

KFK-356

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

Juli 1965

KFK 356

Institut für Strahlenbiologie

Tierexperimentelle Untersuchungen  
zur Behandlung der akuten Eisenvergiftung

V. Nigrović, A. Catsch

Gesellschaft für Kernforschung m.b.H.  
Zentralbücherei  
- 7. Okt 1965



**GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.  
KARLSRUHE**



## Gesellschaft für Kernforschung m.b.H.

Zentralbücherei

Aus dem Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

### Tierexperimentelle Untersuchungen zur Behandlung der akuten Eisenvergiftung

Von

VLADIMIR NIGROVIĆ und ALEXANDER CATSCH

(Eingegangen am 24. Februar 1965)

Die akute Eisenvergiftung bei Kleinkindern, bedingt durch orale Einnahme von  $\text{FeSO}_4$ -Präparaten, ist relativ häufig (z. B. ALDRICH 1958; FORBES 1947; RUBIN 1964 u. a. m.). Die Symptome sind zum Teil durch die lokale Schädigung des gastrointestinalen Trakts, teils durch die toxischen Wirkungen des resorbierten Eisens bedingt. Die Therapie steht dementsprechend vor der Aufgabe, das im Magen und Darm befindliche Eisen in eine nichtresorbierbare und nichttoxische Form zu überführen, sowie die Ausscheidung von bereits resorbiertem Eisen aus dem Körper zu intensivieren.

Versuche an Meerschweinchen (MOESCHLIN u. SCHNIDER 1964) und Mäusen (TRIPOD 1964) zeigten, daß sowohl oral als auch parenteral verabfolgtes Desferrioxamin B (DFOA, Desferal®) die Letalität nach oraler Applikation von  $\text{FeSO}_4$  erniedrigt. Bei dem DFOA handelt es sich um die Fe-freie Form eines aus Actinomyceten isolierten Sideramins (BICKEL et al. 1960), das mit seinen drei Hydroxamsäuregruppen  $\text{Fe}^{\text{III}}$  überaus stabil und praktisch selektiv zu chelieren vermag (ANDEREGG, L'ÉPLATTENIER u. SCHWARZENBACH 1963; SCHWARZENBACH u. SCHWARZENBACH 1963). Aus der Gruppe der synthetischen Polyaminopolycarbonsäuren, die bei der Dekorporation anderer Metallionen eine dominierende Rolle spielen (vgl. hierzu CATSCH 1964), wurde bisher die generell nur wenig wirksame Äthylendiamintetraessigsäure untersucht; sie erwies sich auch bei der Vergiftung mit  $\text{FeSO}_4$  als absolut unwirksam (TRIPOD 1964).

Bei der Mobilisierung von  $\text{Fe}^{\text{III}}$  aus Transferrin wird die Wirksamkeit des DFOA durch die bestimmter Polyaminopolycarbonsäuren erreicht oder übertroffen (LÊ 1965); da weiterhin DFOA  $\text{Fe}^{\text{II}}$  wesentlich schwächer als  $\text{Fe}^{\text{III}}$  bindet (ANDEREGG, L'ÉPLATTENIER u. SCHWARZENBACH 1963), hielten wir es für notwendig, die Wirksamkeit einer größeren Zahl von Chelatbildnern zu prüfen sowie ein anderes Wirkungsprinzip, die Präcipitation, zu berücksichtigen. Hier bietet sich wegen ihrer guten Verträglichkeit und der extrem geringen Löslichkeit ihrer Fe-Assoziate das Cyanoferrat(II) an.

### Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten NMRI/Han-Mäusemännchen mit einem mittleren Gewicht von 29 g ( $s = 2,8$  g), denen wir mit Hilfe einer Magensonde 0,3 ml einer wäßrigen  $\text{FeSO}_4$ -Lösung (100 bzw. 200  $\mu\text{M}$ ) verabreichten. Die Tiere wurden 16 Std vorher ohne Futter gehalten. Bei den untersuchten Verbindungen handelt es sich um:

1. Desferrioxamin B-methansulfonat (DFOA),
2. Äthylendiamintetraessigsäure (ÄDTA),
3. 2:2'-bis[di(carboxymethyl)amino]diäthyläther (BADÄ),
4. Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA),
5. *trans*-Cyclohexan-1,2-diamintetraessigsäure (DCTA),
6. 2-( $\beta$ -aminoäthoxy)cyclohexylamintetraessigsäure (ACATA),
7. (2-dicarboxymethylamino)cyclohexyläthylendiamintriessigsäure (DCÄTA),
8. Äthylendiamindi-(*o*-hydroxyphenyl)essigsäure (ÄDDHA),
9. Kalium- bzw. Natrium-Hexaacyanoferrat(II) (HCF).

Bei oraler Verabfolgung lagen die Polyaminopolycarbonsäuren 2.—8. als Natriumverbindungen (0,3—0,6 ml) vor, bei intraperitonealer Injektion als Calcium-Chelate (0,3 ml). Die Tiere der Kontrollgruppen erhielten 0,9% NaCl.

Die statistische Signifikanz von Unterschieden in der Letalität zweier Versuchsgruppen prüften wir mit Hilfe der sogenannten exakten Auswertung von  $2 \times 2$ -Tafeln nach FISHER (1950), im Falle mehrerer Versuchsgruppen durch die übliche  $\chi^2$ -Analyse.

### Versuchsergebnisse

Die Ergebnisse einer Versuchsreihe, in denen zwei verschiedene  $\text{FeSO}_4$ -Dosen und die zu prüfenden Substanzen in äquimolaren Dosen unmittelbar danach oral appliziert wurden, sind in Tab.1 zusammengestellt. Im Hinblick auf die stöchiometrisch variable Zusammensetzung

Tabelle 1. *Letalität nach oraler Verabfolgung von  $\text{FeSO}_4$  und sofortiger oraler Verabfolgung verschiedener Substanzen in äquimolaren Dosen*

$P_1, P_2$  = Signifikanzwahrscheinlichkeit beim Vergleich mit Kontrolle bzw. HCF

Gruppe	100 $\mu\text{M}$ $\text{FeSO}_4$			200 $\mu\text{M}$ $\text{FeSO}_4$		
	%	$P_1$	$P_2$	%	$P_1$	$P_2$
Kontrolle	13/22 = 59	—	0,0012	32/35 = 92	—	$\sim 10^{-12}$
DFOA	0/12 = 0	0,0011		7/15 = 47	0,0021	0,011
ÄDTA	—			15/15 = 100	0,67	$\sim 10^{-9}$
BADÄ	4/12 = 33	0,38	0,093	10/15 = 67	0,084	0,00013
DTPA	2/15 = 17	0,028	0,60	10/15 = 67	0,084	0,00013
DCTA	0/15 = 0	0,00029		8/15 = 53	0,0042	0,0034
ACATA	—			8/10 = 80	0,60	0,000090
DCÄTA	—			7/10 = 70	0,22	0,00068
ÄDDHA	3/12 = 25	0,14	0,22	8/18 = 45	0,00073	0,010
$\frac{1}{2}$ K-						
HCF*	0/12 = 0	0,0011		8/20 = 40	0,00014	0,019
K-HCF	0/12 = 0	0,0012	—	2/21	} = 10	$\sim 10^{-12}$
Na-HCF	—			2/19		

\* 50 bzw. 100  $\mu\text{M}$ .

der Fe-HCF-Präcipitate (vgl. hierzu GMELIN 1932) wählten wir zwei verschiedene Dosierungen, die den möglichen Extremverhältnissen entsprechen.

Im Falle der niedrigeren FeSO<sub>4</sub>-Dosis waren alle Substanzen wirksam, wenn auch in unterschiedlicher Stärke ( $\chi^2_6 = 16,1$ ;  $P = 0,02-0,01$ ). Stärker ausgeprägt waren die Wirksamkeitsunterschiede bei der höheren FeSO<sub>4</sub>-Dosis, indem sich HCF als allen Chelatbildnern eindeutig überlegen erwies. Auch innerhalb der Chelatgruppen erreichen die Unterschiede mit  $\chi^2_7 = 15,5$  ( $P = 0,05-0,02$ ) statistische Signifikanz; dies ist im wesentlichen durch die fehlende bzw. geringere Wirksamkeit der ÄDTA und ACATA bedingt.

Tabelle 2. Letalität nach oraler Verabfolgung von 100  $\mu$ M FeSO<sub>4</sub> und oraler Verabfolgung verschiedener Substanzen in äquimolaren Dosen nach 30 min

Gruppe	%
Kontrolle	13/22 = 59
DFOA	7/25 = 28
DTPA	9/15 = 60
DCTA	8/15 = 53
ÄDDHA	7/15 = 47
K-HCF	7/23 = 30

Tabelle 3. Letalität nach oraler Verabfolgung von FeSO<sub>4</sub> und intraperitonealer Verabreichung von je 25 bzw. 50  $\mu$ M verschiedener Chelatbildner nach 30 und 60 min

Angeführt sind die Gesamtdosen

Gruppe	100 $\mu$ M FeSO <sub>4</sub>		200 $\mu$ M FeSO <sub>4</sub>	
	%	P	%	P
Kontrolle	13/22 = 59	—	32/35 = 92	—
100 $\mu$ M DFOA	9/10 = 90	0,16	—	—
50 $\mu$ M DFOA	1/19 = 5	0,00055	8/15 = 53	0,0089
100 $\mu$ M DTPA	3/10 = 30	0,25	—	—
50 $\mu$ M DTPA	4/20 = 20	0,022	6/15 = 40	0,00057
50 $\mu$ M BADÄ	2/15 = 13	0,0012	8/15 = 53	0,0089
50 $\mu$ M ACATA	3/15 = 20	0,041	9/15 = 60	0,029

Werden die Substanzen oral nach 30 min verabreicht, sind sie, HCF eingeschlossen, unwirksam bzw. die Wirkung ist klein und mit  $\chi^2_5 = 8,3$  ( $P = 0,2-0,1$ ) nicht gesichert (Tab. 2).

Die parenterale Injektion nach 30 und 60 min zeigt im Gegensatz hierzu einen deutlichen Einfluß (Tab. 3). Im Falle der kleineren FeSO<sub>4</sub>-Dosis ist die Letalität nach Verabreichung der äquimolaren DFOA-Dosis höher als in der Kontrolle und bei den mit DTPA behandelten Tieren, was auf die Toxizität des DFOA selbst zurückzuführen ist (vgl. Diskussion). Deshalb reduzierten wir die Dosis der Chelatbildner bei beiden FeSO<sub>4</sub>-Dosen auf  $2 \times 25 \mu$ M. In diesem Fall erreichen die geringfügigen Unterschiede in der Wirksamkeit in keinem Fall statistische Signifikanz ( $\chi^2_3 = 2,2$  bzw. 1,3;  $P = 0,6-0,5$  bzw. 0,8-0,7).

Da der Exitus in allen Versuchsgruppen ausnahmslos innerhalb der ersten 24 Std eintritt, verzichteten wir auf eine Registrierung der individuellen Überlebenszeiten; es war jedoch unverkennbar, daß die mittlere Überlebenszeit sich umgekehrt proportional zur Letalitätsrate verhält.

Um einen Eindruck von der Verträglichkeit von HCF zu gewinnen, verabreichten wir oral die höchstmöglichen (d. h. 1 ml einer gesättigten Lösung) Dosen von  $620 \mu\text{M}$  Natrium-HCF bzw.  $712 \mu\text{M}$  Kalium-HCF pro Maus. Die Letalität betrug im Falle des K-HCF  $20/20 = 100\%$ , beim Na-HCF  $2/20 = 10\%$ .

### Diskussion

Die Effektivitätskonstante  $E$  eines Chelatbildners bei der Dekorporierung von Metallionen ist definiert als das Verhältnis von chelierten zu freien Metallionen; sie hängt neben anderem von der Dosis des Chelatbildners und der Konkurrenz endogener Kationen,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{H}^+$  in erster Linie, ab (HELLER 1963; HELLER u. CATSCH 1959). Tab.4 gibt eine Zusammenstellung der  $E$ -Werte für diejenigen Chelatbildner, bei denen die für die Berechnung erforderlichen Aciditäts- und Chelatstabilitätskonstanten bekannt sind. Bezüglich der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration werden zwei extreme Annahmen den Berechnungen zugrunde gelegt, und zwar  $[\text{Ca}^{2+}] = 0$  bzw.  $10^{-3} = \text{const.}$  Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration des Magen- und Darmsafts ist zwar rund  $10^{-3}$  molar, doch dürfte im Hinblick auf die Verdünnung durch die  $\text{FeSO}_4$ - und Chelatlösungen sowie wegen Fehlens einer homeostatisch regulierten  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Magen- und Darmsaft ein von 0 nicht wesentlich verschiedener Wert die realistischere Annahme sein. Die Bildung von  $\text{Fe}^{\text{III}}$ -Hydroxyden bei pH 7 wurde nicht berücksichtigt (vgl. hierzu SCHUBERT 1964). Da weiterhin die vereinfachende Annahme gemacht wird, daß der Chelatbildner in starkem Überschuß vorliegt, sind die in Tab.4 angeführten Werte zu hoch, was jedoch einen qualitativen Vergleich der Chelateffektivitäten nicht beeinträchtigt.

Läge das zugeführte  $\text{FeSO}_4$  im Magen-Darm-Trakt ausschließlich als  $\text{Fe}^{\text{II}}$  vor, was im Hinblick auf die leichte Oxydation von vornherein wenig wahrscheinlich ist, so wäre seine Chelierung beim niedrigen pH des Magens vernachlässigbar, während beim pH im Darm eine im Vergleich zu DTPA, BADÄ und ÄDTA wesentlich geringere Effektivität des DFOA zu erwarten wäre. Dies ist jedoch, wie die in Tab.1 angeführten Daten zeigen, nicht der Fall. Es muß folglich angenommen werden, daß ein nennenswerter Bruchteil des zugeführten  $\text{Fe}^{\text{II}}$  zu  $\text{Fe}^{\text{III}}$  oxydiert wird. DFOA ist, entsprechend den in Tab.4 angeführten  $E$ -Werten, bei pH 2 den Polyaminosäuren unterlegen und weist nur bei pH 7 eine größere Affinität zu  $\text{Fe}^{\text{III}}$  auf. Da der Einfluß der zur Diskussion stehenden

Faktoren auf die Chelatstabilität bei den verschiedenen Liganden nicht *gleichsinnig* ist, kann damit gerechnet werden, daß die relative Ineffektivität eines bestimmten Chelatbildners unter bestimmten Bedingungen durch eine höhere Wirksamkeit bei anderem pH und anderer Oxydationsstufe des Fe kompensiert wird. Zugunsten dieser Vorstellung spricht auch die Tatsache, daß bei oraler Verabreichung alle Chelatbildner, von ÄDTA abgesehen, annähernd gleich wirksam sind.

Tabelle 4. *Effektivitätskonstanten (log E) für die Fe-Chelierung bei einer 10<sup>-1</sup> molaren Chelatbildnerkonzentration*

Den Berechnungen liegen folgende Daten zugrunde: ÄDTA (SCHWARZENBACH, GUT u. ANDEREGG 1954), DTPA (ANDEREGG, NÄGELI, MÜLLER u. SCHWARZENBACH 1959; VANDEGAER, CHABEREK u. FROST 1959), BADÄ (SCHWARZENBACH, SENN u. ANDEREGG 1957; BJERRUM, SCHWARZENBACH u. SILLÉN 1957), DFOA (ANDEREGG, L'ÉPLATTENIER u. SCHWARZENBACH 1963). Die Stabilitätskonstante des Fe<sup>III</sup>-BADÄ ist nicht bekannt. Weitere Erklärungen siehe Text

Chelatbildner	[Ca <sup>2+</sup> ]	Fe <sup>II</sup>		Fe <sup>III</sup>	
		pH 2	pH 7	pH 2	pH 7
ÄDTA	0	— 0,1	10,1	10,7	20,8
	10 <sup>-3</sup>	— 0,1	5,6	10,7	16,4
DTPA	0	— 2,8	10,3	9,3	22,4
	10 <sup>-3</sup>	— 2,8	7,6	9,3	19,7
BADÄ	0	— 1,4	9,6	—	—
	10 <sup>-3</sup>	— 1,4	6,9	—	—
DFOA	0	— 10,2	2,9	8,5	23,5
	10 <sup>-3</sup>	— 10,2	2,9	8,5	23,5

Die im Vergleich zu allen Chelatbildnern gesicherte höhere Effektivität des HCF ist insofern nicht unerwartet, als sowohl die Fe<sup>II</sup>- als auch Fe<sup>III</sup>-Cyanoferrate(II) auch bei extrem niedrigem pH unlöslich sind. Der deutliche Unterschied in der Wirksamkeit der zwei von uns untersuchten HCF-Dosen (siehe Tab. 1) weist darauf hin, daß in erster Linie Assoziate mit einem molaren Verhältnis Fe : [Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>6</sub>] von annähernd 1 gebildet werden.

Alle geprüften Substanzen erwiesen sich bei oraler Verabreichung nach 30 min als unwirksam (Tab. 2). Dies kann durch eine (bei unserer Versuchsanordnung) schnelle Magen-Darm-Passage des FeSO<sub>4</sub>, Irreversibilität der lokalen Schäden im gastrointestinalen Trakt und/oder durch schnelle Resorption des Fe<sup>II</sup> bedingt sein. Daß Fe<sup>II</sup> bereits im Magen resorbiert wird, haben die Untersuchungen von HAHN et al. (1943) gezeigt. Der Umstand, daß nach 30—60 min parenteral verabreichte Chelatbildner die Letalität der höheren FeSO<sub>4</sub>-Dosis in gleich starkem Maße wie bei der sofortigen oralen Applikation beeinflussen (vgl. Tab. 1 und 3), weist darauf hin, daß der Toxizität des resorbierten

Eisens pathogenetisch eine wesentlich größere Bedeutung als der lokalen Schädigung des Magen-Darm-Trakts zukommt. Auch bei parenteraler Verabreichung werden stärkere Effektivitätsunterschiede zwischen den Chelatbildnern vermißt; dies ist im Hinblick auf die erheblichen Unterschiede der  $E$ -Werte ( $\text{Fe}^{\text{III}}$ , pH 7,  $[\text{Ca}^{2+}] = 10^{-3}$ ; vgl. Tab.4) überraschend und steht auch im Widerspruch zu den Befunden von LÊ (1965), der bei der Ausscheidung verschiedener  $^{59}\text{Fe}^{\text{III}}$ -Chelate aus dem Körper ausgeprägte Unterschiede findet. Wir beabsichtigen, detailliertere Untersuchungen zur Klärung dieser Frage durchzuführen.

Die auffallend hohe Letalität nach i.p. Verabfolgung von  $100 \mu\text{M}$  DFOA pro Tier (Tab.3) ist durch die Toxizität des DFOA selbst bedingt; die akute  $\text{LD}_{50}$  bei s.c. Injektion beträgt nach TRIPOD (1964) etwa  $2,4 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Der Hinweis von TRIPOD auf die im Vergleich zu DFOA höhere Toxizität von ÄDTA, deren  $\text{LD}_{50}$  mit  $455 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  angegeben wird, ist insofern mißverständlich, als es sich offensichtlich, wenn auch nicht explizite erwähnt, um die Natriumverbindung handelt. In diesem Fall würden  $455 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$   $1,4 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1}$  entsprechen, d. h. einem Wert, der in ausgezeichneter Übereinstimmung mit der in der Literatur für  $\text{Na}_2$ -ÄDTA angegebenen  $\text{LD}_{50}$  steht (vgl. hierzu CATSCH 1964). Demgegenüber ist die akute Toxizität der nichtcalcipriven Ca-Chelate der ÄDTA und DTPA mit rund  $12 \text{ mM} \cdot \text{kg}^{-1}$  etwa fünfmal niedriger als die des DFOA.

Die gute Verträglichkeit des HCF ist bekannt und bestätigt sich auch bei chronischer oraler Verabreichung (NIGROVIĆ 1965). Der von uns beobachtete Unterschied in der Letalität nach Verabreichung massiver Dosen von K- bzw. Na-HCF zeigt weiterhin, daß die Toxizität in diesem Fall nicht durch das Anion  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ , sondern durch das Kation, d. h. die Kaliämie, bedingt ist.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß ein optimaler therapeutischer Effekt bei der akuten Eisenvergiftung durch frühzeitige orale Verabreichung von Na-HCF und gleichzeitige intravenöse Infusion eines Chelatbildners zu erreichen wäre. Da ins Gewicht fallende Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Chelatbildner offenbar nicht vorliegen, scheint die Wahl des Chelatbildners irrelevant zu sein; der im Vergleich zu DFOA höhere therapeutische Index der  $\text{Na}_3\text{Ca}$ -DTPA sollte jedoch bei diesen Überlegungen nicht unberücksichtigt bleiben. Im Hinblick auf den orientierenden Charakter der vorliegenden Versuche soll eine endgültige Stellungnahme zu diesen Fragen weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die günstigen Ergebnisse mit HCF eröffnen auch interessante Perspektiven für die Behandlung der Polycythämia vera und der primären Hämochromatose, bei der die enterale Eisenresorption erhöht ist und



dementsprechend der Blockierung der Resorption eine nicht unwesentliche therapeutische Bedeutung zukommen könnte.

### Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß von Hexacyanoferrat(II), Desferrioxamin, Diäthylentriaminpentaessigsäure und anderer Polyaminopolycarbonsäuren auf die Letalität von Mäusen nach oraler Vergiftung mit  $\text{FeSO}_4$  untersucht. Bei frühzeitiger oraler Applikation zeigt das Hexacyanoferrat(II) eine gesichert höhere Antidotwirksamkeit als Chelatbildner. Zu späteren Zeitpunkten erwies sich die orale Verabreichung aller Antidote als unwirksam, jedoch führt die parenterale Verabreichung von Chelatbildnern zu einer deutlichen Herabsetzung der Letalität. Stärkere Unterschiede in der Wirksamkeit von Desferrioxamin, Diäthylentriaminpentaessigsäure und der anderen untersuchten Chelatbildner liegen dabei nicht vor.

Für gewissenhafte technische Assistenz danken wir Frl. D. DOMPROBST. Desferal wurde uns freundlicherweise von der CIBA AG, Basel, die Polyaminopolycarbonsäuren von der J. R. Geigy AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

### Literatur

- ALDRICH, R. A.: Acute iron toxicity. In: Iron in Clinical Medicine, p. 93. Berkeley and Los Angeles: University of California Press 1958.
- ANDEREGG, G., F. L'ÉPLATTENIER u. G. SCHWARZENBACH: Hydroxamatkomplexe III. Helv. chim. Acta **46**, 1409 (1963).
- P. NÄGELI, F. MÜLLER u. G. SCHWARZENBACH: Komplexone XXX. Helv. chim. Acta **42**, 827 (1959).
- BICKEL, H., E. GÄUMANN, W. KELLER-SCHIERLEIN, V. PRELOG, E. VISCHER, A. WETTSTEIN u. H. ZÄHNER: Über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine, und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotika Sideromycine. Experientia (Basel) **16**, 129 (1960).
- BJERRUM, J., G. SCHWARZENBACH, and L. G. SILLÉN: Stability Constants Part. I. London: The Chemical Society 1957.
- CATSCH, A.: Radioactive Metal Mobilization in Medicine. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1964.
- FISHER, R. A.: Statistical Methods for Research Workers. Edinburgh: Oliver & Boyd 1950.
- FORBES, G.: Poisoning with a preparation of iron, copper, and manganese. Brit. med. J. **1947** **1**, 367.
- GMELIN's Handbuch der anorganischen Chemie. Eisen, Teil B, System-Nummer 59. Berlin: Verlag Chemie 1932.
- HAHN, P. F., W. F. BALE, J. F. ROSS, W. M. BALFOUR, and G. H. WHIPPLE: Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract. J. exp. Med. **78**, 169 (1943).
- HELLER, H.-J.: Some aspects of chelation chemistry. In: Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning, p. 347. Wien: IAEA 1962.
- , u. A. CATSCH: Einige physikalisch-chemische Überlegungen zur Dekorporation radioaktiver Metalle durch Komplexbildner. Strahlentherapie **109**, 464 (1959).
- LÉ, D. KH.: Neue Möglichkeiten der Chelat-Therapie der Häm siderose. Arzneimittel-Forsch. **15**, 387 (1965).

- MOESCHLIN, S., and U. SCHNIDER: Treatment of primary and secondary haemochromatosis and acute iron poisoning with a new, potent iron-eliminating agent (Desferrioxamine B). In: *Iron Metabolism*, p. 525. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1964.
- NIGROVIĆ, V.: Retention of radiocaesium by the rat as influenced by Prussian Blue and other compounds. *Phys. Med. Biol.* **10**, 81 (1965).
- RUBIN, M.: The significance of chelation for clinical problems of iron metabolism. In: *Chelation Therapy*, p. 66. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1964.
- SCHUBERT, J.: The chemical basis of chelation. In: *Iron Metabolism*, p. 466. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1964.
- SCHWARZENBACH, G., R. GUT u. G. ANDEREGG: Komplexe XXV. *Helv. chim. Acta* **37**, 937 (1954).
- , u. K. SCHWARZENBACH: Hydroxamatkomplexe I. *Helv. chim. Acta* **46**, 1390 (1963).
- H. SENN u. G. ANDEREGG: Komplexe XXIX. *Helv. chim. Acta* **40**, 1886 (1957).
- TRIPOD, J.: A pharmacological comparison of the binding of iron and other metals. In: *Iron Metabolism*, p. 503. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1964.
- VANDEGAER, J., S. CHABEREK, and A. E. FROST: Iron chelates of diethylenetriaminepentaacetic acid. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **11**, 210 (1959).

Dr. med. V. NIGROVIĆ, Prof. Dr. med. A. CATSCH,  
Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum,  
75 Karlsruhe, Postfach 947