

Oxidatív stressz és betegségek 68-72 (2015) (Szerk: Blázovics A, Mézes M, Róth E, Kiadó: Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft.) ISBN 978-963-26-500-6

A TOXIKUS FÉMEK SZEREPE AZ EMBERI BETEGSÉGEKBEN: TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS AZ ÓKORTÓL NAPJAINKIG.

May Zoltán

MTA Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet,
Budapest

A mérgezésekkel, mérgekkel, ezek hatásaival, kémiai tulajdonságaival a toxikológia tudománya foglalkozik. Ez egy nagy tudományterület, ami egészen az ókorig tekint vissza. Maga a kifejezés (toxin, toxikus) a görög 'toxikon', ill. 'toxon' szóból ered Dioszkoridész leírása alapján (Kr. u. 1. sz.). A szó jelentése nyíl, ami a mérgezett nyilakra, ill. ezek használatára utal. Az egyes fémionok mérgező (toxikus) hatása már legalább 3000 éve ismert. Az ún. Ebers-papiruszokon, amik Kr. e. 1550-ből származnak, már több ma is ismert méreganyagról találhatunk leírást. Az emberiség történelme során számos betegség, kór okozói voltak a toxikus fémek, de szándékosan is bevetették ezeket mérgezőes gyilkosságok során, melyek között vannak híres, közismert esetek, de valószínűleg még több azoknak az eseteknek a száma, amikről nincs tudomásunk. A mérgező anyagok, így a toxikus fémek kutatása és a gyógyszeres kísérletek az ókorban még nem váltak el egymástól. A középkorban a tudományos kutatás, vizsgálódás gyakorlatilag nem volt lehetséges, vagy csak nagyon kivételes esetekben, ill. súlyos következményeket maga után vonva. A reneszánsz korában (a 15. századtól) azonban jelentősen fellendültek a toxikológiai megfigyelések és új elméletek születtek. A kor polihisztorai közül számosan hozzájárultak az orvos- és természettudományok fejlődéséhez toxikológiai kutatásaikon keresztül (Paracelsus, Francis Bacon, Galenus, Harvey, Priestly). Nagymértékben fejlődött az ipari toxikológia, mely felhívta a figyelmet a bányászok, fémfeldolgozók, ötvösök munkájában rejlő fokozott egészségügyi veszélyekre. A modern toxikológia megteremtésében többek között Cristenson, March, Gauthier és Eresemius neveit kell említeni a 19. századból. A bioszervetlen kémia mára már hatalmassá nőtt tudományterülete, elméletei, eredményei említendőek jelen korunkból, melyek megkerülhetetlenek témakörünk szempontjából.

Paracelsus, a reneszánsz polihisztor fogalmazta meg nagyon lényegretörően az alapvetet, miszerint a mennyiség teszi a mérget („Dosis sola facit venenum!”), amelyből látható, hogy a toxikusság fogalma is viszonylagos. Napjainkban komoly fogalmi zavar tapasztalható a címben is szereplő jelző körül, hiszen a toxicitás alapvetően hatástani fogalom és egy elsőre teljesen ártalmatlannak vélt anyag is halálos mérgező lehet, ha megfelelően nagy mennyiségben adagoljuk. A környezetvédelmi és orvosi szakirodalom sajnos helytelenül a toxikus fémeket nehézfémeknek nevezi, keverve ezzel a két fogalmat, amely utóbbi egy fizikai fogalom és egy adott sűrűség fölött (ez általában 5 g/cm^3) alkalmazták az adott fémre. Az orvosi gyakorlatban mérgező (toxikus) fémeknek tekintik az As, Cd, Hg, Pb elemeket, de a túlzott mennyiségű Fe, Mn, Al és Be esetében is nehézfém mérgezésről beszélnek, holott a vas és mangán esszenciális nyomelemek az ember számára, valamint az alumínium és berilium valójában könnyű elemek (Al és Be sűrűsége: $2,70$ és $1,85 \text{ g/cm}^3$). Jelen tanulmányban a toxikus fémek körét a következő elemekre szorítjuk: Be, Cr, Co, Ni, Cu, Cd, Hg, Pb, As. Az időszámításunk előtti 1500-as évekből származik az egyik legrégebbi és máig fennmaradt írott dokumentum, mely az egyiptomi orvoslás történetét foglalja össze, és amit ma Ebers-papiruszként ismerünk [1]. Ez a 110 oldalas dokumentum rendkívül nagy mennyiségű tudásanyagot tartalmaz a toxikológia, anatómia, pszichológia területéről, valamint

gyógymódokat, varázslatokat a legkülönbözőbb, akár napjainkban is jelenlévő betegségekre, kórokra, megemlítve számos szervetlen eredetű mérgezést (toxikus fémionokat tartalmazó ásványokat).

Az első toxikus fém (kémiailag félfém), amelyet elemi formában már az időszámításunk utáni 13. században sikerült előállítani, az arzén (As) volt, amelyet Albertus Magnus (Nagy Szent Albert), kora polihisztor, a skolasztika atyja és alkímista izolált. Vegyületei közül az arzén-szulfidot már Arisztotelész is ismerte, Hippokratész pedig mint gyógyszert használta az arzént fekélybetegségek ellen, de rendszeres használata a gyógyászatban Paracelsus nevéhez fűződik. Modernkori gyógyszerként a Salvarsan említhető, mely egy szerves arzénvegyület és amit rendkívül nagy sikerrel alkalmaztak a szifilisz kezelésére egészen 1943-ig, amikor is a penicillin kiszorította a használatból [2]. Az arzén, illetve vegyületeinek erősen toxikus tulajdonságát már igen korán felismerték és ezt ki is használták, olyannyira, hogy az arzént Európában a Római Birodalom korától a reneszánszban át a mérgek királyának tekintették. Az ókori Rómában a mérgek használata, köztük a legnépszerűbb arzéné, rendszeres gyakorlattá vált a politikai életben, ami végül egy mérgek használatát megtiltó törvényt szült i.e. 82-ben, amit Lucius Cornelius Sulla adott ki (Lex Cornelia) [3]. Az arzénnel történő szándékos mérgezések története átszövi az egész középkort és a reneszánsz időszakát, de számos eset említhető a későbbi korokból is egyaránt. Az egyik leghírhedtebb professzionális mérgekkeverő Giulia Toffana volt, aki a 17. századi Itáliában árulta saját készítésű keverékét („Aqua Toffana”) olyan hölgyek részére, akik meg kívántak szabadulni férjüktől egy jobb élet reményében. A két évszázaddal később élt Bonaparte Napóleon halála és az arzén kapcsolata máig nem teljesen tisztázott kérdés. Annyi bizonyos, hogy a hajszálmintákban jelentősen nagy arzéntartalom mutatható ki, ami utalhat szándékos mérgezésre, de egyéb leírások és orvosi vélemények ellentmondásos eredményre jutottak a mérgezés kérdésében [4]. Nehezíti a kérdés tisztázását az a körülmény is, hogy akkoriban arzénvegyületeket széleskörben használtak rovar- és rágcsálóirtásra, de gyógyászati célokból is alkalmazták egyes vegyületeit. Fontos megjegyezni azt is, hogy a korban nagyon kedvelt volt a Scheele-zöld (réz-arzenit), és a Párizsi zöld (réz-acetát-triarzenit) nevű mesterséges szervetlen festék (pigment). Egyes feltételezések szerint Napóleon Szent Ilona szigetekre száműzetésének helyszínén a szoba falait Scheele-zöld festékkel zöldre festett tapéta borította, ami kedvenc színe volt az uralkodónak. Egyes penészgombák, amelyek megtelepszenek ilyen falfelületeken, ebből a zöld, arzéntartalmú pigmentből illékony arzén-hidridet (AsH_3) állítanak elő, amely belélegezve szintén okozhat megemelkedett arzénkoncentrációt. Mindkét festék nagyon kedvelt volt a művészek körében is rendkívül mérgező voltuk ellenére, olyannyira, hogy csak méregutalványra adták ki ezeket. A párizsi zöld annyira ragyogóan élénkzöld volt, hogy ezt a színhatást és stabilitást nem tudták elérni más anyagokkal. Van Gogh és Paul Gauguin emiatt is előszeretettel alkalmazta ezt festéket, amit a festők egészen a 20. század közepéig használtak. Természetes eredetű, arzéntartalmú szervetlen festékeket már az ókortól kezdve alkalmaztak (egyiptomi, görög, római kultúrákban), mint amilyen a vörös realgár (arzén(III)-szulfid) és a sárga auripigment (arzén(II)-szulfid), de ezek mesterséges, szintetikus változatait is használták később a középkorban, és egészen a 19. századig jelenvoltak [5]. Ezek alapján látjuk, hogy az arzén (és vegyületei) a történelem folyamán mindvégig kapcsolatba kerültek az emberi szervezettel, számos nem dokumentált egészségügyi problémát vetve fel és okozva idült, vagy heveny mérgezéseket.

A következő toxikus nehézfém az ólom, és az ezzel összefüggő egészségügyi problémák az emberi történelem nagyon korai kezdetétől jelen voltak. Az alapvetően a földkéregben természetesen előforduló és immobilis ólom az emberi tevékenységnek köszönhetően (bányászat, feldolgozás) mindenhol megjelent és szétszóródott a környezetben és vált erősen mérgezővé (toxikussá). Mai ismereteink szerint az ólmot az emberiség már több mint 6000 éve használja, és bányászata egészen a bronzkorig nyúlik vissza. Az ólom mérgező hatását

legelőször időszámításunk előtt 2000-ben ismerték fel és jegyezték le, de a széleskörű használata számos esetben okozott krónikus egészségügyi problémákat az egész történelem folyamán. Már a görög orvos Kolophóni Nikandrosz is beszámol ólommérgezés okozta kólikáról és anémiáról. Hippokratész a köszvényt a bor és egyes élelmiszerek fogyasztásával kapcsolta össze, noha ekkor még nem ismerték fel az ólom káros hatásait, később azonban a római korban már úgy vélték, hogy a felsőbb osztályok tagjainak körében leggyakrabban előforduló köszvény a fokozott ólombevitelnek köszönhető. Az ókori Rómában a nemesek ólomkupából ittak és a vízvezetékek is gyakran ólomból készültek és ez évszázadokon keresztül így volt egészen addig, amíg az orvosok rá nem jöttek az ivóvíz ólom általi szennyezettsége és a mentális betegségek közötti egyértelmű kapcsolatra. Számos mai történész vallja, hogy a Római Birodalom bukásának egyik hajtóereje a birodalom egész történetén végigvonuló igen intenzív ólomterhelés volt, amely a birodalom lakóit sújtotta. 1696-ban Ulmban hozták az első olyan újkori törvényt, ami szigorúan tiltotta ólomtartalmú adalékok használatát borok esetében. Aki ezt megszegte, annak halálbüntetés járt. Erre a törvényre azért volt szükség, mert az 1690-es évek végén kitört egy súlyos kólika „járvány” Ulmban, ahol a város orvosa azt vette észre, hogy a helyi kolostorban élő szerzetesek, akik nem ittak bort egészségesek maradtak, míg a bort ivó társaik megbetegedtek. Alaposabb vizsgálódások után az orvos megtalálta a betegség közvetlen okát, ami a megsavanyodott borok édesítéséhez és ezzel újra ihatóvá tételéhez használt ólom(II)-oxid (masszikot) volt [6]. Az idők folyamán sokszor jelentett problémát a borok, sörök, likőrök nagy ólomtartalma, ami a tárolásukkal függött össze, hiszen sokszor nem megfelelően mázazott (ólommázak) kerámia edényekben tárolták a borokat, söröket, valamint az „ólomkristály” üvegekben tárolt likőrök esetében is jelentős volt az ólom kioldódása az üvegből. A művészettörténetet tekintve szintén jelentős a természetes és mesterséges ólomvegyületek pigmentként történő felhasználása (freskók, festmények, színezett üvegek, mázak), ami szintén károsan befolyásolta a vele dolgozók egészségét. Az ólom különböző oxidjait már az ókortól kezdve kiterjedten használták szerves festékek alapanyagaként. A masszikot (PbO) és az ólom(II)-antimonát (Nápolyi-sárga, $Pb_2Sb_2O_7$) a sárga, a minium (Pb_3O_4) a piros festékek színt adó anyaga, míg a bázikus ólom-karbonát ($PbCO_3$), más néven ólom-fehér a nevéből is adódóan a fehér festékek egyik alapanyaga volt [5]. Vég nélkül sorolhatnánk azoknak a festőknek a nevét (reneszánsz, barokk, romantikus mesterek, impresszionisták), akik nagyon gyakran használták ezeket az ólomtartalmú festékeket, és természetesen voltak számosan, akik ebből kifolyólag súlyos egészségügyi problémákkal küszködtek. A fazekasok és keramikusok körében oly népszerű fajansz és majolika technikák is igen nagy egészségügyi kockázatot vontak maguk után a művész számára, hiszen ezek mind ólommal való munkát jelentettek. A modern időkben is sok gondot okoztak az ólommérgezéshez köthető kórképek. Hosszú idő után sikerült elérni azt, hogy mára már rendkívül szigorúan szabályozott az ólom felhasználása és a törekvés az, hogy maximálisan kizárjuk az ólom jelenlétét mindennapi életünkben, hiszen jelenlegi ismereteink szerint a legkisebb, még mérhető ólomkoncentráció is káros, különösen a gyermekekre nézve. Hazánkban 1994-ben okozott nagy problémát a piacra dobott fűszerpaprika-örleménybe kevert ólom(II,IV)-oxid (minium), amit a piros szín élénkítése miatt adagoltak az örleményhez. A közelmúltat tovább vizsgálva hatalmas problémát okozott a közlekedésből eredő ólomterhelés, ami alapvetően az úgynevezett ólmozott benzin használata miatt vált kritikussá idővel (ólom-tetraetil, kopogásgátló adalék), de ennek használatát 2000. január 1 óta tiltja az Európai Unió a tagállamainak.

A következőkben tárgyalandó higany szintén a toxikus nehézfémek sorába tartozik hasonlóan az ólomhoz és ezt az elemet is régóta ismeri és használja az emberiség (i.e. 1400-as években már higanybányászat folyt az Andok hegyeiben, Peruban). Azon különleges fizikai tulajdonsága alapján, hogy fém létére szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú, valamint ezüstös megjelenése miatt a higanyt már az antikvitás korában folyékony ezüstnek is

nevezték. Míg Arisztotelész az időszámításunk előtti 4. században bizonyos vallási ceremóniák kellékeként említi a higanyt, Hippokrátesz már gyógyítási céllal használta. Bár idősebb Plinius már az időszámításunk első évtizedében leírta a higany mérgező hatását, egészségügyi kockázatát csak a közelmúlt modern, iparosodott korszakában ismertük fel [7]. Már közel 3500 évvel ezelőtt megfigyelték, hogy a munkások, akik a bányákban dolgoztak, valamint az ércfeldolgozásban részt vettek és belélegezték a mérgező higany-gőzöket, súlyos egészségügyi tüneteket mutattak (remegés, vakság, süketség), ami nem ritkán halállal végződött. A második századi Kínában a higany az alkímiai kísérletek és kutatások középpontjába került, ami az örökéletet biztosító életelixír keresését jelentette. Ko Hung a jeles kínai alkímista, aki azt vallotta, hogy az ember azzá válik, amit megeszik, az arany fogyasztásával kívánta elérni a tökéletességet és úgy vélte, hogy az ehhez szükséges aranyat a cinnabaritból (higany(II)-szulfid) lehet előállítani. Később a Római Birodalom rabszolgáinál, valamint a Dél- és Közép-Amerikában robotoló fekete rabszolgáknál is, akik bányában dolgoztak és ki voltak téve a mérgező higanygőzöknek, degeneratív betegségek alakultak ki és rövid idő után meghaltak. A reneszánsz orvos Paracelsus számolt be 1550-ben a Közép-Európa higanybányáiban dolgozó munkások keserű sorsáról. 1713-ban az itáliai orvos Bernardino Ramazzini figyelt fel a bányászok, fémművesek, tükörkészítők rendkívül súlyos és végzetes egészségügyi állapotára [7]. Ezek a munkások mind higannyal dolgoztak. Ezen esetek mellett a higany tárgyalásánál meg kell említeni a festészetet is, hiszen az egyik piros szerves festékanyagunk, amit már az ókortól ismer az emberiség, a cinóber (HgS). A higany egyetlen jelentős természetes forrása a cinnabarit nevű érc, amelynek porított formáját már a korai idők óta használták vörös pigmentként cinóber néven az ásvány piros színe miatt. Később, a 8. századtól, megjelent annak mesterséges változata is vermilion néven. Számos festőművész használta a cinóbert piros motívumaik megfestéséhez egészen a 20. század közepéig, amikor felváltották más, nem toxikus, festékek. A fentiekben vázolt negatív tulajdonságainak ellenére a higanyt és vegyületeit hosszú időn keresztül gyógyászati célokra is használták és eltelt néhány évszázad, mire a higany neurotoxikus és immunrendszert károsító hatásai az orvosok körében is jól dokumentálhatóvá váltak. A 17. században nagyon gyakran alkalmazták a higanyt fertőző és egyes krónikus betegségek kezelésében. Az antibiotikumok bevezetése előtti évszázadokban az egyik legsúlyosabb problémát a szifilisz okozta, ami sok halálos áldozatot követelt, de a legkritikusabb helyzetet a 16. század első felében idézte elő. A megfelelő kezelés utáni elkecsereedett kutatásban számos higanyvegyületet kipróbáltak, amelyek közül voltak, amelyek sikereseknek bizonyultak egyes esetekben. Noha teljesen nem vált tisztázottá, hogy maga a higany okozta-e a gyógyulást (spontán gyógyulások is történtek), a szilifilisz higanytartalmú vegyületekkel való kezelésének gyakorlata egészen a 20. század elejéig tartott. Fontos megemlíteni a szublimát nevű vegyületet (HgCl₂), amelyet jelentős mennyiségben használtak az első és második világháborúban sebek fertőtlenítésére. Napjainkban a higanyra nézve is nagyon szigorú szabályozások vannak érvényben, de ennek ellenére sajnos még jelenleg is jelentős az iparban való felhasználása, sokszor szabályozatlan körülmények között (például az arany kitermelés amalgámos technológiával).

Az egyik legmérgezőbb nehézfém, amit a 19. század elején Friedrich Strohmeyer német kémikus fedezett fel, a kadmium (Cd). Látható, hogy ez az elem nem tekint vissza közel sem olyan hosszú múltra, mint az arzén, az ólom vagy a higany, ennek ellenére mégis jelentős egészségügyi problémák forrása, hiszen korunk feldolgozó üzemeiből, színes műanyagokból, festékekből, újratölthető elemekből és műtrágyákból egyaránt bekerül a táplálékláncba és így az emberi szervezetbe is. Művészettörténeti szempontból a kadmium szulfidja és szelenidje jelentős, hiszen ezek a vegyületek kiváló pigment-alapanyagként szolgáltak stabil, időálló sárga és piros színek előállításához. Az impresszionista Henri Matisse-t teljesen elbűvölte ez az új, erőteljes és rendkívül ellenálló piros festék, amit a „Vörös Szoba” című festményén is

láthatunk. A kadmium-sárga és kadmium-vörös festékek az 1910-es évektől már általánosan használatosak voltak a festők körében. Ezek alapján látható, hogy a korszak művészei jelentős kadmium-terhelésnek voltak kitéve, ami számos súlyos egészségügyi problémát vet fel. A krónikus kadmium-mérgezés egyik legsúlyosabb esete Japán Toyama tartományában történt 1912-ben. Erre a szakirodalom az Itai-Itai szindróma néven hivatkozik, amelynek alapvető oka a helyi élelmiszerek és ivóvíz bányászati tevékenység miatti magas kadmium-szennyezettsége volt. A jellegzetes tünetek a következők voltak: erős fájdalom a csontokban, ízületekben, valamint csonttritkulás, csontlágylás, veseelégtelenség, vérszegénység, alacsony vérnyomás és végső esetben halál [8]. A kadmiumhoz hasonlóan a berilliumot, kobaltot, krómot és a nikkelt csak az újkorban fedezték fel, jellemzően a 18. század második felében. Bár a berillium nem nehézfém, azonban erősen toxikus elem. A természetben csak ásványaiban fordul elő (berill változatai: smaragd, akvamarin), de egészségügyi kockázatát modernkori technológiákban való felhasználása rejti (ötvözetek, úrhajók, műholdak, repülőgépek, stb.), hiszen berilliumtartalmú porok belégzése vagy bőrrel való érintkezése súlyos, életveszélyes allergiás betegséget, berilliózist (CBD) vált ki [9]. A nikkelt már az ősi kínai írások is említik, amelyek arra utalnak, hogy Ázsiában az időszerűségünk előtti 1700-1400 közötti időszakban használták a „fehér rezes” vagy újezüstöt, ami 5-30 % közötti nikkeltartalommal bíró rézötvözet. Hivatalosan csak 1751-ben fedezte fel Axel Fredrik Cronstedt. A nikkelt esszenciális nyomelemként ugyan mára már elfogadott elem, de még nem teljesen tisztázottak élettani hatásai. Több vegyülete azonban bizonyítottan mérgező, humán rákkeltő (WHO IARC). Emellett jelen korunk egyik legfontosabb ipari fémje, felhasználása rendkívül széleskörű, így az emberiség nikkelterhelése nem hagyható figyelmen kívül (nikkel allergia) [10]. A kobalt, króm és réz egyaránt esszenciális nyomelemek az emberi szervezet számára, bizonyos koncentráció felett azonban mérgező nehézfémek. Toxikus hatásukat tekintve a három elem közül a króm, annak is a króm(VI)-os oxidációs formája humán karcinogén, míg a réz és kobalt esetében idült májbetegségről, fáradékonyságról, legyengült immunrendszerrel és tüdő problémákról beszélhetünk. Mindegyik, a jelen tanulmányban taglalt fémionra igaz, hogy kötődnek a metallotioneinekhez, kiszorítva létfontosságú nyomelemeket (Cu, Zn, Se), illetve meggátolva kötődésüket a fehérjéhez, ezzel akadályozva az oxidatív stressz elleni védelem egyik kulcsrendszerét. Az ily módon megnövekedett szabadgyökkoncentráció további kórképekhez vezet (gyulladásos folyamatok, immunrendszer gyengülése) [11].

Az emberiség már a korai időktől kezdve tapasztalta ezeknek az anyagoknak egészségünkre gyakorolt pozitív és negatív hatásait egyaránt, valamint megtanultuk azt is, hogy toxikológiai szempontból a mennyiség kulcsfogalom, amely válaszfal lehet gyógyszer és mérge között.

Irodalom

- [1] *Ebbell, B.*: The papyrus Ebers. The greatest Egyptian Medical document, 1937
- [2] *Ehrlich, P., Bertheim, A.*: Berichte, 1912, 45, 756.
- [3] *Jones, A. H. M.*: The Criminal Courts of the Roman Republic and Principate, 1972.
- [4] *L. Alessandro, C. Massimiliano, C. Philip E., et al.*: The Medical Mystery of Napoleon Bonaparte. An Interdisciplinary Expose, Advances in Anatomic Pathology, 2011.
- [5] *Cennino, C.*: The Craftsman's Handbook, Dover edition, 1960. Reprint
- [6] *Eisinger, J.*: Sweet Poison-Natural History, 1996, 105 48-53.
- [7] *Goldwater, L. J.*: A History of Quicksilver, York Press, 1972.
- [8] *Bernhoft, R.A.*: Cadmium toxicity and treatment, Scientific World Journal, 2013
- [9] *Lang, Leslie*: Beryllium: A Chronic Problem. Environmental Health Perspective, 1994
- [10] *Kasprzak, K.S., Sunderman, F.W. Jr., Salnikow, K.*: Mutation Research, 2003

[11] *Sigel, H., Sigel, A.: Metallothioneins and Related Chelators (Metal Ions in Life Sciences), 2009*