

Eisen

Chemische Formel:

Fe

Beschaffenheit/Verwendung:

Eisen steht im Periodensystem unter dem Symbol Fe in der achten Gruppe und gehört zur Übergangsreihe der Metalle. Seine Ordnungszahl beträgt 26, sein durchschnittliches Atomgewicht 55,84, sein spezifisches Gewicht 7,87 g/cm³. Es kann Valenzzustände von 2+, 3+, 4+ und 6+ einnehmen, meistens kommt es aber als Fe⁺⁺ = Ferro- und Fe⁺⁺⁺ = Ferri-Verbindung vor.

Sowohl Fe II als auch Fe III bilden gut wasserlösliche Salze mit Chlorid und Sulfat; relativ unlöslich sind ihre Hydroxide, Karbonate und Phosphate, was ihre geringe Absorption aus Magen und Darm erklärt. In Komplexbildungseigenschaften mit Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel sowie Zyanid als Liganden unterscheiden sich zwei- und dreiwertiges Eisen: Fe⁺⁺ bildet stabile Komplexe mit Aminen, zu denen Fe⁺⁺⁺ nur eine geringe Affinität besitzt. Fe⁺⁺⁺ geht mit Sauerstoff stabile Koordinationsverbindungen ein: Organisches Phosphat, Karboxyl (z. B. Oxalat, Zitrat, EDTA), Hydroxyl (z. B. Zucker), Tyrosin, Hydroxamsäure (Desferrioxamin) etc. Allgemein sind Fe III-Komplexe stabiler als die von Fe II. So wird der Fe II-EDTA-Komplex bei pH 4-6 leicht zum Fe III-Chelat oxidiert, und bei pH 7,25 liegt die effektive Stabilitätskonstante von Ferrioxamin um einige Zehnerpotenzen höher als die des Fe II-Chelats von Desferrioxamin. Eine für Fe III charakteristische Eigenschaft ist die Neigung zu Hydrolyse in wässriger Lösung bei mittleren pH, die für die Entstehung der metabolischen Azidose bei der akuten Eisenvergiftung mitverantwortlich ist. Jedes Eisenion setzt bei der Hydrolyse drei Protonen frei. Die leichte Oxidation von Fe II-Salzen beruht ebenfalls auf der Hydrolysetendenz des Fe III.

Eisenkomplexe absorbieren wie die anderen Komplexe von Übergangsmetallen elektromagnetische Wellen im sichtbaren Bereich des Spektrums. Häufig sind sie rötlich oder rosa gefärbt wie z. B. die Bipyridyl- und Phenanthroldinkomplexe von Fe⁺⁺.

Eigenschaften und Verwendung der toxikologisch wichtigen Eisenverbindungen:

Metallisches Eisen, Ferrum reductum, in Form von Karbonyleisenpulver, wird nur selten in der Medizin verwendet, weil es durch die Salzsäure des Magens erst zu Eisen II-Chlorid oxidiert werden muß, um absorbiert werden zu können. Somit ist seine Wirksamkeit, aber auch Toxizität gering. Handelsname und Hersteller: Ferro-Kombun, Dragees zu 0,150 g Fe; Merckle.

Eisen II-Sulfit, FeSO₄, Eisenvitriol, grüner Vitriol, Ferrum sulfuricum, Eisenoxydulsulfat, besteht aus blaß blau-grünen Kristallen, die in Alkohol unlöslich und in Wasser gut löslich sind. Sie werden leicht zu bräunlich-gelbem Fe III-Sulfat oxidiert. FeSO₄ ist erhältlich als hydrisiertes Salz, FeSO₄ · 7 H₂O, mit einem Eisenteil von 20 Gewichtsprozent, d. h. ein Gramm FeSO₄ enthält 200 mg Fe⁺⁺, oder in der exsiccierten Form als grauweißes Pulver mit 29% Eisen, d. h. ein Gramm FeSO₄ enthält 300 mg Fe⁺⁺. Beide Formen sind geruchlos und schmecken salzig scharf. Zum Schutz gegen Oxidation und Feuchtigkeit enthalten Eisensulfatpräparate gewöhnlich Glukose oder Lactose und sind meist ummantelt (Dragee, Kapsel, überzogene Tablette). Eisensulfat ist das billigste und in der Medizin gebräuchlichste Eisensalz. Deshalb gilt es zum einen als Standardpräparat, mit dem alle anderen verglichen werden, andererseits ereignen sich aus diesem Grund mit Eisensulfat die meisten Vergiftungen; erst im weiten Abstand folgen in der Häufigkeit Eisenfumarat, -gluconat, -succinat u. a.

Eisensulfat: Tintenherstellung, Holzkonservierung, Unkrautvertilgungsmittel, Desodorierung und Desinfektion von Abfallstoffen (LUDWIG-LOHS 1971).

Ferrisulfat, Fe-III-SO₄, wird verwendet zur Herstellung von Berliner Blau (ungiftig), als Beize, und als Flokkungsmittel zur Abwasserklärung.

Eisenalaune (Doppelsalze): $\text{KFe-III-(SO}_4)_2 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$ und $\text{NH}_4\text{Fe-III-(SO}_4)_2 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$ werden verwendet als Beize in Färbereien, in der Fotografie und für Tonbänder.

Eisengluconat, Ferrum gluconicum, chemisch: Eisen-II-di-gluconat ist ein wasserlösliches, blaß grün-gelbes Pulver mit 12% Eisengehalt. Ein Gramm Eisengluconat enthält 0,125 g Fe^{2+} , also etwas mehr als ein Drittel des Eisengehalts von Eisensulfat. LD_{50} Maus 320 mg/kg KG.

Handelsnamen und Hersteller:

B 12 compositum, Dragees mit 0,184 g = 0,023 g Fe^{++} ; Siegfried

Leukobosin, Tabletten mit 0,100 g = 0,011 g Fe^{++} ; Bock

Eisenlactat, Ferrum lacticum, chemisch: Eisen-II-dilactat-trihydrat enthält 19% Eisen, 1 g Eisenlactat entspricht also 0,190 g Fe^{++} .

Handelsname und Hersteller:

Sanufer, Dragees mit 0,050 g = 0,010 g Fe^{++} ; Hormosan

Eisenhimarat, Ferrum fumaricum, Eisen-II-Salz der Fumarsäure, ist ein rötlich-braunes, körniges Pulver. Es ist fast geschmacklos und mäßig wasserlöslich. Sein Eisengehalt beträgt 33%. Ein Gramm enthält also 0,330 g Fe^{++} . LD_{50} Maus 516-630 mg/kg KG.

Handelsnamen und Hersteller:

Ferrokapsul, magensaftresistente Kapseln mit 0,350 g = 0,112 g Fe^{++} ; Asche

Rulofer-Dragees mit 0,160 g = 0,050 g Fe^{++} und Kapseln mit 0,480 g = 0,150 g Fe^{++} ; Lomapharm

Ferro Vines, Tabletten mit 0,200 g = 0,066 g Fe^{++} ; Wolff

Ferrum Klinge, Kapseln mit 0,220 g = 0,070 g Fe^{++} ; Klinge

Eisenkarbonat, Ferrum carbonicum ist ein grün-braunes Pulver, gut löslich in verdünnten Säuren, schlecht löslich bei neutralem pH. Eisenkarbonat oxidiert leicht. Der schlechten Löslichkeit wegen wird es medizinisch kaum noch verwendet.

Eisen-II-Chlorid, Ferrochlorid, Ferrum sesquichloratum ist ein hellbraunes Pulver, das sich in Wasser gut löst. Da es in der empfohlenen hohen therapeutischen Dosierung von 3 bis 4 g täglich oft erhebliche gastro-intestinale Beschwerden verursacht, wird es nur selten verordnet. Beize in Färberei. Es wirkt sehr stark ätzend. Medizinisch wird es in blutstillenden Verbandstoffen verwendet, sonst als Beize, zur Wasserreinigung, als Oxidationsmittel etc.

LD_{50} Maus 500 mg/kg KG.

Eisen-II-oxid: (rote) Farben

Eisen-II-succinat: LD_{50} Maus 560 mg/kg KG

Eisen-III-Ammoniumziträt ist gut wasserlöslich. Sein Eisengehalt beträgt 18%. Es wird nur seltener verwendet, da die therapeutische Dosis 4 bis 8 g täglich beträgt.

Eisen-II-glycinsulfat besteht aus Eisensulfat, das komplexartig an Glycin gebunden ist. Es enthält 16% Eisen. Bezogen auf die gleiche Fe^{++} -Menge unterscheidet es sich von Eisensulfat hinsichtlich Verträglichkeit, Absorption und Toxizität nicht. LD_{50} Maus 308 mg/kg KG.

Handelsnamen und Hersteller:

Ferrosanol, Dragees mit 0,225 g = 0,040 g Fe^{++} ; Sanol

Ferrosanol, duodenal, Kapseln mit 0,563 g = 0,100 g Fe^{++} ; Sanol

Ferrosanol, B, Kapseln mit 0,170 g Fe^{++} ; Sanol

Eisencholinat, Ferricholinat ist schlecht wasserlöslich, wird deshalb nur wenig absorbiert und ist aus diesem Grund gering toxisch. LD_{50} Maus 660 mg/kg KG.

Kaliumferrozyanid, $\text{K}_4(\text{Fe}(\text{CN})_6)$, gelbes Blutlaugensalz wird unverändert im Urin ausgeschieden und ist nur gering toxisch. Kaliumferizyanid, rotes Blutlaugensalz ist dagegen äußerst giftig, weil es sich im Magen zersetzt und Blausäure bildet.

Wirkungscharakter:

Eine vollständig bewiesene Erklärung für die Toxizität oral zugeführter Eisenverbindungen gibt es noch nicht.

Von FOUCAR (1947) wurde die Nekrose des Epithels des Magen-Darm-Trakts als die grundlegende Schädigung angesehen. Er glaubte, daß die Eisenionen eine völlig unbedeutende Rolle spielen, und die Sulfationen durch die Bildung von schwefliger Säure mit der Salzsäure des Magens für die lokale Schädigung der Schleimhaut verantwortlich sind, und daß darauf alle klinischen Symptome zurückzuführen sind. Die ätzende Wirkung der Eisenverbindungen beruht jedoch nicht auf einer Veränderung des pH im Magen und Darm. Außerdem wies REISSMANN (1955) in Tierversuchen mit Eisensulfatlösungen nach, daß die Eisenvergiftung eine absorptive Vergiftung ist, also auch ohne Schädigung der Schleimhaut möglich ist. Damit ist auch die Vorstellung widerlegt, die toxischen Wirkungen von Substanzen aus der zerstörten Darmmucosa auf das Leberparenchym seien der wesentliche Mechanismus in der Pathogenese des klinischen Bildes der Eisenvergiftung (FORBES 1947, PRAIN 1949), wie auch die Theorie von SPENCER (1951), Eisen wirke dadurch toxisch, daß es durch lokale Nekrosen über Blut- und Flüssigkeitsverlust zum Schock führe; ebenso ist damit die Vorstellung von SMITH (1952) nicht mehr aufrechtzuerhalten, Ferritin, das gefäßerweiternd wirkt (SHORT 1945), werde aus den zerstörten Mucosazellen in exzessiven Mengen freigesetzt und verursache den Kreislaufkollaps, was auch die Überlegung von BRONSON (1955), durch das zerstörte Epithel könnten Stoffwechselprodukte von Darmbakterien ins Blut gelangen und den Schock auslösen. Ausgehend vom klinischen Bild sind fünf wesentliche Veränderungen zu erklären: blutiges Erbrechen und Durchfälle, d. h. die hämorrhagische Nekrose des Epithels im Magen-Trakt; Schock, d. h. die Beschleunigung von Atmung und Puls, Blutdruckabfall, Blässe, Benommenheit und Koma, wobei der Schock zweiphasig sein kann; Ikterus, d. h. die Leberzellschädigung; metabolische Azidose und Gerinnungsstörungen.

1. Die lokale Wirkung auf die Magen-Darm-Mukosa ist zurückzuführen auf die ätzende Eigenschaft der Eisenionen, die bei direktem Kontakt die Mucosazelle schädigen, was sich funktionell in blutigem Erbrechen und Durchfällen ausdrückt. Obwohl die Schädigung so stark sein kann, daß sie zu narbigen Strikturen führen kann, kommt der durch sie verursachte Flüssigkeitsverlust nicht als Hauptursache für Schock und Tod in Frage, weil er auch bei tödlichen Fällen oft nur unbedeutend ist. Er kann jedoch den Schock verstärken.
2. Die Leberzellschädigung äußert sich klinisch gelegentlich in einem Ikterus nach drei bis vier Tagen. Histologisch konnten nur in einem Teil der tödlichen Fälle Leberveränderungen nachgewiesen werden. Sie waren meist beschränkt auf Nekrosen von periportal Parenchymzellen. WITZLEBEN (1971) wies zwar Veränderungen der Enzymaktivitäten der Leberzellen nach. Die Succinatdehydrogenase, Cytochromoxidase und ATPase zeigten kurze Zeit eine erhöhte Aktivität, die bald darauf stark abfiel. Die kompetitive Veränderung von bestimmten Metallionen in Enzymen, z. B. Kupfer und Zink, durch Eisen könnte die biochemische Erklärung für die Erhöhung von Lactat und Zitrat im Blut, d. h. für die Störung des oxidativen Stoffwechsels und des Zitratzyklus in den Mitochondrien der Leberzellen sein. WITZLEBEN (1971) machte diese Beobachtungen jedoch nach intravenöser Injektion von Eisensulfatlösungen, die mit Thrombusbildung und Hyperkoagulabilität verbunden ist, was bei oraler Eisenvergiftung nicht vorkommt. Da sich bei letzterer zudem nur in einem Teil der Fälle und dort oft nur geringe Leberschäden zeigen, kann Leberversagen im allgemeinen bei der akuten Eisenvergiftung nicht als Todesursache betrachtet werden.
3. Gerinnungsstörungen: CHARNEY (1961) berichtete bei einem tödlichen Fall von stärkeren Blutungen, und BROOKS (Zitat nach WHITTEN) beobachtete bei einem Erwachsenen eine Hypofibrinogenämie. WILSON (Zitat nach WHITTEN) fand in Versuchen mit Kaninchen eine verlängerte oder völlig fehlende Gerinnung, eine Verringerung von Thrombozyten und Prothrombin und qualitative Fibrinogenveränderungen bei überletalen Dosen von 700 mg Eisen/kg Körpergewicht. Bei geringeren, aber auch letalen Dosen von 300 mg/kg Körpergewicht waren die Gerinnungsverhältnisse normal. WHITTEN hingegen beobachtete an Hunden bei der LD_{100} von 250 mg/kg eine Veränderung der Gerinnungsfaktoren. Es ist zwar bekannt, daß solche bei Azidose und Schock auftreten, aber durch Infusion von Pufferlösungen waren sie als mögliche Ursache ausgeschlossen worden. Sie lassen sich vielmehr auf die direkte Wirkung der Eisenionen auf verschiedene Gerinnungsproteine zurückführen und in vitro reproduzieren. Wenn Gerinnungsstörungen bei einer akuten Eisenvergiftung auftreten, sind sie also erklärbar, aber kommen als wesentlicher Faktor der Toxizität des Eisens nicht in Betracht.
4. Eine metabolische Azidose tritt in den meisten Fällen auf und kann zu extremen pH-Werten führen. Zwei Faktoren sind für sie verantwortlich. Erstens werden durch die Oxidation von Fe^{2+} zu Fe^{+++} und Hydrolyse von Fe^{+++} zu Eisen-III-Hydroxid große Mengen Wasserstoffionen freigesetzt. Zweitens häuft

sich infolge des anaeroben Stoffwechsels beim Schock Laktat und Ziträt an. Eine mögliche dritte Ursache ist die Hemmung von Enzymen des Zitratzyklus durch die Eisenionen. Bezüglich der Letalität der Eisenvergiftung ist die metabolische Azidose jedoch nur ein Faktor, denn auch die Verhinderung der Entwicklung der Azidose ändert im Tierversuch nichts am tödlichen Ausgang der Vergiftung.

5. Schock: WHITTF.N stellte fest, daß in allen publizierten tödlichen Fällen Schock oder Koma vorlag. Ein Schock entwickelte sich aber auch bei schweren, nicht letalen Vergiftungen schon frühzeitig und verlief oft zweiphasig, einmal innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden und dann noch einmal nach ein bis zwei Tagen. REISSMANN konnte zeigen, daß das periphere Kreislaufversagen durch absorbiertes Eisen verursacht ist.

Der Mechanismus ist jedoch noch unbewiesen.

SMITH (Zitat nach WHITTEN) nahm an, daß durch das Eisen gefäßerweiterndes Ferritin freigesetzt wird. Im Tierversuch konnte aber kein Ferritin im Blut festgestellt werden. Andere vasoaktive Stoffe, Histamin und Serotonin, sind im Tierversuch zwar erhöht, jedoch konnte nicht bewiesen werden, ob primär oder sekundär.

Die beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse wahrscheinlichste Erklärung ist, daß der Schock hervorgerufen wird durch direkte Wirkung des Eisens auf die peripheren Blutgefäße. Aufgrund von Untersuchungen der Hämodynamik an Hunden scheint venöses Pooling infolge postarteriöler Vasodilatation das primäre Ereignis zu sein. Die erhöhte Kapillarpermeabilität und die dadurch gesteigerte Blutviskosität sind weitere Faktoren, die das Herzminutenvolumen verringern und, vermittelt über unzureichende Gewebsdurchblutung, Anoxie und Azidose mit sekundären Organschäden bewirken.

Für eine Erklärung, warum der Schock zweiphasig verlaufen kann, gibt es keinerlei Anhaltspunkte. In alle Tierversuchen konnte lediglich ein einphasiger Schock erzeugt werden.

6. Hämochromatose: Die Hämochromatose ist eine Eisenspeicherkrankheit, bei der durch inadäquate intestinale Eisenresorption und Ablagerung des Eisens in parenchymatösen Organen ausgeprägte Organschäden und -dysfunktionen auftreten. Man unterscheidet die primäre Hämochromatose, die autosomal-rezessiv vererbt wird, von der sekundären Hämochromatose im Rahmen anderer Erkrankungen, wie z. B. bestimmter hämolytischer Anämien und der Porphyria cutanea tarda. Das klinische Bild der manifesten Hämochromatose ist geprägt durch eine bronzefarbene Hautpigmentierung, einen Diabetes mellitus, funktionelle Störungen von Leber und Herzmuskel sowie der Arthropathie und des Hypogonadismus. Laborchemisch finden sich ein erhöhtes Serumeisen, ein erhöhtes Serumferritin und eine erniedrigte Eisenbindungskapazität. Die Diagnose wird gesichert durch Messung des in der Leber gesicherten Eisens mittels einer Leberpunktion und/oder Computertomographie. Zur Frühdiagnose bei noch asymptomatischen Familienmitgliedern ist eine gründliche Familienuntersuchung erforderlich. Da das Hämochromatosegen HLA-assoziiert ist, kann die HLA-Typisierung der Familie den Erbgang des Hämochromatosegens für die einzelnen Familienmitglieder klären und ist hier von besonderer Bedeutung. Die Behandlung der Hämochromatose sollte sofort durch eine konsequente Aderlaßbehandlung eingeleitet werden und muß unter Kontrolle des Hämatokritwertes und des Eisenhaushaltes lebenslang fortgesetzt werden. Organinsuffizienzen, vor allem der endokrinen Drüsen, werden symptomatisch bzw. durch Substitution der entsprechenden Hormone behandelt. Bei Behandlungsbeginn noch asymptomatische Patienten haben bei konsequenter Therapie eine normale Lebenserwartung. Bis auf die Arthropathie und den Hypogonadismus lassen sich auch bei symptomatischen Patienten die Organinsuffizienzen deutlich verbessern und die Lebenszeit verlängern.

Stoffwechselverhalten

Aufnahme:

Die Absorption von oral zugeführtem Eisen erfolgt vor allem im oberen Teil des Dünndarms, jedoch ist der gesamte Gastrointestinaltrakt zur Eisenaufnahme befähigt. REISSMANN (1955) wies z. B. die Resorption von toxischen Eisenmengen allein aus dem Colon nach, indem er durch rektale Applikation von Eisensulfatlösung bei Hunden eine letale Vergiftung hervorrief. Angesichts der bei akuter Eisenvergiftung stark beschleunigten Dampassage empfehlen deshalb mehrere Autoren, z. B. GÖKULANATHAN (1963) Darmspülungen vorzunehmen, vor allem, wenn Tabletten oder Reste davon im Stuhl gefunden werden.

* Quelle: FLÜGER K. H.: AUS der Klinik Kolloquium. Wöchentliches Organ, 6. Jahrgang -1988 Nr. 38/1988

REISSMANN (1955) wies ebenfalls nach, daß die Schädigung der Darmschleimhaut durch die lokale ätzende Wirkung der Eisensalze keine Bedingung für den Übertritt toxischer Eisenmengen ins Blut darstellt. Auch mit Eisensulfatlösungen lassen sich Eisenvergiftungen verursachen, obwohl sie keine hämorrhagischen Nekrosen bewirken, weil die lokale Eisenkonzentration geringer ist als bei Tabletten. Frühere Autoren hatten die Ansicht vertreten, erst die Eröffnung der Gefäße durch die Zerstörung der Mucosa ermögliche das Eindringen des Eisens in die Blutbahn; dies kann jedoch schon aus dem Grund keine große Rolle spielen, weil die Ätzwirkung auch zu ausgedehnten multiplen Thrombosierungen der Mucosagefäße führt und so die Eisenaufnahme begrenzt.

Obwohl also die Eisenvergiftung mit einer hämorrhagischen Gastroenteritis verbunden ist, erfolgt die Absorption durch die intakte Schleimhaut.

Der Mechanismus der Eisenresorption ist trotz zahlreicher Untersuchungen in seinen Einzelheiten noch nicht vollständig geklärt. Nach der von HAHN (1943) und GRANICK (1954) aufgestellten Mucosablockhypothese treten Fe^{++} -Ionen an der dem Darmlumen zugewandten Seite der Mucosazelle ein, werden in der Zelle zu Fe^{+++} oxidiert und am Apoferritin gebunden.

An der kapillarnahen Seite der Mucosazelle wird das Eisen als Fe^{++} freigesetzt, diffundiert ins Blut, wird dort wieder oxidiert und als Fe^{+++} an das spezifische Eisentransportprotein gebunden. Die Verfügbarkeit des zellulären Speicherproteins Apoferritin reguliert nach dieser Theorie das Ausmaß der Resorption, indem kein Eisen aufgenommen werden kann, solange das Apoferritin gebundene Eisen nicht ins Blut diffundiert ist. Im Gegensatz zu dieser Hypothese wiesen SMITH et al. (1958) nach, daß dieser Kontrollmechanismus nur bei geringen Eisenmengen wirksam ist. Allgemein gilt, daß mit zunehmender oral zugeführter Dosis auch die absorbierte Menge zunimmt, jedoch der prozentuale Anteil der Dosis, der absorbiert wird, sinkt. Durch Verabreichung anorganischer Eisensalze in zunehmender Menge kann also die Resorption praktisch beliebig gesteigert werden, andererseits wird trotz ausreichender Verweildauer im Darm nur ein Teil der zugeführten Menge absorbiert.

GIZLIN, BROWN und MANIS postulierten deshalb zwei gleichzeitig nebeneinander ablaufende Mechanismen: einen aktiven Transportprozeß mit Enzym- oder Carriercharakter, der bei normaler Eisenkonzentration dominiert und auch gegen ein Konzentrationsgefälle Eisen aus dem Darmlumen aufnehmen kann, und einen passiven Vorgang oder Prozeß erster Ordnung, z. B. Diffusion, der bei Eisenkonzentrationen wirksam ist, die diejenigen bei normaler Diät überschreiten, z. B. bei der sogenannten Bantusiderose und der akuten Eisenvergiftung.

Ebenso wie von der absoluten Menge hängt die Absorption auch von der Oxidationsstufe des zugeführten Eisens ab. Zwei- und dreiwertiges Eisen in Lösung wird gleich gut resorbiert, aber die Löslichkeit von Fe und Fe^{+++} ist verschieden und pH-abhängig: Fe^{++} präzipitiert bei pH 8 vollständige, Fe^{+++} bereits bei pH 5, was erklärt, daß zweiwertiges Eisen leichter resorbiert wird.

Deshalb erhöhen ferner reduzierende Substanzen wie die Salzsäure des Magens und Ascorbinsäure die Absorption von Fe^{++} . Absorptionsmindernd wirken Stoffe, die mit Eisen schlecht lösliche und deshalb schwer resorbierbare Verbindungen eingehen: Phosphate (z. B. in Milch und Eidotter), Oxalate, Phytate, Karbonate sowie Hexacyanoferrat II, EDTA, DTPA, Desferrioxamin etc.

Die Geschwindigkeit, mit der Eisen absorbiert wird, ist sehr hoch. Innerhalb von 10 bis 18 0 Minuten, bzw. 30 bis 60 Minuten treten toxische Eisenkonzentrationen im Blut auf. Bei der akuten Eisenvergiftung ist deshalb von entscheidender Bedeutung, wie schnell sich das Eisenpräparat auflöst, und wie rasch die Darmpassage, d. h. wie lange die Kontaktzeit ist.

Nach der Absorption durch die Mucosazelle wird das Eisen als Fe^{++} ins Blut abgegeben und sofort durch das kupferhaltige Enzym Ferrioxidase, auch Caeruleoplasmin genannt, zu Fe^{+++} oxidiert und mit sehr großer Affinität an Transferrin gebunden. Die Eisenmenge, die es aufnehmen kann, wird als totale Eisenbindungskapazität bezeichnet und beträgt 280 bis 400 Mikrogramm/100 ml. Sie ist normalerweise zu 30 bis 40% gesättigt, d. h. der Serumspiegel beträgt 120 ± 50 Mikrogramm/100 ml. Bei Kindern liegt er bei 80 ± 20 jg. Wenn mehr Eisen absorbiert wird und ins Blut gelangt als von Transferrin gebunden werden kann, bildet es lockere Komplexe mit anderen, unspezifischen Plasmaproteinen, vornehmlich Albuminen. Das sogenannte freie Eisen liegt also nicht in Form einzelner ungebundener Ionen vor. Deshalb wird es nicht über die Niere ausgeschieden, auch nicht bei forcierter Diurese, und kann auch nicht dialysiert werden. Tatsächlich steigt die im Urin ausgeschiedene Eisenmenge, normal 0,1–0,3 mg in 24 Std., auch bei extremen Serumisenwerten nur ganz gering an. Wenn das »freie Eisen« jedoch durch niedermolekulare Chelatbildner mit hoher Eisenaaffinität aus seiner Bindung an Plasmaproteine gelöst wird, werden bis zu 10 mg Eisen in 24 Stunden ausgeschieden.

Metabolismus:

Trotz der geringen Ausscheidung - selbst bei Chelattherapie ist die ausgeschiedene Menge gering im Vergleich zur eingenommenen — sinkt nach akuter Eisenvergiftung der erhöhte Serumspegel innerhalb weniger Stunden, manchmal auch Tage, unter die Eisenbindungskapazität des Transferrins; denn das nicht an Transferrin gebundene Eisen verläßt sehr rasch die Blutbahn und diffundiert ins Interstitium. FLEXNER (1948) fand z. B., daß intravenös injiziertes Eisen-III-Chlorid binnen 30 Minuten vollständig aus dem Blut verschwunden ist. Aus diesem Grund kann aus der Höhe des Serumeisenspiegels nicht unbedingt auf die absorbierte Eisenmenge geschlossen werden; andererseits muß er deshalb möglichst bald nach der Ingestion bestimmt werden, um als Kriterium zur Einschätzung des Schweregrades der Vergiftung benützt werden zu können. Das »freie Eisen«, das nicht ausgeschieden wird, wird vor allem von den Zellen des Reticuloendothelialen Systems aufgenommen. Es lagert sich also besonders in der Leber, der Milz und im Knochenmark ab. Postmortal kann es dort mit speziellen Färbungen nachgewiesen werden.

Resorptive Vergiftungen mit Eisenverbindungen können nicht nur über den Magen-Darm-Trakt erfolgen, sondern sind auch durch die Haut möglich. So erwähnt z. B. BUDSCH (1966) die Vergiftung eines Kindes, mit wegen Favus eine Kopfwaschung mit konzentrierter Eisensulfatlösung gemacht wurde, wobei der Tod unter Erbrechen mit Krämpfen eintrat.

Toxizität:

Elementares Eisen besitzt nur äußerst geringe toxische Wirkungen, auch wenn es in großen Mengen oral gegeben wird. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Oxidation des elementaren Eisens durch die Magensäure auf subtoxische Mengen beschränkt ist.

Die Toxizität der zwei- und dreiwertigen Eisenverbindungen ist dagegen erheblich. Die ersten Angaber über ihre orale Toxizität machte SOMERS 1947. Er bestimmte die mittlere letale Dosis bei Ratten, Guinea-schweinen und Mäusen und fand, bezogen auf den Eisengehalt, bei Eisensulfat, -gluconat und -ammoniumzitrat eine LD₅₀ von etwa 100 mg Fe pro kg Körpergewicht, bei Eisenkarbonat eine deutlich höhere LD₅₀ von 3800 mg Fe/kg Körpergewicht und bei Eisen-III-Chlorid, das eine besonders starke lokal Ätzwirkung hat, eine LD₅₀ von 500 mg Fe/kg Körpergewicht.

BERENBAUM (1960) und WEAVER (1961) konnten für die Eisensulfat, -gluconat, -fumarat, -succinat und -cholinat erhebliche Unterschiede in der oralen Toxizität zeigen.

Endgültig geklärt ist das Verhältnis der Toxizität der verschiedenen Eisenverbindungen noch nicht. FAIRBANKS (1971) empfiehlt deshalb, davon auszugehen, daß diejenigen Eisenverbindungen, die am besten absorbiert werden und therapeutisch am wirksamsten sind, auch das höchste Potential besitzen. Demnach wäre, der Untersuchung von BRISE und HALLBERG (1962) über die relative Absorbierbarkeit verschiedener Eisenverbindungen zufolge, zweiwertiges Eisen gefährlicher als dreiwertiges, und unter den Fe-II-Verbindungen Eisensulfat, -succinat, -lactat, -fumarat, -glycinsulfat, -glutamat und -gluconat etwa gleich toxisch gegenüber dem weniger giftigen Eisenzitrat, -tartrat und -pyrophosphat.

HERBERTS in GOODMAN (1975) ist dagegen der Meinung, alle Eisenpräparate seien, bezogen auf gleiche Menge gelösten Eisens, gleich toxisch.

Akute orale Toxizität von Eisenpräparaten bei Mäusen (LD₅₀ in mg Fe pro kg KG):

	SOMERS (1947)	BERENBAUM(1960)	WEAVER (1961)
FeSO	900	230	305,0
Fegluconat	1100	320	457,4
fumarat	-	630	516,1
succinat	-	560	-
glycinsulfat	-	-	307,9
cholinat	-	-	661,1
carbonat	3800	-	-
Fe-III-chlorid	500	-	-
-ammoniumzitrat	1000	-	-

Für Eisensulfat, das die meisten akuten Eisenvergiftungen verursacht und deshalb als Vergleichsstandard gilt, werden von LUDWIG, LOHS und GOODMAN (1965) u. a. etwa 50 g FeSO_4 für einen Erwachsenen und 3 bis 10 g für ein Kind als tödliche Dosis angegeben. ARENA (1970) nennt als durchschnittliche letale Dosis beim Menschen 200, CHISOLM (zit. nach FAIRBANKS) 300 mg Eisen/kg Körpergewicht. 15 mg pro kg Körpergewicht werden von ihnen als die geringste letale Dosis bezeichnet.

HOPPE (1955) berechnete aus den in der Literatur mitgeteilten tödlichen Fällen die letale Dosis auf 900 mg pro kg Körpergewicht. Bereits Mengen ab 1 g FeSO_4 führen bei Kindern schon zu gefährlichen Vergiftungserscheinungen. KAYE, WHITTEN berichten über ein Kind, 17 Monate alt, das Erbrechen und Benommenheit zeigte nach der Einnahme von nur zwei Tabletten Eisensulfat; der Serumeisenwert war dabei auf 800 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ angestiegen, was allgemein als Zeichen einer schweren Eisenvergiftung angesehen wird. Die geringste letale Dosis liegt nach MIESCHLIN bereits bei 166 mg FeSO_4/kg Körpergewicht, nach JACOBS in einem Fall sogar bei nur 40 mg/kg Körpergewicht.

Während also schon sehr geringe Mengen ohne Therapie letal sein können, wurde andererseits auch die Einnahme sehr großer Mengen von Eisenverbindungen ohne bleibende Schäden überlebt. Mehrfach wurde die Einnahme von 15 g Eisensulfat überstanden (S. PENCER 1951, LANN 1960, zit. nach FAIRBANKS), in einem Fall sogar 20 g, was einer Eisenmenge von 6 g entspricht. Die höchste jemals eingenommene - letale Dosis betrug 450 g (RICHARDS und BROOKS, zit. nach WHITTEN).

Symptome und klinische Befunde:

Das klinische Bild der akuten Eisenvergiftung ist in der Literatur einheitlich und ausführlich beschrieben. Der Verlauf läßt sich in vier Phasen einteilen, die in Abhängigkeit von der eingenommenen Menge und der Behandlung verschieden stark ausgeprägt sind.

1. Phase: 10 Minuten bis mehrere Stunden nach der Einnahme kommt es zu gastrointestinalen Symptomen. Initial tritt in fast jedem Fall — WESTLIN: 80% - heftiges, wiederholtes Erbrechen von anfangs oft grün-bräunlicher, dann schwärzlich hämorrhagischer Flüssigkeit auf, verbunden mit wäßrigen, oft blutigen Durchfällen, starken Magenschmerzen und Übelkeit. Im Erbrochenen, gelegentlich auch im Stuhl, finden sich in der Regel einige der eingenommenen Tabletten oder Bruchstücke davon.

In schweren Fällen folgt bald ein peripherer Kreislaufkollaps und Schock. Der Patient ist blaß zyanotisch und dyspnoisch, unruhig und benommen bis komatös. Die Herz- und Atemfrequenz sind stark erhöht. Manchmal sind die peripheren Pulse nicht tastbar, der Blutdruck nicht meßbar und die Pupillen erweitert. Zusätzlich zu den Magen-Darm-Blutungen kann es zu Blutungen aus Nase und Mund, Bluthusten und allgemeiner Gerinnungsstörung kommen. Oligurie aufgrund von akutem Nierenversagen entwickelt sich häufig bereits in diesem Stadium. Der Serumeisenspiegel, bei Kleinkindern normalerweise 60—100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ steigt über die Eisenbindungskapazität, normal 200 bis 300 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei Kindern, auf durchschnittlich 500 bis 1000 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, gelegentlich aber auch auf wesentlich höhere Werte; in einem von CHARNEY (1961) publizierten Fall erreichte er sogar 45 878 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Ein Viertel der Todesfälle infolge akuter Eisenvergiftung ereignen sich in der Phase der hämorrhagischen Gastroenteritis.

2. Phase. Wenn der Patient die ersten vier bis sechs Stunden überlebt, bessert sich meist der Zustand erheblich; oft ist er sogar völlig frei von Symptomen. Diese frühe Erholung kann endgültig sein, so daß er nach drei bis fünf Tagen entlassen werden kann. Häufig ist sie jedoch trügerisch und dauert nur 12 bis 48 Stunden.

3. Phase: Durchschnittlich 24 Stunden nach der Einnahme entwickelt sich plötzlich ein tiefer Schockzustand, eine metabolische Azidose mit erniedrigtem Plasmabikarbonat und Cheyne-Stokes-Atmung und eine Oligurie oder Anurie. Häufig tritt in diesem Stadium ein Ikterus auf, verbunden mit einem Anstieg der Serumtransaminasen bis auf 2000 (GPT) und 3000 (GOT) und des Bilirubin auf 10 mg/100 ml infolge toxischer Hepatitis, die sich bis zur akuten Leberdystrophie mit Leberkoma und Tod entwickeln kann. Zentralnervöse Störungen können in dieser Phase vorherrschend sein: Konvulsionen, Lähmungserscheinungen, Areflexie, Somnolenz und Koma.

Ein Lungenödem kann in seltenen Fällen auftreten, wie auch Gerinnungsstörungen mit verringertem Fibrinogen, verlängerter Prothrombin- und Gerinnungszeit und Thrombozytopenie (RICHARDS, zit. nach FAIRBANKS).

Die meisten Todesfälle durch Eisenvergiftung ereignen sich in dieser Phase des verzögerten Schocks.

4. Phase: Patienten, die die ersten drei bis vier Tage überleben, erholen sich sehr rasch. Spätfolgen sind selten, nach Ansicht von GREENGARD (1975) wahrscheinlich wegen der verbesserten Therapie. Die meisten Berichte in der Literatur über Spätschäden stammen aus den frühen fünfziger Jahren.

Pylorusstenose, Narbenstriktur und Fibrose des Magens können sich nach vier bis acht Wochen als Folge der lokal ätzenden Wirkung der Eisenionen entwickeln.

Leberzirrhose infolge subakuter Leberschädigung wird von ARENA für möglich gehalten. Sie wurde aber bisher nur aus Tierversuchen berichtet (LUONGO, zit. nach FAIRBANKS).

Pathologisch-anatomische Befunde:

Die makroskopischen und histologischen Befunde sind sehr charakteristisch. Der Magen-Darm-Trakt zeigt die deutlichste Veränderung: dunkelbrauner, schwärzlich blutiger Inhalt, ödematös verdickte Wand, ausgedehnte Erosionen, Ulcera und Nekrosen, besonders an den Rändern der Rugae und Schleimhautfalten; die Gefäße in der Mucosa und Submucosa sind zum Teil thrombosiert. In einem Fall (BENCER, zit. nach FAIRBANKS) war die Schleimhautschädigung segmental angeordnet, vermutlich infolge unvollständiger Auflösung der Eisentabletten.

KELLER (1968) berichtet über eine Vergiftung mit Eisensulfatkristallen, die eine tödliche Magenperforation verursachten.

Lungenstauungen, fokale Atelaktasen, Blutungen und Nekrosen in der Lunge wurden in mehreren Fällen beobachtet: (DUFFY 1952, SWIFT 1952, LUONGO 1954, COVEY 1964, zit. nach WHITTEN). Die Leber wird von CERNELC (1968) als blaß und schlaff mit orange-gelb gefärbten Flecken beschrieben. Histologisch ist die Schädigung der Leberzellen an der trüben Schwellung und fettigen Degeneration zu erkennen. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte WITZLEBEN (1971) eine Degeneration der Mitochondrien in Form von Schwellung und Verlust der Cristae nachweisen. Über Nierenveränderungen in Form einer Degeneration von Nierentubuluszellen wurde nur selten berichtet.

Alterationen des Zentralnervensystems ließen sich auch bei Patienten mit Koma und anderen schweren zerebralen Symptomen nicht finden.

Schweregrad der akuten Eisenvergiftung:

Hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen ist es zweckmäßig, die akute Eisenvergiftung nach Schweregrad einzuteilen. Die Klassifizierung anhand der eingenommenen Menge scheitert an der Ungenauigkeit und Unzuverlässigkeit der Angaben darüber. Die Einteilung wird deshalb meist nach den Symptomen getroffen. BARR und FRÄSER (1968) zählen zu den Zeichen einer schweren Vergiftung starke Magen-Darm-Blutungen, Benommenheit oder Koma und Schock. WHITTEN fand bei den in der Literatur mitgeteilten tödlichen Fällen regelmäßig Präkoma bzw. Koma oder Schock. Er teilte deshalb in schwere und leichte Vergiftung ein nach dem Kriterium, ob Schock oder deutliche Beeinträchtigung des Zentralnervensystems vorhanden ist. Er betonte jedoch, daß es nicht möglich sei, vor der Therapie zu bestimmen, ob sich schwere Symptome entwickeln würden.

Die Einteilung in schwere und leichte Vergiftung und damit die Entscheidung für bloß unterstützende allgemeine Maßnahmen oder für spezifische Therapie ist also anhand der Symptome allein unzuverlässig, so daß zusätzlich Laborbefunde einbezogen werden müssen. Da eine positive Beziehung zwischen der Erhöhung des Serumeisenspiegels und den toxischen Symptomen besteht, stellt er den sichersten Parameter dar zur Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung. Weil seine Verwendung als Maßstab häufig daran scheitert, daß seine Bestimmung zuviel Zeit in Anspruch nimmt, den Beginn der Therapie also verzögern würde, haben HOSKING (zit. nach GREENCARD), COOPER und FISCHER qualitative bzw. halbquantitative Schnelltestverfahren entwickelt, die nicht mehr als zehn Minuten dauern und auch im Behandlungsraum durchgeführt werden können. (Vgl. Diagnose der akuten Eisenvergiftung.)

Eine Intoxikation mit Eisen ist unwahrscheinlich, wenn der Serumeisenwert die Eisenbindungskapazität nicht übersteigt. WHITTEN stuft demnach eine Vergiftung bei einem Serumeisen unter 500 µg/100 ml als leicht ein, zwischen 500 und 1000 als mittel und über 1000 als schwer. Jedoch zeigt ein Wert unter 500 µg/100 ml nicht immer eine leichte Intoxikation an, besonders in den Fällen, in denen die Blutprobe mehr als vier Stunden nach der Einnahme abgenommen wird, der Serumeisenspiegel also bereits wieder beträchtlich gefallen ist.

SNYDER setzt die Grenzen der einzelnen Vergiftungsstufen niedriger als WHITTEN an. Eine leichte Vergiftung hält er schon für gegeben, wenn der Serumeisenwert innerhalb der ersten vier Stunden 150-300 µg/100 ml beträgt, eine mittlere bei 300-500 und eine schwere bei mehr als 500 µg/100 ml. Unabhängig von der Höhe des Serumeisenspiegels muß jedoch eine Vergiftung auf jeden Fall als schwer angesehen werden wenn sich der Vergiftete im Koma oder Schock befindet.

Nachweis:

Ob eine resorptive Eisenvergiftung vorliegt, läßt sich in der Regel anhand der Frühsymptome — blutiges Erbrechen, Durchfälle, Lethargie, Schock - und der anamnestischen Angaben mit großer Wahrscheinlichkeit entscheiden. Angaben über die Menge der eingenommenen Eisenverbindungen liegen jedoch meist nicht vor oder sind unzuverlässig. Der physikalische und chemische Nachweis hoher Eisenkonzentrationen im Mageninhalt bzw. der Spülflüssigkeit und im Stuhl sichern die Vermutung, daß eine toxische Menge von Eisensalzen eingenommen wurde, wobei auch der Nachweis von röntgendichtem Material — Eisensulfat verhält sich gegenüber Röntgenstrahlen wie Bariumsulfat — in einer Übersichtsaufnahme bzw. Sonografie des Abdomens und die Untersuchung von Erbrochenem und Stuhl auf Tabletten oder Bruchstücke davon wichtig sind.

Die größte Aussagekraft über Ausmaß und Schweregrad der Eisenvergiftung sowie über die Wirksamkeit der Therapie besitzt die Serumeisenkonzentration und ihr Verhältnis zur Eisenbindungskapazität. Von Bedeutung für die Kontrolle der Therapie ist ferner die Eisenmenge, die im 24-Stunden-Urin ausgeschieden wird. Eine technisch einfache Methode zum schnellen qualitativen chemischen Nachweis von Eisen im Blut, das die Transferrinkapazität übersteigt, wurde von HOSKING 1969 vorgeschlagen. Das Prinzip ist die Bildung des orange-roten Komplexes Ferrioxamin aus Eisen und Desferrioxamin (Desferal®). Man mischt einen Tropfen gelöstes Desferrioxamin - 0,5 g in 5 ml destilliertes Wasser - mit 1 ml Serum oder Plasma und als Kontrolle einen Tropfen Wasser mit 1 ml Serum. Wenn sich sofort ein Farbunterschied einstellt, ist das Serumeisen beträchtlich erhöht, wahrscheinlich über 1000 µg/100 ml. Wenn sich dagegen binnen 10 Minuten keine Farbdifferenz zeigt, ist anzunehmen, daß das Serumeisen weniger als 600 [µg/100 ml] beträgt.

Der offensichtliche Mangel dieses Tests, der z. B. auch zum Nachweis von hohen Eisenkonzentrationen im Mageninhalt verwendet werden kann, ist seine geringe Empfindlichkeit. Eisenvergiftungen mit einem Serumeisenspiegel unter 600 µg/100 ml, die mit schweren Symptomen einhergehen können, sind mit ihm nicht zu erfassen.

Zur quantitativen Bestimmung der Eisenkonzentration in asservierten Körperflüssigkeiten mittels Photometer wurden mehrere Methoden entwickelt. Sie beruhen alle auf dem Prinzip der Bildung einer farbigen Komplexverbindung eines Farbreagens mit den Eisenionen.

Um Fehlerquellen auszuschalten, ist grundsätzlich zu beachten, daß alle Glasgeräte, die zur Aufbewahrung der Reagenzien oder zur Eisenbestimmung benützt werden, sorgfältig mit Säure, am besten Chromschwefelsäure, und destilliertem Wasser gereinigt werden müssen.

Jedoch zur Asservierung von Erbrochenem und Magenspülflüssigkeit zum Schnelltest auf toxische Konzentrationen von anorganischen Eisensalzen sind z. B. leere Kochsalzinfusionsflaschen geeignet. Der durch Verunreinigung oder durch die Glaszusammensetzung bedingte Einfluß auf die Eisenbestimmung kann dabei vernachlässigt werden angesichts der Höhe der im Vergiftungsfall vorliegenden Konzentration und der relativ geringen Empfindlichkeit der im folgenden beschriebenen Schnelltests.

Die Blutentnahme sollte nur mit V2A-Stahl-Kanülen unter Verwendung einer Plastikeinwegspritze erfolgen. Auch sollten die Reagenzien möglichst eisenfrei sein.

Die gebräuchlichste Methode ist die Eisenbestimmung mit Bathophenanthrolindisulfonat. Von mehreren pharmazeutischen Firmen, z. B. Merck, Boehringer Mannheim etc., werden vollständige Reagenziensätze angeboten, die diesen Komplexbildner enthalten. Folgendermaßen wird dabei verfahren:

In schwach saurer Acetat- oder Phosphatpufferlösung wird das Eisen von seinem physiologischen Transportprotein Transferrin abgespalten, wobei das Serumeiweiß in Lösung bleibt. Es wird durch Natriumascorbat zu zweiwertigem Eisen reduziert, so daß es mit Bathophenanthrolindisulfonat einen rötlichen Komplex bilden kann, der bei 535 nm ein Absorptionsmaximum aufweist. Die Enteiweißung mit Trichlor-essigsäure vor der Bestimmung empfiehlt sich, wenn die Extinktion des Blindwertes des nichtenteiweißten Serums 0,3 übersteigt. Die Eisenbestimmung im Urin ist mit denselben Reagenzien möglich, wenn als Reduktionsmittel Natriumdithionit verwendet wird.

Ausgehend von dieser Methode entwickelte HSCHER einen orientierenden Schnelltest für die Notfalltherapie, um rasch unterscheiden zu können zwischen einfacher Eiseningestion und schwerer akuter Intoxikation, bei der der Einsatz von Chelatbildnern nötig ist. 0,5 ml Serum oder Plasma, das hämoglobinfrei sein sollte, wird mit 0,2 ml Bathophenanthrolindisulfonat und 0,1 ml zehnprozentigem Hydroxylammoniumchlorid als Reduktionsmittel zwei Minuten inkubiert. Die Entstehung einer roten Farbe zeigt an, daß sich freies Eisen im Überschuß über die Eisenbindungskapazität im Serum befindet bzw. daß die Serumeisen-

konzentration die Eisenbindungskapazität um mindestens 50 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ übersteigt. 1971 berichtete FISCHER, er habe mit diesem Schnelltest sehr gute Erfahrungen gemacht; die Resultate des Tests hätten jeweils mit den Eisenwerten, die im klinischen Labor bestimmt worden seien, gut übereingestimmt.

Eine andere Methode der Serumeisenbestimmung, mit 2,4,6-Tripyridyl-s-triazin als Farbreagens, beschrieben FISCHER und PRICE 1964. TPT bildet mit Eisen einen violetten Komplex mit einem Absorptionsmaximum bei 593 nm und einen etwas höheren molaren Extinktionskoeffizienten als Bathophenanthro-lindisulfonat, und es ist einfacher und billiger herzustellen.

COOPER (1972) entwickelte daraus einen halbquantitativen Schnelltest: 1 ml Serum und je 1 Tropfen TPT und Thioglycolsäure werden gemischt. Durch Vergleich der entstehenden Farbe mit einer Farbskala kann die Serumeisenkonzentration geschätzt werden. Der Test eignet sich auch zur Untersuchung von Magenspäülflüssigkeit.

Eine weitere Methode zur Serumeisenbestimmung beschrieb KLEIN (1971). Als Farbreagens dient 5-Pyridyl-benzodiazepin-2-l-diphydrochlorid. Wie die beiden anderen Verfahren mit Bathophenanthrolin und TPT eignet sich auch diese Methode für Autoanalysiergeräte.

Umstritten ist in der Literatur, ob und in welchem Ausmaß die Eisenbestimmung mit den genannten drei Methoden durch Chelatbildner wie EDTA, DTPA und Desferrioxamin beeinflusst wird. G OODWIN (1966) berichtet, bei in-vitro-Versuchen mit 30- bis 60facher höherer Konzentration dieser Chelatoren, als sie im Serum bei der Therapie gewöhnlich vorkommen, sei keine Interferenz aufgetreten.

GEVIRTZ und WASSERMANN (zit. nach GOODWIN) stellten hingegen fest, daß bei Desferrioxamin-haltigem Plasma ein starkes Reduktionsmittel, z. B. Natriumhydrosulfit, nötig ist, um das Fe^{3+} von Ferrioxamin abzuspalten und zu Fe^{2+} zu reduzieren. Andernfalls erhalte man falsch niedrige Serumeisenwerte, da Desferrioxamin mit dem Farbreagens um das von Transferrin und anderen Proteinen abgespaltene Eisen kompetitiert. HELFER und RODHERSON empfahlen deshalb die Eisenbestimmung mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie (AAS), um die tatsächliche Wirksamkeit der Desferrioxamintherapie zu erfassen.

ZELLER empfiehlt die AAS als genaues und schnelles Verfahren. Nach seinen Angaben ist sie frei von Interferenzen mit Chelatbildnern; in geringem Maß erniedrigen feste Teilchen und Proteine die Meßwerte, während Urinbestandteile und Hämoglobin sie leicht erhöhen. Die Wellenlänge der empfindlichsten Absorptionslinie beträgt 2483,3 Angström, die genauesten Messungen sind jedoch bei 3719,9 Angström unter Verwendung einer Luft-Azetylen-Flamme möglich.

Therapie:

Die Symptome bei akuter Eisenvergiftung sind sowohl durch die lokale Schädigung des Magen-Darm-Traktes bedingt als auch durch die systemischen Wirkungen des resorbierten Eisens. Die Therapie zielt deshalb darauf ab, die eingenommenen Eisenverbindungen aus Magen und Darm zu entfernen, bzw. den noch nicht resorbierten Teil in eine nicht resorbierbare und unschädliche Form zu überführen, das resorbierte Eisen unwirksam zu machen und seine Ausscheidung zu beschleunigen. Ärztliche Behandlung bzw. Klinikeinweisung ist erforderlich, wenn der Verdacht besteht, daß mehr als 500 mg Eisen eingenommen wurden.

Vitaltherapie:

Atemhilfe:

Bei Somnolenz oder Koma sind die Atemwege freizuhalten durch stabile Seitenlagerung oder mittels Guedeltubus. Bei unzureichender Spontanatmung, d. h., wenn der Patient zyanotisch ist, muß intubiert und beatmet werden.

Kreislaufhilfe:

Bei Anzeichen eines Schockzustandes - Tachypnoe, fadenförmiger Puls mit einer Frequenz über 100/Minute, Blutdruck systolisch unter 100 mmHg, grauzyanotische, kalte Extremitäten - ist Schocklagerung und Volumenausgleich mit Plasmaersatzpräparaten, am besten Gelatinelösungen oder Hydroxyäthylstärke, angezeigt.

Flüssigkeits- und Elektrolytverluste durch Erbrechen und Diarrhoe sind auszugleichen, um Schock und akutes Nierenversagen zu verhindern.

Die bei akuter Eisenvergiftung häufig auftretende metabolische Azidose (vgl. Wirkungscharakter) ist durch Infusion von 8,4%iger Bikarbonatlösung zu behandeln.

Bei zerebralen Krampfanfällen sind Benzodiazepine indiziert.

Ferner ist auf Störungen der Blutgerinnung und der Leberfunktion zu achten.

Diagnostik:

Erbrochenes, Magenspülflüssigkeit und Urin sind in Plastikgefäßen oder ausreichend eisenfreien Glasgefäßen, wie z. B. leere - nicht ausgespülte (!) - Kochsalzinfusionsflaschen zu asservieren.

Venenblut sollte innerhalb von höchstens vier Stunden nach Giftaufnahme zur Bestimmung des Serum Eisenspiegels entnommen werden, und zwar entweder in eisenfreie Glasröhrchen oder in Plastikgefäße bzw. Plastikeinwegspritzen, die ausreichend eisenfrei sind.

Wenn in einer Blutprobe, die mehr als vier Stunden nach Giftaufnahme entnommen wurde, ein deutlich erhöhter Eisenwert gefunden wird, so bestätigt das zwar den Verdacht einer Eisenvergiftung, kann aber nicht mehr zur Abschätzung des Schweregrades der Vergiftung verwendet werden (vgl. Stoffwechselerhalten und Schweregradeinteilung).

Fürsorge:

Klinikeinweisung ist erforderlich, wenn der Verdacht auf Einnahme von mehr als 0,5 g Eisen bzw. 1,5 g Eisensulfat besteht. Vor dem Transport sollte vorrangig eine Gifentfernung durch Auslösen von Erbrechen versucht werden.

Um Zeit zu sparen, ist Laientransport in die Klinik anzuraten, bei Kindern am besten bäuchlings über die Knie einer Begleitperson gelegt mit nach unten über einen Eimer (Asservierung!) hängenden Kopf.

Entgiftung:

1. Mittels induziertem Erbrechen und Magenspülung. Danach sollte Milch, vermischt mit rohen Eiern, einschließlich der Dotter - wegen des hohen Phosphorgehaltes - gegeben werden, um das Eisen an Proteine und Phosphate zu binden.

Auch wenn Erbrechen ausgelöst werden kann, soll auf jeden Fall in der Klinik eine Magenspülung durchgeführt werden, möglichst mit Bikarbonat- oder Phosphatpufferhaltiger Spülflüssigkeit, bis der Rückfluß klar ist. Bei korrekter Durchführung ist eine Magenspülung dem Erbrechen in der Entfernung von Tablettenresten eindeutig überlegen. Ipecac-induziertes Erbrechen ist nur dann als effektiver zu bezeichnen, wenn die Magenspülung mit geringem Volumen an Spülflüssigkeit und mittels Nasensonde durchgeführt wird.

2. Mittels Peritoneal- und Hämodialyse und Austauschtransfusion:

Mittels Peritoneal- und Hämodialyse läßt sich nur wenig Eisen aus dem Blut entfernen, weil Eisen, das die Bindungskapazität von Transferrin übersteigt, sich an Plasmaproteine, insbesondere Albumin, anlagert und deshalb nicht in nennenswertem Umfang durch Dialysemembran diffundieren kann. Auch in Verbindung mit dem Einsatz von Komplexbildnern ist die Dialyse nur von geringem Wert. W. HITTEN fand im Tierversuch, daß bei normaler Nierenfunktion mehr Eisen im Urin ausgeschieden wird als durch Hämodialyse aus dem Blut entfernt werden kann. Ihr Einsatz bleibt daher beschränkt auf die Fälle mit gestörter Nierenfunktion, in denen sie lebensrettend sein kann (COVEY, zit. nach GREENGARD).

Die Elimination von Eisen durch die Blutaustauschtransfusion ist zwar deutlich besser als die durch Hämodialyse, im Tierversuch haben aber nur 11,5 mg einer Gesamtmenge von 1500 mg entfernt werden können. Eine Blutaustauschtransfusion bei einer Eisensulfat-Intoxikation erbrachte jedoch einen guten klinischen Erfolg, vor allem wurde die schwere Schocksymptomatik günstig beeinflusst.

MOVASSAGHI bezeichnet sie als die einzig wirksame Maßnahme, wenn Schock und Anurie vorliegen. Dieses, nach den Erfahrungen von GREENGARD bei Kleinkindern technisch schwierige Verfahren ist nur bei schweren Eisenvergiftungen sinnvoll, weil in der Regel die Therapie mit Komplexbildnern in Verbindung mit allgemeinen unterstützenden Maßnahmen ausreicht.

Gegengifte:

Orale Antidote:

Im Anschluß an die Magenspülung sollten 50 ml 2-4%iger Natriumbikarbonat- oder Phosphatpufferlösung über den noch liegenden Schlauch in den Magen instilliert werden, um noch im Magen-Darm-Trakt befindliche Eisenionen in eine schwer lösliche Form zu überführen. Von vielen Autoren, z. B. MÖESCHLIN, TRIPOD, MALPAS etc., wird auch das spezifische Eisenantidot Desferrioxamin (Desferal®) empfohlen in einer Dosierung von 4—6 g (FAIRBANKS). MÖESCHLIN empfiehlt 8-12 g - in 50 ml Wasser gelöst und des sehr bitteren Geschmacks wegen über den Magenschlauch instilliert.

WHITTEN u. a. konnten jedoch zeigen, daß Desferrioxamin und sein Chelat mit Eisen einerseits teilweise resorbiert werden — nach GODMAN, FAIRBANKS und McDONALD etwa 10-15%, andererseits selbst toxisch

sind. Ferner bindet Deferrioxamin nur dreiwertige Eisenionen, jedoch nicht zweiwertige, deren Salze in der Regel Ursache der akuten Eisenvergiftungen sind. Da sich zudem herausgestellt hat, daß die Letalität der akuten Eisenvergiftung weit geringer ist, als allgemein angenommen wurde (EIKIN, zit. nach GREENGARD), sollte auf die orale Anwendung von Desferrioxamin zugunsten des ungefährlichen Bikarbonat- oder Phosphatpuffers verzichtet werden.

Auch wenn die Einnahme einer toxischen Eisenmenge schon mehrere Stunden zurückliegt, ist die Verabreichung von oralem Antidot noch sinnvoll, weil Eisen zwar schnell resorbiert wird, jedoch nur zu einem Teil Eine Magenspülung ist dagegen nur innerhalb von vier Stunden effektiv.

Natrium-Hexazyanoferat II, $\text{Na}_4\text{-Fe(CN)}_6$, wurde 1967 von PFISTER, CATSCH und NIGROVIC vom Institut für Strahlenbiologie des Kernforschungszentrums in Karlsruhe als orales Antidot empfohlen in einer Dosierung äquimolar zur eingenommenen Eisenmenge, d. h. im Gewichtsverhältnis 8:1. In Versuchen an Mäusen fanden sie eine doppelt so hohe Schutzwirkung von oral appliziertem Natrium-Hexazyanoferat II wie von Desferrioxamin. Es präzipitiert sowohl zwei- als auch dreiwertige Eisenionen und bindet sie in extrem gering löslicher und daher nicht absorbierbarer Form. Die Toxizität wird als äußerst gering bezeichnet; im Tierversuch an Mäusen betrug bei der höchsten oral möglichen Dosis von 21,4 mM/kg die Letalität 10%.

Hergestellt wird Natrium-Hexazyanoferat II von der Firma Riedel de Haen, Wunstorferstraße 40 30926 Seelze; kleinste Abgabemenge 1 kg.

Aufgrund russischer Empfehlungen haben wir die Wirkung von DMPS (Dimaval®) überprüft und fanden, daß dies zumindest dem Ca-EDTA ebenbürtig ist, ohne dessen Toxizität zu besitzen. Wir empfehlen es daher als orales Antidot: sofort den Inhalt von 3 Kaps, ä 100 mg von Kindern oder Erwachsenen trinken zu lassen (DAUNDERER, unveröff.)

Parenterale Antidote:

DMPS

Wie oben erwähnt, hat sich in unserem Krankengut Dimaval durch seine hohe Bleimobilisation und bisher noch nicht beobachteter toxischer Wirkung in bisher (1987) über 40 Fällen bewährt. Wir empfehlen es daher als Antidot der 1. Wahl.

Dosierung: Je nach vermutetem Schweregrad initial 3 Kapseln ä 100 mg oral und dann in 2 oder 4 oder 8 stündlichen Intervallen je 2 Kapseln. Anstelle der Kapseln kann auch jeweils 1 Ampulle ä 250 mg (Fa. Heyl Direktbezug) i.m. oder besser langsam i.v. (Schockgefahr) injiziert werden.

Desferrioxamin galt seit seiner Einführung 1961 als Mittel der Wahl bei Eisenvergiftungen. Es wird hergestellt durch Abspaltung von Fe^{3+} aus Ferrioxamin, einem Sideramin, das von Mikroorganismen der Art *Streptomyces pilosus* (Akinomycetan) synthetisiert wird. Die gut wasserlösliche Substanz, auf dem Markt als Desferrioxaminmethansulfonat in Form eines weißen Pulvers in Ampullen zu 1 g, besteht aus drei Molekülen Trihydroxamsäure, Molekulargewicht insgesamt 560, die jeweils in Fe^{3+} in Form eines äußerst stabilen oktaedrischen Komplexes als rötlich-braunes Ferrioxamin binden. 100 mg Desferrioxamin binden 8,5 mg Eisen. Es wird im Körper in geringem Umfang langsam durch ein Plasmaenzym metabolisiert, wobei es seine Eisenbindungsfähigkeit verliert. 75% werden innerhalb von 24 Stunden durch die Nieren ausgeschieden, wodurch der Urin rötlich gefärbt wird. Diese Eigenschaft kann bei unklaren Fällen auch zum Nachweis einer Eisenintoxikation verwendet werden.

Die Toxizität von Desferrioxamin wird von M OESCHLIN, TRIPOD, MALPAS etc. als gering angesehen. TRIPOD fand bei Mäusen und Ratten LD_{100} von 300 bis 600 mg/kg Körpergewicht.

MOESCHLIN war einer der ersten, die in Tierversuchen die Schutzwirkung von oral und parenteral verabreichtem Desferrioxamin zeigten. Aufgrund der eindeutigen, auch klinisch bewiesenen Wirksamkeit von Desferrioxamin bei Eisenvergiftungen wurde bis vor wenigen Jahren in der Literatur fast allgemein die orale und parenterale Applikation empfohlen, wenn auch nur der Verdacht bestand, daß eine toxische Menge Eisensalze eingenommen worden war. Als Dosierung wird folgendes Schema für angemessen gehalten: Nach der Magenspülung 5 g Desferrioxamin in 50-100 ml Wasser mit der Magensonde instillieren; 1 g Desferrioxamin intramuskulär zu Beginn, dann 2mal 0,5 g in 4-Stunden-Intervallen, schließlich 0,5 g in 6-Stunden-Abständen in Abhängigkeit vom klinischen Zustand. Bei Patienten im Schock wird 1 g mit einer Geschwindigkeit von 15 mg/kg KG/h infundiert.

Nachdem mehrfach gefährliche hypotonische Zwischenfälle infolge zu schneller Infusion von Desferrioxamin und anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten waren - WESTLIN zählte bei 474 mit Desferrioxamin behandelten Vergiftungen 13 Fälle -, wurden die Therapieempfehlungen differenzierter. In Tierversuchen

hatte sich ferner gezeigt, daß Desferrioxamin und sein Fe^{3+} -Komplex zu einem gewissen Teil resorbiert werden, Desferrioxamin also die Absorption von Eisen nicht vollständig verhindert, sogar noch beschleunigt und auch beide Substanzen selbst toxisch wirken können. Außerdem hatte sich herausgestellt, daß die Letalität der akuten Eisenvergiftung weit geringer ist als allgemein angenommen wurde (LEININ, zit. nach GREENGARD).

SNYDER, FISCHER, GREENGARD raten von oraler Gabe von Desferrioxamin ab und empfehlen, Desferrioxamin parenteral in Abhängigkeit vom Schweregrad der Vergiftung, gemessen am klinischen Bild und der Höhe des Serumeisenspiegels im Verhältnis zur Eisenbindungskapazität, zu verabreichen. Es ist also bei symptomloser Ingestion oder leichter Intoxikation nicht indiziert.

SNYDER, der der Meinung ist, in den meisten Fällen reiche bloße symptomatische Therapie aus, empfiehlt z. B. folgendes Schema (ähnlich GREENGARD):

- Bei leichter Vergiftung mit Serumeisen in den ersten vier Stunden unter 300 $[\mu\text{g}/100 \text{ ml}]$, nur Magenspülung mit NaH_2PO_4 -Lösung.
- bei mäßiger Vergiftung mit Serumeisen 300 bis 500 $[\mu\text{g}/100 \text{ ml}]$, und Fischer-Schnelltest positiv, nach der Magenspülung 90 mg/kg Desferrioxamin i.m. alle 6—12 Stunden. Wenn Schock, Koma oder sonstige Zeichen einer stärkeren Intoxikation vorliegen, sind 80 mg/kg KG in 12 Stunden mit einer Geschwindigkeit von 15 mg/kg KG/h zu infundieren.
- Bei schwerer Vergiftung mit Serumeisen über 500 $[\mu\text{g}/100 \text{ ml}]$, sollte immer Desferrioxamin als Infusion gegeben werden. Wenn der Fischer-Schnelltest oder die rasche Serumeisenbestimmung nicht möglich ist, empfiehlt SNYDER, sich nach der geschätzten eingenommenen Menge zu richten und Desferrioxamin zu applizieren, wenn mehr als 500 mg Eisen geschluckt wurde, oder eine Testdosis Desferrioxamin intramuskulär zu verabreichen und das weitere Vorgehen vom Auftreten der örtlichen Verfärbung des Urins durch Ferrioxamin innerhalb von 2 bis 3 Stunden abhängig zu machen, das als Beweis dafür anzusehen ist, daß der Serumeisenwert mindestens 500 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ beträgt.

DTPA

DTPA ist eine eng mit EDTA verwandte synthetische Polyaminopolycarbonsäure, die mit fast allen Metallionen Chelate zu bilden vermag. Im Unterschied zu EDTA ist DTPA ein achtzähniger und deshalb wirksamerer Chelator. Um eine Hypokalzämie zu vermeiden, wird es als Kalziumchelat appliziert, das weniger fest gebunden wird, als die zu entfernenden Metallionen.

Das Stoffwechselverhalten von DTPA:

Es wird nur zu etwa 5% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und muß deshalb parenteral appliziert werden. Eine Metabolisierung im Körper findet nicht statt. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von sechs Stunden zu 99% über die Niere, zu 1% über die Faeces.

Die Toxizität ist etwa doppelt so hoch wie die von EDTA. Die LD_{50} bei Mäusen beträgt bei einmaliger intraperitonealer Applikation 12,5 mmol/kg, was der 200fachen therapeutischen Dosis bei Erwachsenen entspricht. Die chronisch-kumulative LD_{50} liegt bei wiederholter Applikation mehrfach höher, das heißt, die toxische Wirkung ist größtenteils reversibel. Sie ist vermutlich bedingt durch Inaktivierung von intrazellulären Enzymen durch Chelierung von Kobalt und Zink vor allem in der Niere, was sich pathologisch-anatomisch als hydropische Degeneration der proximalen Tubuli zeigt (FOREMAN, zit. nach CATSCH).

An Nebenwirkungen traten außer der Nierenschädigung klinisch in Erscheinung: Lokale Schmerzen bei intramuskulärer Applikation; Müdigkeit, Durst, Parästhesien, Fieber, Muskelschmerzen, Ex- und Enantheme und eine allergische, reversible Thrombopenie.

Kontraindikationen für die Anwendung sind, wegen der Teratogenität, eine Schwangerschaft und, außer bei vitaler Indikation, sämtliche vorbestehenden Nierenerkrankungen.

Die Anwendung von DTPA bei akuter Eisenvergiftung setzt eine mittelschwere bis schwere Intoxikation voraus (vgl. Schweregradeinteilung).

Der bloße Verdacht rechtfertigt die Anwendung nicht.

Die empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene initial 1 g in 1 ml Aqua pro inj. über mindestens 10 Minuten intravenös, anschließend als Infusion 1 g in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung, was nach sechs Stunden zu wiederholen ist. Danach zweimal täglich 1 g als Infusion; nach höchstens sechs Tagen ist die Anwendung für mindestens drei Tage zu unterbrechen, bis Blut-, Urin- und Stuhlbefund völlig normal sind. Die Gesamtdauer der Applikation ist abhängig zu machen von der im Urin ausgeschiedenen Metallmenge. Bei längerer Anwendung ist eine orale Zinksubstitution zu empfehlen, z. B. 20—30 mg Zinkkarbonat oder -sulfat pro Tag.

Im Vergleich zu Desferrioxamin ist DTPA nicht ganz so spezifisch in der Bindung von Eisen und im Tierversuch etwas weniger wirksam. Es ist aber weniger toxisch und daher höher dosierbar. Für DTPA spricht ferner, daß der Komplex mit dreiwertigen Eisenionen weniger toxisch ist, als der von Desferrioxamin.

Unwirksame Antidote:

Athylendiamintetraacetat (EDTA), als Bleiantidot bekannt, das vor der Einführung von Desferrioxamin mit gewissem Erfolg eingesetzt wurde, erwies sich bei TRIPOD und NIGROVIC in Tierversuchen mit Eisensulfat als absolut unwirksam. Beim Vergleich der Stabilitätskonstanten von EDTA, DTPA und Desferrioxamin zeigt sich auch die geringere Affinität von EDTA zu Eisen und geringere Spezifität.

Dimercaprol (Sulfactin®)

Dimercaprol (BAL) sollte bei Eisenvergiftungen nicht verwendet werden, weil der Komplex mit Eisen noch toxischer wirkt als Eisen selbst.

Besonders zu beachten:

Klinische Inkompatibilitäten anorganischer Eisenverbindungen sind nur bekannt in Form der Behinderung der intestinalen Resorption von zwei- und dreiwertigen Eisenionen durch Antazida, Tetrazykline und gleichzeitige Nahrungsaufnahme überhaupt.

Die Verringerung der Eisenresorption durch Bikarbonat- und Phosphatanionen wird in der oralen Antidottherapie zunutze gemacht.

Parenterale Eisenpräparate und ihre Toxizität:

1. Eisendextran und Eisendextrin (Imferon und Astrafer; in Deutschland: Ferrum Hausmann i.m.), Molekulargewicht 180 000 bzw. 23 000, sind Komplexverbindungen von Eisen-III-Hydroxid mit einem Polysaccharid und enthalten 50 mg bzw. 20 mg Eisen je ml Lösung. Während Eisendextran gewöhnlich intramuskulär angewandt wird, eignet sich Eisendextrin nur zur intravenösen Injektion. Das RES vor allem der Leber, Milz und des Knochenmarks nimmt die Komplexe, die die Blutgefäßwand nicht durchdringen können, auf und macht das Eisen im Verlauf mehrerer Wochen für die Blutbildung verfügbar.

Die Serumeisenkonzentration steigt meist auf mehrere 1000 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ an; Cox (zit. nach G REENGARD) berichtet sogar über 40000 μg . Da jedoch das Eisen nicht in Form freier Ionen, sondern als stabiler Komplex im Blut vorliegt, treten keine toxischen Symptome auf, wie sie bei hohem Serumeisenspiegel infolge akuter oraler Eisenvergiftung üblich sind.

Andere lokale und systemische toxische Erscheinungen sind jedoch nicht ungewöhnlich. Lokale Nebenwirkungen: Abgesehen von Schmerzen unterschiedlicher Intensität, verfärbt sich häufig die Haut grau-bräunlich an der Applikationsstelle. Die Verfärbung beruht auf der Steigerung der Melaninproduktion durch das Eisen und verblaßt im allgemeinen nach ein bis zwei Jahren. Eine Vergrößerung und Verhärtung der regionalen Lymphknoten für die Dauer mehrerer Wochen ist ebenfalls nicht selten. Die Befürchtung, parental verabreichtes Eisen könnte karzinogen wirken - RICHMOND berichtete 1958 über die Entwicklung von Sarkomen bei Ratten an der Stelle der intramuskulären Injektion - bestätigten sich hingegen nicht. Systemische toxische Reaktionen treten bei ungefähr 0,5 bis 0,8 % der Patienten auf. Kopfschmerzen und leichter Temperaturanstieg sind die häufigsten Symptome.

Seltener sind Arthralgie, Leukozytose, hohes Fieber, vorübergehende Urticaria und Bronchospasmus. Auch Todesfälle infolge von Eisenejektionen wurden mehrfach beschrieben. BECHER z. B. berichtet über eine tödliche anaphylaktische Reaktion bei einem chronischen Alkoholiker wenige Minuten nach i.m.-Injektion von 4 ml Eisendextran. Insgesamt beträgt die Häufigkeit des tödlichen anaphylaktischen Schocks 1 zu 4 Millionen parenteraler Eisengaben.

2. Eisen-II-Sorbitol-Zitrat, Handelsname Jectofer und Astra Chemicals, ist eine stabile Komplexverbindung, Molekulargewicht etwa 5000, von Fe^{3+} mit Sorbitolzitrat. 1 ml Lösung enthält 50 mg Fe^{3+} .

Im Unterschied zu Eisendextran und -dextrin liegt ein kleiner, aber bedeutender Teil (6%) des Eisens als freies Ion vor, das die Eisenbindungskapazität rasch absättigen und unter Umständen die Serumeisenkonzentration über die Eisenbindungskapazität erhöhen kann. Deshalb sollte das Präparat einerseits nie intravenös verabreicht werden, und zwar nicht mehr als jeweils 100 mg Eisen. Andererseits werden systemisch Intoxikationssymptome wie bei der akuten Eisenvergiftung häufiger beobachtet.

3. Weitere parenteral anzuwendende Eisenpräparate:

Natrium-Ferrigluconat-Komplex, Handelsname Ferrlecit, Nattermann, enthält 12,5 mg Fe^{2+} je ml Lösung. Es wird intravenös injiziert.

Ferrihydroxid-Polyisomaltosekomplex, Handelsname Ferrosanol i. m., enthält je ml Lösung 20 mg Fe. Insgesamt gesehen sind ernste Nebenwirkungen bei parenteraler Applikation von Eisenverbindungen i therapeutischen Dosen, z. B. Blutdruckabfall durch direkte Wirkung auf die peripheren Gefäße, Krampfanfälle, Schock und Herzstillstand selten, sollten jedoch Anlaß sein, Eisenmangel auf oralem Weg auszugleichen, solange nicht absolut zwingende Gründe für eine parenterale Therapie vorliegen.

Literatur

- ABDALLAH, A. H., TYE, A.: A comparison of the efficiency of emetic drugs and stomach lavage. *Amer. J. dis. child* 113, 571-575 (1967)
- AFIFI, A. M., BANWELL, G. S., BOOTHBY, K.: Simple test for ingested iron in hospital and domiciliary practice. *Brit. Med. J.* 1, 1021-1022 (1966)
- AL RASHID, A.: Syndromes of iron overload. *Clin. tox.* 4, 571-578 (1971)
- AMERMAN, E. E., BRESCHIA, M. A., HEIGHTS, J.: Ferrous sulfate poisoning. *J. pediat.* 53, 476-478 (1958)
- ANGLE, C. R.: Symposium on iron poisoning. *Clin. tox.* 4, 525-527 (1971)
- ARENA, J. M.: Poisoning - toxicology, Symptoms, treatments 2. ed. Springfield/Illinois. Charles C. Thomas, publisher 349-353 (1970)
- ARENA, J. M.: Danger to children and youth - accidents, poisons, prevention. Durham/North Carolina, Moore Publishing Co. 629-631 (1970)
- BANNERMAN, R. M., MALPAS, J. S.: Studies on desferrioxamine in relation to the absorption of IRON. *Brit. J. Haemat.* 2, 15-20 (1965)
- BANNERMAN, R. M., CALLENDER, S. T., WILLIAMS, D. D.: Effect of desferrioxamine and DTPA in iron overload. *Brit. Med. J.* 2, 1573-1577 (1962)
- BARR, D. G. D., FRÄSER, D. K. B.: Acute iron poisoning in children: Role of chelating agents. *Brit. Med. J.* 1, 737-741 (1968)
- BARRIE, H., WILSON, B. D. R.: Calcium disodium edathamil in the treatment of ferrous sulfate poisoning. *J.A.M.A.* 180, 244-246 (1962)
- BATTLE, C. U., MILLER, G.: Acute iron poisoning: Obstetrician's opportunity. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1, 485-488 (1970)
- BECKER, G., FORTH, W.: Eisenstoffwechsel und Eisenmangel. *Deutsch. Ärztebl.* 12, 687-693 (1978)
- BEN-ISHAY, D.: Toxic reactions to intramuscular administration of iron dextran. *Lancet* 4, 476-478 (1961)
- BOXER, L., ANDERSON, F. P., ROWE, D. S.: Comparison of ipecac-induced emesis with gastric lavage in the treatment of acute salicylate ingestion. *J. Pediatr.* 74, 800-803 (1969)
- BRAUN, W., DÖHNHARDT, A.: Vergiftungsregister - Haushalts- und Laborchemikalien, Arzneimittel; Symptomatologie und Therapie. Stuttgart, Thieme Verlag, 210-211 (1971)
- BRISÉ, H., HALLBERG, L.: Absorbability of different iron compounds. *Acta Med. Scand. Suppl.* 376, 23-37 (1962)
- BRISÉ, H., HALLBERG, L.: Effect of succinic acid on iron absorption. *Acta Med. Scand.* 171, 59-73 (1962)
- BRONSON, W., SISSON, Th. R. C.: Studies on acute iron poisoning. *A.M.A. J. Dis. child.* 18, 34-43 (1960)
- BROWN, E. B., SMITH, D. E., DUBACH, R.: Lethal iron overload in dogs. *J. Lab. & Clin. Med.* 53, 591-606 (1959)
- BROWN, E. D., ROTHER, M. L.: Studies of the mechanism of iron absorption. I. iron uptake by the normal rat. *J. Lab. & Clin. Med.* 62, 357-373 (1963)
- BROWN, I. P.: Poisoning in children. *Clin. Tox.* 211, 553-556 (1973)
- BRUGSCH, H., KLIMMER, O. P.: Vergiftungen im Kindesalter. 2. Auflage. Stuttgart, Enke Verlag, 109-111 (1966)
- BURLEY, D. M., FIELDING, J.: Management of acute iron poisoning. *Brit. Med. J.* 1, 994 (1965)
- DE CASTRO, F. J., JAEGER, R., GLEASON, W. A.: Liver damage and hypoglycemia in acute iron poisoning. *Clin. Tox.* 10, 287-289 (1977)
- CATSCH, A.: Zur Toxikologie der Diäthylentrainimpentaessigsäure. *Naunyn-Schmiedel. Arch. exp. Path. Pharmacol.* 246, 316-329 (1964)
- CATSCH, A.: Probleme der Chelat-Therapie. *Nat. wiss.* 55, 473-477 (1968)
- CERNELC, M., KUSAR, V., JERETIN, S.: Fatal peroral iron poisoning in a young woman. *Acta haemat.* 40, 90-94 (1968)
- CARNEY, E.: A fatal case of ferrous sulfate poisoning. *J.A.M.A.* 178, 326-327 (1961)
- CHENOWETH, M. B.: Clinical use of metal-binding drugs. *Clin. Pharm. & Therap.* 9, 365-387 (1968)
- CHRISTINA, G. D., FELDMAN, F. J.: Atomic absorption spectroscopy - applications in agriculture, Biology, and Medicine. 1. ed. New York. Wiley-Interscience, 311-314 (1970)
- CLARMANN, M. v.: Akute Vergiftungen in: Lehrbuch der Inneren Medizin, Hg. Gross R.; Schölmerich P. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1095-1123 (1976)
- CLARMANN, M. v.: Vergiftungen in: Eichseleder W. Schnelle Hilfe für das kranke Kind. Stuttgart, Heyne Verlag, 129-180 (1978)
- CLARMANN, M. v.: Erste ärztliche Hilfe bei Vergiftungen. *MMW* 7, 376-378 (1966)
- CLETON, F., TURNBULL, A., FINCH, C. A.: Synthetic chelating agents in iron metabolism. *J. Clin. Invest.* 42, 327-333 (1963)

- COMAR, C. L., BRONNER, F.: Mineral metabolism — an advanced treatise. 1. ed. Vol. 2 Part B, New York, Academic Press, 299-312 (1962)
- COOPER, H., EKBLAD, M. D., FAIRBANKS, V. F.: Emergency semiquantitative estimation of plasma iron concentration-diagnosis of acute iron poisoning. *Amer. J. Dis. Child* 122,19-21 (1972)
- CROSBY, W. H.: Haemochromatosis, treatment to alleviate injury. *Arch. Intern. Med.* 146,1910-1911 (1986)
- CROSSKEY, P. H.: Pyloric Stenosis after ferrous sulfate poisoning. *Brit. Med. J.* 1,285 (1952)
- CROTTY, J. J.: Acute iron poisoning in children. *Clin. Tox.* 4, 615-619 (1971)
- CURRY, A.: Poison detection in human organs. 2. ed. Springfield/Illinois, Charles C. Thomas, Publisher, 214-215 (1969)
- DAUNDERER, M., WEGER, N.: Akute Intoxikationen. 2. Auflage, Berlin, Springer Verlag (1978)
- DEICHMANN, W. B., GERARDE, H. W.: Toxicology of drugs and chemicals, New York, Academic Press, 333-335 (1969)
- DÖHNHARDT, A.: Sofortmaßnahmen bei Vergiftungen. *WMW* 120,585-591 (1970)
- MCDONALD, R.: Deferroxamine and diethylenetriamindepentaacetic acid (DTPA) in thalassemia. *J. Pediatr* 69,563—571 (1966)
- MCDONALD, R.: Chelating agents in chronic overload. *Clin. Pediatr.* 5, 457-459 (1968)
- DOPPELFELD, E., KUTZIM, H., WELLNER, IL: Einfluß von Ascorbinsäure auf die Resorption von Natrium-Ferrizitrat-Komplex. *MMW* 116, 845-850 (1974)
- MCENERY, J. T.: Hospital management of acute iron ingestion. *Clin. Tox.* 4, 603—613 (1971)
- MCENERY, J. T., GREENCARD, J.: Treatment of acute iron ingestion with deferroxamine in 20 children. *J. Pediatr.* 68, 773-779 (1966)
- ERIKSSON, F.: Iron intoxication in two adult patients. *Acta med. Scand.* 196, 231-236 (1974)
- FAIRBANKS, V. F., FAHEY, H. C., BEUTLER, E.: Clinical disorders of iron metabolism. 2 ed. New York, Grüne & Stratton (1971)
- FISCHER, D. S., PARKMAN, R., FINCH, S. C.: Acute iron poisoning in children — the problem of appropriate therapy. *J.A.M.A.* 218,1179-1184 (1971)
- FISCHER, D. S., PRICE, D. C.: A simple serum iron method using the new sensitive chromogen tripyridyl-s-triazine. *Clin. Chem.* 10, 21-31 (1964)
- FISCHER, D. S.: A method for the rapid detection of acute iron toxicity. *Clin. Chem.* 13, 6-11 (1967)
- FORSALL, I., RICKHAM, P. P.: Ferrous sulphate poisoning causing pyloric obstruction. *Brit. J. Surg.* 41, 378-381 (1954)
- FRANKLIN, M., ROHSE, W. G.: Chelate in iron therapy. *J.A.M.A.* 166,1685-1693 (1958)
- GANZONI, A. M.: Die Resorption des Eisens. *Schweiz. med. Wschr.* 101,1569-1575 (1971)
- GILTIN, D., CRLCHAUD, A.: On the kinetics of iron absorption in mice. *J. Clin. Invest.* 41, 344-350 (1962)
- GOKULANATHAN, K. S., BAIRD, R. L., REICHELDERFFER, Th. E.: Acute iron poisoning: Treatment with a new chelating agent. *Georgetown Med. Bull.* 16,238-243 (1963)
- HERBERT, V.: Drugs effective in iron-deficiency in: Goodman L. S., Gillmann A. The pharmacological basis of therapeutics. 5. ed. New York, MacMillan Publishing Co. 1309-1323 (1975)
- GOODWIN, J. F., MURPHY, B., GIULLEMETTE, M.: Direct measurement of serum iron and bindings capacity. *Clin. Chem.* 12,47-57 (1966)
- GOODWIN, J.F., MURPHY, B.: The colorimetric determination of iron in biological material with reference to its measurement during chelation therapy. *Clin. Chem.* 12,58—69 (1966)
- GREENGARD, J.: Iron poisoning in children. *Clin. Tox.* 8, 575-597 (1975)
- HALLBERG, L., SÖLVELL, L.: Succinic acid at absorption promotor in iron tablets - absorption and side-effect studies. *Acta med. Scand. Suppl.* 459, 23-35 (1966)
- HARPER, H. A., LÖFFLER, G., PETRIDES, P. E., WEISS, L.: Physiologische Chemie 1. Auflage, Berlin, Springer-Verlag, 549-554 (1975)
- HARRISON, P. M.: Biochemistry of iron. *Clin. Tox.* 4,529-544 (1971)
- HELPER, R. E., RODGERSON, D. O.: The effect of deferroxamine on the determination of serum iron and iron-binding capacity. *J. Pediatr.* 68, 804-806 (1966)
- HENDERSON, F., VIETTI, T. J., BROWN, E. B.: Desferrioxamine in the treatment of acute toxic reaction to ferrous gluconate. *J.A.M.A.* 186, 1139-1142 (1963)
- HENRY, R. J., CANNON, D., WINKLEMANN, J. W.: Clinical chemistry - principles and technics. 2. ed. Hagerstown, Maryland, Harper & Row, 679-687 (1974)
- HOPPE, J. O., MARCELLI, G. M. A., TANTER, M. L.: A review of the oxicity of iron Compounds. *Amer. J. Med. Sci.* 1, 558-571 (1955)
- HWANG, Y., BROWN, E. B.: Effect of desferrioxamine on iron absorption. *Lancet* 1,135—137 (1965)
- ILLINGWORTH, C.: Who is to blame? *Practitioner* 213, 73-78 (1974)
- JACOBS, H., GREENE, H., GENDEL, B. R.: Acute iron intoxication, *New Engl. J. Med.* 21,1124-1127 (1965)
- JAMES, J.: Acute iron poisoning: Assessment of severity and prognosis. *J. Pediatr.* 77,117-119 (1970)
- KAYE, S.: Handbook of emergency toxicology. 3. ed. Springfield/Illinois, Charles C. Thomas, Publisher, 263—265 (1970)

- KELLER, P., SCHNEIDEL, V.: Über eine akzidentelle Eisensulfat-Vergiftung bei einem 3 Jahre alten Kind. *Mtschr. Kinderheilk.* 116,476-478 (1968)
- KLEIN, B.: Automated serum iron determinations. *Clin. Tox.* 4, 631-639 (1971)
- KRIENKE, E. G.: Spezifische Antidote. *Dt. Ärzteblatt* 21,1437-1443 (1976)
- KRIENKE, E. G., SANDER, D., MÜHLENDahl, K. V.: Spezifische Antidote - was ist für den Notfall bereitzuhalten? *Dt. Apoth. Ztg.* 117,1703-1712 (1977)
- KRIENKE, E. G., in: Wirth, W., Gloxhuber, Ch. *Toxikologische Fibel*. 3. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1978)
- KUSCHINSKY, G.: Ist Natrium-Ferrocyanid giftig? *DMW* 82,1205 (1957)
- LANGE, J.: Therapie der Schwermetallvergiftungen. *DMW* 100,953-954 (1975)
- LAVENDER, S., BELL, J. A.: Iron intoxication in an adult. *Brit. Med. J.* 2,406 (1970)
- LOCKET, S.: Haemodialysis in the treatment of acute poisoning. *Proc. Roy. Soc. Med.* 63,427-430 (1970)
- LUDEWIG, R., LOHS, K.: Akute Vergiftung. 3. Aufl. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 158-160 (1971)
- MALPAS, J. S.: Desferrioxamine. *Practitioner* 195, 369-374 (1965)
- MANIS, J., SCHACHTER, D.: Pathways of iron metabolism in the intestinal mucosa and the regulation of iron absorption. *J. Clin. Invest.* 43,1240 (1964)
- MARTIN, H., NOWICKI, L., SCHÜTZ, E.: Zur Frage der Resorptionsverhinderung von Nahrungseisen durch orale Desferrioxamingaben. *DMW* 92, 892-894 (1967)
- MATTHES, H.: Regulation des Eisenstoffwechsels. *Med. Welt* 2,3011-3019 (1967)
- MATTHEW, H.: Gastric aspiration and lavage. *Clin. Tox.* 3,179-183 (1970)
- MEYER-BRUNOT, H. G., KEBERLE, H.: The metabolism of desferrioxamine b and ferrioxamine b. *Biochemical Pharmacology* 16,527-535 (1967)
- MOESCHLIN, S., SCHNIDER, U.: Treatment of primary and secondary hemochromatosis and acute iron poisoning with a new potent iron-elimination agent (desferrioxamine-b). *New Engl. J. Med.* 269,57—66 (1963)
- MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 100-104 (1972)
- MOESCHLIN, S.: Erfahrungen mit Desferrioxamin bei pathologischen Eisenablagerungen. *Schweiz. Med. Wschr.* 42, 1295-1306 (1962)
- MOVASSAGHI, N., PURUGGANAN, G. G., LEIKIN, S.: Comparison of exchange transfusion and deferoxamine in the treatment of acute iron poisoning. *J. Pediatr.* 75, 604-608 (1968)
- MURRAY, J.: Iron absorption. *Clin. Tox.* 4,545-558 (1971)
- MURPHY, B. F.: Hazards of children's vitamin preparations containing iron. *J.A.M.A.* 229, 324 (1974)
- NIEDERAU, C., STREMMEL, W., STROHMAYER, G.: Haemochromatosis. *Erg. Inn. Med. Kindh.* 55,117—148 (1987)
- NIGROVIC, V., CATSCH, A.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Behandlung der akuten Eisenvergiftung. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. u. Pharmacol.* 251,225-232 (1965)
- PETRICH, C.: Vergiftung mit Eisen. *ZFA* 10, 512 (1977)
- PFISTER, G., TATTERSALL, R. N.: Clinical toxicology. 2. ed. London, Pitman Medical Publishing Co., 14-16 (1969)
- POWELL, L. W., ISSELBACHER, K. J.: Haemochromatosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 11th edition. McGraw-Hill Book Company, 1632-1635 (1987)
- REISSMANN, K. R., COLEMAN, Th. J., BUDAI, B. S.: Acute intestinal iron intoxication 1. Iron absorption, serum iron and autopsy findings. *Blood* 10, 35-45 (1955)
- REISSMANN, K. R., COLEMAN, Th. J.: Acute intestinal iron intoxication 2. Metabolic, respiratory and circulatory effects of absorbed iron salts. *Blood* 10,46-51 (1955)
- RIGBY, P. G.: The utilisation of iron. *Clin. Tox.* 4, 559-569 (1971)
- ROBERT, R. J., NAYFIELD, S., SOPER, R., KENT, T. H.: Acute iron intoxication with intestinal infarction managed in part by small bowel resection. *Clin. Tox.* 8, 3-12 (1975)
- ROBOTRAM, J. L., TROXLER, R. F., LIETMAN, P. S.: Iron poisoning: Another energy crisis. *Lancet* 1, 664-665 (1974)
- RODGERSON, D. O., HELFER, R. E.: Determination of iron in serum or plasma by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.* 12, 338-349 (1966)
- ROSS, I. P.: Toxic reactions after intravenous iron. *Lancet* 1, 77-79 (1957)
- ROSS, F. C.: Pyloric Stenosis and fibrous stricture of the stomach due to ferrous sulfate poisoning. *Brit. Med. J.* 2, 1200-1202 (1953)
- SANTOS, A. S., PISCOTTA, A. V.: Acute iron intoxication. *Amer. J. Dis. Child.* 107, 424-427 (1964)
- SAUNDERS, J. R., FERGUSON, A. W.: Ferrous sulphate. *Lancet* 2,1357 (1976)
- SCHAFIR, M.: The management of acute poisoning by ferrous sulfate. *Pediatrics* 1, 83-94 (1961)
- SCHENKEN, J. R.: Deferrioxamine and autoassay of serum iron. *Clin. Tox.* 4, 641—642 (1971)
- SCHERZINGER, F.: Ein Fall von akuter Eisenvergiftung. Zugleich ein Beitrag zur Therapie der akuten Eisenvergiftung mit dem Eisen-Komplexbildner Desferrioxamin B. *Mtschr. Kinderheilk.* 114,596-597 (1966)
- SMITH, M. D., PANNACIULLI, I. M.: Absorption of inorganic iron from graded doses; its significance in relation to iron absorption tests and the mucosal block theory. *Brit. J. Haemat.* 4, 428-434 (1958)
- SNYDER, R., MOFENSON, H. C., GREENSHIER, J.: Acute iron poisoning in infancy. *New Y. St. J. Med.* 2,2215-17 (1974)
- STEVENS, E., ROSOFF, B., WEINER, M., SPENCER, H.: Metabolism of the chelating agent diethylenetriamine pentaacetic acid (C14 Dtpa) in man. *Proc. Soc. Experim. Biol. & Med.* 111,235-238 (1962)

- TAYLOR, G. N., WILLIAMS, J. L., ROBERTS, L.: Increased toxicity of Na₃CaDTPA wehn given by protracted administration. *Research Radiobiol.* 119,141-152 (1973)
- THIENES, C. H., HALEY, Th. J.: *Clinical toxicology*. 5. ed. Philadelphia, Lea&c Febinger, 180-182 (1972)
- TRIPOD, J.: Tierexperimenteller Nachweis der Affinität von Desferal für Eisen. *Schweiz. Med. Wschr.* 93, 969—973 (1963)
- VUTHIBHAGDEE, A., HARRIS, N. F.: Antral stricture as a delayed complication of iron intoxication. *Pediatric Radiol.* 103,163-164(1972)
- WALLACK, M. K., WINKELSTEIN, A.: Acute iron intoxication in an adult. *J.A.M.A.* 229,1333-1334 (1974)
- WALSH, J. R., GILLICK, J. B.: Iron chelation in acute iron poisoning and chronic hypersiderosis. *Clin. Pediat.* 4, 633-638 (1965)
- WEAVER, L. C., GARDIER, R. W., ROBINSON, V. B., BUNDE, C. A.: Comparative toxicology of iron Compounds. *Amer. J. Med. Sci.* 241,296-302 (1961)
- WESTLIN, W. F.: Deferroxamine in the treatment of acute iron poisoning—clinical experience with 172 children. *Clin. Pediat.* 5, 531-535 (1966)
- WESTLIN, W. F.: Deferroxamine as a chelating agent. *Clin. Tox.* 4, 597-602 (1971)
- WHELAN, G., FACIO, V., BIGGS, J. C.: Acute iron intoxication - A case treated by chelation. *Amer. J. Med.* 41,626-628 (1966)
- WHITTEN, Ch. G., GIBSON, C. W., GOOD, M. H., GOODWIN, J. F.: Studies in acute iron poisoning. 1. Desferrioxamine in the treatment of acute iron poisoning. Clinical observations, experimental studies, and theoretical considerations. *Pediatrics* 36, 322-335 (1965)
- WHITTEN, Ch. F., CHEN, Y., GIBSON, G. W.: Studies in acute iron poisoning. 2. Further Observation in the treatment of acute experimental iron poisoning. *Pediatrics* 38,102—110 (1966)
- WHITTEN, C. F., CHEN, Y., GIBSON, G. W.: Studies in acute iron poisoning. 3. The hemodynamic alterations in acute experimental iron poisoning. *Pediatrics (Basel)* 2,479-485 (1968)
- WHITTEN, Ch. F.: The pathophysiology of acute iron poisoning. *Clin. Tox.* 4,585-595 (1971)
- WILMERS, M. J., HERIOT, A. J.: Pyloric Stenosis complicating acute poisoning by ferrous sulphate. *Lancet* 1, 68-69 (1954)
- WIRTH, W.: Schädigungsmöglichkeiten durch Antidote. *Arch. Toxikol.* 24, 71-82 (1968)
- WIRTH, W., HECHT, G., GLOXHUBER, Ch.: *Toxikologie-Fibel*. 2. Aufl. Stuttgart, Thieme Verlag, 119-120 (1971)
- WITZLEBEN, C. L., BÜCK, B. E.: Iron overload hepatotoxicity: A postulated pathogenesis. *Clin. Tox.* 4,579-583 (1971)
- WITZLEBEN, C. L., CHAFFEY, N. J.: Acute ferrous poisoning. *Arch. Path.* 82,454[^]-61 (1966)
- ZAK, B., BAGINSKI, E. S., EPSTEIN, E., WEINER, L.: Determination of serum iron with a new color reagent. *Clin. Tox.* 4, 621-629(1971)
- ZETTNER, A., MANSBACH, L.: Application of atomic absorption spectrophotometry in the determination of iron in the urine. *Amer. J. Clin. Pathol.* 44, 517-519 (1965)