

Zeitschrift: Gesnerus : Swiss Journal of the history of medicine and sciences
Band: 31 (1974)
Heft: 1-2

Artikel: Prioritäten und Prioritätsansprüche ums Insulin
Autor: Stein, P.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-520821>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 17.11.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Prioritäten und Prioritätsansprüche ums Insulin

Von P. Stein

FREDERICK G. BANTING (1891–1941) und CHARLES H. BEST (geb. 1899) gelten als Entdecker des Insulins¹. Aber nicht Banting und Best haben dafür den Nobelpreis bekommen, sondern Banting und JOHN J. R. MCLEOD (1876–1935). Diese waren mit der Entscheidung nicht glücklich. Banting teilte seinen Geldpreis mit Best; und McLeod, in dessen Laboratorium Banting und Best gearbeitet hatten, teilte den seinen mit JAMES B. COLLIP (1892–1965), einem Biochemiker, den er zugezogen hatte, als Banting und Best mit der Reinigung ihres Extraktes nicht zum Ziel gekommen waren. Collip ist dann tatsächlich zum Durchbruch gekommen. Wie Banting nach den ersten Versuchen an Menschen festgestellt hat, war er nicht weitergekommen als Zuelzer 1908.

Dr. GEORG ZUELZER^{2, 3, 4} (1870–1949) hat 1923 in der *Medizinischen Klinik* geschrieben:

«Ich habe nunmehr das Recht, meine Prioritätsansprüche für diese – von der Allgemeinheit als sehr wichtig angesehene – Entdeckung geltend zu machen – inzwischen haben die Torontoer Forscher für diese Entdeckung und deren klinische Auswertung den Nobelpreis erhalten –, zumal auch in der deutschen Literatur zum Teil aus Unkenntnis die Rolle, welche mir bei dieser Entdeckung zufiel, nicht immer ganz richtig aufgefaßt wurde.»

Zuelzer begann seine Arbeiten 1903, basierte weitgehend auf Minkowski einerseits und auf die Theorie eines Nebennierendiabetes andererseits. Er war der Ansicht, daß der Pankreas-Extrakt die Wirkung des Adrenalins antagonisiere. Er fing dort an, wo Banting erst nach vielen Umwegen und einem halben Jahr Arbeit und Aufregungen gelandet war – im Schlachthaus. Von Anfang an versuchte Zuelzer (oft mit größten Schwierigkeiten) sich im Schlachthaus Pankreas zu verschaffen und extrahierte dieses mit Alkohol; wie dies heute in der pharmazeutischen Industrie noch gemacht wird. (Er nahm allerdings neutralen Alkohol im Gegensatz zu Banting, der sauren Alkohol verwendete, doch machte dies keinen fundamentalen Unterschied aus.) Zuelzer fällte dann aus dem Alkoholextrakt Eiweißstoffe aus, wobei aus keiner seiner Publikation hervorgeht, genau wie. Schließlich dampfte Zuelzer offenbar den Alkohol vollkommen ein und gelangte so zum

Insulinpulver. Auch Banting und Best machten dies offenbar ursprünglich so und produzierten ihren ersten Extrakt, der dann eben – in Bantings Worten –

«nicht besser war als derjenige von Zuelzer».

Hier kommt nun der wichtige Beitrag von Collip aus der Gruppe von Banting, der herausfand, daß bei einer Alkoholkonzentration von 92 % das Insulin aus der Lösung ausfällt und viele Verunreinigungen in Lösung bleiben. Und dieser Kunstgriff – Ausfällen, nicht Eindampfen – war offenbar der Unterschied zwischen Gelingen und Mißlingen und zwischen Nobelpreis und Vergessenheit.

Doch zurück zu Zuelzer. Nach zwei Tierversuchen ging er zur Behandlung von Patienten über, und es konnte klar festgestellt werden, daß der Urinzucker drastisch reduziert wurde. Blutzuckerwerte wurden keine genommen, da zu jener Zeit noch keine Mikromethoden dafür zur Verfügung standen. Diese Tatsache sowie die Nebenwirkungen, die sich zeigten, und der Antagonismus der Kollegen, speziell des tonangebenden Professor Pflüger, warfen Zuelzer zurück. Immerhin nahm er in den Jahren 1909–1912 ein deutsches, ein englisches und ein amerikanisches Patent für seinen Extrakt, und er setzte auch seine Forschungsarbeit fort, und es ist fast nicht zu glauben, daß weder die Firma Schering noch Hoechst noch Hoffmann-La Roche (Grenzach), mit welchen er kooperierte, auf der Basis seiner Erkenntnisse zum Ziele gekommen sind. Ganz besonders tragisch scheint es Zuelzer 1912–1914 mit der deutschen Roche gegangen zu sein, wo er mit einem Dr. Reuter zusammengearbeitet hat. Wahrscheinlich hat Reuter die gleiche Reinigungsmethode angewandt wie Collip, denn das Präparat der Firma Hoffmann-La Roche führte zu einer sehr guten Reduktion der Zuckerausscheidung, aber es verursachte schwere Krämpfe, und Zuelzer schreibt in seinem Artikel von 1923:

«Die Darstellung des Insulins ist auf verschiedene Weise möglich und mir schon 1914 gelungen. Schon damals gelang es, den Blutzucker auf 0,01 % (das wären 10 mg %) beim Menschen zu bringen.»

Bei diesen Blutzuckerwerten mußten ja hypoglykämische Krämpfe auftreten, aber weder Zuelzer noch Minkowski haben sie als solche erkannt und gemeint, ihr Extrakt enthalte ein Krampfgift. Das Fehlen der leichten Blutzuckerbestimmungsmethoden und die Unfähigkeit, umzudenken, d.h.

die Verhaftung an den vermeintlichen Antagonismus gegen Adrenalin, sind Zuelzer zum Verhängnis geworden. Man darf wohl sagen, daß Zuelzer weitgehend das Opfer äußerer Umstände geworden ist: Schwierigkeiten beim Beschaffen von Ausgangsmaterial, Fehlen der Mikromethode zur Blutzuckerbestimmung, massive Anfeindung durch Kollegen und noch wenig entwickelte Methoden der pharmazeutischen Experimentierkunst, Verhaftung an eine Ausgangstheorie, von welcher er sich nicht lösen konnte, und vielleicht auch noch die starke Betonung der kommerziellen Möglichkeit mit Tendenz zur Geheimhaltung von Details.

Wer die Literatur kennt, muß zugeben, daß N. C. PAULESCO⁵ zwar einer der ersten war, der bewiesen hat, daß Pankreas-Extrakt den Blutzucker senken kann, daß er aber in bezug auf die Herstellung eines für den Menschen brauchbaren Präparates vom Ziel noch viel weiter weg war als Zuelzer zehn bis fünfzehn Jahre vor ihm. Seine Prioritätsansprüche sind also unbegründet.

Ich habe wenig Hemmung, zu behaupten, daß der Nobelpreis eigentlich Professor OSCAR MINKOWSKI (1858–1931) von Straßburg (später Berlin) gebührt, der 1889 zusammen mit J. VON MERING (1849–1908) die grundlegenden Untersuchungen durchgeführt hat und der 1889 schrieb⁶:

«Es ergibt sich hieraus, daß der Diabetes, wie er nach vollständiger Entfernung des Pankreas beobachtet wird, nur auf das Aufhören einer Funktion dieses Organs zurückgeführt werden kann, welches für den Verbrauch des Zuckers im Organismus durchaus notwendig ist, daß wir hier also mit einer besonderen, bisher noch unbekanntem Funktion des Pankreas zu rechnen haben.»

Und in seiner Vorlesung am 28. Oktober 1901 sagte Minkowski⁷:

«Noch ist es gestattet, zu hoffen, daß dereinst für die Therapie des Diabetes die Erkenntnis seiner Entstehung durch eine Funktionsstörung des Pankreas sich ebenso fruchtbar erweisen wird, wie es für die Behandlung des Myxödems der Nachweis seiner Entstehung durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion bereits geworden ist.»

Minkowski hat festgestellt, daß es nach Pankreas-Exstirpation zu einem Diabetes mellitus kommt, und daß dieser verschwindet, wenn man Pankreas unter die Haut retransplantiert (dies gleichzeitig mit EDOUARD HEDON, 1863–1933).

Minkowski war einer der ersten, der Zuelzer-Extrakt in der Klinik angewandt hat, und er schrieb 1929⁸:

«Ich mache es mir zum Vorwurf, daß wir uns damals nicht bemüht haben, in Anbetracht der unzweifelhaften Einwirkungen auf die Zuckerausscheidung den Ursachen dieser Nebenwirkungen nachzugehen, und uns damit begnügt haben, die Unbrauchbarkeit des Präparates zur Behandlung von Menschen festzustellen.»

Und weiter unten:

«Das Wichtigste war vielleicht, daß Banting und Best sich nicht durch die toxischen Eigenschaften ihrer Extrakte abschrecken ließen, sondern damit rechneten, daß solche nicht allein durch Beimengung von toxischen Produkten, sondern auch durch übermäßige Dosierung der wirksamen Substanz bedingt sein konnten. Und schließlich bleibt es ihr großes Verdienst, daß sie alle diese Vorteile richtig ausgenützt haben und folgerichtig und beharrlich bis zum Ziel vorgedrungen sind.»

JOHANN CONRAD BRUNNER (1653–1727) von Dießenhofen hatte schon 1682⁹ an Hunden das Pankreas zum größten Teil entfernt und hat als Resultat Polyphagie, Polydipsie und Polyurie feststellen können. Er hat aber den Zusammenhang mit Diabetes mellitus nicht erkannt.

Banting hatte die Vorteile einer kollegialen Zusammenarbeit in einem Team, ohne welches auch er nicht zum Ziel gekommen wäre. Aber auch Banting hat sicher wenigstens einen großen Fehler gemacht: daß er die deutsch geschriebenen Arbeiten von Minkowski und vor allem von Zuelzer übersehen hat, ist wohl zu jener Zeit begreiflich, aber, daß er nicht auf das amerikanische Patent von 1912 von Zuelzer mit Angaben, wie man den Extrakt herstellt, aufmerksam geworden ist, kann man nur damit erklären, daß er eben nur die wissenschaftliche Literatur studiert hat und nicht die Patentliteratur. Er hätte sich damit ein gutes halbes Jahr Arbeit und viel Enttäuschungen ersparen können. Daß er trotzdem zum Ziel gekommen ist, ist seinem unglaublichen Elan zu verdanken und auch McLEOD, der sich im Moment der Krise, d.h. nachdem mit dem Extrakt Nebenerscheinungen aufgetreten waren, voll hinter Banting gestellt hat und dem es zu verdanken ist, daß Banting nicht dort stecken geblieben ist, wo Zuelzer nicht weiterkam, sondern, daß dann unter Beizug von Collip ein brauchbares Insulin erzeugt werden konnte. McLeods Verdienste sind also rein administrativer Art, ob sie nobelpreiswürdig sind, sei dahingestellt. Hätte

Zuelzer 1910–1914 nicht in Berlin gearbeitet, sondern in Toronto bei McLeod, so wäre der Durchbruch wahrscheinlich zehn Jahre früher gekommen.

Der Engländer SANGER (geb. 1918), der 1945–1955 die Strukturformel des Insulins aufgeklärt hat, wurde dafür 1958 mit dem Nobelpreis geehrt¹⁰.

Daten zur Geschichte des Insulins

- 1682 J. C. BRUNNER⁹ (1653–1727): Pankreas-Exstirpation am Hund. Erkennt Polyurie, Polydypsie und Polyphagie aber nicht als Symptome des Diabetes mellitus.
- 1869 P. LANGERHANS (1847–1888): Entdeckt die nach ihm benannten Langerhansschen Inseln, das Produktionsorgan des Insulins.
- 1889 J. v. MERING (1849–1908) und O. Minkowski (1858–1931)^{6, 7, 8} postulieren die fehlende Pankreas-Funktion als Ursache für die Verwertung des Zuckers im Organismus.
- 1908–1914 G. L. ZUELZER (1870–1949)^{2, 3, 4}: Herstellung von Pankreas-Extrakten aus Schlachttieren mit Alkohol. Erste klinische Versuche (mit Minkowski) scheitern erst an Verunreinigungen, dann wohl an Überdosierung (1908 U.S. Patent, deutsche und englische Patente).
- 1921/22 F. G. BANTING (1891–1941), CH. H. BEST (geb. 1899), J. J. R. McLEOD (1876–1935) und J. B. COLLIP (1892–1965)¹ kommen nach langen Umwegen schließlich mit praktisch der gleichen Methode wie Zuelzer zu klinisch brauchbarem Insulin. Der wesentliche Unterschied in der Reinigung besteht in der iso-elektrischen Fällung des Insulins durch Collip.
- 1926 J. J. ABEL (1857–1938)¹¹ stellt als erster kristallines Insulin her. Wichtig für die von da an mögliche Reinigung durch Umkristallisation.
- 1936 H. C. HAGEDORN (1888–1971)¹² stellt als erster ein brauchbares Verzögerungsinsulin (Protamin-Insulin) her.
- 1939 D. A. SCOTT¹³ verbessert die Erfindung Hagedorns durch Zusatz kleinster Mengen an Zink, zum Zink-Protamin-Insulin (immer noch in Gebrauch).
- 1951 K. HALLAS-MØLLER und J. SCHLICHTKRULL *et al.*¹⁴ stellen als erste die Insuline vom «Lente-Typ» (Semilente, Lente, Ultralente) her. Diese haben längere Wirkzeiten als das «Alt-Insulin» und sind ohne Zusatz von Verzögerungssubstanzen, rein auf der Basis ihrer Form, amorph bzw. kristallin, suspendiert. Zur Verwendung kommt auch erstmals ein Mischinsulin aus Rinder- und Schweine-Insulinen (Lente).
- 1955 F. SANGER *et al.*¹⁰ klärt die Konstitution des Insulinmoleküls auf und erhält dafür den Nobelpreis.
- 1966 P. G. KATSOYANNIS *et al.*¹⁵ und J. MEIENHOFER *et al.*¹⁶ gelingt die Totalsynthese des Insulin-Moleküls.
- 1969 M. J. ADAMS *et al.*¹⁷ klärt die räumliche Lage des Insulin-Moleküls auf (Helix).
- 1969 J. SCHLICHTKRULL *et al.*^{18, 19} erhält durch mehrfache chromatographische Reinigung die Monocomponent (MC)-Insuline, die praktisch frei von Begleitprodukten sind, und nicht, oder nur wenig, allergen wirken.

Literatur

- 1 F. G. BANTING, CH. H. BEST, J. J. R. McLEOD und J. B. COLLIP, *Canad. Med. Assoc. J.* 2 (1922) 141.
- 2 G. L. ZUELZER, *Med. Klinik* 19 (1923) 1551.
- 3 *ibid.*, *Z. exp. Path. & Therap.* 1908, 307.
- 4 H. MELLINGHOFF, *G.L. Zuelzers Beitrag zur Insulinforschung*, Düsseldorf Arbeiten zur Geschichte der Medizin, Heft 36, Verlag Michael Triltsch, Düsseldorf 1971.
- 5 N. C. PAULESCO, *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 85 (1921) 555.
- 6 J. v. MERING und O. MINKOWSKI, *Arch. exp. Path. & Pharmac.* 26 (1889) 371.
- 7 O. MINKOWSKI, Vortrag vom 28. Oktober 1901 (zitiert in 8).
- 8 O. MINKOWSKI, *Münch. Med. Wschr.* 76 (1929) 311.
- 9 J. C. BRUNNER, *Experimenta nova circa pancreas*, Amsterdami apud H. Wetstenium, 1683.
- 10 A. BROWN, F. SANGER und R. KITAI, *Biochem. J.* 60 (1955) 556.
- 11 J. J. ABEL, *Nat. Acad. Soc. Proc.* 12 (1926) 132.
- 12 H. C. HAGEDORN *et al.*, *J. Amer. Med. Assoc.* 106 (1936) 177.
- 13 D. A. SCOTT und A. M. FISHER, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 55 (1935) 206.
- 14 K. HALLAS-MØLLER, K. PETERSEN und J. SCHLICHTKRULL, *Ugeskr. for Laeger* 113 (1951) 1761.
- 15 P. G. KATSOYANNIS *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 86 (1964) 930.
- 16 J. MEIENHOFER *et al.*, *Z. Naturforsch.* 18 b (1963) 1120.
- 17 M. J. ADAMS *et al.*, *Nature* 224 (1969) 491.
- 18 J. SCHLICHTKRULL *et al.*, *5th Annual Meeting of the European Association on the Study of Diabetes, Montpellier 1969.*
- 19 *ibid. Diabetes* 21 (1972) Suppl. 2, 649

Dr. Paul Stein
Im Glockenacker 47, CH-8053 Zürich