

Aus den Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung

(WHO Collaborating Center for Diabetes)

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Berger

**Bioverfügbarkeit und metabolische Wirkung
von inhalativ appliziertem
Insulin/Natrium-Taurocholat**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfram Klappoth

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. L. Heinemann
Korreferent: Prof. Dr. Dr. U. Borchard

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	1
<u>2. METHODIK</u>	2
<u>2.1 PROBANDEN</u>	2
<u>2.2 MATERIAL</u>	3
<u>2.3 STUDIENDURCHFÜHRUNG</u>	3
<u>2.3.1 Studienablauf</u>	3
<u>2.3.2 Aufnahmeuntersuchung</u>	5
<u>2.3.3 Spezielle Einschränkungen</u>	6
<u>2.4 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG</u>	7
<u>2.4.1 Injektionstechnik</u>	7
<u>2.4.2 Inhalationstechnik</u>	8
<u>2.4.3 Aerosol-Dosierspender</u>	8
<u>2.4.4 Euglykämische Glukose-Clamp Technik</u>	9
<u>2.4.5 Versuchsablauf</u>	9
<u>2.5 ANALYTISCHE METHODEN</u>	13
<u>2.5.1 Insulin im Serum</u>	13
<u>2.5.2 C-Peptid im Serum</u>	13
<u>2.5.3 Glukose im arteriell-venösen Blut</u>	13
<u>2.5.4 Glukose im Plasma</u>	14
<u>2.6 DATENANALYSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG</u>	14
<u>3. ERGEBNISSE</u>	16
<u>3.1 STUDIENDURCHFÜHRUNG</u>	16
<u>3.2 PHARMAKOKINETISCHE UND PHARMAKODYNAMISCHE KENNGRÖSSEN</u>	17
<u>3.2.1 Pharmakokinetik des Insulins im Serum</u>	17
<u>3.2.2 Pharmakodynamik des Insulins im Serum</u>	19
<u>3.2.3 C-Peptid im Serum</u>	21
<u>3.2.4 Blutglukose</u>	21
<u>4. DISKUSSION</u>	25
<u>4.1 MATERIAL UND METHODIK</u>	25
<u>4.1.1 Insulinadministration</u>	25
<u>4.1.2 Inhalative Insulinapplikation</u>	25
<u>4.1.3 Insulinformulierung und Insulindosis</u>	26
<u>4.1.4 Probanden</u>	28
<u>4.2 PHARMAKOKINETISCHE UND PHARMAKODYNAMISCHE KENNGRÖSSEN</u>	28
<u>4.3 PRAKTISCHE BEDEUTUNG</u>	32
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	34
<u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	35
<u>7. LEBENS LAUF</u>	45
<u>8. ANHANG</u>	47

Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

AD	Aerosol-Dosierspender
AK	Antikörper
AUC	Fläche unter der Kurve (a rea u nder the c urve)
AUC _{0-120 min}	AUC bis 120 min nach Insulinapplikation
AUC _{0-480 min}	AUC bis 480 min nach Insulinapplikation
BMI	Body Mass Index (Körpergewicht in kg / (Körperlänge in m) ²)
BG	Blutglukosekonzentration
C _{max}	maximale Konzentration
C-PKS	C-Peptid-Konzentration im Serum
EKG	Elektrokardiogramm
d	Tag (d ay)
FEV ₁	expiratorische Sekundenkapazität (f orced e xpiratory v olume during the first second)
frühe t _{50%}	Zeit bis die Wirkung auf 50 % der maximalen Wirkung angestiegen ist
GIR	Glukoseinfusionsrate
GIR _{max}	maximale Glukoseinfusionsrate
GM	Gesamtglukosemenge
GM _{0-120 min}	Gesamtglukosemenge bis 120 min nach Insulinapplikation
GM _{0-480 min}	Gesamtglukosemenge bis 480 min nach Insulinapplikation
h	Stunde (h our)
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
i.v.	intravenös
IKS	Insulinkonzentration im Serum
inh.	inhalativ
J	Jahr
KG	Körpergewicht
n	Stichprobenumfang
Na-TC	Natrium-Taurocholat
N.S.	nicht signifikant
P	Irrtumswahrscheinlichkeit (p robability)
PD	Pharmakodynamik
PIF	maximaler inspiratorischer Einstrom (p eak i nspiratory f low)
PK	Pharmakokinetik

RIA	Radioimmunoassay
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (s tandard d eviation)
SE	Standardfehler (s tandard e rror)
späte $t_{50\%}$	Zeit bis die Wirkung auf 50 % der maximalen Wirkung abgesunken ist
t_{\max}	Zeit bis zur maximalen Wirkung/Konzentration
U	Internationale Einheit (u nit; 1 U = 1 I.E.)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VT	Versuchstag
VK	Variationskoeffizient
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert

Umrechnung von SI-Einheit in konventionelle Einheit

	SI-Einheit	konventionelle Einheit	Faktor konv. → SI	Faktor SI → konv.
Glukose	mmol/l	mg/dl	0,0556	18
Insulin	pmol/l	μ U/ml	6	0,167
C-Peptid	nmol/l	ng/ml	3,02	0,331

1. Einleitung

Bei der Insulintherapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1/2 ist die subkutane (s.c.) Substitution von Normal- und Verzögerungsinsulin die Applikationsart der Wahl, um die komplexe physiologische Insulinsekretionskinetik zu imitieren (12, 60, 92). Verglichen damit werden allerdings bei der s.c. Injektion von Normalinsulin zu einer Mahlzeit, klinisch und praktisch relevante Unterschiede bei der Insulinwirkung beschrieben (1, 26, 78). Der Wirkungseintritt und das Wirkungsmaximum treten verzögert auf (113). Subkutan appliziertes Normalinsulin weist bei einer hohen intra- und interindividuellen Variabilität der Absorptionsrate und der metabolischen Wirkung weiterhin eine prolongierte Wirkdauer auf (10, 13, 38, 39, 40, 89, 108). Die Nachteile hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Insulinwirkung und des Ausmaßes der Blutzucker senkenden Wirkung (Wirkprofil) erschweren die erfolgreiche Durchführung der intensivierten Insulintherapie erheblich (51).

Seit langem wird deshalb nach Applikationsmodi gesucht, die einerseits minimal invasiv, einfach zu handhaben und kostengünstig sind und andererseits zu besseren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Effekten des verabreichten Insulins führen. Alle Bemühungen scheiterten bisher in Folge methodischer Unzulänglichkeiten und/oder einem zu geringen Bioeffekt des applizierten Insulins (3, 9, 18, 19, 22, 27, 35, 44, 59, 62, 63, 66, 71, 73, 79, 86, 94, 97, 107, 114, 115, 123).

Das die Inhalation von Insulin zu nachweisbaren Wirkungen führt, konnte schon mehrfach nachgewiesen werden (2, 3, 23, 30, 37, 49, 69, 83, 84, 112, 130). Die erste Untersuchung zum Wirkprofil von inhalativ (inh.) appliziertem Insulin ergab einen erwünscht schnellen Wirkungseintritt, aber nur eine Biopotenz von $\max. 7,6 \pm 2,9 \%$ (56). In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer explorativen, offenen, monozentrischen, 5-„period crossover“ Studie mit 13 stoffwechselgesunden, männlichen Probanden beschrieben.

Ziel dieser Studie war es, die Wirkprofile, die nach einer Inhalation von 96 U Insulin, was aus mikrokristallinem, biosynthetischen Normalinsulin und dem Absorptionsverstärker Natrium-Taurocholat (Na-TC) bestand, mit denen nach einer intravenösen (i.v.) und s.c. Injektion von 5 U bzw. 10 U Normalinsulin zu vergleichen.

Zusätzlich wurden nach dreimaliger inhalativer Applikation von identischen Insulindosierungen die intraindividuelle Variabilität der Absorption und der Wirkung sowie die Praktikabilität und Verträglichkeit dieser Administration untersucht.

2. Methodik

2.1 Probanden

Zur Reduzierung der intra-/interindividuellen und geschlechtsspezifischen Variabilität der Insulinsensitivität wurden die Untersuchungen ausschliesslich an schlanken und stoffwechselgesunden Männern durchgeführt. (Tab. 2.1.1)

Tabelle 2.1.1 Deskriptive Angaben zu den Probanden

Probanden	Initialen	Alter	Größe	Gewicht	BMI	Rasse
Nr.		(J)	(cm)	(kg)	(kg/m ²)	
1	AN-WA	35	178	77	24,3	kaukasisch
2	PE-ST	27	182	78	23,5	kaukasisch
3	MA-CH	25	190	78	21,6	kaukasisch
4	MA-PA	26	180	85	26,2	kaukasisch
5	GE-RO	28	184	82	24,2	kaukasisch
6	DI-SC	27	182	81	24,5	kaukasisch
7	JO-RA	24	180	63	19,4	kaukasisch
8	CH-RA	25	181	66	20,2	kaukasisch
9	JA-HW	23	163	55	21,6	mongolisch
10	AN-BL	32	184	77	22,1	kaukasisch
11	MI-BE	27	178	71	22,5	kaukasisch
12	MI-ST	27	178	75	23,7	kaukasisch
13	RA-RO	24	174	65	21,5	kaukasisch
	min	24	163	55	19,4	
	max	35	190	85	26,2	
	\bar{x}	28	180	73	22,7	
	SD	3	0,1	8,8	2,0	
	SE	1	0	2,4	0,5	

Die Durchführung der Studie erfolgte nach der Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf. Es wurde insgesamt entsprechend den Prinzipien der revidierten Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki, gemäss den Vorschriften des Arzneimittelausschusses der Europäischen Gemeinschaft zur "Good Clinical Practice" (GCP), des geltenden Bundes- und Landesrechts sowie der ärztlichen Berufsordnung verfahren.

2.2 Material

Bei der Prüfsubstanz handelte es sich um eine 3:1 Mischung aus biosynthetischem, Normalinsulin und dem Absorptionsverstärker Na-TC. Die Zubereitung lag in Pulverform in einem Aerosol-Dosierspender (AD) vor. Die Lagerung der AD erfolgte bei 4°C. Eine Stunde vor der Applikation des Insulins wurde die Kühlkette unterbrochen. Zum Zeitpunkt der Inhalation hatten dann der AD und das Verum Raumtemperatur erreicht.

Als Referenzsubstanz wurde biosynthetisches Normalinsulin verwendet. Dieses lag als klare, wässrige Lösung in 1,5 ml Durchstechfläschchen (Insulin Actrapid® HM Penfill®, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dänemark) mit einer Insulinkonzentration von 100 U/ml und einem neutralen pH-Wert (Zusammensetzung je ml: 3,5 mg Insulin, 3,0 mg m-Cresol, 16 mg Glycerol, 2-2,8 µl Natriumhydroxid, 1,6 µl Salzsäure, 14 µl Zinkchlorid und 1 g Wasser für Injektionszwecke) vor.

Für die basale Insulininfusion wurde ebenfalls biosynthetisches Normalinsulin (Insulin Actrapid® HM, Novo Nordisk A/S) eingesetzt. Dieses lag ebenfalls als klare, wässrige Lösung in 10 ml Durchstechfläschchen mit einer Insulinkonzentration von 40 U/ml und einem pH-Wert von 7,3 (Zusammensetzung je ml: 1,4 mg Insulin, 3,0 mg m-Cresol, 16 mg Glycerol, 2-2,8 µl Natriumhydroxid, 1,6 µl Salzsäure, 6 µl Zinkchlorid und 1 g Wasser für Injektionszwecke) vor.

Auch die flüssigen Insulinpräparationen wurden bis eine Stunde vor der Applikation bei 2-8°C gelagert. Es wurden nur auf Raumtemperatur erwärmte und hinsichtlich einer Eintrübung kontrollierte Insulinlösungen injiziert.

2.3 Studiendurchführung

Die Studie wurde explorativ, offen, monozentrisch und randomisiert durchgeführt. Dadurch war die statistische Auswertbarkeit, z.B. bei einem vorzeitigen Abbruch und/oder bei der Durchführung einer Interimsanalyse, auch bei der gewählten Probandenanzahl gegeben. Zur Verringerung des Einflusses interindividueller Variabilitäten nahm jeder Proband an allen Versuchen teil. Da die Studie nicht als Bioäquivalenzstudie angelegt war, wurde nur jeweils eine Insulindosis bei den drei verschiedenen Insulinapplikationsformen untersucht.

2.3.1 Studienablauf

Der Studienablauf schloss 7 Versuchstage (VT) ein. (Tab. 2.3.1.1) Die Probanden erschienen an allen VT nach einer 10-stündigen Nahrungskarenz gegen 08.00 Uhr

morgens in der Klinik. Am VT 1 wurden bei jedem Probanden das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie eingeholt, die Aufnahmeuntersuchung durchgeführt und mit dem Inhalationstraining begonnen. Entsprechend der zeitlichen Reihenfolge des Eintreffens der Probanden wurde eine Screeningnummer vergeben.

Tabelle 2.3.1.1 Studienablauf

Versuchstag	1	2	3	4	5	6	7
Zeitintervall	max. 10 d	5-16 d	5-16 d	5-16 d	5-16 d	5-16 d	5-16 d
Persönliche Daten	x						
Anamnese	x						
Körperlicher Status	x						x
Pulsfrequenz/Blutdruck	x	x	x	x	x	x	x
EKG	x						x
Laboruntersuchung	x						x
Drogensuchtest	x						
Cotinin	x						
HbA _{1c}	x						
Insulin-Antikörper-Test	x						
Inhalationstraining	x	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	
FEV ₁	x						x
PIF	x	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	x
Randomisierung	x						
Insulinapplikation		x	x	x	x	x	
Serum-Insulin		x*	x*	x*	x*	x*	
Blutglukose (nüchtern)	x	x*	x*	x*	x*	x*	x
Serum-C-Peptid		x*	x*	x*	x*	x*	
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x

(x) nur bei der Inhalation von Insulin

x* entsprechend dem Probenentnahmeschema (Tab. 2.4.5.1, S. 12)

Am VT 2 erhielten die Probanden eine Randomisierungsnummer. In der durch eine Block-Randomisierung festgelegten Reihenfolge wurden an den VT 2-6 die Versuche durchgeführt. Am VT 7 erfolgte die Abschlussuntersuchung. In Anbetracht des Blutverlustes war ein zeitlicher Abstand zwischen den VT 2-7 von mindestens 5 Tagen vorgesehen. Dieser betrug im Mittel 6,9 (4-14) Tage. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden an den VT 2-7 durch gezieltes Befragen mittels einer offenen, standardisier-

ten Fragetechnik erfasst und wo möglich, durch die Erhebung objektiver Befunde gesichert.

Die Studiendurchführung erfolgte in zwei Abschnitten. Im ersten Abschnitt nahmen nur drei Probanden an allen Versuchstagen teil. Nach einer explorativen Interimanalyse wurde die Studie mit den restlichen neun Teilnehmern fortgesetzt. Die Studie wurde am 23. Januar 1998 begonnen und am 20. Mai 1998 abgeschlossen. Die durchschnittliche Gesamtdauer betrug für die Probanden 48,3 (35-57) Tage.

2.3.2 Aufnahmeuntersuchung

Vor der Aufnahme in die Studie wurde bei allen Probanden eine eingehende Aufnahmeuntersuchung durchgeführt. Dadurch sollten Erkrankungen mit einem Einfluss auf die Insulinsensitivität ausgeschlossen und die Sicherheit der Probanden gewährleistet werden.

Einer ausführlichen Anamnese schloss sich die standardisierte Erhebung des körperlichen Status an. Die Auszählung der Pulsfrequenz der Arteria radialis erfolgte unmittelbar vor der Blutdruckmessung. Die Messung des arteriellen Blutdrucks wurde am sitzenden Probanden mit einem Sphygmomanometer (mediwatch[®], Bosch und Sohn, Jungingen) vorgenommen. Die Brustwand- und die Extremitätenableitung des EKG (ES 500[®]/CardioSoft[®], Hellige, Freiburg) wurden nach einer fünfminütigen Ruhezeit im Liegen und mit einer Geschwindigkeit von 25 mm/s über jeweils 16 s aufgezeichnet.

Die Lungenfunktionsprüfung beinhaltete die Messung der expiratorischen Sekundenkapazität im Atemstosstest (FEV₁) und des maximalen inspiratorischen Flows (PIF). Der FEV₁ sollte 80 % des Alters, Größen, und Gewichts korrigierten Normwertes nicht unterschreiten (105). Dieser Normwert wurde nach folgender Formel ermittelt: $4,3 \times \text{Größe (m)} - 0,029 \times \text{Alter (J)} - 2,49$. Für den PIF wurden mindestens 50 l/min vorausgesetzt. Die Lungenfunktionsprüfung wurde am aufrecht sitzenden Probanden unter eingeschränkter Nasenatmung (Nasenklammer) vorgenommen. Es wurden jeweils ein Spirometer (Vitalograph[®] 2120, Vitalograph, Buckingham, Großbritannien) für die inspiratorischen und eines für die expiratorischen Messungen verwendet. Vor dem Einsatz wurden die Geräte unter Beachtung der Luftfeuchtigkeit und der Raumtemperatur (Hygrometer testo[®] 601, Testo, Lenzkirch) kalibriert (Vitalograph Precision Syringe[®], Vitalograph, Buckingham, Großbritannien). Die Anzeige, Auswertung und Archivierung der Messergebnisse erfolgte elektronisch (Software: Spi-

rotrac[®], Vitalograph, Buckingham, Großbritannien; Laptop: 230 CX[®], Toshiba, Kobe, Japan; Drucker: BJC 250[®], Canon, Osaka, Japan).

Die Blutproben (2 x 3 ml Venenblut) für die Bestimmung der Parameter des Blutbildes (Referenzwerte: Hb [14-18 g/dl], HK [0,39-0,52], Leuko [4-10 10⁹/l], Ery [4,5-6,3 10¹²/l], Thrombo [150-450 10⁹/l]) und für das glykierte Hämoglobin (Referenzwert: HbA_{1c} [4,1-6,2 %]) wurden mit Vacutainer[®] EDTA/K₃ (Becton Dickinson Europe, Meylan Cedex, Frankreich) entnommen. Die Entnahmen der Blutproben (2 x 10 ml Venenblut) zur Bestimmung der/s Werte/s für die Elektrolyte (Referenzwerte: Na⁺ [135-155 mmol/l], K⁺ [3,6-5,5 mmol/l], Ca²⁺ [2,1-2,6 mmol/l]), die Leberfunktionsparameter (Referenzwerte: ALAT [0-22 U/l], ASAT [0-18 U/l], AP [50-170 U/l], ges. Bili. [0-1,1 mg/dl], γ -GT [6-28 U/l]), das Kreatinin (Referenzwert: 0,5-1,2 mg/dl), das Albumin (Referenzwert: 35-52 g/l) das C-reaktive Protein (Referenzwert: 0-5 mg/l) und zum Nachweis (ELISA-Technik) von Antikörpern (AK) gegen IgG und IgM spezifisches Humaninsulin erfolgten mit Vacutainer[®] SST/K_{8,5}. Nach der vollständigen Gerinnung (30-60 min) des Blutes wurden diese Röhrchen für 10-15 min bei 3000 U/min zentrifugiert (Universal 30 RF[®], Hettich, Tuttlingen). Der Serumüberstand wurde dekantiert. Zur Bestimmung der Blutglukose im Nüchternzustand (Referenzwert: 4,0-5,5 mmol/l) wurden 40 μ l nicht geronnenen Venenbluts mittels einer Kapillare aus dem Vacutainer[®] SST/K_{8,5} entnommen.

In frisch gelassenem Urin wurden die qualitativen Untersuchungen (Ecur-Test[®] Teststreifen, Boehringer-Mannheim, Mannheim) hinsichtlich Albumin, Glukose und Hämoglobin durchgeführt. In Vorbereitung der Bestimmung des Cotinins wurden 10 ml Urin abgefüllt und je nach Erfordernis mit zweimolarer Salzsäure auf einen pH-Wert zwischen 2-5 eingestellt. Für die Durchführung des Drogensuchtests (Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabis, Kokain, Morphin) wurden 30 ml unbearbeiteter Urin abgefüllt.

Die Urinuntersuchungen mittels Teststreifen und die Bestimmung der Blutglukose erfolgten vor Ort in der Klinik. Alle übrigen Laboruntersuchungen wurden durch die Bioscientia Labors, Ingelheim, vorgenommen.

2.3.3 Spezielle Einschränkungen

Da nur die konsequente Minimierung des Einflusses endogener Faktoren die Durchführung von Untersuchungen mit kleinen Probandenpopulationen erlaubt, wurde durch eine Reihe von Massnahmen versucht, eine möglichst vergleichbare intra- und interindividuelle Insulinsensitivität vor den einzelnen Versuchen zu erreichen.

Grundsätzliche Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren ein normaler Glukosestoffwechsel (Referenzwert: $\text{HbA}_{1c} \leq 6,2 \%$) und ein AK-Titer gegen Humaninsulin im Serum von $\leq 369 \text{ nU/ml}$ (30, 34). Alle Probanden sollten Nichtraucher sein. Dies wurde durch die quantitative Bestimmung des Cotinins im Urin (HPLC-Methode) verifiziert (48, 61, 85). Starke körperliche Belastung sollte innerhalb der letzten 24 h vor den VT vermieden werden (11). Regelmäßige Arzneimittelannahmen, Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabusus sowie die Teilnahme an anderen klinischen Studien und/oder einer Blutspende mit einem Volumen $>200 \text{ ml}$ im Zeitraum von drei Monaten vor Studienbeginn galten als Ausschlusskriterien.

2.4 Versuchsdurchführung

2.4.1 Injektionstechnik

Für die i.v. Injektion wurden $50 \mu\text{l}$ (5 U) Normalinsulin (s. 2.2, S. 3) und 0,9 % NaCl-Lösung nacheinander bis zu einem Gesamtvolumen von $0,3 \text{ ml}$ in eine „low-dose“ Insulinspritze (MICRO-FINE IV+[®], Becton Dickinson Europe, Meylan Cedex, Frankreich) aufgezogen. Das gesamte Volumen wurde als Bolus innerhalb von 10 s in eine oberflächliche, kubitale Vene, kontralateral zur Seite der Blutprobenentnahmen, appliziert und die Venenverweilkanüle anschließend mit Kochsalzlösung durchgespült. Zum Nachweis für die Applikation der exakten i.v. Dosis wurde die Gewichts-differenz (AG 204[®], Mettler Toledo, Gießen) der Spritze im Leerzustand und nach dem Aufziehen des Insulins ermittelt.

Die s.c. Injektion von jeweils $100 \mu\text{l}$ (10 U) Normalinsulin (s. 2.2, S. 3) erfolgte ebenfalls mittels einer „low-dose“ Insulinspritze mit geringem Totraum und unter Verwendung einer 13 mm langen, aufgeschweissten Kanüle mit Spezienschliff in eine abgehobene Hautfalte paraumbilikal rechts mit einem Einstichwinkel von ca. 90° (10, 14). Durch das um 45° abgewinkelte Herausziehen der Kanüle wurde einem Zurückfließen des Insulins aus dem Stichkanal vorgebeugt. Die identische Durchführung der s.c. Injektionen wurde angestrebt. Allerdings wurden bei geringen Abweichungen von der Einstichstelle und -tiefe keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Insulinabsorption erwartet (36). Der Nachweis für die Applikation der exakten s.c. Dosis wurde durch die Ermittlung der Gewichts-differenz der Spritze nach dem Aufziehen und nach der Injektion des Insulins erbracht.

2.4.2 Inhalationstechnik

Die Inhalation der Insulin/Na-TC-Mischung erfolgte durch aufrecht sitzende Probanden mit eingeschränkter Nasenatmung nach einer tiefen Expiration durch die schnelle und kraftvolle Inspiration des Aerosols aus dem ebenfalls aufrecht gehaltenem AD. Im zeitlichen Abstand von 30 s wurden insgesamt vier Hübe eingeatmet. An die Inspiration schloss sich eine Apnoephase von 5-10 s an. Die Expiration erfolgte über einen Filter (Exhalationsfilter-2 für PARI IS-2[®], Paul Ritzau, Starnberg). Damit sollte einer Belastung der Mitarbeiter und der Verfälschung der Versuchsergebnisse durch ausgeatmetes Insulin vorgebeugt werden. Für den gesamten Inhalationsvorgang waren maximal zwei Minuten vorgesehen.

Durch die Koppelung eines optischen Feedback-Systems mit einem Placebo-AD erlernten die Probanden am VT 1 die exakte Inspirationstechnik. Dabei kam es nach einer ausreichend schnellen und tiefen Inspiration zu einem Aufleuchten von Farbdioden. An den VT 2-6 wurde diese Technik, jeweils vor der Inhalation des Verums, nochmals geübt. Zur Messung des PIF wurden während der Übungsinpiration und der Insulinapplikation der Placebo/Verum AD und das Spirometer über einen Adapter miteinander verbunden.

2.4.3 Aerosol-Dosierspender

In dem verwendeten AD wurde die Prüfsubstanz durch den inspiratorischen Flow freigesetzt. Pro Hub sollten 24 U (840 µg) Normalinsulin und 280 µg Na-TC abgegeben werden. Jeder AD war mit Prüfsubstanz, ausreichend für maximal 30 Hübe, gefüllt. Alle Probanden erhielten für die Inhalation am jeweiligen VT einen unbenutzten AD. Unmittelbar vor dem Einsatz wurde jeder AD in Funktionsbereitschaft versetzt und auf seine Funktionstüchtigkeit getestet. Zunächst wurde der AD „geladen“, d.h. die voreingestellte Dosis wurde bereitgestellt. Dazu wurde der untere Bereich des AD entgegen der Uhrzeigerrichtung bis zum Ertönen eines „Klick“ und danach wieder zurück in die Ausgangsposition gedreht. Anschließend wurde diese Dosis mit einer Pumpe (Gast pump[®] 0523-101Q-G21DX, MFG. Corp., Benton Harbor, Michigan, USA) über einen Filter (Bactogard[®], Siemens-Elementa, Göteborg, Schweden) abgesaugt. Dieser Vorgang wurde jeweils fünf Mal wiederholt. Die AD wurden generell nur in aufrechter Position gelagert und eingesetzt. Ein um- und/oder heruntergefallener AD wurde nicht mehr verwendet.

2.4.4 Euglykämische Glukose-Clamp Technik

Wenn zur qualitativen Bestimmung der pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulinpräparationen, die Blutglukose-Konzentration (BG) durch eine i.v. Glukoseinfusion konstant gehalten und die Infusionsrate, entsprechend der Messungen der BG, so variiert wird, dass die Glykämie konstant bleibt, reflektiert die infundierte Glukose die metabolische Wirkung des applizierten Insulins, d.h. sie beschreibt die resultierende Summe aus der Abnahme der hepatischen Glukoseproduktion und der Zunahme der Glukoseutilisation. Durch die Konstanthaltung der BG mit der euglykämischen Glukose-Clamp Technik wird eine gegenregulatorische Reaktion verhindert. Der Biostator (GCIIS[®]- Glucose Controlled Insulin Infusion System, Lifescience Instruments, Elkhart, Indiana, USA) misst kontinuierlich die BG und berechnet mit Hilfe eines speziellen Algorithmus, auf Grund der Abweichungen der Messergebnisse von einem vorgegebenen Zielwert, die zum Erreichen dieses Zielwertes erforderliche i.v. Glukosezufuhr (21). Proband und Biostator bilden einen Regelkreis. Der Proband wird über zwei venöse Zugänge mit dem Biostator verbunden. Über den einen erfolgt kontinuierlich die Blutentnahme zur Bestimmung der BG. Der andere dient zur Infusion von Glukose- bzw. Insulin-Lösung. Im Abstand von 10 s bestimmt der Biostator den Mittelwert für die BG und einmal pro Minute den gemeinsamen Mittelwert (s. 2.5.3, S. 13). Ausserdem wird der aktuelle BG-Mittelwert im Minutenabstand mit dem vorgegebenen Zielwert verglichen. Aus der Differenz ergibt sich die notwendige Glukoseinfusionsrate (GIR) für die nächste Minute. Die Anzahl der Tage seit der Aktivierung des Geräts, die aktuelle Uhrzeit, der BG-Mittelwert und die GIR werden ebenfalls minütlich ausgedruckt. Der Biostator verfügt nicht über die Möglichkeit zur elektronischen Datenspeicherung. Deshalb wurde über eine serielle Schnittstelle der Anschluss an einen PC, der mit einer speziell entwickelten Software die eingehenden Daten speichert und den Datenausdruck des Biostators "online" auf dem Monitor anzeigt, hergestellt (54). Für eine ausführliche Beschreibung der Biostatortechnik siehe *DeFronzo (24), Starke (122) und Heinemann (50, 51)*.

2.4.5 Versuchsablauf

Am Morgen der VT 2-6 erschienen jeweils drei Probanden in der Klinik. Während der Dauer des Versuchs lagen sie im Bett, durften zwar Mineralwasser trinken, verblieben im Übrigen aber weiterhin nüchtern.

Vor dem Versuchsbeginn wurden die Luftfeuchtigkeit (max. 75 %) und die Raumtemperatur gemessen und unter Verwendung der Messwerte das Spirometer für die

Inspiration kalibriert (77). Zur abschließenden Vorbereitung des Biostators gehörte die Programmierung der konkreten Versuchsbedingungen für den Clamp: Körpergewicht (KG) des Probanden, Zielwert für die BG von 5 mmol/l, maximale GIR von 810 ml/min und KS-Wert (Konstante die die Regulierungseigenschaften des Biostators beeinflusst) von 1,0.

In einem kurzen zeitlichen Abstand von 10-15 min wurden die Probanden mittels Venenverweilkanülen und Schlauchverbindungen an den jeweiligen Biostator angeschlossen. Zur fortlaufenden Blutentnahme wurde retrograd in eine linksseitige Handrückenvene eine Verweilkanüle (Venflon[®] 2, Durchmesser 1,2 mm, Ohmeda, Erlangen) eingelegt und in diese ein Doppellumenkatheter (DLC-BIO[®], MTB, Amstetten) eingeschoben. Über den einen Kanal dieses Katheters wurde kontinuierlich Heparin/Kochsalzlösung mit einer Konzentration von 100 I.E./ml infundiert und über den anderen Kanal eine Mischung aus Blut und Heparin/Kochsalzlösung mit einem Volumen von 2 ml/h abgepumpt.

Die linke Hand der Probanden befand sich während der gesamten Versuchsdauer in einer "hot box". Es handelt sich hierbei um einen Holzkasten, in dem eine Thermostatschaltung mittels einer 100 W Glühlampe für eine Umgebungstemperatur von 55° C sorgt. Dadurch wird die Arterialisierung des über den Doppellumenkatheter entnommenen venösen Blutes nahezu erreicht.

Um bei den Probanden an den VT 2-6, im Verlauf der 120-minütigen Basalphase vor der Verumapplikation, eine möglichst konstante basale Insulinkonzentration im Serum (IKS) von 60-90 pmol/l zu etablieren, wurden die Glukoseinfusion (Glukose-Lösung 20 %, Delta-Pharma, Pfullingen) und die konstante „low-dose“ Insulininfusion von 0,15 mU/kg KG/min über eine Verweilkanüle (Venflon[®] 2, Durchmesser 1,2 mm, Ohmeda, Erlangen) in der rechten Ellenbeuge i.v. zugeführt (Perfusor[®] sekura FT, Braun, Melsungen). Diese Infusion wurde während der gesamten 10-stündigen Versuchsdauer beibehalten. Die Herstellung der Insulininfusionslösung erfolgte durch Zugabe von 2 ml Venenblut des Probanden und 15 U Normalinsulin (s. 2.2, S. 3), das mit einer Insulinspritze (monoject[®] 40 U, Sherwood Medical, Ballymoney, Nordirland) aufgezogen wurde, zu 100 ml 0,9% NaCl-Lösung. Entsprechend der Rando-misierung erfolgte dann die Applikation der Prüf-/Referenzsubstanzen. (Abb. 2.4.5.1)

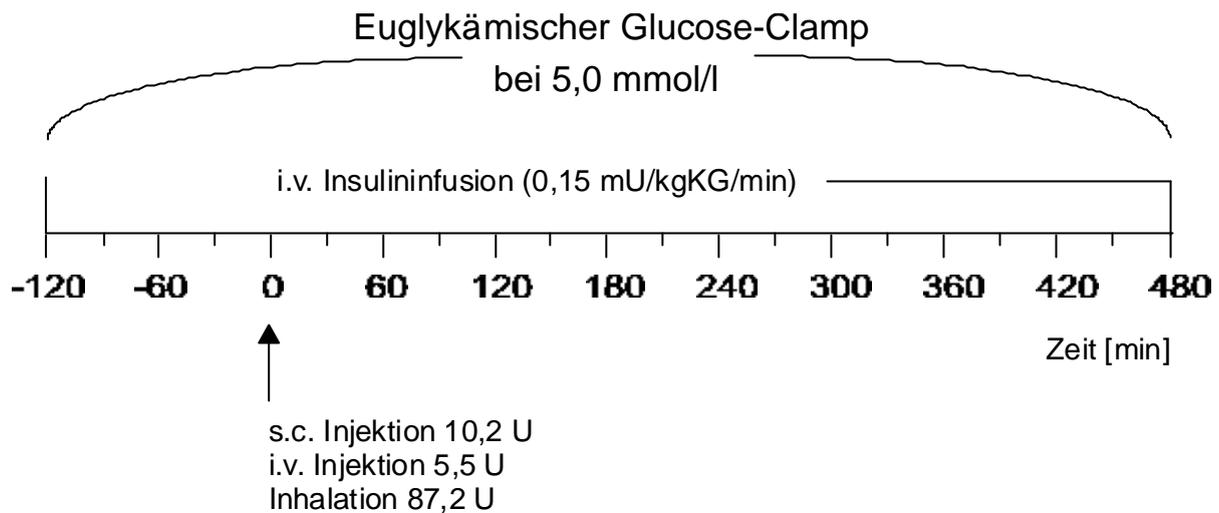


Abbildung 2.4.5.1 Versuchsbedingungen

Während der gesamten Versuchsdauer von 480 min wurde die GIR aufgezeichnet, die erforderlich war, um die BG senkende Wirkung der applizierten Insulindosierungen auszugleichen und bei dem Zielwert von 5,0 mmol/l konstant zu halten. Je nach erzielter Insulinämie reichte die maximale GIR des Biostators nicht aus, um den Glukosebedarf zu decken. Dann wurde zusätzlich eine Glukoseinfusion (Infusomat[®] fm, Braun, Melsungen) mit einer konstanten Infusionsrate über die Venenverweilkanüle in der rechten Ellenbeuge aktiviert.

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von Insulin (IKS) und C-Peptid im Serum (C-PKS) erfolgten in zeitlich definierten Abständen (102). (Tab. 2.4.5.1, S. 12) Über eine Verweilkanüle (Venflon[®] 2, Durchmesser 1,4 mm, Ohmeda, Erlangen) in einer linksseitigen Kubitalvene wurden 3 ml Blut entnommen und danach umgefüllt (SST[®]-Röhrchen, Becton Dickinson, Meylan Cedex, Frankreich). Diese Verweilkanüle wurde durch eine Tropfinfusion mit isotoner NaCl-Lösung offengehalten. Vor der Entnahme der eigentlichen Blutprobe wurden jeweils 2 ml, durch die NaCl-Lösung verdünntes Blut abgezogen und danach wieder reinjiziert. Zur weiteren Verarbeitung der Blutproben siehe 2.3.2, S. 5.

Es ist bekannt, dass Ablagerungen an der Membranoberfläche des Glukosesensors oder Veränderungen der Aktivität des darin fixierten Enzyms Glukoseoxidase zu Messsignalveränderungen führen können (50).

Tabelle 2.4.5.1 Blutprobenentnahmeschema zur Bestimmung von Blutglukose und Insulin/C-Peptid im Serum

Proben Nr.	Zeit (min)	Blutglukose	Insulin			C-Peptid
			i.v.	s.c.	inh.	
1	-120		x	x	x	x
2	-30		x	x	x	x
3	kurz vor der Insulinappli- kation	↑	x	x	x	x
4	0		Applikation der Studienmedikation			
5	3		x		x	
6	5	kontinuierlich	x		x	
7	7	6 mal	x		x	
8	10	pro	x		x	
9	15	Minute	x	x	x	x
10	20	über	x		x	
11	25	den	x		x	
12	30	gesamten	x	x	x	x
13	45	Verlauf	x	x	x	
14	60	durch	x	x	x	x
15	90	den	x	x	x	
16	120	Biostator	x	x	x	x
17	180			x	x	
18	240		x	x	x	x
19	300	↓	x	x		
20	360		x	x	x	x
21	420			x	x	
22	480		x	x	x	x

Σ Blutverlust: 388 ml

Deshalb wurde die BG-Messung des Biostators regelmässig durch Messungen mit einer Referenzmethode (s. 2.5.4, S. 14) überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Für jede Kontrollmessung wurden dazu ca. 0,1-0,2 ml Blut entnommen. Unter Berücksichtigung der dem Regelsystem immanenten Zeitverzögerung, z.B. durch den Bluttransport bis zum Glukose-Sensor, die Messung, die Veränderung der Infusionsrate, die Rezirkulation in den Kreislauf wurde das Kontrollergebnis, abgenommen zum Zeitpunkt x, dem Messergebnis des Biostators zum Zeitpunkt x + 2 min zugeordnet.

Rechnerisch belief sich der Blutverlust während der fünf Versuche für jeden Probanden auf insgesamt 388 ml. Der reale Blutverlust war in Folge der fortlaufenden Kontrollmessungen höher, blieb jedoch insgesamt unter 500 ml. Die Versuchsdauer an den VT 2-6 betrug jeweils 480 Minuten. Alle Angaben und Kommentare zum Versuchsablauf, z.B. bezüglich des Blutprobenentnahmezeitpunkts, des Werts für die BG, der Uhrzeit, der Art, des Ausmasses und der Ursache jeglicher Veränderungen an der Einstellung von Biostator, Infusomat[®] und Perfusor[®], wurden in einem detaillierten Versuchsprotokoll festgehalten.

2.5 Analytische Methoden

2.5.1 Insulin im Serum

Die IKS wurde mit einem Doppel AK-Radioimmunoassay (RIA) bestimmt (Pharmacia Insulin RIA[®] 150, Pharmacia, Uppsala, Sweden). Das Insulin der Probe konkurriert dabei mit einer definierten Menge radioaktiv markierten Insulins um die Bindungsstellen des spezifischen AK. Gebundenes und freies Insulin werden durch die Zugabe eines zweiten AK getrennt. Die danach gemessene Radioaktivität ist indirekt proportional zur IKS der Probe. Der Messbereich des RIA liegt zwischen 18-900 pmol/l. Der inter-assay Variationskoeffizient (VK) beträgt 7,3 % bei 83 pmol/l, 6,1 % bei 206 pmol/l und 14,2 % bei 742 pmol/l. Der intra-assay VK beträgt 4,1, 2,9 und 6,3 %.

2.5.2 C-Peptid im Serum

Die C-PKS wurde mit einem kompetitiven RIA (C-PEP-CT2, CIS bio international, Gif-sur-Yvette, France) bestimmt. Im festen Aggregatzustand konkurriert das C-Peptid der Probe dabei mit einer definierten Menge radioaktiv markierten C-Peptids um die Bindungsstellen des spezifischen AK. Gebundenes und freies C-Peptid werden durch Auswaschen getrennt. Die anschließend gemessene Radioaktivität ist indirekt proportional zur C-PKS der Probe. Der Messbereich des RIA liegt zwischen 0,08-3 nmol/l. Der inter-assay VK beträgt 9,0 % bei 0,19 nmol/l, 7,5 % bei 0,44 nmol/l und 8,2 % bei 1,15 nmol/l. Der intra-assay VK beträgt 6,2 und 2,2 %.

2.5.3 Glukose im arteriell-venösen Blut

Die Bestimmung der Glukosekonzentration im arteriell-venösen Mischblut erfolgte durch den Glukosesensor im Analysermodul des Biostators. In einem Verhältnis von 1:10 führt eine Pumpe kontinuierlich, mit heparinisiertem Blut durchmischte, vorgefertigte Pufferlösung der Glukosesensormembran zu. Diese auswechselbare Mem-

bran besteht aus zwei dünnen Schichten, zwischen denen das Enzym Glukoseoxidase in einer gelartigen Konsistenz fixiert ist (33). Die durch die Membranschichten diffundierende Glukose wird durch die Glukoseoxidase oxydiert: Das bei dieser Reaktion entstehende Wasserstoffperoxid zerfällt an einer amperometrischen Platin/Silber-Elektrode mit einer angelegten Spannung von 700 mV zu Wasser und Sauerstoff. Die dabei freigesetzten Elektronen bewirken einen Stromfluss im nA-Bereich, der der Glukosekonzentration der untersuchten Probe proportional ist. Dieser Stromfluss kann entsprechend einer vorangegangenen Kalibrierung in den Wert für die Glukosekonzentration umgerechnet werden (50).

2.5.4 Glukose im Plasma

Die BG-Kontrollmessung zur Justierung des Biostators wurde mit einem APEC Glucose-Analyser[®] (Ruhrtal Labor Technik, Dreihausen) vorgenommen. Aus 40 μ l in eine Kapillare aufgesaugten venösen Bluts und 590 μ l Hämolyse-reagenz wird durch Schütteln ein Hämoly-sat hergestellt. Das Messgerät verdünnt automatisch 10 μ l der Probe in Pufferlösung und pumpt diese während der Messung oszillierend durch die Reaktor/Elektroden-Einheit. Unter Nutzung des Glukoseoxidase-Prinzips und mittels einer polarographischen pO₂-Elektrode wird die Glukosekonzentration aus der Abnahme der O₂-Konzentration bestimmt.

2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Zur Reduzierung von Schwankungen der GIR wurden Mittelwerte von 5 min Intervallen berechnet. Danach wurde der Mittelwert der durch die basale Insulininfusion bedingten GIR von der „Gesamt-GIR“ subtrahiert. Die resultierenden GIR beschreiben den metabolischen Effekt, d.h. die Wirkprofile der applizierten Insulinpräparation. An diese individuellen Wirkprofile bei Inhalation von Insulin und s.c. Injektion wurde mit Hilfe eines nicht linearen Regressionsmodells eine Lognormal-Funktion mit überlagerten, autokorrelierten Störgrößen angepasst (8). Wichtige pharmakodynamische Parameter (AUC, GIR_{max}, t_{max}, frühe t_{50%}, späte t_{50%}) zur Beschreibung der Wirkprofile lassen sich aus den dabei ermittelten drei Funktionsparametern eindeutig berechnen. Die entsprechenden Ergebnisse für die i.v. Administration wurden den Original-GIR-Profilen entnommen. Die infundierte Gesamtglukosemenge (GM) wurde für die Zeitintervalle 0-8 h, 0-2 h und 2-8 h berechnet.

Für die Inhalation und die s.c. Injektion wurden zunächst die maximale IKS (C_{max}) und die damit korrespondierende Zeit (t_{max}) ermittelt und von der jeweils gemessenen

IKS die basale IKS substrahiert. Die Fläche unter der Kurve (AUC) der Basalwert korrigierten IKS-Profilen nach der Inhalation wurde mittels der Trapezoidal-Methode, denen der i.v. (absolute Bioverfügbarkeit) und der s.c. (relative Bioverfügbarkeit) h-sulinapplikation gegenübergestellt und die Bioverfügbarkeit nach der Formel $(Dosis_{i.v./s.c.}/Dosis_{inh.}) \times (AUC_{inh.}/AUC_{i.v./s.c.}) \times 100$ ermittelt (27, 66). Zur Berechnung des relativen und absoluten Bioeffekts wurden die AUC für die Basalwert korrigierten individuellen GIR-Profilen eingesetzt (66).

Eine dreifaktorielle Varianzanalyse, mit "subject", "period" und "treatment" als fixierten Faktoren, für ein "randomized-block"-Design ermöglicht den Vergleich der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Kenngrößen für die unterschiedlichen Applikationsmodi. Alle Parameter wurden hinsichtlich signifikanter intraindividuellen Unterschiede mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse, mit "subject" und "period" als fixierten Faktoren, ausgewertet.

Im Text und in den Tabellen werden die aufgeführten Parameter durch die Angabe des arithmetischen Mittelwerts (\bar{x}) und der Standardabweichung (SD) und in den Abbildungen durch den arithmetischen Mittelwert und den Standardfehler (SE) beschrieben. Differenzen, die sich aus dem Vergleich der Resultate bei der inhalativen und s.c. Applikation ergaben, wurden mit dem 95 % Konfidenzintervall angegeben. Diese ermöglichen eine Abschätzung der Zuverlässigkeit, mit der die Kenngrößen ermittelt werden können (7).

Aussagen zur intra- und interindividuellen Variabilität werden mit dem Variationskoeffizient (VK; $= [SD/\bar{x}] \cdot 100$) gemacht. Das relative, dimensionslose Streuungsmass gibt einen Anhalt über die Variabilität einer Messung, unabhängig von der Größenordnung der Werte.

War die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) bei der statistischen Analyse einer zweiseitigen Fragestellung $> 0,05$, wurde der Unterschied als nicht signifikant (N.S.) angesehen.

Die Daten für die statistische Analyse und die graphischen Darstellungen wurden mit einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft[®] Excel, Version 7.0, Microsoft, Redmond, Washington, USA) bearbeitet. Die statistische Analyse wurde mit PROC MODEL[®], einem Spezialprogramm des Statistikprogramms SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, Raleigh, North Carolina, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Studiendurchführung

In die Studie wurden 15 Probanden aufgenommen. Dreizehn Probanden wurden randomisiert. Elf Probanden erhielten die Studienmedikation an allen VT. In Folge des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie inhalierten der Proband Nr. 2 nur zweimal und der Proband Nr.12 nur einmal Insulin. (Tab. 3.1.1)

Tabelle 3.1.1 Studienabbrüche

Prob. Nr.	letzter VT	Anlaß für den Studienabbruch
2	5	orale Medikation (Roxithromycin, Acetylcystein, Azetylsalicylsäure) zwischen den VT 5 und 6 wegen einer Bronchitis
12	3	nicht plausibler positiver Nachweis von AK gegen Serum-Insulin (IgM pos., IgG neg.)

Bei der körperlichen Untersuchung der Probanden wurden keine pathologischen Befunde erhoben. Die Pulsfrequenz und der arterielle Blutdruck befanden sich immer im Normbereich. Die Auswertung des EKG's zeigte bei sechs Probanden an den VT 1 und 7 Abweichungen vom normalen Kurvenverlauf, ohne klinische Relevanz. Das mittlere FEV₁ im Rahmen der Lungenfunktionsprüfung am VT 1 betrug 4,6±0,5 (3,8-5,3) l oder 104±10 (86-124) % des Alters, Größen und Gewichts korrigierten Normwertes. Der mittlere PIF lag bei 94±10 (71-108) l/min. Am VT 7 wurden für das mittlere FEV₁ 4,5±0,5 (3,64-5,26) l oder 101±11 (83-126) % und für den mittleren PIF 92±13 (71-116) l ermittelt (Tab. 9.1, S.48). Der Drogennachweis im Urin war bei allen Probanden negativ. Bei der quantitativen Bestimmung konnte kein erhöhter Wert für das Cotinin nachgewiesen werden. Das HbA_{1c} betrug im Mittel 5,3 (4,7-5,6) %. Der Mittelwert der Nüchtern-Blutglukosekonzentration lag am VT 1 bei 4,8 (4,6-5,1) mmol/l und am VT 7 bei 4,8 (4,3-5,2) mmol/l. AK gegen Humaninsulin im Serum wurden am VT 1 beim Probanden Nr. 12 und am VT 7 beim Probanden Nr. 8 nachgewiesen. Alle übrigen Laborparameter befanden sich sowohl am VT 1 als auch, bis auf vereinzelte, geringe Abweichungen ohne klinische Relevanz, am VT 7 im jeweiligen Referenzbereich (s. 2.3.2, S. 5)

Die Applikation der Studienmedikation erfolgte jeweils zwischen 10.00 und 10.48 Uhr. Die mittlere Insulindosis betrug bei der i.v. 5,5±0,3 (5,1-6,3) U und der s.c. Applikation 10,2±0,3 (9,7-10,9) U sowie 87,2 (86,9-87,5) U bei der Inhalation. Die Analyse der verwendeten AD nach Beendigung der Studie ergab, dass der Dosierungs-

mechanismus im Mittel pro Hub nur 21,8 U Insulin und 257 μg Na-TC freisetzte. Das entspricht einer Differenz von 10 % zu den Angaben des Herstellers. Bei den Versuchen mit Insulininhalation betrug die Raumtemperatur im Mittel 22 (19-24) $^{\circ}\text{C}$ und die relative Luftfeuchtigkeit 32 (24-41) %. Dabei wurden für den mittleren PIF 89 ± 11 (67-114) l/min gemessen. In zwei Fällen ist die vorgegebene Gesamtdauer für den Inhalationsvorgang um je 1 min überschritten worden.

Die Prüf-/Referenzsubstanz wurden von den Probanden gut vertragen und führten zu keinen schwerwiegenden UE. Eine gelegentliche, leichte Irritation der Rachenschleimhaut verbunden mit Husten (n=3) unmittelbar nach der Inhalation, ließ sich durch Trinken von Mineralwasser rasch und vollständig koupieren.

3.2 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Kenngrößen

Bei Proband Nr. 1 ergab sich nach der s.c. Injektion ein IKS-Profil, dass weitgehend dem Kurvenverlauf nach einer i.v. Applikation entsprach. In der Annahme einer zumindest teilweise i.v. erfolgten Injektion, wurden diese Messwerte nicht analysiert. Einzelne Werte für die Insulin-Konzentration (n=13) wurden als "outlyrer" betrachtet und nicht analysiert, in den Abbildungen und Tabellen jedoch dargestellt. Alle weiteren Daten gingen in die "intension to treat"-Analyse ein.

3.2.1 Pharmakokinetik des Insulins im Serum

Die basalen IKS für die einzelnen Administrationen und VT unterschieden sich nicht signifikant. Nach Inhalation des Insulin/Na-TC stieg die IKS schnell an (frühe $t_{50\%}=14\pm 5$ min) und fiel im weiteren Verlauf biphasisch ab. Im Vergleich zum monophasischen Abfall des Insulinprofils bei der s.c. Injektion wurden höhere maximale IKS ($C_{\text{max}}=606\pm 199$ vs. 179 ± 45 pmol/l; $P<0,0001$) in kürzerer Zeit ($t_{\text{max}}=9\pm 3$ vs. 105 ± 59 min; $P<0,0001$) erreicht. Nach 90 min verliefen die IKS-Profile nahezu identisch. Der Abfall der IKS (späte $t_{50\%}$) war bei der inh. und s.c. Gabe ebenfalls unterschiedlich schnell (277 ± 68 vs. 352 ± 61 min; $P<0001$). Jeweils gegen Versuchsende erreichten die IKS wieder die basalen Ausgangswerte und unterschieden sich nicht mehr voneinander (61 ± 16 vs. 62 ± 17 pmol/l; N.S.). (Abb. 3.2.1.1) Bei der i.v. Insulinapplikation wurde die C_{max} (3409 ± 697 pmol/l) innerhalb von 4 ± 1 min nach der Injektion erreicht. Bei dieser Administrationsform waren die IKS nach 60-90 min wieder auf die basalen Ausgangswerte abgesunken. Der Verlauf der IKS-Profile war an den drei VT mit Inhalation von Insulin fast identisch. (Abb. 3.2.1.2).

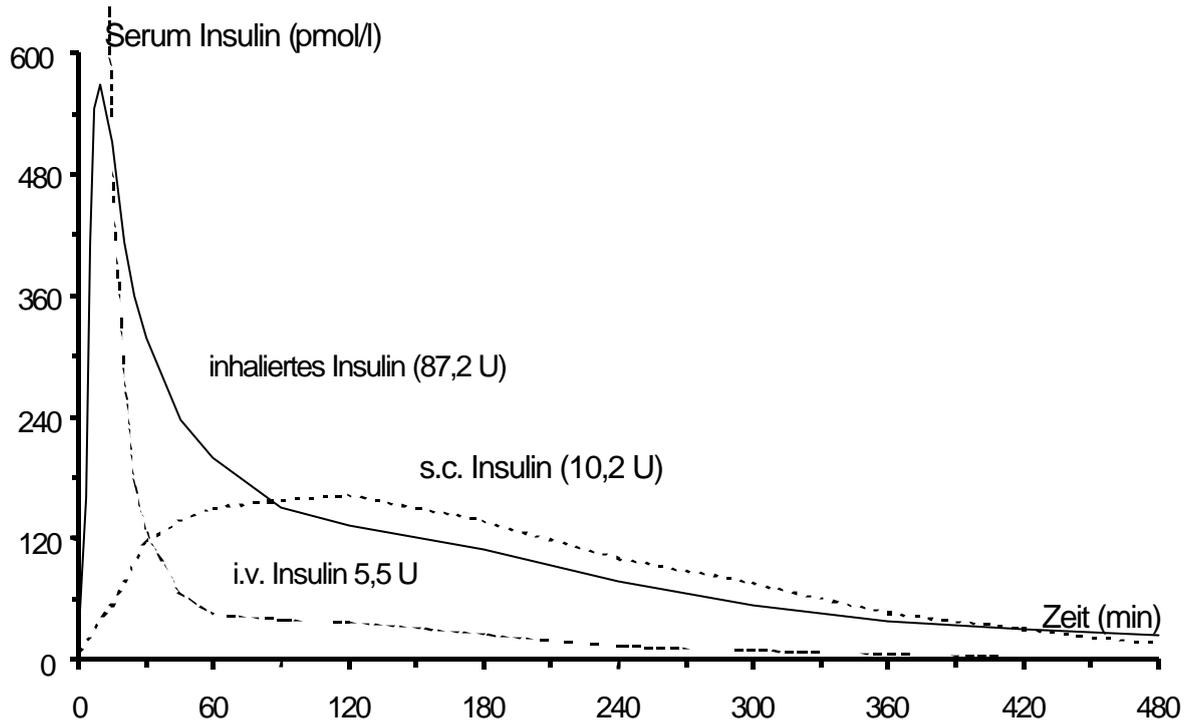


Abbildung 3.2.1.1 Insulin-Konzentration im Serum (pmol/l) nach Inhalation von Insulin/Na-TC (Mittelwert von drei Applikationen) sowie nach i.v. und s.c. Injektion von Normalinsulin (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

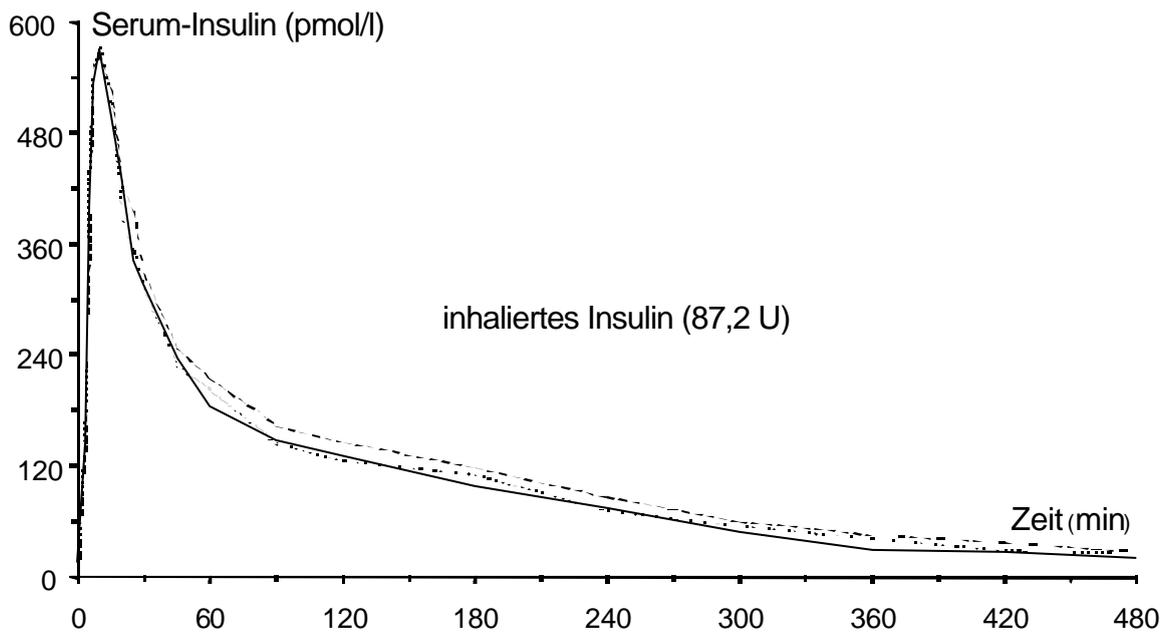


Abbildung 3.2.1.2 Insulin-Konzentration im Serum (pmol/l) nach Inhalation von Insulin/Na-TC an drei Versuchstagen (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

Die AUC unter den IKS-Profilen war nach Ablauf der gesamten Versuchszeit ($AUC_{0-480 \text{ min}}$) für die i.v. Injektion kleiner als für die s.c. Gabe und die Inhalation ($34,8 \pm 10,0$ vs. $44,3 \pm 9,5/52,5 \pm 17,3$ nmol/l/480 min; $P < 0,01$). Die Werte für die letztgenannten Administrationsformen unterscheiden sich nicht voneinander (N.S.). Innerhalb der ersten 120 min nach der Insulinapplikation war die AUC unter den IKS-Profilen ($AUC_{0-120 \text{ min}}$) für die Inhalation und die i.v. Injektion gleich gross (N.S.) und deutlich grösser als für die s.c. Gabe ($29,4 \pm 9,0/29,5 \pm 4,2$ vs. $15,5 \pm 5,3$ nmol/l/120 min; $P < 0,0001$). Die absolute und die relative Bioverfügbarkeit des inhalierten Insulins betragen $10,2 \pm 5,0$ % und $12,0 \pm 3,5$ % bei einem intraindividuellen VK von 19 ± 6 %. Vergleicht man die Bioverfügbarkeit nach Insulininhalation innerhalb der ersten 120 min mit der bei i.v. und s.c. Applikation, verringert sich die absolute ($6,4 \pm 2,3$ %) und erhöht sich die relative ($25,1 \pm 10,7$ %) Bioverfügbarkeit bei einem intraindividuellen VK von 17 ± 6 % und spiegelt damit die unterschiedlichen Konzentrationsprofile dieser Administrationen. Die intraindividuelle Variabilität für die meisten pharmakokinetischen (PK) Parameter war < 20 (17-25) %. Zur Übersicht aller Werte siehe Tab. 3.2.1, S. 23 und Tab. 3.2.2, S. 24.

3.2.2 Pharmakodynamik des Insulins im Serum

Die basale Anhebung der IKS auf 60-90 pmol/l ($10-15 \mu\text{U/ml}$) führte zu einer vergleichbaren Suppression der endogenen Insulinsekretion (s. 3.2.3, S. 21). Im Verlauf der zweistündigen Basalphase stabilisierte sich der Glukosebedarf bei der etablierten Insulinämie und war bei allen Versuchen und für alle Administrationen nicht signifikant unterschiedlich. Die Wirkprofile nach der Insulininhalation unterschieden sich aber deutlich von denen nach i.v. und s.c. Applikation. (Abb. 3.2.2.1) Nach der Inhalation wurde ein schneller Anstieg des Glukosebedarfs, aber doch etwas langsamer als bei der i.v. Gabe, beobachtet (t_{max} : 86 ± 47 vs. 44 ± 8 min; $P < 0,0001$). Sowohl die frühe $t_{50\%}$ (14 ± 5 vs. 43 ± 12 min; $P < 0,0001$) als auch t_{max} (86 ± 47 vs. 182 ± 53 min; $P < 0,0001$) wurden nach der Inhalation signifikant früher als nach der s.c. Injektion erreicht. Trotz unterschiedlicher maximaler IKS waren die GIR_{max} ($9,2 \pm 2,6$ vs. $8,8 \pm 2,8$ mg/kg/min; N.S.) und die infundierte GM bei der inh. und s.c. Administrationsform gleich (180 ± 45 vs. 184 ± 41 g/480min; N.S.). Der Glukosebedarf (späte $t_{50\%}$) sank nach der Inhalation, im Gegensatz zur s.c. Injektion (277 ± 68 vs. 352 ± 61 min; $P < 0,0001$) rascher und gegenüber der i.v. Applikation (138 ± 56 min) verzögert ab. Der absolute metabolische Effekt war bei der inh. und s.c. Insulinappli-

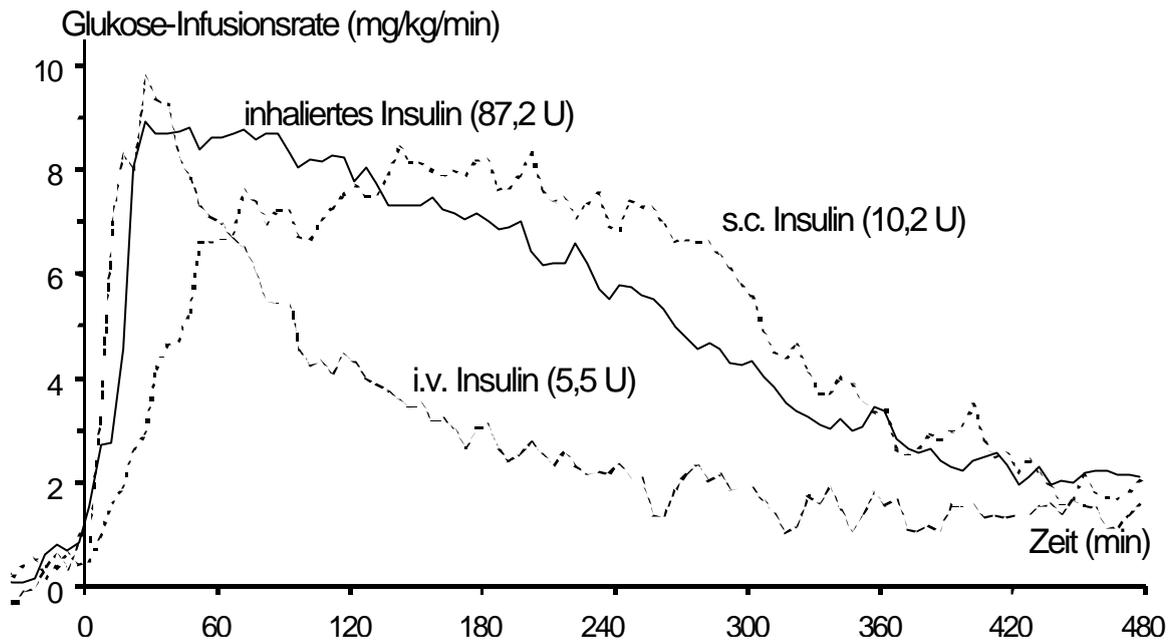


Abbildung 3.2.2.1 Glukose-Infusionsrate (mg/kg/min) nach Inhalation von Insulin/Na-TC (Mittelwert von drei Applikationen) sowie nach i.v. und s.c. Injektion von Normalinsulin (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

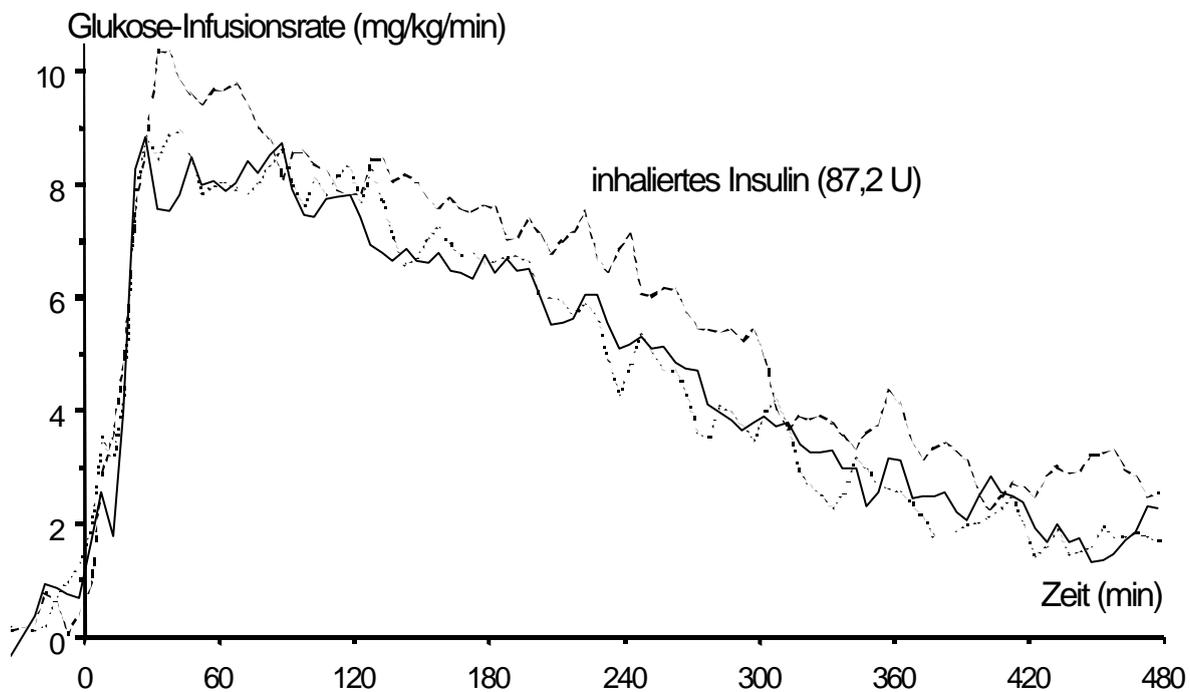


Abbildung 3.2.2.2 Glukose-Infusionsrate (mg/kg/min) nach Inhalation von Insulin/Na-TC an drei Versuchstagen (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

kation bei Abschluss der Versuche vergleichbar ($4,2 \pm 1,8$ vs. $4,1 \pm 1,9$ mg/kg/min; N.S.). Auch der Verlauf der GIR-Profile war nach der Insulin-Inhalation an den drei VT nahezu identisch. (Abb. 3.2.2.2) Die $AUC_{0-480 \text{ min}}$ unter den GIR-Profilen war für die i.v. Injektion kleiner als für die inh. und s.c. Applikation ($1,5 \pm 0,6$ vs. $2,50 \pm 0,76$ vs. $2,56 \pm 0,69$ g/kg/480 min; $P < 0,0001$). Die Werte für diese Administrationsformen unterschieden sich nicht voneinander (N.S.). Die $AUC_{0-120 \text{ min}}$ unter den GIR-Profilen waren für die i.v. Injektion und die Inhalation vergleichbar (N.S.) und deutlich grösser als für die s.c. Gabe ($0,88 \pm 0,25/0,74 \pm 0,20$ vs. $0,59 \pm 0,20$ g/kg/120 min; $P < 0,0001$). Vergleicht man die inhalative mit der i.v. und der s.c. Applikation, beträgt die absolute und die relative Biopotenz $10,1 \pm 3,1$ bzw. $12,0 \pm 3,5$ % bei einem intraindividuellen VK von 16 ± 12 %. Die absolute und relative Biopotenz innerhalb der ersten 120 min betrugen $8,2 \pm 4,1$ bzw. $18,5 \pm 3,7$ % bei einem intraindividuellen VK von 13 ± 8 %. Die intraindividuelle Variabilität lag für die meisten pharmokodynamischen Parameter < 20 (13-30) %. Zur Übersicht aller Werte siehe Tab. 3.2.1, S. 23 und Tab. 3.2.2, S. 24.

3.2.3 C-Peptid im Serum

Die individuellen basalen Messwerte betrugen für die C-PKS zwischen 0,29-1,02 nmol/l. Die Mittelwerte lagen zwischen 0,39-0,89 nmol/l. Die diese Werte repräsentierenden Kurvenverläufe unterschieden sich an den einzelnen VT, unabhängig vom Applikationsmodus, bei den meisten Probanden nicht wesentlich und liessen keinen Trend erkennen. (Abb. 3.2.3.1) Bei Proband Nr. 1 wurden nach der i.v. Administration (ab $t=60$ min) erhöhte Werte für die C-PKS und die IKS gemessen (s. 3.2, S. 17). Insgesamt wurde an allen VT eine Suppression der endogenen Insulinproduktion von ca. 50 % erreicht. Zur Übersicht über alle C-PKS siehe Tab. 9.5-9.7, S. 53-S.56.

3.2.4 Blutglukose

Als Zielwert für die BG war 5,0 mmol/l (90 mg/dl) festgelegt. Bis auf einzelne, artifizielle Abweichungen lag die BG zwischen 4-6 mmol/l bei Mittelwerten zwischen 4,95-5,04 mmol/l. Auch die Kurvenverläufe für die individuellen BG und deren Mittelwerte waren während der einzelnen VT, unabhängig vom Applikationsmodus, nahezu identisch und liessen keinen Trend erkennen. (Abb. 3.2.4.1) Vereinzelt gemessene, niedrige (bis zu 0 mmol/l) oder schnell wechselnde BG wurden auf technische Artefakte bei der Glukosemessung durch den Biostator zurückgeführt. (s. 2.4.4, S. 9)

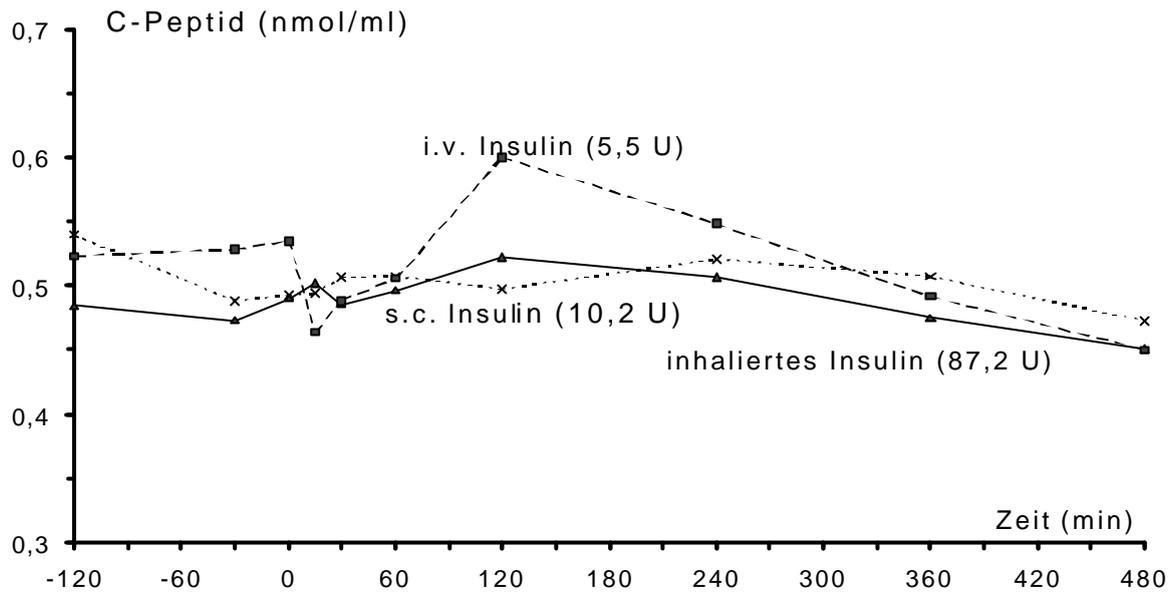


Abbildung 3.2.3.1 C-Peptid-Konzentration (nmol/ml) nach Inhalation von Insulin/Na-TC (Mittelwert von drei Applikationen) sowie nach i.v. und s.c. Injektion von Normalinsulin (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

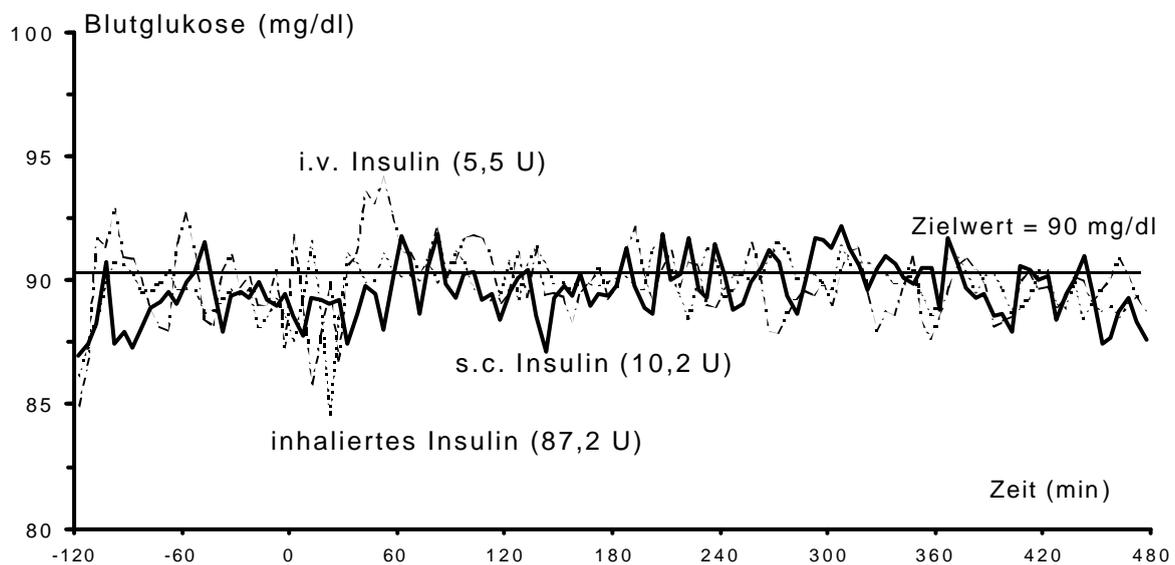


Abbildung 3.2.4.1 Blutglukose-Konzentration (mg/dl) nach Inhalation von Insulin/Na-TC (Mittelwert von drei Applikationen) sowie nach i.v. und s.c. Injektion von Normalinsulin (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

Tabelle 3.2.1 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter nach Insulininhalation (87.2 U) und nach s.c. (10.2 U) und i.v. (5.5.U) Injektion von Normalinsulin an verschiedenen VT bei 13 gesunden Probanden (für den Basalwert korrigiert; $\bar{x} \pm SD$)

	inh.	s.c.	i.v.	P	F-ratio	Vergleich
basaler Glukosebedarf (mg/kg/min)	2,1±0,8	2,2±1,4	1,8±0,5	N.S.	0,3	s.c. = inh. = i.v.
frühe t _{50%} (min)	14±5	43±12	6±4	<0,0001	51,5	i.v. < inh. < s.c.
GIR _{max} (mg/kg/min)	9,2±2,6	8,8±2,8	8,2±1,9	N.S.	6,6	inh. = s.c. = i.v.
t _{max} (min)	86±47	182±53	44±8	<0,0001	42,1	i.v. < inh. < s.c.
späte t _{50%} (min)	277±68	352±61	138±56	<0,0001	51,5	i.v. < inh. < s.c.
absoluter metabolischer Effekt nach 8 h (mg/kg/min)	4,2±1,8	4,1±1,9	3,3±1,6	N.S.	11,9	i.v. < inh. = s.c.
AUC _{0-120 min} (g/kg/120 min)	0,88±0,25	0,59±0,2	0,74±0,22	<0,0001	70,7	s.c. < inh. = i.v.
AUC _{0-480 min} (g/kg/480 min)	2,50±0,76	2,56±0,69	1,48±0,62	N.S.	19,5	i.v. < inh. = s.c.
GM _{0-120 min} (g/120 min)	65±16	43±12	55±15	<0,0001	70,7	s.c. < inh. = i.v.
GM _{0-480 min} (g/480 min)	180±45	184±41	106±42	<0,0001	19,5	i.v. < inh. = s.c.
basale IKS (pmol/l)	62±17	61±16	66±26	N.S.	2,2	s.c. = i.v. = inh.
C _{max} (pmol/l)	606±199	179±45	3409±697	<0,0001	118,5	s.c. < inh. < i.v.
t _{max} (min)	9±3	105±59	4±1	<0,001	51,4	i.v. < inh. < s.c.
absolute IKS nach 8 h (pmol/l)	87±23	77±26	62±22	<0,05	17,3	i.v. = s.c. = inh.
AUC _{0-120 min} (nmol/l/120 min)	29,4±9,0	15,5±5,3	29,5±4,2	<0,0001	86,4	s.c. < inh. = i.v.
AUC _{0-480 min} (nmol/l/480 min)	52,5±17,3	44,3±9,5	34,8±10,0	<0,05	6,6	i.v. < s.c. = inh.

Tabelle 3.2.2 **Pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter nach Insulininhalation (87.2 U) an drei verschiedenen Versuchstagen mit Angabe der intraindividuellen Variabilität (für den Basalwert korrigiert; $\bar{x} \pm SD$); Vergleich mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie mit s.c. Injektion von Normalinsulin (Heinemann 1998 {58})***

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	VK	(VK)*
basaler Glucosebedarf (mg/kg/min)	2,1±0,7	2,4±0,8	1,7±0,8	30±21	(50±38)
frühe t _{50%} (min)	14±5	12±4	16±5	28±23	(16±10)
GIR _{max} (mg/kg/min)	8,8±2,5	8,9±2,3	10,2±3,1	14±9	(15±7)
t _{max} (min)	88±52	89±50	81±41	15±10	(14±10)
späte t _{50%} (min)	267±75	269±68	298±58	17±12	(19±9)
absoluter metabolischer Effekt nach 8 h (mg/kg/min)	4,3±1,6	4,0±1,4	4,1±2,4	30±20	(36±21)
AUC _{0-120 min} (g/kg/120 min)	0,84±0,25	0,87±0,23	0,95±0,29	13±8	(27±22)
AUC _{0-480 min} (g/kg/480 min)	2,34±0,86	2,33±0,62	2,89±0,70	16±12	(14±6)
GM _{0-120 min} (g/120 min)	62±15	64±14	70±19	13±9	(n.d.)
GM _{0-480 min} (g/480 min)	167±50	169±36	207±39	16±12	(n.d.)
basale IKS (pmol/l)	61±20	64±19	62±11	17±8	(31±10)
C _{max} (pmol/l)	586±175	620±178	615±257	19±7	(19±8)
t _{max} (min)	9±2	9±3	10±3	25±12	(24±10)
absolute IKS nach 8 h (pmol/l)	83±22	90±25	89±25	18±8	(21±10)
AUC _{0-120 min} (nmol/l/120 min)	28,8±7,9	28,9±8,6	30,7±11,1	17±6	(19±8)
AUC _{0-480 min} (nmol/l/480 min)	49,8±12,9	51,8±17,9	56,6±21,5	19±6	(15±11)

4. Diskussion

4.1 Material und Methodik

4.1.1 Insulinadministration

Die s.c. Insulininjektion ist einfach zu handhaben, weist eine relativ gute Reproduzierbarkeit und Dosiergenauigkeit auf und konnte sich deshalb als Standard für die Substitutionstherapie von Insulin in der Praxis durchsetzen. Subkutan injiziertes Normalinsulin wird jedoch verzögert absorbiert und in Folge dessen sind der Wirkungseintritt und das Wirkungsmaximum ebenfalls verzögert zu beobachten (113). Normalinsulin weist insbesondere bei der Applikation höherer Dosen eine lange Wirkdauer und eine hohe intra-/interindividuelle Variabilität der Absorptionsrate und der metabolischen Wirkung auf (10, 13, 38, 39, 40, 89, 108). Diese Nachteile hinsichtlich des Verlaufs und des Ausmaßes der BG senkenden Wirkung erschweren die erfolgreiche Durchführung der intensivierten Insulintherapie (51).

Seit der Entdeckung des Insulins wurden unterschiedliche Applikationsmodi (dermal, inhalativ; intrakutan, nasal, -peritoneal, -skrotal, -tracheal, -vaginal; lingual; okular; oral; rektal) hinsichtlich ihrer medizinischen und praktischen Relevanz untersucht (3, 9, 18, 19, 22, 25, 27, 35, 44, 59, 62, 63, 66, 71, 79, 86, 94, 97, 107, 114, 115, 123).

Die nasale Insulinapplikation schien zunächst durch den raschen Anstieg und Abfall der Insulinkonzentration im Serum gut zur Beeinflussung des Blutglukosestoffwechsels geeignet zu sein (27, 35, 66, 89, 90, 94, 103, 114). Trotz des Zusatzes verschiedener Absorptionsverstärker ließ sich bei dieser Administrationsform jedoch kein ausreichender Bioeffekt erreichen (18, 27, 59, 66, 73, 89, 90, 94, 103, 114). Ein solcher Effekt konnte lediglich durch eine unrealistisch häufige Applikation hoher Insulindosen von 60/120 U erzielt werden (22). In Abhängigkeit von der zeitlichen Dauer der Anwendung wurden außerdem medizinisch relevante Nebenwirkungen, in Form lokaler Schleimhautirritationen, beschrieben (42). Insgesamt konnte im Vergleich zur s.c. Insulininjektion, keine verbesserte Kontrolle der prandialen BG erreicht werden. Exakte Aussagen zur Bioverfügbarkeit und metabolischen Wirkung im Rahmen alternativer Insulinadministrationen waren auf Grund der unzureichenden Steuerbarkeit der Dosierung der applizierten Substanz und der fehlenden Möglichkeit zur exakten Bestimmung der entsprechenden Parameter schwierig (76).

4.1.2 Inhalative Insulinapplikation

Es gelingt seit einiger Zeit, pharmakologische Substanzen erfolgreich inhalativ zu applizieren (74, 93, 99, 126). Wissenschaftlich fundierte Hypothesen zum alveolaren Absorptionsmechanismus und valide Daten zur pulmonalen Permeabilität von Pro-

teinen und Peptiden liegen allerdings erst seit kurzem vor (98, 99, 128). Die große und gut durchblutete Austauschfläche der Lungen, beim Erwachsenen ca. 70 m², mit einer dünnen Alveolar-/Kapillarschranke und der fehlenden direkten Metabolisierung durch den "first-pass effect" der Leber sowie die Abwesenheit einiger Arten gastrointestinaler, proteolytischer Enzyme sind potentiell gute Voraussetzungen für die Inhalation von Insulin (5, 98, 124). Die systemische Wirkung inhalierten Insulins wird u.a. vom Anteil der resorbierten Substanz, dem zeitlichen Verlauf der Absorption, der Insulinsensitivität der Zellen in der Leber und in der Peripherie und der Eliminationsgeschwindigkeit bestimmt (50). Der Anteil der resorbierten Substanz ist überwiegend von der Partikelgröße des Aerosols, der Anatomie der Bronchialbäume und dem Funktionszustand des Parenchyms, den Absorptionseigenschaften der Substanz mit oder ohne Absorptionsverstärker, den potentiellen molekularen Strukturveränderungen in Folge des Transports in den Blutkreislauf, von der Art und Weise der Durchführung des Inhalationsvorgang und der Bauart des AD abhängig (43, 74).

Die Sensibilisierung auf inhaliertes Insulin stellt möglicherweise nur ein theoretisches Risiko dar, da nachgewiesen wurde, dass homologe Peptide keine immunologische Antwort in den Lungen hervorrufen (99). Bei der Aufarbeitung von Schweinelungen nach intrapulmonaler Insulinapplikation ließen sich keine histologischen Veränderungen feststellen (69). Untersuchungen hinsichtlich eines Wachstum fördernden Effekts inhalierten Insulins auf das menschliche Lungenparenchym wurden bisher nicht publiziert.

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption inhalierten Insulins zur Erzielung eines suffizienten prandialen Bioeffekts und die intraindividuelle Variabilität der metabolischen Antwort im Vergleich zur s.c. Insulininjektion sind die entscheidenden Aspekte bei der Charakterisierung dieses Applikationsmodus. Tierexperimentellen Untersuchungen zur inhalativen Insulinadministration kann dabei nur eine eingeschränkte Aussagekraft beigemessen werden, weil der Quotient zwischen der resorptiven Oberfläche und dem Körpergewicht zu sehr vom humanen Verhältnis abweicht und der Inhalationsvorgang unter Allgemeinanästhesie und nach Intubation nicht die *in-vivo* Bedingungen repräsentiert (51).

4.1.3 Insulinformulierung und Insulindosis

Untersuchungen zur Insulininhalation wurden in der Vergangenheit überwiegend mit Aerosolen flüssiger Präparationen in Form von Nebel durchgeführt (30, 76, 83, 130). Dabei gingen bis zu 75 % des Insulins in Form eines Niederschlags großer, für eine optimale pulmonale Positionierung ungeeigneter Tröpfchen im Inneren des AD verlo-

ren (83). Bei der Verwendung eines Verneblers, der eine günstige Häufigkeitsverteilung der Partikelgröße abgab, war jedoch der Inhalationsvorgang zum Erreichen einer adäquaten Insulindosis aufwendig und wenig praktikabel (67, 68).

Durch die Inhalation mikrokristalliner Partikel in Form von Rauch kann möglicherweise eine für die Absorption günstige Positionierung der Teilchen in den feinen Verzweigungen der Bronchialsysteme erreicht und die Absorptionsrate inhalativ verabreichter Arzneimittelpräparationen erhöht werden (118, 128). Voraussetzung dafür ist die Desagglutination der Partikel durch den Luftstrom bei der Inspiration (75). Die reproduzierbare Größenverteilung der Partikel $< 7\mu\text{m}$ könnte somit bei der Inhalation von festem Insulin eine niedrigere intraindividuelle Variabilität der metabolischen Antwort bewirken. Durch die Verwendung von Pulver zur Erzeugung eines Aerosols wird die Konstruktion kleiner, gut zu handhabender AD erleichtert. Aktuell steht ein AD, der definierte Substanzmengen ausreichend genau und mit geeignetem Partikeldurchmesser freisetzt, zur Verfügung (15, 31, 100, 125).

Tierexperimentell ließ sich nachweisen, dass die Insulinabsorption durch eine Koadministration nichtionischer, oberflächenaktiver Substanzen 3-4 fach gesteigert werden kann (128). Bereits im Rahmen der Studien zur nasalen Applikation von Insulin wurden eine Vielzahl solcher Substanzen untersucht (s. 4.1.1, S. 25). Da sich die relative Biopotenz durch den Einsatz des Absorptionverstärkers Natrium-Taurocholat, im Vergleich zur Inhalation reinen Insulins (12,0 vs. 7,6 %), deutlich erhöhen ließ, wurde dieser Absorptionsverstärker in der vorliegenden Studie erneut eingesetzt (unveröffentlichte Daten, Astra, Uppsala, Schweden). Bei Na-TC handelt es sich um ein mildes, endogenes Gallensalz. Über akute bzw. Langzeitnebenwirkungen nach Inhalation dieser Substanz liegen bisher keine Erkenntnisse vor.

Bei der s.c. Applikation wurde eine für ein Normalinsulin therapeutisch gebräuchliche Dosierung von 0,15 U/kg KG verwendet. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Abläufe nach einer i.v. Injektion von 5 U Normalinsulin wurden bereits beschrieben und deshalb zum Vergleich herangezogen (66). Die Festlegung einer äquipotenten Dosis für eine alternative Insulinadministration ist schwierig und nur annähernd möglich, da das Datenmaterial aus Tierversuchen oder kleineren Pilotstudien nur begrenzte Aussagekraft besitzt (51). Bei Experimenten mit Hunden wurde für inhaliertes Insulin, im Vergleich zur s.c. Applikation, ein metabolischer Effekt von 10 % festgestellt (unveröffentlichte Daten, Astra, Uppsala, Schweden). Die Inhalation einer Dosis von 96 U ließ deshalb nur unter Vorbehalt, annähernd die gleichen Verhältnisse zwischen diesen Applikationsmodi erwarten.

4.1.4 Probanden

Im Rahmen von Untersuchungen zur Pharmakokinetik s.c. injizierten Insulins zeigte sich bei Diabetikern eine schnellere Absorption im Vergleich zu gesunden Probanden (45). Veränderungen des Kapillarsystems, z.B. die Verdickung der Basalmembran im Rahmen einer generalisierten Arterio-/Arteriolo-sklerose, sollen allerdings eher zu einer eingeschränkten Insulinabsorption führen (40). Auch Störungen der pulmonalen Diffusion werden auf der Grundlage dieser mikroangiopathischen Veränderungen diskutiert (124). Eine beginnende Leber-oder Niereninsuffizienz geht mit einer reduzierten Insulindegradierung einher und kann zu einer Verfälschung der Untersuchungsergebnisse führen (127). Für die i.v. Insulinapplikation wurden Unterschiede hinsichtlich der Insulindegradierung in dem Sinne beschrieben, dass der Vorgang bei Gesunden über schnelle, sättigbare, bei Diabetikern über langsame, nicht sättigbare Mechanismen erfolgen soll (16).

Lungenpermeabilitätstests mit verschiedenen Tracern und Prüfsubstanzen, u.a. Albumin, Peroxidase, ^{99m}Tc -DTPA, Terbutalin, haben sowohl im Tierexperiment als auch bei Untersuchungen an Rauchern, im Vergleich zu Nichtrauchern, eine beschleunigte und erhöhte Durchlässigkeit der pulmonalen Strukturen für diese Substanzen nachgewiesen (16, 28, 48, 64, 70, 72, 91, 95, 118, 120,). Das gilt ebenfalls für die Inhalation von Insulin durch rauchende Diabetiker (74, 76, 117). Seit Bekanntwerden dieses Sachverhalts werden nur noch Nichtraucher in entsprechende Studien aufgenommen.

4.2 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Kenngrößen

Für die Regulierung der Blutglukosekonzentration nach einer Mahlzeit sind der Zeitpunkt und das Ausmaß der Insulinfreisetzung von entscheidender Bedeutung. In der vorliegenden Studie führte die Inhalation einer Mischung aus einem biosynthetischen Humaninsulin und einem Absorptionsverstärker bei gesunden Probanden zu einem Wirkprofil, welches reproduzierbar durch einen raschen Wirkungseintritt und eine anhaltende Wirkdauer über 240 min charakterisiert ist. Die Wirkung ließ sich nahezu über 480 min bis zum Ende der Versuche nachweisen. Für die relative Bioverfügbarkeit und Biopotenz wurden nach 120 min 25 bzw. 19 % und nach 480 min 14 bzw. 12 % ermittelt. Das resultierende Wirkprofil und die niedrige intraindividuelle Variabilität von <20 % sind vermutlich auf die Verwendung fester, mikro-kristalliner Insulinpartikel und den Mechanismus des AD zurückzuführen.

Die Insulinkonzentration im Serum erreicht bei Gesunden nach einer Mahlzeit C_{\max} nach ca. 30 min und ist nach 180-240 min wieder auf das Ausgangsniveau abge-

sunken (18, 101). Der bei der Insulininhalation länger als 420 min anhaltende metabolische Effekt und der Kurvenverlauf der Insulinkonzentration im Serum deuten darauf hin, dass der Insulinabsorption über die Lunge zwei Prozesse zu Grunde liegen müssen. Der langsamere Vorgang ähnelt dem "first-order process", mit dem auch die Absorption s.c. applizierten Insulins erklärt wird. Der zweite Prozess verläuft bis zu 10-fach schneller und ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung des Absorptionsvermittlers zurückzuführen, da ein biphasischer Kurvenabfall nach der Inhalation reinen Insulins nicht beobachtet worden ist (56). Ähnliche Profile mit einer raschen Anflutung und einer verzögerten Abnahme der Plasmakonzentration wurden auch bei der Inhalation anderer Substanzen wie Budesonid oder Terbutalin beobachtet (118, 125). Für Insulin ist bisher nur bekannt, dass gelöste Moleküle im monomeren Zustand schneller absorbiert werden (128). In weiterführenden Untersuchungen sollte diese Absorptionsdynamik näher untersucht werden.

Die relativ lange Wirkdauer und das langsame Nachlassen des Bioeffekts des inhalierten Insulin/Na-TC ähneln dem der s.c. Administration von Normalinsulin. Der Wirkungseintritt und das Wirkungsmaximum nach Inhalation des Insulin/Na-TC traten früher als nach einer s.c. Injektion schnell wirkender Insulinanaloga auf, das Ausmass der metabolischen Antwort war jedoch geringer (52, 55, 65).

In anderen Studien mit gesunden Probanden sowie Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus wurde nach der Inhalation reinen Normalinsulins in Form von Nebel bzw. Pulver ebenfalls ein mit unseren Ergebnissen vergleichbarer, höherer Bioeffekt gefunden (30, 76, 83, 130). Gemessen an der niedrigsten Glukosekonzentration im Blut, wurde der maximale metabolische Effekt bei gesunden Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus nach 15-60 min beobachtet (32, 74, 129, 130). Allerdings sind alle diese Ergebnisse nur unter großem Vorbehalt mit denen unserer Studie vergleichbar, denn wesentliche Versuchsbedingungen mit einem erheblichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit und Biopotenz des applizierten Insulins variieren deutlich. So wurde die metabolische Antwort meist lediglich über den Abfall der Glukosekonzentration im Blut definiert (74, 130). Allerdings erlaubt die Registrierung des Abfalls der Glukosekonzentration im Blut keine präzise Beschreibung der PD der verwendeten Insulinformulierungen, da eine induzierte Hypoglykämie zu einer Stimulation gegenregulatorischer Hormone führen kann, deren Ausmaß multifaktoriell determiniert ist (67, 68). Zum Teil wurde die Bioverfügbarkeit nicht im Vergleich mit der s.c. Administration ermittelt (130). Bei Nichtrauchern wurde nach Insulininhalation, im Vergleich zur s.c. Injektion, über eine Bioverfügbarkeit von 25 % berichtet, ohne

allerdings die Frage eines erhöhten AK-Titers gegen Humaninsulin und eine mögliche Beeinflussung der Absorptionskinetik infolgedessen, zu diskutieren (117).

Der metabolische Effekt nach der Insulininhalation war im Rahmen unserer Untersuchungen unter standardisierten Versuchsbedingungen gut reproduzierbar. Valide Daten zur intraindividuellen Variabilität des metabolischen Effekts nach inhalativer Administration von Insulin unter Einsatz der euglykämischen Glukose-Clamp Technik lagen bisher nicht vor. In einer vorausgegangenen Studie zur Untersuchung der intraindividuellen Variabilität pharmakodynamischer Kenngrößen wurden gesunden Probanden unter vergleichbaren Studienbedingungen, mehrfach identische Dosen Normalinsulin oder des schnell wirksamen Insulinanalogons Insulin-Aspart s.c. injiziert (57, 58). Die intraindividuelle Variabilität war mit den Ergebnissen dieser Untersuchungen vergleichbar. (Tab. 3.2.2, S. 24) Weitere Daten zur intraindividuellen Variabilität des metabolischen Effekts nach s.c. Injektion eines Normalinsulins sind selten (39, 131). Im Rahmen einer Studie mit sehr heterogenem Patientenpool wurden eine erhebliche intraindividuelle Variabilität für die Insulin- und die Blutglukosekonzentration bei Insulininhalation ermittelt (130). Andere Untersuchungen zu dieser Applikationsform sind hinsichtlich Material und Methodik besser miteinander vergleichbar (30, 41, 76, 83). Es fand sich aber auch hierbei eine höhere intraindividuelle Variabilität von 25-50 % für die metabolische Antwort. Die Ergebnisse für die inh. und s.c. Applikation unterschieden sich dabei nicht signifikant. Vergleichbare Daten liegen auch aus dem experimentellen Bereich vor (129).

Da bisher bei den Untersuchungen die euglykämische Glukose-Clamp Technik keine Verwendung fand, sind die Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar. Eine frühere Untersuchung zur Evaluierung der Bioverfügbarkeit und metabolischen Wirkung eines inh. applizierten Normalinsulins ohne Absorptionsverstärker zeigte bei vergleichbaren Versuchsbedingungen und gesunden Probanden ebenfalls einen schnellen Wirkungseintritt, jedoch nur einen, im Vergleich zur s.c. Injektion, geringen Bioeffekt (relative Bioverfügbarkeit und Biopotenz nach 120 min $11,2 \pm 5,9$ bzw. $9,3 \pm 3,8$ % und nach 360 min $7,8 \pm 3,5$ bzw. $7,6 \pm 2,9$ %; {56}). Die Unterschiede werden besonders in den ersten 120 min post inhalationem, einer Periode in der die Hyperglykämie limitiert werden muss, deutlich. (Abb. 4.2.1, 4.2.2)

Auf Grund der ausgeprägten Unterschiede in der PK und PD bei verschiedenen Formen der Insulinadministration sollten die hier vorgelegten Werte für die Bioverfüg-

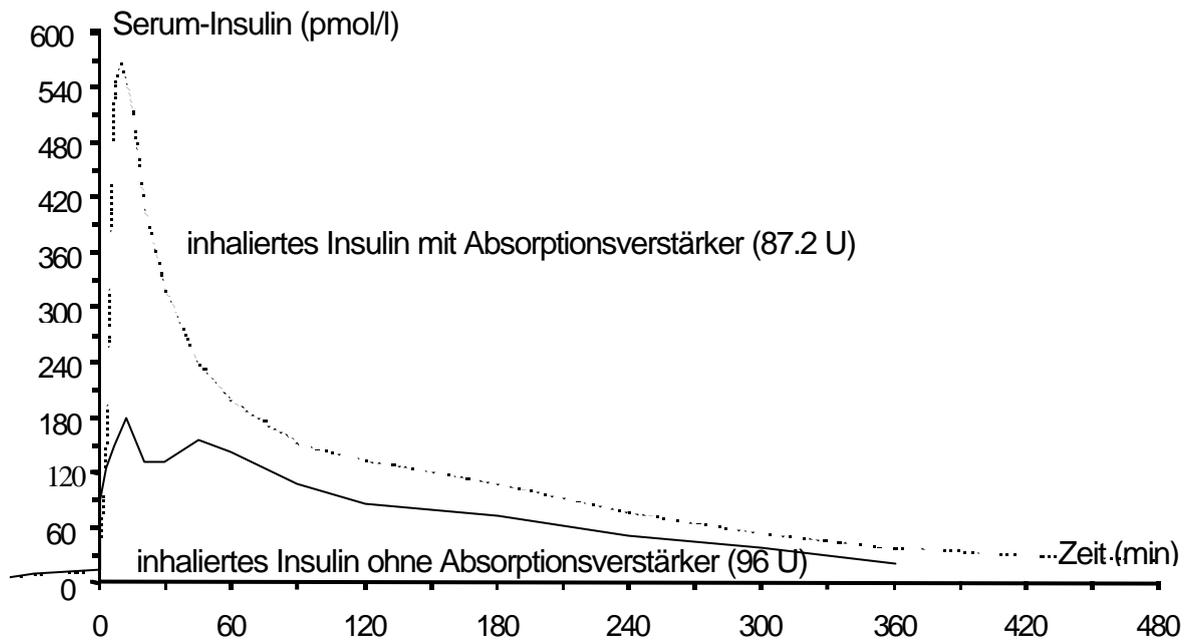


Abbildung 4.2.1 Insulin-Konzentration im Serum (pmol/l) nach Inhalation von mikrokristallinem Insulin (Heinemann 1997 a {56}) und von Insulin/Na-TC (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

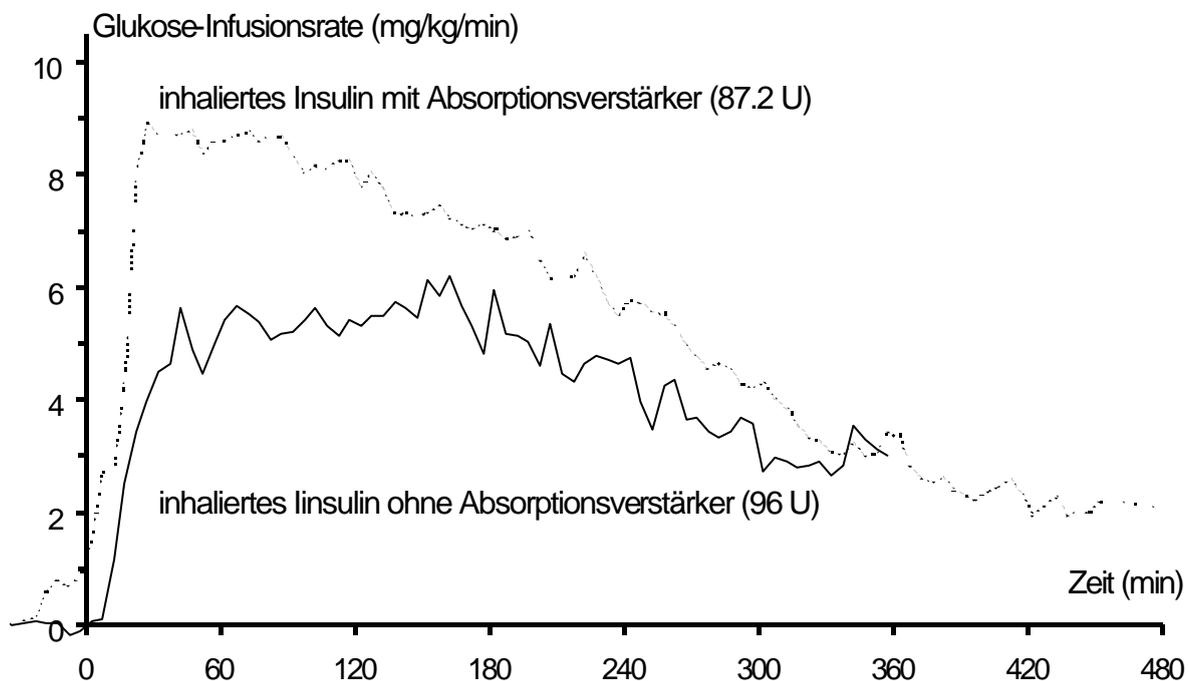


Abbildung 4.2.2 Glukose-Infusionsrate (mg/kg/min) nach Inhalation von mikrokristallinem Insulin (Heinemann 1997 a {56}) und von Insulin/Na-TC (für den Basalwert korrigiert; Applikation bei $t = 0$ min)

barkeit und -potenz mit Vorsicht interpretiert werden. Die durch die Wirkprofile gewonnenen Informationen sind für den klinischen Einsatz von größerer Bedeutung, als die isolierte Betrachtung einzelner Parameter. So führt z.B. die i.v. Insulinapplikation für einige Minuten zu einer unphysiologischen Hyperinsulinämie ohne ad-äquaten Glukoseverbrauch. Im Gegensatz dazu zieht die s.c. Insulingabe einen verzögerten, nahezu physiologischen Anstieg der Insulinkonzentration im Serum und eine Insulinämie, die lange aufrechterhalten bleibt und infolgedessen mit einem erheblichen Glukosebedarf verbunden ist, nach sich.

4.3 Praktische Bedeutung

Die Insulininhalation wurde von allen Probanden subjektiv und objektiv gut vertragen. Ein unerwünschtes Ereignis wurde nicht registriert.

Der Dosierungsmechanismus der verwendeten AD gab durchschnittlich 9,2 % weniger Pulveraerosol ab, als nach entsprechenden Vorversuchen des Herstellers angegeben. Diese Dosis wurde jedoch anscheinend mit hoher Konstanz bereitgestellt. Das mikronisierte Insulin in den verwendeten AD war temperatur- und feuchtigkeitsempfindlich. Daraus ergeben sich besondere Lagerungs- und Transportbedingungen sowie Einschränkungen in der Handhabung und Dosierungssicherheit, die den praktischen Anforderungen im Rahmen einer Insulintherapie nicht entsprechen. Der standardisiert durchgeführte Inhalationsvorgang hat sich bewährt.

Das inhalativ applizierte mikrokristalline, biosynthetische Insulin wurde rasch und in einem erheblichen Umfang absorbiert. Ob die induzierte metabolische Wirkung ausreichend und/oder die Wirkdauer möglicherweise zu lang sind, können nur weitere klinische Untersuchungen klären. Der höhere metabolische Effekt bis 120 min post inhalationem ist mit Sicherheit dem Absorptionsvermittler zuzuschreiben. Die prolongierte metabolische Antwort deutet darauf hin, dass ein Teil des Aerosols länger in den Lungen verbleibt und/oder dass ein Anteil des Absorptionsvermittlers unmittelbar absorbiert wird und nach der Inhalation nicht mehr verfügbar ist. Diese Aspekte müssen gezielt in Studien zur Dosis-Wirkungs-Relation untersucht werden. Erst jahrelange Anwendungsbeobachtungen werden die Frage beantworten, ob der Nutzen aus dem Einsatz dieses Absorptionsvermittlers höher zu bewerten ist, als mögliche Risiken aus Langzeitnebenwirkungen.

Veränderungen der Zusammensetzung des insulinhaltigen Aerosols und/oder der Dosis des Absorptionsvermittlers, sowie der Konstruktion des Aerosol-Dosierspenders erscheinen zur Verbesserung des metabolischen Effekts und der praktischen Handhabung und Dosierungssicherheit notwendig.

Es bleibt abzuwarten, ob sich nicht bei der Inhalation eines rasch wirksamen Insulinanalogons, wie z.B. Insulin-Lispro, ein Absorptionsvermittler erübrigt (87). Ein anderer alternativer Ansatz könnte die inhalative Applikation eines großporigen, insulinbeladenen Pulveraerosols mit einer definierten Größe von ca. 5 μm sein. In Tierversuchen mit Ratten wurden bereits eine hohe Bioverfügbarkeit und eine bis zu 96 h lang andauernde Senkung der Blutglukosekonzentration im Serum beobachtet (29). Auch wurde schon über die präprandiale Inhalation eines Normalinsulins in Kombination mit einer s.c. Injektion von Ultralente-Insulin zur Nacht berichtet, die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1/2 während drei Monate zu einer metabolischen Kontrolle führte, die der Qualität einer herkömmlichen Therapie mit täglich mehreren s.c. Injektionen nicht nachstand (20, 121).

Letztlich sind klinische Studien mit an Diabetes mellitus erkrankten Patienten und einer Nahrungsaufnahme erforderlich, um nachzuweisen, ob die metabolische Wirkung nach Inhalation einer Mischung aus Insulin und einem Absorptionsverstärker, der nach einer s.c. Injektion von Normalinsulin oder eines rasch wirksamen Insulinanalogons vergleichbar oder überlegen ist. Dies muss sich vor allem vor dem Hintergrund nachgewiesener Lungenfunktionsstörungen, im Sinne einer verminderten Elastizität des Lungengewebes, in Folge der Glykierung des Kollagens bei Patienten mit Diabetes mellitus, beweisen lassen (4, 6, 17, 46, 47, 80, 81, 88, 96, 104, 106, 109, 110, 111, 116, 119, 124). Erst dann können Aussagen hinsichtlich des medizinischen und praktischen Nutzens für die Behandelten getroffen werden (41, 53, 82).

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die Bioverfügbarkeit und metabolische Wirkung des Insulins sowie deren intraindividuelle Variabilität nach Inhalation einer Mischung aus mikrokristallinem, biosynthetischen Insulin (87,2 U) und dem Absorptionsvermittler Natrium-Taurocholat an drei verschiedenen Versuchstagen und einer je einmaligen s.c. (10,2 U) und i.v. (5,5 U) Injektion von Normalinsulin untersucht und miteinander verglichen. In randomisierter Reihenfolge erhielten 13 gesunde, männliche Probanden an fünf Versuchstagen die drei Administrationsformen. Die Versuchsdauer betrug 600 min. Die Basalphase zur Etablierung einer konstanten Insulinkonzentration im Serum von 60-90 pmol/l (10-15 μ U/ml) vor der Verum-applikation umfasste 120 min, die Phase der Blutprobenentnahmen danach, 480 min.

Die absolute und die relative Bioverfügbarkeit des inhalierten Insulins betragen in den ersten 120 min post applicationem 6,4 \pm 2,3 % bzw. 25,1 \pm 10,7 % und nach 480 min 10,2 \pm 5,0 % bzw. 14,5 \pm 4,4 % bei intraindividuellen VK von 17 \pm 6 % bzw. 19 \pm 6 %. Die Glukoseinfusionsrate, die während der euglykämischen Glukose-Clamp Technik zur Aufrechterhaltung einer konstanten Glykämie von 5,0 mmol/l erforderlich war, repräsentiert den metabolischen Effekt des applizierten Insulins. Die absolute und die relative Biopotenz des inhalierten Insulins betragen in den ersten 120 min post applicationem 8,2 \pm 4,1 % bzw. 18,5 \pm 3,7 % und nach 480 min 10,1 \pm 3,1 % bzw. 12,0 \pm 3,5 % bei intraindividuellen VK von 13 \pm 8 % bzw. 16 \pm 12 %.

Nach Inhalation des Insulins wurden der Wirkungseintritt (frühe $t_{50\%}$: 14 \pm 5 vs. 43 \pm 12 min; $P < 0,0001$) und die maximale metabolische Antwort signifikant früher als bei der s.c. Applikation beobachtet (277 \pm 68 vs. 352 \pm 61 min; $P < 0,0001$). Der Glukosebedarf sank nach der Insulininhalation rascher als nach der s.c. Injektion (späte $t_{50\%}$: 14 \pm 5 vs. 43 \pm 12 min; $P < 0,0001$). Die maximale Glukoseinfusionsrate nach der Insulininhalation und der s.c. Insulininjektion unterschieden sich nicht (9,2 \pm 2,6 vs. 8,8 \pm 2,8 mg/kg/min; N.S.). Die Fläche unter der Glukoseinfusionsrate in den ersten 120 min post applicationem war nach der Insulininhalation signifikant grösser als nach der s.c. Injektion (0,88 \pm 0,25 vs. 0,59 \pm 0,20 g/kg/120 min; $P < 0,001$). Dieser Unterschied war 480 min post applicationem nicht mehr festzustellen (2,50 \pm 0,76 vs. 2,56 \pm 0,69 g/kg/480 min; N.S.). Das gilt auch für den absoluten metabolischen Effekt (4,2 \pm 1,8 vs. 4,1 \pm 1,9 mg/kg/min; N.S.).

Die Probanden tolerierten die Inhalation von Insulin subjektiv und objektiv gut. Der schnelle Wirkungseintritt und die ausgeprägte metabolische Wirkung innerhalb der ersten 120 min nach der Inhalation von Insulin/Na-TC lassen diesen Applikationsmodus bei der Therapie insulinpflichtiger Patienten mit Diabetes mellitus als eine interessante Alternative zur s.c. Injektion erscheinen. Zur Steigerung des metabolischen Effekts und zur Verbesserung der praktischen Handhabung und Dosierungsgenauigkeit sind Veränderungen an der Formulierung des verabreichten Pulveraerosols und der Konstruktion des Aerosol-Dosierspenders sinnvoll und wünschenswert.

6. Literaturverzeichnis

1. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W (1974) An artificial pancreas. *Diabetes* 23:389-396
2. Almer LO, Troedsson A, Arborelius M jr. et al. (1988) Insulin inhalation - at last a break-through. *Diabetes Res Clin Pract* 5:163
3. Ayer AA (1954) A preliminary note a new method of administration of insulin by inhalation of the nebulized solution. *The Antiseptic* 51:1161-1167
4. Barrett-Connor E, Frette C (1996) NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. *Diabetes Care* 19:1441-1456
5. Bartels H (1979) Gaswechsel (Atmung). In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Hrsg.: Keidel WD, Bearb. Bartels H. et al., 5. Aufl.; Thieme, Stuttgart: Kap. 4.2
6. Bell D, Collier A, Matthews DM, Cooksey EJ, McHardy GJ, Clarke BF (1988) Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue. *Diabetes* 37:829-831
7. Bender R (1996) Calculating confidence intervals for summary measures of individual curves via nonlinear regression models. *Int J Bio Med Comp* 41:13-18
8. Bender R, Heinemann L (1995) Fitting nonlinear regression models with correlated errors to individual pharmacodynamic data using SAS software. *J Pharmacokin Biopharm* 23 (1):87-100
9. Berger M (1993) Oral insulin 1922-1992: the history of continuous ambition and failure. In: Frontiers in Insulin Pharmacology, Berger M, Gries FA (eds), Thieme Verlag 144-148
10. Berger M, Cüppers HJ, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P (1982) Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care* 5:77-91
11. Berger M, Jörgens V (1995 a) Praxis der Insulintherapie. 5. Aufl.; Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
12. Berger M, Mühlhauser I (1995 b) Implementation of intensified insulin therapy: a european perspective. *Diabetic Med* 12:201-208
13. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S (1984) Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 7:188-199
14. Binder C, Nielsen AA, Jorgensen K (1967) The absorption of an acid and a neutral insulin solution after subcutaneous injection into different regions in diabetic patients. *Scand J Clin Invest* 19:156-163

15. Borgström L, Bondesson E, Morén F, Trofast E, Newman SP (1994) Lung desposition of budesonide inhaled via Turbuhaler®. A comparison with terbutaline sulphate. *Eur Respir J* 7:69-73
16. Boucher RC, Johnson J, Inoue S, Hulbert W, Hogg JC (1980) The effect of cigarette smoke on the permeability of guinea pig airways. *Lab Invest* 43:94-100
17. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H (1988) Advanced products of neoenzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 4:437-451
18. Bruce DG, Chrisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW (1988) Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 37:736-744
19. Cescu G (1993) Dermal insulin. In: Berger M, Gries FA (eds). *Frontiers in Insulin Pharmacology*. Thieme, Stuttgart:161-172
20. Cefalu WT, Gelfand R, Kourides IA, for the Inhaled Insulin Phase II Study Group (1998) Treatment of type 2 diabetes mellitus with inhaled human insulin: a 3-month, multicenter trial. *Diabetes* 47 (Suppl. 1):A61
21. Clemens AH, Hough DL, D'Orazio PA (1982) Development of the Biostator® glucose clamp algorithm. *Clin Chem* 28:1899-1904
22. Coates PA, Ismail IS, Luzio SD, Griffith I, Ollerton RL, Volund A, Owens DR (1995) Intranasal Insulin: the effects of three dose regimes on postprandial glycaemic profiles in type II diabetic subjects. *Diabetic Med* 12:235-239
23. Cresia DA, Saviolakis GA, Bostian HA (1988) Efficacy of inhaled insulin: effect of adjuvant. *FASEB J* 2:A 537
24. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237 (3):E 214-223
25. De Lawter DE (1991) Alternatives to the injection of insulin. *MMJ* December:1101
26. Dimitriadis GD, Gerich JE (1983) Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 6:374-377
27. Drejer K, Vaag A, Bech K, Hansen P, Sorensen AR, Mygind N (1992) Intranasal administration of insulin with phospholipids as absorption enhancer: pharmacokinetics in normal subjects. *Diabetic Med* 9:335-340

28. Dusser DJ, Minty BD, Collignon MA, Hinge D, Barritault LG, Huchon GJ (1986) Regional respiratory clearance of aerosolized ^{99m}Tc -DTPA: posture and smoking effects. *J Appl Physiol* 60:2000-2006
29. Edwards DA, Hanes J, Caponetti G, Hrkach J, Ben-Jebria A, Eskew ML, Mintzes J, Deaver D, Lotan N, Langer R (1997) Large porous particles for pulmonary drug delivery. *Science* 276: 1868-1871
30. Elliott RB, Edgar BW, Pilcher CC, Quested C, McMaster J (1987) Parenteral absorption of insulin from the lung in diabetic children. *Aust Paediatr J* 23:293-297
31. Engel T, Heinig JH, Madsen F, Nikander K (1990) Peak inspiratory flow and inspiratory vital capacity of patients with asthma measured with and without a new dry-powder inhaler device (Turbuhaler®). *Eur Respir J* 3:1037-1041
32. Farr S, McElduff A, Ward EA, Okumu F, Mather L, Gonda I, Rubsamen R (1998) A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin administered as different strength solutions to healthy volunteers. *Diabetes* 47 (Suppl.):A61
33. Fogt EJ, Dodd LM, Jennings EM, Clemens AH (1978) Development and evaluation of a glucose analyzer for a glucose-controlled insulin infusion system. *Clin Chem* 24:1366-1372
34. Francis AJ, Hanning I, Alberti KGMM (1985) The influence of insulin antibody level on the plasma profiles and action of subcutaneously injected human and bovine short acting insulins. *Diabetologia* 28:330-334
35. Frauman AG, Cooper ME, Parsons BJ, Jerums G, Louis WJ (1987) Long-term use of intranasal insulin in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 10:573-578
36. Frid A, Linde B (1992) Intraregional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall. *Diabetic Med* 9:236-239
37. Gänsslen M (1925) Über Inhalation von Insulin. *Klin Wochenschr* 4:71
38. Galloway JA, Root MA, Rathmacher RP, Carmichael RH (1973) A comparison of acid regular and neutral regular insulin. Responses of normal fasted subjects to varying doses of regular insulin. *Diabetes* 22:471-479
39. Galloway JA, Spradlin CT, Howey DC, Dupre J (1986) Intrasubject differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic responses: the immutable problem of present-day treatment? In: Serrano-Rios M, Lefebvre PJ (eds). *Diabetes* 1985. Elsevier, Amsterdam-London-New York-Tokyo:pp 877-886

40. Gardner DF, Araki RF, Podet EJ, Nell LJ, Thomas JW, Field JB (1986) The pharmacokinetics of subcutaneous regular insulin in type 1 diabetic patients: assessment using a glucose clamp technique. *J Endocrinol Metab* 63:689-694
41. Gelfand R, Schwartz S, Horton M, Law GL, Pun EF (1998) Pharmacological reproducibility of inhaled insulin pre-meal dosing in patients with type 2 diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes* 47 (Suppl. 1):A99
42. Gizurazon S, Bechgaard E (1991) Intranasal administration of insulin to humans. *Diabetes Res Clin Pract* 12:71-84
43. Gottschalk B, Leupold W, Woller P (1979) Grundsätzliche Untersuchung zur Deponierung von Aerosolen aus radioaktiven Lösungen in den Atemwegen. *Z Erkrank Atm Org* 153:355-366
44. Grevenstuck A, Laquer E (1925) Insulin. Seine Darstellung, physiologische und pharmakologische Wirkung mit besonderer Berücksichtigung seiner Wertbestimmung (Eichung). J.F. Bergmann, München
45. Gwilt PR, Nahhas RR, Tracewell WG (1991) The effect of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *Clin Pharmacokinet* 20:477-490
46. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH (1975) Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes* 24:902-904
47. Hansen LA, Prakash UBS, Colby TV (1989) Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 64:791-799
48. Hariharan M, VanNord T (1991) Liquid-chromatographic determination of nicotine and cotinine in urine from passive smokers: comparison with gas chromatography with a nitrogen-specific detector. *Clin Chem* 37:979-982
49. Harrison LC, Dempsey-Collier M, Kramer DR, Takahashi K (1996) Aerosol insulin induces regulatory CD8 γ/δ T cells that prevent murine insulin-dependent diabetes. *J Exp Med* 184:2167-2174
50. Heinemann L (1993 a) Pharmakokinetik und Pharmakodynamik verschiedener Insulinpräparationen und Insulin-Analoga. Inauguraldissertation, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
51. Heinemann L (1996 a) Wirkprofile von Insulin-Präparationen. Habilitationsschrift, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
52. Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AAR (1993 b) Action profile of the rapid acting insulin analogue B28Asp. *Diabetic Med* 10:535-539
53. Heinemann L, Heise T, Wahl Ch, Trautmann ME, Ampudia J, Starke AAR, Berger M (1996 b) Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I

- diabetic patients using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro (B28)].
Diabetic Med 13:625-629
54. Heinemann L, Kamper K, Kunze W (1992) Data transfer from Biostator: facilitation of analysis of glucose clamp experiments. *Diabetes Care* 15:718-719
 55. Heinemann L, Kapitza C, Starke AAR, Heise T (1996 c) Time-action profile of the insulin analogue B28Asp. *Diabetic Med* 13:683-684
 56. Heinemann L, Traut T, Heise T (1997 a) Time-action profile of inhaled insulin. *Diabetic Med* 14:63-72
 57. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, Heinrichs S, Heise T (1997 b) Variability of the metabolic effect of s.c. injected regular insulin and the rapid acting insulin-analogue B28Asp. *Diabetologia* 40 (Suppl 1):A10
 58. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, Heinrichs S, Heise T (1998) Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid acting insulin analogue insulin aspart. *Diabetes Care* 21:1910-1914
 59. Hilsted J, Madsbad S, Hvidberg A, Krarup T, Ipsen H, Hansen B, Pedersen M, Djurup R, Oxenboll B (1995) Intranasal insulin therapy: the clinical realities. *Diabetologia* 38:680-684
 60. Hirsch IB, Farkas Hirsch R, Skyler JS (1990) Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 13:1265-1283
 61. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Debatin KM (1998) Objective assessment of smoking habits by urinary cotinine measurements in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care* 21:787-791
 62. Holman RR, Steemson J (1989) OPID 174: a novel long-acting insulin preparation. *Diabetic Med* 6 (Suppl. 1):A41
 63. Home PD (1994) Non-invasive insulin therapy. *Diabetes News* 15:4-6
 64. Houchon GJ, Russel JA, Barritault LG, Lipavsky A, Murray JF (1984) Chronic air-flow limitation does not increase respiratory epithelial permeability assessed by aerosolized solute, but smoking does. *Am Rev Respir Dis* 130:457-460
 65. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR (1994) [Lys(B28), Pro(B29)] – human insulin. A rapid absorbed insulin analogue of human insulin. *Diabetes* 43:396-402
 66. Jacobs MAJM, Schreuder RH, Jap-A-Joe K, Nauta JJ, Andersen PM, Hein R (1993) The pharmacodynamics and activity of intranasally administered insulin in healthy male volunteers. *Diabetes* 42:1649-1655
 67. Jendle JH, Karlberg BE (1996 a) Effects of intrapulmonary insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 56:555-561

68. Jendle JH, Karlberg BE (1996 b) Intrapulmonary administration of insulin to healthy volunteers. *J Intern Med* 240:93-98
69. Jendle JH, Karlberg BE, Persliden J, Franzén L, Arborelius M jr. (1995) Delivery and retention of an insulin aerosol produced by a new jet nebulizer. *J Aerosol Med* 8:243-254
70. Jones JG, Minti BD, Lawlor P, Hulands G, Crawley JCW, Ueall N (1980) Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1:66-68
71. de Jong SE, Laquer E, Nehring K (1925) Über Insulinzufuhr auf anderen Wegen als durch subkutane oder intravenöse Einspritzung. *Biochemische Zeitschrift* 163:382-389
72. Kennedy S, Paré P, Elwood K, Wiggs B, Hogg JC (1983) Lung epithelial permeability and airway reactivity in smokers and non-smokers. *Am Rev Respir Dis* 127(2):252
73. Kimmerle R, Griffing G, McCall A, Ruderman NB, Stoltz E, Melby JC (1991) Could intranasal insulin be useful in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* 13:69-75
74. Köhler D (1990) Aerosols for systemic treatment. *Lung (Suppl)*:677-684
75. Köhler D (1995) Wirksamkeit und Akzeptanz von Pulverinhalatoren. *Dtsch Med Wochenschr* 120:1401-1404
76. Köhler D, Schlüter KJ, Kerp L, Matthys H (1987) Nicht radioaktives Verfahren zur Messung der Lungenpermeabilität: Inhalation von Insulin. *Atemw Lungengerh* 13:230-232
77. Kongerud J, Soyseth V, Johansen B (1989) Room temperature influences output from the „Wright“ jet nebulizer. *Eur Respir J* 2:681-684
78. Kraegen EW, Chrisholm DJ, McNamara ME (1981) Timing of insulin delivery with meals. *Horm Metab Res* 13:365-367
79. Langkjaer L, Brange J, Grodsky GM (1993) Basal-rate transdermal delivery of monomeric insulin by iontophoresis. *Diabetologia* 36 (Suppl. 1):161
80. Lange P, Groth S, Kastrup J (1989) Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 2:14-19
81. Lange P, Groth S, Mortensen J (1990) Diabetes mellitus and ventilatory capacity; a five year follow-up study. *Eur Respir J* 3:288-292
82. Laube BL, Benedict GW (1996) Nebulized insulin effectively lowers postprandial glucose in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes* 45 (Suppl. 2):A28

83. Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK (1993) Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic patients. *JAMA* 269:2106-2109
84. Liu F, Kildsig DO, Mitra AK (1992) Pulmonary biotransformation of insulin in rat and rabbit. *Life Science* 51:1683-1689
85. Machacek DA, Jiang NS (1986) Quantification of cotinine in plasma and saliva by liquid chromatography. *Clin Chem* 32:979-982
86. Mathiowitz E, Jacob JS, Jong YS, Carino GP, Chickering DE, Chatuverdi P, Santos CA, Vijayaraghavan K, Montgomery S, Bassett M, Morrell C (1997) Biologically erodable microspheres as potential oral drug delivery systems. *Nature* 386:410-414
87. McEldruff A, Farr S, Ward EA, Okumu F, Mather L, Gonda I, Rubsamen M, DiMarchi R, Wolff R (1998) Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous and inhaled insulin lispro in healthy fasted volunteers. *Diabetes* 47 (Suppl. 1):A105
88. Monnier VM, Kohn RR, Cerami A (1984) Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:583-587
89. Moses AC, Flier JS (1987) Unconventional routes of insulin administration. In: Alberti KGMM, Krall LP (eds). *The Diabetes Annual/3..* Elsevier, Amsterdam-London-New York-Tokyo: pp 107-120
90. Moses AC, Gordon GS, Carey MC, Flier JS (1983) Insulin administered intranasally as an insulin-bile salt aerosol: effectiveness and reproducibility in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 32:1040-1047
91. Minti B, Jordan C, Jones JG (1981) Rapid improvement in abnormal pulmonary epithel permeability after stopping cigarettes. *British Med J* 282:1183-1186
92. Mühlhauser I, Bott U, Overmann H, Wagner W, Bender R, Jörgens V, Berger M (1995) Liberalized diet in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 237:591-597
93. Niven RW (1993) Delivery of biotherapeutics by inhalation aerosols. *Pharm Technol* 17:72-82
94. Nolte MS, Taboga C, Salamon E, Moses A, Longenecker J, Flier J, Karam JH (1990) Biological activity of nasally administered insulin in normal subjects. *Horm Metab Res* 22:170-174

95. O'Byrne PM, Dolovic M, Dirks R, Roberts RS, Newhouse MT (1984) Lung epithelial permeability: relation to nonspecific airway responsiveness. *J Appl Physiol* 57:77-84
96. O'Donnell CR, Friedman LS, Russomanno JM, Rose RM (1989) Diminished perception of inspiratory-resist loads in insulin depend diabetics. *N Engl J Med* 319:1369-1373
97. Olsen CL, Liu G, Charles A (1994) Novel routes of insulin delivery. In: Marshall SM, Home PD (eds). *The Diabetes Annual/ 8.* Elsevier, Amsterdam-London-New York-Tokyo, pp 243-276
98. Patton JS (1996) Mechanism of mokromolekule absorption by the lungs. *Adv Drug Delivery Rev* 19:3-36
99. Patton JS, Platz RM (1992) Pulmonary delivery of peptides and proteins for systemic action. *Adv Drug Delivery Rev* 8:179-196
100. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G (1990) Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler[®]. *Arch Dis Child* 65:308-310
101. Polonsky KS, Given BD, van Cauter, E (1988) Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81:442-448
102. Polonsky KS, Rubenstein AH (1983) C-Peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. *Diabetes* 33:486-494
103. Pontiroli AE, Alberetto M, Pajetta E, Calderara A, Pozza G (1987) Human insulin plus sodium glycocholate in a nasal spray formulation: improved bioavailability and effectiveness in normal subjects. *Diabetes Metabol* 13:441-443
104. Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, Milner RD (1987) Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 36:324-326
105. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. Standardization of lung function tests. European Community for steel and coal. *Eur Respir J* 6 (Suppl 16):5-40
106. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C (1991) Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin depended diabetes mellitus. *Am J Med* 91:371-376
107. Rinke S, Berger M (1983) *Die ersten Jahre der Insulintherapie.* W. Zuckschwerdt, München, Bern, Wien.
108. Roy B, Chou MCY, Field JB (1980) Time-action characteristics of regular and NPH insulin in insulin-treated diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 50:475-479

109. Sandler M (1990) Is the lung a "target organ" in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 150:1385-1388
110. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI (1986) Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic patients. *Chest* 90:670-675
111. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI (1987) Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 135:223-229
112. Sakr FM (1992) A new approach for insulin delivery via the pulmonary route: design and pharmacokinetics in non-diabetic rabbits. *Intern J Pharm* 86:1-7
113. Salzman R, Griffing GT, Manson JE, Stoltz EI, Armstrong J, McCall A, Melby JC (1984) Intranasal versus subcutaneous insulin in preventing postprandial hyperglycemia in type I diabetics. *Diabetes* 33 (Suppl. 1):179 A
114. Salzman R, Manson JE, Griffing GT, Kimmerle R, Ruderman N, Phil D, McCall A, Stoltz EI, Mullen C, Small D, Armstrong J, Melby JC (1985) Intranasal aerosolized insulin. Mixed meal studies and long term use in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 312:1078-1084
115. Saudek CD (1993) Future developments in insulin delivery systems. *Diabetes Care* 16 (Suppl. 3):122-132
116. Schaps BM, Banks RA, Silverstein JM, Rosenbloom AI, Chesrown SE, Loughlin GM (1984) Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis* 130:930-932
117. Schlüter KJ, Köhler D, Enzmann F, Kerp L (1984) Pulmonary administration of human insulin in volunteers and type I-diabetics. *Diabetes* 33 (Suppl.):75 A
118. Schmekel B, Borgström L, Wollmer P (1991) Difference in pulmonary absorption of inhaled terbutaline in healthy smokers and non-smokers. *Thorax* 46:225-228
119. Schuyler MR, Niehwoehner DE, Inkley SR, Kohn R (1976) Abnormal lung elasticity in juvenile onset diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 113:37-41
120. Simani AS, Inoue S, Hogg JC (1974) Penetration of respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. *Lab Invest* 31:75-81
121. Skyler JS, Gelfand R, Kourides IA, for the Inhaled Insulin Phase II Study Group (1998) Treatment of type 2 diabetes mellitus with inhaled human insulin: a 3-month, multicenter trial. *Diabetes* 47 (Suppl. 1):A61
122. Starke AAR, Heinemann L, Hohmann A, Berger M (1989) The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabetic Med* 6:239-244

123. Staub H (1924) Insulin. Einführung in die Insulintherapie des Diabetes mellitus. Springer Verlag, Berlin.
124. Strojek K, Ziora D, Sroczynski JW, Oklek K (1992) Pulmonary complications of type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 35:1173-117
125. Thorsson L, Edsbäcker S, Conradson TB (1994) Lung deposition of budesonide from Turbuhaler® is twice that from a pressurised meter-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J* 7:1839-1844
126. Toogood JH, Frankish CW, Jennings BH (1990) A comparison of the anti-asthmatic efficacy of inhaled versus oral budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 85:872-880
127. Turnheim K, Waldhäusl WK (1988) Essentials of insulin pharmacokinetics. *Win Klin Wschr* 100:65-72
128. Wall DA (1995) Pulmonary absorption of peptides and proteins. *Drug Delivery* 2:1-20
129. Ward EA, McElduff A, Lee R, Okikawa J, Lloyd P, Schuster J, Cipolla D, Gonda I, Mather L, Farr S (1997) Pharmacodynamics of pulmonary delivered insulin in healthy fasted volunteers. *J Aerosol Med* 10:254
130. Whigley FW, Londono JH, Wood SH, Shipp JC, Waldman RH (1971) Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. *Diabetes* 20:552-556
131. Ziel FH, Davidson MB, Harris MD, Rosenberg CS (1988) The variability in the action of unmodified insulin is more dependent on changes in tissue insulin sensitivity than on insulin absorption. *Diabetic Med* 5:662-666

7. Lebenslauf

Wolfram Klappoth

geboren am	13.01.1959 in Weferlingen, Sachsen-Anhalt	
Familienstand	ledig	
Mutter	Hilde Klappoth	
Schulbildung	Grundschule in Siestedt	1965-1967
	Grundschule in Weferlingen	1967-1969
	Erweiterte Oberschule in Haldensleben	1973-1977
	Abitur	1977
Wehrdienst	Grundwehrdienst in der Nationale Volksarmee der DDR	1977-1979
Studium	Humboldt-Universität zu Berlin, Bereich Medizin	1979-1985
	Akademischer Grad: Diplommediziner	
	Staatsexamen	1984
	Pflichtassistenz	1984-1985
Berufsweg	Johanniter Krankenhauses Stendal Chirurgische Abteilung, Assistenzarzt	1985-1986
	Medizinische Akademie Magdeburg Urologische Klinik, Assistenzarzt	1986-1988
	Johanniter Krankenhauses Stendal Urologische Abteilung, Assistenzarzt	1988-1989
	Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Urologische Klinik, Assistenzarzt	1989-1991

St. Elisabeth Krankenhaus Köln	
Urologische Abteilung, Assistenzarzt	1991-1993
Facharztanerkennung für das Fach Urologie durch die Ärztekammer Nordrhein	23.06.1993
Marienkrankenhaus Bergisch Gladbach	
Urologische Abteilung, zweiter Oberarzt	1994
Urologische Praxis Drs. Schroeter, Karlsruhe	1994
Medizinischer Dienst der Krankenver- sicherungen Nordrhein, freier Gutachter	1995-1996
Anerkennung der Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren durch die Ärztekammer Nordrhein	09.01.1996
Innocept Medizintechnik GmbH, Gladbeck	
Produktmanager Urologie	1996-1997
freiberufliche, unternehmensberaterische Tätigkeit	1997-1998
Niederlassung in eigener Praxis, Geldern	01.01.1999

8. Anhang

	Seite
Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung an den VT 1+7	48
Serum-Insulin ($\mu\text{U/ml}$) nach der i.v. Insulin-Administration (5,5 U)	49
Serum-Insulin ($\mu\text{U/ml}$) nach der s.c. Insulin-Administration (10,2 U)	50
Serum-Insulin ($\mu\text{U/ml}$) nach der inh. Insulin-Administration (87,2 U)	51
Serum-C-Peptid (nmol/l) nach der i.v. Insulin-Administration (5,5 U)	53
Serum-C-Peptid (nmol/l) nach der s.c. Insulin-Administration (10,2 U)	54
Serum-C-Peptid (nmol/l) nach der inh. Insulin-Administration (87,2 U)	55
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 1	57
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 2	59
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 3	61
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 4	63
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 5	65
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 6	67
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 7	69
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 8	71
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 9	73
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 10	75
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 11	77
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 12	79
Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 13	81

Tabelle 9.1

Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung an den Versuchstagen 1 und 7

Prob. Nr.	VT 1			VT 7		
	FEV ₁ (l)	FEV ₁ (%)	PIF (l/min)	FEV ₁ (l)	FEV ₁ (%)	PIF (l/min)
1	5,17	124	97	5,26	126	100
2	4,57	100	105	4,61	101	108
3	5,22	105	84	5,21	105	78
4	5,01	111	71	4,34	97	71
5	4,80	104	91	4,78	104	102
6	4,68	103	98	4,44	98	92
7	4,22	93	93	3,97	88	84
8	4,29	94	89	4,31	94	83
9	4,08	108	88	3,87	102	80
10	5,31	118	108	4,88	109	116
11	4,29	98	92	4,35	99	85
12	3,75	86	98	3,64	83	96
13	4,68	110	102	4,67	109	100
min	3,75	86	71	3,64	83	71
max	5,31	124	108	5,26	126	116
\bar{x}	4,62	104,1	93,5	4,49	101,1	91,9
SD	0,48	10,4	9,7	0,49	10,6	13,1

Tabelle 9.2 Serum-Insulin (µU/ml) nach der i.v. Insulin-Administration (5,5 U)

Prob. Nr.	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min																	
	-120	-30	0	3	5	7	10	15	20	25	30	45	60	90	120	240	360	480
1	6,8	15,2	16,0	259,0	446,0	417,0	313,0	129,0	94,0	60,0	41,0	29,0	22,0	24,0	20,0	15,7	14,5	
2	5,6 ⁽⁻¹⁾	9,1 ⁽⁻¹⁾	10,8 ⁽⁻¹⁾	536,0	370,0	285,0	170,0	80,0	41,0	34,0	22,0	19,8	16,6	14,6	12,0	11,6	14,0	11,2
3	5,3 ⁽⁻¹⁾	8,9 ⁽⁻¹⁾	9,3 ⁽⁻¹⁾	326,0	217,0	319,0	182,0	95,0	66,0	42,0	31,0	23,0	16,9	13,3	19,6	8,6	8,7	13,2
4	7,8	15,1	14,6	661,0	345,0	196,0	144,0	91,0	60,0	42,0	34,0	24,0	23,0	18,3	15,0	11,0 ⁽¹⁾	11,9	9,8
5	33,0 ⁽⁻¹⁰⁾	28,0 ⁽⁻¹⁰⁾	42,0	669,0	393,0	325,0	184,0	94,0	77,0	52,0	60,0	29,0	28,0	25,0	22,0	14,2	11,7	7,9
6	13,4	23,0	19,6	663,0	391,0	289,0	216,0	82,0	44,0	32,0	29,0	29,0	25,0 ⁽³⁾	37,0	32,0	33,0	34,0	17,5
7	6,3	6,9	7,4	521,0	356,0	228,0	157,0	86,0	51,0 ⁽⁻¹⁾	38,0 ⁽⁻¹⁾	34,0 ⁽⁻¹⁾	17,2	14,4	14,7	15,9	10,9	10,6	8,4
8	7,0	10,5	11,0	575,0	249,0	261,0	144,0	84,0	48,0	28,0	19,2	17,6	11,0	15,5	14,4	12,7	8,3	4,8
9	2,9	10,4	8,3	585,0	425,0	235,0	167,0	82,0	63,0 ⁽⁻¹⁾	44,0	30,0	19,8	15,5	10,2	11,8	6,9	5,0	7,0
10	7,2	9,1	12,0	477,0	382,0	624,0	134,0	68,0	48,0	31,0	26,0	17,6	18,5	14,1 ⁽¹⁾	18,1	10,7	10,4	15,8
11	8,4	11,4	12,0	718,0	282,0	212,0	141,0	65,0	51,0	32,0	26,0	18,5	12,3	12,5	12,4	10,2 ⁽¹⁾	7,8	10,7
12	5,3	10,1	13,3	470,0	321,0	209,0	139,0	76,0	43,0	37,0	28,0 ⁽⁺¹⁾	20,0	16,8	13,0	13,4	11,6	9,5	8,6
13	5,9	10,5	8,9	734,0	418,0	240,0	162,0	105,0	54,0	40,0	33,0	24,0	18,4	17,2	18,0	13,7	9,6 ⁽¹⁾	9,5
n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	12*
min	2,9	6,9	7,4	259,0	217,0	196,0	134,0	65,0	41,0	28,0	19,2	17,2	11,0	10,2	11,8	6,9	5,0	4,8
max	33	28,0	42,0	734,0	446,0	624,0	313,0	129,0	94,0	60,0	60,0	29,0	28,0	37,0	32,0	33,0	34,0	17,5
\bar{x}	8,8	12,9	14,2	553,4	353,5	295,4	173,3	87,5	56,9	39,4	31,8	22,2	18,3	17,7	17,3	13,1	12,0	10,4
SD	7,7	6,1	9,0	144,5	69,3	115,9	47,8	16,6	15,2	9,0	10,2	4,5	5,0	7,2	5,5	6,4	7,1	3,6

⁽ⁿ⁾ Abweichung (n in min) vom vorgesehenen Entnahmezeitpunkt

Tabelle 9.3 Serum-Insulin (µU/ml) nach der s.c. Insulin-Administration (10,2 U)

Prob. Nr.	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min														
	-120	-30	0	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360	420	480
1	11,3 ⁽⁻¹⁾	17,0 ⁽⁻¹⁾	22,0 ⁽⁻¹⁾	220,0	59,0	38,0	36,0	29,0	24,0	22,0	17,0	23,0	20,0	15,8	21,0
2	5,8 ⁽⁻¹⁾	14,2 ⁽⁻¹⁾	13,7 ⁽⁻¹⁾	14,8	31,0	35,0	40,0	41,0	44,0	37,0	28,0	17,1	14,8	10,6	10,5
3	6,4 ⁽⁻¹⁾	8,6 ⁽⁻¹⁾	8,8 ⁽⁻¹⁾	19,2	28,0	38,0	40,0	43,0	47,0	35,0	25,0	16,1	14,8	15,0	10,5
4	15,9	27,0	11,9	12,4	21,0	23,0	23,0	24,0	24,8	23,7	32,0	29,0	23,0	18,9	17,5
5	5,7	12,9	17,6	33,0	46,0	47,0	41,0	41,0	39,0	42,0	27,0	23,0	12,9	12,7	11,8
6	6,0	11,2	16,8	18,1	21,0	27,0	30,0	18,2	27,0	25,0 ⁽¹⁾	25,0 ⁽¹⁾	28,0	27,0 ⁽¹⁾	23,0	23,0
7	15,1	12,1	12,0	64,0	33,0	43,0	44,0	40,5	43,0	42,0	28,0	23,0	18,3	17,6	12,4
8	4,2	6,9	7,2	16,3	31,0	28,0	31,0	39,0	39,0	40,0	36,0	31 ⁽²⁾	18,7	15,0	11,1
9	3,9	12,4	8,4	26,0	30,0	37,0	41,0	47,0	42,0	28,0	22,0	11,9	9,0	6,7	6,6
10	4,6	14,0	15,0	19,4	31,0	32,0	41,0	38,0	37,0	36,0	25,0	22,0	21,0	15,8	12,4
11	4,7	8,4	8,9	11,7	23,0	21,0 ⁽⁻¹⁾	21,0	29,0	28,0 ⁽³⁾	24,0 ⁽⁻³⁾	29,0	23,0	18,5	13,6	11,7
13	5,8	8,9	10,0	14,6	32,0	33,0	35,0	39,0	39,0 ⁽¹⁾	31,0	19,4	27,0	18,5	17,9	13,8
n	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*
min	3,9	6,9	7,2	11,7	21,0	21,0	21,1	18,2	24,8	23,7	19,4	11,9	9,0	6,7	6,6
max	15,9	27,0	17,6	64,0	46,0	47,0	44,0	47,0	47,0	42,0	36,0	31,0	27,0	23,0	23,0
\bar{x}	7,1	12,5	11,9	22,7	29,7	33,1	35,2	36,3	37,3	33,06	26,9	22,8	17,9	15,2	12,8
SD	4,2	5,4	3,6	15,0	6,8	8,0	7,9	8,8	7,4	7,07	4,6	5,9	4,9	4,6	4,7

⁽ⁿ⁾ Abweichung (n in min) vom vorgesehenen Entnahmezeitpunkt
 Proband Nr. 12 schied vorzeitig aus der Studie aus (s. Tab. 3.1.1, S.16); die Messwerte von Proband Nr. 1 wurden nicht in die Analyse einbezogen (s. 3.2, S. 17)

Tabelle 9.4

Serum-Insulin (µU/ml) nach der inhalativen Insulin-Administration (87,2 U)

Prob.	VT Nr.	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min																				
		-120	-30	0	3	5	7	10	15	20	25	30	45	60	90	120	180	240	300	360	420	480
1	2	11,7	16,9	23,0	30,0	100,0	114,0	141,0	147,0	126,0	98,0	100,0	53 ⁽¹⁰⁾	47,0 ⁽⁹⁾	46,0 ⁽⁹⁾	37,0 ⁽⁹⁾	32,0 ⁽⁹⁾	26,0 ⁽⁹⁾	21,0 ⁽⁹⁾	19,5 ⁽⁹⁾	28,0 ⁽⁹⁾	19,7 ⁽⁹⁾
1	4	14,4 ⁽⁻²⁾	16,3 ⁽⁻²⁾	19,0 ⁽⁻²⁾	25,0	93,0	142,0	140,0	139,0	121,0	115,0	90,0	55,0	43,0	40,0	34,0	27,0	23,0	21,0	17,1	16,1	17,5
1	6	6,0 ⁽⁻⁵⁾	14,9 ⁽⁻⁵⁾	15,5 ⁽⁻⁵⁾	32,0	66,0	82,0	103,0	102,0	72,0	64,0	46,0	36,0 ⁽²⁾	34,0	28,0 ⁽³⁾	27,0	22,0	20,0	16,6	18,1	17,3 ⁽¹⁾	23,0
2*	2	5,1	10,4	11,7	32,0	68,0	93,0	107,0	90,0	91,0	74,0	62,0	48,0	32,0	30,0	27,0	20,0	17,0	19,9	15,3	15,7	14,6
2*	3	5,1 ⁽⁻²⁾	14,7 ⁽⁻²⁾	15,3 ⁽⁻²⁾	39,0	112,0	86,0	77,4	81,7	61,0	48,0	51,0	43,0	36,0	30,0	23,0	26,0	15,5	15,7	16,2	14,1	15,0
3	2	6,2 ⁽⁻²⁾	10,5 ⁽⁻²⁾	11,9 ⁽⁻²⁾	65,0	105,0	131,0	145,0	125,0	109,0	86,0	92,0	65,0	46,0	40,0	42,0	30,0	25,0	24,0	23,0	16,1	18,3
3	3	5,8 ⁽⁻²⁾	15,2 ⁽⁻²⁾	16,1 ⁽⁻²⁾	81,0	117,0	140,0	135,0	117,0	89,0	81,0	77,0	62,0	53,0	43,0	33,0	35,0	23,0	23,0	16,5	17,7	19,5
3	5	4,9 ⁽¹⁾	11,2 ⁽¹⁾	10,7 ⁽⁻¹⁾	72,0	98,0	114,0	111,0	108,0	97,0	74,0	67,0 ⁽¹⁾	53,0	43,0	28,1	31,6 ⁽⁻⁹⁾	20,0	20,0 ⁽²⁾	18,2	14,1	14,0	11,8
4	3	5,4	12,9	20,0	33,0	57,0	71,0	68,0	61,0	51,0	51,0	58,0	43,0	35,0	36,0	30,0	33,0	24,0	15,7	16,1	11,6	11,5
4	4	16,7	16,3	17,9	28,0	50,0	74,0	79,0	65,0	56,0	44,0	49,0	44,0	33,0 ⁽³⁾	30,0 ⁽¹⁾	34,0	28,0	24,0 ⁽¹⁾	20,0 ⁽²⁾	15,3	13,7	12,8
4	5	9,0	15,7	13,9	27,0	43,0	47,0	53,9	49,0	43,0	45,0	40,4	38,2	38,0	42,0	31,0	28,0	21,0	18,7	15,9	17,4	11,1
5	4	5,9	16,2	14,6	42,0	92,0	123,0	130,0	118,0	95,0	76,0	68,0	77,0	52,0	43,0	37,0	35,0	26,0	18,5	17,3	14,2	12,1
5	5	7,3	9,6	10,8	50,0	121,0	167,0	174,0	157,0	97,0	102,0	85,0 ⁽¹⁾	66,0	61,0	38,0	35,0	28,0	28,0 ⁽⁻²⁾	19,8	19,8 ⁽¹⁾	19,2 ⁽²⁾	14,1
5	6	7,6	12,3	13,6	21,0	102,0	175,0	170,0	143,0	117,0	114,0	78,0 ⁽¹⁾	57,0	63,0 ⁽²⁾	44,0	42,0	42,0	32,0	31,0	26,0	22,0	18,4
6	3	10,3	16,2	20,0	42,0	78,0	84,0	80,0	66,0	77,0	61,0	57,0	53,0	43,0	36,0	44,0	31,0	42,0	16,9	26,0	16,2	13,3
6	4	7,9	69,0	104,0	95,0	131,0	90,0	85,0	62,0	58,0	56,0	37,0	43,0	56,0	25,0	26,0	29,0	26,0	33,0	20,0	22,0	24,0
6	5	5,6	12,4	12,8	43,0	83,0	116,0	124,0	80,0	84,0	75,0	63,0	55,0	50,0	42,0	39,0	40,0	38	25,0	21,0	20,0 ⁽⁻¹⁾	19,3
7	2	6,4	7,0	9,1	25,0	70,0	98,0	117,0	99,0	80,0	63,0	65,0	46,0 ⁽¹⁾	40,0	36,0 ⁽²⁾	31,0	28,0 ⁽⁻¹⁾	16,3	15,7	14,0 ⁽⁶⁾	15,7 ⁽²⁾	8,9
7	3	3,8	10,0	10,9	25,0	49,0	65,0	88,0	69,0	51,0	42,0	44,0	32,0	26,0	16,7	20,0	25,0	22,0	13,8	13,8	12,0	10,9
7	5	3,8	9,1	10,5	17,0	47,0	72,1	83,0	71,0	71,0	61,3	45,0	38,0	47,0	28,9	34,0	23,8	26 ⁽¹⁾	18,9	18,5	12,8	11,8
8	4	3,7	9,4	11,5	34,0	53,0	83,0	77,0	59,5	64,0	59,0	50	41,0	38	31,0	37,0	29,0	28,0	23,0	17,5	16,7	18,0
8	5	4,5	11,7	12,0	45,0	87,0	97,0	99,0	94,0	78,0	81,0	66,0	52,0	54,0	42,0	35,0	33,0	23,0	27,0	27,0	11,1	17,4
8	6	7,8	12,9	12,4	55,0	69,0	123,0	80,0	24,0	60,0	61,0	60	50,0	45	39,0	38,0	44,0	21	23,0 ⁽⁻¹⁾	17,5	19,2	14,0
9	2	4,6	3,3	6,1	41,0	107,0	134,0	150 ⁽¹⁾	148,0	113,0	90,0	81,0	6,0 ⁽²⁾	48,0	38,0	23,0 ⁽²⁾	24,0	17,0	15,8	4,9	11,5	10,6

Tabelle 9.4

Serum-Insulin (nmol/l) nach der inhalativen Insulin-Administration (87,2 U); Fortsetzung

Prob. Nr.	VT	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min																				
		-120	-30	0	3	5	7	10	15	20	25	30	45	60	90	120	180	240	300	360	420	480
9	4	3,6	9,3	13,5	28,0	93,0	124,0	133,0	134,0	91,0	86,0	77,0	58,0	53,0	34,0	35,0	30,0	16,1	14,8	12,8	12,9	13,0
9	6	6,2	7,7	8,2	26,0	79,0	140,0	175,0	198,0	143,0	157,0	136,0	86,0	61,0	48,5	141 ⁽¹⁾	35,0	34,0	23,0	21,0	14,1 ⁽⁻¹⁾	16,1
10	2	6,4	9,8	9,8	21,0	45,0	67,0	75,0	57,0	47,0	34,0 ⁽¹⁾	38,0 ⁽²⁾	27,0	29,0	25,0	27,0	22,0	22,0	17,3	13 ⁽²¹⁾	10,7	14,0
10	3	4,7 ⁽⁻¹⁾	12,6 ⁽⁻¹⁾	12,9 ⁽⁻¹⁾	32,0	73,0	78,0	89,0	80,0	59,0	49,0	54,0	39,0	30,0	29,0	29,0	22,0	18,1	7,0	14,9	10,1	11,6
10	6	6,5	12,4	12,2	22,0	66,0	94,0	85,0	86,0	64,0	56,0	53,0	43,0	37,0	36,0	35,0	24,0	16,4	16,7	15,0	14,5 ⁽⁹⁾	14,2
11	2	9,4	10,1	11,0	25,0	100,0	122,0	119,0	103,0	91,0	68,0	48,0	45,0 ⁽⁻¹⁾	38,0	28,0	21,0	19,6	18,9	15,1	13,8	13,4	16,2
11	3	6,1	10,8	7,0	33,0	84,0	91,0	82,0	79,0	69,0	65,0	49,0	36,0	31,0	27,0	22,0	24,0 ⁽²⁾	19,7	17,4	14,2	15,6	8,9
11	4	5,3	22	8,6	28,0	60,0	71,0	79,0	69,0	53,0	51,0	41,0	32,0	25,0	21,0	18,7	15,5	17,2 ⁽¹⁾	13,6	14,0	17,0	15,1
12*	2	6,4	12,8	6,4	27,0	68,0	86,0	81,0	72,0	58,0	47,0	40,0	30,0	22,0	16,1	17,3	11,8	10,6	17,3	7,1	9,7	8,2
13	3	4,2	8,8	12,8	31,0	64,0	86,0	78,0	67,0	67,0	66,0	61,0	57,0	61,0	49,0	42,0	27,0 ⁽⁷⁾	18,8	14,3 ⁽²⁾	9,7	11,0	10,1
13	5	6,1	8,8	10,4	29,0	65,0	80,0	89,0	74,0	64,0	61,0	69,0	55,0	56,0 ⁽²⁾	61,0	53,0	43,0	33,0	25,0	22,0	19,6	14,7
13	6	6,3	13,1	10,5	38,0	64,0	88,0	85,0	94,0	81,0	77,0	83,0	75,0	65,0	56,0	44,0	36,0	26,0	18,6	16,2	13,3	9,1
n		36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*
min		3,6	3,3	6,1	17,0	43,0	47,0	53,9	24,0	43,0	34,0	37,0	27,0	22,0	16,1	17,3	11,8	10,6	7,0	4,9	9,7	8,2
max		16,7	69,0	104,0	95,0	131,0	175,0	198,0	143,0	157,0	136,0	86,0	65,0	61,0	141,0	44,0	42,0	33,0	27,0	28,0	22,0	24,0
\bar{x}		6,7	13,7	15,2	37,2	79,4	101,3	105,2	94,1	79,1	70,5	63,3	49,8	43,6	35,7	35,4	28,4	23,2	19,3	16,8	15,5	17,3
SD		2,9	10,1	15,7	17,3	23,4	29,7	32,3	36,4	24,6	24,6	20,8	13,5	11,7	10,0	19,8	7,4	6,6	5,1	4,7	3,9	17,2

⁽ⁿ⁾ Abweichung (n in min) vom vorgesehenen Entnahmezeitpunkt

* auf Grund des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (s. Tab. 3.1.1, S. 16) inhalierten die Probanden Nr. 2 nur zweimal und Nr. 12 nur einmal Insulin

Tabelle 9.5 Serum-C-Peptid (nmol/l) nach der i.v. Insulin-Administration (5,5 U)

Prob Nr.	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min									
	-120	-30	0	15	30	60	120	240	360	480
1	0,48	0,54	0,63	0,62	0,64	0,59	0,76	0,67	0,65	-
2	0,46 ⁽⁻¹⁾	0,43 ⁽⁻¹⁾	0,40 ⁽⁻¹⁾	0,42	0,23	0,33	0,42	0,42	0,47	0,38
3	0,40 ⁽⁻¹⁾	0,35 ⁽⁻¹⁾	0,34 ⁽⁻¹⁾	0,31	0,32	0,32	0,53	0,32	0,23	0,47
4	0,55	0,51	0,61	0,50	0,51	0,68	0,56	0,45 ⁽⁺¹⁾	0,51	0,33
5	0,98 ⁽⁻¹⁰⁾	0,95 ⁽⁻¹⁰⁾	1,02	0,82	0,88	0,73	0,66	0,45	0,39	0,31
6	0,73	0,96	0,82	0,69	0,84	0,94 ⁽⁺³⁾	1,27	1,33	1,40	0,99
7	0,46	0,29	0,36	0,32	0,46 ⁽⁻¹⁾	0,43	0,47	0,56	0,43	0,32
8	0,42	0,33	0,33	0,32	0,31	0,25	0,46	0,43	0,35	0,27
9	0,24	0,46	0,38	0,35	0,40	0,39	0,34	0,27	0,21	0,25
10	0,51	0,52	0,56	0,42	0,41	0,50	0,61	0,54	0,48	0,80
11	0,62	0,53	0,56	0,43	0,45	0,42	0,60	0,61 ⁽⁺²⁾	0,43	0,52
12	0,53	0,56	0,65	0,51	0,54 ⁽⁺¹⁾	0,55	0,59	0,40	0,40	0,35
13	0,43	0,47	0,41	0,37	0,41	0,49	0,52	0,53	0,35 ⁽⁺³⁾	0,31
n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	12*
min	0,24	0,29	0,33	0,31	0,23	0,25	0,34	0,27	0,21	0,25
max	0,98	0,96	1,02	0,82	0,88	0,94	1,27	1,33	1,40	0,99
\bar{x}	0,52	0,53	0,54	0,47	0,49	0,51	0,60	0,54	0,49	0,44
SD	0,18	0,21	0,21	0,16	0,19	0,19	0,23	0,26	0,30	0,23

⁽ⁿ⁾ Abweichung (n in min) vom vorgesehenen Entnahmezeitpunkt

Tabelle 9.6 Serum-C-Peptid (nmol/l) nach der s.c. Insulin-Administration (10,2 U)

Prob. Nr.	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min									
	-120	-30	0	15	30	60	120	240	360	480
1*	0,63 ⁽⁻¹⁾	0,68 ⁽⁻¹⁾	0,67 ⁽⁻¹⁾	0,48	0,39	0,71	0,81	0,74	0,85	0,87
2	0,42 ⁽⁻¹⁾	0,52 ⁽⁻¹⁾	0,53 ⁽⁻¹⁾	0,47	0,42	0,38	0,41	0,46	0,49	0,42
3	0,38 ⁽⁻¹⁾	0,29 ⁽⁻¹⁾	0,24 ⁽⁻¹⁾	0,22	0,20	0,21	0,40	0,28	0,43	0,33
4	0,71	0,39	0,33	0,28	0,21	0,31	0,20	0,33	0,27	0,37
5	0,47	0,41	0,36	0,43	0,44	0,44	0,42	0,46	0,27	0,35
6	0,61	0,68	0,72	0,69	0,66	0,8	0,73	0,53 ⁽⁺¹⁾	0,71 ⁽⁺¹⁾	0,66
7	0,95	0,56	0,55	0,61	0,64	0,68	0,64	0,56	0,49	0,48
8	0,45	0,27	0,30	0,37	0,49	0,40	0,36	0,42	0,42	0,38
9	0,37	0,43	0,41	0,43	0,34	0,31	0,27	0,30	0,35	0,27
10	0,38	0,68	0,78	0,89	0,99	0,79	0,64	0,62	0,79	0,53
11	0,51	0,51	0,51	0,54 ⁽⁻¹⁾	0,59	0,48	0,51 ⁽⁺³⁾	0,65	0,57	0,55
13	0,49	0,27	0,31	0,39	0,41	0,44	0,46 ⁽⁺¹⁾	0,49	0,43	0,51
n	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*	11*
min	0,37	0,27	0,24	0,22	0,2	0,21	0,20	0,28	0,27	0,27
max	0,95	0,68	0,78	0,89	0,99	0,80	0,73	0,65	0,79	0,66
\bar{x}	0,52	0,46	0,46	0,48	0,49	0,48	0,46	0,46	0,48	0,44
SD	0,18	0,15	0,18	0,19	0,27	0,20	0,16	0,12	0,17	0,16

⁽ⁿ⁾ Abweichung (n in min) vom vorgesehenen Entnahmezeitpunkt

* die Messwerte von Proband Nr. 1 wurden nicht in die Analyse einbezogen (s. 3.2, S. 17)

Proband Nr. 12 schied vorzeitig aus der Studie aus (s. Tab. 3.1.1, S. 16)

Tabelle 9.7 Serum-C-Peptid (nmol/l) nach der inhalativen Insulin-Administration (87,2 U)

Prob. Nr.	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min									
	-120	-30	0	15	30	60	120	240	360	480
1, VT 2	0,62	0,60	0,68	0,57	0,67	0,61 ⁽⁺⁹⁾	0,75 ⁽⁺⁹⁾	0,74 ⁽⁺⁹⁾	0,65 ⁽⁺⁹⁾	0,70 ⁽⁺⁹⁾
1, VT 4	0,65 ⁽⁻²⁾	0,63 ⁽⁻²⁾	0,63 ⁽⁻²⁾	0,60	0,59	0,48	0,63	0,77	0,59	0,68
1, VT 6	0,44 ⁽⁻⁵⁾	0,56 ⁽⁻⁵⁾	0,51 ⁽⁻⁵⁾	0,56	0,40	0,52	0,54	0,56	0,54	0,77
2, VT 2	0,41	0,42	0,43	0,58	0,73	0,45	0,53	0,41	0,56	0,52
2, VT 3	0,36 ⁽⁻²⁾	0,62 ⁽⁻²⁾	0,62 ⁽⁻²⁾	0,68	0,62	0,62	0,6	0,42	0,51	0,49
3, VT 2	0,41 ⁽⁻²⁾	0,35 ⁽⁻²⁾	0,38 ⁽⁻²⁾	0,34	0,37	0,31	0,4	0,42	0,49	0,39
3, VT 3	0,38 ⁽⁻²⁾	0,58 ⁽⁻²⁾	0,61 ⁽⁻²⁾	0,63	0,48	0,59	0,69	0,53	0,45	0,63
3, VT 5	0,39	0,34 ⁽⁺¹⁾	0,35 ⁽⁻¹⁾	0,29	0,26 ⁽⁺¹⁾	0,21	0,3 ⁽⁻⁹⁾	0,31 ⁽⁺²⁾	0,30	0,25
4, VT 3	0,41	0,48	0,55	0,45	0,59	0,43	0,47	0,35	0,42	0,37
4, VT 4	1,01	0,73	0,69	0,80	0,74	0,71 ⁽⁺³⁾	0,6	0,67 ⁽⁺¹⁾	0,40	0,38
4, VT 5	0,59	0,62	0,57	0,52	0,46	0,33	0,4	0,4	0,38	0,33
5, VT 4	0,45	0,62	0,52	0,65	0,49	0,49	0,38	0,52	0,43	0,33
5, VT 5	0,5	0,26	0,28	0,30	0,23 ⁽⁺¹⁾	0,25	0,2	0,4 ⁽⁻²⁾	0,37 ⁽⁺¹⁾	0,37
5, VT 6	0,54	0,48	0,52	0,53	0,52 ⁽⁺¹⁾	0,73 ⁽⁺²⁾	0,67	0,59	0,78	0,59
6, VT 3	0,72	0,85	0,92	0,82	0,96	0,94	0,85	0,94	0,73	0,61
6, VT 4	0,54	0,63	0,66	0,65	0,57	0,83	0,61	0,61	0,54	0,87
6, VT 5	0,56	0,48	0,46	0,46	0,44	0,48	0,66	0,76	0,72	0,72
7, VT 2	0,41	0,20	0,25	0,33	0,21	0,23	0,33	0,34	0,29 ⁽⁺⁶⁾	0,22
7, VT 3	0,36	0,38	0,42	0,39	0,41	0,41	0,47	0,43	0,41	0,25
7, VT 5	0,37	0,42	0,49	0,54	0,45	0,41	0,4	0,42 ⁽⁺¹⁾	0,34	0,30
8, VT 4	0,40	0,43	0,45	0,43	0,38	0,47	0,52	0,54	0,49	0,37
8, VT 5	0,40	0,51	0,47	0,45	0,46	0,47	0,56	0,47	0,38	0,35
8, VT 6	0,65	0,46	0,56	0,66	0,60	0,55	0,59	0,52	0,40	0,37
9, VT 2	0,33	0,28	0,22	0,38	0,47	0,33	0,32 ⁽⁺²⁾	0,33	0,20	0,23
9, VT 4	0,32	0,30	0,48	0,58	0,56	0,44	0,45	0,35	0,33	0,32
9, VT 6	0,35	0,26	0,38	0,26	0,34	0,32	0,3 ⁽⁺¹⁾	0,42	0,32	0,33
10, VT 2	0,58	0,50	0,51	0,56	0,60 ⁽⁺²⁾	0,64	0,88	0,69	0,56 ⁽⁺²¹⁾	0,65
10, VT 3	0,53 ⁽⁻¹⁾	0,65 ⁽⁻¹⁾	0,62 ⁽⁻¹⁾	0,65	0,71	0,66	0,65	0,58	0,59	0,44
10, VT 6	0,63	0,60	0,51	0,41	0,43	0,74	0,8	0,62	0,58	0,61
11, VT 2	0,60	0,45	0,47	0,47	0,35	0,52	0,39	0,47	0,42	0,44
11, VT 3	0,52	0,45	0,47	0,48	0,62	0,60	0,65	0,73	0,56	0,38
11, VT 4	0,49	0,45	0,51	0,51	0,47	0,49	0,5	0,6 ⁽⁺¹⁾	0,53	0,47

Tabelle 9.7 Serum-C-Peptid (nmol/l) nach der inhalativen Insulin-Administration (87,2 U); Fortsetzung

Prob. Nr.	Zeit (min) vor/nach Insulinapplikation zum Zeitpunkt t=0 min									
	-120	-30	0	15	30	60	120	240	360	480
12, VT 2	0,65	0,66	0,58	0,68	0,58	0,53	0,56	0,44	0,28	0,37
13, VT 3	0,36	0,45	0,47	0,43	0,46	0,54	0,51	0,34	0,38	0,34
13, VT 5	0,43	0,29	0,30	0,38	0,34	0,41 ⁽⁺²⁾	0,51	0,56	0,59	0,43
13, VT 6	0,35	0,40	0,40	0,36	0,31	0,30	0,28	0,34	0,41	0,24
n	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*	36*
min	0,32	0,20	0,22	0,26	0,21	0,21	0,20	0,31	0,20	0,22
max	1,01	0,85	0,92	0,82	0,96	0,94	0,88	0,94	0,78	0,87
\bar{x}	0,49	0,48	0,50	0,51	0,50	0,50	0,53	0,52	0,47	0,45
SD	0,14	0,15	0,14	0,14	0,16	0,17	0,16	0,15	0,14	0,17

⁽ⁿ⁾ Abweichung (n in min) vom vorgesehenen Entnahzeitpunkt auf Grund des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie inhalierten die Probanden Nr. 2 nur zweimal und Nr. 12 nur einmal Insulin (s. Tab. 3.1.1, S. 16)

Tabelle 9.8

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 1, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	1,4	0,2	0,0	3,0	2,8	27	12,5	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	53	142,5	4,5	6,9	11,2	7,9	2,8
2	-112,5	0,0	0,9	0,3	4,1	4,5	28	17,5	9,6	3,5	5,0	7,4	11,2	54	147,5	4,9	6,9	10,8	7,9	4,2
3	-107,5	0,2	2,8	0,9	4,0	2,3	29	22,5	11,5	9,3	6,6	10,7	10,0	55	152,5	4,9	8,5	10,4	8,7	5,7
4	-102,5	1,7	2,3	1,3	1,6	0,2	30	27,5	11,1	12,8	10,9	10,4	11,4	56	157,5	5,8	8,4	8,9	8,3	5,7
5	-97,5	2,7	3,2	1,7	0,4	0,1	31	32,5	7,7	7,4	14,2	16,6	10,6	57	162,5	5,7	8,1	10,0	8,0	4,9
6	-92,5	1,8	2,9	1,1	1,2	0,1	32	37,5	6,8	8,4	12,6	12,7	8,8	58	167,5	4,6	6,7	10,1	8,3	4,3
7	-87,5	1,0	0,7	2,8	2,1	0,1	33	42,5	7,9	12,3	11,6	10,0	7,6	58	172,5	4,1	6,3	9,4	6,9	4,7
8	-82,5	1,4	2,2	3,2	2,8	0,9	34	47,5	9,4	11,6	12,0	17,5	9,2	60	177,5	3,8	6,3	8,9	6,3	4,9
9	-77,5	2,9	4,1	3,0	2,6	2,0	35	52,5	7,8	8,5	11,2	16,5	7,2	61	182,5	4,6	6,5	9,2	5,3	4,4
10	-72,5	3,0	1,2	1,7	2,2	3,3	36	57,5	7,2	9,1	11,3	14,8	7,2	62	187,5	5,3	6,3	9,2	5,0	4,5
11	-67,5	2,2	0,5	2,0	1,8	2,5	37	62,5	8,3	11,5	11,9	14,7	9,5	63	192,5	4,9	6,3	9,4	5,2	4,0
12	-62,5	2,2	2,4	0,8	2,3	0,7	38	67,5	9,1	10,6	13,2	13,1	10,1	64	197,5	3,8	6,3	9,8	5,4	4,5
13	-57,5	0,3	0,3	2,4	2,7	0,2	39	72,5	9,4	10,4	11,7	13,2	9,8	65	202,5	3,8	6,3	10,2	5,5	4,2
14	-52,5	1,0	0,3	3,4	1,9	0,8	40	77,5	7,7	9,4	10,1	12,7	8,4	66	207,5	3,8	6,3	10,4	5,6	2,4
15	-47,5	3,2	1,8	3,0	1,4	1,8	41	82,5	7,2	9,9	10,0	11,5	7,0	67	212,5	3,8	6,0	11,1	4,1	1,7
16	-42,5	4,2	3,4	3,0	3,3	2,6	42	87,5	8,5	7,7	9,1	12,0	8,2	68	217,5	4,5	6,1	10,6	3,8	3,3
17	-37,5	3,6	1,9	1,4	4,1	2,4	43	92,5	7,0	6,3	8,9	11,7	9,0	69	222,5	4,5	7,7	9,8	3,9	4,4
18	-32,5	2,3	1,2	1,0	2,6	1,6	44	97,5	5,6	8,3	10,3	9,5	6,3	70	227,5	4,4	7,2	9,6	3,9	5,2
19	-27,5	0,5	1,4	0,0	2,2	1,4	45	102,5	5,1	9,8	12,0	8,2	4,2	71	232,5	3,9	5,5	10,0	3,8	4,0
20	-22,5	0,5	0,5	0,0	3,3	2,8	46	107,5	6,3	8,0	9,5	8,9	5,9	72	237,5	3,8	5,5	10,0	2,5	3,3
21	-17,5	1,9	1,9	0,4	3,2	3,3	47	112,5	6,2	8,1	10,6	8,1	3,8	73	242,5	3,8	4,8	11,5	2,7	4,2
22	-12,5	4,1	3,6	2,6	2,6	2,3	48	117,5	5,0	8,5	11,0	8,3	5,2	74	247,5	3,8	4,3	10,8	3,8	4,3
23	-7,5	5,0	2,9	4,0	2,2	1,6	49	122,5	5,2	6,7	10,3	8,8	5,2	75	252,5	3,8	5,8	9,5	5,1	3,8
24	-2,5	2,3	2,0	4,4	2,8	1,8	50	127,5	6,4	8,6	9,3	7,9	4,9	76	257,5	3,8	5,9	9,1	3,9	2,8
25	2,5	0,5	2,0	3,0	2,1	2,1	51	132,5	6,4	9,2	9,9	8,0	4,6	77	262,5	3,8	6,6	8,8	3,8	3,3
26	7,5	1,0	5,0	5,2	4,3	3,8	52	137,5	3,8	9,2	11,1	7,2	3,0	78	267,5	3,8	5,7	8,7	4,4	4,4

Tabelle 9.8

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 1, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	3,8	5,0	7,6	5,4	5,3	93	342,5	5,0	3,6	5,7	4,2	2,9	107	412,5	4,2	4,5	4,7	2,6	3,5
80	277,5	3,8	4,5	6,8	5,5	3,7	94	347,5	3,9	2,5	6,5	4,2	2,3	108	417,5	6,6	2,9	6,0	3,4	1,9
81	282,5	3,8	3,5	6,3	2,5	2,9	95	352,5	2,7	2,0	6,2	3,9	2,6	109	422,5	5,7	2,3	5,3	3,5	1,9
82	287,5	4,3	2,8	6,5	6,0	2,8	96	357,5	2,6	3,1	5,7	3,7	3,3	110	427,5	4,7	0,5	5,0	5,0	2,5
83	292,5	5,5	3,8	7,0	7,6	3,0	97	362,5	3,1	4,1	5,1	4,2	3,3	111	432,5	3,0	0,9	5,0	4,4	3,0
84	297,5	5,1	3,8	7,7	6,0	3,9	98	367,5	3,5	4,5	5,0	3,6	3,5	112	437,5	2,5	3,4	6,2	4,0	3,2
85	302,5	5,3	3,1	7,3	5,2	3,8	99	372,5	3,5	3,1	6,1	2,9	3,5	113	442,5	2,1	3,5	6,9	3,8	2,8
86	307,5	3,9	3,4	7,2	4,6	3,7	100	377,5	2,7	3,7	6,6	2,7	3,0	114	447,5	2,1	2,1	6,8	3,6	3,4
87	312,5	4,5	4,2	5,6	4,0	3,2	101	382,5	2,5	5,4	6,0	3,2	2,6	115	452,5	3,1	2,5	7,0	4,9	4,1
88	317,5	6,6	4,4	5,0	6,3	3,3	102	387,5	2,5	5,6	7,4	4,7	2,9	116	457,5	5,4	2,8	6,2	4,7	4,5
89	322,5	4,7	3,9	5,1	6,6	3,3	103	392,5	2,9	2,4	7,6	4,7	3,4	117	462,5	6,1	3,6	5,6	6,6	4,0
90	327,5	4,8	3,1	5,8	6,1	4,0	104	397,5	3,6	1,3	5,1	2,7	3,6	118	467,5	6,1	4,7	6,3	6,3	4,6
91	332,5	5,7	3,7	5,8	6,0	3,3	105	402,5	3,8	1,6	4,6	2,9	3,9	119	472,5	6,1	4,6	7,4	5,5	5,0
92	337,5	4,	4,4	6,4	3,3	3,9	106	407,5	3,3	3,4	3,8	2,8	3,4	120	477,5	3,7	2,8	8,8	5,3	3,5

Tabelle 9.9

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 2, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3*	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3*	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3*	SC	IV
1	-117,5	0,3	5,7		0,9	2,3	27	12,5	3,9	8,6		3,1	6,1	53	142,5	9,2	8,3		10,9	4,8
2	-112,5	0,9	4,9		0,4	2,5	28	17,5	5,4	9,1		4,4	4,6	54	147,5	8,3	8,5		9,9	4,0
3	-107,5	1,0	2,1		0,4	1,4	29	22,5	13,8	8,3		3,7	4,6	55	152,5	7,7	10,4		9,7	4,5
4	-102,5	0,9	3,1		0,8	0,8	30	27,5	15,8	9,7		4,0	7,8	56	157,5	8,5	11,6		10,0	3,2
5	-97,5	1,0	3,1		2,1	1,7	31	32,5	9,3	10,8		4,9	9,9	57	162,5	8,6	8,5		11,1	2,6
6	-92,5	1,4	3,1		2,8	2,4	32	37,5	9,2	12,8		7,0	13,8	58	167,5	8,5	7,9		12,2	2,6
7	-87,5	2,0	3,1		1,9	1,8	33	42,5	10,4	12,3		8,2	11,6	58	172,5	7,7	8,6		12,2	2,9
8	-82,5	2,5	3,1		1,6	0,0	34	47,5	9,2	12,4		7,2	9,9	60	177,5	7,7	11,4		10,7	5,7
9	-77,5	2,8	3,1		2,7	0,3	35	52,5	7,8	11,3		9,2	8,8	61	182,5	7,2	12,7		10,6	6,1
10	-72,5	3,2	3,1		3,6	1,0	36	57,5	10,1	9,9		9,6	9,2	62	187,5	6,4	10,7		9,3	5,3
11	-67,5	3,0	3,1		3,2	1,9	37	62,5	11,6	10,1		9,0	8,8	63	192,5	6,5	9,2		9,4	4,4
12	-62,5	3,5	3,1		3,8	0,9	38	67,5	13,1	8,5		10,1	7,8	64	197,5	7,5	5,8		10,3	3,8
13	-57,5	3,6	3,1		3,7	0,1	39	72,5	13,6	9,9		11,5	7,8	65	202,5	6,5	6,1		10,4	3,8
14	-52,5	3,0	3,1		3,6	1,0	40	77,5	11,2	13,2		9,6	8,0	66	207,5	5,6	6,1		10,4	3,9
15	-47,5	2,6	3,1		4,1	2,2	41	82,5	11,5	14,3		9,0	8,2	67	212,5	5,1	5,9		10,4	4,1
16	-42,5	3,1	3,1		3,1	3,0	42	87,5	12,6	15,3		7,6	7,2	68	217,5	5,3	5,5		10,2	4,4
17	-37,5	3,3	3,1		4,7	0,6	43	92,5	12,3	12,7		9,5	8,7	69	222,5	5,1	5,3		9,9	3,9
18	-32,5	3,4	3,1		4,0	0,0	44	97,5	11,4	13,1		9,5	7,7	70	227,5	5,1	5,5		9,8	3,8
19	-27,5	3,7	3,1		3,7	1,2	45	102,5	10,9	13,3		8,5	5,6	71	232,5	5,5	5,1		10,5	3,4
20	-22,5	3,5	3,1		1,9	2,6	46	107,5	12,2	13,8		10,7	6,8	72	237,5	5,8	5,1		9,8	3,3
21	-17,5	3,6	3,1		3,6	2,7	47	112,5	15,0	12,9		11,4	5,2	73	242,5	5,4	5,9		9,7	3,7
22	-12,5	3,6	7,1		3,2	1,9	48	117,5	12,9	10,9		11,8	5,1	74	247,5	7,6	8,2		8,6	3,0
23	-7,5	3,9	6,8		3,3	0,9	49	122,5	10,7	11,4		10,4	5,4	75	252,5	9,1	8,9		9,5	2,6
24	-2,5	4,3	6,7		3,8	1,9	50	127,5	10,4	12,2		10,8	5,9	76	257,5	8,6	8,2		9,1	4,3
25	2,5	4,6	9,0		3,5	2,4	51	132,5	9,8	11,1		12,3	7,1	77	262,5	8,3	6,9		7,6	5,4
26	7,5	3,3	9,1		1,5	9,0	52	137,5	9,0	10,2		12,5	6,3	78	267,5	7,6	6,4		8,6	4,7

Tabelle 9.9

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 2, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3*	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3*	SC	IV
79	272,5	6,7	7,2		9,1	3,0	93	342,5	2,6	4,1		4,5	2,6	107	412,5	5,0	3,0		2,2	2,0
80	277,5	7,7	5,4		10,1	3,0	94	347,5	3,4	4,8		5,0	2,9	108	417,5	4,9	2,6		2,1	1,5
81	282,5	6,9	5,6		8,7	3,5	95	352,5	5,0	5,0		4,9	3,0	109	422,5	4,7	2,6		3,0	1,6
82	287,5	6,4	5,2		8,3	3,9	96	357,5	5,1	3,9		3,8	3,9	110	427,5	4,3	4,0		4,2	2,2
83	292,5	5,1	5,5		7,1	4,3	97	362,5	4,9	3,8		3,1	4,3	111	432,5	4,3	5,3		3,1	4,7
84	297,5	5,1	5,2		6,4	5,2	98	367,5	4,6	3,8		2,6	3,1	112	437,5	4,0	3,8		1,5	4,8
85	302,5	4,6	5,2		6,1	4,2	99	372,5	4,1	3,8		2,6	3,5	113	442,5	4,1	4,9		2,0	4,2
86	307,5	3,8	5,1		5,2	3,1	100	377,5	3,9	3,8		2,6	4,0	114	447,5	4,2	3,7		4,0	4,4
87	312,5	3,8	3,8		5,9	2,6	101	382,5	3,8	3,7		2,6	4,1	115	452,5	4,2	3,4		4,4	3,7
88	317,5	4,3	3,8		6,0	2,6	102	387,5	4,4	2,6		1,8	2,6	116	457,5	4,2	4,2		3,4	3,1
89	322,5	6,0	4,0		6,2	3,3	103	392,5	4,4	2,6		1,6	3,0	117	462,5	3,9	5,3		1,9	0,9
90	327,5	4,8	3,9		5,5	5,3	104	397,5	3,6	2,9		1,5	3,8	118	467,5	3,0	5,1		1,3	1,6
91	332,5	3,6	3,8		3,8	5,9	105	402,5	3,7	4,1		2,7	3,4	119	472,5	3,7	4,0		1,4	3,4
92	337,5	2,6	3,9		4,0	3,6	106	407,5	4,8	5,4		3,2	3,1	120	477,5	4,5	4,0		1,8	5,0

* Proband schied vorzeitig aus der Studie aus (s. Tab. 3.1.1, S. 16)

Tabelle 9.10

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 3, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	2,2	2,5	1,1	0,0	2,3	27	12,5	3,1	6,3	6,0	1,8	12,7	53	142,5	11,9	12,1	7,4	11,8	5,4
2	-112,5	0,0	3,7	3,2	0,0	2,2	28	17,5	6,7	6,5	9,4	1,3	9,0	54	147,5	11,4	12,2	8,6	11,8	5,7
3	-107,5	0,0	4,3	2,8	0,0	2,8	29	22,5	16,0	10,2	5,7	1,5	8,6	55	152,5	10,7	12,0	8,4	12,8	2,3
4	-102,5	0,0	4,0	0,3	0,2	1,6	30	27,5	15,2	11,0	6,4	4,0	13,1	56	157,5	11,8	11,3	7,9	12,7	1,6
5	-97,5	0,0	3,2	0,0	1,2	0,1	31	32,5	10,6	14,5	8,4	7,6	14,4	57	162,5	10,7	10,4	7,8	12,9	3,3
6	-92,5	0,5	2,2	0,0	0,1	0,0	32	37,5	9,8	14,9	7,5	7,4	12,2	58	167,5	9,9	10,6	8,0	12,7	4,2
7	-87,5	1,7	1,8	0,0	0,1	0,3	33	42,5	10,7	13,9	5,9	7,7	8,4	58	172,5	9,3	9,6	6,8	13,1	3,4
8	-82,5	2,8	2,1	0,0	0,6	1,1	34	47,5	12,0	14,2	7,5	6,5	7,8	60	177,5	9,6	8,7	6,6	12,6	3,8
9	-77,5	2,0	2,3	0,2	1,8	2,8	35	52,5	11,9	14,7	8,6	7,1	7,6	61	182,5	10,1	9,1	7,4	13,5	3,7
10	-72,5	0,8	2,9	0,9	2,0	4,2	36	57,5	13,0	14,4	11,4	8,6	7,6	62	187,5	9,8	10,5	5,6	13,1	3,2
11	-67,5	0,8	3,6	1,8	1,8	3,6	37	62,5	13,9	12,3	11,5	8,2	7,6	63	192,5	11,7	11,1	6,9	13,3	4,0
12	-62,5	1,1	3,9	1,6	1,9	2,1	38	67,5	14,5	12,8	12,1	8,3	7,6	64	197,5	10,5	10,7	8,0	10,8	4,8
13	-57,5	2,0	3,4	0,4	0,8	0,0	39	72,5	14,4	12,7	13,4	9,4	7,6	65	202,5	9,5	10,0	6,9	12,8	2,6
14	-52,5	2,4	2,6	0,2	1,3	0,0	40	77,5	13,4	12,7	11,6	10,9	8,0	66	207,5	8,9	9,7	7,2	11,4	2,3
15	-47,5	2,5	2,4	0,7	1,2	0,0	41	82,5	12,7	13,0	9,1	12,2	7,6	67	212,5	8,6	7,2	7,2	10,3	4,1
16	-42,5	1,8	2,7	1,5	0,0	0,0	42	87,5	12,7	14,5	9,1	12,9	7,6	68	217,5	9,1	9,1	7,4	10,0	4,4
17	-37,5	1,4	3,7	2,7	0,0	0,0	43	92,5	12,1	14,1	11,1	13,3	7,6	69	222,5	8,3	11,0	8,8	11,5	2,8
18	-32,5	1,2	2,3	3,6	0,3	0,6	44	97,5	14,2	13,1	11,0	16,2	6,6	70	227,5	7,7	9,2	7,1	11,8	1,9
19	-27,5	2,5	1,6	2,7	1,4	1,0	45	102,5	13,0	13,5	9,7	13,9	6,4	71	232,5	8,1	7,0	6,9	10,3	2,5
20	-22,5	3,2	2,4	1,4	1,7	1,1	46	107,5	11,8	13,3	8,8	15,1	5,8	72	237,5	7,7	6,2	8,3	9,3	2,7
21	-17,5	2,9	3,3	0,7	1,5	2,2	47	112,5	12,4	14,0	9,3	15,2	5,1	73	242,5	7,6	8,1	7,4	10,2	3,4
22	-12,5	2,1	4,3	1,1	1,4	3,0	48	117,5	13,5	14,7	9,3	10,5	5,1	74	247,5	7,8	9,5	5,5	11,0	4,1
23	-7,5	2,0	4,4	1,7	1,2	2,2	49	122,5	11,4	13,1	6,7	10,0	4,3	75	252,5	7,6	9,3	6,8	9,8	3,7
24	-2,5	2,1	4,5	2,3	1,1	0,4	50	127,5	10,8	11,1	8,4	7,8	3,8	76	257,5	7,6	8,0	8,1	11,1	1,0
25	2,5	2,9	5,1	2,2	1,9	0,0	51	132,5	10,2	10,8	7,6	8,8	2,6	77	262,5	7,6	6,8	7,6	9,8	1,1
26	7,5	2,2	6,5	2,1	1,5	7,6	52	137,5	11,3	11,2	5,9	9,9	3,9	78	267,5	7,6	5,6	5,6	8,0	1,8

Tabelle 9.10

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 3, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	7,6	7,6	7,3	9,5	3,7	93	342,5	7,3	8,0	5,5	6,0	2,7	107	412,5	4,0	5,8	2,5	4,3	1,8
80	277,5	7,1	7,0	8,9	9,5	4,6	94	347,5	6,3	6,8	5,2	5,2	0,8	108	417,5	4,4	5,5	2,7	3,3	3,1
81	282,5	6,3	8,0	8,4	10,0	3,3	95	352,5	4,9	4,3	5,8	5,7	2,4	109	422,5	4,2	4,8	4,0	2,6	5,0
82	287,5	6,3	8,6	8,5	8,4	2,1	96	357,5	3,8	4,0	7,8	5,4	3,1	110	427,5	4,0	3,8	5,5	2,5	3,5
83	292,5	6,3	8,2	7,3	7,3	1,3	97	362,5	3,4	4,3	8,1	5,8	3,7	111	432,5	4,2	3,8	4,0	2,5	2,6
84	297,5	6,3	8,1	7,7	6,5	2,7	98	367,5	3,8	3,8	6,7	3,8	5,1	112	437,5	4,1	3,8	3,7	1,5	4,1
85	302,5	6,3	7,9	7,3	7,7	3,8	99	372,5	5,2	3,8	5,4	3,8	3,7	113	442,5	3,6	4,2	4,3	1,3	4,4
86	307,5	5,1	6,8	6,5	6,6	3,0	100	377,5	6,6	3,8	5,3	4,4	3,1	114	447,5	4,0	5,3	3,9	1,7	4,6
87	312,5	5,1	5,1	7,3	6,1	2,7	101	382,5	6,2	3,8	4,8	4,3	2,4	115	452,5	3,9	6,2	4,3	3,5	4,2
88	317,5	3,8	4,1	7,6	5,1	1,7	102	387,5	4,6	3,9	3,8	3,9	2,6	116	457,5	3,5	5,9	4,6	3,5	2,6
89	322,5	3,8	4,4	6,1	6,3	0,8	103	392,5	3,2	4,9	3,8	4,5	3,0	117	462,5	3,7	5,5	4,1	3,5	2,6
90	327,5	4,1	4,0	6,1	5,5	1,6	104	397,5	4,6	6,2	3,8	4,8	3,2	118	467,5	4,1	4,4	3,8	3,5	2,2
91	332,5	5,6	4,0	5,5	5,6	3,5	105	402,5	4,9	5,1	3,8	6,3	1,9	119	472,5	5,0	3,8	3,4	3,5	3,8
92	337,5	6,7	5,9	5,2	7,3	4,3	106	407,5	4,7	5,3	3,0	5,7	0,9	120	477,5	4,3	3,8	3,8	3,5	5,9

Tabelle 9.11

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 4, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	1,1	2,5	0,0	0,0	3,0	27	12,5	2,2	5,1	2,8	2,0	4,5	53	142,5	5,6	4,9	7,0	6,4	3,8
2	-112,5	1,2	2,5	0,5	0,0	3,3	28	17,5	4,6	4,3	3,4	1,9	8,1	54	147,5	6,3	5,2	7,8	5,2	3,4
3	-107,5	0,5	0,4	2,0	0,3	2,6	29	22,5	9,0	8,7	4,3	0,1	7,0	55	152,5	6,3	5,4	7,1	4,7	2,9
4	-102,5	0,0	0,2	0,6	0,0	1,5	30	27,5	7,9	7,8	3,7	0,0	10,2	56	157,5	5,8	5,4	6,8	5,3	2,2
5	-97,5	0,2	0,2	0,1	0,0	0,4	31	32,5	6,3	7,5	4,0	0,8	9,8	57	162,5	5,7	4,8	7,6	6,3	1,8
6	-92,5	1,3	0,6	0,8	0,2	0,0	32	37,5	6,8	9,0	4,6	4,4	10,6	58	167,5	6,4	5,0	8,1	5,2	1,4
7	-87,5	1,9	1,8	2,1	0,9	0,0	33	42,5	5,1	6,8	5,6	3,1	8,3	58	172,5	5,7	5,3	9,2	6,4	1,5
8	-82,5	1,6	3,1	2,1	1,0	0,0	34	47,5	5,6	6,5	6,9	1,9	7,2	60	177,5	7,4	6,3	7,7	6,0	1,8
9	-77,5	0,2	0,9	1,5	1,2	0,5	35	52,5	4,9	7,1	5,4	5,7	6,6	61	182,5	7,7	6,2	7,7	5,2	2,5
10	-72,5	2,0	0,4	0,9	0,1	1,4	36	57,5	4,9	7,3	5,2	4,2	5,9	62	187,5	7,7	4,7	4,7	5,4	2,7
11	-67,5	3,0	0,9	1,6	0,4	2,3	37	62,5	6,5	7,7	7,7	2,4	4,7	63	192,5	5,5	4,2	4,7	5,7	1,8
12	-62,5	2,2	1,8	2,3	1,6	1,4	38	67,5	4,9	7,0	8,7	2,4	4,8	64	197,5	6,1	3,6	4,9	5,5	2,1
13	-57,5	0,4	1,6	2,5	1,6	0,1	39	72,5	6,5	6,5	8,3	4,0	5,0	65	202,5	4,6	4,3	4,8	5,6	2,6
14	-52,5	1,9	1,2	1,9	0,1	0,0	40	77,5	8,5	6,9	10,4	3,9	4,2	66	207,5	5,4	3,6	5,6	4,5	2,6
15	-47,5	3,5	2,1	1,8	0,0	2,1	41	82,5	6,4	5,9	10,1	2,6	3,5	67	212,5	6,0	4,4	6,4	5,3	3,8
16	-42,5	3,1	3,5	1,5	0,7	3,9	42	87,5	6,3	4,9	6,4	4,1	2,4	68	217,5	7,2	4,8	5,6	5,2	3,6
17	-37,5	4,0	1,5	1,5	1,7	2,2	43	92,5	7,2	5,2	7,1	2,8	2,1	69	222,5	6,2	5,0	6,1	3,7	2,2
18	-32,5	2,6	1,3	1,7	0,1	1,9	44	97,5	6,1	7,2	5,3	3,1	1,2	70	227,5	7,2	3,8	4,8	5,6	2,1
19	-27,5	2,0	1,2	2,6	0,0	4,2	45	102,5	6,8	6,7	6,0	4,2	2,1	71	232,5	5,4	3,0	4,5	5,4	2,2
20	-22,5	1,3	0,8	0,2	0,0	3,2	46	107,5	6,9	5,6	7,7	4,8	2,7	72	237,5	6,8	2,9	5,3	5,0	1,8
21	-17,5	2,3	1,0	2,9	0,6	4,8	47	112,5	6,1	6,0	7,0	5,2	1,9	73	242,5	5,3	2,9	6,8	5,8	2,7
22	-12,5	3,1	1,3	3,1	0,0	3,1	48	117,5	5,6	7,3	6,0	5,7	2,0	74	247,5	5,2	3,1	5,7	6,2	2,8
23	-7,5	3,0	2,7	0,6	0,0	0,6	49	122,5	6,6	7,9	6,7	4,9	2,5	75	252,5	6,1	2,9	4,0	5,7	4,2
24	-2,5	2,6	2,7	0,7	0,3	0,6	50	127,5	4,8	7,4	7,6	4,9	2,7	76	257,5	5,3	2,8	4,2	5,5	2,7
25	2,5	1,1	3,4	2,0	1,0	1,8	51	132,5	5,3	7,2	7,5	5,9	2,5	77	262,5	4,6	1,5	5,7	6,1	1,3
26	7,5	2,4	6,5	2,5	0,9	0,9	52	137,5	6,4	6,0	6,0	5,6	2,5	78	267,5	5,5	1,2	5,5	5,9	2,7

Tabelle 9.11 Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 4, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	6,2	1,3	4,3	5,7	4,6	93	342,5	4,7	3,3	3,3	3,8	1,1	107	412,5	3,5	4,0	4,0	2,5	2,5
80	277,5	4,0	2,8	4,3	6,3	3,0	94	347,5	2,6	3,1	2,4	2,8	2,4	108	417,5	2,7	3,1	4,2	4,3	3,1
81	282,5	4,7	4,7	4,6	6,7	1,5	95	352,5	2,0	2,6	3,3	2,4	3,0	109	422,5	2,5	2,7	3,8	5,1	0,6
82	287,5	4,5	6,0	4,5	5,3	1,7	96	357,5	2,7	3,2	4,2	2,5	2,9	110	427,5	3,3	1,3	2,1	3,5	3,1
83	292,5	4,1	5,8	4,4	4,8	2,3	97	362,5	4,0	4,5	4,2	3,5	2,5	111	432,5	5,3	1,9	2,8	4,0	2,7
84	297,5	3,5	4,9	4,1	5,5	1,4	98	367,5	4,9	3,0	3,5	5,0	3,8	112	437,5	3,0	2,1	2,9	3,8	1,0
85	302,5	4,7	5,6	3,8	5,1	1,8	99	372,5	4,5	3,6	3,0	6,5	2,5	113	442,5	1,5	2,6	3,4	4,6	1,5
86	307,5	2,4	4,4	3,5	4,2	1,9	100	377,5	2,6	2,3	3,1	7,1	1,7	114	447,5	2,1	3,5	3,4	3,9	1,8
87	312,5	3,3	3,5	3,5	4,5	2,4	101	382,5	2,2	1,3	3,8	5,7	2,1	115	452,5	1,4	3,5	4,0	3,7	1,9
88	317,5	1,7	2,1	3,5	4,7	0,7	102	387,5	3,4	2,5	2,9	4,5	2,8	116	457,5	2,6	2,8	3,0	2,5	2,1
89	322,5	2,8	1,3	4,0	3,3	3,1	103	392,5	3,7	3,0	2,1	5,1	3,0	117	462,5	3,9	2,4	2,7	3,2	0,4
90	327,5	3,3	1,0	4,5	2,4	4,4	104	397,5	2,7	2,2	1,2	6,1	1,7	118	467,5	3,9	4,0	3,1	3,6	0,0
91	332,5	3,8	2,0	3,9	3,2	2,5	105	402,5	2,4	3,5	1,4	4,8	0,3	119	472,5	2,8	4,9	2,3	3,6	0,0
92	337,5	5,1	3,0	3,6	3,9	1,9	106	407,5	3,5	5,2	2,9	2,7	1,1	120	477,5	1,8	4,7	1,9	3,6	1,3

Tabelle 9.12

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 5, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	1,0	0,2	1,3	0,6	2,1	27	12,5	3,6	2,7	2,1	2,1	6,7	53	142,5	9,5	8,4	13,0	9,1	1,8
2	-112,5	2,1	0,3	2,3	0,2	0,5	28	17,5	4,0	2,4	4,6	2,3	5,1	54	147,5	9,1	8,0	12,7	8,6	1,3
3	-107,5	1,5	0,0	1,8	0,0	2,1	29	22,5	8,3	7,5	9,3	3,2	6,4	55	152,5	10,5	9,1	11,3	6,1	1,4
4	-102,5	0,4	0,0	0,7	0,9	1,7	30	27,5	9,3	9,7	9,4	4,4	8,2	56	157,5	11,5	9,2	12,3	7,8	1,3
5	-97,5	0,5	0,0	1,4	0,5	0,6	31	32,5	9,0	7,1	9,4	6,2	6,3	57	162,5	11,4	8,9	11,9	7,5	1,4
6	-92,5	1,4	0,4	2,1	0,5	0,3	32	37,5	10,0	7,2	13,1	6,0	6,2	58	167,5	12,5	8,3	11,2	7,6	1,6
7	-87,5	1,5	1,1	1,9	1,5	0,9	33	42,5	11,7	9,1	11,1	4,8	7,8	58	172,5	11,7	7,7	12,3	6,9	2,3
8	-82,5	1,7	0,4	1,8	1,6	2,0	34	47,5	10,7	9,4	10,9	4,5	7,1	60	177,5	11,6	6,8	11,4	7,9	2,6
9	-77,5	1,4	0,0	1,9	1,3	3,4	35	52,5	8,4	7,9	12,5	3,5	6,1	61	182,5	11,0	5,3	10,7	7,3	2,8
10	-72,5	1,5	0,1	2,4	0,8	3,7	36	57,5	8,0	6,8	12,7	6,0	5,1	62	187,5	12,1	5,4	11,4	7,1	2,4
11	-67,5	1,8	0,0	1,3	1,2	2,3	37	62,5	8,7	7,0	11,4	9,8	5,9	63	192,5	9,9	6,9	10,9	7,7	2,0
12	-62,5	2,3	0,4	0,0	1,5	2,3	38	67,5	9,6	6,9	9,8	7,6	5,0	64	197,5	9,8	7,1	10,7	7,9	1,7
13	-57,5	1,7	0,8	0,3	1,1	2,9	39	72,5	8,6	6,1	10,1	6,6	2,8	65	202,5	10,8	6,8	9,6	7,6	3,0
14	-52,5	2,0	0,9	1,3	1,1	2,4	40	77,5	10,5	6,1	10,4	7,2	3,9	66	207,5	10,1	7,0	9,7	6,8	2,4
15	-47,5	2,2	0,5	2,3	0,9	3,3	41	82,5	10,1	6,8	10,6	6,9	2,6	67	212,5	10,4	6,4	9,1	5,9	1,8
16	-42,5	2,1	0,1	1,8	1,1	3,1	42	87,5	10,0	7,9	10,3	6,8	2,2	68	217,5	9,6	5,9	10,2	6,5	1,9
17	-37,5	1,7	0,1	0,0	2,2	3,4	43	92,5	9,2	7,7	11,8	7,3	3,1	69	222,5	10,0	3,7	11,6	6,9	1,9
18	-32,5	3,4	0,7	0,2	0,8	1,3	44	97,5	10,7	7,8	11,9	6,9	1,7	70	227,5	8,0	4,9	9,5	7,0	1,2
19	-27,5	1,5	0,9	1,3	0,1	1,3	45	102,5	10,8	8,4	13,1	7,5	0,1	71	232,5	9,1	5,9	8,9	7,6	1,7
20	-22,5	1,5	0,0	2,1	0,3	1,9	46	107,5	9,6	6,6	12,9	6,1	1,9	72	237,5	9,1	3,4	8,8	7,2	3,4
21	-17,5	2,7	0,0	1,9	0,2	1,9	47	112,5	9,3	6,3	10,2	5,4	4,0	73	242,5	9,0	5,0	9,6	7,0	4,7
22	-12,5	2,5	0,3	0,6	0,6	1,9	48	117,5	9,5	7,3	9,1	7,8	3,0	74	247,5	7,7	6,6	10,4	5,6	2,6
23	-7,5	3,3	0,8	0,4	2,0	1,9	49	122,5	10,6	7,9	9,5	9,1	2,2	75	252,5	8,7	5,7	10,1	5,7	0,7
24	-2,5	2,9	1,5	1,4	5,3	5,3	50	127,5	8,8	9,9	12,4	8,9	3,0	76	257,5	7,7	4,9	9,6	5,9	0,6
25	2,5	4,4	1,5	2,5	1,0	2,9	51	132,5	9,7	6,9	11,8	9,3	4,7	77	262,5	6,5	5,9	10,4	5,0	1,0
26	7,5	5,4	3,7	3,9	1,6	4,2	52	137,5	9,9	8,1	12,4	9,7	4,6	78	267,5	7,0	4,8	9,6	5,5	1,0

Tabelle 9.12 Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 5, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	6,9	4,2	8,7	5,8	1,8	93	342,5	3,7	3,4	6,3	5,5	3,5	107	412,5	3,4	4,1	4,5	2,3	1,8
80	277,5	6,9	5,5	8,9	5,7	3,1	94	347,5	3,7	5,3	6,9	2,8	2,9	108	417,5	3,1	3,2	3,9	2,3	1,1
81	282,5	6,4	5,2	7,6	7,2	2,1	95	352,5	3,7	6,5	6,1	1,5	2,5	109	422,5	2,9	3,2	3,9	2,9	0,2
82	287,5	6,4	4,7	7,4	5,7	0,2	96	357,5	3,8	4,9	6,1	3,6	2,6	110	427,5	2,6	4,3	2,7	4,3	0,1
83	292,5	5,9	4,6	7,3	3,8	0,7	97	362,5	3,7	4,2	4,9	4,7	3,0	111	432,5	3,0	4,3	3,0	3,8	1,3
84	297,5	5,6	4,1	8,7	4,4	0,5	98	367,5	3,7	4,2	4,9	3,0	1,2	112	437,5	2,9	4,0	4,4	2,8	2,6
85	302,5	5,9	3,9	9,5	2,9	1,3	99	372,5	3,7	2,7	4,9	2,0	1,4	113	442,5	2,4	3,6	4,5	2,5	3,8
86	307,5	6,6	5,0	7,6	3,0	2,4	100	377,5	3,7	2,5	4,9	2,1	1,0	114	447,5	2,6	4,9	4,7	2,5	3,9
87	312,5	6,1	4,4	6,8	4,1	3,6	101	382,5	4,7	2,4	4,9	3,0	1,7	115	452,5	3,4	5,7	4,5	2,5	1,0
88	317,5	5,1	3,8	7,3	5,0	3,4	102	387,5	3,9	4,4	3,9	3,9	0,4	116	457,5	3,8	4,5	4,0	2,8	0,0
89	322,5	5,3	4,1	6,9	5,6	2,2	103	392,5	3,7	6,1	3,9	4,1	0,3	117	462,5	3,0	2,4	4,0	2,8	0,6
90	327,5	5,5	3,8	7,2	4,1	1,7	104	397,5	4,0	3,6	3,8	3,7	0,5	118	467,5	2,7	2,8	4,6	3,0	0,4
91	332,5	5,1	2,6	6,8	3,2	1,7	105	402,5	5,5	2,8	4,1	2,8	2,2	119	472,5	3,0	1,6	4,6	3,2	1,0
92	337,5	3,7	2,5	6,2	4,3	2,9	106	407,5	4,7	3,0	4,4	1,9	3,1	120	477,5	3,7	2,0	3,2	2,5	2,1

Tabelle 9.13

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 6, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	2,0	2,3	0,0	2,4	1,8	27	12,5	4,9	3,9	2,7	3,2	8,3	53	142,5	6,6	7,6	5,0	6,8	6,8
2	-112,5	1,6	3,0	0,9	4,8	2,8	28	17,5	8,9	3,0	5,1	2,5	10,9	54	147,5	7,2	7,4	5,8	8,1	7,5
3	-107,5	0,4	3,7	2,0	5,7	3,8	29	22,5	8,2	6,7	2,9	2,0	12,5	55	152,5	6,6	5,5	5,5	5,8	8,7
4	-102,5	2,6	1,0	1,4	1,5	0,7	30	27,5	7,2	8,2	3,0	1,8	10,6	56	157,5	6,7	6,6	5,3	6,1	8,6
5	-97,5	3,1	0,0	0,0	0,2	1,1	31	32,5	9,7	10,9	4,9	3,4	11,4	57	162,5	7,1	8,6	5,5	6,4	9,1
6	-92,5	2,3	0,2	0,7	0,3	1,0	32	37,5	9,6	9,9	4,7	5,3	12,4	58	167,5	6,2	8,3	5,8	6,9	8,0
7	-87,5	3,1	1,9	0,7	0,3	1,5	33	42,5	7,9	8,1	6,5	4,4	10,3	58	172,5	6,8	6,8	5,7	6,0	7,1
8	-82,5	3,5	2,9	0,0	0,9	2,3	34	47,5	8,2	7,4	6,4	3,1	11,2	60	177,5	7,1	6,1	6,4	7,6	7,7
9	-77,5	3,2	2,9	0,0	2,5	2,4	35	52,5	6,6	8,2	5,2	4,7	11,7	61	182,5	6,8	7,5	5,6	9,0	8,0
10	-72,5	3,0	1,7	0,1	3,7	2,2	36	57,5	6,8	9,3	4,9	3,7	10,7	62	187,5	8,1	8,7	5,6	6,3	5,3
11	-67,5	1,3	1,2	0,0	1,9	2,5	37	62,5	6,9	9,0	5,2	3,6	10,5	63	192,5	6,9	8,8	5,3	4,6	4,9
12	-62,5	2,3	1,2	0,2	1,0	2,7	38	67,5	6,5	7,3	6,5	5,8	10,7	64	197,5	6,7	8,7	5,8	7,7	4,9
13	-57,5	3,2	1,6	0,6	1,8	3,0	39	72,5	7,5	6,1	6,8	8,6	10,7	65	202,5	7,7	7,4	6,1	9,4	5,0
14	-52,5	2,4	2,8	1,0	2,2	3,3	40	77,5	7,4	5,2	6,2	6,6	9,6	66	207,5	7,1	5,6	5,7	6,2	5,7
15	-47,5	2,4	3,4	1,0	0,8	3,2	41	82,5	6,9	5,0	6,2	4,9	9,9	67	212,5	7,1	5,9	5,6	5,3	5,0
16	-42,5	2,7	3,3	1,1	1,1	3,4	42	87,5	7,6	6,4	6,2	5,4	9,6	68	217,5	6,4	6,5	6,5	8,8	5,3
17	-37,5	2,3	2,6	0,8	1,4	1,9	43	92,5	8,3	6,4	6,2	7,5	9,0	69	222,5	7,7	7,2	6,9	8,6	5,7
18	-32,5	2,8	2,6	0,2	2,8	1,7	44	97,5	6,7	6,0	6,2	5,5	9,0	70	227,5	8,6	9,7	6,6	6,3	8,1
19	-27,5	4,1	2,6	0,1	3,2	1,5	45	102,5	7,1	6,6	6,2	7,2	8,3	71	232,5	6,8	7,8	5,8	7,2	8,6
20	-22,5	2,0	2,6	0,0	3,2	2,1	46	107,5	8,5	7,4	5,1	9,0	7,4	72	237,5	4,9	5,7	6,1	7,8	7,1
21	-17,5	2,9	2,6	0,0	1,2	2,6	47	112,5	9,4	7,5	5,2	7,3	7,4	73	242,5	5,5	7,6	6,2	7,2	4,9
22	-12,5	2,5	2,6	0,2	1,1	3,6	48	117,5	8,8	8,8	4,9	6,2	7,4	74	247,5	4,8	8,0	5,0	9,8	6,0
23	-7,5	3,4	2,6	0,3	3,7	2,8	49	122,5	7,8	6,7	5,1	5,8	7,4	75	252,5	4,0	6,3	4,9	8,6	5,7
24	-2,5	3,0	2,6	1,8	1,9	2,6	50	127,5	9,4	8,0	5,7	7,3	7,4	76	257,5	5,5	7,9	5,0	7,2	5,8
25	2,5	1,9	3,4	2,0	1,2	2,8	51	132,5	9,1	8,1	5,3	6,2	7,4	77	262,5	6,1	7,9	5,0	5,6	5,8
26	7,5	2,5	3,9	1,3	2,8	3,4	52	137,5	9,0	8,9	4,9	5,0	7,4	78	267,5	6,3	6,9	4,9	8,3	6,1

Tabelle 9.13

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 6, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	5,8	6,2	4,9	9,9	6,0	93	342,5	3,7	6,5	2,5	7,2	4,9	107	412,5	3,1	5,1	3,1	6,0	5,3
80	277,5	4,6	8,9	6,0	7,2	6,3	94	347,5	3,3	6,3	2,5	8,9	4,8	108	417,5	4,6	5,2	2,5	4,8	6,0
81	282,5	4,1	10,2	5,0	6,1	5,3	95	352,5	3,0	7,1	2,5	8,0	4,8	109	422,5	4,5	4,6	3,3	5,9	4,7
82	287,5	4,2	7,6	4,9	7,1	5,1	96	357,5	4,7	6,2	2,5	6,2	5,6	110	427,5	4,9	4,7	6,2	6,9	5,0
83	292,5	5,5	6,6	4,9	7,1	4,2	97	362,5	2,4	8,1	2,8	7,9	4,3	111	432,5	3,9	4,0	5,4	6,0	5,0
84	297,5	4,3	6,9	5,0	6,8	4,0	98	367,5	2,5	6,8	3,3	5,4	5,0	112	437,5	2,9	4,0	4,5	6,9	4,5
85	302,5	4,9	6,7	4,4	7,8	5,0	99	372,5	4,0	5,0	3,7	5,3	3,7	113	442,5	2,4	4,7	3,1	5,4	3,7
86	307,5	4,9	7,1	3,7	6,2	4,5	100	377,5	4,7	4,7	3,0	7,3	4,9	114	447,5	1,9	6,4	4,9	4,2	3,7
87	312,5	4,7	7,7	3,1	5,3	5,9	101	382,5	2,9	5,3	2,5	8,3	6,5	115	452,5	3,6	6,7	5,6	6,3	3,7
88	317,5	3,7	9,9	2,7	5,0	7,5	102	387,5	1,3	6,1	2,5	7,2	5,4	116	457,5	3,3	5,0	4,1	7,7	3,7
89	322,5	3,5	8,4	2,5	7,3	5,9	103	392,5	1,6	4,8	2,5	7,3	5,0	117	462,5	2,8	6,8	2,8	7,1	3,7
90	327,5	2,5	5,9	2,6	8,5	4,5	104	397,5	4,0	4,3	3,0	6,7	4,8	118	467,5	0,9	6,7	3,0	6,8	3,7
91	332,5	2,5	5,5	3,5	5,7	4,2	105	402,5	4,5	5,4	4,5	8,7	4,2	119	472,5	1,9	4,9	1,8	6,9	3,9
92	337,5	2,8	6,8	3,9	5,7	4,2	106	407,5	3,6	6,2	4,4	8,5	4,8	120	477,5	2,7	4,0	2,6	7,4	3,9

Tabelle 9.14

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 7, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	0,0	1,0	1,3	2,2	1,2	27	12,5	1,6	4,5	7,5	6,2	9,6	53	142,5	13,1	7,3	9,2	8,8	6,7
2	-112,5	0,0	1,3	4,0	3,6	2,6	28	17,5	3,2	6,4	10,2	4,8	10,5	54	147,5	11,7	6,3	10,7	8,2	6,8
3	-107,5	0,0	1,2	3,5	4,2	2,2	29	22,5	7,0	8,0	8,2	4,0	11,6	55	152,5	11,0	6,9	10,5	8,1	8,2
4	-102,5	0,0	0,9	0,3	2,8	0,5	30	27,5	5,5	12,4	9,6	3,3	13,0	56	157,5	10,0	8,3	9,9	7,1	6,7
5	-97,5	0,0	0,7	0,0	2,6	0,0	31	32,5	6,0	9,9	12,1	3,7	11,4	57	162,5	9,6	8,1	9,8	6,6	5,9
6	-92,5	0,0	1,1	0,0	3,3	0,0	32	37,5	6,1	8,1	11,0	9,4	12,5	58	167,5	9,8	8,0	10,0	7,1	6,0
7	-87,5	0,0	1,0	0,0	4,3	0,0	33	42,5	6,8	8,9	9,0	10,2	10,1	58	172,5	8,9	7,2	8,5	7,3	6,4
8	-82,5	0,1	1,7	0,0	3,1	0,0	34	47,5	8,8	8,3	11,0	8,3	10,3	60	177,5	13,0	8,6	8,3	7,3	7,2
9	-77,5	0,0	2,0	0,2	0,7	0,0	35	52,5	13,4	8,2	12,1	8,5	9,6	61	182,5	9,6	8,4	9,2	6,5	5,5
10	-72,5	0,0	2,3	1,2	0,1	0,1	36	57,5	17,6	8,0	14,0	8,0	7,8	62	187,5	8,1	6,2	7,0	6,3	6,6
11	-67,5	0,2	1,9	2,2	0,0	0,1	37	62,5	14,2	7,9	12,9	7,9	7,6	63	192,5	8,3	7,5	8,7	7,9	4,4
12	-62,5	0,0	1,8	2,0	0,1	0,6	38	67,5	13,9	7,9	13,5	7,9	5,8	64	197,5	8,5	6,6	10,0	6,0	3,9
13	-57,5	0,0	2,6	0,5	1,8	0,5	39	72,5	13,0	8,0	15,2	8,3	8,9	65	202,5	6,6	7,0	8,7	5,5	5,3
14	-52,5	0,0	3,0	0,2	2,3	0,8	40	77,5	9,5	7,9	13,0	7,9	9,3	66	207,5	6,3	8,5	9,0	6,9	7,6
15	-47,5	0,7	3,2	0,9	1,7	2,9	41	82,5	11,4	7,9	9,7	7,9	7,8	67	212,5	6,6	8,4	9,0	7,4	7,6
16	-42,5	0,8	3,3	1,9	2,8	3,2	42	87,5	11,3	8,2	9,8	8,6	6,7	68	217,5	7,4	8,0	9,3	6,8	6,5
17	-37,5	1,3	2,3	3,4	4,6	2,2	43	92,5	9,6	7,9	12,3	8,0	7,7	69	222,5	9,6	7,4	11,0	6,4	5,4
18	-32,5	1,1	1,7	4,5	3,0	0,1	44	97,5	9,8	7,9	12,2	8,0	7,1	70	227,5	7,1	7,3	9,5	6,4	4,2
19	-27,5	1,1	2,4	3,3	2,0	0,1	45	102,5	11,9	7,9	10,6	6,6	7,6	71	232,5	5,4	7,3	10,2	8,4	5,8
20	-22,5	1,6	2,5	1,8	2,2	0,9	46	107,5	12,3	8,0	9,4	6,7	6,5	72	237,5	6,0	7,2	11,9	6,8	6,7
21	-17,5	1,8	2,3	0,9	2,6	2,3	47	112,5	10,2	8,4	10,1	7,3	7,5	73	242,5	8,2	6,3	10,8	5,4	7,1
22	-12,5	1,6	2,7	1,3	2,7	2,8	48	117,5	11,8	8,1	10,4	8,0	9,2	74	247,5	10,9	8,0	8,5	5,4	3,0
23	-7,5	1,7	3,8	2,1	2,9	1,4	49	122,5	12,0	7,9	8,4	8,2	8,9	75	252,5	6,9	9,0	10,2	7,0	3,9
24	-2,5	2,4	3,0	2,9	2,5	0,0	50	127,5	10,7	7,9	10,5	8,6	8,4	76	257,5	8,7	6,9	11,7	5,8	5,0
25	2,5	5,5	2,5	2,8	2,5	3,2	51	132,5	10,8	7,9	9,6	8,9	7,9	77	262,5	9,1	9,4	9,5	5,6	2,1
26	7,5	4,0	3,3	4,6	4,0	10,6	52	137,5	10,8	7,9	7,4	8,5	8,1	78	267,5	6,4	8,5	7,0	5,9	0,8

Tabelle 9.14 Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 7, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	6,8	6,6	9,1	5,5	2,9	93	342,5	6,7	6,7	6,9	5,3	4,4	107	412,5	3,0	4,0	3,2	4,2	5,0
80	277,5	7,5	4,8	11,1	5,7	5,0	94	347,5	4,3	4,7	6,6	5,3	4,3	108	417,5	1,7	4,2	3,4	4,1	3,9
81	282,5	9,6	5,5	10,5	6,4	5,5	95	352,5	5,6	3,8	7,2	5,0	4,6	109	422,5	1,6	3,8	5,1	2,7	3,0
82	287,5	8,7	7,0	10,6	6,8	5,3	96	357,5	6,5	4,8	9,8	4,9	4,5	110	427,5	0,8	3,2	6,9	2,8	2,9
83	292,5	4,4	5,9	9,2	6,6	5,9	97	362,5	6,0	2,1	10,1	5,1	3,7	111	432,5	2,3	2,9	5,0	4,4	3,5
84	297,5	4,9	4,3	9,6	5,9	4,8	98	367,5	3,7	2,8	7,5	4,2	3,7	112	437,5	4,3	2,0	4,6	6,1	3,5
85	302,5	6,5	6,1	9,1	7,0	4,0	99	372,5	6,4	4,2	5,1	5,5	4,6	113	442,5	6,4	2,8	5,4	7,2	1,2
86	307,5	6,9	8,0	8,2	7,3	4,4	100	377,5	6,7	5,0	5,0	3,5	4,9	114	447,5	3,9	3,2	4,8	6,6	2,3
87	312,5	6,5	6,1	9,2	5,7	4,3	101	382,5	7,8	4,7	4,8	5,2	4,2	115	452,5	3,6	2,0	5,4	6,3	4,3
88	317,5	5,2	3,9	9,5	4,8	4,3	102	387,5	5,6	3,3	4,8	6,3	3,3	116	457,5	4,5	1,9	5,8	4,3	4,4
89	322,5	6,6	2,9	7,6	5,1	4,3	103	392,5	5,8	4,7	4,1	6,7	3,2	117	462,5	5,1	2,4	5,1	3,1	3,1
90	327,5	7,4	4,7	7,7	5,1	5,7	104	397,5	6,1	5,1	3,2	5,8	4,6	118	467,5	3,7	3,1	4,8	3,1	2,8
91	332,5	6,0	4,9	6,9	6,2	4,7	105	402,5	6,1	3,8	3,2	4,2	4,2	119	472,5	3,8	3,8	4,3	3,2	2,7
92	337,5	5,9	4,4	6,5	5,0	5,1	106	407,5	5,5	3,2	3,2	3,6	3,7	120	477,5	4,1	3,4	4,7	3,2	4,0

Tabelle 9.15

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 8, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	2,4	0,4	0,3	0,3	0,3	27	12,5	5,2	6,0	5,5	3,4	12,6	53	142,5	12,2	9,5	11,8	14,0	7,2
2	-112,5	1,9	0,2	0,0	0,0	0,4	28	17,5	6,5	12,5	11,3	3,0	11,9	54	147,5	11,8	11,3	9,9	13,4	8,7
3	-107,5	2,6	0,3	0,0	0,3	0,3	29	22,5	10,0	11,8	15,7	5,6	9,8	55	152,5	12,7	12,5	10,3	12,5	8,9
4	-102,5	2,1	1,4	0,1	0,0	0,1	30	27,5	13,1	9,8	13,2	6,6	10,4	56	157,5	14,1	12,0	10,6	11,8	7,4
5	-97,5	3,1	2,6	0,1	0,0	0,0	31	32,5	13,2	12,3	12,7	4,6	10,4	57	162,5	13,4	11,8	11,3	12,0	7,6
6	-92,5	2,2	2,5	0,0	0,0	2,2	32	37,5	14,3	14,8	13,4	4,5	11,5	58	167,5	14,6	12,5	11,9	10,2	8,8
7	-87,5	1,4	2,7	0,0	0,0	0,8	33	42,5	13,0	14,0	13,3	5,4	11,0	58	172,5	14,4	14,1	10,9	9,9	8,5
8	-82,5	2,2	2,3	0,0	0,4	1,9	34	47,5	13,1	14,5	14,5	8,2	12,3	60	177,5	13,3	13,7	10,2	9,5	7,3
9	-77,5	2,5	2,9	0,6	0,8	1,7	35	52,5	14,4	13,0	12,2	8,1	10,8	61	182,5	13,3	12,8	9,4	11,0	7,0
10	-72,5	3,5	2,7	1,3	1,1	2,5	36	57,5	13,1	14,4	12,3	7,8	10,4	62	187,5	12,6	12,7	7,9	8,8	4,6
11	-67,5	3,0	1,3	1,7	1,0	4,0	37	62,5	11,6	14,2	11,1	8,8	12,5	63	192,5	11,6	13,3	11,6	8,1	4,1
12	-62,5	2,3	1,7	1,8	1,0	1,0	38	67,5	11,3	14,5	13,3	6,7	12,1	64	197,5	13,2	12,3	13,0	10,8	6,5
13	-57,5	2,3	2,9	1,2	1,0	0,0	39	72,5	13,2	13,5	12,1	8,9	12,2	65	202,5	13,1	9,4	11,2	14,0	9,3
14	-52,5	3,6	4,1	0,9	0,7	0,8	40	77,5	13,7	13,0	11,1	8,2	10,0	66	207,5	11,8	11,3	9,2	14,4	7,6
15	-47,5	2,9	4,1	1,1	0,0	1,3	41	82,5	14,3	13,5	13,0	7,1	10,7	67	212,5	11,8	12,1	10,0	12,3	5,5
16	-42,5	3,1	3,5	1,8	0,0	1,4	42	87,5	15,2	14,0	12,8	8,7	10,7	68	217,5	11,5	11,3	9,6	10,1	7,6
17	-37,5	3,1	3,5	2,2	0,4	2,2	43	92,5	14,3	15,4	11,7	8,4	9,3	69	222,5	12,7	10,6	8,5	10,5	6,8
18	-32,5	1,1	3,4	4,2	0,9	1,3	44	97,5	12,2	14,2	12,4	8,4	8,0	70	227,5	11,8	11,2	7,8	12,7	4,9
19	-27,5	1,2	1,6	4,1	2,1	1,2	45	102,5	12,6	16,2	11,7	7,8	8,2	71	232,5	10,9	9,5	8,3	13,5	3,0
20	-22,5	2,8	1,8	3,1	3,9	1,0	46	107,5	11,1	15,0	11,9	6,8	8,9	72	237,5	11,4	10,1	8,5	11,9	4,4
21	-17,5	5,5	2,6	4,2	2,6	1,9	47	112,5	13,0	15,3	11,9	9,5	10,6	73	242,5	12,3	9,2	8,2	11,8	4,5
22	-12,5	7,0	3,2	3,5	2,2	2,0	48	117,5	14,3	13,2	11,1	12,8	11,0	74	247,5	10,6	11,1	7,6	12,7	2,2
23	-7,5	4,6	3,5	4,0	2,4	2,6	49	122,5	12,5	12,3	11,7	11,8	11,0	75	252,5	10,4	9,2	7,7	11,4	3,1
24	-2,5	2,3	3,8	3,5	0,8	3,8	50	127,5	13,3	14,1	11,3	9,6	9,5	76	257,5	10,5	7,3	6,5	13,2	2,6
25	2,5	3,5	4,2	5,0	1,2	5,4	51	132,5	12,3	12,6	11,9	8,6	9,5	77	262,5	10,4	6,6	7,6	12,5	3,7
26	7,5	6,7	3,6	5,4	2,4	6,5	52	137,5	12,4	9,7	11,4	13,4	6,4	78	267,5	10,9	8,5	7,6	9,8	3,3

Tabelle 9.15 Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 8, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	10,1	8,4	6,8	9,7	2,2	93	342,5	7,5	6,2	4,9	8,4	3,7	107	412,5	8,2	5,7	4,5	6,3	3,3
80	277,5	9,4	7,0	7,0	11,8	4,5	94	347,5	9,1	5,8	5,0	6,9	3,0	108	417,5	5,3	5,6	4,5	6,1	2,1
81	282,5	9,2	6,1	7,9	13,0	6,1	95	352,5	9,7	5,0	5,0	6,5	4,4	109	422,5	4,0	4,7	4,9	5,4	3,0
82	287,5	7,9	6,1	6,0	11,0	8,8	96	357,5	9,7	5,9	5,2	7,5	5,0	110	427,5	5,0	5,0	7,1	5,0	3,9
83	292,5	8,2	6,1	5,5	9,6	5,5	97	362,5	8,2	6,1	5,0	6,9	3,9	111	432,5	5,4	4,6	6,5	2,7	3,6
84	297,5	9,4	6,4	4,6	8,2	5,0	98	367,5	5,8	5,8	7,1	5,8	1,7	112	437,5	5,8	4,6	6,7	4,4	3,0
85	302,5	9,1	6,4	4,5	8,0	6,1	99	372,5	5,5	5,5	6,7	4,6	0,1	113	442,5	6,2	5,1	6,3	1,8	4,1
86	307,5	8,4	7,1	4,5	7,6	6,1	100	377,5	6,1	5,9	7,0	5,0	0,8	114	447,5	6,0	4,6	5,1	1,5	3,2
87	312,5	11,4	10,0	4,5	8,4	3,2	101	382,5	7,0	5,5	5,5	5,4	3,2	115	452,5	4,0	4,6	3,4	3,4	3,2
88	317,5	11,2	7,4	4,5	6,4	1,6	102	387,5	5,2	5,1	5,2	5,9	3,1	116	457,5	1,8	5,3	6,0	4,3	2,1
89	322,5	9,5	7,4	5,2	6,1	1,4	103	392,5	4,5	4,7	4,6	6,2	4,8	117	462,5	2,4	5,5	5,8	3,3	2,8
90	327,5	9,5	6,4	5,2	6,5	2,8	104	397,5	4,9	5,5	6,4	6,9	4,1	118	467,5	5,4	4,6	3,1	3,2	3,4
91	332,5	8,8	6,7	5,1	7,3	4,1	105	402,5	7,0	5,2	6,8	7,2	6,9	119	472,5	6,2	4,6	3,9	3,5	2,5
92	337,5	7,0	6,4	5,7	7,0	5,0	106	407,5	8,8	5,3	5,1	6,3	4,3	120	477,5	7,5	5,8	4,2	4,0	1,3

Tabelle 9.16

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 9, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	2,6	0,4	1,0	0,1	2,2	27	12,5	5,5	6,9	3,1	3,0	10,8	53	142,5	13,6	10,5	15,0	17,1	5,4
2	-112,5	4,9	0,1	0,6	0,3	5,3	28	17,5	8,8	6,8	8,8	6,6	16,2	54	147,5	13,3	11,6	14,2	17,2	5,2
3	-107,5	3,8	0,0	0,0	1,0	6,5	29	22,5	17,8	16,4	19,5	7,5	12,4	55	152,5	15,4	11,3	14,2	18,8	4,6
4	-102,5	2,2	0,0	0,3	1,0	6,1	30	27,5	15,3	16,3	19,8	9,2	13,9	56	157,5	13,0	10,7	13,6	18,7	6,7
5	-97,5	0,0	0,3	1,5	2,6	3,7	31	32,5	11,6	13,6	21,2	11,0	13,7	57	162,5	11,6	11,1	13,2	16,1	7,6
6	-92,5	0,0	0,0	2,4	3,1	1,0	32	37,5	12,7	12,5	17,4	8,3	12,1	58	167,5	11,2	11,0	13,1	15,2	6,5
7	-87,5	1,1	0,0	2,2	4,3	0,0	33	42,5	14,0	11,9	18,4	8,0	10,4	58	172,5	11,6	10,5	13,4	15,8	5,6
8	-82,5	3,1	0,0	1,7	3,7	0,0	34	47,5	13,2	12,8	15,8	9,0	9,3	60	177,5	14,4	8,5	13,6	15,2	5,0
9	-77,5	3,7	0,0	1,3	3,3	0,3	35	52,5	9,9	12,4	13,1	13,9	9,6	61	182,5	12,1	8,6	13,3	15,4	4,9
10	-72,5	3,1	0,0	0,8	3,7	1,4	36	57,5	10,0	12,5	15,5	16,2	9,8	62	187,5	14,1	10,9	13,3	14,9	5,9
11	-67,5	1,1	0,0	1,6	2,0	3,3	37	62,5	10,8	13,0	16,4	15,0	9,4	63	192,5	16,2	10,1	12,7	13,4	7,4
12	-62,5	0,8	1,5	2,8	1,6	4,9	38	67,5	14,7	15,3	15,5	14,3	9,7	64	197,5	13,8	12,8	12,3	13,5	7,0
13	-57,5	2,1	2,5	3,8	0,4	3,8	39	72,5	16,2	15,1	14,8	14,6	8,1	65	202,5	11,2	12,5	12,1	14,4	5,8
14	-52,5	4,0	1,2	1,3	1,1	2,1	40	77,5	15,9	14,1	15,3	13,4	7,5	66	207,5	11,0	13,9	12,0	12,1	4,7
15	-47,5	4,0	0,3	0,0	1,8	1,0	41	82,5	19,6	15,8	15,1	15,0	7,5	67	212,5	10,9	11,4	12,5	12,7	4,6
16	-42,5	2,8	1,4	0,0	2,5	1,6	42	87,5	19,5	14,3	15,4	14,8	7,3	68	217,5	9,8	8,8	13,6	14,4	4,4
17	-37,5	0,6	3,2	0,2	3,8	2,9	43	92,5	15,3	12,5	14,9	15,9	8,2	69	222,5	11,3	8,9	14,1	13,2	3,6
18	-32,5	1,1	4,5	1,1	3,9	3,6	44	97,5	13,1	11,7	12,8	12,1	7,6	70	227,5	12,9	7,2	15,1	14,3	3,6
19	-27,5	2,9	4,3	2,5	4,2	2,6	45	102,5	13,0	13,3	11,5	13,1	7,4	71	232,5	12,2	7,6	13,6	14,3	3,6
20	-22,5	5,1	5,7	4,4	2,2	0,3	46	107,5	12,9	14,4	11,7	13,8	7,9	72	237,5	8,6	8,4	11,4	11,6	3,8
21	-17,5	4,4	4,8	4,9	1,2	0,2	47	112,5	12,7	13,6	11,4	14,3	6,6	73	242,5	10,3	9,6	10,3	10,9	4,3
22	-12,5	1,5	4,3	4,4	3,1	1,3	48	117,5	12,8	15,0	12,9	14,1	8,6	74	247,5	10,1	8,9	9,8	11,3	4,6
23	-7,5	0,9	6,3	3,0	4,7	3,1	49	122,5	13,7	14,1	13,2	15,4	10,0	75	252,5	8,7	8,8	10,6	12,9	4,5
24	-2,5	3,6	6,8	2,4	4,3	7,3	50	127,5	10,9	12,3	13,5	17,1	8,2	76	257,5	8,7	9,4	9,8	15,3	4,2
25	2,5	9,6	4,5	0,6	4,3	5,8	51	132,5	11,0	12,8	15,4	15,6	6,9	77	262,5	8,2	9,5	9,6	15,3	5,1
26	7,5	10,8	7,0	3,4	3,3	4,5	52	137,5	12,6	11,0	15,4	16,2	5,6	78	267,5	9,6	7,9	9,6	10,9	6,9

Tabelle 9.16 Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 9, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	10,0	6,8	10,1	10,9	5,9	93	342,5	6,3	3,4	9,1	3,7	6,7	107	412,5	7,1	5,4	8,6	4,5	3,3
80	277,5	8,3	3,8	10,2	10,9	3,8	94	347,5	5,5	3,9	9,2	4,9	4,8	108	417,5	5,7	4,0	8,5	4,2	3,7
81	282,5	6,9	6,0	10,2	10,5	4,2	95	352,5	4,9	5,0	9,3	5,2	2,5	109	422,5	4,1	3,8	8,0	3,6	4,0
82	287,5	7,5	5,8	11,4	9,1	6,4	96	357,5	6,2	5,6	9,1	3,7	3,8	110	427,5	6,1	3,9	5,3	3,6	3,6
83	292,5	7,9	4,4	12,0	9,1	4,5	97	362,5	7,6	4,8	8,0	3,9	4,4	111	432,5	7,2	4,0	5,0	3,6	1,9
84	297,5	8,7	4,0	11,6	9,1	4,2	98	367,5	5,4	5,0	7,4	5,0	3,5	112	437,5	5,5	4,5	4,9	2,3	2,3
85	302,5	7,6	6,7	9,8	7,6	4,3	99	372,5	4,5	4,8	7,5	5,0	3,0	113	442,5	4,5	4,6	5,9	2,3	4,1
86	307,5	10,6	6,3	9,1	6,5	5,4	100	377,5	4,8	4,5	7,9	5,1	3,6	114	447,5	5,5	4,2	7,0	3,5	5,1
87	312,5	9,1	5,4	9,1	6,1	4,8	101	382,5	5,9	4,1	7,7	5,3	3,9	115	452,5	6,7	5,8	6,1	4,7	5,9
88	317,5	6,8	3,8	9,2	7,0	2,9	102	387,5	6,3	4,5	6,7	4,7	4,7	116	457,5	6,6	6,0	7,4	3,8	6,4
89	322,5	6,4	5,9	9,2	5,5	3,3	103	392,5	4,9	5,1	8,2	3,7	5,5	117	462,5	6,0	4,7	8,0	3,6	4,7
90	327,5	6,6	6,1	9,1	5,5	4,8	104	397,5	3,7	5,8	8,3	3,8	5,6	118	467,5	5,4	3,9	9,1	1,9	3,4
91	332,5	7,0	5,2	9,1	5,6	5,0	105	402,5	4,4	5,6	5,7	4,0	4,9	119	472,5	5,6	6,1	7,6	2,1	2,8
92	337,5	6,8	4,0	9,1	4,8	7,5	106	407,5	5,9	5,1	7,6	3,9	3,9	120	477,5	6,5	6,4	5,8	3,2	3,1

Tabelle 9.17

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 10, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	2,2	0,5	0,5	2,1	1,4	27	12,5	4,2	5,0	4,4	6,0	9,9	53	142,5	10,2	7,2	8,5	13,4	4,9
2	-112,5	1,3	1,2	1,1	1,9	2,1	28	17,5	6,6	6,6	7,4	6,9	11,8	54	147,5	10,1	7,6	8,8	12,0	3,3
3	-107,5	2,8	1,7	1,9	1,7	2,2	29	22,5	11,9	11,1	10,8	8,6	11,2	55	152,5	8,7	8,2	7,9	12,3	3,2
4	-102,5	1,2	0,8	1,8	1,0	1,2	30	27,5	14,8	10,9	12,1	7,6	13,6	56	157,5	9,1	8,2	7,8	11,6	2,9
5	-97,5	0,5	0,2	0,9	1,6	0,9	31	32,5	14,4	9,9	18,1	7,6	12,3	57	162,5	8,9	7,3	7,8	12,6	2,9
6	-92,5	1,3	0,0	0,1	2,1	1,7	32	37,5	9,0	10,2	19,5	7,3	14,1	58	167,5	8,2	7,0	8,0	13,4	1,9
7	-87,5	0,5	0,0	0,0	4,1	2,9	33	42,5	10,2	12,7	19,2	10,0	12,8	58	172,5	8,5	7,6	7,8	13,1	1,3
8	-82,5	0,2	0,0	0,0	3,9	1,9	34	47,5	13,3	10,4	16,6	9,7	11,9	60	177,5	7,0	7,5	7,8	16,1	1,3
9	-77,5	0,0	0,3	0,1	3,7	2,0	35	52,5	13,5	8,7	22,5	10,7	12,6	61	182,5	7,0	8,4	7,9	14,2	1,3
10	-72,5	0,2	2,2	0,5	3,7	0,7	36	57,5	12,7	7,9	19,4	9,7	12,0	62	187,5	7,2	11,1	9,5	14,9	2,6
11	-67,5	0,4	3,1	0,8	4,9	1,2	37	62,5	10,7	8,5	18,1	10,2	10,6	63	192,5	6,6	9,9	10,1	17,5	3,9
12	-62,5	1,2	1,6	0,7	5,0	1,7	38	67,5	9,7	8,1	16,0	12,7	9,6	64	197,5	8,4	7,3	9,7	16,9	2,0
13	-57,5	1,3	1,2	0,0	5,1	2,2	39	72,5	10,2	8,2	14,1	10,7	9,1	65	202,5	8,0	5,8	9,3	15,4	3,6
14	-52,5	3,3	1,6	0,0	5,5	1,9	40	77,5	10,7	11,0	11,9	10,6	8,1	66	207,5	6,2	6,4	8,5	14,9	4,5
15	-47,5	3,4	3,5	0,9	5,5	1,1	41	82,5	11,4	12,0	11,2	11,5	7,5	67	212,5	5,7	7,6	7,8	16,1	3,1
16	-42,5	1,4	3,5	3,5	5,3	1,8	42	87,5	10,6	12,6	10,4	11,8	6,5	68	217,5	7,2	4,6	7,1	14,9	2,4
17	-37,5	0,1	2,3	4,0	6,6	1,7	43	92,5	9,6	10,6	9,6	10,6	5,9	69	222,5	7,2	4,5	6,8	13,2	3,3
18	-32,5	0,4	2,1	1,4	6,0	1,5	44	97,5	11,0	8,4	9,1	10,5	5,2	70	227,5	8,1	5,5	6,1	13,8	4,4
19	-27,5	1,3	2,8	0,2	5,1	1,6	45	102,5	8,6	7,8	10,1	12,7	5,2	71	232,5	8,7	5,2	6,0	13,9	4,9
20	-22,5	2,6	3,2	0,1	6,5	0,6	46	107,5	7,9	6,5	12,3	11,0	5,2	72	237,5	9,1	4,6	7,8	14,2	2,0
21	-17,5	3,3	2,7	0,7	5,4	0,7	47	112,5	10,2	7,8	12,2	11,5	5,2	73	242,5	7,4	5,5	7,8	13,6	1,4
22	-12,5	2,1	1,7	1,0	6,5	1,2	48	117,5	10,2	8,4	10,3	11,5	6,8	74	247,5	5,5	6,6	5,0	16,3	2,9
23	-7,5	1,4	0,2	0,5	5,7	2,1	49	122,5	8,9	7,5	11,1	12,8	5,0	75	252,5	6,9	4,9	4,8	15,6	4,6
24	-2,5	1,6	1,7	0,1	4,1	1,5	50	127,5	9,8	10,0	10,4	12,2	3,9	76	257,5	7,1	4,1	5,5	13,7	1,5
25	2,5	4,3	4,4	0,9	5,1	1,1	51	132,5	10,5	9,1	9,3	13,6	4,2	77	262,5	6,2	4,3	5,7	14,0	2,0
26	7,5	6,7	7,8	2,1	6,9	4,0	52	137,5	7,5	7,0	9,1	12,0	4,4	78	267,5	5,2	4,0	5,5	15,0	3,1

Tabelle 9.17

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 10, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	4,4	3,9	4,8	15,0	2,7	93	342,5	4,9	3,8	3,4	11,4	2,5	107	412,5	4,6	3,0	2,1	5,5	2,5
80	277,5	4,2	4,3	2,8	13,7	1,3	94	347,5	3,2	3,4	4,5	9,6	1,8	108	417,5	5,9	3,0	2,5	6,4	3,0
81	282,5	4,2	6,7	3,5	13,5	0,9	95	352,5	4,0	3,7	6,5	7,9	1,5	109	422,5	4,4	2,3	2,8	4,2	3,5
82	287,5	4,8	7,4	4,7	12,2	1,3	96	357,5	3,4	4,2	6,8	8,1	1,4	110	427,5	1,9	4,2	3,4	3,4	3,5
83	292,5	5,8	5,3	5,7	13,7	3,6	97	362,5	3,1	3,1	5,6	5,5	1,9	111	432,5	2,7	6,3	4,0	2,2	5,8
84	297,5	5,8	3,8	6,4	14,1	4,6	98	367,5	4,0	2,8	5,4	6,8	1,3	112	437,5	1,7	3,8	4,2	3,8	7,0
85	302,5	4,5	5,3	5,2	14,2	2,5	99	372,5	4,1	2,8	3,9	6,5	1,3	113	442,5	3,0	1,6	3,4	3,9	2,6
86	307,5	4,7	5,2	2,9	12,2	1,1	100	377,5	4,6	1,5	3,5	7,4	1,3	114	447,5	2,9	2,0	3,2	4,4	2,6
87	312,5	5,8	5,4	2,5	11,0	0,9	101	382,5	4,1	3,0	5,5	7,7	1,3	115	452,5	2,0	3,7	3,9	3,8	3,0
88	317,5	6,5	3,7	4,2	11,1	1,1	102	387,5	4,0	2,6	5,8	5,6	1,8	116	457,5	1,8	3,9	3,8	2,6	3,9
89	322,5	4,5	2,4	4,5	11,3	3,4	103	392,5	3,6	2,3	3,7	6,3	4,3	117	462,5	2,0	2,5	3,8	1,7	4,2
90	327,5	4,8	4,4	3,2	9,2	3,7	104	397,5	5,4	2,3	2,0	6,0	4,0	118	467,5	3,3	0,6	3,9	3,0	3,7
91	332,5	6,4	2,4	2,6	9,0	2,5	105	402,5	5,4	3,0	0,8	7,1	3,4	119	472,5	3,8	0,8	2,7	3,6	2,6
92	337,5	6,3	3,0	2,7	11,2	3,3	106	407,5	2,7	2,9	0,7	5,5	2,4	120	477,5	2,6	1,7	0,7	2,8	1,0

Tabelle 9.18

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 11 Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	0,0	1,7	1,3	0,7	0,0	27	12,5	3,3	7,4	9,2	6,2	11,7	53	142,5	8,3	13,1	11,1	11,7	7,1
2	-112,5	0,0	0,6	1,2	1,3	0,0	28	17,5	3,3	11,0	8,8	5,1	12,5	54	147,5	7,6	10,8	10,5	12,3	6,0
3	-107,5	0,0	0,4	1,1	2,1	0,0	29	22,5	6,3	13,4	10,1	6,8	12,4	55	152,5	7,4	9,9	10,5	13,5	7,0
4	-102,5	0,0	0,4	1,2	1,9	0,5	30	27,5	11,4	11,4	13,8	6,1	13,1	56	157,5	8,1	10,0	11,0	12,3	5,7
5	-97,5	0,0	1,2	1,8	1,8	1,8	31	32,5	11,8	9,3	16,0	5,3	11,9	57	162,5	7,3	10,9	12,5	11,2	5,9
6	-92,5	0,0	1,9	1,9	1,3	3,0	32	37,5	13,3	12,8	14,3	6,3	10,2	58	167,5	7,8	11,0	10,0	12,4	5,6
7	-87,5	0,1	2,9	1,9	2,3	2,4	33	42,5	11,4	12,5	12,5	9,2	12,0	58	172,5	8,4	12,8	9,8	13,5	4,5
8	-82,5	0,5	2,9	1,9	3,6	1,5	34	47,5	10,9	10,7	11,6	8,3	10,5	60	177,5	8,3	10,6	10,3	14,5	4,3
9	-77,5	0,8	2,4	1,9	3,2	1,6	35	52,5	11,0	11,8	10,5	7,8	10,5	61	182,5	8,6	9,1	10,4	15,5	5,1
10	-72,5	1,4	1,7	2,7	3,0	2,5	36	57,5	9,5	13,7	11,2	6,9	11,7	62	187,5	7,7	9,7	12,0	15,6	6,0
11	-67,5	0,7	1,9	3,3	4,8	2,7	37	62,5	9,1	11,9	11,8	7,9	10,1	63	192,5	7,8	10,7	11,2	14,7	6,0
12	-62,5	0,7	2,4	3,6	4,8	1,9	38	67,5	7,7	11,8	12,9	12,1	13,0	64	197,5	8,4	12,4	10,1	14,7	5,3
13	-57,5	0,8	4,0	3,4	3,9	1,8	39	72,5	7,3	13,1	12,1	13,6	12,3	65	202,5	8,0	9,5	10,7	14,8	5,2
14	-52,5	0,9	2,4	2,6	3,3	1,7	40	77,5	8,8	13,5	11,2	14,3	9,9	66	207,5	6,4	9,5	10,3	13,0	4,6
15	-47,5	1,1	0,9	2,7	3,6	2,1	41	82,5	9,6	13,3	11,5	12,5	9,2	67	212,5	6,6	9,2	10,5	11,9	4,5
16	-42,5	1,4	0,7	3,5	2,0	2,2	42	87,5	9,3	15,2	11,6	10,8	11,1	68	217,5	8,0	10,5	10,8	12,0	5,0
17	-37,5	1,3	2,1	3,2	2,5	2,3	43	92,5	9,0	14,1	12,1	9,1	10,1	69	222,5	7,7	11,8	11,0	11,7	4,4
18	-32,5	1,6	3,7	2,4	3,6	2,4	44	97,5	6,9	12,1	14,9	10,4	9,6	70	227,5	7,2	10,7	9,3	11,9	4,2
19	-27,5	2,0	3,8	2,9	4,1	2,7	45	102,5	7,0	11,6	14,5	9,4	9,8	71	232,5	7,0	10,3	8,5	11,4	4,2
20	-22,5	2,1	4,1	4,5	3,6	1,9	46	107,5	9,8	12,3	13,0	9,6	8,0	72	237,5	6,3	7,4	9,2	11,5	4,2
21	-17,5	2,2	3,2	5,4	3,4	2,1	47	112,5	8,4	14,4	13,3	10,8	8,0	73	242,5	5,9	7,9	9,8	11,2	4,2
22	-12,5	2,3	2,0	3,6	5,3	3,7	48	117,5	9,1	14,0	13,3	12,2	8,9	74	247,5	7,0	6,1	8,5	10,2	4,2
23	-7,5	2,3	1,1	1,7	4,3	3,5	49	122,5	8,6	13,2	12,9	12,6	8,1	75	252,5	6,4	6,7	8,5	10,5	4,2
24	-2,5	2,7	1,6	2,7	2,7	3,6	50	127,5	8,7	15,2	12,5	11,2	6,8	76	257,5	6,0	7,7	9,7	10,1	4,2
25	2,5	3,1	4,7	4,9	5,4	4,1	51	132,5	8,3	13,9	11,9	10,6	7,4	77	262,5	6,5	7,0	9,0	11,1	3,6
26	7,5	4,4	7,1	8,0	5,9	5,8	52	137,5	8,6	11,8	11,3	12,0	8,9	78	267,5	5,9	7,6	8,0	11,3	5,1

Tabelle 9.18

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 11, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	5,6	3,9	9,0	8,1	5,5	93	342,5	5,3	6,2	4,2	7,1	2,8	107	412,5	5,3	4,6	6,7	6,6	2,9
80	277,5	5,6	5,3	8,8	7,4	4,2	94	347,5	3,2	6,1	4,6	8,5	2,8	108	417,5	5,3	4,4	6,4	6,3	3,6
81	282,5	5,9	5,6	8,6	9,7	2,8	95	352,5	4,2	5,6	5,4	9,6	2,9	109	422,5	5,2	4,9	3,5	6,0	6,0
82	287,5	5,1	4,0	8,6	11,4	3,1	96	357,5	7,2	4,9	6,9	9,3	3,3	110	427,5	5,3	7,1	3,9	7,8	4,6
83	292,5	4,9	5,9	7,7	12,0	3,7	97	362,5	8,4	5,4	7,7	8,3	3,6	111	432,5	5,3	7,4	5,0	8,0	3,7
84	297,5	5,6	7,3	7,5	12,5	4,4	98	367,5	7,4	5,7	4,7	6,4	5,5	112	437,5	4,9	3,5	2,9	6,0	3,5
85	302,5	5,8	7,3	7,2	11,1	3,9	99	372,5	5,8	5,9	5,4	5,9	5,5	113	442,5	4,7	2,4	4,1	5,7	4,6
86	307,5	4,6	6,5	7,0	10,3	3,5	100	377,5	4,4	5,5	6,0	6,0	4,3	114	447,5	4,5	0,9	5,2	5,6	4,3
87	312,5	3,4	6,0	7,0	8,8	2,8	101	382,5	4,8	5,0	6,9	5,9	3,4	115	452,5	4,9	1,2	6,2	5,1	2,3
88	317,5	4,3	5,7	6,8	7,5	2,8	102	387,5	5,6	3,5	6,8	6,5	4,4	116	457,5	4,9	1,2	6,7	5,2	2,6
89	322,5	6,2	6,4	5,6	8,8	3,1	103	392,5	5,6	5,1	6,8	5,8	4,7	117	462,5	4,3	2,9	6,7	5,1	4,0
90	327,5	7,5	5,6	4,8	7,5	3,2	104	397,5	5,6	5,7	4,7	6,4	3,6	118	467,5	3,8	4,3	6,2	4,3	4,6
91	332,5	6,8	4,8	4,3	6,7	2,9	105	402,5	5,7	4,5	5,6	7,2	3,5	119	472,5	5,5	4,8	6,1	4,5	5,0
92	337,5	5,9	5,2	4,2	6,3	2,9	106	407,5	4,5	3,9	6,4	7,4	4,3	120	477,5	6,1	4,1	7,1	5,7	5,6

Tabelle 9.19

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 12, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2*	INH 3*	SC*	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2*	INH 3*	SC*	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2*	INH 3*	SC*	IV
1	-117,5	2,2				0,3	27	12,5	4,8				6,1	53	142,5	3,7				3,3
2	-112,5	4,3				1,4	28	17,5	4,2				11,8	54	147,5	3,5				3,3
3	-107,5	3,8				0,7	29	22,5	4,5				11,8	55	152,5	3,4				2,8
4	-102,5	1,7				0,3	30	27,5	6,1				13,8	56	157,5	3,2				3,3
5	-97,5	0,1				1,2	31	32,5	7,6				12,3	57	162,5	3,2				3,3
6	-92,5	0,2				1,9	32	37,5	8,7				10,3	58	167,5	3,0				3,4
7	-87,5	0,2				1,9	33	42,5	6,9				10,3	58	172,5	2,7				3,1
8	-82,5	0,8				2,0	34	47,5	7,8				7,4	60	177,5	2,8				3,8
9	-77,5	0,2				1,6	35	52,5	7,7				7,4	61	182,5	4,0				3,7
10	-72,5	0,8				0,0	36	57,5	7,4				8,1	62	187,5	4,8				0,8
11	-67,5	1,4				0,0	37	62,5	7,2				8,2	63	192,5	3,7				0,1
12	-62,5	2,1				0,0	38	67,5	6,7				7,2	64	197,5	2,9				1,0
13	-57,5	2,4				0,5	39	72,5	6,9				6,4	65	202,5	2,7				1,8
14	-52,5	1,2				1,1	40	77,5	6,7				6,2	66	207,5	4,0				1,7
15	-47,5	1,1				1,1	41	82,5	6,9				4,7	67	212,5	4,1				1,8
16	-42,5	2,2				1,7	42	87,5	7,4				5,7	68	217,5	3,5				2,0
17	-37,5	1,3				1,7	43	92,5	6,7				4,0	69	222,5	3,5				2,6
18	-32,5	0,8				1,0	44	97,5	6,7				4,3	70	227,5	3,9				2,7
19	-27,5	2,8				1,5	45	102,5	5,6				5,5	71	232,5	3,7				1,9
20	-22,5	3,3				3,0	46	107,5	6,0				4,5	72	237,5	2,8				1,2
21	-17,5	0,4				3,1	47	112,5	5,3				3,9	73	242,5	2,7				1,4
22	-12,5	0,0				3,4	48	117,5	5,5				1,7	74	247,5	2,7				3,0
23	-7,5	0,8				2,3	49	122,5	6,2				1,0	75	252,5	3,0				3,4
24	-2,5	1,9				2,5	50	127,5	4,2				2,9	76	257,5	3,5				1,7
25	2,5	3,2				0,9	51	132,5	4,0				2,3	77	262,5	3,2				1,0
26	7,5	6,8				2,5	52	137,5	3,9				2,6	78	267,5	2,5				0,8

Tabelle 9.19 Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 12, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2*	INH 3*	SC*	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2*	INH 3*	SC*	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2*	INH 3*	SC*	IV	
79	272,5	3,8				1,5	93	342,5	1,4				1,7	107	412,5	1,7					4,3
80	277,5	1,7				4,0	94	347,5	2,2				0,9	108	417,5	2,7					4,7
81	282,5	1,6				4,1	95	352,5	2,6				2,9	109	422,5	2,8					4,9
82	287,5	2,0				3,4	96	357,5	2,7				3,6	110	427,5	1,7					3,0
83	292,5	2,7				4,1	97	362,5	2,2				1,4	111	432,5	1,8					1,6
84	297,5	3,4				4,4	98	367,5	1,5				3,9	112	437,5	1,8					1,0
85	302,5	3,5				3,6	99	372,5	1,6				1,6	113	442,5	2,6					0,7
86	307,5	3,4				2,6	100	377,5	1,9				1,3	114	447,5	0,9					1,3
87	312,5	3,1				2,0	101	382,5	1,8				0,1	115	452,5	0,4					2,7
88	317,5	1,8				1,1	102	387,5	2,9				0,1	116	457,5	0,7					3,1
89	322,5	2,0				0,8	103	392,5	4,3				0,5	117	462,5	2,7					3,1
90	327,5	1,8				0,2	104	397,5	4,9				0,8	118	467,5	4,8					2,9
91	332,5	2,1				0,3	105	402,5	3,7				1,2	119	472,5	4,1					3,3
92	337,5	1,4				0,9	106	407,5	2,1				2,3	120	477,5	3,4					3,0

* Proband schied vorzeitig aus der Studie aus (s. Tab. 3.1.1, S. 16)

Tabelle 9.20

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 13, Mittelwerte von 5 min-Intervallen

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
1	-117,5	2,5	1,5	2,3	1,6	0,0	27	12,5	1,7	5,7	5,0	3,5	5,5	53	142,5	7,7	11,0	12,0	9,9	10,0
2	-112,5	2,1	2,2	3,5	1,9	0,0	28	17,5	6,5	6,9	3,8	3,2	7,4	54	147,5	7,7	12,3	11,6	9,5	8,6
3	-107,5	4,1	2,2	4,8	1,4	0,1	29	22,5	10,0	9,9	8,9	4,4	9,2	55	152,5	7,7	12,6	11,5	11,0	9,1
4	-102,5	5,8	2,0	3,1	1,2	0,3	30	27,5	9,0	14,0	11,3	4,5	11,6	56	157,5	7,7	12,7	12,5	11,0	9,4
5	-97,5	5,2	1,6	3,1	1,7	0,0	31	32,5	7,7	16,0	10,1	4,7	10,9	57	162,5	7,7	12,2	11,8	10,4	9,0
6	-92,5	5,5	1,8	2,9	1,7	1,0	32	37,5	8,3	13,6	8,2	3,5	9,2	58	167,5	8,1	12,4	11,0	10,7	8,5
7	-87,5	4,9	1,9	5,0	1,5	1,7	33	42,5	12,1	12,3	7,7	2,3	9,5	58	172,5	9,4	12,3	11,3	10,3	6,6
8	-82,5	4,2	1,8	3,1	1,1	3,1	34	47,5	15,0	11,1	8,5	5,7	11,2	60	177,5	8,6	12,4	12,3	10,9	7,3
9	-77,5	1,9	3,0	1,3	0,6	2,5	35	52,5	13,2	10,0	8,9	10,1	9,8	61	182,5	8,4	13,0	12,6	11,4	8,9
10	-72,5	0,1	4,4	3,0	1,3	3,0	36	57,5	11,3	10,3	9,3	10,5	10,1	62	187,5	9,8	11,4	10,0	11,1	7,3
11	-67,5	0,2	3,7	0,7	1,7	3,7	37	62,5	9,5	11,1	9,4	8,7	8,3	63	192,5	11,3	10,6	7,6	11,0	7,5
12	-62,5	0,0	2,7	0,1	1,7	1,6	38	67,5	9,2	12,0	8,9	6,5	6,8	64	197,5	11,8	13,7	9,8	11,3	8,8
13	-57,5	0,0	2,2	1,0	0,6	1,3	39	72,5	9,2	11,9	9,2	8,4	7,3	65	202,5	12,1	14,5	10,1	11,1	7,4
14	-52,5	0,0	1,8	0,0	0,2	3,4	40	77,5	9,2	11,1	9,8	9,8	8,7	66	207,5	11,6	12,2	8,8	11,4	6,6
15	-47,5	0,0	1,5	0,2	0,0	4,2	41	82,5	9,2	10,0	10,0	8,9	8,6	67	212,5	11,9	14,1	9,2	13,8	6,4
16	-42,5	0,3	2,3	1,9	0,0	2,9	42	87,5	9,3	10,0	8,3	9,6	9,2	68	217,5	10,5	14,7	9,7	13,4	6,2
17	-37,5	0,4	3,2	3,6	0,0	1,4	43	92,5	9,2	10,1	9,4	8,8	9,3	69	222,5	11,5	15,3	11,7	11,8	6,2
18	-32,5	0,4	3,8	3,1	1,2	2,0	44	97,5	9,3	9,2	10,2	7,1	8,1	70	227,5	13,1	13,6	10,0	11,6	5,0
19	-27,5	1,1	3,4	2,1	3,0	1,9	45	102,5	10,7	9,8	9,4	7,5	8,1	71	232,5	12,2	12,0	10,3	11,0	6,4
20	-22,5	2,0	2,6	2,1	4,2	1,8	46	107,5	12,2	10,5	9,1	8,2	8,0	72	237,5	10,4	12,5	11,9	11,8	7,6
21	-17,5	4,6	2,6	3,3	3,2	0,6	47	112,5	9,5	11,4	8,7	7,8	7,5	73	242,5	10,4	12,6	12,3	13,0	7,3
22	-12,5	5,7	3,1	3,2	2,1	1,4	48	117,5	9,2	11,7	10,6	7,9	7,7	74	247,5	12,1	11,8	11,4	14,5	7,9
23	-7,5	4,5	4,2	1,4	1,9	2,5	49	122,5	9,2	11,2	10,6	8,9	8,3	75	252,5	11,4	10,2	12,0	12,5	6,0
24	-2,5	4,1	5,2	1,0	2,1	3,4	50	127,5	8,6	9,9	12,4	10,3	8,0	76	257,5	10,4	11,4	11,3	12,6	4,8
25	2,5	4,0	5,8	2,0	2,9	2,2	51	132,5	7,7	10,3	11,9	9,2	6,6	77	262,5	9,5	11,9	9,5	13,0	5,8
26	7,5	3,6	6,6	5,4	3,3	5,1	52	137,5	7,7	10,8	11,9	9,4	8,5	78	267,5	9,8	12,1	10,3	12,4	6,9

Tabelle 9.20

Glukoseinfusionsraten (mg/kg/min) bei Proband Nr. 13, Mittelwerte von 5 min-Intervallen; Fortsetzung

Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV	Nr.	Zeit (min)	INH 1	INH 2	INH 3	SC	IV
79	272,5	10,1	12,1	10,3	11,8	6,4	93	342,5	6,2	10,7	6,3	8,0	3,1	107	412,5	5,8	8,1	5,2	9,3	3,1
80	277,5	9,2	10,6	9,4	12,0	7,2	94	347,5	6,2	10,4	7,4	9,0	3,4	108	417,5	4,6	7,6	4,1	10,0	3,1
81	282,5	8,7	9,9	10,4	11,5	7,6	95	352,5	7,7	9,3	5,4	8,0	4,4	109	422,5	4,9	5,0	3,7	8,0	3,1
82	287,5	8,6	9,9	10,0	11,3	7,3	96	357,5	9,1	8,8	6,2	7,9	4,1	110	427,5	4,1	4,7	5,2	6,5	3,4
83	292,5	7,8	10,3	8,1	10,7	4,4	97	362,5	9,9	8,1	6,5	8,2	3,4	111	432,5	4,0	5,2	5,1	7,6	4,0
84	297,5	8,2	10,6	7,9	10,6	3,1	98	367,5	7,6	7,6	4,5	6,6	3,8	112	437,5	5,3	5,6	4,3	6,9	3,7
85	302,5	8,7	11,3	7,4	10,6	3,7	99	372,5	6,2	7,8	3,1	6,2	3,3	113	442,5	5,8	5,8	3,9	4,8	3,9
86	307,5	9,5	12,9	5,8	11,6	3,4	100	377,5	6,3	6,0	3,9	5,7	3,5	114	447,5	3,1	6,1	4,4	5,3	4,5
87	312,5	9,1	10,8	4,9	10,7	3,1	101	382,5	6,2	5,9	4,8	5,2	3,4	115	452,5	3,1	5,7	4,5	3,6	4,0
88	317,5	9,7	10,0	6,2	10,2	3,6	102	387,5	5,5	6,1	6,0	5,5	3,2	116	457,5	2,5	5,4	5,1	4,0	4,5
89	322,5	7,7	8,6	7,2	10,6	3,7	103	392,5	5,0	5,7	6,3	6,2	3,1	117	462,5	3,0	5,0	5,8	4,9	3,9
90	327,5	6,8	8,7	6,4	10,0	4,1	104	397,5	5,7	7,3	4,4	9,0	3,2	118	467,5	3,8	5,7	4,2	6,9	5,1
91	332,5	6,2	9,6	6,0	8,8	3,6	105	402,5	6,4	8,7	3,5	10,7	3,8	119	472,5	5,1	5,5	1,5	7,7	5,1
92	337,5	7,0	8,6	5,8	8,3	3,1	106	407,5	5,7	6,0	4,3	8,4	3,4	120	477,5	5,6	5,1	2,7	7,6	3,8