

E 16/29

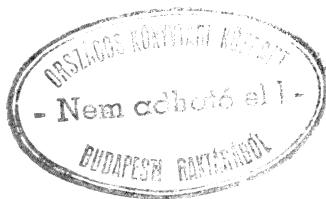
KÜLÖNLÉNYOMAT

a Debreceni Tisza István Tudományos Társaság II. (orvos-természet-
tudományi) osztályának munkáiból. VII. kötet 1. füzet. 1940.

IGEN KIS HIGANYMENNYISÉGEK BIOKÉMIAI JELENTŐSÉGE.

ÍRTA:

Dr. BODNÁR JÁNOS és Dr. SZÉP ÖDÖN



DEBRECEN, 1940.

DEBRECENI M. KIR. TISZA ISTVÁN-TUDOMÁNYEGYETEMI NYOMDA

Igen kis higanymennyiségek biokémiai jelentősége.*)

Írta :

Dr. Bodnár János r. tag és **Dr. Szép Ödön**.

(Előadott a debreceni Tisza István Tudományos Társaság II. (orvos-természet-tudományi) osztályának 1940. évi április hó 23-án tartott LXXIV. rendes ülésén.)

A higany s általában a fémek háromféle, ú. m. fémes, ionizált és molekuláris (vegyületekben lekötött) alakban szerepelhetnek mint biokémiai hatóanyagok. A fémes állapotot biokémiai vonatkozásban a fémhidroszolok képviselik és az egyedüli fém a higany, amely illanó tulajdonsága folytán gőzalakban is kifejtheti a hatását. A higany biokémiai hatásának a kérdése úgy elméleti, mint gyakorlati szempontokból már régóta foglalkoztatja a kutatókat. Nagyobb lendületet és biztosabb alapot azonban csak az újabb időkben adtak a kérdésnek :

1. az ionizált és a molekuláris higany hatásmechanismusára vonatkozó *saját vizsgálataink* (Bodnár, Terényi, Róth),

2. kis higanymennyiségekre nézve pedig Alfred Stock megfigyelése a levegőbe került és belélegzett higanygőznyomok mérgező hatásáról, aminek és még több más ugyancsak igen kis higanymennyiségekre vonatkozó biokémiai kérdésnek beható tanulmányozását és bizonyos nyugvópontra való juttatását a *mi vizsgálatainkon alapuló metodika tette lehetővé*.

Ez a második pont az, amiről jelen előadásomban szólni akarok, rövid áttekintő képet nyújtva benne a saját 1927 óta folyamatban levő kutatásaink eddigi legfontosabb eredményeiről is.

Régóta ismeretes, hogy a higanygőzök huzamosabb időn át tartó belélegzése idült mérgezést okoz s a higanyal állandóan érintkező ipari munkások (higanybányászok és kohómunkások, hőmérő-, barométer-, izzólámpaüzemek, higanyt feldolgozó kémiai gyárak munkásai stb.) körében, továbbá a higanykúrában részesülő lueszes betegeknel jelentkezik az idült higanymérgezés a maga jellemző tüneteivel (foghús és szájnyalvákhártya gyulladás, fogak meglazulása, nyálfolys stb.).

Másfél évtizede annak, hogy Alfred Stock először hívta fel a figyelmet arra, hogy nemcsak a nagy higanymennyiségekkel dolgozó ipari üzemekben és higanykúrában részesülőknél, hanem

*) Közlemény a debreceni egyetemi orvosi vegytani intézetből (igazgató : Dr. Bodnár János egyetemi ny. r. tanár).

kémiai és fizikai laboratóriumokban, fogorvosi rendelőkben, általában mindenütt, ahol higannyal dolgoznak, sőt olyan helyiségben is, ahol széttörött hőmérő szerteguruló higanycseppjei rejtőzködnek a padozat repedéseiben, higany párolog el és a levegőbe kerülő kismennyiségű higanygőzök tartós belélegzése is mérgezési tüneteket okozhat. *Stock* aztán tovább is ment, amikor a higanymérgezés forrásául jelölte meg az amalgámos fogtöméseket, amelyekből a szájban higany párolog el, tehát mint állandó higanyforrása a szervezetnek szerepelnek a szájban hordozott amalgámok. Itt nemcsak a higany párolgása, hanem a nyál oldó hatása s az amalgámos tömések kopása és töredezése folytán is juthat higany a szervezetbe, *Stock* szerint azonban ez az emésztőcsatornába kerülő higany nem olyan mérgező, mint a tüdőbe jutó higanygőz, a szervezet higanytartalmának szempontjából azonban — amint arról majd a következőkben szó lesz — igenis nagy jelentőséggel bír. Mindezen higanyforrások okozta higanymérgezés tünetei azonban különböznek az idült higanymérgezés jellemző tüneteitől, azoknál jóval enyhébbek; báyadtság, fejfájás, idegesség, munkakedv-csökkenés, izomfájdalmak stb. formájában jelentkeznek ezek, amelyeket először *Stock* önmagán észlelt, aki sokat dolgozott higannyal és laboratóriuma levegőjének higanytartalmára és amalgámos fogtöméseire vezette vissza a fenti tüneteket.

Csakhamar számos higannyal dolgozó szakember erősítette meg *Stock* észleletét, míg mások azt az érvet hozták fel ellene, hogy nem minden higannyal dolgozó, vagy szájában amalgámos fogtöméseket hordozó ember betegszik meg higanymérgezésben. Ez valóban így is van, de könnyen elképzelhető, hogy vannak egyének, akik a kismennyiségű higanygőzök mérgező hatásával szemben kevésbé érzékenyek, vagy pedig a felvett higanyt a vizelet, bélsár stb. útján olyan gyorsan kiürítik, hogy a mérgezési tünetek igen enyhén, vagy egyáltalában nem fejlődnek ki.

Miután a *Stock*-féle higanymérgezés említett tünetei *nem tekinthetők jellemzőeknek*, annak a bizonyítására, hogy azok tényleg higanytól erednek, amellet, hogy higanymentes légkörben való tartózkodás, vagy az amalgámos fogtömések kiszedése után a mérgezési tünetek visszafejlődnek, okvetlenül szükségesnek mutatkozott a belélegzett és a szervezetből kiválasztott higany mennyisége felől a vizelet, bélsár, vér stb. higanytartalmának a meghatározása útján pontosan tájékozódni. A higanynak vizeletben, váladékokban stb. való mennyileges meghatározásával számos szerző foglalkozott és az e célra szolgáló eljárások közül különösen kiemelendő *Vámosy Zoltán* professzor módszere, amelyet *Schönfeld Jenő* közreműködésével dolgozott ki. E módszer szerint a higanyt HgJ_2 alakban gravimetriásan határozzák meg és amint a közölt eredmények mutatják, az állati szervezetbe bevitt higanyos készítményeknek az eloszlására nézve értékes adatoknak jutottak birtokába. Ezen módszer alkalmazásáról azonban itt le kellett mondani, mert csakhamar kiderült, hogy igen kis, néhány ezredmilligrammot,

sőt az ezredmilligramm tört részét kitevő higanymennyiségek meghatározásáról van itt szó s miután ilyen módszer nem állott rendelkezésre, *Stock* és munkatársai feladatul tűzték maguk elé egy megfelelő higanymeghatározó mikromódszer kidolgozását.

Nagyon tanulságos röviden áttekinteni, hogy *Stock* és munkatársainak a mikromódszer kidolgozására irányuló törekvése milyen eredményekhez vezetett.

Először *Stock* és *Heller* elektrolitikus-gravimetriás úton a katódul szolgáló aranydrót mikromérlegesen mért súlynövekedéséből határozta meg a higanyt (ellenőrzésképen a higanyos aranydrótot kiizzítás után is lemérték). Hátránya e módszernek, hogy 20 γ -nál kevesebb higany nem határozható meg vele s már igen csekély mennyiségű idegen fém (Fe, Zn, Cu stb.) jelenléte is hibás eredményt ad. A 20 γ -nál kisebb higanymennyiséget úgy határozták meg, hogy a kísérleti oldatból kiválasztott higanyt ledesztillálták, a csőnek a higanycseppeket tartalmazó részét levágták, betették egy néhány jódkristályt tartalmazó kémcsőbe, ahol a higany a jódgőzök hatására skarlátvörös színű, a csőben gyűrűket képező jodiddá alakul. Összehasonlítva ezeket a gyűrűket ismert mennyiségű higanyból nyert jodidgyűrűkkel, a higany mennyiségét 10 γ -án alul meg lehetett becsülni. Miután a jodidpróba pontossága nem elégítette ki a követelményeket, *Stock* és munkatársai más eljárás után kutattak s a *Cazeneuve*-féle érzékeny higanyreakciót találták alkalmasnak kismennyiségű higany kolorimetriás meghatározására. E reakcióban a difenilkarbazon hatására keletkező ibolyakék színeződést mikrokoloriméterben sárga fénynél hasonlították össze ismert mennyiségű higanyt tartalmazó oldatban kapott színeződéssel. Ezzel az eljárással sikerült 0,5 cm³ oldatban még 0,5 γ higanyt meghatározni. Az eljárásnak nem hallgathatók el azonban a hátrányai: a keletkezett szín nem állandó, ezért a meghatározást gyorsan kell végezni, a szín erősségét már igen kis mennyiségű sav vagy lúg, sőt közömbös sók is befolyásolják és a megadott feltételektől való kisebb eltérés is nagy hibát okozhat.

Az elmondottakból mindenesetre megállapítható, hogy *Stock* és munkatársainak nem sikerült egy kielégítő mikromódszer kidolgozása, ezt maga *Stock* is érezte, mert a kolorimetriás módszert követőleg megemlíti, hogy más eljárásokkal is próbálkozott, azonban sikertelenül.

E vizsgálatokkal egyidejűleg, vagyis 1927—28-ban kettőnk színtén foglalkoztatta a higany mikromeghatározása s alapgondolatunk az volt, hogy a fémes állapotban kiválasztott higanyt egy higanycseppé egyesítjük, a csepp átmérőjét mikroszkóppal mérjük és abból a higany súlyát kiszámítjuk. Meg kell itt jegyezni, hogy előttünk mások is (*Rauschou*, *Emich*, *Stock* és *Zimmermann*, *Thilenius* és *Winzer*) megkísérelték a higanyt hasonló módon meghatározni, törekvésük azonban negatív eredményre vezetett, amivel szemben a mi fáradozásunkat teljes siker koronázta, mert sikerült

0'04—10 γ közötti higanymennyiségeket teljesen kielégítő pontossággal meghatározni, amint azt nagyszámú meghatározásaink közül az I. táblázatban közölt néhány adat bizonyítja.

A higany mikrometriás mérése a legközvetlenebb módja a meghatározásnak, látjuk azt a fémet a maga jellemző és semmi mással össze nem téveszthető formájában, amelyet meg akarunk határozni. Újabban potenciometriás titrálási és spektrálanalitikai eljárásokat is ajánlanak igen kis mennyiségű higany meghatározására, ezek a módszerek azonban sem érzékenység, sem biztonság, sem pedig a kivitel egyszerűsége tekintetében nem vehetik fel a versenyt mikrometriás módszerünkkel.

Módszerünk szerint a vizsgálati oldatban merkuriklorid alakban jelenlevő higanyt fémrézrel választjuk le, a higanynak ez a

I. táblázat.

Sorszám	Lemért Hg γ	Talált Hg γ	Különbség	
			γ	%
1	0.089	0.084	-0.005	- 5.6
2	0.14	0.12	-0.02	- 14.2
3	0.31	0.31	0	0
4	0.94	0.93	-0.01	- 1.1
5	1.27	1.22	-0.05	- 4.1
6	2.46	2.38	-0.08	- 3.6
7	3.36	3.40	+0.04	+ 1.2
8	4.46	4.49	+0.03	+ 0.7
9	8.80	8.50	-0.30	- 3.4
10	10.16	9.88	-0.28	- 2.7

régóta ismeretes érzékeny és jellemző reakciója azonban közönségesen hajtva azt végre, nem megy kvantitativé végbe. Hosszabb kísérletezés után megállapítottuk, hogy az összes higany gyorsan kiválik, ha közönséges réz helyett naszcensz rezet használunk. E célból a kevés rézszulfátot tartalmazó 0'1 cm³-nyi és 10 γ -nál több higanyt nem tartalmazó merkuriklorid-oldatba egy tiszta vasdrótdarabkát állítunk, amikor az összes higany a vasdrótra a rézzel együtt gyorsan leválik; az esetleg visszamaradó higany nyom egy második vasdróttal megismételve a leválasztást, teljesen kiválik az oldatból. Ami a drótra kiválott higany ledesztillálását, egy higanycseppé való egyesítését, a csepp átmérőjének mikroszkóp alatt való mérését és a csepp súlyának kiszámítását illeti, utalunk ide vonatkozó közleményeinkre (I. Irodalom), ahol a meghatározás menetét teljes részletességgel ismertettük.

Mikrometriás higanymeghatározási módszerünk annak idején nagy érdeklődést váltott ki, azt mások is használhatónak találták s *igen elismerő kritikák jelentek meg róla*. Eljárásunkon a Stock és munkatársai eszközölte módosítás szerint a higany (10 γ -án felül is) leválasztása 0'1 cm³-nél nagyobb térfogatú oldatból elektrolitikusan történik, miután naszcenzs rézzel ilyen körülmények mellett a higany nem válik le kvantitatively, a továbbiakban azonban a higany meghatározását eljárásunk alapján végzik. Miután gyakorlati szempontból fontos, hogy a higanyt nagyobb térfogatú oldatból is lehessen kvantitatively leválasztani, igyekeztünk a naszcenzs rézzel történő és az elektrolitikusnál jóval egyszerűbb leválasztási eljárást jelen esetre is alkalmazni. Ezt úgy sikerült elérni, hogy a merkuri-klorid-oldatot káliumklorid jelenlétében egyszerűen vízfürdön kis térfogatra besűrítjük, miután megállapításunk szerint a besűrítés — a fenti módon eljárva — igen kis higany mennyiség esetében sem jár higanyvesztéssel.

Ha biológiai anyagokban akarjuk a higanyt meghatározni, el kell azokat előbb roncsolni. A roncsolás Stock és munkatársai, valamint saját vizsgálataink szerint, ha vizeletről van szó, a legcélszerűbben klórgázzal, a szervek roncsolása pedig káliumklorát és sósav keverékével történik. Tekintettel a merkuriklorid lipoid tulajdonságára, fontos itt megjegyezni, hogy az el nem roncsolódó, főtömegében zsírból álló rész vizsgálataink szerint nem tart vissza higanyt. A roncsolási oldatban jelenlevő higanyt aztán itt nem részletezendő eljárással mint higany-szulfidot választjuk le s a le-szűrt csapadék megfelelő kezelése után kapott oldatában a már közölt módon végezzük a higany meghatározást. Meg kell még itt említeni, hogy a meghatározáshoz használt legtisztább „pro analysi“ vegyszerek sem teljesen mentesek a higanytól, ezért fontos, hogy azok higanytartalmát külön is meghatározzuk (vakpróba) és a kapott higanyt a vizsgálati anyagban talált higany mennyiségből levonásba hozzuk.

Ahogy Stock felhívta a figyelmet a kismennyiségű higanygőzök okozta mérgezési tünetekre, mindjárt széleskörű vizsgálatok indultak meg, amelyek elsősorban a vizelet, aztán a bélsár és higanygőzös levegő higanytartalmának a meghatározására vonatkoztak. Nemcsak Stock és munkatársai, hanem még számosan (Borinski, Fleischmann, Hertz, Schulte stb.) végeztek ilyen vizsgálatokat, anélkül azonban, hogy egységes képet lehetett volna nyerni; a használt higany meghatározó eljárással olyan esetekben nem kaptak higanyt, amikor az várható lett volna és a pozitív esetekben is igen nagyok voltak az ingadozások. Csakhamar megállapították, hogy mindezek az akkor használt bizonytalan metodikára voltak visszavezethetők. Ezt a bizonytalanságot az általunk kidolgozott mikrometriás módszer szüntette meg. Ennek a segítségével Stock és munkatársai megállapították, hogy azoknak a vizelete, bélsára stb. is tartalmaz mérhető mennyiségű higanyt, akiknek semmiféle formában nem volt alkalmuk higannyal érintkezni,

ezeket nevezték ők „Quecksilberfremd“-eknek (higanymentesek). Ilyen egyének csakis az élelmiszerek, ivóvíz és levegő útján vehetnek fel higanyt s ez felel meg a természetes higanyfelvételnek. A higany elterjedését a természetben ugyancsak a mi metodikánkkal Stock és Cucuel vizsgálták igen behatóan. Megállapították, hogy a higany a természetben igen elterjedt, úgyszólván mindenütt megtalálható s 1—10 γ /o közötti higany mennyiséget tartalmaznak a természet különböző szervetlen és szerves anyagai. Az ember napi természetes higanyfelvétele átlag 5 γ -ra tehető és kb. ugyanannyit választ ki a szervezet naponta a vizelettel és széklettel, ami természetesen nem jelenti azt, hogy a különböző szervek a felvett higanyból több-kevesebbet ne tartanának vissza, amint azt az emberi szervek később ismertetendő higanytartalma tényleg bizonyítja is.

Az amalgámos fogtöméssel bíró egyének, ú. n. *amalgámhordozók* higanykiválasztása nagyobb, ami azt bizonyítja, hogy az amalgámtömésekből higany kerül a szervezetbe. Megtörténik itt, hogy a vizelet higanytartalma a normálishoz képest nem mutat emelkedést, a székletben azonban már jelentékeny higany mennyiség mutatható ki; valószínű, hogy ilyen esetben az amalgámtömésből a szervezetbe mechanikai úton kerülő higanyról van szó. A higanymérgezés diagnosztizálásában fontos a vizelet higanytartalmának az ismerete. Általában, ha a vizelet literenkénti higanytartalma a 10 γ -át meghaladja, fennforog a higanymérgezés gyanúja s biztos, ha azt a tünetek és egyéb külső körülmények is alátámasztják.* Jelentékenyen több higanyt választanak ki aztán azok az egyének, akik hivatásuknál fogva higanygőzökkel érintkeznek.

Az elmondottak igazolására szolgáljanak intézetünkben *Bucsy Iván* doktorandusz által különböző egyénektől származó vizeletekben végzett összehasonlító higany meghatározások, amelyeknek eredményeit a II. táblázat tartalmazza.

Az A) csoportba higanymentes egészséges egyének tartoznak, akik tehát csakis élelmiszerekkel, ivóvízzel és levegővel vehettek higanyt magukhoz. Ezeknek a vizelete 4 eset közül 3-ban tartalmazott kismennyiségű higanyt, 1 esetben (3. számú egyén) a vizelet higanymentesnek bizonyult. További vizsgálatoknak a feladata eldönteni, hogy ez a higanymentesség milyen okra vezethető vissza (ilyenek lehetnek: a higany csak a bélsár útján választódik ki, igen csekély lehet a természetes higanyfelvétel, a szervezet a felvett higanyt visszatartja stb.).

A B) csoportbeliek mint amalgámhordozók szerepelnek és ezeknek a vizelete már jóval több higanyt tartalmaz, mint az előző A) csoportba tartozó amalgámmentes egyéneké. Eltekintve a 9.

* Újabban Stock az amalgámhordozók kilélegezte levegő higanytartalmát határozza meg s mérgezés esete forog fenn, ha ezen levegő m³-e állandóan 2 γ körüli higany mennyiséget tartalmaz.

számú egyéntől (erről külön lesz majd szó), az amalgámhordozók vizelete középértékben 5,8 γ higanyt, tehát 17-szerre többet tartalmaz, mint az amalgámmentes egyéneké. Tehát az amalgámos fogtömések a szervezet állandó higanyforrásaként szerepelnek; minden vizsgált egyén fogtömése már több éves volt s így nem állja meg a helyét az a feltevés, hogy az amalgámos fogtömésekből csak kezdetben kerül higany a szervezetbe. A 9. számú amalgámos egyén vizelete eltérően a többiektől feltűnően sok higanyt (15,2 γ) tartalmazott, ami azonban teljes magyarázatát

II. táblázat.

Sorszám	Csoport	1 liter vizeletben Hg γ	Közép-érték Hg γ	Megjegyzések
1	A	0.28	0.34	Higanymentesek
2		0.72		
3		0		
4		0.38		
5	B	4.7	} 5.8	Amalgámhordozók
6		5.3		
7		6.2		
8		7.2		
9		15.2		
10	C	5	29.3	Fogorvosok és segéd-személyzetük
11		11.6		
12		12.2		
13		14.8		
14		16.2		
15		19		
16		53.4		
17		10.6		
18		33.4		
19		117.2		

találja abban, hogy az illető a vizsgálat előtt egy eltört hőmérő higanycseppjeit seperte össze s ebben a helyiségben hosszú időn át tartózkodott. Mindenesetre megállapítható, hogy egyik amalgámhordozó vizeletében sincs 10 γ -nál több higany (természetesen nem számítva a 9-es számút), amivel jó összhangzásban van az, hogy a higanymérgezés Stock-féle tünetei az illetőkön nem voltak észlelhetők. Az amalgámtömésekből a szervezetbe kerülő kis higany-mennyiségnek más szempontból való jelentőségére később még visszatérünk.

A C) csoportba tartozó egyének fogorvosok és fogászati segéd-személyzet köréből kerültek ki, akik amalgámokkal dolgozva sokat tartózkodnak több-kevesebb higanygőzt tartalmazó helyiségben. A vizsgált 10 ilyen egyén közül csak egynek a vizelete tartalmazott 5 γ higanyt, a többié jelentékenyen többet, középtértékben 29'3 γ -át, vagyis 5-szörösét az amalgámos és 86-szorosát a higanymentes egyének vizeletében talált higany mennyiségnek. Különösen a 16, 18 és 19 számú egyének ürítettek ki a vizeletükkel sok higanyt (53'4, 33'4, 117'2 γ -át) s ennek megfelelően a higanymérgezés említett tünetei, ú. m. feltűnő idegesség, fejfájás, fáradtság-érzet stb. voltak rajtuk észlelhetők.

Annak a bizonyítására, hogy a nyál tényleg higanyt old ki az amalgámos fogtömésekből, megvizsgáltuk 4 amalgámhordozó és 4 amalgámmentes egyéntől gyűjtött nyálakat higanytartalomra s a kapott eredményeket a III. számú táblázat tartalmazza.

III. táblázat.

Nyál higanytartalma	
γ %	
Amalgámhordozók	Amalgámmentesek
3.2	0
4.8	0
6	0
10	0

A III. táblázat adatai szerint mind a négy amalgámhordozó nyála jól meghatározható mennyiségben tartalmazott higanyt, amivel szemben az amalgámmentesek nyála teljesen higanymentesnek bizonyult.

A különféle összetételű amalgámok nyállal szemben tanúsított viselkedésének a tanulmányozása céljából végzett nagyszámú in vitro kísérlet részletes ismertetésébe itt nem bocsátkozhatunk, csak a legfontosabb eredmények közlésére szorítkozhatunk. A réz-, ezüst- és aranyamalgámok közül a két elsőből kb. 10-szer annyi higanyt old ki a nyál, mint az aranyamalgámból; egy főleg ónt és ezüstöt kevés réz és cink mellett tartalmazó fémötvözetből készült amalgámból a nyál szintén jelentékeny mennyiségben old ki higanyt s érdekes, hogy már 0'1% arany jelenléte az ötvözetben a higany kioldását igen erősen leszállítja, kb. arra a mértékre, mint a tiszta aranyamalgám esetében. Az in vitro kísérleteink is igazolják, hogy az ezüstamalgámból a nyállal kioldható higany mennyiségére az amalgám kora nincs befolyással. Ezüst- és réz-

amalgámok felett 37^o-os levegőt vezetve át, az utóbbiak jóval több higanyt adtak le, ami kétségen kívül a rézamalgamek veszélyes voltát bizonyítja a higanymérgezés szempontjából is.

Az a nagyfontosságú szerep, amelyet a higany a szifilisz terápiájában betölt, régóta ösztönözte a kutatókat a higany spirohetocid hatásmechanismusának a felderítésére. Mint egyik fontos kérdés szerepel itt, hogy a vérbajos szervezetbe bevitt higany miképpen oszlik meg s *Neuber Ede* professzorral együtt azt vizsgáltuk, hogy a szifilisz kivirágzásokban több-kevesebb, vagy ugyanannyi higany foglaltatik-e, mint az ép bőrszövetben. Érdekesnek tartjuk itt felemlíteni, hogy ez a kérdés már régen felvetődött, megvolt hozzá a szükséges vizsgálati anyag, a *higanymeghatározásra azonban csak mikrometriás módszerünk kidolgozása után kerülhetett sor*, nem akartuk u. i. a hosszú időn át nagy fáradtsággal gyűjtött értékes emberi vizsgálati anyagot egy bizonytalan metodikának feláldozni. A higanyfelhalmozódás összehasonlító vizsgálata szifilisz és ép szövetekben, valamint részben az előzőekben említett amalgámvizsgálatok voltak azok a biokémiai higanykérdések, amelyekben *mikrometriás higanymeghatározó módszerünk először nyert általunk gyakorlati alkalmazást*. Mellőzve a szifilisz és ép bőrszövetekre vonatkozó vizsgálatok részleteit, amelyek idevágó közleményünkben részletesen olvashatók, végeredményként azt találtuk, hogy mind a kétféle szövetben igen kis, de módszerünkkel jól meghatározható higany mennyiségek vannak jelen s 8 eset közül 7 esetben a szifilisz kivirágzásokban viszonylag jelentékenyen több, középértékben kerekén 4-szer annyi higany halmozódott fel, mint az ép bőrszövetben. Ezzel kétségen kívül bebizonyítást nyert *a szifilisz szövetek fokozottabb megkötőképessége a higannyal szemben* anélkül azonban, hogy ez a higanytöbblet abszolút mennyiségénél fogva spirohetocid hatást tudna kifejteni. Valószínű, hogy a nagyobb mennyiségben felhalmozott higany közvetve, specifikus védőanyagok termelése útján fejti ki a hatását.

Az amalgámos fogtömésekből a szervezetbe jutó kis higany mennyiség nemcsak azért bír jelentőséggel, mert érzékeny egyéneknél higanymérgezés okozhat, hanem az amalgámos fogtömések és a szifilisz elterjedése között mutatkozó összefüggés alapján is. Ez az összefüggés *Seifert* megfigyelése szerint abban áll, hogy az általa vizsgált s amalgámos fogtöméseket viselő többszáz egyénél csak kis számban (*verschwindend wenig*) fordult elő a luesz és a luetikusok 80%-ánál nem voltak amalgámos fogtömések. Régebbi irodalmi adatok szerint a higanybányák és tükörgyarak munkásai között szifilisz nem észleltetett. Újabban *Lopez de Haro* szerint idült higanymérgezés esetén a szifilisz fertőzés első- és másodfokú tünetei hiányozhatnak, de a fertőzés az egész életen keresztül latens maradhat és a neuroszifilisz felé halad. Az a körülmény, hogy az erős idült higanymérgezésben szenvedő bányamunkások között szifilisz esetek találhatóak, tulajdonképpen nem mond ellent *Seifert* említett tapasztalatának, mert itt végeredményben arról

van szó, hogy az amalgámhordozók és amalgámmentesek között tapasztalható-e különbség a szifilisz gyakoriságára nézve. Mindenesetre, ha *Seifert* észlelése szélesebb körben is megerősítést fog nyerni, úgy ez az amalgámtömésekből a szervezetbe kerülő s ott állandóan keringő és módszerünkkel jól meghatározható igen kis mennyiségű higanynak profilaktikus hatását a szifilisz ellen bizonyítja.

Arra a kérdésre, hogy az élelmiszerek útján a szervezetbe kerülő higanyból a különböző szervek mennyit tartanak vissza, az egyes szervek higanytartalmának a meghatározása útján tájékozódhatunk. E kérdés beható vizsgálata adhat felvilágosítást arra nézve is, hogy vajjon van-e olyan szerv, amely a többihez viszonyítva számbavehető mértékben több higanyt tartalmaz, tehát mint a szervezet higanydepója jöhet figyelembe, ami aztán a higanynak mint bioelemnek a szerepe mellett bizonyítana.

Amikor az emberi szervezet természetes higanytartalmáról beszélünk, nem lehet elmulasztani annak a felemlítését, hogy *Felletár Emil*, az első magyar törvényszéki vegyész volt az, aki a higanynak mint normális alkatrésznek a jelenlétét először mutatta ki az emberi szervezetben. Annak a bizonyítására, hogy itt nem valamilyen figyelmen kívül hagyott higanyforrásból származó higanyról van szó, *Felletár* kimutatta a higanyt a talajban és lisztben is, tehát először hívta fel a figyelmet arra, hogy a szervezet az élelmiszerekkel higanyt vehet fel.

Az első részletes kvantitatív adatok az emberi szervezet higanytartalmáról tőlünk származnak. Mi eddig 6 kóros szervezetű emberi hullából származó 28 szervnek, köztük 3 vérnek határoztuk meg a higanytartalmát, amely munkában *Weszprémy Barna* intézeti gyakornok is közreműködött. Fontos megjegyezni, hogy olyan egyének hullájáról van itt szó, akik higanyos gyógyszert nem kaptak, életükben higannyal nem kerültek érintkezésbe és akiknek amalgámos fogtöméseik sem voltak, tehát higanymenteseknek lehetett azokat tekinteni. A higanymeghatározások eredményeit a IV. táblázat A-fele tartalmazza.

Eredményeink közzététele után jelentek meg *Stock* nagyobb emberi hullaanyagra vonatkozó adatai. Ezek az adatok azonban nem kóros szervezetű hullákra, mint a mi eseteinkben, hanem közlekedési baleset, erőművi, vagy mérgezéses öngyilkosság folytán elhaltaknak — köztük amalgámhordozóknak — a hulláira vonatkoznak. Kikapcsolva ezekből a mérgezési eseteket (miután a mérég a higanyanyagcserét befolyásolhatja) és az amalgámhordozókat (ezekről később lesz szó) s hozzávéve *Stock* és *Cucuel*, valamint *Kluge* és munkatársainak néhány korábbi adatát*, összesen 6 normális szer-

* Szerzők ugyan nem mondják meg, de nagyon valószínű, hogy ezek az adatok normális szervezetű emberi hullákból származó szervekre vonatkoznak.

vezetű egyén hullájának különböző szerveiben talált higany mennyiségeket a IV. táblázat másik, vagyis B-fele tünteti fel. Egy pillantást vetve a IV. táblázatra azonnal megállapítható, hogy a kóros és normális szervezetű hullákból származó szervek higanytartalmában minden esetben igen nagyok a különbségek és pedig a kóros eredetű szervek jelentékenyen, középértékben 48-szorta több higanyt tartalmaznak.

Hogy az ilyen összehasonlító vizsgálatoknál milyen nagy körültekintéssel kell eljárni, mutatják Stock-nak a mérgezés folytán elhalt amalgámhordozók (Amalgamträger usw.) hullarészeiben talált higany mennyiségek, ahol gyakran szerepelnek magas, egész 513 γ -ig haladó higanyértékek. Eszerint az amalgámos fogtömésekből akár a tüdő, akár pedig az emésztőcsatorna útján a szervezetbe kerülő higany nem mindig ürül ki, hanem a különböző szervekben felhalmozódhatik.

Külön kell itt foglalkozni még a vér higanytartalmával. Stock egészséges, élő emberekből vett vérben 0'7 γ % higanyt talált mint maximumot, amivel szemben mi kóros szervezetű hullákból származó vérben jóval több (7'8—34'6 γ %) higanyt mutattunk ki. Ezt a nagy különbséget a vér eltérő eredete (élő ember és hulla) nem okozhatja, mert Stock újabban normális szervezetű emberi hullából származó vérben is csak 0'2 és 0'4 γ % higanyt talált. Nagyon érdekes Stock-nak az a közlése, hogy egy higanykúrában részesülő egyén vérében a legtöbb higany amit talált 25 γ % volt, amivel szemben mi egy *higannyal érintkezésbe nem került* és tbc. pulm.-ban elhalt nő hullájának a vérében 34'6 γ % s egy ugyancsak higanymentes, insufficientia cordis-ban elhalt nőében szintén sok (34'2 γ %) higanyt találtunk.

Felmerül most már az a kérdés, hogy a normális és kóros szervezetű emberi hullák higanytartalmában mutatkozó nagy különbségeknek mi a magyarázata? Először is arra lehet gondolni, hogy az általunk vizsgált debreceni és környékbeli egyének higanyban gazdagabb környezetben éltek, tehát az élelmiszerekkel, ivóvízzel stb. több higanyt vehettek magukhoz, aminek természetes következménye, hogy szerveik magasabb higanytartalommal bírnak. Hasonló elgondolás szerepelt Straub János intézetünkben végzett ama vizsgálataiban, amelyek az emberi vér brómtartalmára vonatkoznak. Ő debreceni és környékbeli egyének vérében kerekén középértékben 1 mg % brómot, amivel szemben az ország más vidékén, vagy Wien-ben lakók vérében jóval kevesebbet, 0'3—0'54 mg %-ot mutatott ki. További vizsgálatok aztán bebizonyították, hogy az észlelt nagy különbségeket a debreceni környezet (élelmiszerek, ivóvíz stb.) jóval nagyobb brómtartalmára lehet visszavezetni. Arra nézve, hogy vajjon hasonló vonatkozik-e a higanyra is, vizsgálataink még folyamatban vannak, de már most valószínűnek látszik, hogy az általunk vizsgált kóros szervezetű hullákban talált jóval nagyobb higanytartalom nem találhatja magyarázatát a szervezet gazdagabb természetes higanyellátásában.

A másik magyarázat az lehet, hogy a kóros szervezet a felvett természetes higanyból többet tart vissza, tehát kevesebbet választ ki, mint a normális szervezet. Amennyiben folyamatban levő vizsgálataink ezt a feltevést megerősítik, *hasonló jelenséggel állanánk szemben, mint a szifilisz szervezetben*, ahol a szervezetbe vitt higanyos készítményből a kóros képletekben jelentékenyen több higany halmozódik fel mint az ép szövetekben azzal a különbséggel, hogy a mi eseteinkben nem mesterséges, hanem *természetes higanyforrásokból származó* higannyal szemben mutat a kóros szervezet nagyobb affinitást. Arra a kérdésre, hogy milyen célból halmoz fel a kóros szervezet higanyt, ép oly kevéssé tudunk határozottan felelni, mint a szifilisz esetében; csak feltételezni lehet, hogy a nem vérbajos eredetű megbetegedések esetében is a nagyobb mennyiségben felhalmozott higany a kóros sejteket izgatja s ezáltal védőanyagok fokozott termelésére készíti őket, amit talán alá lehet támasztani azzal, hogy higannyal nemcsak a szifilisz, hanem más megbetegedések is kedvezően befolyásolhatók. (*Neuber* prof.)

Végezetül lássuk azt, hogy az elmondottakból a higany törvényszerűi kémiai kimutatására nézve milyen tanulságok vonhatók le. A különféle betegségekben elhalt és életükben higanymentes, továbbá az egészséges, de amalgámhordozó egyének hullájában gyakran talált jelentékeny higany mennyiségek nagy óvatosságra intik a törvényszerűi vegyészt a hullák higanyra történő vizsgálatakor. A különféle hullarészekben kapott *pozitív higanyreakció alapján higanymérgezés fennforgását* — ha csak azt a reakció erőssége és más külső körülmények alá nem támasztják — *kimondani nem lehet, hanem okvetlenül szükséges a higany mennyiségének a pontos meghatározása is*. Ez az óvatosság nagyon is helyénvaló, ha meggondoljuk, hogy a kóros szervezetű és az amalgámos hullákban a máj és a vese, tehát azok a szervek, amelyek higanymérgezés gyanúja esetén elsősorban vizsgálatnak higanyra, tűnnek ki jelentékenyebb higanytartalommal. Az itt szóba jövő kis higany mennyiségek pontos meghatározására ezelőtt gondolni sem lehetett, mikrometriás módszerünkkel azonban ez ma már könnyen és biztosan eszközölhető. Módszerünk érzékenysége lehetővé teszi, hogy higanymérgezés esetén többszáz gnyi hullarész helyett már 20—30 g, esetleg még kevesebb hullarészből kiindulva is elvégezhetjük a higany meghatározást, még pedig olyan nagy biztonsággal és pontossággal, amint az előttünk senkinek sem sikerült. Nem szükséges bővebben részletezni, hogy mit jelent idő-, vegyszer- és üzemanyagmegtakarítás és a vizsgálat pontosságának, biztonságának szempontjából, ha a régebben használt hullarészmennyiségnek a 20-ad részével, vagy még kevesebbel végezhetjük a vizsgálatot.

Arra a kérdésre, hogy mennyi az a legkisebb higany mennyiség, amelyből már higanymérgezésre biztosan lehet következtetni, jelenleg még nem tudunk feleletet adni. Ehhez az szükséges, hogy az emberi szervezet higanytartalmáról különböző körülmények mellett minél számosabb adat álljon rendelkezésre. Mindenesetre

ha a higanymérgezés kémiai megállapításáról van szó, tekintettel az amalgámos tömések higanyleadására, a boncoló orvosnak feltétlenül azt is közölnie kell, hogy a kérdéses hullában vannak-e amalgámos fogtömések s leghelyesebben teszi, ha ezeket a fogakat kiszedi és nem a higanykimutatás céljára kivett hullarészekkel együtt, hanem teljesen külön edénybe csomagolva juttatja el a rendeltetési helyére. Erre azért van szükség, hogyha az eset úgy kívánja, meg lehessen vizsgálni az amalgámos tömések higanyleadó képességét is.

IRODALOM.

A teljes irodalom a következő időrendben felsorolt közleményekben található meg.

Vámosy Zoltán és Schönfeld Jenő, *Magy. Orv. Arch.* 15, 52 (1914).

Vámosy Zoltán és Schönfeld Jenő, *Magy. Orv. Arch.* 15, 64 (1914).

Neuber Ede, A debreceni Tisza István Tudományos Társaság II. (orvos-természettudományi) Osztályának Munkái I/III., 1 (1924).

J. Bodnár und A. Terényi, *Chem. Ztg.* 50, 109 (1926).

J. Bodnár, *Opera collecta Congr. V. internat. med. pro artific. calamit. affl. aegreotisque*, Budapest, S. 437 (1928).

Szép Ödön, *Természettud. Közl.* 60, 721 (1928).

J. Bodnár, u. E. Szép, *Biochem. Zeitschr.* 201, 219 (1929); *Magy. Orv. Arch.* 30, 187 (1929).

J., Bodnár, *Zeitschr. f. angew. Chem.* 42, 826 (1929).

Neuber Ede és Bodnár János, *Orv. Hetilap* 73, 1161 (1929).

J. Bodnár und A. Terényi, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 207, 78 (1932).

J. Bodnár und E. L. Róth, *Biochem. Zeitschr.* 248, 375 (1932).

Szép Ödön, *Bölcsészeti doktori értekezés*, Debrecen (1935).

Lopez de Haro, *Deliberationes congressus dermatologorum internationalis* I, 460 (1935).

A. Stock u. Neuenschwander—Lemmer, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* 71, 550 (1938). (Stock és munkatársai összes közleményeinek jegyzékét tartalmazza.)

A. Stock, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* 72, 1844 (1939).

J. Bodnár, Ö. Szép und B. Weszprémy, *Biochem. Zeitschr.* 302, 384 (1939).

J. Straub, *Biochem. Zeitschr.* 303, 398 (1939—40).

A. Stock, *Biochem. Zeitschr.* 304, 73 (1940).

Bucsy Iván, *Bölcsészeti doktori értekezés* (sajtó alatt).

Zusammenfassung

der Mitteilung: „J. Bodnár und Ödön Szép: Über biochemische Bedeutung sehr kleiner Quecksilbermengen“.

Die Entdeckung von *Alfred Stock* über die toxische Wirkung der dauernd eingeatmeten sehr kleinen Mengen von Quecksilberdämpfen und die von uns ausgearbeitete Ultramikromethode zur Bestimmung von geringen Quecksilberspuren bildeten den Ausgangspunkt der Untersuchungen über die biochemische Bedeutung von sehr kleinen Quecksilbermengen.

1. Nach unseren Untersuchungen scheiden die Personen mit Amalgamzahnfüllungen (Amalgamträger) durch den Harn in Mittelwert die 5-fache, Zahnärzte und ihr Hilfspersonal, die 86-fache Menge des durch „Quecksilberfremden“ (Personen, die nur mit Nahrungsmitteln, Wasser, Luft Quecksilber zu sich nehmen) ausgeschiedenen Quecksilbers (s. Tabelle II).

2. Im Speichel von Amalgamträgern wurden gut messbare Quecksilbermengen, dagegen in denselben bei Personen ohne Amalgamfüllungen kein Quecksilber gefunden (s. Tabelle III).

3. Unter denselben Bedingungen wurden aus Kupfer- und Silberamalgamen viel grössere Quecksilbermengen (etwa die 10-fache), als aus Goldamalgam gelöst. Aus einem Amalgam, das neben viel Zinn und Silber, wenig Kupfer und Zink enthält, wurde durch Speichel ebenfalls eine bedeutende Quecksilbermenge ausgelöst, dagegen wurde das Auslösen des Quecksilbers bei demselben Amalgam mit einem Goldgehalt von 0'1% stark herabgesetzt.

4. Der Befund von *Seifert*, dass nämlich bei Personen ohne Amalgamfüllungen die Syphilis viel häufiger als bei Amalgamträgern vorkommt, ferner jene von uns gemeinsam mit Prof. *Neuber* zum erstenmal festgestellte Tatsache, dass sich im syphilitischen Hautgewebe, gegenüber den normalen mehr Quecksilber anhäuft, wurden besprochen.

5. Die Vergleichung unserer Daten über den Quecksilbergehalt an schweren Krankheiten gestorbener „quecksilberfremder“ Personen (aus Debrecen) mit den *Stock'* schen Quecksilberwerten von Organen durch Unfall oder Selbstmord (keine Vergiftung) aus dem Leben geschiedenen Personen (aus Berlin) zeigt, dass die von uns untersuchten Organe einen viel grösseren Quecksilbergehalt aufweisen (Tabelle IV). Dieser Unterschied scheint nicht durch den verschiedenen Quecksilbergehalt der Nahrungsmittel aus Debrecen und Berlin, sondern durch eine grössere Anhäufungsfähigkeit des kranken menschlichen Körpers gegenüber dem Nahrungsmittel-Quecksilber erklärt zu werden. Nach *Stock* enthalten die Organe

von Amalgamträgern auch mehr Quecksilber, als diesselben von Quecksilberfremden.

6. Aus den gesagten folgt, dass man bei den forensischen chemischen Untersuchungen auf Quecksilbervergiftung die eventuellen Amalgamzahnfüllungen als Quecksilberquelle nicht ohne Rücksicht lassen darf und auch eine quantitative Bestimmung des Quecksilbers in den Leichenteilen durchführen muss. Diese Bestimmung lässt sich durch die elektrolytische Abscheidung des Quecksilbers aus der Zerstörungslösung der Organe nach *Stock* und die eigentliche Quecksilberbestimmung durch unsere mikrometrische Methode leicht durchführen.

DEBRECENI EGYETEM KÖNYVTÁR

13245 /1958