mit weiteren Personen nominiert. Krogh selber hatte 1920 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für seine Entdeckung des kapillarmotorischen Regulationsmechanismus erhalten. Aufgrund dieser Ehrung wurde er 1922 zu einer Amerikareise eingeladen. Auf ihrer Reise hörte das Ehepaar Krogh immer wieder Berichte über Diabetiker, die mit dem neuen Insulin behandelt wurden. Es war seine Gattin, selber Ärztin und unlängst an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, die ihn dazu bewog, gemeinsam Macleod und die Universität Toronto zu besuchen. Das Ehepaar Krogh realisierte rasch, dass es sich bei den Arbeiten der Gruppe in Toronto um theoretisch und klinisch ausserordentliche Entdeckungen handelte und sicherte sich die Rechte, Insulin für Skandinavien herzustellen. Zurück in Dänemark gründete Krogh zusammen mit dem dänischen Arzt Hans Christian Hagedorn, das *Nordisk Insulinlaboratorium*, das rasch die Insulinproduktion aufnahm und bereits im Frühjahr 1923 das erste Insulinpräparat vermarkten konnte.

Banting und Macleod wurden beide separat von unterschiedlichen Personen für den Nobelpreis nominiert. Der einzige, der beide nominierte, war Krogh. Wieso er auch Macleod als Preisträger vorschlug, lässt sich aus dem Nominations schreiben, welches er dem Nobelpreiskomitee zukommen liess, ableiten: «*Aus den Informationen, die ich persönlich in Toronto erhalten habe und die auch, wenn auch weniger deutlich, aus den veröffentlichten Werken hervorgehen, kann man schliessen, dass der Verdienst für die Idee hinter der Arbeit, die zur Entdeckung führte, zweifellos Banting zusteht, der ein junger und offensichtlich sehr talentierter Mann ist. Er wäre jedoch definitiv nicht in der Lage gewesen, die Untersuchungen durchzuführen, die von Anfang an und in allen Phasen von Professor Macleod betreut wurden.*» Zum Zeitpunkt des erwähnten Besuchs in Toronto war Collip wohl schon nach Atlanta zurückgekehrt. So ist es gut denkbar, dass Krogh Collips Anteil an den Untersuchungen und auch denjenigen des Studenten Best unterschätzte. So oder so hätte das Nobelpreiskomitee maximal drei Personen zu Nobelpreisträgern ernennen können.

Aus akademischer Sicht ist zu bedauern, dass Gley seine Resultate nicht in üblicher Weise publizierte hatte. Sicher darf man in ihm den Ersten sehen, welcher aus Pankreasgewebe ein blutzuckersenkendes Prinzip isolieren konnte. Er selber erhob aber nie den Anspruch, der Entdecker des Insulins zu sein und gratulierte Macleod für *une grande simplification* der Methodik. Anders Zülzer und Paulescu, welche sich direkt beim Nobelpreiskomitee beklagten, dass sie nicht für den Preis mitberücksichtigt worden waren. Allerdings waren die beiden gar nicht für den Preis nominiert worden. Angesichts der Tatsache, dass die Gruppe in Toronto wichtige physiologische Experimente zur Insulinwirkung durchgeführt, die Insulinproduktion im Kleinen und später auch im Grossen etabliert und erfolgreich in der Therapie des Diabetes mellitus eingesetzt hatte, scheint es mehr als gerechtfertigt, dass der Nobelpreis nach Toronto ging. Grössere öffentliche und weniger öffentliche Diskussionen gab es über den Anteil Macleods an den epochalen Untersuchungen. Viele hätten jedenfalls eher Banting, Best und Collip als Preisträger gesehen.

Mit der Ernennung zum Nobelpreisträger wurde Banting schlagartig zum wohl berühmtesten Kanadier. Mit dem Preisgeld, dem Gehalt der Universität und einer lebenslangen, staatlichen Rente war er zudem ein wohlhabender Mann geworden. Er hatte einen Lehrstuhl für medizinische Forschung und arbeitete als Konsiliararzt. Macleod seinerseits wurde durch die ganze Polemik um die Rechtmässigkeit der Vergabe des Nobelpreises zunehmend belastet, sodass er 1928 Toronto verliess und eine Physiologie-Professur in Aberdeen annahm. Best konnte ihm 1929 als Physiologie-Professor der Universität Toronto folgen.

Weiterentwicklung der Insulinpräparate

Die nächsten Bemühungen galten einer verbesserten industriellen Produktion und durch Einführung der Kristallisation des Insulins einem höheren Reinheitsgrad. Mitte der 30er Jahre stand neben rasch wirkenden Normalinsulin ab 1936 mit Protamin-Zink-Insulin erstmals auch ein Depotpräparat zur Verfügung. Ein über Jahrzehnte besonders erfolgreiches Präparat wurde 1946 im Nordisk Insulinlaboratorium in Dänemark entwickelt. Durch die Kombination eines Fischproteins (Protamin) mit Insulin sowie die Wahl geeigneter Konzentrationen und eines optimalen pH konnte ein stabiles Präparat erzeugt werden, das nur langsam und mit vergleichsweise geringer Variabilität resorbiert wurde. Dieses Prinzip wird auch heute noch bei den sogenannten NPH-Insulinen (N = Neutral, P = Protamin, H = Hagedorn) z. B. als Insulatard® verwendet. In den 50er Jahren wurden dann weitere Depotpräparate, deren Verzögerungsprinzip auf Zink-Insulin-Komplexen basierte, entwickelt. Präparate aus dieser Zeit wie Semilente® und Lente® wurden bis vor kurzem erfolgreich in der Diabetestherapie verwendet.

Die sogenannte Primärstruktur des Insulins, das heisst der Aufbau mit zwei Ketten von Aminosäuren verbunden mit sogenannten Disulfid-Brücken sowie die genaue Sequenz der einzelnen Aminosäuren, wurde durch die Gruppe von Sanger 1955 geklärt. Dabei zeigte sich, dass sich menschliches Insulin vom Rinderinsulin durch drei Aminosäuren und vom Schweineinsulin durch nur eine Aminosäure unterscheidet. Mit der Entdeckung von Proinsulin und anderen Vorstufen des Insulins wurde auch klar, dass die zu diesem Zeitpunkt verwendeten Insuline erhebliche Verunreinigungen enthalten hatten. Ab 1970 entwickelten die Insulinhersteller deshalb zusätzliche chromatographische Reinigungsmethoden, welche zu den sogenannten Monokomponenten-Insulinen führten. Die darauffolgende rasche Abnahme der durch Insulinpräparate verursachten Allergien liess rückblickend erkennen, dass diese Komplikationen in erster Linie auf die Verunreinigungen und nicht auf Unterschiede zwischen den verwendeten tierischen Insulinen und dem menschlichen Insulin zurückzuführen waren. Bis weit in die 1980er Jahre wurde Insulin zur Behandlung fast ausschliesslich aus Schweine- und Rinderpankreatia aus Schlachthöfen gewonnen.

Biotechnologische Insulinproduktion / Insulinanaloga

Ciba-Geigy in Basel synthetisierte 1975 das erste voll-synthetisch hergestellte humane Insulin (CGP12831), wobei aufgrund der komplexen Produktionsweise nur sehr geringe Mengen produziert wurden. CGP 12831 kam kurzfristig bei einigen wenigen Personen zum Einsatz, fand aber nicht Eingang in die Klinik. Best kommentierte diese Studien in einem Brief an den Berner Diabetologen Arthur Teuscher: «*I have received your letter and the enclosures. ... I congratulate your group on the first clinical use of synthetic human insulin*». Wenig später (1978) erlaubte die moderne Biotechnologie eine Produktion von Humaninsulin durch Zusammenfügung von A- und B-Ketten, die separat in *E. coli* exprimiert wurden. Ab 1982 wurde dann gentechnisch produziertes Humaninsulin von verschiedenen Firmen in rasch wachsendem Mass hergestellt.

Die genannten biotechnologischen Methoden, die die industrielle Herstellung von Humaninsulin ermöglicht hatten, boten auch die Möglichkeit, Insuline herzustellen, die in der Natur nicht vorkommen (sogenannte Insulinanaloga). Ziel dieser Entwicklungen war es, das pharmakologische Profil der Präparate gezielt zu verändern. Die erste verfügbare Formulierung war Lispro (Humalog®), dessen Wirkung rascher eintritt und weniger lang anhält als dies bei normalem menschlichem oder tierischem Insulin der Fall ist. So sind Lispro und zwei später entwickelte Formulierungen (Insulin Aspart [Novorapid®] und Glulisin [Apidra®]) als Essens- oder Korrekturinsulin oft besser geeignet als traditionelles Normalinsulin. Ein weiterer Fortschritt war die Entwicklung von Depotpräpara-

Kasten 1. Insulin: Ein Hormon, drei Nobelpreise

Entdeckung des Insulins (F. G. Banting und J. J. R. Macleod)

Die Initiative für die Arbeiten, welche in Toronto 1921 zur Entdeckung des Insulins führten, gingen von Frederick G. Banting aus. Er arbeitete unter der Leitung von John J. R. Macleod im Institut für Physiologie der Universität Toronto. In seinem Versuchsprogramm unterstützte ihn der Student Charles H. Best, der Banting als Assistent zugeteilt war. An Hunden mit experimentellem Diabetes demonstrierten sie den blutzuckersenkenden Effekt von Pankreasextrakten. Dank Zusammenarbeit mit Macleod und James B. Collip, einem Biochemiker der Universität Alberta, der in Toronto ein Sabbatical absolvierte, waren die Arbeiten rasch von Erfolg gekrönt und erste klinische Anwendungen der Extrakte wurde anfangs 1922 möglich. Bereits 1923 erhielten Banting und Macleod den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Banting teilte seine Hälfte des Preises mit Best, während Macleod seine Hälfte mit Collip teilte.

Insulinstruktur (F. Sanger)

Frederick Sanger arbeitete am biochemischen Institut der Universität Cambridge. Der Forschungsschwerpunkt seiner Gruppe betraf die Aminosäureanalyse von Proteinen. Das Hauptinteresse wendeten sie dem Insulin zu, welches damals eines der wenigen Proteine war, das in gereinigter Form und in genügenden Mengen zu gewinnen war. 1955 publizierte seine Gruppe die genaue Struktur des Insulins. 1958 erhielt Sanger für seine Arbeiten zur Struktur von Eiweissen, insbesondere der Struktur von Insulin, den Nobelpreis für Chemie. Danach wandte er sich der Untersuchung der Nukleinsäuren zu, wobei er für die auf diesem Gebiet gewonnenen Erkenntnisse 1980 zum zweiten Mal mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt wurde.

Nachweis des Insulins (R. S. Yalow)

Rosalyn S. Yalow und ihr Kollege Solomon Berson entwickelten in den fünfziger und sechziger Jahren verschiedene Nachweisverfahren zur Messung der Konzentration von Hormonen und anderen Eiweissen im Serum. Ihr erster Erfolg betraf 1957 den Nachweis des Insulins. Die gemeinsame Arbeit der beiden Forscher dauerte von 1950 bis 1972, Bersons Todesjahr. Erst 1977 erhielt Rosalyn Yalow für die gemeinsamen Arbeiten den Nobelpreis für Chemie. Die Möglichkeit, das Insulin im Serum zu messen, eröffnete für die Diabetesforschung völlig neue Möglichkeiten. Insbesondere konnten nun die Störungen der Insulinsekretion bei verschiedenen Diabetesformen definiert werden.

ten (Glargin [Lantus®], Detemir [Levemir®]) und Degludec [Tresiba®]) mit einem flacheren Wirkprofil, das Vorteile für die basale Insulinsubstitution bietet.

Insulinverabreichung

Was die Insulinverabreichung betrifft, so wurden seit den 1950er Jahren enorme Fortschritte erzielt. Glasspritzen, welche zusammen mit den verwendeten Nadeln zur Sterilisation ausgekocht werden mussten, wurden abgelöst durch:

- Einwegnadeln und später wegwerfbare Plastikspritzen,
- Insulinpumpen (1981: Mill-Hill Infuser),
- Insulinpens (1985: Novopen).

Dies sind nur die wichtigsten Meilensteine, welche die Insulintherapie revolutioniert und neben der Blutzucker-selbstmessung sowie der HbA_{1c}-Bestimmung die heutige intensivierete Insulintherapie überhaupt erst möglich gemacht haben.

Literatur

1. Banting FB. Nobel lecture [Internet]. 15. September 1925 [abgerufen am 25. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/lecture/>
2. Bliss M. The discovery of insulin. Toronto: McClelland & Stewart; 1982.
3. Diabetes UK. Nicolae Paulescu [Internet]. 15. Januar 2019 [abgerufen am 25. August 2020]. Verfügbar unter: www.diabetes.co.uk/pioneers/nicolae-paulescu.html
4. Hume SE. Frederick Banting: hero, healer, artist. Montreal: XYZ Publishing; 2001.
5. Martin E. Der Prioritätenstreit bei der Entdeckung des Insulins. In: von Engelhardt D (Hrsg.). Diabetes in Medizin und Kulturgeschichte. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1989. 465–73.
6. Pratt JH. Zur Entdeckung des Insulins. In: von Engelhardt D (Hrsg.). Diabetes in Medizin und Kulturgeschichte. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1989. 455–64.
7. Rinke S, Berger M. Die ersten Jahre der Insulintherapie. München, Bern Wien: Zuckerschwerdt; 1983.
8. Savona-Ventura C, Mogensen CE. History of diabetes mellitus. Issy-les-Moulineaux: Elsevier; 2009.
9. Schadewaldt H. Geschichte des Diabetes mellitus. Berlin, Heidelberg: Springer; 1975.
10. Stansfield WD. The Discovery of Insulin: A Case Study of Scientific Methodology. The American Biology Teacher. 2014; 74: 10–4.
11. Schweizerische Diabetes-Gesellschaft. 50 Jahre Schweizerische Diabetes-Gesellschaft. Lenzburg: Kromer; 2007.
12. Stylianou C, Kelnar C. The introduction of successful treatment of diabetes mellitus with insulin. J R Soc Med. 2009; 102: 298–303.
13. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The discovery of insulin: An important milestone in the history of medicine. Front. Endocrinol. 2018; 9: 613.
14. Wright Jr. JR. Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine. CMAJ. 2002; 167: 1391–6.

Prof. em. Dr. med. Peter Diem
 Endokrinologie Diabetologie Bern
 Seilerstrasse 8
 3011 Bern
peter.diem@alumni.unibe.ch
