

(FRA DET MEDICINSK-KEMISKE INSTITUT VED LUNDS UNIVERSITET.
CHEF: PROF. DR. MED. IVAR BANG.)

EXPERIMENTELLE UNDERSØGELSER OVER PHLORHIZINDIABETES. I

AF

A. ERLANDSEN

Blandt de experimentelt fremkaldte Diabetesformer, der er studerede med det Formaal at opklare Ætiologien for de pathologiske Glykosurier hos Mennesket, indtager som bekendt Phlorhizindiabetes'en en Særstilling. Medens de øvrige experimentelle Glykosurier betinges af Forøgelsen af Blodsukkerkoncentrationen, hvilket igen staar i Forhold til en forøget Glykogenomsætning i Leveren, angives Blodsuktermængden under Phlorhizinforgiftningen snart at være normal eller subnormal, snart forøget. Anskuelserne om Phlorhizinglykosuriens Mekanisme er derfor i høj Grad modstridende. Da det nu har den største Interesse for Bedømmelsen af Nyrens Rolle ved de kroniske Glykosurier, specielt dog som experimentelt Grundlag for Antagelsen af en „Nyrediabetes“, at oplyse Phlorhizinglykosuriens Mekanisme, er nye Undersøgelser paakrævede.

De meget divergerende Meninger om Phlorhizinglykosuriens Mekanisme kan indordnes under følgende 4 Theorier:

1. „Eliminationstheorien“.
2. „Vehikeltheorien“.
3. Theorien om den primære extrarenale Sukkerproduktion.
4. Theorien om den primære renale Sukkerproduktion.

„Eliminationstheorien“.

Denne Theori er opstillet af v. MERING og støttes af CREMERS, ZUNTZ' og LEWANDOWSKI'S Undersøgelser. Efter denne skyldes Phlorhizinglykosurien en forøget Permeabilitet for Sukker i Nyrerne, idet Sukkerudskillelsen foregaar ved normal (eller subnormal) Blodsukkerkoncentration.

v. MERING¹ var den første, der paaviste Glykosuri efter Injektion af Phlorhizin. Han viste desuden af Spaltningsproduktet Phloretin ogsaa frembragte Glykosuri, saa at denne ikke alene kunde skyldes Udskillelse af Phlorhizinets Sukkerindhold. Undersøgelsen af Blodsuktermængden hos Hunde 12—18 Timer efter Phlorhizininjektion viste ingen Forøgelse (3 Forsøg). v. MERING paaviste desuden, at Glykosurien opstaar, selv om Leveren extirperes eller underbindes (hos Gæs). CREMER & RITTER² bekræftede v. MERINGS Angivelser, idet de paaviste 'at Phlorhizininjektion hos Kaniner fremkaldte en stærk Sukkerudskillelse (> 4 Gram Glykose) og at Sukkerudskillelsen ophørte samtidig med Phlorhizinudskillelsen. Ved polarimetrisk Bestemmelse kunde de næsten kvantitativt genfinde Phlorhizinet i Urinen³. MINKOWSKI⁴ bekræftede v. MERINGS Angivelse af, at Blodsukkerkoncentrationen ikke var forøget, men tværtimod abnormt lav. Han angiver desuden at 3 pankreasdiabetiske Hunde efter Phlorhizininjektion fik stærkere Sukkerudskillelse. Endelig fandt han, at der efter Nyreexstirpation under Phlorhizinforgiftningen vel kom en ringe Blodsukkerforøgelse, men at denne ikke oversteg Grænserne for det normale. MINKOWSKI slutter derfor, at Phlorhizinglykosurien skyldes en primær Nyrepaavirkning (se iøvrigt senere). ZUNTZ⁵ søgte at fastslaa Glykosuriens renale Oprindelse ved at lokalisere Phlorhizinvirkningen til den ene Nyre. I dette Øjemed injicerede han 1—5 cm³ 0,5% Phlorhizinopløsning i den ene Nyrearterie og opfangede Urinen fra begge Nyrer gennem indlagte Ureterkanyler. Han paaviste at Diuresen hurtig tiltager paa den injicerede Side, hvor der allerede 1—2 Minutter efter Injektionen optræder Sukker i Urinen. Først et Par Minutter senere kommer der sukkerholdig Urin fra den anden Side, og Glykosurien holder sig her i den første halve Time væsentlig ringere end paa den injicerede Side. Selv ved subnormale Blodsukkerværdier gaar der store Sukkermængder over i Urinen. ZUNTZ antager derfor, at Nyreepitheliernes Tiltrækningskraft for Sukker er forøget under Phlorhizinforgiftningen, og at Blodsukkeret stadig fornyes ved en Art Regulation. Det interessante Forsøg støtter v. MERINGS Anskuelser, men der kan rejses Indvendinger mod For-

¹ Z. f. klin. Medic. 1888. S. 405, 1889. S. 431.

² Z. f. Biologie. 1891. S. 459.

³ Jfr. JOKATA: Hofmeisters Beitr. Bd. 5. S. 313.

⁴ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. S. 85.

⁵ DUBOIS-REYMONDS Arch. 1895. S. 570.

søget. For det første skaber man ved Injektion af en vis Vædske­mængde forskellige Sekretionsbetingelser for de to Nyrer. For det andet maa (jvfr. CREMER) alene den forøgede Diurese paa den injicerede Side hurtigere føre sukkerholdig Urin ned gennem Ureter end paa den anden Side. Mindre begrundet er derimod PFLÜGERS¹ Indvending, at Phlorhizinet allerede spaltes i Blodet, og at det er det fraspaltede Sukker, der udskilles i den injicerede Nyre.

LEWANDOWSKI² kommer ogsaa til det Resultat (3 Forsøg), at Blodsukker­mængden efter Phlorhizininjektion ikke forøges. Da de 2 Bestemmelser (NB! SEEGENS Methode) gav subnormale Værdier, mener han at Blod­sukker­mængden nedsættes. Han finder efter dobbeltsidig Nyre­exstirpation og paafølgende Phlorhizininjektion ikke nogen Hyperglykæmi.

„Vehikeltheorien“.

Under dette Navn betegnes i Almindelighed MINKOWSKI'S² Hypothese om Phlorhizinet's Virkemaade: Phlorhizinet spaltes i Nyrene til Phloretin og Phlorose (Glykose). Glykosen udskilles, medens Phloretinet atter parrer sig med Sukker i Blodet, hvorpaa det nydannede Phlorhizin paany spaltes i Nyrene osv.

MINKOWSKI stod væsentligst paa samme experimentelle Grundlag som v. MERING, da han — med meget Forbehold — fremsatte denne Hypothese. Han har ikke fremført Holdepunkter for dens Rigtighed, og den er mødt med megen Tvivl, dels paa Grund af Vanskeligheden ved at forklare den mægtige Sukkerudskillelse efter smaa Phlorhizindoser, dels fordi det er paavist at Phlorhizinet udskilles uforandret. Hvis Hypotesen var rigtig, maatte Phlorhizin og Phloretin desuden virke paa samme Maade, idet det sidste straks maatte parre sig med Sukker i Organismen. Jeg skal senere søge at vise, at dette ikke er Tilfældet.

Theorien om den primære extrarenale Sukkerproduktion.

De Forff., der henlægger Phlorhizinet's Angreb­punkt til et Sted udenfor Nyren, er ingenlunde enige om, hvorledes og hvor det virker. Nogle (COOLEN, BIEDL & KOLISCH) finde det sandsynligst, at Phlorhizinglykosurien, ligesom alle andre ex­perimentelle Glykosurier, skyldes en primær Sukkerpro-

¹ PFLÜGERS Archiv. Bd. 96, 1903. S. 385.

² DUBOIS-REYMONDS Arch. 1901. S. 365.

³ l. c.

duktion i Leveren med paafølgende Hyperglykæmi. Andre (PFLÜGER, LÉPINE m. fl.) mener at Glykosurien skyldes en primær hæmatogen Sukkerproduktion, idet Phlorhizinet skulde frigøre en Del af Blodets „bundne“ Sukker og derved betinge Sukkerets Passage gennem Nyrerne.

Naar COOLEN¹ benægter Phlorhizinglykosuriens renale Oprindelse, skyldes det, dels at han hos Kaniner finder Hyperglykæmi (0,16—0,25 %) 6 Timer efter Phlorhizininjektion, dels at han faar stærk Blodsukkerforøgelse (0,28—0,35 %), naar Nyrerne exstirperes under Phlorhizinforgiftningen. Han har dog kun foretaget faa Forsøg og Blodsukkerbestemmelserne er foretagne efter SEEGENS Methode. Han har heller ikke taget Hensyn til, at Nyreexstirpation uden Phlorhizininjektion frembringer Hyperglykæmi (MINKOWSKI, ROSE)².

BIEDL & KOLISCH³ kunde ogsaa kort efter Phlorhizinglykosuriens Begyndelse vise en tydelig Stigning af Blodsukkerkoncentrationen. Da de desuden fandt, at Nyrevenenblodet hyppigt var sukkerrigere end Arteriebldet og at Levervenenblodet efter Phlorhizininjektion viste forøget Sukkerindhold, mente de sig berettigede til at forkaste Theorierne om forhøjet Permeabilitet eller Sekretion hos Nyren. Da et nøjagtigt Referat af Forsøgene mangler, er det umuligt at angive, i hvor mange af disse Hyperglykæmien skyldes forudgaaende Aareladning. I det citerede Kaninforsøg har Aareladningen sikkert spillet en Rolle. De øvrige Undersøgelser er dels udført paa curariserede eller chloroformerede Dyr, dels paa ikke-narkotiserede Dyr. Det angives at dette er uden Indflydelse paa Forsøgsresultaterne, men dette er ikke dokumenteret. Ej heller findes der Oplysninger om, hvorledes Forff. ved deres Undersøgelser af Levervenenblodet og Nyrevenenblodet har undgaaet de svære Forsøgsfejl, som Afklemning af Karrene (Stase) medfører. Disse Forhold saavel som den anvendte Blodsukkerbestemmelsesmethodes Mangler svækker i høj Grad disse Undersøgelers Beviskraft.

Spørgsmaalet om Phlorhizinets Evne til ved Frigørelse af Blodets bundne Kulhydratmolekuler at fremkalde Glykosuri opstod efter at OTTO⁴ havde paavist Tilstedeværelsen af ikke-forgærende, reducerende Substanser i Blodet. Da HENRIQUES⁵ og H. I. BINGS⁶ Undersøgelser have sandsynliggjort, at Sukker i Blodet delvis var bundet i jecorinagtige Forbindelser, tillagde man (PFLÜGER)⁷ Phlorhizinet den Evne at virke dissocierende paa

¹ Arch. international. de Pharmacodynamie. Bd. I, 1894. S. 267.

² Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 50. S. 15.

³ Verhandl. d. XVIII Congr. f. inn. Med. 1900. S. 573.

⁴ PFLÜGERS Arch. Bd. 35, 1885. S. 467.

⁵ Z. f. physiol. Chem. Bd. 23, 1897. S. 244.

⁶ Undersøgelser over reducerende Substanser i Blodet. Doktordisputats. Kbhvn. 1899.

⁷ l. c. S. 385.

„Jecorinet“ og derved gøre Sukkeret disponibelt for Nyrerne. Da BING imidlertid har vist, at Forholdet mellem Blodets „frie Glykose“ og „Jecorinet“ ikke ændres under Phlorhizinforgiftningen, og disse Undersøgelser ikke fra anden Side er afkræftede, savner man experimentelt Grundlag for denne Hypothese. Det samme gælder den Theori, der er fremsat af LÉPINE¹ og hans Medarbejdere. Disse Forff. mener, at Phlorhizinet ved Hjælp af et Ferment betinger en Frigørelse af det bundne Blodsukker („sucre virtuel“) og derved en Sukkerudskillelse. Uden at komme ind paa LÉPINES Undersøgelser som Helhed, maa det fremhæves at han ikke har ydet Bevis for, at Phlorhizinet bevirker en Forskydning af Forholdet mellem Blodets „frie“ og „bundne“ Sukker.

Det er desuden i den seneste Tid, navnlig gennem MICHAËLIS & RONA's² Arbejder, gjort sandsynligt, at Sukkeret forekommer frit i Blodet.

Theorien om den primære renale Sukkerproduktion.

Denne Theori, der først er fremsat af LEVENE og som yderligere er udviklet af PAVY, BRODIE & SIAU, hævder at Phlorhizinglykosurien skyldes en renal Sukkerproduktion og benægter at det udskilte Sukker stammer fra Blodets Sukkerindhold.

LEVENE³ fandt hos Hunde ingen Hyperglykæmi efter Phlorhizininjektion. Han angiver at Blodets Sukkerindhold tiltager ved Passagen gennem Nyren under Forgiftningen og at Nyren indeholder mere Sukker end normalt. Der maa dog rejses alvorlige Indvendinger mod hans Forsøg. Den anvendte Blodsukkerbestemmelsesmethode gav abnormt høje Normalværdier (f. Ex. 0,17 % og 0,21 %), Blodsukkerbestemmelserne blev udført en til flere Dage efter Phlorhizininjektionen. Nyreblodsundersøgelserne ligeledes 1—3 Dage efter Injektionen, altsaa tildels efter Forgiftningens Ophør. De fundne Stigninger af Blodsukkerindholdet i Nyrevenblodet ligger næppe udenfor Fejlgrænsen (kun i 2 af 9 Tilfælde var Stigningen 0,02%), navnlig hvis der tages Hensyn til Blodets Koncentrationsforøgelse ved Passagen gennem Nyrerne og til de Fejl, som Afklemning af Nyrekarrerne og andre Manipulationer kan have medført. Endelig kan det ikke tjene som Bevis for en Sukkerproduktion i Nyrerne (jvfr. ZUNTZ⁴), at der under Glykosurien findes 1,6—3,4 Centigram mere Sukker i Nyren end normalt. Nyrekanalerne er jo fyldte med stærkt sukkerholdig Urin.

PAVY, BRODIE & SIAU⁵ mener, støttende sig til PAVY's tidligere Undersøgelser⁶, at Phlorhizininjektion fremkalder Hyperglykæmi, men tiltræder,

¹ Le diabète sucré. Paris 1909.

² Biochem. Zeitschr. Bd. 14. S. 476.

³ Journ. of Physiol. Bd. 17, 1894. S. 259.

⁴ l. c.

⁵ Journ. of Physiol. Bd. 29, 1903. S. 467.

⁶ Journ. of Physiol. Bd. 20, 1896. S. 22.

efter at have bekræftet ZUNTZ' Forsøg, den Opfattelse, at Phlorhizinets Angrebssted ligger i Nyrene. Efter et lille Antal Perfusionsforsøg paa udskaarne Nyre mene de at kunne vise, at Nyren under Forsøget har produceret Sukker. Herefter fremsætte de den Theori, at Nyrens secernerende Celler, under Paavirkning af Phlorhizinet, producerer Glykose paa samme Maade som Mælkekirtlens Celler producerer Lactose under Paavirkning af en eller anden Substans, der tilføres med Blodet. Den opstaaede Hyperglykæmi forklare de ved at antage at Sukkerproduktionen i Nyrene bliver saa livlig, at der afgives Sukker til Blodet (jvfr. Lactose under livlig Mælkesekretion). Grundlaget for Theorien er den rigtige Beregning af de anstillede Perfusionsforsøg. Rent fraset den Betænkelighed man maa nære ved at drage Slutninger af Perfusionsforsøg med et saa let foranderligt Organ som Nyren, der allerede uden Phlorhizin lader Sukker passere, maa man gøre Indvendinger mod Forsøgene. Der tilsættes Chloralhydrat til det phlorhizinholdige Blod for at faa Diuresen i Gang, og der anvendes ikke lige store Chloralhydratdoser i Forsøgene og Kontrolforsøgene. Phlorhizinforsøgene vise, at der fremkaldes forøget Sukkerudskillelse (ialt 0,33—0,45 Gram) ved en ren Nyrepaavirkning, men ikke at der er Sukkerproduktion i Nyren. I de 2 af 3 Forsøg fandt Forff. at Sukker-mængden i Urinen¹ var noget større end Sukkertabet i Blodet. Beregningen af det sidste er i de to afgørende Forsøg (Exp. III og IV) foretaget paa Grundlag af Sukkerindholdet i det ikke-perfunderede Blod, som har staaet paa Vandbad ved 37° C i Forsøgets ca. 2 Timer, og det synes ikke at være undersøgt, hvorvidt og hvormeget Glykolyse har formindsket Blodsukker-mængden. Det tredje Forsøg (Exp. II), hvor Sukkerbestemmelsen var foretaget strax, gav det modsatte Resultat. Undladelsen af at tage Hensyn til en saadan Fejlkilde omstøder Forsøgenes Beviskraft, da Udslagene i Forvejen er smaa. De anstillede Exviscerationsforsøg, der viser at Phlorhizinet fremkalder Glykosuri, selv om alle Underlivsorganer (med Undtagelse af Nyrene) er fjærned, er heller ikke bevisende for en Sukkerproduktion i Nyrene. Sukkerudskillelsen kan vel ikke stamme fra Blodsukkeret alene, men Sukkerproduktionen kan lige saa vel tænkes at stamme fra andre Væv, Blodet har passeret.

Som Støtte for denne Theori anføres yderligere, at LÖEWI² ved de fleste andre Glykosurier efter Diuretica finder forøget Sukkerudskillelse, medens dette ikke er Tilfældet ved Phlorhizinglykosurien. Dette taler dog ikke særlig for en Sukkerproduktion. Det kan lige saa godt skyldes, at Nyren under Phlorhizinforgiftningen opsuger Blodsukkeret saa hurtigt det tilføres, og at den sekundære Sukkerproduktion (se senere) ikke forøges under Paavirkning af Diuretica, medens man ved de andre Glykosurier faar en hurtigere Gennemskylning af stærkt sukkerholdigt Blod og dermed stærkere Sukkerudskillelse.

¹ Bestemmelsesmaaden ikke anført. Man er derved udelukket fra at se, hvorvidt der er taget Hensyn til Urinens Egenreduktion.

² Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902. S. 410.

WOHLGEMUTH & BENZUR¹ have nylig paavist en forøget Fermentproduktion (Diastase) i Nyrene efter Phlorhizin- og Phloretininjektion, og mener herved at have givet Bevis for, at der under Indflydelsen af disse Stoffer paa Nyrecellerne foregaar en „katabolisk Proces, hvis Slutningseffekt er en forøget Sukkerudskillelse“. Da det samme findes ved Adrenalin glykosurien, der sikkert har en ganske forskellig Mekanisme, synes disse Resultater mig ikke egnede til at oplyse Phlorhizindiabetes'ens Væsen.

Det maa fremgaa af ovenstaaende at der, i Diskussionen om Phlorhizinglykosuriens Mekanisme, for de forskellige Opfattelser er anført en Række Argumenter, hvoraf intet er afgørende Bevis for nogen af de nævnte Anskuelser. Spørgsmaalet er derfor lige saa dunkelt nu som tidligere.

Det principale Spørgsmaal i den foreliggende Undersøgelse er følgende: Er Nyren under Phlorhizinforgiftningen abnormt permeabel for Sukker eller ikke?

Dette Spørgsmaal har ikke faaet nogen afgørende Besvarelse i noget af de tidligere Arbejder, hvad de modstridende Theorier tilfulde beviser. Da de gamle Veje har vist sig ufarbare, bl. a. fordi de ved Forsøgene benyttede Indgreb ofte betinge uoverskuelige Fejl, maa nye Veje opsøges.

Antager man vilkaarligt 1) at Nyren under Phlorhizinforgiftningen er permeabel for Sukker og 2) at Blodsukermængden hverken er forøget eller formindsket mod Normen, maa der samtidig foregaa en til Sukkerexkretionen svarende Sukkerproduktion i Legemet.

For at bevise eller modbevise disse Antagelser er det nu maaske tilstrækkeligt at kombinere Phlorhizinforgiftningen med et eller andet Indgreb, der konstant fremkalder Hyperglykæmi hos Forsøgsdyrene. Hvis vi nemlig i et saadant Tilfælde ikke hos de phlorhizinforgiftede Dyr faar nogen Blodsukkerstigning, men hos alle andre faar en saadan, saa maa dette bero paa en forøget Permeabilitet hos Nyrene under Phlorhizinforgiftningen.

¹ Biochem. Zeitschr. Bd. 21, 1909. S. 460.

BANG¹, der studerede Glykogenomsætningen i Leveren under Phlorhizinforgiftningen og Phloretinforgiftningen, fandt i 2 Forsøg, at man hos Kaniner ved Piqûre under Phlorhizinforgiftningen fandt en ringere Hyperglykæmi end efter Piqûre alene. Dette talte altsaa for at Sukkeret under Phlorhizinforgiftningen elimineredes af Blodet i større Omfang end normalt. Det laa udenfor BANGS Opgave at forfølge dette nærmere. Paa Prof. BANGS Forslag har jeg nu rettet en systematisk Undersøgelse paa at opklare dette Spørgsmaal.

Forudsætningerne for Undersøgelsen er som ovenfor berørt:

- I) At man ved et skaansomt Indgreb, der indvirker exquisit paa Sukkerproduktionen, kan fremkalde en Hyperglykæmi, hvis Grad nøje kan fastslaaes.
- II) At Phlorhizinforgiftningen ikke paa noget Tidspunkt fremkalder Hyperglykæmi.

Naar det gennem Forforsøg er vist, at disse Forudsætninger er tilstede, kan selve Hovedundersøgelsen anstilles. Denne vil (s. o.) bestaa i:

- III) Kombination af Phlorhizinforgiftningen med det Hyperglykæmi fremkaldende Indgreb.

Af de forskellige Maader, hvorpaa man kan fremkalde Hyperglykæmi, har Aareladningen (se nedenfor) vist sig at opfylde de under I) opstillede Krav.

Som Kontrol for de ved Kombination af Phlorhizin- og Aareladnings-Hyperglykæmien vundne Resultater har jeg undersøgt Kombination af Phlorhizinforgiftning med en anden experimentel Hyperglykæmi (Adrenalinhyperglykæmien). Disse Forsøg vil fremkomme i en følgende Meddelelse.

¹ Hofmeisters Beitr. Bd. X, 1907. S. 314.

I. Aareladningens Indflydelse paa Blodsuktermængden.

Det er bekendt at Aareladning fremkalder en Forøgelse af Blodsuktermængden. Denne Hyperglykæmi skyldes — som BANG¹ har vist — en forøget Glykogenomsætning i Leveren. Den opfylder for saavidt de ovenfor opstillede Krav, og det gælder derfor blot om at vise, at der, baade hvad Blodsukkerstigningens Størrelse og Hyperglykæmiens Varighed angaaer, er en saadan Lovmæssighed, at man forud tilnærmelsesvis kan angive Blodsukkerkoncentrationen paa et givet Tidspunkt efter Aareladningen.

I dette Øjemed maa jeg, efter a) først at omtale den anvendte Methodik for Blodsukkerbestemmelserne, b) bestemme den normale Blodsukkerkoncentration hos Forsøgsdyrene og c) Aareladningshyperglykæmiens Varighed og Størrelse.

Methodik.

Som Forsøgsdyr anvendtes Kaniner. Der er kun brugt tilsyneladende sunde Dyr, som i nogen Tid havde levet paa ensartet kulhydratrig Næring. For ikke at indføre forstyrrende Momenter blev Dyrene i intet af nedenfor anførte Forsøg udsatte for Inanition, langvarig Opbinding eller Narkose.

Aareladningen. Blodet blev taget direkte fra Carotis. Naar der under samme Forsøg skulde tages 2 Blodprøver, blev begge Carotider fremlagt strax, saa skaansomt som muligt. Derpaa indførtes Glaskanyler i Carotis. Efter Aareladning underbandtes Carotis, Operationssaaret lukkedes med en Sutur og Dyret frigjortes strax til kort før 2den Aareladning (fra den anden Carotis).

Blodsukkerbestemmelserne blev altid udført umiddelbart efter Aareladningerne og efter BANGS Methode², idet jeg dog i Stedet for Kaolin til Adsorption af Kolloiderne benyttede det af MICHAËLIS & RONA³ anbefalede kolloidale Jernoxyd (Ferrum oxyd. dialysat. liq.; Merck.).

Da BANGS Methode til Sukkerbestemmelser har faaet Anerkendelse (JESSEN-HANSEN⁴, A. C. ANDERSEN⁵) som en bekvem og nøjagtig Methode, kan jeg indskrænke mig til at anføre de Kontrolbestemmelser, jeg har udført for at undersøge Anvendeligheden af det kolloidale Jernoxyd. Udfugningen foregaaer ved Tilsætning af *Na Cl* momentant.

¹ Hofmeisters Beitr. Bd. IX—X (1907).

² Biochem. Zeitschr. Bd. 2. S. 271, Bd. 7. S. 327, Bd. 11. S. 538.

³ Biochem. Zeitschr. Bd. 8. S. 356.

⁴ Biochem. Zeitschr. Bd. 10. S. 249.

⁵ Medd. fra Carlsberg Laboratorium 1909. Bd. 7. S. 207.

Kontrollforsøg.

a) Reducerer Ferrum oxyd. dialys. liq. (5%) Merck?
 10 cm³ mættet *Na Clopl.* + 5 cm³ *H₂O* · 10 cm³ forbruger 49,8 cm³ Hydroxyl-aminopl.

10 - - - - + { 2 cm³ koll.
 Jernoxyd · 10 cm³ - 49,6 cm³ -
 3 cm³ *H₂O*

10 - - - - + { 4 cm³ koll.
 Jernoxyd · 10 cm³ - 49,7 cm³ -
 1 cm³ *H₂O*

b) River Fældning af Ferrum oxyd. dial. Sukker med?
 0,2503 Gram rent Druesukker = 0,2486 Gram vandfri Glykose¹ opløses i
 100 cm³ *H₂O*. 10 cm³ indeholder 24,9 Milligr. Glykose

10 cm³ Glykoseopl. { Udfnugning,
 3 - mættet *Na Clopl.* { Filtrering, fundet 25,8 Milligr. Glykose
 2 - koll. Jernoxyd { Titring (BANG)

10 cm³ Glykoseopl. {
 3 - mættet *Na Clopl.* { - - 24,8 - -
 2 - koll. Jernoxyd {

c) Giver Kaolinmetoden og Jernoxydmetoden samme
 Resultater?

I. Sukkerbestemmelse i en vilkaarlig Sukkeropløsning.

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 1) 30 cm ³ Glykoseopl. | { Rystning, Filtrering og Titring | 10 cm ³ indeh. |
| 7 - mættet <i>Na Clopl.</i> | | 15,8 Mg. Glyk. |
| 3 - koll. Jernoxyd. | | = 0,211 % |
| 2) 30 cm ³ Glykoseopl. | { - - - | 10 cm ³ inde- |
| 7 - mættet <i>Na Clopl.</i> | | holdt 15,4 Mg. |
| 3 - dest. Vand | | Glykose |
| 8 Knivspidsfulde Kaolin | | = 0,205 % |
| 3) 30 cm ³ Glykoseopl. | { - - - | 10 cm ³ inde- |
| 7 - mættet <i>Na Clopl.</i> | | holdt 15,5 Mg. |
| 3 - dest. Vand | | Glykose |
| 8 Knivspidsfulde Kaolin | | = 0,207 % |

II. Sukkerbestemmelse i Kaninblod.

- 1) Kaolinmetoden gav et lysegult Filtrat; Blodsuktermængden = 0,09 %
 2) Jernoxydmetoden - - farveløst - ; - = 0,08 %.

Da det herefter er godtgjort at Anvendelsen af kolloidalt Jernoxyd ikke skader Sukkerbestemmelsens Nøjagtighed, og da Filtraterne efter Udfnugningen — modsat Kaolinmetoden — er klare og farveløse, kan jeg anbefale denne lille Ændring ved BANGS Blodsukkerbestemmelse. Denne er senere altid udført paa følgende Maade, idet BANGS Forskrifter

¹ Præparatet, der velvilligst var mig overladt af Hr. Prof. S. P. L. SØRENSEN, Carlsberg, indeholdt 99,344 % vandfri Dextrose. Resten var ikke-reducerende Stoffer.

iøvrigt nøje overholdtes: Inddampningsresten fra de alkoholiske Blodextrakter bringes kvantitativt (ved Hjælp af destilleret Vand) over i et Maaleglas. Derpaa tilsættes 3 cm³ mættet NaCl opløsning og 3 cm³ Ferr. oxyd. dialysat., hvorpaa Vædskemængden (helst ca. 18—20 cm³ ialt) aflæses. Glasset vendes nogle Gange, hvorpaa man filtrerer gennem et lille Foldefilter. 10 cm³ af det klare Filtrat afpipetteres og titreres. Det har vist sig at de af BANG angivne Centrifugeringstider uden Skade kan afkortes mindst det halve, naar man anvender en kraftig Centrifuge. En fuldstændig Blodsukkerbestemmelse a. m. BANG tager paa denne Maade kun ca. 3 Timer.

Blodsukkerkoncentrationen hos Kaniner.

Efter forskellige Forfatteres Angivelser kan man ansætte Kaninens normale Blodsukkerkoncentration¹ til ca. 0,1⁰/₀.

SCHENCK² fandt ved Hjælp af Sublimatfældning og KNAPP's Titration som Middeltal af 15 Bestemmelser 0,12⁰/₀ (0,07—0,16⁰/₀); LEWANDOWSKI³ fandt efter SEEGENS Methode og Reduktionsbestemmelse efter Allihn-Meissl 0,09⁰/₀ (Middeltal af 3 Bestemmelser) og ROSE⁴ efter SEEGENS Methode og KNAPP's Titration 0,10—0,11⁰/₀. Endelig har N. ANDERSSON⁵ efter BANGS Methode som Gennemsnit af 13 Bestemmelser fundet en Blodsukkerkoncentration paa 0,12⁰/₀ (0,11—0,14⁰/₀). Som Kontrol har jeg paa ovenfor omtalte Maade udført 7 Bestemmelser, som nedenfor anføres (Tabel I). Gennemsnitsværdien var 0,13⁰/₀ (0,09—0,16⁰/₀).

Tabel I.

Dato	No.	Vægt	Blodmængde	Sukker	Anm.
4/4 09	1	1400 Gram	8,2 cm ³	0,15 ⁰ / ₀	} Langsom Blødning fra Ørevene
5/4 09	2	1300 —	10,1 -	0,13 -	
8/4 09	5	900 —	22,9 -	0,09 -	
10/4 09	7	900 —	13,7 -	0,12 -	
12/4 09	9	1100 —	17,9 -	0,10 -	
22/4 09	19	2300 —	26,8 -	0,13 -	Gravid.
24/4 09	20	2000 —	20,7 -	0,16 -	

¹ Hvor intet andet er anført, forstaaes herved den fundne Totalreduktion (af Blodets Alkoholextrakt) beregnet = Glykose.

² PFLÜGERS Arch. Bd. 57, 1894. S. 553.

³ l. c. ⁴ l. c.

⁵ Biochem. Zeitschr. Bd. 12, 1908. S. 1.

De af N. ANDERSSON og mig udførte 20 Bestemmelser efter BANGS Methode giver altsaa for normale Kaniner gennemsnitlig 0,12—0,13 % Blodsukker. Der er dog betydelige individuelle Variationer (0,09%—0,16%), men Ydergrænserne er relativ sjældne.

Som bekendt skyldes en Del af Reduktionen visse ubekendte, ikke gæringsdygtige Kulhydrater („Restsukker“). Disse udgør efter ANDERSSON ca. 25 % af de fundne Værdier for Totalreduktionen, saa at man kun kan regne ca. 75 % af denne = Glykose.

Aareladningshyperglykæmiens Varighed.

Forøgelsen af Blodsukkeret efter Aareladning er oprindelig paavist af CL. BERNARD¹. Aareladningshyperglykæmien er senere nøjere undersøgt af SCHENCK, LEWANDOWSKI, ROSE og N. ANDERSSON. Jeg har suppleret disse Forff.s Undersøgelser med 3 Bestemmelser. Disse vil fremgaa af omstaaende Tabel II (S. 23), hvori jeg, for at give et samlet Billede af Aareladningshyperglykæmiens Varighed og Blodsukkerstigningens Størrelse, har sammenstillet de forskellige Forff.s Forsøg, ordnede efter Tidsrummet mellem Aareladningerne.

Aareladning fremkalder altsaa konstant hos Kaniner en Hyperglykæmi, som forløber paa næsten lovmæssig Maade. Den er allerede begyndt 5 Min. efter Aareladningen, tiltager jævnt og naaer sit Maximum ca. $\frac{1}{2}$ Time efter Aareladningen. Paa dette Tidspunkt er Blodsukkerkoncentrationen ca. 0,33 % (o: ca. 3 Gange saa meget som før Aareladningen). Hyperglykæmien bliver staaende til ca. 1— $\frac{1}{2}$ Time efter Aareladningen, hvorpaa Blodsuktermængden aftager hurtigt, saa at Hyperglykæmien er svunden ca. 2 Timer efter Aareladningen. Blodsukkerstigningens Størrelse synes (jvfr. ANDERSSON) at være uafhængig af, hvor meget Blod der er udtømt.

¹ Leçons sur le diabète. Paris 1877.

Tabel II.

Forf.	Tid mellem Aareladningerne	1ste Aareladning		2den Aareladning		Relativ Blod-sukkerstigning	Absolut Blod-sukkerstigning	Absolut Stigning Gennemsnit
		Blod-mængde	Sukker	Blod-mængde	Sukker			
ERLANDSEN	5 Min.	8,2 Gr.	0,15 ‰	10,1 Gr.	0,18 ‰	20,0 ‰	0,03 ‰	} 5-15 Min. 0,07 ‰
ANDERSSON	5 -	23,0 -	0,14 -	16,7 -	0,23 -	64,3 -	0,09 -	
—	6 -	23,9 -	0,12 -	20,4 -	0,18 -	50,0 -	0,06 -	
—	7 -	18,4 -	0,12 -	36,4 -	0,20 -	66,7 -	0,08 -	
—	8 -	31,6 -	0,12 -	19,4 -	0,24 -	100,0 -	0,12 -	
—	10 -	23,1 -	0,12 -	26,9 -	0,16 -	33,3 -	0,04 -	
—	12 -	34,2 -	0,13 -	19,8 -	0,17 -	30,8 -	0,04 -	
SCHENCK	10-15	21,8 -	0,07 -	27,5 -	0,14 -	100,0 -	0,07 -	
—	—	27,0 -	0,08 -	26,6 -	0,16 -	100,0 -	0,08 -	
—	—	24,7 -	0,08 -	30,1 -	0,15 -	87,5 -	0,07 -	
—	—	29,7 -	0,12 -	28,7 -	0,16 -	33,3 -	0,05 -	
—	—	22,4 -	0,14 -	23,5 -	0,22 -	57,1 -	0,08 -	
—	—	22,2 -	0,16 -	25,1 -	0,22 -	37,5 -	0,06 -	
ANDERSSON	15 -	29,8 -	0,12 -	22,4 -	0,23 -	91,7 -	0,11 -	} 22-30 Min. 0,21 ‰
—	22 -	34,4 -	0,12 -	20,5 -	0,32 -	166,7 -	0,20 -	
—	30 -	40,4 -	0,12 -	21,4 -	0,37 -	191,7 -	0,23 -	
ERLANDSEN	30	17,9 -	0,10 -	15,3 -	0,31 -	210,0 -	0,21 -	} 60-90 Min. 0,17 ‰
LEWANDOWSKI	60-90	20 -	0,11 -	25,0 -	0,26 -	136,3 -	0,15 -	
—	—	27 -	0,08 -	21,0 -	0,31 -	287,5 -	0,23 -	
—	—	20 -	0,09 -	20,0 -	0,22 -	144,4 -	0,13 -	} 120 Min. 0,02 ‰
ERLANDSEN	120	13,7 -	0,12 -	24,5 -	0,13 -	8,3 -	0,01 -	
SCHENCK	—	21,0 -	0,16 -	25,7 -	0,16 -	0	0,00 -	
—	—	25,8 -	0,13 -	27,8 -	0,16 -	23,1 -	0,03 -	} 0,02 ‰
—	—	27,0 -	0,12 -	27,4 -	0,14 -	16,7 -	0,02 -	

Aareladningshyperglykæmiens Forløb anskueliggøres gennem vedføjede Diagram (Fig. 1), hvor Ordinaterne betegne de ab-

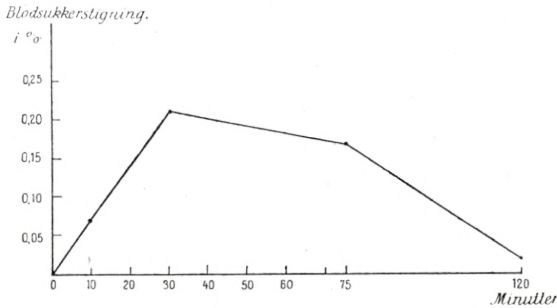


Fig. 1.

solute Blodsukkerstigninger, Abscisserne det Antal Minutter der er forløbet efter Aareladningen.

Hvad Urinens Forhold angaaer, da angiver LEWANDOWSKI, at Aareladningshyperglykæmien ikke fremkalder Glykosuri. Dette har jeg i et enkelt Forsøg (No. 7) kunnet bekræfte. En Kanin aarelodes med 2 Timers Mellemrum. Blodsukermængden var henholdsvis 0,12 og 0,13 % i de to Bestemmelser. Den i de 2 Timer secernerede Urin reducerede ikke Alméns Vædske og viste en Totalreduktion = 0,18 %.

Aareladningen opfylder saaledes de stillede Krav, idet den paa skaansom Maade fremkalder en forbigaaende Hyperglykæmi, hvis Grad nøje kan fastslaaes, og som skyldes en primær Sukkerproduktion. Den fremkalder desuden ingen andre paaviseelige Forandringer.

II. Fremkalder Phlorhizininjektion en Hyperglykæmi?

Den 2den Forudsætning for de planlagte Forsøg var, at Phlorhizinet ikke fremkalder en Blodsukkerstigning. Jeg har for at afgøre dette hos en Række Kaniner af omtrentlig samme Størrelse injiceret 0,75 Gram Phlorhizin og udført Blodsukkerbestemmelser forskellig Tid efter Injektionen. Phlorhizinet, der altid var opløst i 15 cm³ Vand med Til sætning af nogle Draaber Na₂CO₃ opløsning, injiceredes subkutant. Der blev naturligvis kun foretaget een Aareladning i hvert Forsøg. Bestemmelserne spænde over hele den Periode (15 Min.—12 Timer), der har særlig Interesse (se nedenfor). Jeg lader de 13 Forsøg følge i Tabel III (S. 25).

Forsøgene give det utvivlsomme Resultat, at der hos Kaniner under Phlorhizinforgiftningen ikke paa noget Tidspunkt er nogen paaviselig Hyperglykæmi. De fundne Blodsukkerværdier svinge indenfor de Grænser, der ovenfor er fundne som normale (Tabel I). Gennemsnitsværdien for samtlige Bestemmelser er 0,11 % og

Tabel III.

Dato	Nr.	Vægt	Tid efter Injekt.	Blod-sukker	Lever-glykogen ¹	Forudgaaende Sukker-udskillelse
25/4	21	2000 Gr.	15 Min.	0,11 ‰	—	—
26/4	22	1800 -	15 —	0,15 -	—	—
27/4	25	2100 -	15 —	0,13 -	—	—
18/4	15	1900 -	30 —	0,09 -	—	0,14 Gr.
17/4	14	2500 -	60 —	0,14 -	—	0,30 -
16/4	13	2300 -	75 —	0,10 -	—	0,33 -
19/4	16	2800 -	2 Timer	0,15 -	—	0,70 -
20/4	17	1700 -	2 ¹ / ₂ —	0,07 -	—	1,03 -
21/4	18	2200 -	3 —	0,15 -	4—5 ‰	1,08 -
26/4	23	2300 -	3 —	0,13 -	mg. rigelig	1,11 -
16/6	35	1900 -	4 ¹ / ₂ —	0,07 -	sv. Spor	1,57 -
17/6	36	2300 -	10 —	0,11 -	mg. sparsomt	2,91 -
19/6	38	3000 -	12 —	0,09 -	Spor	4,91 -

saaledes snarest lidt lavere end de af N. ANDERSSON og mig fundne Gennemsnitsværdier. Forskellen er dog for ringe til heraf at slutte noget. Sukkerbestemmelserne efter 4¹/₂—12 Timers Forløb gav gennemsnitlig kun 0,09 ‰ Blodsukker, men Forsøgene var anstillet paa Sommerkaniner (cfr. GÜRBER², BANG³), der var meget glykogenfattige tiltrods for forudgaaende Sukkerfodring. Der er saaledes heller intet Holdpunkt for Antagelsen af en Hypoglykæmi i Forgiftningens første 12 Timer.

Disse 13 Forsøg kan naturligvis ikke omstøde tidligere Forskeres (COOLEN, PAVY, BIEDL & KOLISCH) modsatte Resultater, men det er ovenfor berørt, at COOLEN kun udførte 3 Bestemmelser, og at disse udførtes med SEEGENS Methode, at BIEDL & KOLISCH ikke har taget tilstrækkeligt Hensyn til forudgaaende Aareladninger, og at PAVY'S 8 Undersøgelser paa ikke-narkotiserede Katte er udført med en afvigende Teknik (Inversion

¹ Glykogenbestemmelserne er altid udført strax efter Dyrets Forblødning og efter PFLÜGERS Methode (BANGS Modifikation).

² Sitzungsbericht d. phys.-med. Gesellsch. z. Würzburg 1895. S. 17.

³ Hofmeisters Beitr. IX. S. 420.

af Blodextraktet), ligesom det ikke fremgaar hvor længe Kattene har været opbundne¹. Disse Forsøg kan derfor ikke svække Almengyldigheden af mine Resultater.

Forsøgene vise desuden, at der ved normal Blodsukkerkoncentration under Phlorhizinforgiftningen foregaar en meget betydelig Sukkerudskillelse gennem Nyrerne.

Efter disse Forforsøg kan jeg skride til Hovedundersøgelsen:

III. Kombination af Phlorhizinforgiftningen med Aareladning.

Ovenstaaende Undersøgelser har oplyst om Aareladningsmekanismen. Vi savne saaledes, forinden vi kombinere de to Indgreb, at undersøge hvor hurtigt Phlorhizinet virker. Undersøgelsen af Urinen vil her give os Svaret.

A. Phlorhizinglykosuriens Forløb.

Ved Studiet af Phlorhizinglykosurien er der lagt Vægt paa at anvende Forsøgsdyr (Kaniner) af omtrent samme Størrelse. Der er som Injektionsdosis valgt 0,75 Gram Phlorhizin, der injiceredes subkutant. Injektionsdosis opløstes umiddelbart før Injektionen i 15 cm³ varmt Na₂CO₃holdigt Vand. Vesica tømtes før Injektionen, og Urinen undersøgte for Sukker. Dyrene blev iøvrigt ikke underkastet nogen Forberedelse, saa at de ved Forsøgets Begyndelse maa antages at have været under normale Forhold (∅: under Fordøjelse). Dyrene synes ikke særligt afficerede af Injektionen. Forsøgsdagens Dato er i det følgende stedse anført, saa at der ved Diskussionen kan tages Hensyn til Aarstidens eventuelle Indflydelse.

Urinen er i alle Tilfælde, hvor det var muligt (Hankaniner), taget med Katheter. I de andre Tilfælde (Hunkaniner) er Urinen exprimeret. De sidste Forsøg er i efterfølgende Tabel mærket med *. Adskillelsen af de enkelte Urinportioner er i disse Forsøg mindre nøjagtig.

¹ Jvfr. BOEHM & HOFFMANN's Fesselungsdiabetes hos Katte.

Urinsukkerbestemmelsen blev i alle Tilfælde udført efter BANGS Methode. Fra den herved fundne Værdi for Totalreduktionen blev der gennemsnitlig fradraget 0,25 % for Urinens Egenreduktion. Den fradragne Værdi er fundet som Gennemsnit af en Række Forsøg, hvor Urinens Reduktion bestemtes før og efter Forgæring. De i Tabellerne herefter angivne Værdier for Sukker er altsaa Nettoværdier.

De 17 i Tabel IV—V (p. 28—29) gengivne Forsøg er alle udført paa forskellige Dyr.

Forsøgene vise, at Glykosurien allerede er begyndt $\frac{1}{2}$ Time efter Injektionen og at Sukkerudskillelsen foregaaer paa ganske lovmæssig Maade, idet den Time for Time er ens hos de forskellige Forsøgsdyr. De indbyrdes Afvigelser er, i Betragtning af Dyrenes forskellige Vægt og Fejlen ved Adskillelsen af Urinportionerne etc., saa smaa at man ved at tage Middelværdier af samtlige Forsøg faar et tilnærmelsesvis rigtigt Billede af Phlorhizinglykosuriens Forløb. Disse Middelværdier er grafisk optegnede paa Fig. 2.

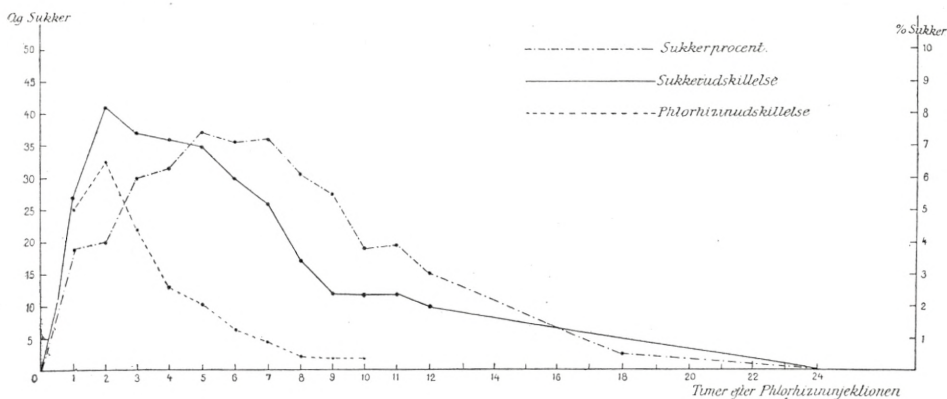


Fig. 2.

Sukkerudskillelsen er som nævnt allerede begyndt i den første halve Time. Forgiftningen er følgelig allerede indtraadt inden $\frac{1}{2}$ Time efter Injektionen.

Tabel IV.
Sukkerudskillelsen i Urinen i Gram pr. Time efter 0,75 Gram Phlorhizin.

Dato	Fødsøgs Nr.	Vægt	1/2 Time	1. T.	2. T.	3. T.	4. T.	5. T.	6. T.	7. T.	8. T.	9. T.	10. T.	11. T.	12. T.	13. T.	14. T.	15. T.	16. T.	17. T.	18. T.	19. T.	20. T.	21. T.	22. T.	23. T.	24. T.	Ann.		
18/4	15	1900 Gr.	0,14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
19/4	16	2800 *	0,08	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
19/4	13	2300 -	—	0,26	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
17/4	14	2500 -	—	0,29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
20/4	22	1800 -	—	0,27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
19/4	16	2800 *	—	0,24	0,48	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
20/4	17	1700 -	—	0,33	0,49	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
28/4	26	2100 *	—	(0,20)	0,52	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
28/4	27	1900 *	—	0,21	0,43	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
18/6	37	2100 -	—	0,25	0,26	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
21/4	18	2200 *	—	0,31	0,45	0,31	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
20/4	23	2300 -	—	0,29	0,41	0,41	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10/6	35	1900 -	—	—	1,10	—	0,29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
17/6	36	2300 -	—	—	—	—	2,84	—	—	—	—	0,07	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
19/6	38	3000 -	—	—	—	—	4,81	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4/6	30	2200 -	—	0,28	0,40	0,38	0,38	0,28	0,45	0,16	0,36	0,16	0,36	0,16	0,10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7/6	31	1900 -	—	0,25	0,29	0,39	0,35	0,36	0,66	0,38	0,29	0,27	0,27	0,27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9/6	32	2000 -	—	0,19	0,38	0,37	0,41	0,40	0,34	0,46	0,37	0,15	0,15	0,15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gennemsnit pr. Time			0,11	0,27	0,41	0,37	0,36	0,35	0,30	0,26	0,17	0,12	0,12	0,12	0,10	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16

1. Time næppe
kvantitativt ex-
primeret

3,28 Gr. pr. 2 Kg.
I 24. T. ÷ Sukker
I 27. T. ÷ —
I 25. T. ÷ —

Tabel V.
Diurese og Sukkerkoncentration i Urin pr. Time.

Forsøgs Nr.	1. Time		2. T.		3. T.		4. T.		5. T.		6. T.		7. T.		8. T.		9. T.		10. T.		11. T.		12. T.		Ialt i 13.— 24. T.		Anm.			
	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰		cm ³	‰	
14	8	3,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
22	7,5	3,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
16*	5,3	3,5	10,5	4,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
17	9	3,7	14	3,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
26*	4,5	4,5	9	5,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
27*	5,2	4,1	7	6,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
37	26,5	cm ³	1,7	‰	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
18*	16,3	1,9	20	12,3	3,5	8,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
23	13,5	2,2	7,5	5,5	6,4	6,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
35	40	cm ³	2,8	‰	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
36	38 cm ³ 7,5 ‰																													
38	75,1 cm ³ 6,4 ‰																													
30	4	7,5	5,3	13,5	cm ³	5,5	‰	3	9,3	5,2	cm ³	8,3	‰	3	4	cm ³	4,0	‰	8	cm ³	3,4	‰	50	0,3						
31	6	4,1	9,5	3,1	8	4,9	5,5	6,4	5	7,3	8	cm ³	8,3	‰	5,5	cm ³	6,8	‰	5,2	cm ³	5,6	‰	39	cm ³	0,8	‰	25.—26. T. 0,1 ‰			
32	16,5	1,1	14,5	2,7	9	4,2	7	5,8	6	6,6	7	4,9	8	cm ³	5,8	‰	1,4	cm ³	2,7	‰	1,4	cm ³	2,7	‰	24. T. 0,2 ‰					
Diurese pr. T.	9,4	cm ³	10,6	cm ³	7,8	cm ³	6,1	cm ³	5,0	cm ³	4,9	cm ³	4,4	cm ³	4,0	cm ³	3,9	cm ³	3,9	cm ³	4,5	cm ³	3,9	cm ³	2,7	cm ³	3,1	cm ³		
Sukkerproc.	3,8	‰	4,0	‰	6,0	‰	6,3	‰	7,4	‰	7,1	‰	7,2	‰	6,1	‰	5,5	‰	3,8	‰	3,8	‰	3,9	‰	3,0	‰	0,5	‰		

Sukkerudskillelsen naar sit Maximum i 2. Time, falder ubetydeligt i de følgende Timer, for efter 5 Timer at aftage stærkt. Fra den 12. Time er Sukkerudskillelsen kun ringe og efter 24 Timers Forløb er Glykosurien ophørt. De udskilte Sukkermængder er betydelige. Allerede i 1. Time udskilles mere Sukker end der indeholdes i det injicerede Phlorhizin. Den samlede Sukkerudskillelse i 24 Timer andrager for en Kanin paa ca. 2 Kilogram ca. 3 Gram Sukker (Gennemsnit af alle Forsøgene 3,11 Gram). I et enkelt Forsøg (Nr. 38) var Udskillelsen ca. 5 Gram, men denne Kanin vejede ca. 3 Kilogram, saa Sukkerudskillelsen pr. Kg. var omtrent som i de øvrige Forsøg. De faa Angivelser, jeg har fundet i Literaturen om dette Spørgsmaal, stammer fra COOLEN¹, som efter Injektion af 1 Gram Phlorhizin hos Kaniner fandt en Sukkerudskillelse paa henholdsvis 3,4 og 3,7 Gram (beregnet efter Urinens Totalreduktion). Af mine Forsøg har jeg beregnet, at Korrektionen for Urinens Egenreduktion formindsker disse Værdier med mindst 0,2 Gram (i 24 Timer). COOLENS Værdier er saaledes, trods noget højere Phlorhizindosis, identiske med mine.

Diuresens Størrelse er i de forskellige Forsøg naturligvis svingende, men viser dog en kortvarig Polyuri efter Injektionen. Man maa dog tage i Betragtning, at der injiceres 15 cm³ Vand.

Sukkerkoncentrationen i Urinen stiger under den aftagende Diurese og naar sit Maximum 5—7 Timer efter Injektionen, hvor den andrager 7—8 ‰.

Phlorhizinudskillelsen. Da jeg ikke har fundet angivet nogen Methode til kvantitativ Bestemmelse af smaa Mængder Phlorhizin i Urinen, prøvede jeg at udføre saadanne ad kolorimetrisk Vej, idet jeg maalte Jernchloridreaktionens Styrke.

¹ l. c.

Farveskalaen fremstilledes saaledes: I stærkt fortyndet Kaninurin opløstes nøjagtig 0,1 % Phlorhizin. Af denne Opløsning afpipetteredes stigende Mængder (0,1—10 cm³) paa en Række (13) kalibrerede Reagensglas, hvorpaa var indridset et Mærke for 10 cm³. Glassene indeholdt herefter 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2, 1,6, 2, 3, 4, 6, 8, 10 Milligr. Phlorhizin. Der tildryppedes 1 Draabe Jernchloridopløsning og paafyldtes Vand til 10 cm³ Mærket. Farveskalaen var god og ændredes ikke i adskillige Dage. Reaktionen var tydelig ned til Glas Nr. 4 (o: 1:16000).

Prøven anstilles nu saaledes, at man af den paagældende Urin afmaaler 0,1—0,5 cm³ i et Reagensglas af samme Vidde som Skalaens, fylder op med dest. Vand + 1 Draabe Jernchlorid til 10 cm³, omryster og sammenligner. Beregningen følger af sig selv. Det viste sig at Reaktionenens Styrke og Farvetonen afsvækkes en Del, naar der tilsættes større Urinmængder. Dette bevirker nogen Unøjagtighed især ved de smaa Værdier, hvor man maa anvende relativ store Urinmængder. Her udviskes Reaktionen ogsaa noget p. Gr. af Phosphatudfældning.

Methoden var ikke nøjagtig, idet den syntes at give for lave Værdier. Jeg genfandt saaledes i 2 Forsøg kun lidt over $\frac{1}{3}$ af det injicerede Phlorhizin. Bestemmelserne gav dog visse Oplysninger om Tidspunktet for Phlorhizinudskillelsen. Resultatet af 2 overensstemmende Forsøg er derfor indtegnet paa Fig. 2 og viser at den maximale Phlorhizinudskillelse falder sammen med den stærkeste Sukkerudskillelse. Phlorhizinudskillelsen synes hurtigt at aftage, men da Bestemmelsen ikke gav sikre Oplysninger om de meget smaa Værdier, maa det staa hen, om Udskillelsen af Phlorhizin varer lige saa længe som Glykosurien.

Efter at hermed det Spørgsmaal er besvaret, hvor lang Tid efter Phlorhizininjektion Aareladningen skal foretages, naar den skal være samtidig med Phlorhizinforgiftningen, har vi alle Data til Besvarelsen af vort Hovedspørgsmaal:

B. Hvorledes forholder Blodsukkeret sig efter Phlorhizininjektion og Aareladning?

Vi har ovenfor set (Tabel II), at Aareladning medfører en Hyperglykæmi, der efter 30 Minutters Forløb naar til ca. 0,33 % (absolut Stigning ca. 0,21 %). Vi har desuden set, at Phlorhizinforgiftningen er begyndt $\frac{1}{2}$ Time efter Injektionen.

For nu at undersøge hvorvidt Aareladningshyperglykæmien indtræder hos de phlorhizinforgiftede Dyr, foretages Aareladninger fra Carotis med et konstant Tidsinterval af 30 Minutter paa forskellige Tidspunkter efter Phlorhizinforgiftningens Begyndelse. Blodsukkerbestemmelser foretages i Blodet fra de to Aareladninger. Saavel Teknik som Phlorhizindosis er den samme som i tidligere Forsøg. Aareladningerne er foretaget fra $\frac{1}{2}$ Time til 12 Timer efter Phlorhizininjektionen. Forsøgene følge i Tabel VI.

Tabel VI.

Dato	Forsøgs No.	Vægt	Tid ml. Injekt. og 1. Aareladning	Tid ml. Aareladninger	1. Aareladning. Blodsukker	2. Aareladning. Blodsukker	Absolut Blodsukkerstigning i $\frac{0}{10}$
18/4	15	1900 Gr.	$\frac{1}{2}$ Time	30 Min.	0,09 $\frac{0}{10}$	0,17 $\frac{0}{10}$	0,08
17/4	14	2500 -	1 -	- —	0,14 -	0,22 -	0,08
19/4	16	2800 -	2 -	- —	0,15 -	0,21 -	0,06
20/4	17	1700 -	2 $\frac{1}{2}$ -	- —	0,07 -	0,09 -	0,02
21/4	18	2200 -	3 -	- —	0,15 -	0,19 -	0,04
26/4	23	2300 -	3 -	- —	0,13 -	0,17 -	0,04
16/6	35	1900 -	4 $\frac{1}{2}$ -	- —	0,07 -	0,09 -	0,02
17/6	36	2300 -	10 -	- —	0,11 -	0,11 -	0,00
20/6	38	3000 -	12 -	- —	0,09 -	0,07 -	÷ 0,02

Man ser heraf, at Blodsukkerstigningen efter Aareladning allerede den 1. Time efter Phlorhizininjektionen er væsentlig ringere end normalt, og naar Aareladningsperioden ligger 2—4 Timer efter Phlorhizininjektionen, udebliver Hyperglykæmien næsten helt. Paa de senere Stadier af Forgiftningen (10—12 Timer efter Injektionen) er det næppe nok, at Blodsukkerkoncentrationen kan holde sin tidligere Højde. Dog var disse sidste Forsøg udført paa Sommerkaniner.

Aareladningen fremkalder altsaa ikke Hyperglykæmi, naar Phlorhizinforgiftningen er indtraadt. Hvordan gaar det nu, inden Phlorhizinvirkningen rigtig er kommet i Gang? Herom oplyser følgende Forsøg (Tabel VII).

Tabel VII.

Dato	Forsøgs No.	Vægt	Tid ml. Injektion og Aareladning	Tid ml. Aareladninger	1. Aareladning. Blodsukker	2. Aareladning. Blodsukker	Absolut Blodsukkerstigning i ‰	
22/4	19	2300 Gr.	1 Min.	30 Min.	0,13 ‰	0,33 ‰	0,20	} Phlorhizintid 31—32 Min.
24/4	20	2000 -	2 -	- —	0,16 -	0,35 -	0,19	
25/4	21	2000 -	15 -	- —	0,11 -	0,25 -	0,14	} Phlorhizintid 45 Min.
27/4	25	2100 -	15 -	- —	0,13 -	0,27 -	0,14	

Disse Forsøg vise, at der i den første halve Time efter Injektionen ved Aareladning fremkaldes en Hyperglykæmi af den normale Størrelse; allerede 45 Min. efter Injektionen bliver Aareladningshyperglykæmien mindre, men er dog endnu betydelig.

De i Tabellerne VI og VII gengivne Forsøgsresultater er grafisk optegnede i Fig. No. 3, hvori Blodsukkerværdierne ved

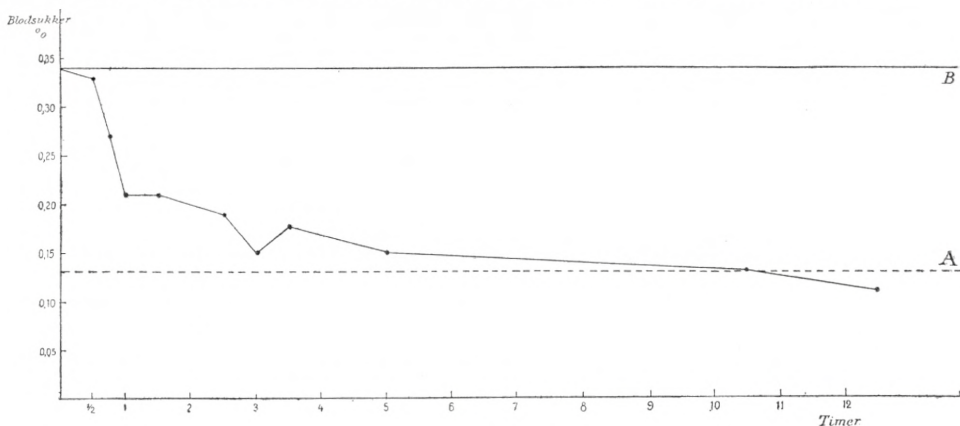


Fig. 3.

2. Aareladning er afsat som Ordinator, Phlorhizintiderne som Abscisser. Den punkterede Linie (A) betegner det normale Blodsukkerindhold, der i alle Forsøgene sættes til 0,13 ‰. Blodsukkerværdierne er beregnede i Forhold hertil. Den optrukne Linie (B) betegner Aareladningshyperglykæmien (efter 30 Min.) hos ikke-forgiftede Dyr.

Det er saaledes med al ønskelig Klarhed vist, at Phlorhizinet formindsker resp. ophæver Aareladningshyperglykæmien hos Kaniner.

Dette kan nu kun forklares paa 2 Maader: Enten maa Nyrens Permeabilitet for Sukker være forøget eller Sukkertilførselen til Blodet (Glykogenomsætningen i Leveren) være formindsket. Herom giver Urinundersøgelsen Oplysninger. Sammenligner man nemlig de Sukkermængder, der udskilles i Aareladningsintervallets 30 Minutter, med de Sukkermængder, man uden Aareladning (se Tabel IV) vilde have faaet udskilt i samme Phlorhizinperiode, maa man herigennem faa Svar paa, om den udeblevne Aareladningshyperglykæmi skyldes forøget Sukkerexkretion eller formindsket Sukkerproduktion. I Tabel VIII er de i denne Retning anstillede Forsøg opførte. De udhævede Tal betyde, at Udslaget maa anses for reelt (∴ udenfor Fejlgrænsen).

Tabel VIII.

No.	Tid mel. Injekt. og Aareladning	Aareladningsperioden	Tid efter Phlorhizin-Inj.	Udskilt Sukker i Aareladningsper.	Beregnet forsamme Phlorhizinper.	Anm.	
19	1 Min.	30 Min.	31 Min.	0,11 Gr.	0,11 Gr.		
20	2 -	- —	32 -	0,10 -	0,11 -		
21	15 -	- —	45 -	0,15 -	0,14 -		
25	15 -	- —	45 -	0,15 -	0,14 -		
15	30 -	- —	1 Time	0,30 -	0,16 -	* I denne og foregaaende 1/2 Time udskiltes tilsammen 0,40 Gram; hvormeget der falder paa Aareladningsperioden, kan derfor ikke bestemt angives.	
14	1 Time	- —	1 1/2 -	0,31 -	0,20 -		
17	2 1/2 -	- —	3 -	(0,20 -)*	0,18 -		
18	3 -	- —	3 1/2 -	0,31 -	0,18 -		
23	3 -	- —	3 1/2 -	0,28 -	0,18 -		
35	4 1/2 -	- —	5 -	c. 0,18 -	0,17 -		
36	10 -	- —	10 1/2 -	0,25 -	0,06 -		
38	12 -	- —	12 1/2 -	0,10 -	0,05 -		
							NB. Dyrrets Vægt dog 3000 Gram.

Heraf fremgaaer, at paa Phlorhizinforgiftningens Højdepunkt (1—4 Timer efter Injektionen) bevirker Aareladning en betydelig forøget Sukkerudskillelse.

Aareladningshyperglykæmien udebliver samtidig, men det i Blodet savnede Sukker findes altsaa udskilt med Urinen.

Der kan herefter ikke tvivles om, at der under Phlorhizinforgiftningen er en abnorm, renal Sukkereliminationsevne.

Betragter man de ovenfor anførte Forsøg nærmere, ser man, at der i Begyndelsen af Phlorhizinforgiftningen (ca. 1 Time efter Injektionen) ikke kan paavises forøget Sukkerudskillelse efter Aareladning. Der er altsaa paa dette Tidspunkt lige stærk Sukkerudskillelse, enten Blodsuktermængden er normal eller forhøjet. Dette viser at det ikke er Blodsukkerkoncentrationen, der er det afgørende. Sukkerudskillelsen er tværtimod uafhængig af denne. Nyrens Eliminationsevne er paa dette Tidspunkt endnu for ringe til at opsuge alt det tilførte Sukker.

Paa Forgiftningens Højdepunkt er Nyrens Eliminationsevne langt større og udnyttes under sædvanlige Forhold ikke totalt. Fremkalder man nemlig en Hyperglykæmi, ser man strax en forøget Sukkerudskillelse.

Ved Slutningen af Phlorhizinglykosurien synes Nyrens Sukkereliminationsevne endnu forøget; men Forsøgene er for usikre (Sommerkaniner) til en nøjere Diskussion.

Den Omstændighed, at den paaviste renale Sukkerelimination tiltager parallelt med Phlorhizinudskillelsen og at Sukkerudskillelsen ikke er afhængig af Blodsukkerkoncentrationen, viser, at det er Paavirkningen af Nyren der er det primære. Eliminationstheorien er derfor sandsynligvis rigtig. Man kan dog næppe (jvfr. CREMERS¹ Bemærkninger herom) opfatte Nyrens Rolle som en rent passiv. Det drejer sig næppe alene om „en forøget Permeabilitet“. Naar man erindrer (Tabel V), at Sukkerkoncentrationen i Urinen paa Glykosuriens og Diuresens Højdepunkt er 40—80

¹ l. c.

Gange saa stor som Sukkerkoncentrationen i Blodet, maatte der, for at antage en simpel „Filtration“ med efterfølgende Tilbage-resorption, i hver Time tilbageresorberes ca. 4—500 cm³ Vædske ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ af Dyrets Vægt), hvilket maa betragtes som lidet sandsynligt (Bock)¹. Uden nærmere at komme ind paa dette Spørgsmaal, mener jeg at man maa antage, at Eliminationen af Sukkeret sker ved Hjælp af en ægte Sekretion².

Der kan imod Eliminationstheorien anføres det Argument, at der under Phlorhizinforgiftningen ikke indtræder Hypoglykæmi. Dette kan imidlertid forklares derved, at der (reflektorisk?) udløses en parallelt forløbende Sukkerproduktion.

Uden en saadan kompenserende Sukkerproduktion vil det — som ZUNTZ³ allerede hævdede — overhovedet være umuligt at forklare den betydelige Sukkerudskillelse. En Kanins normale Blodsuktermængde andrager ialt ca. 10—15 Centigram. Hvis Blodet afgav hele sin Suktermængde, vilde dette dog knapt strække til den første Time efter Phlorhizininjektionen. Og nu bliver Blodsukkerkoncentrationen uforandret!

BANG, der indgaaende⁴ drøfter dette Spørgsmaal, peger paa den interessante Analogi, der ligger i den af Bock⁵ og HALD⁶ paaviste konstante Kaliumkoncentration i Blodet, som maa forudsætte en fintmærkende Regulationsevne. En lignende Regulationsevne kan meget vel antages for Blodsukkerets Vedkommende. BANGS Undersøgelser viser, at den kompenserende Sukkerproduktion sandsynligvis skyldes en Glykogen-

¹ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57 (1907). S. 191.

² TRAMBUSTI & NESTI (Zieglers Beitr. Bd. 14) og SEELIG (D. med. Woch. 1900 S. 705) har vist, at der efter længere Tids Phlorhizinforgiftning indtræder Nekrose af *tubuli contorti*, ikke af *Glomeruli* og *tubuli recti*. De mene derfor at Phlorhizinet udskilles gennem de første.

³ l. c.

⁴ l. c. S. 315—317.

⁵ l. c.

⁶ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 227.

omsætning i Leveren. Hans Forsøg viste, at der i den 1. Time efter Phlorhizininjektion ikke er nogen væsentlig Forøgelse af Fermentproduktionen i Leveren, medens der i 2. Time er en ringe Forøgelse, der kan sættes i Forbindelse med Eliminationen af Blodsukker. Mine Forsøg tale i samme Retning: Der maa antages en Sukkerproduktion i Leveren, hvorved Blodsukkerkoncentrationen holdes paa normal Højde, men denne er rent sekundær (Regulationsfænomen), ellers maatte denne Sukkerproduktion i de kombinerede Forsøg addere sig til den ved Aareladning fremkaldte Sukkerproduktion, hvad den dog ikke gør, undtagen hvor Sukkerudskillelsen bliver saa stærk, at Blodet ellers vilde forarmes paa Sukker.

Som Indvending mod mine Konklusioner om Phlorhizinglykosuriens Mekanisme kunde man anføre, at der efter Aareladning af phlorhizinforgiftede Dyr paa Glykosuriens Højdepunkt (se Tabel VI) fandtes en lille Stigning af Blodsukkerkoncentrationen. Det er dog kun tilsyneladende at dette strider mod de fremsatte Anskuelser. Det maa her atter erindres, at der til „Blodsuktermængden“ medregnes de ikke-gæringsdygtige, reducerende Substanser („Restsukkeret“). N. ANDERSSON fandt, at „Restsukkeret“, hvis normale Mængde var ca. 0,03 0/0, efter Aareladning stiger i omtrent samme Forhold som Glykosen. Paa Hyperglykæmiens Højdepunkt fandt han gennemsnitlig 0,07 0/0 (i nogle Tilfælde 0,11—0,12 0/0) „Restsukker“. Man kan derfor godt tænke sig, at der kunde findes normale Værdier for „Blodsukker“, selv om Glykosen var fuldstændig svundet. Det sidste er dog næppe nogensinde Tilfældet — i hvert Fald ikke i Carotisblodet; men det er klart at de efter Aareladning efter 2. Phlorhizintime (Tabel VI) fundne, smaa Blodsukkerstigninger (0,02—0,04 0/0) meget vel kan opfattes som maskerede Fald af Blodets Glykosekoncentration. Til Belysning af dette Spørgsmaal anfører jeg følgende 2 Forsøg.

Tabel IX.

Forsøgs Nr.	Tid efter Phlorhi- zininjekt.	1. Aareladning		2. Aareladning		Stigning af Total- sukker	Stigning af Gly- kose
		før Gæring	efter Gæring	før Gæring	efter Gæring		
35	4½ Timer	0,07 ‰	0,02 ‰	0,09 ‰	0,04 ‰	0,02 ‰	0
38	12 —	0,09 ‰	0,02 ‰	0,07 ‰	0,02 ‰	÷0,02 ‰	÷0,02 ‰

Det gæringsdygtige Sukker i Carotisblodet var ikke svundet; men Aareladning frembragte paa den anden Side ikke den ringeste Forøgelse deraf. I det ene Tilfælde (Nr. 35) skyldtes Stigningen af Blodsuktermængden alene en Forøgelse af „Restsukkeret“. Disse Forsøg støtter saaledes den Antagelse, at Nyrerne paa Forgiftningens Toppunkt udskiller alt det tilførte Druesukker.

Nyreblodet maa paa dette Tidspunkt afgive praktisk talt hele sit Glykoseindhold. Uden denne Antagelse vilde den hurtige Overflytning af Sukker fra Blod til Urin være utænkkelig. Dette anskueliggøres ved følgende Beregning: Vi har set, at Blodsuktermængden under Phlorhizinforgiftningen ikke er forøget ½ Time efter Aareladning. I samme Tid er der udskilt ca. 30 Centigram Glykose i Urinen (se Tabel VIII). Regner man Blodmængden i en Kanin paa ca. 2 Kilogram = 100—140 Gram (højest) og regner man ¾ af Blodsuktermængden = Glykose (N. ANDERSSON), har man

	Totalreduktion	heraf Glykose
„Blodsuktermængde“ før Aareladning	0,13 ‰ = ca. 16 Ctgr.	ca. 12 Ctgr.
„Blodsukkerstigning“ efter —	0,20 - = - 24 -	- 18 -
	Tilsammen ca. 30 Ctgr.	
÷ Udskilt Glykose i Urinen i 30 Min.	- 30 -	-
	Rest 0 -	

Sukkerudskillelsen i Urinen er altsaa saa stor at den absorberer ikke alene Blodets oprindelige Sukkerindhold, men ogsaa hele den efter Aareladning fundne Blodsukkerstigning. Tager man i Betragtning hvor hurtigt dette foregaaer, maa man

antage at Nyreblodet forarmes paa Sukker. Naar Carotisblodet tiltrods herfor viser normale Sukkerværdier, er det som tidligere berørt et Bevis for, at der finder en Regulation Sted. Naar denne Regulation forstyrres (og maaske ved sparsomme Kulhydratdepoter), kan man vente at der indtræder Hypoglykæmi. Dette kan have været Aarsagen til at nogle Forff. lejlighedsvis har fundet Hypoglykæmi under Phlorhizinforgiftningen.

Virker Phlorhizin og Phloretin paa identisk Maade?

I nær Sammenhæng med den foregaaende Diskussion staar Spørgsmaalet om, hvorvidt Phlorhizin og Phloretin virker paa samme Maade. Hvis dette nemlig ikke er Tilfældet, modbevises herved MINKOWSKIS Vehikeltheori (se Indledning). BANG¹ har nu vist, at Phloretinet i Modsætning til Phlorhizinet straks bevirker en betydelig Stigning af Fermentproduktionen i Leveren². Desuden fandt han i 2 Forsøg, hvori Phloretinforgiftningen kombineredes med Piqûre, at Blodsukkerstigningen vel ikke blev saa stærk som efter Piqûre alene, men dog betydelig stærkere end efter Phlorhizininjektion og Piqûre. Dette talte saaledes ogsaa for, at Phloretinet bevirker en stærk Sukkerproduktion i Leveren. Virkningen af Phlorhizin og Phloretin var saaledes ikke ens.

Det er lykkedes mig at belyse dette fra en anden Side, idet jeg med en lignende Teknik som ved mine Phlorhizinforsøg har udført en Række Forsøg, hvori det injicerede Phlorhizin var blandet med en ringe Mængde Phloretin.

Medens der i Phlorhizinforsøgene injiceredes 0,75 Gram Phlorhizin, injiceredes i disse Forsøg 0,6 Gram udekomponeret Phlorhizin + 0,15 Gram dekomponeret Phlorhizin (∞: ca. 10 Centigr. Phloretin + ca. 5 Ctg. Glykose).

¹ Hofmeisters Beitr. Bd. 10, 1907. S. 318.

² De afvigende Resultater, hvortil WOHLGEMUTH & BENZUR (Biochem. Zeitschr. 21, 1909. S. 460) kom, kan ikke omstøde BANGS Angivelser. WOHLGEMUTH & BENZUR lader nemlig deres Forsøgsdyr forbløde, hvorved de indfører et Moment, der (jvfr. BANG) har væsentlig Indflydelse paa Forsøgsresultaterne.

I begge Tilfælde var Injektionsdosis opløst i 15 cm³ svag Sodaopløsning. Dekompositionen var iværksat alene ved nogen Tids Henstand af en Phlorhizinopløsning (2%), indeholdende 1% Na₂CO₃. Den fraspaltede Sukkermængde bestemtes ved Titring, og Resultatet blev lagt til Grund for Beregning af Phloretindosis. Friske Opløsninger af det anvendte Phlorhizinpræp. i sodaholdigt Vand reducerede ikke.

Resultatet af Blodsukkerbestemmelser efter disse Injektioner ses af Tabel X.

Tabel X.

Dato	No.	Vægt	Tid efter Injektion	Blod-sukker	Lever-glykogen	Anm.
13/4	10	2300 Gr.	17 Min.	0,18 ‰	ca. 12 ‰	
11/4	8	2200 -	20 -	0,16 -	betydel. Mængde	intraperitonæal Injektion Udskilt Sukker 0,15 Gram
7/4	4	1000 -	30 -	0,20 -	?	
10/4	12	2300 -	45 -	0,16 -	?	
9/4	6	2300 -	75 -	0,08 -	5—6 ‰	
14/4	11	2300 -	125 -	0,12 -	?	

Der er altsaa en initial Stigning af Blodsukkerkoncentrationen, som man ikke finder ved de rene Phlorhizinforsøg. Denne svinder dog hurtigt efter at Glykosurien er kommen i Gang. Allerede 1 Time efter Injektionen findes normale Blodsukkerværdier. Dette sidste er allerede angivet af BANG, som paa dette Tidspunkt gennemsnitlig fandt 0,13 ‰ Blodsukker.

Ved Kombination af Phloretin-Phlorhizininjektion med Aareladning fik jeg følgende Resultater:

Tabel XI.

No.	Aareladnings-interval	2. Aareladnings-Tid efter Injektion	1. Aareladning. Blodsukker	2. Aareladning. Blodsukker	Absolut Stigning
12	30 Min.	95 Min.	0,16 ‰	0,41 ‰	0,25 ‰
6	35 -	110 -	0,08 -	0,30 -	0,22 -
8	60 -	80 -	0,16 -	0,37 -	0,21 -

Skønt Glykosurien i alle Tilfælde var stærk, naaer Aareladningshyperglykæmien dog sin fulde Højde. Heraf kan sluttes, at Sukkerproduktionen er væsentligt forøget. Aarsagen er nemlig ikke den, at Sukkerudskillelsen er mindre (paa Grund af den lidt mindre Phlorhizindosis). I et Forsøg (No. 11) udskiltes i Løbet af 8 Timer 5 Gram Glykose i Urinen, medens Sukkerudskillelsen i de rene Phlorhizinforsøg gennemsnitlig i 8 Timer androg 2,5 Gram.

Resultaterne staar saaledes i skarp Modsætning til Resultaterne af de rene Phlorhizinforsøg (Tabel IV—V—VI). Selv om Forsøgene er saa faa, at de gør fortsatte Undersøgelser ønskelige, forekommer de dog, naar de tages sammen med BANGS ovenfor citerede Forsøg, bevisende for, at Phloretinet (selv, hvor det injiceres i ringe Mængde og sammen med Phlorhizin) primært forøger Sukkerproduktionen i Leveren og saaledes virker paa en helt anden Maade end Phlorhizinet. Man kan herefter ikke anerkende Vehikeltheoriens Rigtighed.

Résumé.

Resultaterne af mine Forsøg har godtgjort, at Phlorhizinglykosurien ikke skyldes en primær (hepatogen eller renal) Sukkerproduktion, og at MINKOWSKIS Vehikeltheori ikke kan opretholdes. Paa den anden Side viser de, at Sukkerudskillelsen foregaaer ved normal Blodsukkerkoncentration, og at Sukkeret tages fra Blodet. Ved at forøge Blodsukkerkoncentrationen (ved Aareladning) paa forskellige Tidspunkter af Phlorhizinforgiftningen er det godtgjort, at Sukkerudskillelsen skyldes en forhøjet renal Sukkereliminationsevne, som tiltager parallelt med Phlorhizinudskillelsen, og hvis Maximum falder sammen med dennes. Phlorhizinglykosuriens Mekanisme maa derefter formentlig opfattes paa følgende Maade:

Den saakaldte Phlorhizindiabetes opstaar som Følge af en forbigaaende, ved Phlorhizinets Passage gennem Nyrene fremkaldt, abnorm renal Sukkereliminationsevne. Denne maa formentlig nærmere karakteriseres som en ægte Sekretion. Sukkeret tages fra Nyreblodet ved dettes Passage. Da Carotisblodets Sukkerkoncentration under Glykosurien ikke formindskes, kræver denne Theori en sekundær, kompensatorisk Sukkerproduktion i Leveren. En saadan er tidligere paavist af BANG. Der er ingen Grunde til at antage nogen extrarenal Phlorhizin-virkning som medvirkende til Glykosurien, hvis Maximum falder sammen med Phlorhizinudskillelsens Højdepunkt, og som ophører samtidig (eller kort efter) Udskillelsens Ophør.

(FRA DET MEDICINSK-KEMISKE INSTITUT VED LUNDS UNIVERSITET
CHEF: PROF. DR. MED. IVAR BANG).

EXPERIMENTELLE UNDERSØGELSER OVER PHLORHIZINDIABETES. II

AF

A. ERLANDSEN

I en foregaaende Meddelelse har jeg vist, at Aareladnings-
hyperglykæmien hos Kaniner udebliver hos phlorhizinfor-
giftede Dyr, og at Aarsagen hertil maa være en forøget
Eliminationsevne for Sukker i Nyrerne, bl. a. fordi Sukker-
udskillelsen i Urinen, i Tiden mellem 2 Aareladninger, forøges
i et Forhold, der svarer til den udeblevne Blodsukkerstigning.
Disse Forsøg paabegyndtes efter Opfordring af Prof. I. BANG,
der tidligere¹ havde paavist at Piquèrhyperglykæmien under
Phlorhizinforgiftning blev mindre end ellers.

Paa Grund af Spørgsmaalets Interesse har jeg nu som
Kontrol undersøgt, hvorledes Phlorhizinforgiftningen forløb,
naar den kombineredes med andre Indgreb, som ved forøget
Sukkerproduktion bevirker en forøget Blodsukkertilførsel.

Jeg har hertil valgt Adrenalinforgiftningen.

BLUM² har som den første vist at Adrenalin fremkaldte en Glykosuri,
der i sit Forløb mindede om Piquèrediabetes, og flere Undersøgere (ZUELZER³,
METZGER⁴, NOËL PATON⁵ m. fl.) har vist, at Adrenalinglykosurien var for-
bunden med og afhængig af en Hyperglykæmi, der atter betingedes af
Leverglykogenets Svund (DOYON & KAREFF⁶, VOSBURGH & RICHARDS⁷).

¹ Hofmeisters Beitr. X (1907). S. 312.

² D. Arch. f. klin. Med. 71 (1901) S. 46, PFLÜGERS Arch. 90 (1902) S. 617.

³ Cit. efter NOËL PATON.

⁴ Berl. klin. Woch. 1901, S. 1209.

⁵ Journ. of Physiol. 29 (1903) S. 286.

⁶ C. R. Soc. Biol. 56 (1904) S. 66.

⁷ Americ. Journ. of Phys. 9 (1904) S. 35.

Ved Benyttelsen af Adrenalinforgiftningen til samm For-
maal, hvortil jeg i tidligere Forsøg benyttede Aareladning,
maa der naturligvis tages Hensyn til, at Undersøgelsen her
kompliseres ved, at Adrenalinet selv betinger en Glykosuri.
Det har derfor været nødvendigt ved en Forundersøgelse
at fastslaa Omfanget og Varigheden baade af Hyperglykæmien
og Glykosurien efter Adrenalininjektion hos de benyttede For-
søgsdyr (Kaniner).

Adrenalinforgiftningen.

Ved de efterfølgende Undersøgelser er der anvendt samme
Methodik som i mine foregaaende Forsøg. Der er benyttet
subkutan Injektion af Adrenalinchlorid (Takamine). Som
Dosis valgtes den af GATIN-GRUZEWSKA¹ angivne: 1 Milligram
pr. Kilogram (Opløsningens Styrke 1 : 2000).

Angivelserne om Blodsukkerets Forhold efter subkutan
Adrenalininjektion er i det Hele overensstemmende. Jeg har
derfor indskrænket mine Undersøgelser til de i Tabel I an-
førte Forsøg.

Tabel I

Dato	No.	Vægt	Tid efter Injektion	Blod- sukker I	Blod- sukker II (30 Min. efter)	Lever- glykogen	Anm.
26/4	24	1900 Gr.	30 Min.	0,29 ‰	—	—	
22/6	39	3000 -	4 Timer	0,23 -	0,28 ‰	1—2 ‰	} Glykosuri maximal - ophørt
14/6	34	2700 -	12 —	0,10 -	0,20 -	Spor.	
11/6	33	1900 -	28 —	0,02 -	0,05 -	0	

De bekræfte Angivelserne af, at der i de første Timer efter
Injektionen er Hyperglykæmi. Denne var allerede indtraadt
 $\frac{1}{2}$ Time efter Injektionen og var endnu tilstede 4 Timer efter
denne. Senere aftager Blodsuktermængden og naar tilsidst
(NB! hos glykogenfattige Sommerkaniner), skønt Glykosurien

¹ C. R. Soc. Biol. 60, S. 940.

er ophørt, subnormale Værdier. Resultaterne stemme med de Resultater, VOSBURGH & RICHARDS¹ har fundet hos Hunde. Disse Forff. angiver, at Hyperglykæmien allerede er tydelig 5 Min. efter Injektionen, og at den naar sit Maximum inden 3 Timer for derefter gradvis at aftage, undertiden saa meget, at Blod-sukkerkoncentrationen bliver subnormal.

Forsøgene vise altsaa, at der er tydelig Hyperglykæmi baade ved Glykosuriens Begyndelse og dens Toppunkt. Det fremgaar desuden af Tabel I, at Aareladning under Glykosurien og efter dennes Ophør er i Stand til at forøge Hyperglykæmien. Herved viser Adrenalinets ogsaa et meget talende Modsætningsforhold til Phlorhizinet, som formaaede at neutralisere Aareladningshyperglykæmien.

Til nærmere Belysning af Forgiftningens Virkninger anfører jeg Resultaterne af Urinundersøgelsen i mine Forsøg. De er opførte i Tabel II og III. For at give et Billede af Glykosuriens Forløb har jeg optegnet Forsøgenes Middelværdier grafisk i Fig. 1.

Tabel II
Sukkerudskillelsen i Urinen anført i Gram pr. Time.

Dato	No.	Vægt	Dosis	1/2 T.	1. T.	2. T.	3. T.	4. T.	5. T.	6. T.	7. T.	8. T.	9. T.	10. T.	Leverglykogen
26/4	24	1900 Gr.	1,5 Mgr.	0,09	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30/4	29	1900 -	1,9 -	—	0,39	1,17	1,76	1,48	0,92	0,29	0,04	—	—	—	—
22/6	39	3000 -	3,0 -	—	1,67			—	—	—	—	—	—	—	Efter 4 1/2 T.: 1-20/0
14/6	33	1900 -	1,9 -	—	0,20	0,86	0,63	0,73	0,44	0,11	0	0	0	0	— 28 T.: 0
11/6	34	2700 -	2,7 -	—	0,04	0,36		0,96		0,23	0,02	0,01	0	0	— 24 T.: Spor
Gennemsnit ² pr. Time				—	0,23	0,61	0,70	0,68	0,53	0,21	0,08	0,01	0	0	

Forsøgene viser, at Sukkerudskillelsen er begyndt 1/2 Time efter Adrenalininjektionen. Sukkerudskillelsen stiger hastigt i de første Timer og naar sit Maximum i 3.—4. Time

¹ Americ. Journ. of Physiol. Bd. 29 (1904) S. 35.

² Beregnet pr. 2 Kilogram Kanin.

Tabel III.

Diurese og Sukkerkoncentration i Urinen pr. Time.

Forsøgs- No.	$\frac{1}{2}$ Time		1. T.		2. T.		3. T.		4. T.		5. T.		6. T.		7. T.		8. T.		9. T.	
	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰	cm ³	‰
24	3	0,54	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29	—	—	9,5	4,1	27,5	4,4	28	6,1	16,5	8,7	9,5	9,6	3,5	8,2	1,2	3,3	—	—	—	—
39	—	—	156 cm ³				1,1 ‰		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
33	—	—	18	1,1	18	4,8	8,3	7,6	7,6	9,6	4,5	9,8	2,0	5,4	19,5 cm ³		0,03 ‰		—	—
34	—	—	2,2	0,2	40 cm ³		0,9 ‰		28 cm ³		4,8 ‰		5,5	4,1	3,5	0,5	3	0,1	—	—
Diurese pr. T.			14,9 cm ³		26,1 cm ³		23,8 cm ³		19,3 cm ³		9,3 cm ³		3,7 cm ³		3,7 cm ³		4,8 cm ³			
Sukkerproc.			1,6 ‰		2,8 ‰		3,9 ‰		6,1 ‰		8,1 ‰		5,9 ‰		1,3 ‰		0,1 ‰			

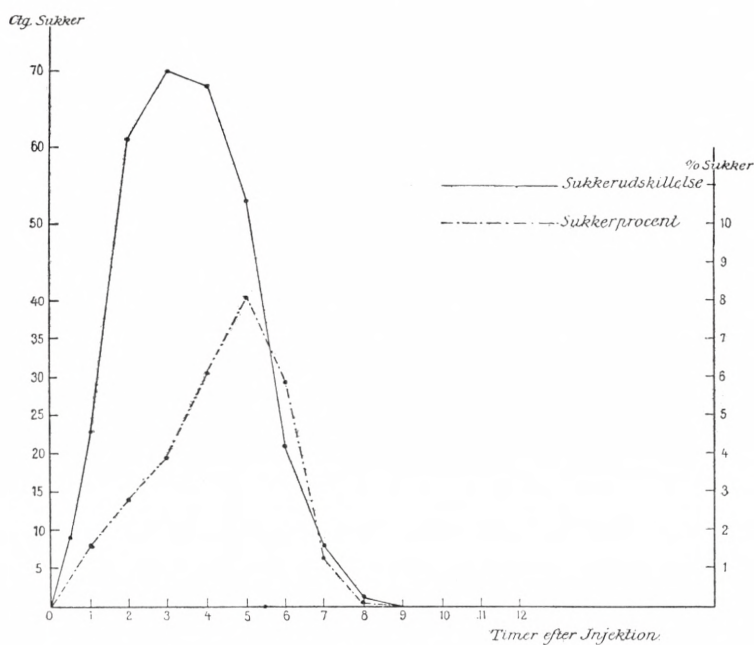


Fig. 1.

(sml. VOSBURGH & RICHARDS' maximale Hyperglykæmi i 3. Time),
 hvorpaa den lige saa hastigt aftager, saa at den er fuldstændig

ophørt 8—9 Timer efter Injektionen. Diuresen forøges stærkt i de første Timer, hvor den naar 20—25 cm³ pr. Time, men aftager atter hurtigt og hurtigere end Sukkerudskillelsen, saa at Sukkerkoncentrationen i Urinen stiger jævnt til sit Højdepunkt (5 Timer efter Injektionen). Urinen indeholder paa dette Tidspunkt 8—10 % Sukker.

Der synes — som af HERTER og WAKEMANN¹ antaget — at være et Forhold mellem Glykogenmængden og den udskilte Sukkermængde. I Forsøg No. 29, der udførtes i April Maaned, hvor Dyrenes Glykogenmængde var rigelig, udskiltes 6,05 Gr. Sukker, medens de glykogenfattige Sommerkaniner kun udskilte 1,5—3 Gr. Sukker. Hertil maa der naturligvis tages Hensyn ved Bedømmelsen af de senere Forsøg.

Fælles for alle Forsøgene var det hurtige Ophør af Glykosurien. Dette staar aabenbart i Sammenhæng med Blodsukkerkoncentrationens hurtige Fald (se Tabel I). Hyperglykæmien er forsvunden mellem 4 og 12 Timer efter Injektionen. Hvis man tør slutte fra Glykosuriens Ophør til Hyperglykæmiens Ophør, falder denne ca. 8 Timer efter Injektionen.

Der er saaledes Grund til at slutte sig til den Opfattelse, at Adrenalinglykosurien skyldes en primær Glykogenomsætning i Leveren og deraf følgende Hyperglykæmi, og at Sukkerudskillelsen ophører med dennes Ophør. Forsøg No. 33 viser at Adrenalinforgiftningen kan fremkalde en udtalt Hypoglykæmi, naar Glykogendepotet i Leveren er udtømt. Dette bekræfter VOSBURGH & RICHARDS' Angivelser. Adrenalinets Evne til hurtigt og fuldstændigt at tømme Glykogendepoterne er tidligere konstateret af WOLOWNIK², GATIN-GRUZEWSKA³ og AGADCHANIANZ⁴.

¹ Virch. Arch. 169 (1902) S. 479.

² Virch. Arch. 180 (1905) S. 225.

³ C. R. 1906 p. 1165.

⁴ Biochem. Zeitschr. Bd. II (1907) S. 148.

Under Adrenalinforgiftningen foregaar der altsaa en hastig og voldsom Sukkerproduktion paa Bekostning af Glykogen-depoterne. Den heraf følgende Overladning af Blodet med Sukker betinger en stærk, adskillige Timer varende Hyperglykæmi. Adrenalinet virker altsaa paa samme Maade som Aareladning, men fremkalder 1) en stærkere Sukkerproduktion og 2) en længere varende Hyperglykæmi.

Da nu baade Adrenalinglykosurien og Phlorhizinglykosurien har vist et typisk Forløb, er Betingelserne for Undersøgelsen tilstede.

For at Kombinationen af Adrenalin- og Phlorhizinforgiftningen skal give et Svar paa Spørgsmaalet om, hvorvidt Phlorhizinet forøger Nyrernes Sukkereliminationsevne, maa vi undersøge:

- I. Hvorledes forholder Blodsukkeret sig under den kombinerede Forgiftning?
- II. Hvorledes forholder Sukkerudskillelsen sig sammenlignet med de ukombinerede Forgiftninger?

I. Blodsukkerets Forhold under Phlorhizin-Adrenalin-forgiftningen.

I de efterfølgende Forsøg injiceredes først 0,75 Gr. Phlorhizin opløst i 15 cm³ Na₂CO₃ holdigt Vand. Injektionen foretoges subkutant. Efter 2 Timers Forløb — altsaa naar Phlorhizinvirkningen er paa sit Højdepunkt — injiceredes Adrenalinet subkutant (1 Mg. pr. Kilogr.). Blodsukkerbestemmelserne gav nedenstaaende Resultat.

Tabel IV.

Dato	Forsøgs No.	Vægt	Tid efter Adrenalin-injekt.	1. Aarel. Blodsukker	2. Aarel. (30 M. sen.) Blodsukker	Blodsukkerstign. i ‰	Anm.
29/4	28	3500 Gr.	35 Min.	0,25 ‰	0,30 ‰	20 ‰	
28/4	26	2100 -	45 -	0,32 -	0,41 -	22 -	Rigeligt Leverglykogen

Det viser sig altsaa her, som ved BANØS Piquêreforsøg, at der trods Phlorhizinforgiftningen kommer Hyperglykæmi. Denne Hyperglykæmi forøges endog som Følge af en paa dette Tidspunkt foretagen Aareladning. 30 Min. efter denne er Blodsuktermængden yderligere steget med ca. 20 %. Da dette sker paa et Tidspunkt (ca. 3 Timer efter Phlorhizininjektionen), hvor man skulde vente at Phlorhizinvirksomheden var paa sit Højdepunkt, er Resultatet tilsyneladende i Strid med mine tidligere Resultater. Nærmere beset vise Forsøgene dog maaske kun, at Sukkerproduktionen i den første Adrenalintime er saa voldsom, at Nyrerne ikke kan klare Udskillelsen α : at Sukkereliminationsevnen Maximum er overskredet. For denne Opfattelse taler at Aareladning yderligere forøger Hyperglykæmien, medens Aareladning i de rene Phlorhizinforsøg paa dette Tidspunkt ikke giver Blodsukkerforøgelse. Svaret maa vi faa gennem Undersøgelsen af Urinen¹).§

II. Sukkerudskillelsen under Phlorhizin-Adrenalinforgiftningen.

Sukkerbestemmelserne er udført som i tidligere Forsøg. I Tabel V og VI er Forsøgsresultaterne opstillet. Da Forsøgsdyrenes Vægt var noget forskellig, er den gennemsnitlige Sukkerudskillelse beregnet for 2 Kilogram Kanin. Disse Gennemsnitsværdier er grafisk optegnede i Fig. 2, hvori til Sammenligning er optegnet Sukkerudskillelsen efter Phlorhizin og Adrenalin alene. Adrenalinvirksomheden skulde falde i de kombinerede Forsøgs 2.—11. Time. Denne Periode (Adrenalinperioden) er paa Figuren afgrænset af de to optrukne Ordinatorer.

¹ En yderligere Undersøgelse af Blodsukkerets Forhold under Phlorhizin-Adrenalinforgiftningen maatte jeg udskyde, da jeg kun havde Sommermaanederne til Raadighed, og disse p. Gr. af Kaninernes Glykogenfattigdom var ubrugbare til disse Forsøg.

Tabel V.

Sukkerudskillelsen i Urinen anført i Gram pr. Time.

Dato No.	Vægt	1. Time	2. T.	3. T.	4. T.	5. T.	6. T.	7. T.	8. T.	9. T.	10. T.	11. T.	12. T.	13— 23. T.	24— 28. T.	29— 32. T.	33— 35. T.
^{28/4} 26	2100 Gr. ¹	0,20	0,52	0,30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
^{28/4} 27	1900 . ¹	0,21	0,43	0,42	(0,40)	(2,11)	—	1,48	—	0,56	—	—	—	—	—	—	—
^{29/4} 28	3500 .	0,76	0,92	1,49	1,92	4,50	—	1,20	—	2,30	—	—	—	—	—	—	—
^{18/6} 37	2100 .	0,51		0,58	0,77	0,75	0,52	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gh. snlt ² pr. Time		0,27	0,43	0,54	0,75	1,03	0,95	0,61	0,60	0,55	0,23	0,23	0,21	0,21	0,08	0,04	0,02
Adrenalininjektion																	

¹ Hunkenner. Urinen eksperimeret.

² Beregnet for 2 Kg. Kamin.

Tabel VI.

Diurese og Sukkerkoncentration i Urinen pr. Time.

Forsøgs Nr.	1. Time	2. T.	3. T.	4. T.	5. T.	6. T.	7. T.	8. T.	9. T.	10. T.	11. T.	12. T.	13— 23. T.	24— 28. T.	29— 32. T.	33— 35. T.
	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰	cm ³ ‰
26	4,54,5	9	5,8	6,44,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27	5,24,1	7	6,21,3	3,2	>221,8	c. 60 cm ³	3,5 ‰	20,8 cm ³	7,0 ‰	7,8	6,9	—	—	—	—	—
28	5,11,4	14	6,5	36,5,4,0	38	5,0	65 cm ³	6,9 ‰	11,5	10,4	18,5 cm ³	12,5 ‰	—	—	—	—
37	26,5 cm ³	1,9 ‰	54,5	1,1	22,2,3,5	16,5	4,0	14,33,6	16,8 cm ³	7,5 ‰	—	—	—	—	—	—
Diurese pr. T.	?	10,4 cm ³	27,6 cm ³	27,4 cm ³	26,5 cm ³	25,4 cm ³	9,2 cm ³	8,4 cm ³	7,5 cm ³	4,1 cm ³	4,1 cm ³	3,5 cm ³	3,5 cm ³	2,7 cm ³	3,3 cm ³	2,3 cm ³
Sukker- proc.	3,0 ‰	5,1 ‰	3,2 ‰	3,4 ‰	4,8 ‰	4,7 ‰	8,3 ‰	9,0 ‰	9,0 ‰	7,6 ‰	7,6 ‰	7,0 ‰	7,0 ‰	5,2 ‰	1,7 ‰	0,8 ‰

I de to første Timer forholder Glykosurien sig som i de ukombinerede Phlorhizinforsøg. Umiddelbart efter Adrenalinets Injektion kommer der under stærk Diuresis¹ en voldsom

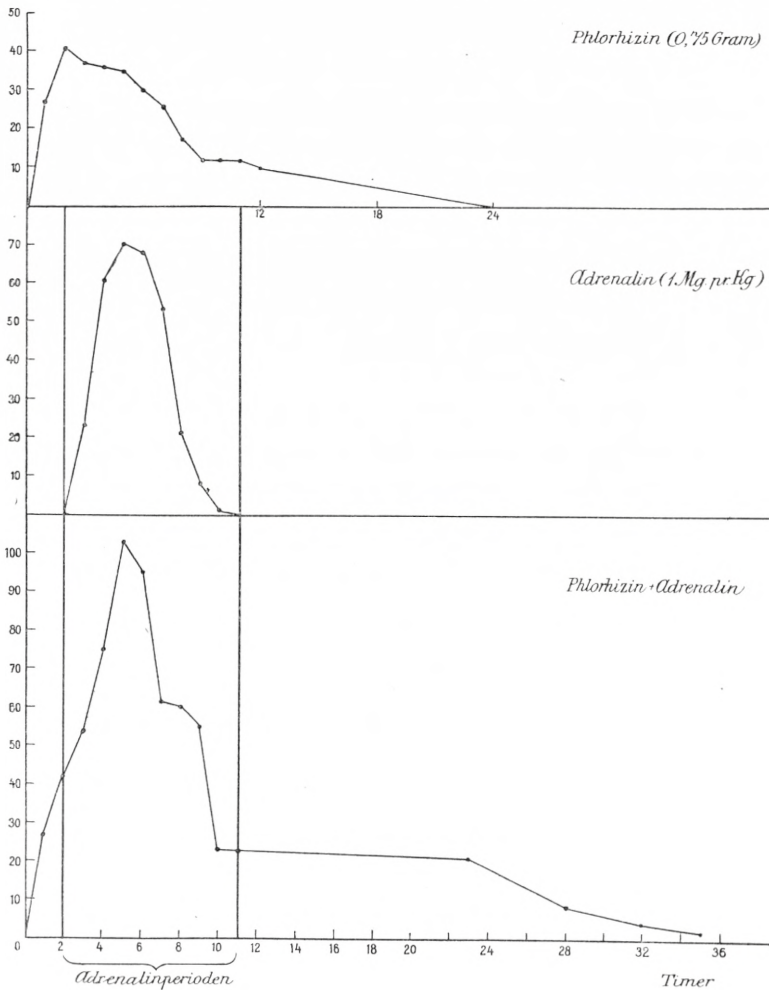


Fig. 2. Sukkerudskillelse i Centigram.

Sukkerudskillelse, der aabenbart er en Summation af Phlorhizin- og Adrenalinglykosurien.

¹ Diuresen er dog ikke stærkere end i de rene Adrenalinforsøg.

De to Glykosurier forløbe til en vis Grad uafhængig af hinanden og jævnsides i den egentlige Adrenalinperiode (2.—11. Time). De udskilte Sukkermængder er i denne Periode tilnærmelsesvis lig Summen af de Sukkermængder, Phlorhizinet og Adrenalinet hver for sig vilde have bragt til Udskillelse.

I den første Del af „Adrenalinperioden“ naaer Sukkerudskillelsen dog ikke helt denne Sum. Det er i dette Tidsrum, hvor Blodsukkerbestemmelser (se Tabel IV) viser, at der trods den voldsomme Sukkerudskillelse dog er tydelig Hyperglykæmi. Alt taler saaledes for at Sukkereliminations- evnens Maximum her er naaet.

I den sidste Del af „Adrenalinperioden“ overskrider derimod Sukkerudskillelsen den omtalte Sum. Vi ved at Adrenalinhyperglykæmien paa dette Tidspunkt er i hastigt Aftagende. Naar Sukkerudskillelsen under disse Forhold naaer over Summen af Sukkerudskillelserne i de ukombinerede Forsøg, kan det ikke godt forklares paa anden Maade end ved at Nyrens Eliminationsevne er forøget.

Efter „Adrenalinperioden“ fortsættes Glykosurien, men holder sig væsentlig stærkere end i de rene Phlorhizinforsøg, og varer betydelig længere. Medens Phlorhizinglykosurien kun varede 24 Timer og Adrenalinglykosurien kun ca. 9 Timer, varer Glykosurien i de kombinerede Forsøg mindst ca. 36 Timer. Den endelige Forklaring heraf maa staa hen; men betænker man, at Blodsukkerkoncentrationen efter Adrenalinglykosuriens Ophør er normal eller subnormal (se Tabel I), maa det i hvert Fald bero paa en forøget Sukkereliminationsevne. Den Omstændighed at Glykogenet svinder fuldstændigt under Adrenalinforgiftningen, og specielt efter Glykosuriens Ophør, kan tyde paa, at Sukkerproduktionen i Leveren fortsættes efter Sukkerudskillelsens Ophør. Det kunde da være denne Sukkerproduktion, der medvirkede til den relativ store og langvarige Sukkerudskillelse i de kombinerede Forsøgs 12.—36. Time.

Betragter man den totale Sukkerudskillelse i de forskellige Forsøg, kommer man til lignende Resultater.

Det er her naturligvis nødvendigt at tage Forsøgene fra April og Juni hver for sig og beregne Udskillelsen pr. 2 Kg. Kanin. Herved faar man følgende Resultater:

Tabel VII.

Maaned	Forsøgs No.	Total-Sukkerudskillelse			
		Efter Adrenalin	Efter Phlorhizin	Sum	Efter Phlorhizin + Adrenalin
April	29	ca. 6,4 Gr.	ca. 3,1 Gr. ¹	9,5 Gr.	—
—	27	— -	— -	— -	ca. 11,4 Gr. ²
—	28	— -	— -	— -	- 10,6 - ²
Juni	33	ca. 1,7 Gr.	ca. 3,1 Gr.	4,8 Gr.	— -
—	34	- 3,1 -	- - -	6,2 -	— -
—	39	- 1,3 -	- - -	4,4 -	— -
—	37	— -	- - -	— -	ca. 5,6 -

¹ Gennemsnit af en Række Forsøg.

² Minimalværdier.

Totaludskillelsen af Sukker ved de kombinerede Forsøg var i April Maaned gennemsnitlig 11 Gr., medens en simpel Addition af de Værdier, man faar i de ukombinerede Forsøg, giver 9,5 Gr. Hos de glykogenfattige Sommerkaniner (Juni) maatte man paa Forhaand vente nogen Uensartethed, idet Sukkerudskillelsen varierer efter Glykogenindholdet. Gennemsnitlig faar man dog en større Sukkerudskillelse i det kombinerede Forsøg (5,6 Gr.), idet Summation af Sukkerudskillelsen i de ukombinerede Forsøg gav 5,1 Gr.

Totaludskillelsen er saaledes ca. 10—15 % større i Phlorhizin-Adrenalinforsøgene end Summen af de udskilte Sukker-mængder efter Phlorhizin og Adrenalin, naar disse injiceres hver for sig.

Forsøgene vise altsaa 1) at Adrenalinglykosurien bliver ligesom superponeret Phlorhizinglykosurien, 2) at den samlede Sukkerudskillelse bliver større end ved simpel Addition af Sukkerudskillelsen i det rene Phlorhizin- og det rene Adrenalinforsøg, og 3) at Glykosurien vedvarer betydeligt længere end i de ukombinerede Forsøg.

Phlorhizinglykosurien skyldes, som tidligere vist, ikke nogen primær Sukkerproduktion. Sukkerudskillelsen foregaaer parallelt med Phlorhizinudskillelsen paa en ganske lovmæssig Maade og paa Bekostning af Blodets Sukkerindhold. Det tabte Blodsukker erstattes efterhaanden ved en sekundær Sukkerproduktion (i Leveren).

Forøger man under Phlorhizinvirkningen Sukkerproduktionen i Leveren ved Aareladning, og tilfører man saaledes Blodet rigeligt Sukker, kommer der dog ingen Hyperglykæmi. Den tilførte Sukkermængde er dog ikke bleven aflejret; thi man finder samtidig, at den lovmæssigt forløbende Glykosuri som Følge af Aareladningen forøges. Forøgelsen svarer mindst til den ved Aareladning forøgede Blodsukkermængde. Herefter maatte det antages, at Nyrerne strax opsuger det tilførte Sukker. Denne renale Sukkereliminationsevne kunde i de rene Phlorhizinforsøg ikke udnyttes helt, formodentlig fordi Suktertilførselen var for lille. Efter Aareladning forsynes Nyrerne med rigeligere Sukker, men ikke nok til at Eliminationsevnen Maximum kan naaes: alt det tilførte Sukker udskilles strax.

Ved andre Indgreb, der bevirker en stærkere og mere langvarig Sukkerproduktion end Aareladningen, ser man lignende Forhold. BANG viste at Piquéhyperglykæmien formindskedes under Phlorhizinforgiftningen. Efter Adrenalin-

injektion, som bevirker en meget voldsom og ret langvarig Sukkerproduktion, kan Nyrene hos phlorhizinforgiftede Dyr i Begyndelsen vel ikke udskille Sukkeret saa hurtigt, som det produceres; men paa den anden Side viser det senere Forløb af Glykosurien i Phlorhizin-Adrenalinforsøgene, at man ved Siden af den Sukkerudskillelse, der skyldes Adrenalinet, faaer en Sukkerudskillelse, der er større end i de rene Phlorhizinforsøg. Dette tyder ogsaa paa en forøget renal Eliminations-
evne for Sukker.

Forsøgene har saaledes i det Hele støttet den Opfattelse af Phlorhizinglykosuriens Mekanisme, der er fremsat i den forudgaaende Meddelelse.

Af de i disse Meddelelser anførte Forsøg er Størstedelen udført i det medicinsk-kemiske Institut ved Lunds Universitet, de øvrige i København, dels i Universitetets farmakologiske Institut dels i Afd. A's Laboratorium paa Kgl. Frederiks Hospital.

For Tilladelsen hertil takker jeg d'Hrr. Professorer Dr. I. BANG (Lund), Dr. J. BOCK og Dr. C. GRAM.
