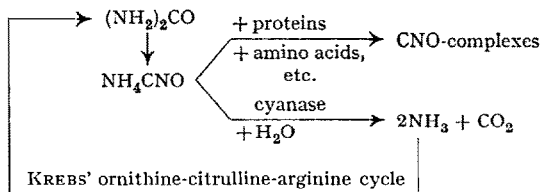


The above described results have been confirmed by means of this procedure. Moreover, this procedure made it possible to investigate whether the enzyme was still active at neutral or alkaline p_H . The enzyme was still found active at p_H 7.4, though its activity was less than 30% of that shown at p_H 6.3. The physiological role of this enzyme probably consists in catalysing the hydrolysis of cyanate. Particular interest seems to lie in the fact that the substrate of cyanase is the simplest organic nitrogenous compound whose hydrolysis is catalysed by a thermolabile enzyme. Cyanase may, therefore, be helpful in the study of the mechanism underlying processes of hydrolysis.

There may be limitations to its activity *in vivo*. Tissue slices at p_H 7.4 still catalysed the hydrolysis of cyanate, but they were much less active than extracts at the optimal p_H (6.3). Since strong indications have recently been found for the formation of small amounts of cyanate from urea to occur in certain mammalian tissues by isomeric transformation (reverse Wöhler reaction)^{1,2}, it would seem conceivable that a small proportion of the urea present in the body would start the following cycle.



Cyanate, isomerized from urea, could either react with proteins¹, with several tetrapyrrolic compounds³, or in a number of other possible ways. Surplus of cyanate may then be hydrolysed by cyanase, thus providing small amounts of ammonia and CO_2 . Some of the ammonia thus formed would again be incorporated into urea by the ornithine-citrulline-arginine cycle of KREBS.

S. B. HOLTHAM and F. SCHÜTZ

Pharmacology Department, The Medical School, University of Birmingham, June 21, 1948.

Résumé

Une nouvelle enzyme a été découverte dans le foie, le rein et les érythrocytes. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse du cyanate en NH_3 et CO_2 . Le substrat de cette enzyme est le plus simple des composés azotés organiques connus aujourd'hui qui soit hydrolysé par une enzyme thermolabile.

¹ B. HOLTHAM and F. SCHÜTZ, *Biochim. Biophys. Acta* (1948), in the press.

² P. DIRNHUBER and F. SCHÜTZ, *Biochem. J.* **41**, liv (1947); *Biochim. Biophys. Acta*, in the press (1948a); *Biochim. Biophys. Acta*, in the press, (1948b).

³ R. BADER, P. DIRNHUBER, and F. SCHÜTZ, in preparation.

Über den Einfluß des B_1 -Vitamins auf den Zuckerumsatz beim Alloxandibetes

Die Frage, ob beim Diabetes mellitus eine spezifische Störung des Zuckerhaushaltes oder ob darüber hinaus eine allgemeine stoffwechselphysiologische Schädigung vorliegt, wurde mehrfach untersucht. Man bediente sich dabei neben der Verfolgung des Kohlehydratumsatzes der Bestimmung des Grundumsatzes oder der Ermitt-

lung des Gaswechsels nach Zuckerzufuhr bzw. nach Muskularbeit. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich, erlauben aber trotzdem die Schlußfolgerung, daß die leichteren und mittelschweren Formen des menschlichen Diabetes keine wesentliche Abweichung des Ruheumsatzes aufweisen, obwohl die Zahlenwerte nicht selten eine Neigung gegen die obere Grenze der Norm haben. Bei schweren Diabetesfällen können dagegen recht hohe Grundumsatzwerte angetroffen werden. Die dabei ebenfalls beobachteten Grundumsatzerniedrigungen lassen sich meist auf die damals übliche starke Unterernährung der Diabetiker zurückführen.

Tabelle I

Verhalten des R. Q. und des Grundumsatzes von weißen Ratten vor und nach Behandlung mit Alloxan. Vor Beginn des Versuches fasteten die Tiere 18–24 Stunden

| | | Grundumsatz pro 24 Std. und 1 m ² Oberfl. in Kalorien | |
|--------------|-----------------------------|--|------|
| Ratte Nr. 39 | | | |
| Vor | Alloxan- behand- lung | 0,74 | 1075 |
| 8 Tage nach | | 0,72 | — |
| 12 " " | | 0,69 | 1182 |
| 22 " " | | 0,72 | 1013 |
| Ratte Nr. 41 | | | |
| Vor | Alloxan- behand- lung | 0,77 | 1021 |
| 6 Tage nach | | 0,75 | 933 |
| 12 " " | | 0,68 | 1066 |
| 21 " " | | 0,69 | 1144 |

Der respiratorische Quotient (R. Q.) wurde meist erniedrigt gefunden. Er lag in schweren Diabetesfällen zwischen etwa 0,69 und 0,73 gegenüber ca. 0,8–0,85 beim Gesunden. Muskularbeit, welche normalerweise den R. Q. schnell auf den Wert von etwa 1,0 oder darüber bringt, kann den R. Q. des Diabetikers unverändert lassen oder sogar etwas herabsetzen, und zwar trotz des begleitenden Mehrverbrauches an Zucker.

Beim experimentellen Diabetes nach Pankreasentfernung wurden starke Erhöhungen des Gaswechsels gefunden, der R. Q. war sowohl im nüchternen Zustand wie nach Zuckerzufuhr erniedrigt. Dies sind die wichtigsten Ergebnisse der älteren Forschung¹.

Die nun bestehende Möglichkeit der Erzeugung des Diabetes mellitus ohne Pankreasentfernung, sondern durch chemische Schädigung der insulinproduzierenden Betazellen mittels Alloxan veranlaßte uns, die Fragen des Gaswechsels beim experimentell gestörten Zuckerstoffwechsel einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Wir benutzten dazu weiße Ratten, welche durch zwei bzw. mehrmalige subkutane Injektionen von je 15 mg Alloxan pro 100 g Körpergewicht schwer diabetisch wurden. Nach entsprechender Angewöhnung der Tiere an die Versuchsbedingungen wurde deren Gaswechsel in Ruhe und nach Zuckerzufuhr bestimmt.

a) Mit wenigen Ausnahmen blieb der Grundumsatz trotz der Zuckerverluste und der begleitenden allgemeinen Schädigungen auf normaler Höhe. Der R. Q. lag meist unterhalb des Durchschnittswertes von ca. 0,75–0,76, in mehreren Fällen wurden sogar Werte von 0,68 und 0,69 angetroffen.

¹ S. THANNHAUSER, *Lehrbuch des Stoffwechsels* (München 1929). – L. KREHL, *Pathologische Physiologie* (Leipzig 1930). – C. OPPENHEIMER, *Hb. Biochemie* **8**, 384 (1925).

b) Wir verfolgten ferner den Grundumsatz und den R. Q. während der ersten Stunden nach Zufuhr von Rohrzucker. Einige dieser Ergebnisse sind in der Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

Verhalten des Gaswechsels und des R. Q. alloxandiabetischer Ratten nach peroraler Zufuhr von 1 g Rohrzucker pro 100 g Körpergewicht. Beginn des Versuches eine halbe Stunde nach Zuckereingabe. Dauer desselben 4 Stunden. Vor der Zuckereingabe fasteten die Tiere 18–24 Stunden.

| | R. Q. | Grundumsatz pro 24 Std. und 1 m ² Oberfl. in Kalorien |
|-------------------------|----------|--|
| Ratte Nr. 52 | | |
| 5 Tage nach | 0,65 | 1215 |
| 15 „ „ } Alloxan- | 0,73 | 1085 |
| 18 „ „ } behand- | 0,80 | 1217 |
| 23 „ „ } lung | 1,02 | 934 |
| 27 „ „ } | 0,78 | 919 |
| Ratte Nr. 40 | | |
| Vor | 0,90 | — |
| 21 Tage nach } Alloxan- | 0,77 | 1014 |
| | behandl. | |

Nur schwerdiabetische Ratten reagieren auf die Zuckerzufuhr in abweichender Art. Alloxanresistente Tiere sowie solche mit geringer Glukosurie beantworten die Zuckerzufuhr mit einer fast normalen Veränderung des R. Q.

c) Bei der ausschlaggebenden Bedeutung der B-Vitaminreihe für die Ausnutzung des Zuckers lag es nahe, den alloxandiabetischen Tieren zugleich mit dem Zucker auch Vitamine der B-Reihe in Form von wirksamen B-Quellen oder als synthetische Vitaminpräparate zu verfüttern. Wir berichten an dieser Stelle über Versuche mit Aneurin. Tabelle III bringt eine Übersicht einiger derartiger Versuche, wo am gleichen alloxan-

Tabelle III

R. Q. von diabetischen Ratten nach Zufuhr von Rohrzucker allein (1 g pro 100 g Körpergewicht) und nach Eingabe von Rohrzucker und gleichzeitiger subkutaner Injektion von 1 mg Aneurin pro 100 g Körpergewicht. Vor der Zuckereingabe fasteten die Tiere 18–24 Stunden.

| Nr. des Tieres | Eingabe von | R. Q. | Kalorien pro 24 Std. und 1 m ² Körperoberfläche | Zuckerausscheid. im Harn pro Tag in g |
|----------------|----------------------|-------|--|---------------------------------------|
| 66 | Nur Rohrzucker | 0,70 | 1180 | 6,50 |
| 66 | „ „ | 0,77 | 1286 | 6,18 |
| 66 | Rohrzucker + Aneurin | 0,89 | 1219 | 6,50 |
| 66 | „ + „ | 0,96 | 1046 | 4,43 |
| 66 | „ + „ | 1,06 | 979 | 5,72 |
| 66 | „ + „ | 1,04 | 1117 | 6,88 |
| 66 | „ + „ | 0,99 | 1229 | 4,33 |
| 67 | Nur Rohrzucker | 0,65 | 1060 | 8,92 |
| 67 | „ „ | 0,78 | — | 3,54 |
| 67 | Rohrzucker + Aneurin | 0,90 | — | 5,09 |
| 67 | „ + „ | 0,85 | 1255 | 5,12 |
| 67 | „ + „ | 0,99 | 1001 | 7,44 |
| 67 | „ + „ | 1,02 | 1104 | 4,88 |
| 67 | „ + „ | 0,98 | 1186 | 3,68 |
| 67 | „ + „ | 0,96 | 1296 | 2,40 |

diabetischen Tier sowohl Rohrzucker für sich allein wie Rohrzucker und Aneurin eingegeben wurde. Man erkennt, daß dank der Mitwirkung des Aneurins der R. Q. nach Zuckerzufuhr wieder normalisiert wird.

Das Ergebnis dieser Versuche steht im Einklang mit unseren Kenntnissen über die Aufgaben der B-Vitamingruppe im Zuckerstoffwechsel und mit den älteren Erfahrungen des einen von uns über den günstigen Einfluß der B-Vitamine bei der thyreotoxisch bedingten Störung des Zuckerhaushaltes, wo dank der reichlichen Zufuhr von B-Vitaminen der Schwund des Leber- und Muskelglykogens verhütet werden konnte¹. Einen weiteren Zusammenhang erblicken wir in den neuerdings von MARKEES und MEYER² mitgeteilten Beobachtungen über die erfolgreiche Bekämpfung der Brenztraubensäure-Azidose mittels phosphorylierten Aneurins (Cocarboxylase).

Zu bemerken ist ferner, daß auch andere Vitamine auf den Verlauf des Alloxandiabetes günstig wirken können. So hatten wir bei der Beseitigung bzw. Abschwächung der Azidose gute Erfolge mit der Beigabe von A- und D-Vitamin in Form kleiner Mengen von Lebertran.

Z. BRADA und I. ABELIN

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern, den 8. Juni 1948.

Summary

(1) Alloxan-diabetic rats with a considerable glucosuria do not show the typical rise of the respiratory quotient (R. Q.) after ingestion of sugar-cane.

(2) The injection of aneurin however raises the R. Q. of alloxan-diabetic rats fed on sugar-cane almost to normal values.

¹ I. ABELIN, Klin. Wschr. 8, 1009 (1929); Biochem. Z. 228, 189 (1930).

² S. MARKEES und F. W. MEYER, Exper. 4, 195 (1948).

Die Wirkung von synthetischen Antihistaminkörpern auf die Senfölschemosis am Kaninchenauge

Vor kurzem haben HALPERN und CRUCHAUD¹ berichtet, daß es gelingt, mit dem Antihistaminikum 3277 R.P., das nach intravenöser Injektion großer Adrenalindosen oder nach Chlorpikrin auftretende Lungenödem beim Kaninchen zu verhindern. Von R. MAYER² wurde beobachtet, daß Antihistaminika (Pyribenzamin, Antistin) die durch Hyaluronidase verstärkte Ausbreitung intrakutan injizierter Tusche aufheben und die durch Hyaluronidase gesteigerte allergische Entzündung, die nach Sensibilisierung mit Paraphenylendiamin auftritt, weitgehend hemmen. SWYER³ nimmt an, daß die von GUERRA⁴ mitgeteilte Wirkung von Na-Salizylat auf hyperergische entzündliche Reaktionen nicht auf einer Beeinflussung der Hyaluronidase, sondern auf einer Hemmung des dabei auftretenden Histamins beruht.

Nach NECHELES und Mitarbeitern⁵ soll es gelingen, mit Rutin den anaphylaktischen Schock am Meerschweinchen zu unterdrücken.

¹ B. N. HALPERN und N. S. CRUCHAUD, Exper. 4, 35 (1948); C. R. Soc. Biol. 141, 1038 (1947).

² R. MAYER und J. KULL, Proc. Soc. Biol. a. Exp. Med. 66, 392 (1947).

³ G. I. M. SWYER, Biochem. J. 42, 28 (1948).

⁴ F. GUERRA, Science 103, 686 (1946).

⁵ R. J. RAIMAN, E. R. LATER und H. NECHELES, Science 106, 368 (1947).