

Anaphylaktische Reaktion auf Humaninsulin

Erfolgreiche Hyposensibilisierung

C. Wintermantel, N. Fischer, P. H. Müller, H.-G. Velcovsky, G. Lischka und M. Eggstein

Medizinische Klinik und Poliklinik (komm. Direktor: Prof. Dr. M. Eggstein) und Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. G. Rassner) der Universität Tübingen sowie III. Medizinische Klinik und Poliklinik des Zentrums für Innere Medizin (Direktor: Prof. Dr. K. Federlin) der Universität Gießen

Bei einer 48jährigen Patientin mit Diabetes mellitus Typ II b mußte wegen schlechter Blutzuckereinstellung eine Behandlung mit Insulin eingeleitet werden. Unter zwei verschiedenen Schweineinsulin-Präparationen traten Infiltrate an den Injektionsstellen auf, weshalb auf Humaninsulin umgestellt wurde. Nach der dritten Injektion mit Humaninsulin entwickelte sich innerhalb von Minuten eine anaphylaktische Reaktion. Anamnestisch hatte die Patientin während einer Schwangerschaft im Jahre 1968 kurzzeitig Rinderinsulin erhalten. Bei der allergologischen Testung konnte eine Allergie vom Soforttyp gegen sämtliche drei verfügbaren Spezies-Insuline nachgewiesen werden, die durch die anschließende Hyposensibilisierung erfolgreich behandelt werden konnte.

Anaphylactic reaction to human insulin: a case of successful hyposensitisation

A 48-year-old woman with diabetes mellitus (type II b) had to be treated with insulin because of poor blood-sugar control. Infiltrates at the sight of injection occurred with two different porcine insulin preparations, necessitating a switch to human insulin. After the third injection of the latter an anaphylactic reaction developed within minutes. During a pregnancy in 1968 the patient had briefly received bovine insulin. Tests now revealed an immediate-type allergy against all three available species insulins, which was successfully treated by hyposensitisation.

Schwere allergische Zwischenfälle bei der Behandlung mit Insulin kommen heute selten vor. Besonders diejenigen Patienten scheinen gefährdet, bei denen eine Insulintherapie nach längerer Unterbrechung erneut eingeleitet wird. Dies war auch bei einer von uns beobachteten Patientin der Fall, bei der durch eine um Jahre zurückliegende kurzzeitige Behandlung mit Rinderinsulin eine Sensibilisierung gegen sämtliche verfügbaren Insuline ausgelöst wurde.

Kasuistik

Bei der jetzt 48jährigen Patientin wurde erstmals während ihrer dritten Schwangerschaft im Jahre 1968 eine diabetische Stoffwechselsituation diagnostiziert. Die beiden vorangegangenen Schwangerschaften im Jahre 1957 und 1965 waren komplikationslos verlaufen. Das Geburtsgewicht betrug beim ersten Kind 3950 g, beim zweiten Kind 4500 g.

Da während der dritten Schwangerschaft im Jahre 1968 die Stoffwechselsituation rein diätetisch nicht mehr beherrschbar war, wurde bis zur Entbindung eines gesunden, allerdings 4750 g schweren Kindes eine Therapie mit täglich 12 IE Depot-Rinder-Insulin

eingeleitet. Anschließend wurde auf orale Sulfonylharnstoffe umgestellt.

Die unbefriedigende Blutzuckereinstellung mit täglich zwei Tabletten Euglucon® N war im Oktober 1984 Anlaß für die hausärztliche Wiederaufnahme der Insulintherapie mit Depot CS Hoechst® (chromatographisch gereinigtes Schweine-Insulin, Depotstoff Surfen). Nach zwölf Tagen Insulinapplikation zeigten sich Infiltrate an den Einstichstellen an beiden Oberschenkeln. Nach Wechsel auf Insulin Mixtard® (chromatographisch hochgereinigtes Schweineinsulin, 30% Normalinsulin, 70% NPH-Insulin) traten ebenfalls gerötete derbe Infiltrate um die Injektionsstellen auf. Deshalb stellte der Hausarzt auf Depot-Human-Insulin Hoechst® (semisynthetisch hergestelltes Humaninsulin, 25% Normalinsulin, 75% NPH-Insulin) um. Nach der dritten Injektion mit diesem Insulin-Präparat entwickelte sich innerhalb von Minuten eine generalisierte Urtikaria mit Quincke-Ödem, Tachykardie und Atemnot.

Die Situation konnte durch den herbeigerufenen Notarzt ambulant beherrscht werden, war aber Anlaß für eine stationäre Aufnahme zur Festlegung der zukünftigen Diabetes-Therapie. Die Insulinbehandlung wurde nach dem anaphylaktischen Zwischenfall sofort unterbrochen und die Patientin bis zum stationären Aufenthalt erneut auf Diät und orale Sulfonylharnstoffe eingestellt.

Während des stationären Aufenthaltes wurde die anamnestisch anzunehmende Insulin-Allergie durch die positive Hauttestung und die In-vitro-Befunde bestätigt.

Durch eine Reduktionskost mit 1000 kcal ließ sich eine Normalisierung des Körpergewichtes erzielen, so daß mit einer Tablette

Semi-Euglucon N und einer Diabetes-Diät mit 1600 kcal eine gute Blutzuckereinstellung vorlag.

Trotzdem stellten wir in Hinblick auf eine zu erwartende erneute Insulinbedürftigkeit in Stresssituationen, zum Beispiel infolge einer Operation oder fieberhafter Infekte, die Indikation zu einer Hyposensibilisierung.

Allergologische Befunde. Dermale Testung: Die Scratch- und Intrakutan-Testung der Insulin-Zusatzstoffe (Konservierungsstoffe und Wirkungsverzögerer: Phenol, Kresol, Nipagin, Aminochinurid, Salminsulfat, NPH-Medium) fiel negativ aus.

Die Intrakutan-Testung von Rinder-, chromatographisch hochgereinigtem Schweine-Insulin, semisynthetischem und biosynthetischem Humaninsulin ergab in zehnfacher Verdünnung im Januar 1985 stark positive Sofortreaktionen. Nach ungefähr 10 Minuten kam es außerdem zu einer Allgemeinreaktion mit Kribbeln von Handinnenflächen und Zunge, beginnender Atemnot und Hustenreiz. Die Symptome besserten sich rasch nach Injektion von 3 ml Clemastin (Tavegil®). An den Intrakutan-Teststellen von Rinder- und Schweine-Insulin war nach etwa 18 Stunden zusätzlich ein leicht entzündliches Infiltrat vorhanden. Bei einer erneuten Intrakutan-Testung mit Insulin H Hoechst® im März 1985 war eine positive Sofortreaktion noch bis zu einer Verdünnung von 10^{-5} nachweisbar.

In-vitro-Befunde: Die Bestimmung der Insulin-Antikörper wurde in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik der Universität Gießen durchgeführt. Die Ergebnisse sind Tabelle 1 und Abbildung 1 zu entnehmen. Die neutralisierenden Antikörper der Klasse IgG wurden nach der Methode von Christiansen (4) gemessen. Werte unter 0,1 mE/ml sollen keine klinische Bedeutung besitzen, während Konzentrationen über 0,3 mE/ml meistens mit einem erhöhten täglichen Insulinbedarf einhergehen (21). Nur bei den zirkulierenden Insulin-IgG-Antikörpern mit Bindung gegen Rinder-Insulin zeigte die Patientin mittelhohe bis hohe Werte.

Die spezifischen IgE-Antikörper wurden mittels der RAST-Technik bestimmt (9, 23). Gegen alle drei Spezies-Insuline lagen initial hohe Titer vor.

Tab. 1. In-vitro-Befunde: Insulin-Antikörper (Angabe in mE/ml)

Antikörper	Datum		
	12. 3. 1985	4. 12. 1985	18. 6. 1986
IgG-Insulin-Antikörper mit Bindung gegen			
– Rinderinsulin	0,33	0,47	0,57
– Schweineinsulin	0,01	0,01	0
– Humaninsulin	0	0	0
IgE-Insulin-Antikörper mit Bindung gegen			
– Rinderinsulin	3,2	0,76	0,58
– Schweineinsulin	2,9	1,2	0,66
– Humaninsulin	2,4	0,7	0,65

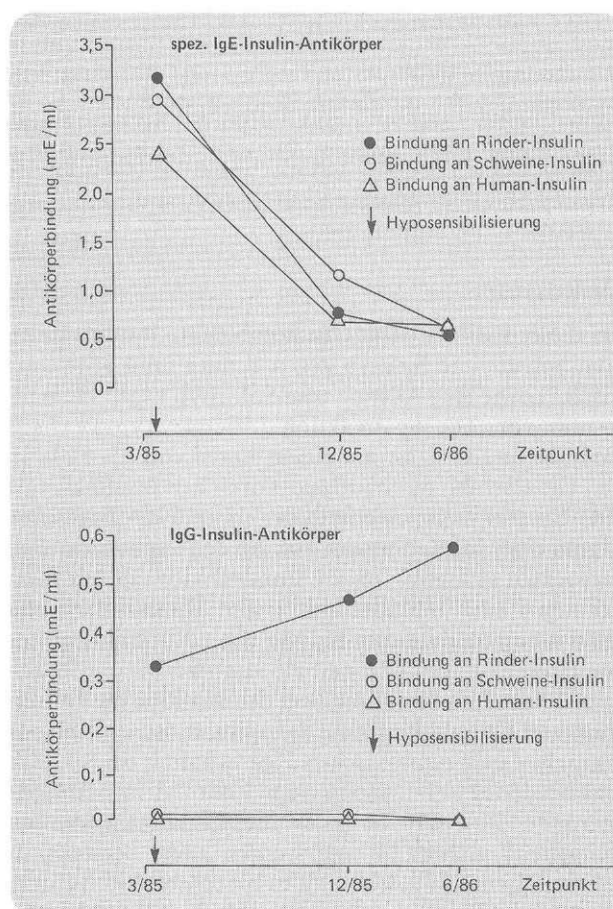


Abb. 1. Verlauf der spezifischen IgE-Insulin-Antikörper und der neutralisierenden IgG-Insulin-Antikörper.

Hyposensibilisierung. Im März 1985 wurde die Patientin stationär in der Tübinger Universitäts-Hautklinik aufgenommen. Die Schnellhyposensibilisierung wurde analog dem in dieser Klinik bewährten Schema bei der Bienen- und Wespengiftallergie eingeleitet. Am ersten Tag erfolgte eine Injektion von 0,1 ml Human-Normal-Insulin (H-Hoechst®) in einer Verdünnung von 10^{-6} subkutan und an den folgenden Tagen bis zu vier Injektionen täglich in ansteigender Menge bzw. Konzentration bis zu der vorgesehenen Erhaltungsdosis von 0,1 ml unverdünntem Insulin, was 4 IE entspricht. Während der Behandlung traten an den Injektionsstellen (Oberarm) leichte Lokalreaktionen auf, die nicht therapiebedürftig waren und keine Abweichung vom geplanten Schema erforderten. Einzelheiten zum Hyposensibilisierungsschema sind in der Tabelle 2 wiedergegeben.

Die Erhaltungsdosis von 4 IE Humaninsulin wird seither einmal wöchentlich durch den Hausarzt appliziert und bis auf gelegentlichen Pruritus an der Injektionsstelle problemlos vertragen.

Tab. 2. Hyposensibilisierungsbehandlung mit Human-Normalinsulin. Zeitlicher Ablauf und Konzentrationsstufen

1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7.–10. Tag
0,1 ml 10^{-6}	0,1 ml 10^{-5} 0,1 ml 10^{-4} 0,1 ml 10^{-3} 0,1 ml 10^{-2}	0,2 ml 10^{-2} 0,4 ml 10^{-2} 0,8 ml 10^{-2} 0,1 ml 10^{-1}	0,2 ml 10^{-1} 0,3 ml 10^{-1} 0,4 ml 10^{-1} (Wochenende)	0,4 ml 10^{-1} 0,5 ml 10^{-1} 0,6 ml 10^{-1} 0,7 ml 10^{-1}	0,8 ml 10^{-1} 0,9 ml 10^{-1}	0,1 ml unverdünnt

Das Gesamt-IgE fiel von 271 KU/l vor der Hyposensibilisierung innerhalb von drei Wochen auf 18 KU/l ab. Der Konzentrationsverlauf der Insulin-Antikörper ist Tabelle 1 und Abbildung 1 zu entnehmen. Bei den spezifischen Insulin-IgE-Antikörpern ist ein kontinuierlicher Abfall zu verzeichnen. Die IgG-Antikörper gegen Rinder-Insulin zeigen steigende Tendenz. Die IgG-Antikörper gegen Humaninsulin waren und sind negativ, so daß durch die Hyposensibilisierung offenbar keine Neubildung der neutralisierenden Antikörper induziert wurde.

Diskussion

Bei dieser Patientin liegt eine kombinierte Insulinallergie vom Sofort- und Spättyp gegen Rinder- und Schweine-Insulin sowie eine Allergie vom Soforttyp gegen Human-Insulin vor. Die Spätreaktion (Allergie Typ IV nach Coombs und Gell) ist mit einem Anteil von 85–95% an der Gesamtzahl die häufigste Form der Insulinallergie (14). Sie tritt meist innerhalb der ersten 8–14 Tage nach Beginn einer Insulintherapie auf. An den Injektionsstellen entwickeln sich etwa 18–24 Stunden nach der Injektion Rötungen und Infiltrate mit einem Durchmesser von meist wenigen Zentimetern. Mit einer Rückbildung der Hauterscheinungen ist innerhalb von zwei bis drei Tagen zu rechnen. Pathogenetisch liegt der Reaktion die Freisetzung von Lymphokinen mit inflammatorischen, chemotaktischen und zytotoxischen Eigenschaften bei Kontakt sensibilisierter T-Lymphozyten mit dem Antigen zugrunde (20). Oft verlaufen die Reaktionen klinisch weitgehend unauffällig und werden kaum bemerkt, in extrem seltenen Fällen kommt es bei erheblicher Ausdehnung des Infiltrates zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage infolge gestörter Insulinresorption (6, 14). Bei Fortsetzung der Insulintherapie zeigen die allergischen Reaktionen vom Spättyp im allgemeinen die Tendenz, nach einigen Tagen spontan abzuklingen und nicht mehr aufzutreten (20). In früheren Arbeiten (1, 10, 13, 14) wurde angenommen, daß die Mehrzahl der Reaktionen vom Spättyp keine »reinen« Insulinallergien sind, sondern durch Depotstoffe (vor allem Surfen) oder Verunreinigung der Insulinpräparate mit anderen hochmolekularen Pankreasproteinen bedingt sind. In der Tat ließ sich mit zunehmender Verwendung chromatographisch gereinigter Rinder- und Schweine-Insuline ein deutlicher Rückgang, nicht jedoch ein völliges Verschwinden der Typ-IV-Allergie gegen Insuline feststellen (13).

Kürzlich wurde berichtet, daß bei persistierender lokaler Reaktion vom Spättyp gegen tierische Insuline eine Umstellung auf Humaninsuline stets erfolgreich sei (8).

Weitaus seltener als die Typ-IV-Reaktionen sind Reaktionen vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell), bei denen die Reaktion von spezifischen IgE-Antikörpern mit dem Antigen Insulin zu einer Mastzelldegeneration mit nachfolgender Freisetzung vasoaktiver Mediatorsubstanz führt. Klinisch zeigen sich die allergischen Sofortreaktionen innerhalb weniger Minuten bis zu vier Stunden nach der Insulin-Injektion. Sie können als lokalisierendes, unscharf begrenztes Erythem oder als generalisierte Urtikaria mit oder ohne Allgemeinsymptome einer Anaphy-

laxie bis hin zum Schock verlaufen. Früher wurden generalisierte Reaktionen bei 0,3 bis 0,4% aller mit Tierinsulin behandelten Diabetiker beobachtet, noch seltener waren anaphylaktische Schockzustände (7). Unter Verwendung hochgereinigter Insuline werden nur noch in Einzelfällen generalisierte Reaktionen gesehen.

Eine Typ-I-Allergie bei primärer Einstellung auf Humaninsulin ist bisher nicht beschrieben, jedoch gibt es einige wenige Mitteilungen über schwere allergische Zwischenfälle nach Injektion von Humaninsulin bei bereits mit tierischem Insulin sensibilisierten Patienten (8, 23). Im Gegensatz zur Allergie vom Spättyp kann sich eine Allergie vom Soforttyp zu jedem Zeitpunkt der Insulintherapie entwickeln, meistens tritt sie jedoch nach Wiederaufnahme einer zuvor für Wochen bis Jahre unterbrochenen Behandlung mit Insulin auf. Auch chronische Infekte, zum Beispiel Hepatitis B, scheinen über eine Stimulation des Immunsystems zur Sofortallergie zu disponieren (1, 5, 8). Die Immunantwort auf Insulin ist genetisch determiniert und mit einem bestimmten HLA-Muster assoziiert (3). Zwischen 25 und 50% aller Patienten mit Insulinallergie weisen anamnestisch auch noch Sensibilisierungen gegen andere Arzneimittel, zum Beispiel Penicillin, auf (12).

Humaninsulin wirkt erwartungsgemäß von allen verfügbaren Insulinpräparaten am geringsten immunogen, wenngleich sich auch bei damit behandelten Diabetikern die Bildung von spezifischen Antikörpern nachweisen läßt. Deren Konzentration ist allerdings weitaus niedriger als bei der Behandlung mit tierischen Insulinen. Eine klinische Bedeutung der im Blut nachweisbaren Antikörper gegen Humaninsulin ließ sich bislang nicht erkennen (8, 11, 16, 21). Als Gründe für die Antikörperbildung auch gegen Humaninsulin werden die unphysiologische subkutane Applikation und Polymerisationsvorgänge nach der Injektion und während der Lagerung vermutet (8, 17, 24).

Die Diagnose einer Insulinallergie ist zunächst aufgrund klinischer Kriterien zu stellen. Zur weiteren Klärung empfiehlt sich ein intradermaler Hauttest. Er erlaubt die genaue Festlegung des Allergietyps, Identifizierung allergen wirkender Zusatzstoffe und Hilfe bei der Auswahl eines zur Weiterbehandlung oder Desensibilisierung geeigneten Präparats. Zur Vervollständigung der Diagnostik und zur Verlaufskontrolle eignet sich die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper, die mit der Schwere der Allergie korrelieren (18).

Beim Auftreten auch nur lokaler Erscheinungen einer Sofortallergie sollte die Insulinbehandlung mit dem betreffenden Präparat sofort unterbrochen werden, um den Patienten nicht der Gefährdung durch eine generalisierte Urtikaria oder einen anaphylaktischen Schock auszusetzen.

Liegt im intradermalen Hauttest eine negative Reaktion auf Humaninsulin vor, so kann mit diesem Insulin weiterbehandelt werden. Bei positivem Testausfall sollte im Falle einer noch ausreichenden Insulin-Restsekretion

versuchsweise die Insulintherapie um 4–6 Wochen verschoben werden, da im allgemeinen in dieser Zeitspanne die präformierten IgE-Antikörper abgebaut werden (8). Mißlingt dieses Vorgehen, wie bei unserer Patientin, bei der 5 Monate nach der anaphylaktischen Reaktion bei der Intrakutantestung mit Humaninsulin noch bei einer Verdünnung von 10^{-5} eine Quaddel- und Erythembildung auftrat, oder weil eine aktuelle Insulinabhängigkeit besteht, dann ist eine Hyposensibilisierungsbehandlung indiziert, notfalls im Schnellverfahren mit nur 10- bis 15minütigen Intervallen zwischen den einzelnen Insulininjektionen. In der Literatur werden verschiedene Schemata vorgeschlagen und als erfolgreich beschrieben (1, 2, 13–15).

Bei unserer Patientin wurde nach dem in der Tübinger Universitäts-Hautklinik bei der Schnellhyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift bewährten Schema vorgegangen. Unter der Vorstellung, daß durch unvorhersehbare Streßsituationen bei der Patientin jederzeit erneut eine Insulinabhängigkeit ausgelöst werden könnte, entschlossen wir uns zu der vorbeschriebenen Hyposensibilisierungsbehandlung. Wie bereits geschildert, wurde die Hyposensibilisierung bis zu der geplanten Höchstdosis von 4 IE Human-Normal-Insulin komplikationslos toleriert. Der genaue Wirkungsmechanismus einer Hyposensibilisierung ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Nach Kumar (16) ist der Quotient IgE/IgG-Insulinantikörper bei Patienten mit generalisierter Insulinallergie signifikant höher als bei Diabetikern ohne Insulinallergie. Erklärungen für das Wirkungsprinzip der Hyposensibilisierung sind 1. Abfall der IgE-Spiegel mit Normalisierung der IgE/IgG-Quotienten, 2. Produktion von IgG-Antikörpern, die den IgE/IgG-Quotienten ändern oder blockierende Eigenschaften besitzen (13, 19).

Bei unserer Patientin war serologisch ein kontinuierlicher Abfall der spezifischen Insulin-IgE-Antikörper zu beobachten. Die neutralisierenden IgG-Antikörper mit Bindung gegenüber Rinder-Insulin zeigten mittelhohe bis hohe Titer mit steigender Tendenz. Die IgG-Antikörper mit Bindung gegenüber Humaninsulin blieben negativ.

Unsere Beobachtung belegt, daß eine intermittierende Therapie mit tierischen Insulinen zur Entwicklung schwerer Insulinallergien prädisponiert und deshalb bei kurzzeitigem Einsatz von Insulin, zum Beispiel bei Operationen, das am geringsten immunogen wirkende Humaninsulin verwendet werden sollte. Bei Insulinpflicht und persistierenden IgE-Antikörpern stellt die beschriebene Hyposensibilisierung eine erfolgreiche Behandlung der Sofortallergie gegen Insulin dar.

Literatur

- 1 Bachmann, W., H. Hasche, M. Haslbeck, H. Mehnert: Intrakutane Desensibilisierung bei einem Fall von Insulinallergie mit anaphylaktischem Schock. Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1014.
- 2 Bachmann, W., H. Hasche, H. Mehnert: Intradermal desensitization with human insulin (recombinant DNA) in a patient with severe allergic skin reaction due to insulin. Diabetes Care 5, Suppl. 2 (1982), 165.

- 3 Charles, M. A., K. Ong, L. Slater, M. Golden, E. R. Arquilla: Immunologic implications of insulin delivery and the role of immune complexes in diabetic sequelae. Diabetes Care 5, Suppl. 1 (1982), 88.
- 4 Christiansen, A. H.: Radioimmuno-electrophoresis in the determination of insulin binding to IgG. Methodological studies. Hormone metab. Res. 5 (1973), 147.
- 5 Federlin K.: Insulinallergie. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 535.
- 6 Federlin, K.: Diabetes und Allergie. In: Diabetes im Bild, Ausgaben 9–15 (Hoechst Aktiengesellschaft 1977), 59.
- 7 Federlin, K., H. Ditschuneit, E. F. Pfeiffer: Insulinallergie und Insulinresistenz. In Pfeiffer, E. F. (Hrsg.): Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. II (Lehmann: München 1971), 1141.
- 8 Federlin, K., H.-J. Laube, E. Mäser, H.-G. Velcovsky: Humaninsulin in der klinischen Praxis. Immunologische Aspekte. Dtsch. Ärztebl. 82 (1985), 647.
- 9 Federlin, K., H.-G. Velcovsky: IgE-Antikörper bei Patienten mit Insulinallergie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80 (1974), 1613.
- 10 Feinglos, M. N., B. V. Jegasothy: »Insulin« allergy due to zinc. Lancet 1979/I, 122.
- 11 Fireman, P., S. E. Finberg, J. A. Galloway: Development of IgE-antibodies to human (recombinant DNA), porcine, and bovine insulins in diabetic subjects. Diabetes Care 5, Suppl. 2 (1982), 119.
- 12 Galloway, J. A., R. Bressler: Insulin treatment of diabetes. Med. Clin. N. Amer. 62 (1978), 663.
- 13 Goldstein, H. H.: Allergy to insulin. In Kozak, G. P. (Ed.): Clinical Diabetes mellitus (Saunders: Philadelphia 1982), 146.
- 14 Haslbeck, M.: Antidiabetika – Insulin. In Kuemmerle, H. P., N. Goossens (Hrsg.): Klinik und Therapie der Nebenwirkungen (Thieme: Stuttgart–New York 1984), 324.
- 15 Kahn, C. R., A. S. Rosenthal: Immunologic reactions to insulin. Insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. Diabetes Care 2 (1979), 283.
- 16 Kumar, D.: Anti-insulin IgE in diabetics. Clin. Endocr. 45 (1977), 1159.
- 17 Kurtz, A. B., J. D. N. Nabarro: Circulating insulin-binding antibodies. Diabetologia 16 (1980), 329.
- 18 Patterson, R., L. J. Mellies, M. Roberts: Immunologic reactions against insulin. J. Immunol. 110 (1973), 1135.
- 19 Ring, J.: Angewandte Allergologie (MMW Medizin Verlag: München 1983).
- 20 Schulz, E., K. Schöffling: Behandlung mit Insulin. In Mehnert, H., K. Schöffling (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis (Thieme: Stuttgart–New York 1984), 251.
- 21 Velcovsky, H.-G., K. F. Federlin: Insulin-specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). Diabetes Care 5, Suppl. 2 (1982), 126.
- 22 Velcovsky, H.-G., E. M. Jonatha, G. Schmidt, K. Federlin: Quantitative measurement of insulin specific IgE antibodies in diabetics with and without insulin allergy. Diabetologia 13 (1977), 437 (Abstract).
- 23 Velcovsky, H.-G., T. Lenn, K. Federlin, Dürsch, Schäfer: Hyposensibilisierung mit Humaninsulin bei schwerer Soforttypallergie auf Insulin. Akt. Endokr. Stoffw. 6 (1985), 112.
- 24 Yue, D. K., J. R. Turtle: New forms of insulin and their use in the treatment of diabetes. Diabetes 26 (1977), 342.

Dr. Christina Wintermantel, Dr. P. H. Müller,
Prof. Dr. M. Eggstein
Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität,
Abteilung IV
Otto-Fried-Müller-Straße
7400 Tübingen

Dr. N. Fischer, Prof. Dr. G. Lischka
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstr. 25
7400 Tübingen

Dr. H.-G. Velcovsky
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Zentrum für Innere Medizin der Universität
Rodthohl 6
6300 Gießen