

Tableau II. Inhibitions, *in vivo*, des cholinestérases du sang de chien par le 3318 CT

Chien N°	3318 CT injection i.v. (mg/kg)	Source d'enzyme (concentration terminale: = 0,75)	Inhibition (en %) des	
			XChE (substrat: benz. Ch : 0,01 M)	AcChE (substrat: Ac. -méthyl-Ch. 0,03 M)**
1	0,001	sang total	—	0
1	0,01	sang total	—	20
1	0,10	sang total	—	65
2	0,10	sang total	3	60
3	0,20	plasma séparé	0	65
4	0,25	sang total	8	70
5*	0,25	sang total	0	—
6*	0,40	sang total	—	> 50
7	1	sang total	8	> 50

\* Les chiens 5\* et 6\* étaient éveillés, les autres animaux chloralosés et ventilés artificiellement.

\*\* La précision de ces déterminations est faible en raison de causes d'erreurs dans le détail desquelles nous ne pouvons entrer ici.

### II.—Propriétés pharmacologiques du 3318 CT

L'administration intraveineuse de 0,02 à 0,5 mg/kg de 3318 CT est suivie de myosis, de salivation, de larmoyement, de diarrhée, de secousses musculaires fibrillaires et fasciculaires, de parésie et de dyspnée. Le chien éveillé meurt par asphyxie, avec 0,3 à 0,5 mg/kg i.v.; le chien narcosé et ventilé artificiellement supporte des doses plus élevées; l'atropinisation prévient ou abolit les symptômes muscariniques. Dans l'ensemble, et à l'exception de la parésie motrice, les actions du 3318 CT nous ont paru moins intenses que celles provoquées par des doses égales de prostigmine; cette différence est extrême dans le cas de l'effet sur la fréquence cardiaque: chez le chien chloralosé, cette dernière n'est qu'exceptionnellement ralentie – et seulement très modérément – par le 3318 CT. Cette substance sensibilise nettement la bradycardie acétylcholinique dès après 0,5 µg par kg et la bradycardie par faradisation prolongée (1 min ou plus) du nerf vague après 5-20 µg par kg; la bradycardie par faradisation brève (5 s) et la bradycardie réflexe à l'hypertension adrénalinique sont moins nettement influencées, la bradycardie réflexe à la désocclusion carotidienne ne l'est pratiquement pas; en outre, la sensibilisation des bradycardies acétylcholinique et vagale est incomplète en ce sens que, lorsqu'elle ne progresse plus malgré l'administration répétée de 0,3 à 0,5 mg/kg de 3318 CT, il reste possible de l'accentuer considérablement par l'injection de 0,1 à 0,2 mg/kg de prostigmine. Enfin, les hypertensions acétylcholinique (chez l'animal atropinisé) et nicotinique sont accrues; il n'en est pas de même pour l'hypertension réflexe par occlusion des carotides.

En somme, le 3318 CT est capable de provoquer l'apparition de symptômes acétylcholinomimétiques et de sensibiliser divers phénomènes acétylcholiniques ou attribués à l'acétylcholine. Il existe cependant des différences nettes entre les effets du 3318 CT et ceux d'agents – comme la Prostigmine – capables, entre autres, d'inactiver à la fois les AcChE et les XChE; ces différences sont d'autant plus curieuses qu'elles traduisent surtout une activité moins étendue et moins intense pour le 3318 CT alors que son pouvoir antiacétylcholinestérasique, *in vitro*, est plus élevé que celui de la prostigmine. L'interprétation de ces différences est délicate (KOELLE et GILMAN<sup>1</sup>, HEYMANS<sup>2</sup>) et il ne nous est pas possible de

la discuter ici; leur seule existence nous paraît cependant montrer qu'il est prématuré de dénier aux XChE tout rôle dans la limitation des effets de la stimulation de nerfs cholinergiques.

J. JACOB

Laboratoire de pharmacologie, Service de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, Paris, le 6 juin 1953.

### Summary

3318 CT [bis(piperidinométhylcoumaranyl-5) cetone diméthiodide] a compound recently synthesized by A. FUNKE and K. VON DÄNIKEN, is shown to be a potent and selective inhibitor, both *in vitro* and *in vivo*, of the blood acetyl-cholinesterase (AcChE) of the dog. It produces acetylcholinomimetic symptoms in the animal and sensitizes different responses to acetylcholine and to stimulation of cholinergic nerves without inhibiting the blood non-specific cholinesterase (XChE). However, the action of 3318 CT appears to be limited, both in nature and in intensity, when compared to that of prostigmine, although the latter substance is a less potent inhibitor of AcChE *in vitro* than is 3318 CT. This difference is probably related to many factors, one of which may be the fact that prostigmine inhibits not only AcChE but also XChE; and it is not yet ascertained that XChE plays no role at all in the limitation of the effect of the stimulations of cholinergic nerves.

### PRO EXPERIMENTIS

#### Eine Methode zur titrimetrischen Bestimmung des Eisens im Blut mit Hilfe von Komplexon

In der neuern Literatur finden sich bereits verschiedene Arbeiten über die komplexometrische Bestimmung des Kalziums im Blutserum<sup>1</sup>, die dank ihrer bestechenden Einfachheit den klassischen Methoden weit überlegen ist. Da sich Eisen mit Komplexon nach SCHWARZEN-

<sup>1</sup> G. B. KOELLE et A. GILMAN, J. Pharmacol 95, Part. II, p. 166 (1949).

<sup>2</sup> C. HEYMANS, Exposés annuels de Biochimie médicale, 12<sup>e</sup> Série (Masson & Cie, Paris 1951).

<sup>1</sup> H. FLASCHKA und A. HOLASEK, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 288, 244 (1951). – A. H. HOLTZ, Nederl. Tijdschr. Geneeskunde 95, 2420 (1951). Chem. Weekblad 47, 907 (1951). – E. KAUFMANN, Schweiz. Apotheker-Z. 90, 797 (1952).

BACH<sup>1</sup> ohne weiteres titrieren lässt, schien es angezeigt, auch die Möglichkeit der Anwendung dieser Methode auf die Bestimmung des Eisens im Blut zu prüfen. Wie diesbezügliche Versuche gezeigt haben, ist es möglich, die titrimetrische Bestimmung des Eisens mit Komplexon III und der Brenzkatechin-3, 5-disulfosäure («Tiron») als Indikator auf Blut zu übertragen. Da die Komplexbildung mit dem Ferriion im Gegensatz zu andern Metallionen bereits in saurem Milieu augenblicklich und quantitativ vor sich geht und zudem mit einem spezifischen Indikator gearbeitet wird, ist eine Abtrennung des Eisens von andern Kationen nicht nötig, so dass sich die Bestimmung, wie im folgenden dargelegt wird, sehr einfach gestaltet: 1,00 cm<sup>3</sup> Blut wird in einem Mikrokjeldahl-Zerstörungskolben mit 2 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure, 2 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salpetersäure und 5 Tropfen konzentrierter Perchlorsäure versetzt und über freier Flamme vorsichtig erwärmt. Sobald die Hauptmenge des Wassers verdampft ist und sich die Lösung schwarz zu färben beginnt, gibt man 15 Tropfen Salpetersäure und 2 Tropfen Perchlorsäure hinzu und erwärmt weiter, bis die Stickoxyde und das Wasser entfernt sind. Die jetzt noch braune Lösung wird mit einigen Tropfen Salpetersäure aufgehellt. Man erhitzt nun stärker, wobei die Lösung hellgelb und klar wird, und raucht die Schwefelsäure möglichst vollständig ab. Die ganze Zerstörung soll nicht länger als 10 min dauern. Man lässt etwas abkühlen, gibt 10–15 Tropfen 2 n Natronlauge hinzu, neutralisiert weiter mit konzentrierter Lauge, bis sich ausfallendes Eisenhydroxy beim Umschwenken eben noch löst, und macht mit einigen Tropfen verdünntem NaOH schwach alkalisch. Nun erwärmt man und löst den Niederschlag mit 2 n Salzsäure eben wieder auf. Am Schluss soll sich ein in die Lösung, deren Volumen jetzt höchstens 2–3 cm<sup>3</sup> beträgt, gegebenes Stückchen Kongorotpapier eben blau färben. Nun erwärmt man

auf etwa 50°C, gibt eine Spatelspitze (30–50 mg) Tiron-Indikator hinzu und titriert die tief blaugrüne Lösung mit 0,01 m Komplexon-III-Lösung (3,721 g im Liter) mit Hilfe einer Mikrobürette bis Gelb. Da die Farbe gegen Ende ausblasst, muss man den Endpunkt langsam erreichen. Sobald dies anscheinend der Fall ist, erwärmt man noch etwas und gibt, wenn nötig, weiter tropfenweise Masslösung zu, bis sich die gelbe Farbe nicht mehr ändert. Mit einiger Übung lässt sich der Umschlag auf einen Tropfen (etwa 0,02 cm<sup>3</sup>) genau erfassen. Eine vollständige Bestimmung lässt sich auf diese Weise bequem in 20 min ausführen. 1 cm<sup>3</sup> Masslösung entspricht 0,5585 mg Fe.

Die Methode wurde an defibriniertem Kaninchenblut geprüft. Die für 1 cm<sup>3</sup> Blut benötigte Menge Masslösung lag in der Größenordnung von 0,8 cm<sup>3</sup>; da der Umschlag auf 0,02 cm<sup>3</sup> genau erfasst werden konnte, betrug der Titrierfehler allein 2,5%. Man fand im Mittel aus 16 Bestimmungen 44,2 mg Fe je 100 cm<sup>3</sup> Blut. Die mittlere quadratische Abweichung  $s = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / (N - 1)}$  errechnete sich zu 0,93 mg%. Der Vorteil der Methode liegt darin, dass sie rasch ist und mit einfachsten Mitteln auskommt. Sie ist jedoch nur zur Bestimmung relativ grosser Eisenmengen geeignet, weshalb zur Erreichung einer befriedigenden Genauigkeit mindestens 0,5 cm<sup>3</sup> Vollblut verarbeitet werden sollten. Für Serum-Eisenbestimmungen reicht sie nicht aus; dazu müssen die klassischen *kolorimetrischen* Verfahren herangezogen werden.

E. HÄBERLI

*Forschungslaboratorien der AG. vorm. B. Siegfried, Zofingen, den 22. August 1953.*

#### Summary

The volumetric determination of total iron in blood by titration with "Complexone III" is described. The method is simple, rapid, and accurate but not sensitive enough to permit the estimation of iron in blood-serum alone.

<sup>1</sup> G. SCHWARZENBACH, *Helv. chim. Acta* 28, 828 (1945), und folgende Publikationen. – G. SCHWARZENBACH und A. WILLI, *Helv. chim. Acta* 34, 528 (1951).

## Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

### Methoden und Anwendungen der Massenspektroskopie

Von H. EWALD und H. HINTENBERGER

228 Seiten mit 133 Abbildungen  
(Verlag Chemie, Weinheim 1952)  
(Ganzleinen DM 25.60)

Die rasche Entwicklung der Massenspektroskopie im letzten Jahrzehnt machte eine zusammenfassende Darstellung der zahlreichen Einzelreferate auf diesem Gebiete sehr wünschenswert, da in dem als grundlegend angesehenen Werk *ASTONS* – in der zweiten erweiterten Auflage – die einschlägige Literatur nur bis zum Jahre 1941 verarbeitet ist. Es ist den Verfassern gelungen, in klarer und übersichtlicher Form sowohl die geschichtliche Entwicklung wie auch die neuen Methoden und Aufgaben der Massenspektroskopie aufzuzeigen. Um dem

erhöhten Interesse, das diesem Spezialgebiet in letzter Zeit von seiten der anderen Wissenschaften, Technik und Industrie zugewendet wurde, gerecht zu werden, geht eine allgemein leichtverständliche theoretische Behandlung der ionenoptischen Eigenschaften elektrischer und magnetischer Ablenkfelder voraus. Dadurch ist auch dem Nichtfachmann die Möglichkeit gegeben, die zum Bau und Betrieb von Massenspektrographen und Massenspektrometern notwendigen Voraussetzungen in kürzester Zeit zu erfassen. Der Massenspektroskopiker wird die zahlreichen bis zum Jahre 1951 wichtigsten Literaturzitate und die Art und Auswahl des behandelten Stoffes begrüßen. Der Hauptteil des Buches ist den vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten der Massenspektroskopie gewidmet, die zu den ursprünglichen Hauptaufgaben der Isotopenmassen- und relativen Häufigkeitsbestimmung hinzugekommen sind. Unter anderem wurden die massenspektroskopischen Methoden zur Untersuchung von Kernumwandlungen, die geologische Alters-