

50

Különlenyomat a Magy. Orv. Arch. V. köt. 1—2. füzetéből.

A máj méregvisszatartó képességéről.

VÁMOSSY ZOLTÁN DR.

EGY. M. TANÁR, ADJUNCTUSTÓL.

Az orvosi facultásnak Balogh-féle millennáris pályadíjával kitüntetett munka.
Bemutattatott a M. Tud. Akademia III. osztályának decz. ülésén.

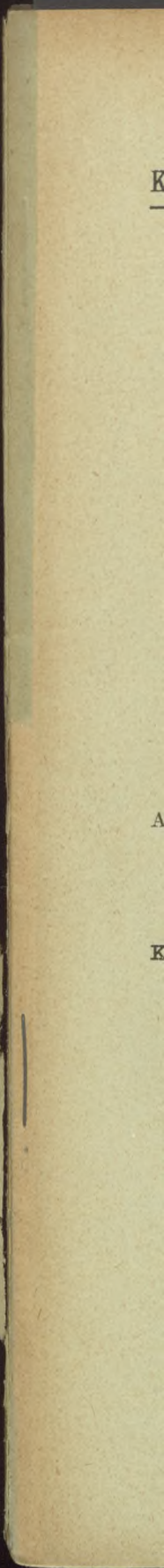
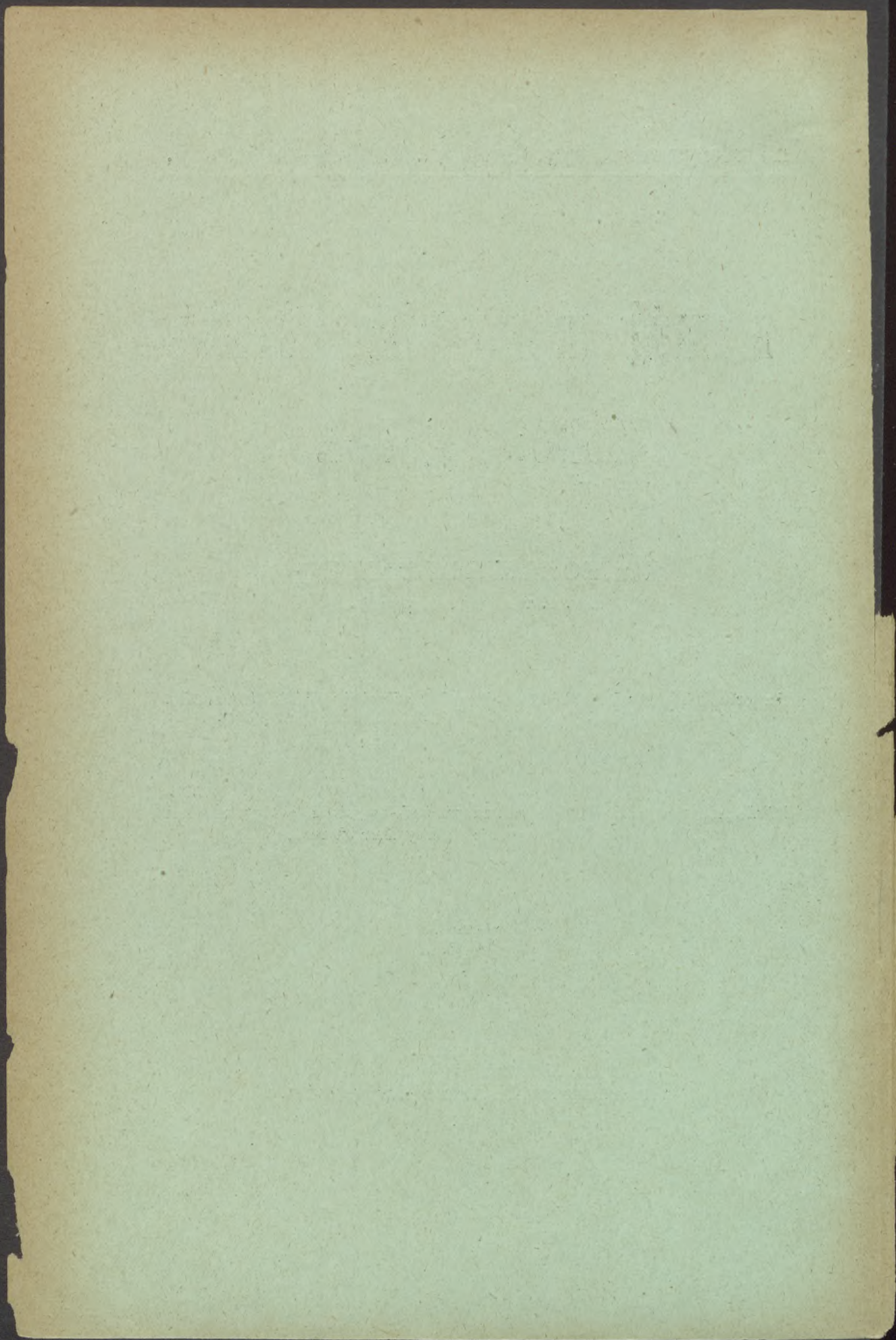
Közlemény a budapesti kir. magy. tud.-egyetem gyógyszerzeti
intézetéből. (Igazgató: Bókay Arpád tanár.)



BUDAPEST,

A PESTI LLOYD-TÁRSULAT KÖNYVNYOMDÁJA.

1904.



Különlenyomat a Magy. Orv. Arch. V. köt. 1—2. füzetéből.

A máj méregvisszatartó képességéről.

VÁMOSSY ZOLTÁN DR.

EGY. M. TANÁR, ADJUNCTUSTÓL.

Az orvosi facultásnak Balogh-féle millennáris pályadíjával kittintetett munka.
Bemutattatott a M. Tud. Akademia III. osztályának decz. ülésén.

Közlemény a budapesti kir. magy. tud.-egyetem gyógyszer-tani
intézetéből. (Igazgató: Bókay Arpád tanár.)



BUDAPEST,

A PESTI LLOYD-TÁRSULAT KÖNYVNYOMDÁJA.

1904.

~~Red 8~~
~~626 ea~~

638.089



2012

1904 év 615 sz.
L. Kéziratok és nyomtatványok
Könyvtára





BEVEZETÉS.

Ha a máj anatómiai helyzetére és alkotására egy tekintet vetünk, azonnal szembeötlik, hogy ez a szerv a gyomor-béltractusból felszívódott anyagokat vezető vivőeres vérkeringés útjába van közbeiktatva a maga számos hajszáledényeivel, kétféle vérkeringésével, egyrészt epételválasztó, másrészt hugyanyt, glycogent, zsirokat képező nagy tömegű mirigysejtjeivel. Már e mirigynek az állatok testéhez viszonyított nagysága is valószínűtlenné teszi előttünk, hogy csupán ama kevés mennyiségű epe elválasztása volna egyedüli hivatása. A májnak közbeiktatott helyzete azt teszi előttünk bizonyossá, hogy ez a nagy mirigy filterként szerepel a tápcsatornából felszívódásra jutott anyagokkal szemben. Ismerve a természetnek minden téren megnyilvánuló gondosságát, melylyel az individuumot védekező képességekkel ruházza fel a néki elkerülhetetlen káros hatásokkal szemben, nem jártunk helytelen úton, amidőn feltételeztük, hogy a májnak ezen filter-szerepe nemcsak a benne lefolyó secretióhoz és synthesisekhez szükséges anyagok visszatartására irányul, hanem általá-

ban a bélcsatornából odajutott ártalmas anyagok megkötésére is vonatkozik. Nem valószínűtlen, hogy a tápcsatornába jutott mérgek lassabb hatásának is — részben bár — a máj közbeiktatott volta, retentioképessége az egyik okozója. Hogy a máj által mérgek visszatartatnak, arra legelőbb a törvényszéki vegyészek voltak figyelemmel, kik már régen tudták, hogy ez a szerv rendszeren dús méregtartalmú szokott lenni s a vegyi kimutatásokra igen alkalmas. Igaz ugyan, hogy a máj dús méregtartalmának létrehozásában jelentékeny része van ezen szerv vérbőségének, sőt vannak újabb vizsgálatok, amelyek a májsejteknek megkötőképességét legalább alkaloid mérgekkel szemben határozottan tagadják s a máj méregtartalmát a vértartalmával egyenes arányban levőnek mondják. Hogy ez nem így van, azt csak egyszerűen jelzem most, később majd részletesen leszen szó róla.*

A toxicologusok és physiologusok is értékes adatokat szolgáltatnak a máj méregvisszatartó képességére nézve. A physiologusok leginkább a vassal foglalkoztak s hogy a máj a táplálékokkal vagy orvosságokkal az emésztő tractusba jutott organicus vagy anorganicus vasat magában felhalmozni képes, az *Kunkel*,¹ *Woltering*,² *Hall*,³ *Marfori* és *Schmiedeberg*⁴ kísérletei után azt hiszem kétséget nem szenved. A vason kívül más nehéz fémek is visszatartatnak a máj által, s legnagyobb részt a bélnyálkahártya által választatnak ki, de részben az epével is, a melyben — bár igen kis mennyiségben — e nehéz fémek feltaláltattak. A retentio akkor is megtörténik, ha e nehéz fémek nem az emésztő tractusból, hanem bőr alá fecskendezve vagy vérbe fecskendezés útján jutottak felszívódásra. Ki van ez mutatva a kénesőre (*Ludwig E.*⁵), a rézre (*Ellenberger* és *Hofmeister*⁶), a mangánra (*Cahn*⁷). Legszebb bizonyossága ennek az, hogy az epekövekben sokszor nehéz fémeket

* A vér méregtartalmáról lévén szó, mulasztást követnék el, ha meg nem említeném *Heymans* gandí laboratóriumában történt igen érdekes kísérleteket, a melyek azt bizonyítják, hogy a vérpályába vitt mérgek onnan igen gyorsan tűnnek el és a szövetekbe hatolnak. 10 percczel az injectio után még 8—10-szeres halálos adaggal mérgezett nyúlak vére is teljesen méregmentes. (L. Arch. internat. de pharmacod. et de thérapie: *Decroly* et *Ronsee* III. é. VI. köt.; *Morishima* VII. köt.; *Heymans* et *Masoin* III. é. VIII.; *Masoin* XI. köt.)

is találtak: nemcsak vasat, hanem rezet, mangánt, zinket, arsen-t, antimont és kénesőt.⁸

A májban felhalmozódott mérgek tehát az epe útján ismét a bélbe kerülnek s ez a máj védőszerepét első tekintetre kétségesse teszi. De ez a kiválasztás az epével csak igen lassan megy végbe, s így a belekben egyszerre mindig csak igen kis mennyiségű mérgek van jelen; úgy hogy a méreggel szemben az organismus mégis csak kedvezőbb helyzetbe jut.

Ami a mérgek visszatartásának módját illeti, két lehetőségre kell gondolnunk. Az egyik az, hogy a májsejtek fehérjeanyagai chemiai folyamat útján összeköttetésbe lépnek az átáramló mérgekkel és azokat szerves kötésekké, az organismusra többé távolról sem oly veszedelmesekké változtatják. Így a nehéz fémek, amelyek szabad állapotban igen erős mérgek, azáltal méregtelenítetnek, hogy szerves kötésű vegyületekbe mennek át. A mi szervezetünkben több gramm vas foglaltatik haemoglobin alakjában; egy kis töredéke ennek, ha oldható kettős sója alakjában jutna a vérkeringésünkbe, halálos vasmérgezésre vezetne. De lehetnek ezen újonnan képezett szerves fémösszeköttetések nehéz oldhatóságuk folytán is nem mérgezőek s ez lesz az oka annak is, hogy a májban az ily mérgek felhalmozódnak.

A másik módja a mérgek visszatartásának a phagocytosis útján volna magyarázható, különösen finom szilárd részecskékben elosztott mérgekkel szemben. A vérbe jutott szilárd részecskék tudvalevőleg a fehérvérsejtek által bekebelezetnek s ezek az amoebák azután zsákmányukkal együtt kivándorolnak a véredényekből, szétesnek s a bennük foglalt mérgek a környező szövetbe jutnak, honnan ismét lassan kiválasztatnak. Kísérleti bizonyítékokat szolgáltatott erre *Panfick*,⁹ *Hoffmann* és *Langerhans*,¹⁰ *Arnold*,¹¹ *Rütimeyer*.¹² Ezek kísérleteit megismételte és azok eredményeit megerősítette *Siebel W.*,¹³ aki még ezenfelül a májcapillarisok endotheljét olyan tulajdonsággal látja felruházva, hogy azokon a vérárammal odajutott szilárd részecskék, pl. zinnober, sűrűen megtapadnak anélkül, hogy a lument elzárják s idővel innen a máj szövetébe jutnak.

Az ilyen idegen részecskékkel megrakódott phagocyták egyik főgyűlhelye épen a máj és lép, keveset találtak a vesékben is.

Az is valószínű, hogy a phagocyták ezen mechanicus működésükön kívül az oldott állapotban levő mérgek ellen is tudják védelmezni a szervezetet a magjukban levő nuclein segítségével. Hogy a nucleinek bizonyos fémeket (ezüst), metalloidokat (arsen), alkaloidokat (strychnin), sőt még toxalbuminokat is (ricin, tetanustoxin) chemiailag megkötni képesek, azt *Stassano H.*¹⁴ mutatta ki. Ez érdekes kísérletek kapcsán felmerülhet az a gondolat, hogy a modern orvostudomány leg-hatásosabb gyógyszerei: a serumok, vajjon nem az általuk létrehozott leucocytosisnak köszönhetik-e legalább részben hatásukat?

Ujabban nemcsak nehéz fémekkel, alcaloidokkal, a zsírsorozat és aromás sorozat vegyületeivel szemben állítatják, hogy a máj ezeket többé-kevésbé visszatartani képes, hanem a leg-újabb keletű, igen intensív mérgekkel, a toxinokkal is történtek ilyen irányú kísérletek, még pedig positiv eredménnyel. *Camara Pestana*¹⁵ a tetanotoxinra kimutatta, hogy az ezzel mérgezett állatok májának vizes kivonatától a békák súlyos tetanusba esnek. A rothadó húsból képződő toxint is visszatartja a máj *Roger G. H.*¹⁶ szerint; később ugyanezt kimutatta *Legrý* a typhotoxinra, *Charrin M.* a bacillus pyocyaneus toxinjára vonatkozólag.

Igen nagy feltűnést keltett 1877-ben *Lautenbach*¹⁷ dolgozata, aki azt találta, hogyha állatoknál a vena portae a májba lépése előtt lekötik, $\frac{1}{2}$ —4 óra múlva görcsök nélkül, mintegy comatosus állapotban halál áll be. *Lautenbach* szerint ennek az volna az oka, hogy a belekből különböző toxinok jutnak a vérbe, vagy ilyenek képződnek a belek vénáiban s míg normális körülmények között ezen ismeretlen mérgek a máj által elrönszoltatnak vagy elimináltatnak, addig most ez lehetetlen, ezen toxinok felszívódnak és okozzák az állat súlyos bódulatát, amit ő „coma hepatica”-nak nevezett el. Hogy a vena portae vére mérges, azt bizonyítja az, hogy az ily állat portalis vérével békákat meg lehet ölni (?), míg nor-

mális kutya vére semmi hatással sem volt. Isolálnia ezt a mérget nem sikerült; sokszor elég volt vízfürdön gyengén megmelegíteni a vért, hogy már hatástalanná legyen.

Lautenbach kísérletei nem tekinthetők megbízhatóaknak, mert a vena portae lekötése maga olyan súlyos vérkeringési zavart okoz az állatoknál, hogy magában ez is nagyon elfogadható haláloknak.

Hogy azonban itt a máj kiküszöbölése képezte volna a halálokat, azt nem tartjuk valószínűnek, különösen nem az újabb időben az *Eck*-féle fistula segítségével operált állatokon tett észleletek alapján, amelyek mind azt mutatják, hogy ilyen mérgek a belekből a venosus vérbe nem jutnak, sem ott nem képződnek, s a máj teljes kiküszöbölése mellett is, ha a viszeres vér lefolyása zavartalan, az állatok teljesen jól érzik magukat.

Legérdekesebbek e téren *Queirolo*¹⁸ kísérletei, aki 16 kutyát operált, melyek közül 12 néhány percz — 12 óra alatt elpusztult, még pedig morphium narcosis következtében. Egy állat 32 óráig, egy 34-ig élt; kettő pedig 6 hónapig. Az életben maradt állatok semmi rendelleneset nem mutattak, rajtuk a „coma hepatica” tünetei egyszer sem észleltettek. A bonczolás mind a négy esetben az operatio teljes sikeres voltát bizonyította. *Queirolo* ennek alapján megdöntöttek véli azt a nézetet, hogy a májnak a vena portae által a bélhuzamból hozzávezetett mérgekre destruáló hatása van. Ezzel szemben a *Stick*-féle nézet hívének vallja magát, amely szerint a bélepithelnek volna ilyen szerepe, hogy a bélben képződött mérges anyagokat visszatartsa, neutralizálja, elroncsolja.

Queirolo operatiója csak annyiban kifogásolható, hogy ő a vena pancreatico-duodenalet lekötötte, miáltal a duodenum vérkeringését teljesen megakasztotta volna, s annak necrotizálni kellett volna. Hogy ez állatainál egy esetben sem történt meg, azt *Bielka*¹⁹ úgy magyarázza, hogy a venosus vért azok a finom vénák vezették el, amelyek erről a területről a lig. hepato-duodenaleban futnak directe a májba. *Bielka* szerint így a máj sem volt kiküszöbölve a bél-szív vérkeringés útjából. Én azt hiszem, hogy e finom vénák semmi esetre sem vehették

át az egész vena portae szerepét, s amint az a vérmennyiség, amit ezek a májba vezetni tudtak, elenyésző csekély a vena portaeen át directe a v. cavaeba ömlő vérmennyiséghez képest, úgy az a toxin quantum is elhanyagolható, amit ezek *csak* a duodenum tájékáról a májba vittek: annak legnagyobb mennyisége mégis a v. portae vérével kikerülte a májat. Külömben Queirolo véleményét Bielka egyetlen, a vena pancreatico-duodenalenak is épségben megtartásával (tehát kifogástalanul) operált kutyájának esete is támogatja, amennyiben ezen állat 20 napig teljesen normális volt; további sorsáról nincs tudomásunk.

Hogy magam is meggyőződjem arról, hogy a belekből összegyűlt vivőeres vér tartalmaz-e toxicus anyagokat, a következő kísérleteket csináltam:

1. kísérlet. 1700 gm. nyúl v. portaejalekötetik. Nagy bélhyperaemia. 20 percz múlva a v. portaeből üveg canulon át az összes vért kibocsátjuk és defibrináljuk, gyapoton átfiltráljuk; filtrátum 15 cm³, 5 cm³ sóoldattal utána mosunk. — Ezt a 20 cm³ vért egy 800 gm.-os nyúl jugularisába fecskendezzük 10 percz alatt, miután az egyik cruralisából annyi vért bocsátottunk, hogy az állat anaemiás görcsöket kezdett kapni. — Semmi toxicus hatás nem mutatkozott, sőt az infusio szemmel láthatólag jó hatású volt, az állat napokig élt.

Ugyanezen kísérletet még kétszer megismételtem hasonló eredménnyel, s *ennek alapján kizártnak tartom, hogy a vena portae vére ugyanazon állatspeciesre mérgező volna.* Lautenbach *kutyák* vérével békákon kísérletezett és talán ez volna magyarázata az ő ellenkező eredményeinek, bár állítása szerint normális kutya vére *nem* ölte meg a békát. Egyező eredményre jutott én velem *Roger* is, aki előbb megállapította, hogy 1 kg. nyúlra átlag 25.4 cm³ kutyavér halálos, s aztán kimutatta, hogy ez az adag akkor sem kisebbedik, ha a vért a kutya lekötött v. portaejából vesszük.

Az irodalom átolvasása után előttem az látszott érdekesnek és még eddig megfegtetlennek, hogy először is van-e bizonyos összefüggés a máj méregvisszatartó képessége és a máj physiologiai állapota között? — s másodszor, hogy mi módon történik a mérgek fixálása, a májsejteknek micsoda chemiai anyagai azok, amelyek a különböző mérgek megkötésénél

actióba jönnek? Hogy ez utóbbi kérdésre némikép megfelelhessenek, szükséges a májsejtek physiologiai chemiáját röviden ismertetnem, mert dolgozásomat ezen az alapon rendeztem be.

A májsejtek chemiájával eddigelé még igen kevesen foglalkoztak. Plósznak és Haliburtonnak ily irányú dolgozatai még ma is egyedül állanak, s így én is az ezekben foglaltakhoz tartottam magamat.

Plósz²⁰ a frissen kivett májakat vértelenre mosta; $\frac{1}{2}$ —3 óra alatt szintelen folyadék ömlött ki a hepaticából; az epeutakba fecskendezett folyadék a nyirokedényeken folyt át. Ezen eljárás után semmi vér sem mutatható ki többé, sőt 1—2 óra alatt a glycogen és cukor is eltávolíttatnak; neki legalább egyiket sem sikerült kimutatni az átmosott májakban. Csak igen glycogendús máj tartotta meg glycogenjét, s csak 8—10 órai mosás után veszítette el.

A mosófolyadékkal oldható fehérje-anyagok is távolodtak el.

A kimosás után a májat összevagdalta, ritka vásznon átgúrta, ilyen módon ép májsejteket nyert.

1. Most ezekre 0.75% konyhasó-oldatot öntött, hogy az egy ujjnyira ellepte a májpépet. Kis állás után lepipettázta a zavaros folyadékot, s megfiltrálta. Ezen oldat közömbös vagy gyengén savanyú és tartalmaz:

a) Egy 45 C°-nál megalvadó fehérjét, ami a kimosó folyadékban is bent van. Maradék nélkül emésztődik, s reakcióiban teljesen egyezik a Kühne-fele izomfehérjével.

b) Egy fehérje-nucleinösszeköttetést, amely 70 C°-nál alvad meg. Megemésztve maradékot hagy, ami savakban nem, hanem alkáliákban jól oldódik, S és P tartalmú. Úgyis leválasztható belőle a nuclein, hogy a 70°-os coagulumot vízfürdőben híg ecetsavval hosszabb ideig főzzük: az albumin oldódik, a nuclein nem (nem oly jó mód, mint az emésztés).

Ez a részlet tehát fehérjéből és nucleinból áll, s ez utóbbi egyezik a Mischer által a genyséjtek magvában felfedezett nucleinnel.

2. Az így kivont májsejteket most 10% konyhasó-oldattal vonjuk ki, mikor egy 75 C°-nál alvadó fehérjét nyerünk, amely

oldataiból sok vízzel való hígításkor vagy ellenkezőleg konyhasóval való kisózással választható le. Konyhasós oldatából sósavval kicsapható, s acidalbumináttá lesz. Maradék nélkül emészthető.

Ez a test tehát a *globulinokhoz* sorozható, a *myosin*hoz hasonló, talán eredetére nézve ezzel egyező.

3. Az így kivont sejtek 0.4—1.0%-os sósavval kezeltetnek, amibe még sok fehérje megy át. Még natrium carbonattal is lehet fehérjét kivonni, de ez az oldat még egy *nucleint* is tartalmaz, ami az akalicus oldat megsavanyításakor kiválik és híg sósavval mosható. Ez tehát szabad állapotú nuclein, szemben az 1. alatti nucleo-albuminnal. Ezt is könnyebb fehérjementessé tenni emésztéssel.

Az a *fehérje*, ami a 0.75% és 10% konyhasó oldatban sem oldódott, s a sejtekben ezen nuclein mellett jelen van: vízben oldhatlan, neutrális alkalisók oldatában sem oldódik, nehezen oldódik hideg híg savakban és szénsavas alkáliákban. Könnyen oldható forró igen híg savakban, s natronlúgban felmelegítéskor. Oldás után mint acid- vagy alkalialbuminat viselkedik, de nem egészen úgy. Plósz szerint ez a fehérje teljesen olyan reakciókat ad, mint a coagulált fehérjék.

Plósz állandóan 0° alatt tartott, s így mindvégig friss állapotú májsejtekkel is kísérletezett, s azokban is megtalálta a 45°-nál alvadó fehérjét, a nucleo-albumint, a nem oldódó fehérjét és a szabad nucleint.

Haliburton²¹ is foglalkozott a májsejtek fehérjeanyagaival. Ő 5% magnesium sulfáttal vagy 10% natrium chloriddal készítette a kivonatokat, s így a fehérjéket, proteideket, globulint együtt vonta ki. Ezen kivonatokat 100:100 arányban magnesium sulfáttal telítette, mire az oldott fehérje-anyagok nagy része leválott. A szüredékben csak igen kevés 70—72°-nál alvadó fehérjét talált. A levált anyagokat újra vízben oldva fractionált alvasztással három anyagot nyert belőle: 1.) 45—50°-nál alvadót, 2.) 56—60°-nál alvadót, 3.) 68—70°-nál alvadót. Ezek közül a második egy *nucleo-albumin* és emésztés után egy *P*-tartalmú maradékot hagy hátra. Ez a nucleo-albumin a másik két globulin mellől leválasztható Woolridge methodusa

szerint, ha 100 cm^3 folyadékhoz $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$ 33% eczetsavat keverünk, s állni hagyjuk, mikor is pelyhekben leülepszik.

Végül még Liebermann²² leletéről kell említést tennem, aki a disznógyomor falában, a vesékben és a májban is egy olyan erősen savanyú anyagot talált, amely a fehérje és lecithin szoros összeköttetésének bizonyult és általa „*lecith-albuminnak*” neveztetett el. Liebermann ezt az anyagot úgy állítja elő a májból, hogy a finom sejtpépet vízzel szintelenre mossa, sósavas vízzel is kimossa és végül gyomornedvvel megemészteti.

Az emésztetlen maradékot vízzel kimossa, alkohollal, majd aetherrel kivonja, vacuumban szárítja. Ilyen módon egy barnássárga port kap, ami natronlúgban oldható, sósavval ismét kicsapható. Minden ily ismételt kicsapás után alkohol-aetherrel mosva, zsírsavakat lehet belőle kapni, s ebből Liebermann azt következteti, hogy anyagában lecithin van. Szerinte csak ilyen nuclein van a májban, lépben, vesében, s ennek képzésében a lecithin játszsza a legfontosabb szerepet, szoros összeköttetésbe lépve a fehérjével (= lecithalbumin), amit tőle még emésztéssel sem lehet teljesen elválasztani. Ez az anyag vízben nem oldódik, híg savakban, valamint alkoholban és aetherben sem. Erősen savanyú, a vele kevert vizet is megsavanyítja, tehát vagy oldódik nyomokban, vagy a víznek egy savanyú hasadási productumot ad le (mint a lecithin). Szóda-oldattal főzve csaknem teljesen oldható, de vízzel igen hígítva filtrálható csak meg. Erősen *P*- és *S*-tartalmú.

Alkohollal 3—4 óráig visszahűtővel főzve elhasad. A színes alkohol elpárolgása után szemcsés, viaszos anyag marad vissza, ami egy lecithin. Az alkoholban nem oldódó, azzal napokig mosott por szódában oldható, savval kicsapható fehérjetest, mely adja a xanthoprotein-reactiót, az Adamkiewitz-reactiót, *S*- *N*- és *P*-tartalmú.

Plósz tehát talált a májsejtekben egy 45° -nál alvadó fehérjét és egy 70° -nál alvadó *nucleo-albumint*, amelyek már 0.7% NaCl-oldattal ki voltak vonhatók; azután leír egy 10% sóoldattal kivonható *globulint*, végül egy *nehezen kivonható*, s a nucleinektől csak emésztéssel jól elválasztható fehérjét említ.

Haliburton 70°-nál alvadó *fehérjét* csak nyomokban talál, ellenben leír egy 45°-nál alvadó és egy 70°-nál alvadó *globulint*, valamint egy 60°-nál alvadó *nucleo-albumint*.

Végül Liebermann lelete a sejtek gyomoremésztésénél visszamaradt *nucleinre* vonatkozik, ami szerinte *lecithinből* és vele szoros kötésben levő *albuminból* áll.

Tisztán akarván látni a dolgokat, magam is több májat dolgoztam fel a Plósz által leírt methodus szerint. A kivonást legelőbb 0.7% NaCl-oldattal kezdve addig alkalmaztam azt, míg egyáltalán valamit kivont. A máj bomlását mindig thymolporral és alacsony hőfok mellett tartással akadályoztam meg. Azt tapasztaltam, hogy ilyenkor a májsejtekből már 10% konyhasó-oldattal sem lehet több fehérje-anyagot kivonni. A kivonás egész addig történt, amíg főzési próbával már alig kaptam zavarodást, s ferrocyankalium becseppentésére sem állott elő erősebb felhősödés. Az így nyert 1—2 liternyi kivonatot, amit mindig óvatos leszivornyázással választottam el az üledékről, megfiltráltam: a szüredék tejszerű, opalescáló, áttetsző folyadék volt. Ezen folyadékból magnesium-sulfattal csaknem minden fehérje-anyagot ki lehetett sózni, s a szüredékben fehérje csak elenyésző mennyiségben volt még jelen (Haliburton). Tehát a májsejtek fehérje-anyagai úgy viselkednek, mint a globulinok. Ha ezen filtrált 0.7% sóoldatos kivonatokhoz most Woolridge szerint kevés eczetsavat adtam, bő zavarodás állott elő és 10—12 óra múlva egy-két ujjnyi fehér üledék gyült össze az edény fenekén. Mint az emésztési próba mutatta, ez nucleo-albumin volt, ami a májsejtek jelentékeny alkotórészét képezi. Az oldatban maradtak az albuminok (kevés) és a globulinok.

Megjegyzem, hogy a nucleo-albuminok nem minden esetben váltak le jól; néha mérgezett állataimnál csak alig történt pár pehely kiválása. Ilyenkor az oldathoz, amely már eczetsavval meg volt savanyítva, kevés KOH-t adtam apránként, míg a bő csapadék-kiválás megtörtént.

A 0.7% NaCl-oldattal így teljesen kivont májsejteket 100 cm³ 2% sósavoldatban suspendálva 2 cm³ pepsinglycerinnel keverve, 40 C° hő mellett 48—72 óráig állni hagytam,

ezután a keveréket megsűrtem, egyszerre öntve az egészet egy szűrőre, s a lecsepegés után destillált vízben újra suspéndálva ismétetem a szűrést háromszor, hogy az oldott fehérjéket (peptonokat) az emésztetlen nucleinektől jól elválaszt-hassam.

Az így nyert nuclein szódában oldva, sósavval ismét ki-csapva, alkohol-aetherrel kimosva tényleg úgy viselkedik, mint azt Liebermann leírta.

Liebermann az általa előállított lecithalbuminnak — amelyet én azonosnak látok a kivont májsejtek emésztetlen maradékával (nucleinekkal), — igen nevezetes sajátságait em-líti. Szerinte a lecithalbumin a basisokat nagy mértékben meg-köti, anorganicusokat mint organicusokat egyaránt. Egy oly rézsulfat-oldatot, amely 25 cm³-ben 0.0763 gm. CuO-t és 0.07587 gm. SO₃-at tartalmazott 0.2 gm. lecithalbuminnal össze-rázva és megfiltrálva, a szüredékben csak 0.0666 gm. CuO és 0.0752 SO₃ volt kimutatható. A lecithalbumin tehát saját súlyához viszonyítva 4.85% CuO-t tartott vissza, míg SO₃-at csak 0.30%-ot.

Pb. acetatból 5.5%-ot, Fe₂Cl₆-ból 5%-ot, FeSO₄-ból 1.12%-ot, HgCl₂-ből 9.3%-ot tudott súlyához viszonyítva gya-kori felöntés mellett visszatartani. A visszatartott basisok szo-rosan vannak kötve, mert egyszerű kimosással el nem távo-líthatók.

Az organicus basisokat is megköti. Ha egy olyan hig chininsulfat-oldatot, amely még épen jól észrevehetőleg fluorescál, lecithalbuminnal összerázunk, s a filtratumot több-ször újra felöntjük, végül alig vagy sokkal gyengébben fluores-cáló oldatot nyerünk.

Strychnint is erősen visszatartja. 0.05 gm. strychnin-nitratot 100 cm³ vízben oldva 2 gm. lecithalbuminon gyakori felöntéssel átfiltrálva olyan hig oldatot kapunk, amely a kén-sav-kaliumbichromatos próbát alig adja.

A morphin retentióját 0.1 gm.: 100-ra oldattal vizsgálta, amely Fe₂Cl₆-al még határozott reactiót adott, de nem sike-rült az a filtrálás után.

Digitalinnal szemben igen csekély a retentióképesség.

Fehérjéket is képes a lecithalbumin megkötni és visszatartani.

Liebermannak a lecithalbuminnal végzett kísérleteire még majd az alcaloidák retentiójára vonatkozó kísérleteknél visszatérek, amennyiben magam is végeztem ilyen kísérleteket.

Hogy a kérdés irodalma teljes legyen, végül *Slowtsoff*²³ két munkáját kell megemlítenem, amelyek az én munkálataim folyamata közben jelentek meg s ugyanazon kérdést tárgyalják, még pedig ugyanazon alapon feldolgozva, ahogy azt én is cselekedtem. Félreértés elkerülése végett itt csak azt jegyzem meg, hogy e munkák megjelenése előtt már egy évvel azoknak eszméje és terve bentfoglaltatott az én pályamunkám tervezetében, s hogy midőn e munkákat olvastam, akkor már javában folytak az én hasonló kísérleteim a kénesóval és rézzel.

Slowtsoff három fractiót csinál a Plósz-féle séma alapján első munkájában: 1. 0.7% konyhasó-oldattal kivonható *albumin*-fractiót, 2. 10% sóoldattal vagy 6% chlorammonium-oldattal kioldható *globulin*-fractiót és 3. visszamaradó u. n. *stromma*-fractiót.

Ezen felosztás ellen az én fentemlített vizsgálataim alapján annyiból volna kifogásom, hogy a 0.7% sóoldattal kivont fractio nem nevezhető jogosan albumin-fractiónak, mert abból igen keveset tartalmaz, hanem legnagyobbbrészt globulinokból áll. A második, u. n. globulin-fractiót én az elsővel azonosnak tartom, nem csak az épen most mondottaknál fogva, hanem azért is, mert én a 0.7% sóoldat kivonókéességének határát ott találtam, a hol már a 10% konyhasó-oldat sem tud kivonni semmit sem. Slowtsoff e pont fölött könnyedén átsiklik, mondván: „Die Extraction wurde fortgesetzt, bis *kein Albumin mehr in Lösung ging*. Der Rückstand wurde dann mit 6% Chlorammonium oder mit 10% Kochsalzlösung ausgezogen.“ Én valahányszor csak a 0.7% konyhasó-oldatot addig alkalmaztam, amíg az fehérjét tudott kivonni, úgy hogy főzésnél megzavarosodott, utána már az említett töményebb sóoldatokkal sem tudtam jelentékenyebb fehérjés kivonatokat kapni.

Ezért az én felosztásom a Slowtsoffétól eltérőleg a következőképen alakult:

1. *Albumin globulin-fractio.* A májpép 0.7% konyhasó-oldattal ismételtén kivonatik, a szűrt kivonat minden 100 cm³-éhez $\frac{1}{2}$ cm³ 33% eczetsav elegyítettik, mire 10—12 órai állás után egy nuclealbuminból álló 2 ujjnyi fehér üledék képződik, amelytől a folyadékot leszívás és szűrés által elválasztjuk. Ez a filtratum képezi az 1. fractiót.

2. *Nucleo-albumin-fractio.* A fentebb említett módon a 0.7% konyhasós kivonathól eczetsavval leválasztott, kimosott csapadék. Néha, ha szükségét láttam, ezen fractióból még két fractiót csináltam pepsinemesztés útján: a) az oldódott rész képezte a „N. a. pepton-fractiót, b) az emésztetlen maradék a „N. a. nucleinja“ fractiót, amely erősen P-tartalmú volt.

3. *Pepton fractio.* A teljesen kivont májpépet 100 cm³ 2.5% sósav-oldatban 2 cm³ White-féle pepsin-glycerinnel 2—3 napra 40 C° nedves thermostatba helyezem s gyakran fölkeverem. Az emésztés befejezte után a *szüredék* képezi ezen fractiót.

4. *Nuclein-fractio.* Az emésztetlen maradék sósavas vízzel jól kimosva képezi ezen fractiót.

Kísérletek egyes fémek visszatartására és a májban való localisatiójára vonatkozólag.

R é z.

A réznek nagy hajlandósága van a szervezetben való visszamaradásra. Erre mutat az a körülmény is, hogy a máj, izmok és vesék sohasem rézmentesek az embernél s ez a minimális mennyiségű réz, amit már szinte belső szerveink *normális* réznyomainak lehetne nevezni, azon mérhetetlen kicsiny mennyiségekből szedődik össze, a miket ételünkkel, italainkkal viszünk szervezetünkbe. Igen érdekesek *Millon*²⁴ vizsgálatai, aki 1000 gm. vérleplenyben, 0.083 gm. Cu + Pb-ot, 1000 gm. serumban 0.003 gm. Cu + Pb-ot tudott kimutatni. *Melsens* sem emberi, sem állati vérben nem volt képes Cu-ot találni.

Béchamp 29 különböző betegségekben elhalt ember máját analizálta Cu-ra 15-ször positiv, 3-szor kétes, 11-szer negativ eredménnyel. Kilencz vérpróba közül pedig hat volt positiv

eredményű. Vizsgálatait a reagentiákat, edényeket, dest. vizet illetőleg a legnagyobb körültekintéssel végezte, még a levegő portartalmára is tekintettel volt.

Emberi májban egy esetben 0.0023, más esetben 0.0019, ismét egy másikban 0.0331, majd egy negyedik esetben 0.0382 gm. rezet tudott kimutatni *Olding* és *Dupré*. Állatok májában is említik, bár ezeknél kevésbé jelentékeny mennyiségben találták. A legjelentősebb mégis e téren *Otto* kimondása, aki minden ételben, italban talált rezet, a mi ennek következtében szervezetünknek kell hogy rendes alkotórésze legyen „Wir essen es im täglichen Brode“.

Én több normális vagy más kísérletben elpusztult házi-nyúl máját vizsgáltam meg réznyomokra, de mérhető mennyiségeket csak kétszer kaptam: egy 110 gm. májban 0.0002 gm. Cu-ot, egy 87 gm. májban 0.00025 gm. Cu-ot. Teljesen negatív volt a lelet a legtöbb esetben. E szerint feltehető, hogy rézzel végzett kísérleteimben a „normális réztartalom“ nem zavart.

Figyelmemet első sorban arra irányítottam, hogy alkalmas methodust találjak a májsejteknek még élő állapotukban réztartalmú vérrel való összehozására. Első sorban olyan rézvegyületről kellett gondoskodnom, amely a fehérjét nem csapja le, a vörös vértestecskéket erős hígításban nem támadja meg, véralvadékot nem képez és a májsejteket nem bántalmazza. Ilyennek gondoltam első sorban a *Schmiedeberg* által előírt mód szerint készült rézalbuminatot.²⁵ Több kísérlet nyomán azonban meggyőződtem arról, hogy ez a készítmény nem tartható jól el, belőle álláskor fekete rézsulfid-csapadék válik ki s így réztartalmát minduntalan újra analizálni kellett. A *Harnack*²⁶ és *Bókay*²⁷ által használt borkősavas rézoxynatronhoz folyamodtam tehát. Az oldat tartósságával, ha jól készült és fénytől óvott helyen tartatik, meg lehetünk elégedve. Csak 1—2 hónap múlva látni az edény oldalán leheletszerű reducált rézréteget.

Annak eldöntésére, hogy a májsejtekkel, vérrel ez is épen úgy viselkedik-e, mint a rézalbuminsav, néhány azonos körülmények között megejtett összehasonlító kísérletet végeztem, melyek közül álljon itt két példa:

1. *kísérlet*: 1170 gm. nyúl vena portaejába canult kötünk, venae pancreatico-duodenalék, gyomorvenák, ductus lekötöttek. 30 percig áramlik át a májon 10 cm³ rézoxynatron 300 cm³ physiologikus konyhasóoldatban oldva. A vena hepatica át van metszve, hogy a vér a májból kiesuroghasson. Az állat csakhamar kimúlik. 30 percen át alkalikus sóoldattal jól kimossuk a májat, mely kissé oedemás, de vértelen; súlya 84 gm. Száraz maradéka 18.620 gm.

10 cm³ rézoxynatronban . . . Cu = 0.0418

A májban Cu = 0.0053

Visszatartott Cu = 12.9%

18.620 gm. száraz maradékra esik 12.9% Cu-retentio.

2. *kísérlet*: 1455 gm. nyúl vena portaejába canul, vena hepatica átmeteszve. Átáramlik 20 cm³ rézalbuminat 500 cm³ physiologicus konyhasóoldatban oldva melegen. Utána 500 cm³ sóoldattal a májat teljesen vértelenre mossuk. Rézoldat átáramlása 30 perc, kimosás 15 perc. Máj súlya 73.1 gm. száraz maradéka 17.532 gm.

20 cm³ rézalbuminatban . . . Cu = 0.0370

A májban Cu = 0.0042

Visszatartott Cu = 11.4%

A retentio tehát quantitative ugyanolyan, mintha rézoxynatronnal kísérleteztünk volna. Ezért ezentúl ezt használjuk, mert könnyebben készíthető és eltartható.

Az analyseseknél a következő eljárást követtem, amely egyezik a *Felletár Emil* dr. országos törvényszéki művegyész úr által hosszas tapasztalatok alapján megállapított methodussal.²⁸

Folyadékokat (albumin + globulin fractio, peptonok) bepárolás után, csapadékokat filterestül együtt 1.08 fajsúlyú tiszta sósav megfelelő mennyiségével, rendszeren 100 gm.-jával (a peptonokat 50 gm.-al) chlorsavas kali segélyével vízfürdön megoxydáltam. Ez minden esetben simán és tökéletesen sikerült, ha nem dolgoztam beszáradt csapadékokkal, ha a sósavat elég bőven vettem, néha 150—200 gm.-ot is, és annak minden 100 gm.-jára 6 gm. chlorsavas kálit alkalmaztam. Czélszerűbbnek bizonyult a chlorsavas kalit jegeczek alakjában még hidegen az elegyhez adni és hideg vízfürdőre állítani. Az elég tágas porcelláncsésze is fontos, mert különben a chlorfejlődés megindulásakor könnyen kihabzik a folyadék. Ezt különben szükség esetén hideg destillált víz hozzáöntésével momentán meg lehet akadályozni, vagy úgy hogy a vízfürdőről hirtelen levesszük az edényt. Oxydatio után a folyadék borsárga színű, s elég bő lávgás fehér vagy egész fehér (vérnél) üledéke van. A melegítést az elpárolgó víz pótlásával mindaddig folytatjuk, míg a belé-

vetett lacmuspapír két percz multán sem veszíti el színét, vagyis a még teljesen Cl-mentessé lesz.

Ha kevés sósavat használtunk, ez igen sokára következik be. Jó dolgozás esetén egy ilyen oxydatio 1 óra alatt be van fejezve.

A teljes lehülés és leülepedés után most a savanyú folyadékot egy filteren keresztül decantáljuk, az üledéket kétszer kevés vízzel kimossuk, végül a filterre visszük. Az üledéknek teljesen savmentessé való kimosása a vérnek, albumin + globulin és nucleo-albumin fractióknak oxydálása esetén csaknem lehetetlen és semmi esetre sem célszerű. E fehérje-anyagok oxydálásakor valószínűleg olyan acidalbuminátok képződnek, amelyek destillált vízben oldódnak és azt mindig savi hatásúvá teszik; egyszersmind ugyanezen anyagok, amikor a sókat és több sósavat tartalmazó megelőző szűredékbe folynak, abban ismét kicsapódnak és felhőszerű zavarodást idéznek elő. Az oxydatio után különben a keresett fémek olyan könnyen oldható és kimosható chloridok alakjában foglaltatnak a folyadékban, hogy bizonyára kevesebb lesz a veszteségünk, ha minden 100 gm. szűredékre 60—70 gm. mosóvizet használunk csak el, mintha a sok mosóvízzel nagy mennyiségűre szaporodott szűredéket hosszas bepárolással kell ismét besűritenünk. Ennyi mosóvízzel megközelítőleg 6% sósavtartalmú lesz a szűredék, amelyből mosott kénhydrogengázzal 15—20 percz alatt a rezet le lehet tökéletesen választani. Néhány órai ülepedés után a csapadékot szűrőre gyűjtjük, hydrogénsulfidos vízzel jól kimossuk és mivel ez még igen sok organicus fertőzőményt és ként tartalmaz, 15—20 cm³ sósavval és 1 gm. jegezes chlorsavas kalival újra oxydáljuk, s kénhydrogennel a rezet ismét leválasztjuk. Ilyenkor már a rézsulfid elég tisztán válik le, s hamúmentes filterre gyűjtve, elégetve, a hamúmaradékot egy csepp füstölő salétromsavval megnedvesítve, óvatos beszáritás, majd erősebb izzítás után CuO alakjában mérhető.

Eleinte ezt az eljárást követtem, de később kétségeim támadtak ennek érzékenységét illetőleg. Vizsgálataim túlnyomó részében a rezet electrolytice platinaacsészére választottam le. Így még oly folyadékokban is sikerült a rezet kimutatnom, amelyeknek néhány cseppje már sem kénhydrogenes vízzel, sem ferrocyankálival, sem ammoniával nem adott látható reactiót. A platinesészéken a réz oly szép, tiszta alakban rakódik le, hogy mindjárt qualitativ reactióul is szolgálhat, s az igen pontos mérések gyorsan eszközölhetők, s mindjárt fémcuprumban kifejezett eredményeket szolgáltatnak.

A másodszori, esetleg harmadszori oxydatio után nyert rézsulfidot kicsiny filteren hydrogénsulfidos vízzel teljesen chlor-

mentessé mostam, azután porcelláncsészében vízfürdőn 10% salétromsavval a rézsulfidot feloldottam, az oldatot egy másik csészébe filtráltam, jól kimosva a filtermaradékokat is és a most használt szűrőt is. Az így nyert 20—30 cm³-nyi szintelen folyadékot egy csepp hig kénsav hozzáadásával vízfürdőn teljesen beszárítjuk, végül szabad lángon óvatosan a kénsavfölösleget is elűzzük. A csészből most a rézsulfátot vagy az esetleg képződött cuprioxidot olyan salétromsavval oldjuk fel, a mely 1 cm³ 1·2 fjs. salétromsav és 9 cm³ destillált víz keverékéből áll.

A feloldott rezet igen kicsiny szűrőn át beszűrjük egy új, fényes, circa 50 cm³ űrtartalmú conicus platincsészébe, s a fent leirt salétromsavval utána mossuk. Maga a csésze negativ sarkul szolgál, positiv sarok gyanánt egy platinsodronyra erősített kerek platinlemez szolgál, amely a csésze fenekétől és széleitől 2—3 mm. távolra van. Nekem mindig elegendő áramot szolgáltatott két Bunsen-elem vagy egy kénsavas accumulator-czella. Siettetni lehetett a réz leválását ha a folyadékot 50—60° melegen tartottam; ha ezt a hőt túlhaladtam a réz feloldódott, s újra leválasztása többé nem sikerült a folyadék salétromossav tartalma miatt. Egy óra alatt a réz legnagyobb mennyisége leválott. Most nagyobb csészét állítottam a platincsésze alá, s a fenekére öntött destillált vízzel belőle a salétromsavat kimostam, ami a mosóvízzel együtt a csészébe gyült össze. Az áramot csak most szüntettem meg. Még párszor kiöblítve a platincsészét végül alkohollal vztelenítettem és láng fölött hirtelen az alkohol tapadó cseppjeit elűztem. Egy negyedórai exsiccatorban tartás után a platincsészét a reáarakódott szép, tiszta rézréteggel megmértem.

A kimosott salétromsavas folyadék ezalatt újra az előbbi módon szárazra párologtattattott, s újabb elektrolysis-sal még rendszeren sikerült réznyomokat kapnom, amit az előbbeni értékekhez adtam. Harmadszor ismételve az eljárást, a folyadék rendszeren rézmentesnek mutatkozott.

Indicator gyanánt Fresenius azt ajánlja, hogy addig engedjük az áramot áthaladni, amíg a folyadék egy kivett

cseppje H_2S -től nem barnul meg. Ezt nem használhattam, mert az ezen kíváncsiaknak teljesen megfelelő folyadékokból újabb elektrolysis-sal 0.0002—0.0005 gm. rezet kaptam.

Ami a kísérleti methodikát illeti, sokat próbáltam meg. Azt szerettem volna elérni, hogy a májsetek lehetőleg concentrált fémtartalmú vérrel vagy tápláló folyadékkal jöjjenek érintkezésbe, hogy az analysis-nél ne legyen dolgom az alig mérhető kicsiny mennyiségekkel. Próbát tettem eleinte úgy, hogy egy bürettából folyt a rézoldat cseppenként egy a vena portae falán ferdén keresztül szűrt Pravaz-tűn keresztül, s a vérrel keveredve jutott a májba. Sokszor erős vérzéseket kaptam: akkor a tű helyett egy finom tű-canült kötöttem a vena portae mellékágába, ami nyulaknál igen nehezen ment. A legfőbb baj azonban így is megmaradt: az, hogy az állat a vérébe jutott rézoldattól igen hamar általános rézmérgezésben benu-lásos tünetek között tönkre ment. Alig lehetett 20—25 percig életben tartani, s ily rövid idő alatt csak 12—15 cm^3 réz-oldat fogyott el a bürettából 0.04—0.05 gm. réztartalommal. Ezzel szemben a máj szerepének fontosságára mutat, hogy kisebb nyulak bőr alá fecskendezés után már 8—10 cm^3 rézoldattól (0.026—0.033 Cu), vena auricularisba fecskendezés után pedig 2—3 cm^3 -től is elpusztultak (0.0066—0.0099 Cu-tól).

Az, hogy a máj lehetőleg sok rézzel jöjjön érintkezésbe, nem látszott másként elérhetőnek, mint ha a kivett májat a vértől langyos physiologicus sóoldattal előbb kimosva ugyan-azon állat defibrinált, 0.7% konyhasó-oldattal felhígított és rézoxynatronnal kevert vérével 37°-os vízpárákkal telt ürben átáramoltatom.

Több ilyen kísérletet csináltam, s mint alább látható, a réz localisatiójára nézve ugyanolyan eredményekkel, mintha a nyulak májába teljesen physiologicus körülmények között jutott volna a réz (etetés útján). Annyi volt azonban a sikerü-letlen átáramoltatások száma, hogy erről a methodusról is le kellett mondanom.

Példaképen két jól sikerült átáramoltatás jegyzőkönyvét ideiglatom.

ductus
állat él
áramolt
helyezz
hároms
rézoxyc
lefolyo
a folya
duzzad
mossuk
vonjuk
májép
analyz

10
Az
Alb
Nuc
Pep
Nuc

Lev

lebeny
tehat
összes
0.0109
0.0123
száraz

moltat
2 óra
70 gm
tatik a

3. *kísérlet.* 1420 gm.-os nyúl v. portaejába canult kötünk s a ductust a v. gastro-duodenalesekkal együtt lekötjük s a májat még az állat életében kezdjük átmosni. A hirtelen kivett máj 5 percznyi átáramoltatás után vértelen. Most egy 37 C^o-os vízpárakkal telt üregbe helyezük s az állatból vett defibrinált és 0.7%-os konyhasó-oldattal háromszoros térfogatúra hígított vérrel áramoltatjuk át, amelyhez 10 cm³ rézoxynatron-oldatot kevertünk. A 37^o-os vízfürdőbe helyezett lombikba lefolyó vért mindig újra feltöltjük. Az átáramlás tartama 2 óra, mialatt a folyadék egyenletes lassúsággal csorog ki a májból; a máj nem duzzad. Utána a májat 1/2 óra alatt 0.7%-os konyhasó-oldattal szintelenre mossuk. A ruhán átpréselt májsejteket előbb 0.7%-os konyhasó-oldattal vonjuk ki s ebből eczetsavval kicsapjuk a nucleo-albuminokat. A kivont májpépet megemésztetjük s az emésztetlen részt (nucleinek) külön analizáljuk, a megemésztettet (peptonok) ismét külön.

Analysisek eredménye (Cu-ban kifejezve):

10 cm ³ rézoxynatronban	Cu = 0.0352 gm.
Az átáramlott folyadékokban . . .	Cu = 0.0202 „
Albumin + globulin részletben . .	Cu = 0.0004 „
Nucleo-albuminok részletében . . .	Cu = 0.0025 „
Peptonok részletében	Cu = 0.0080 „
Nucleinek részletében	Cu = negativ
<hr/>	
	Cu = 0.0311 gm.

Levonva a talált értékeket 10 cm³ rézoxynatron Cu-tartalmából, elveszett, illetőleg a szárított lebenyben maradt Cu = 0.0041 gm.

A máj súlya volt 86 gm. a kimosás után; egy 10 gm.-os lebenyének száraz maradéka 4.25 gm., a feldolgozott 76 gm., tehát 32.25 száraz maradékot adott volna. Az átáramlott réz összesen 0.0352 gm., ebből visszatartatott 76 gm. máj által 0.0109, a beszárított 10 gm. által tehát 0.0014, azaz összesen 0.0123 gm., vagyis az átáramlott réz 34.9%-a 36.50 gm. száraz máj által, két órai átáramlás alatt.

4. *kísérlet.* 2400 gm.-os nyúl mája az előbbi technikával átáramoltatásnak vettetik alá. Az átáramlás 10 cm³ rézoxynatronnal történik 2 óra alatt; kimosás 50 percz alatt tökéletes. Kimosott máj súlya 70 gm.; 15 gm. lebeny száraz maradéka 4.5 gm. 55 gm. máj feldolgoztatik az előbb leirt módon.

Analysisek eredménye Cu-ban kifejezve:

10 cm ³ rézoxynatronban	Cu = 0.0341 gm.
Vér- és mosófolyadékban	Cu = 0.0137 "
Albumin + globulinban	Cu = 0.0034 "
Nucleo-albuminban	Cu = 0.0009 "
Peptonokban	Cu = 0.0065 "
Nucleineekben	Cu = negativ
	Cu = 0.0245 gm.

A talált értékeket levonva

10 cm ³ rézoldat Cu-tartalmából, elveszett és a szárított lebenyben maradt	Cu = 0.0096 gm.
---	-----------------

Ha 15 gm. száraz maradéka = 4.5 gm., akkor 70 gm. májé = 21 gm.-al. 55 gm. máj visszatartott 0.0108 gm. Cu-ot, a 15 gm.-os lebenyre esik még 0.0003 gm., vagyis visszatartott összesen 0.0111 gm. Cu, ami az átáramlott 0.0341 gm.-nak 32.5%-át teszi ki. *Visszatartott tehát két órai átáramlás alatt 21 gm. száraz normális máj 32.5% rezet.*

Nem elégedtem meg ezen átáramlási kísérletekkel, mert a májsejtek physiologiai állapotát illetőleg kétórai átáramlás alatt erős kételyek merülhetnek fel. A normális körülményeket jobban nem közelíthettem meg, mintha természetes felszívódás útján juttatom a májba a rezet. Igaz ugyan, hogy így a májon keresztülhaladó fém mennyiségét, az átáramlás idejét nem ismerem s így a máj fémvisszatartó képességét quantitative nem mérhetem pontosan, de relative még erre nézve is mondhatunk megközelítő véleményt.

A réznek az ételekkel való adagolására határoztam el magamat, hogy így teljesen normális körülmények között vegyék fel a fémet az élő, tökéletesen sértetlen májsejtek. Arra nézve, hogy a májban foglalt fehérjetestek melyikéhez kötve fogom találni a rezet, csakis ezen alábbi kísérleteim eredményét tekinthetem döntőnek. Hogy ezen eredmények az átáramlaskor nyertekkel egyezők, az arra mutat, hogy ezen átáramlási kísérletek tökéletesen és jól sikerültek.

A nyulak számára réz-etetés céljából olyan zabot készít-

tettem,
volt a
Ezután
pedig
A
kísérlet
5
oldatban
Morphin
állatban
használt
dolgozott

1. A
2. N
3. P
4. N
A m

6
100 gm.
a májat
nált só

1. A
2. N
N
3. P
4. N
A m

neheze
nak s
gondo
annak

tettem, amely egy napig 0.5 %-os cuprum sulfuricum-oldatba volt áztatva, melylyel a zabszemek teleszívták magukat. Ezután a zabot újra kiszáritottuk és ezt ették a nyulak, még pedig elég jó étvágygyal.

A különböző időben feldolgozott három állatról szóló kísérleti jegyzőkönyvek a következők:

5. *kísérlet.* 2200 gm.-os nyúl négyhétig evett 0.5%-os rézsulfat-oldatban áztatott zabot, ezalatt fogyott 100 gm.-ot, étvágya kielégítő. Morphinarcosisban canult kötünk a v. portaeba és a májat még az élő állatban átmoszuk, hirtelen kiveszszük s 10 perc alatt 200 cm³ sóoldatot használva el, teljesen vértelenné teszszük. A májat az ismert módon dolgozzuk fel.

Analysisek eredménye:

1. Albumin + globulinban	Cu = 0.0010 gm.
2. Nucleo-albuminokban	Cu = 0.0006 „
3. Peptonokban	Cu = 0.0016 „
4. Nucleineekben	Cu = negativ
A májban találtatott összesen	Cu = 0.0032 gm.

A kimosott máj súlya 59 gm., száraz maradéka 20.4 gm.

6. *kísérlet.* 2050 gm.-os nyúl 8 hét óta evett rezes zabot, ezalatt 100 gm.-ot gyarapodott, étvágya jó. Közvetlen post mortem átmoszuk a májat (halál műtét alatt). Zsíros máj. 25 perc alatt vértelen, elhasznált sóoldat 380 cm³. Feldolgozás mint rendesen.

Analysisek eredményei:

1. Albumin + globulinban	Cu = 0.0016 gm.
2. Nucleo-albumin peptonizált részében	Cu = 0.0118 „
Nucleo-albumin emésztetlen részéb.	Cu = 0.0078 „
3. Peptonokban	Cu = 0.0160 „
4. Nucleineekben	Cu = 0.0014 „
A májban találtatott összesen	Cu = 0.0386 gm.

A máj súlya volt 92 gm., száraz maradéka 38.5 gm.

Megjegyzem, hogy az emésztés után a keverék igen nehezen volt filtrálható, s arra, különösen a nuclein-maradékoknak sósavas vízzel való kimosására nem fordítottam nagy gondot, mindössze egyszer mostam utána s ez az oka talán annak, hogy az emésztetlen maradékokban is találtam mérhető

mennyiségű rezet. A következő kísérletben azonban a kimosás nagy gonddal történt, de azért még sem tűnt el egészen a réz a nucleinekből, ami mégis csak annak a jele, hogy az itt is vegyileg kötve van, még pedig oly szorosan, hogy emésztés által sem választható le a nuclein mellől, sem gyakori kimosással.

7. *kísérlet.* 2500 gm.-os nyúl 10 hét óta evett rezes zabot, ezalatt gyarapodott 175 gm.-ot. A máj könnyen és hamar kimosható, kis fokban elzsírosodott, úgy dolgozzuk fel mint az eddigieket.

Analysisek eredménye:

- | | |
|---|-----------------|
| 1. Albumin + globulinokban . . . | Cu = 0.0020 gm. |
| 2. Nucleo - albuminok emésztett ré-
szében | Cu = 0.0120 „ |
| Nucleo-albuminok emésztetlen ré-
szében | Cu = 0.0003 „ |
| 3. Peptonokban | Cu = 0.0194 „ |
| 4. Nucleinekből | Cu = 0.0005 „ |
| A májban találtatott összesen . . . | Cu = 0.0342 gm. |

A máj súlya 86 gm. volt, száraz maradéka 31.24 gm.

Ezen kísérletekből tehát kitűnik, hogy a réz, amely *vena portae* vérével a májon át halad, a májsejtek oldható nucleo-albuminjai és azon fehérjéi által köttetik meg (valószínűleg ezek is nucleo-albuminok), amelyek sem 0.7%-os konyhasó, sem 10%-os konyhasó vagy 6%-os chlorammonium által sem oldhatók ki, hanem csakis emésztés közben lesznek oldhatókká.

Ezen, valamint a higanynyal végzett hasonló kísérleteim közben jelent meg Slowtsoff első, majd több hónappal reá második munkája: „Über die Bindung des Kupfers durch die Leber.“²⁹ A szerző ezen munkájában arra a végkövetkeztetésre jut, hogy a réz a máj nucleinjeivel lép összeköttetésbe, amely vegyület a 2%-os natronlúg által nem bontatik el, de mesterseges pepsinemésztés által igen s a réz a „pepton“-fractióban található. Hogy a réznek ily módon való kötődése túlnyomó, azt az én kísérleteim is bizonyítják, mert én is mindig a peptonokban találtam a legtöbb rezet, mindössze véleményem szerint erre még nem mondhatjuk, hogy csak a „nucleinek“ léptek vegyületbe a rézzel, mert a só-oldatokban oldhatatlan

maradék a májsejteknek még bőven tartalmaz fehérjét, amelyek csak a mesterséges emésztéskor mennek oldatba. S mivel ezen emésztési processus alatt szabadul fel épen a réznek legnagyobb része, valószínűbb, hogy nem a nucleinek, hanem épen ezen oldhatatlan fehérjék réztartalmúak.

Nagy eltérés van azonban a Slowtsoff s az én eredményeim között abban, hogy míg ő a máj minden más fractiójából kizárja a rezet, analysisei még qualitative is negatívek, addig én minden kísérletemben, bármily gondosan dolgoztam legyen is, az összes fractiókban találtam mérhető mennyiségű rezet. A nucleo-albumin-fractióban igen tekintélyes a megkötött réz mennyisége, míg az albuminokban és az emésztetlen maradékokban (nucleinek) igen csekély, ez utóbbiakban különösen. Kísérleti hibából eredőnek nem tarthatom eredményeimet; minden esetben quantitative dolgoztam, tehát a legnagyobb gondnal és körültekintéssel. Arra az egyre gondolhattam csak, hogy a kísérleti berendezésben van eltérés: míg az én állataim 4—10 hétig ettek rezes zabot, tehát idült mérgezésben voltak, addig a Slowtsoffi csak 4—7 napon át kaptak 0.2 gm. rézsulfatot, tehát inkább csak subacut rézmérgezést szenvedtek át. Lehet, hogy a mérgezés kezdetén a réz eleinte csak az oldhatatlan nucleinek és albuminokhoz kötődik. Két kísérletet csináltam tehát Slowtsoff szerint.

8. *kísérlet.* 2300 gm.-os nyúl 10 napon át kapott naponta 0.20 gm. rézsulfatot 0.4%-os oldatban a gyomrába. Ma 2320 gm., jól eszik. Kimosás még életben kezdődik, 10 perc alatt tökéletes; elhasznált folyadék 250 cm³. A májpépet 5%-os magnesium-sulfattal vonjuk ki s az egyesített kivonatokból eczetsavra bőven válnak le nucleo-albuminok. A kimosott oldatlan részt pepsin-emésztésnek vetjük alá, az emésztetlen maradékot a peptonoktól gondosan kimossuk.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Cu = 0.0015 gm.
Nucleo-albuminokban	Cu = 0.0026 „
Peptonokban	Cu = 0.0049 „
Nucleinekben	Cu = 0.0006 „
Az egész májban	Cu = 0.0096 gm.

Máj súlya volt 95 gm., száraz maradék 31.05 gm.

9. kísérlet. 1700 gm.-os nyúl 6 napon át kapott naponta 0·20 gm. rézsulfatot 50 cm³ vízben a gyomrába. Ma a nyúl 1870 gm. Kimosás még életben jól sikerült 15 perc alatt, 350 cm³ sóoldat elhasználásával. Feldolgozás mint fent.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinban	Cu = 0·0008 gm.
Nucleo-albuminokban	Cu = 0·0024 „
Peptonokban	Cu = 0·0058 „
Nucleinekben	Cu = 0·0004 „
Az egész májban	Cu = 0·0094 gm.

A máj súlya 82 gm., száraz maradéka 30·15 gm.

Ez a két kísérlet azt mutatja, hogy a kísérleti berendezésben nem volt hiba. Akár rövidebb, akár hosszabb ideig vizsgálunk rezet az emésztőcsatornába, a felszívódásra jutott réz megkötésében a májnak minden fehérje-alkatrésze résztvesz.

A hibát tehát kénytelen vagyok Slowtsoff analysiseiben keresni és talán nem ok nélkül. Ő az organikus részeket szintén sósavval és chlorsavas kalival roncsolja el vagy egyszerűen szódával és salétrommal elpuffantja. Utóbbi esetben az összeolvadt tömegek oldatát sósavval savanyítja. A rézsulfidot kénammonióval választja le és 24 órai állás után szűri csak meg. Nem lehet kivenni a rövid leírásból, hogy kénammonióval túltelítette-e a folyadékot? mert ha igen, úgy ez már egy hibaforrás volna, mivel a sárga kénammonia már elég jelentékeny rézsulfidot tud feloldani, különösen 24 órai állás után, ami szintén mindenképen hiba, mert a rézsulfidnak leválasztása után azonnal való szűrését és hidrogensulfidos vízzel való gyors kimosását bizonyára nem hiába ajánlja *Fresenius*.³⁰ Végül Slowtsoff salétromsavval oldja a rézsulfidot, az oldatot 1—2 csepp kénsavval melegíti, hogy a salétromsavat elűzze, azután natronlúggal közömbösítve bepárolja, a maradékot vízben oldja és ezt az oldatot vizsgálja rézre. Alig hihető, hogy a natronlúggal való közömbösítéskor a réz egy része rézhydroxyd alakjában ki ne csapodjék, a mi azután a bepároláskor CuO alakjában marad vissza és vízben oldhatatlan lesz. Különösen réz-

nyomok
közömbösítéskor
meghatározható
mutatásnak
positív
réz (0·00

A
rendelkezésre
gany elő
kiterjedt
illetőleg.
részletes
vesében,
Ezek min
a vérrel
mennyisé
két eset
0·22 mg
medicina
nyomoka

Slo
hogy „a
bulin ke
bulinját
májsejtel
addig fol
a folyadé
chloramn
globulin-

Min
nem tud
sem tud
pép kon
és csakis

nyomok esetén veszedelmes ez az operatio még a legpontosabb közömbösítés esetén is. Egyébként midőn annyi pontos réz-meghatározás fölött rendelkezünk, teljesen indokolatlan a ki-mutatásnak ezen módja, melylyel Slowtsoff csak ott tudott pozitív eredményt kapni, ahol már jelentékeny mennyiségű réz (0.0049—0.0058 Cu) van jelen.

Higany.

A higany eloszlásáról a szervezetben számos pontos adattal rendelkezünk. Különösen a bőrgyógyászok foglalkoztak a higany eloszlásával s Ludwig laboratoriumában történtek igen kiterjedt vizsgálatok a higany felszívódását és kiválasztását illetőleg.^{31 32} A higany elosztódására vonatkozik Ullmann³³ részletes munkája, amelyből kiderül, hogy legtöbb higany a vesében, azután a lépben, végül a májban található relative. Ezek mindig igen jelentékeny higanymennyiségek, míg például a vérrel ugyancsak bőven ellátott izmok, szív, igen csekély mennyiségű higanyt tartalmaznak. A vérben Ullmann csak két esetben talált higanyt: V. kísérletében 100 gm.-ban 0.22 mgm.-ot acut sublimatmérgezés után; VI. kísérletében medicinalis adagolás után csak mérhetőség határán levő nyomokat.

Slowtsoff²³ kutyaikon végzett kísérletei alapján azt állítja, hogy „a májban sublimatmérgezéskor egy higanytartalmú globulin keletkezik és a higany legelőször is a protoplasma globulinját telíti“. I. kísérletében leírja eljárását: „az összevágott májsejtek physiologicus konyhasó-oldattal kivonattak. A kivonás addig folytatott, amig többé semmi fehérje sem oldódott, ezután a folyadék a májpépről leszűretett és a maradék 6 perczentes chlorammoniummal vonatott ki“. Ez a kivonat, az úgynevezett globulin-fractio tartalmazta mindig a higanyt.

Mint már említettem, ezt az eljárását Slowtsoffnak én nem tudtam soha utána csinálni, de van okom hinni, hogy ő sem tudta azt másképen csinálni, mint én. Először is a májpép konyhasós kivonatai mindig zavarosak, tejszerűek voltak és csakis hosszabb állás és decantálás útján választhattuk azt el

a májsejtektől. Filtrálni az elegyet teljesen lehetetlen, még ruhán átszűrni sem, mert 3—5 perc alatt még ennek tág likacsai is teljesen eltömődnek s egy csepp sem megy át többé. A decantált zavaros kivonatok pedig azon mód változatlanul futnak át a szűrőn. A 4—5-ik kivonat már csak fehéresen opaleskáló alig fehérjetartalmú folyadék volt és ha most 6% chlorammonium-oldatot alkalmaztam kivonásra, éppen olyan igen csekély fehérjetartalmú világos folyadékot kaptam csak. Tehát a globulinok az albuminoktól ezen kivonó eljárásokkal egymástól elválaszthatók nem voltak.

Ezek után igen csodálom, hogy Slowtsoff a 0.7% konyhasós kivonatait higanymenteseknek találta s csak a 6% chlorammoniumos kivonatban tudott higanyt kimutatni. Ez egyszerűen lehetetlen.

Slowtsoff a higany kimutatására sósavval savanyított oldatban egy rézspirálist használt, a melyről a higanyfémét jodgőzök jelenlétében sublimálta.

En a quantitativ mérésekre a sósav és chlorsavas kalival végzett oxydatio után hydrogensulfidgázzal leválasztott higany-sulfidot használtam. Hogy a fekete higany-sulfid tisztán váljék le, három ízben kellett azt filterestül újra oxydálnom és leválasztanom. Az így nyert fekete csapadékot sósavval és natrium sulfurosum oldatával, azután destillált vízzel kimosott és 100 C°-nál súlyállandósulásig szárított szűrőre vittem. Most a csapadékot destillált vízzel chlormentesre mosva, forró kénessavas natrium-oldatot öntöttem át rajta 3—4 ízben a hozzákeveredett kén eltávolítása végett (Fresenius I. 325 l.) s azután destillált vízzel ismét kimostam s állandó súlyig való szárítás (100 C°) után megmértem. Szénsulfiddal a kén eltávolítása nem sikerült tökéletesen. A talált Hg S-ből számítottam ki a feltüntetett Hg-értékeket.

1. kísérlet: 1560 gm. nyúl máját a III. sz. réz-kísérletnél leírt módon 10 cm³ higany-albuminnal kevert defibrinált nyúlvérrel átáramoltatjuk 2 órán keresztül. A máj nem duzzad fel, a vér elég egyenletes sebességgel esorog át a májon az egész idő alatt. Kimosás 0.7% konyhasó-oldattal 18 perc alatt be van fejezve. Feldolgozás a már ismert eljárás szerint.

Ana

Albumin

Nucleo-

Peptone

Nuclein

A feldolgozás

A feldolgozás

gm.-os lebegő

maradéka

10 c

lott folyadék

csak 0.03

az itt-ott

zatot. Itt

két órai átáramlás

2. kísérlet

Kimosás kis mennyiségű

csak cseppenként

cseppenként át

állítjuk ide.

vezethet az

elég jól me

savóban, a

nyomást ke

ment. A m

benne, ami

óráig átáram

Az áramlás

volt a mi

vér (ily fehérséggel)

porszerű csapadék

elégképpen ki

flocculusok

hogy a máj

világosabb

megalvadott

nek tekintendő

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinban	Hg = 0.0152 gm.
Nucleo-albuminokban	Hg = 0.0057 „
Peptonokban	Hg = 0.0071 „
Nucleinekben	Hg = nem mérhető
A feldolgozott májban	Hg = 0.0280 gm.

A feldolgozott friss máj súlya volt 86 gm., egy 9.5 gm.-os lebenynek, melyet az átáramlás előtt lekötöttünk, száraz maradéka volt 2.95 gm., a feldolgozott májnak tehát 26.7 gm.

10 cm³ Hg.-albuminában Hg = 0.0740 gm. Az átáramlott folyadékokban tehát 0.046 gm.-nak kellene lenni, de csak 0.0388 gm.-ot találunk. Veszteség 0.0072 gm., ami az itt-ott kiömlött, kifrecescent vérsavóban találhat magyarázatot. *Itt tehát egy 86 gm. súlyú, 26.7 gm. száraz maradékú máj két órai átáramlás alatt visszatartotta a higanynak 37.8%-át.*

2. kísérlet: 1650 gm. nyúl máját az előbbi módon átáramoltatjuk. Kimosás kissé nehezen megy, mert a máj megduzzadt, a mosó folyadék csak cseppenként hatol rajta át. Egy óra múlva vértelen, tiszta folyadék csepeg át. A kísérlet nem kifogástalan s épen csak mint rossz példát állítjuk ide. Ez a kísérlet demonstrálja, hogy mily téves eredményekre vezethet az ilyenekből levont következtetés. Az átáramlás 1 1/2 óráig elég jól ment, de ekkor apró finom flocculusok kezdtek látszani a vérsavóban, a máj duzzadni kezdett, az áramlás lassabb lett s nagyobb nyomást kellett alkalmazni. A kimosás ennek dacára igen nehezen ment. A májat fel sem dolgoztuk, csupán a Hg.-t határoztuk meg benne, ami 0.0458 gm.-nak találtatott. Tehát a máj ez esetben a 1 1/2 óráig átáramlott Hg.-nak (0.0740 gm.) 61.9%-át tartotta volna vissza!

Az átáramlás ilyen meghiusulásának az oka rendszeren az volt a mi esetünkben, hogy vagy túlmelegedett az átáramló vér (ily fémek jelenlétében már 40°-nál láttunk fellépni finom porszerű csapadékot), vagy az átáramlás előtt a máj nem volt eléggé kimosva a nem defibrinált vértől s ettől támadtak flocculusok az átáramló folyadékban. Megesett párszor az is, hogy a máj az átáramlás vége felé elvesztette áttetszőségét, világosabb, átlátszatlanabb lett, mintha a sejtek protoplasmája megalvadt volna. Az ily kísérleteket egyáltalán kárbamenteknek tekintettük; sajnos, ezek voltak a nagyobb számúak.

Hogy a máj ezen egyszerű átáramlás mellett is megtartotta épségét, azt abból következtetem, hogy a levegővel összerázott oxygendús piros vér mint sötét visszeres vér csurgott ki a májból s hogy az átáramlás előtt kinyomott epehólyag az átáramlás alatt mindig újra megtelt epével.

3. kísérlet: 2100 gm. nyúl mája a fenti módokon átáramoltatik 10 cm³ higany-albuminatos, higitott, defibrinált nyúlvérrel két órán keresztül. Kimosás sóoldattal könnyen megy, 30 perc alatt be van fejezve.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinban	Hg = 0.0181 gm.
Nucleo-albuminban	Hg = 0.0035 "
Peptonokban	Hg = 0.0006 "
Nucleinekben	Hg = 0.0029 "
A feldolgozott májban	Hg = 0.0251 gm.

A máj egy kis lebenye lekötött az átáramlás előtt; ennek súlya 11.5 gm., száraz maradéka 3.62 gm. Az átáramlott lebenyek súlya 89 gm., száraz maradékuk 28 gm. s ez visszatartotta az átáramlott higany 34%-át.

Hogy vajjon a higany ilyen kötődése az élő állat májában is így történik-e, annak megvizsgálására három kutyát állítottam kísérlet alá, amelyek hosszú időn át 0.01—0.02 gm. sublimatot kaptak ételük közé keverve. Az eredmény a következő volt:

4. kísérlet. 5850 gm. kutya december 22-ike óta február 4-dikéig naponta 0.01 gm. sublimatot fogyaszt el ételével együtt. Ma 7900 gm. chloroform-narcosis alatt indítjuk meg a máj átmosását, ami 550 cm³ sóoldattal jól sikerül. A máj egy levágott lebenye 15 gm., száraz maradéka 4.65 gm., a feldolgozott lebenyek súlya 157 gm., száraz maradékuk tehát 35.33 gm. Feldolgozás a rendes mód szerint.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Hg = 0.0056 gm.
Nucleo-albuminokban	Hg = 0.0018 "
Peptonokban	Hg = nem mérhető
Nucleinekben	Hg = negatív
Összesen	Hg = 0.0074 gm.

5. kísérlet. 5750 gm. kutya december 22-étől február 4-éig 0.01 gm. Hg Cl₂-t, február 4-étől április 4-éig 0.02 gm. Hg Cl₂-t fogyaszt el ételével együtt. Ma, április 4-én, 5800 gm. narcosisban átmosás, a máj egy óra alatt vértelen 1250 cm³ sóoldat elhasználása után. Levágott leány 17 gm., száraz maradéka 5.05 gm., feldolgozott leányok 220 gm., száraz maradékuk 65.35 gm.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Hg = 0.0202 gm.
A nucleo-albuminokból álló csapadékban, midőn azt a filterről levettem, találtam a filter csücskében három kicsiny kéneső-golyócskát, összesen 0.0055 gm.-nyi súlyban. Ezeket eltávolítva, analizáltam a nucleo-albuminokat	Hg = negativ
Peptonokban	Hg = 0.0008 "
Nucleinekben	Hg = 0.0030 "
Összesen	Hg = 0.0298 gm.

A májban microscopice a felhám elzsírosodása és a sejtek vacuolus degeneratioja volt látható.

6. kísérlet. 8150 gm. kutya december 22-étől február 4-éig 0.02 gm. Hg Cl₂-t, február 4-étől május 13-áig 0.04 gm. Hg Cl₂-t fogyaszt el ételével keverve. Ma 7800 gm. narcosisban kimosás, egy leányban nem tökéletes; ezt eltávolítjuk s beszárítjuk, súlya 21 gm., száraz maradéka 5.82 gm.; feldolgozott leányok súlya 189 gm., száraz maradékuk 52.38 gm.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Hg = 0.0153 gm.
Nucleo-albuminokban	Hg = 0.0051 "
Peptonokban	Hg = 0.0021 "
Nucleinekben	Hg = 0.0015 "
Összesen	Hg = 0.0240 gm.

A higany tehát, mint ezen kísérletekből kitűnik, leginkább a májsejtek globulinjaival lép összeköttetésbe, de a nucleo-albuminok és a nucleinek is elég jelentékeny mennyiséget tudnak

megkötni. Ez utóbbiakban a higany úgy látszik, nincs valami szoros kötésben, mert az emésztés alkalmával, sósavas közegben jó része feloldódik, úgy hogy a „peptonok“ is rendesen higanytartalmúak.

Arsen.

Az arsen localisatiojára nézve igen eltérő vizsgálatokkal találkozunk az irodalomban. *Ritter*³⁴ szerint az arsen a májban halmozódik fel. Egy kutyának májában, a mely négy héten át naponta 0·005 gm. arsenessavat kapott, 0·0034 gm. arsenet talált 100 gm. májra vonatkoztatva, míg ugyanezen állat 900 gm.-nyi vére nem adott mérhető arsennyomokat. *Scolosuboff*,³⁵ ki *Gautier* módszere szerint és annak laboratóriumában dolgozott, a legtöbb arsenet az agyban és gerincezvelőben találta, a máj többet tartalmazott, mint az izmok. 100 rész izomban talált 0·00125 gm.-ot, májban 0·00217 gm.-ot, agyban 0·00885 gm.-ot, gerincezvelőben 0·00933 gm.-ot.

*Gautier*³⁶ és *Stassano*³⁷ vizsgálataikkal azt bizonyítgadják, hogy az arsen a szövetekben és a leucocyta-kban főleg a nucleinekhez van kötve. *Stassano* meg éppen azt a véleményét nyilvánítja, hogy általában minden mérge a nucleinokkal vagy a nucleinsavakkal lép összeköttetésbe.

*Chapuis A.*³⁸ szerint az arsen sehol sem localizálódik! Harminez napig 0·05—0·07 gm. arsenessavval etetett állatok belszervei nem változtak el; sem az agyban, sem a gerincezvelőben, izmokban, májban nem volt arsen kimutatható. A kísérlet tartama alatt a vizelet folyton erősen arsen-tartalmú volt s arsenessav-tartalma naponta 0·009—0·012 gm.-ra volt tehető.

Scolosuboff lelete óta különösen francia szerzők nagyon is felkarolták azt az eszmét, hogy az arsen a lecithinben gazdag szövetekben localizálódik. Később, mikor még az is kiderült, hogy a csontokban igen hosszú ideig megmarad az arsen, az a hypothesis merült fel, hogy az arsenessav a csontokban s talán a lecithinben is a phosphorsavat pótolja, elfoglalván annak helyét. Ezen magyarázatnak képviselői *O. Caillol de Poncy* és *Ch. Livon*, kiknek munkáját *Berthelot*

terjesztette
ülésén.

A
hozott
de Poncy
foglalja.
kimutatta
pyroarsen
nál ő is
sára szo
ségére.
a májbó
kutyána
ben 0·00
másik es
100 gm.
annyi m
gm.-ot t
sokáig m
tok egys
voltak;
ugyanaz

Luc
*L'Hôte*⁴⁰
éves leár
agyában.

Slo
a nuclein
tükröt, a
rozta me
Fresenius
e helyett
30—60 g
kénsavva
8—10 g
mig kéns
ismételni

terjesztette elő a francia akadémia 1876. június 9-diki ülésén.

A meglehetősen összezavart kérdésben nagy világosságot hozott *Ludwig E.* munkája,³⁹ amely *Scolosuboff* és *Caillol de Poncy-Livon* munkáinak kritikai méltatását is magában foglalja. *Ludwig* igyekezett az arsenet pontosan quantitative kimutatni s acut mérgezéseknél sikerült is neki azt magnesium-pyroarsenat alakjában lemérni, de chronice mérgezett állatoknál ő is csak a Marsch-apparatusban kapott tükrök intensitására szorult és abból vont következtetést az arsen mennyiségére. Legintensívebb tükröket — sokszor kettőt is — mindig a májból kapott. Egy 2 gm. arsenessavval megmérgezett 10 kilós kutyának agyában 0'0005 gm., májában 0'0084 gm., vizeletében 0'006 gm. arsenet talált a 100 gm. substantiára. Egy másik esetben 0'0004 gm.-ot az agy, 0'0053 gm.-ot a máj 100 gm.-jában. Embernél 100 gm. agy 0'00004 gm.-ot, ugyanannyi máj 0'00338 gm.-ot, vese 0'00515 gm.-ot, izom 0'00012 gm.-ot tartalmazott. A csontok, de különösen a máj igen sokáig megtartják arsen tartalmukat. *Ludwig* esetében a csontok egyszer még 27 nappal az etetés után arsen tartalmúak voltak; 40 nap múlva a csontok már arsenmentesek, de ugyanazon állatnál a máj még jelentékeny arsenet tartalmazott.

Ludwig vizsgálatait megerősítik a *Bergeron*, *Delens* és *L'Hôte*⁴⁰ analysisei, akik egy mitis-zölddel mérgezett tizenhét éves leány májában hétszer annyi arsenet találtak, mint az agyában.

*Slowtsoff*²³ az arsenet a máj emésztetlen maradékában, a nucleinhez kötöttnek találta: csak ez a fractio adott arsen-tükröt, a többiek nem. Az arsenet *Gautier A.*⁴¹ szerint határozta meg a Marsch-apparatusban. *Gautier* szerint a Babo-Fresenius-féle oxydáló eljárással arsen trioxyd száll el, azért ő e helyett a következő methodust ajánlja: 100 gm. szövetre 30—60 gm. conc. salétromsavat kell önteni és 1 gm. conc. kénsavval melegíteni, a míg elfolyósodik. Ez után lehűtve, 8—10 gm. kénsavat ad hozzá; a melegítés most addig megy, míg kénsavgőzök kezdenek elszállni. Néha többször meg kell ismételni a salétromsavhozadáást. Végül elüzi a salétromsav

maradékait, még kevés kénsavat ad hozzá s a barna folyadékot 600—700 cm. vízbe önti, hol üledék képződik. Filtrálja, mossza s a szüredékhez 1—2 cm³ kénessavat ad s melegen több óráig kénhydrogent vezet az elegybe. A nyert arsen-sulfidot az ismeretes tisztítás után kénsavban arsen-trioxyddá oldva vizsgálja a Marsch-apparatusban. Gautier szerint már 50—60°-nál illan az arsen-trichlorid. Ő ezzel az eljárással szinte meseszerű pontosságú analyseseket végzett s majdnem minden szervben, még a thyreoideában is tudott arsen kimutatni normális embernél. (Normális arsen-tartalom!) Gautiernek ezen vizsgálatai a szervek normális arsen-tartalmát illetőleg még nincsenek mások által is megerősítve s ezért nem lehet azokat még minden tartózkodás nélkül elfogadnunk, annival inkább nem, mert ismerve a Marsch szerinti arsenkimutatás érzékenységét, köztudomású, hogy nehezebb a chemikusnak az arsen jelenlétét teljesen kizárni, mint arsen-nyomokat találni.

Kísérleteimhez csekély napiadagokkal chronice mérgezett nyulakat használtam, melyek az arsenessav milligrammos adagjait heteken át minden zavar nélkül igen jól tűrték. Kísérletet tettem az arsennek arsen-trisulfid alakjában való meghatározására, azonban sikertelenül. Én is, mint Ludwig, az arsen-tükrök összehasonlító becslésére szorítkoztam azután, ami ha abszolút értékeket nem is szolgáltatott, de annál szemléltetőbb formában mutatta a különböző mennyiségeket.

Oxydálásra az 1·08 fjs. sósavat és a chlorsavas kalit használtam, ügyelve arra, hogy a folyadék be ne párologjon. A concentratio megtartása mellett Felletár soha sem tapasztalta, hogy arsen-vesztéseget szenvedett volna. Az arsen leválasztására a hosszadalmas és melegítéssel járó hydrogensulfid-bevezetés helyett szintén a *Bonsels* által ajánlott és *Felletár*¹ által kidolgozott s már huszonöt év óta használt ammonium-rhodanatos eljárást használtam.

Az oxydatio után megszürt és a mosóvízzel elegyített, mintegy 60/o sósav-oldatból 2—4 gm. ammonium-rhodanattal mintegy 0·2 gm. arsenessav bizton leválasztható, ha a felkavart elegyet homokfürdőn 85—90°-ig melegítjük, amíg a pohár falán kénhydrogen-gyöngyözés

¹ L. Felletár—Jahn. Törvénytörvénykezési chemia elemei.

lesz látható
fürdőn
8—12 ó
terre vis
újra oxy
eljárást
most tel
a szüre
Most a
ritjuk o
savval v
az oldat
nyomait
elegyhez
sav gőz
salétrom
nem szü
vizsgálju

A
500 gm.
fejlesztv
melylyel
pokon á
négyseze
gáz szár
mentes v
töttem a
fejlődni

K
I
rába 0·0
Kimosás
lebeny s
száraz m

A
A
N
F
N
A

száraz

lesz látható. Ezután óraüveggel befedjük, még néhány perczig a homokfürdön hagyjuk s azután kihülés és ülepedés czéljából félreállítjuk 8—12 órára. A nagyrészt organikus anyagokkal kevert csapadékot filterre viszzük, kimossuk és sósavval (100 gm.) és chlorsavas kalival újra oxydáljuk s ammonium-rhodanattal ismét leválasztjuk, esetleg az eljárást még harmadszor is megismételjük. Az így nyert arsentsulfidot most teljesen chlormentessé mossuk, a szűrőről ammoniával leoldjuk s a szüredéket porcellán-csészében vízfürdön szárazra párologtatjuk. Most a maradékot füstölő salétromsav 2—3 cm³-ével leöntve, beszárítjuk oxydálás czéljából. Ezt a maradékot 5 cm³ tiszta tömény kénsavval vízfürdön 1—2 szem natriumnitrat-kristálykával melegítjük, míg az oldat teljesen szintelen, vagy csak alig sárgás. Ezután a salétromsav nyomait homokfürdön való melegítéssel izzuk el; végül a kissé lehűlt elegyhez egy jó csipet ammonium-sulfatot adunk s a melegítést a kénsav gőzölgéseig homokfürdön még tíz perczig folytatjuk, mikor a salétromsav utolsó nyomai is elszállnak (brucin-oldattal egy kivett csepp nem színesedik meg). Kihülés után négyszeresen vízzel hígítjuk és így vizsgáljuk a Marsch-készülékben.

A Marsch-készülékben olyan zinket használtam, amelyből 100 gm. 500 gm. arsenmentes kénsavval csaknem a teljes oldódásig hydrogent fejlesztve, nem adott fehér papírlap előtt észrevehető lepedéket. Sósavamat, melylyel az oxydálásokat végeztem hydrogen-sulfiddal telítve és hónapokon át állva hagyva tettem arsenmentessé. Nemesak ez, a zink és a négyszeresen hígított kénsav, hanem a chlorsavas kali s a hydrogen-gáz szárítására alkalmazott kalium-hydroxyd is megvizsgáltattak arsenmentes voltukra. A vizsgálandó anyagot igen lassan s apránként öntöttem az apparatusba s a hydrogent igen lassú áramban engedtem fejlődni minden esetben egy óra hosszáig.

Kísérleteim három sikerültje a következő:

I. kísérlet: 1800 gm.-os nyúl 17 napon át kap naponta a gyomrába 0.001 arsenessavat. A mai napon 2100 gm., virgonez, jól eszik. Kimosás tökéletes, 15 percz alatt 300 cm³ sóoldattal. Máj súlya 62 gm., lebeny súlya 8.7 gm., száraz maradéka 3.2 gm., feldolgozott máj 53.3, száraz maradéka 19.6 gm. Nucleo-albuminok igen bőven válnak le.

Arsentükrök erőssége:

Albumin + globulinokban III. fokú positivitás.

Nucleo-albuminokban éles gyűrű, II. fokú positivitás.

Peptonokban csak nyomok.

Nucleinekben csak nyomok.

A nucleinek egy oxydálás alkalmával feledékenységből szárazra párologtak s így arsen belőlük elillanhatott.

2. kísérlet: 1700 gm.-os nyúl 31 nap óta kap gyomrába naponta 0.001 gm. arsenessavat. Jól eszik, virgoccz, jelenleg 1950 gm.-os. Kimosás tökéletes, 6 perc alatt 210 cm³ sóoldattal. Nucleo-albuminok igen bőven válnak le. Lebény súlya 7.5 gm., száraz maradéka 2.8 gm., feldolgozott máj súlya 49 gm., száraz maradéka 18.3 gm.

Arsentükrök erőssége:

Albumin + globulinban III. fokú gyenge gyűrű.

Nucleo-albuminban I. fokú erős barna gyűrű.

Peptonokban alig látható nyomok.

Nucleinekből I. fokú intenzív barna fémfényű gyűrű.

3. kísérlet: 2250 gm.-os nyúl 51 napig kapott naponta 0.001 gm. arsenessavat. Utolsó napokban nem jól eszik, ma 2150 gm. súlyú, máj kicsiny, kötőszövetes. Nucleo-albuminok nem válnak le jól ecetsavra, csak ha savat KOH-val egy kissé letompítom: akkor sem sok. Lebény súlya 6.8 gm., száraz maradéka 1.8 gm., feldolgozott máj súlya 65 gm., száraz maradéka 17.2 gm.

Arsentükrök erőssége:

Albumin + globulinban teljesen negatív.

Nucleo-albuminokban II. fokú, barna halvány gyűrű.

Peptonokban III. fokú gyenge gyűrű.

Nucleinekből I. fokú, éles határú erős gyűrű.

Az arsen tehát legnagyobb mértékben a májsejtek nucleinje által köttetik meg, de a nucleo-albuminok is elég erős arsenmegkötő képességgel bírnak. Az albumin + globulin-fractions egy esetben teljesen negatív, két esetben igen gyenge reactiót adott: arsenmegkötő képességről itt alig lehet szó. A „peptonok” fractiójába az arsen a nucleinekből is juthat nyomokban a három napi emésztés alatt.

Valószínűnek tartottam, hogy a nucleo-albumin-fractionsban is nem az albumin, hanem a nuclein játszsza az arsenmegkötő szerepet. Ezt megtudni óhajtván, egy kísérletet csináltam; három héten át 0.002 gm. arsenessavval mérgezve egy 2300 gm.-os nyulat s ennek májából nyert nucleo-albumint 48 órai emésztésnek vetettem alá: a csekély emésztetlen maradék jól kivehető arsengyűrűt adott, míg az emésztés alatt oldódott rész igen gyenge arsennyomokat tartalmazott. A máj

nem oldható részének emésztetlen maradéka ez esetben is szép arsenükröt adott.

Slowtsoff hasonló eredményre jutott s még azt is kimutatta, hogy az arsen megkötése elég erős arra, hogy még ismételt lúgban való oldás és eczetsavval való újra kicsapás esetén is az arsen mindig a nuclein-csapadékban található. A nucleo-albumin-fractions azonban ő mindig arsenmentesnek találta s a többiekben sem talált nyomokat. Lehet, hogy a különbség oka az, hogy míg én nyulakkal, addig ő sokkal nagyobb kutyákkal dolgozott ugyanolyan minimális arsenmennyiségekkel; bár nem hiszem, hogy ezzel a differentia teljesen meg volna magyarázható.

Ólom.

Már régen ismeretes, hogy az ólom a szövetekben nagy előszeretettel rakódik le, s épen ezen tulajdonságának köszönheti, hogy a legminimálisabb napi adagokban is idővel chronicus mérgezést okoz.

*Annuschat*⁴² tanulmányozta az ólom felszívódását, a májban lerakódását és az epével kiválasztását. Szerinte a bevitt ólomcukor igen jól szívódik fel: 14 óra alatt 1 gm.-ból 0.2932 gm. ólom szívódott fel, s ebből az első 5 óra alatt felfogott epében 0.0048 gm., a májban pedig 0.0547 gm. ólom volt feltalálható. Szerinte az ólom kiválasztása az epével és vizelettel a bevitt ólom mennyiségével arányosan történik mindaddig, míg a bevitel tart, ennek megszakításával hirtelen megszűnik. Ezért nem talált némely szerző ólommérgezetek vizeleteiben ólmot. De *Melsens*⁴³ és *Guillot* szerint újra megjelenik az ólom a vizeletben jodkali adagolása mellett. A máj azonban még akkor is jelentékeny ólmot tartalmaz, ha az epe már semmit se választ ki.

A mint *Annuschat* dolgozatából is látszik, a máj a szervezetben visszatartott ólomnak egyik fő raktára. Ugyanezt még számos pontos vizsgálat és adat bizonyítja. *Binet* és *Frévo*⁴⁴ szerint acut mérgezés esetén a májban található a legtöbb ólom, míg lassú mérgezésnél a vesékben több halmo-

zódik fel. Ezzel ellentétben áll *Oliver* (Ref. Virchow Jhr. 1891.) lelete, ki embernél 1 kgm. májra vonatkoztatva 0'00416 gm.-ot, lépre 0'0039 gm.-ot, nagy agyra 0'00216 gm.-ot, kis agyra 0'0086 gm.-ot, vesére 0'0013 gm.-ot, szívre 0'0005 gm.-ot talált.

Baum és *Seliger*⁴⁵ egy 80 napig 10—15 gm. plumb. acetattal etetett tehén májának kgm.-jában 0'1 gm. ólmot találtak, a submaxillaris kgm.-jában 0'113 gm.-ot, szívének kilójában 0'13 gm.-ot, a többi szervekben kevesebbet, mint a májban. Ugyancsak ők mutatták ki, hogy az ólom a tejbe is átmegy.

Kísérleteimet nyulakon tettem meg, még pedig Binet és Prévost szerint gyors mérgezést alkalmaztam, hogy így több ólmot kapjak a májban. Később azonban kiderült, hogy a kis napi adagok huzamos alkalmazása mellett több méreg halmozódik össze a májban.

Az analysis menete a következő volt:

Az oxydatio után a folyadékot ammoniával közömbösítve lombikba öntöttem, s 20—30 perczen át kénhydrogent vezettem belé, azután dugóval bedugva langyos helyen ülepítettem 12—24 óráig. A hydrogen-sulfidos vízzel jól kimosott csapadékot szűrőre gyűjtve, a szűrőt elszene-sítettem, s szódával és salétrommal elpuffantottam. A sötömeget vízzel feloldva az oldatlan részekkel együtt gondosan pohárkába mostam és CO₂ árammal telítettem az olvasztásnál keletkezett NaOH carbonattá alakítása végett. A fölös CO₂-t felforralással elűzve, megsűrtem, s a szűrőn maradt ólom, vas- és calcium-carbonatot jól kimosva, híg eczetsavval digeráltam, s újra szűrtem. A szüredék tartalmazta az összes ólmot, calciumot és kevés vasat. Most az ólmot két térfogat borszesz hozzákeverése után kénsavval választottam le, a vas, és a csak nyomokban jelen levő calciumsulfat-oldatban maradtak. Egy napi állás után leszűrtem, a szűrőt alkoholos vízzel kénsavmentesre mostam, szárítottam és tégelyben előbb gyenge, majd erősebb izzitással elhamvasztottam. Szürke maradék esetén azt 1 csepp kénsav és 1 csepp salétromsavval bepároltam és ismét kiizzítottam.

A kísérletek a következők voltak:

I. kísérlet. 2500 gm. nyúl négy napon át kap 0'24 gm. ólom-acetatot 25 cm³ vízben sondán keresztül. A negyedik napon kimúlt; még meleg, mikor a máját kimossuk, ami nem tökéletesen sikerül. nucleo-albuminok leválása nem jól megy, kevés ülepedik le és rosszul

filtrálhajú. Lebényke súlya 10·5 gm., száraz maradéka 2·75 gm., feldolgozott máj súlya 65 gm., száraz maradéka tehát 17·00 gm.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Pb = 0·0005 gm.
Nucleo-albuminokban	Pb = 0·0018 „
Peptonokban	Pb = 0·0048 „
Nucleineken	Pb = 0·0022 „
Összesen	Pb = 0·0093 gm.

2. kísérlet. 3400 gm. nyúl öt napon át kapott 0·24 gm. ólom-acetátot 25 cm³ vízben sondán keresztül. Az ötödik napon közvetlen az adagolás után rosszul lesz, bÉna, dýspnoicus. Hirtelen canult kötünk a v. portaeba, s a májat teljesen vértelenre mossuk 300 cm³ sóoldattal 15 percz alatt. Lebényke súlya 11·2 gm., száraz maradéka 2·78 gm., feldolgozott máj súlya 92 gm., száraz maradéka 22·83 gm.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Pb = 0·0003 gm.
Nucleo-albuminokban	Pb = 0·0013 „
Peptonokban	Pb = 0·0051 „
Nucleineken	Pb = 0·0022 „
Összesen	Pb = 0·0089 gm.

3. kísérlet. 1250 gm. nyúl négy hét óta 0·5% ólomacetát-oldatba áztatott zabot eszik. Igen lesóványodott és étvágytalan, ma 950 gm., szőrei kihullanak, belei vértelenek, zöldesek, mája sötét vörösbarna, sok kötőszóvvettel. Kimosás még életben 200 cm³ sóoldattal 5 percz alatt tökéletes. A nucleo-albuminok eczetsavra egyáltalán nem válnak be, bár az oldat színe fehéressé válik és erősen zavaros lesz. Cseppenként kalilúgot keverünk hozzá, mire egy bizonyos fokú közömbösítésnél flocculusok képződnek, bár még a folyadék határozottan savanyú. Így elég bő üledéket kapunk, ami nucleo-albuminokból áll. A máj egy lebénykéje 6·5 gm., száraz maradéka 2·1 gm., a feldolgozott rész súlya 40 gm., száraz maradéka 1·3 gm.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Pb = 0·0065 gm.
Nucleo-albuminokban	Pb = 0·0073 „
Peptonokban	Pb = 0·0034 „
Nucleineken	Pb = előmlött
Összesen	Pb = 0·0172 gm.

4. *kísérlet.* 1280 gm. nyúl 31 napja eszik 0.5% ólomacetatos zabot, ma 1200 gm., elég jól eszik. Májkimosás 10 percz alatt 180 cm³ sóoldattal tökéletesen sikerül. A 0.7% konyhasós kivonatok tejszerűen megzavarodnak eczetsavra, de a nucleo-albuminok leválása csak kevés kálilúg hozzáadására következik be. Lebényke súlya 8 gm., száraz maradéka 2.6 gm., feldolgozott máj súlya 45 gm., száraz maradéka 14.6 gm.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Pb = 0.0032 gm.
Nucleo-albuminokban	Pb = 0.0051 „
Peptonokban	Pb = 0.0049 „
Nucleinekben	Pb = 0.0011 „
Összesen	Pb = 0.0143 gm.

Az ólom megkötésében lényeges szerepet játszanak a májsejtek nucleo-albuminjai és a sóoldatokkal ki nem oldható albuminok, amelyek emésztés útján mennek csak oldatba. Emellett a globulinok is elég jelentékeny ólmot tudnak megkötni, különösen idült mérgezés esetén (két utóbbi kísérlet), bár nem tartom kizártnak, hogy ezen fractio csak azért tartalmaz annyi ólmot, mert a nucleo-albuminok leválasztására eczetsavat, az ólom jó oldószeret alkalmaztam. Lehet, hogy az ólom csak lazán köttetik meg, s a híg eczetsav nagy tömege hosszabb állás mellett kioldja az ólom egy részét a nucleo-albuminok mellől. Hogy a nucleo-albuminnak albumin vagy nuclein része köti-e meg az ólmot, az még abból, hogy a peptonfractio több ólmot tartalmaz, nem világos, mert itt is lehet meleg sósavoldattal való kioldódásról szó. Ez utóbbi mellett szól az, hogy az emésztetlen és jól kimosott nucleinek még mindig tartalmaznak ólmot 1—2 mgm.-nyi mennyiségben.

Zink.

Azink felszívódására nézve vizsgálatokat végzett *Michaelis*,⁴⁶ aki májban nagyobb mennyiségű zinket talált, s azt az epében is kimutatta. Szerinte a zink a rézzel analog viselkedik: a máj által visszatartatik és az epével lassan kiürül. *Lehmann*⁴⁷

érdekes esetében, amely egy kutyára vonatkozik, amelyik 1 évig összesen 155 gm. zinket fogyasztott el s ep és egészséges maradt és jól fejlődött, 200 gm. májban 0·02 gm. zinket talált; a többi szervekben kevesebbet.

A zinkre vonatkozólag összesen öt kísérletet csináltam, de csak háromról tudok beszámolni, kettőnek analysisei elszerecsétlenültek.

A kimutatás a következő mód szerint történt:

Az oxydált folyadék ammoniával közömbösítettén, a zink sulfid alakjában 30 percznyi H₂S áram bevezetésével leválasztatott. A kis lombikban levő és azt majdnem a dugóig kitöltő folyadék langyos helyen áll 12 óráig. Ezután a csapadékot szűrőre viszzük, kénammonias vízzel kimossuk, és sósavval a szűrőről a zinksulfidot a vassulfiddal együtt leoldjuk. Az oldatot 1—2 szem chlorsavas kalival fellemelegítjük, míg megzöldül a chlortól, ami a vasat ferrivassá oxydálja, s most a vasat, s az esetleg jelenlevő földfémeket ammoniával csapjuk ki, a melynek fölőslégében a zink oldva marad. 10 óra múlva megsűrjük; a szűrédekot eczetsavval gyengén megsavanyítjuk és H₂S gázt vezetve bele, leválasztjuk a zinksulfidot. A langyos helyen bedugaszolt lombikban 12—24 óráig ülepített csapadékot szűrőre viszzük, kimossuk oly hydrogensulfidos vízzel, amelyhez eleinte több, azután kevesebb chlorammoniumot elegyítettünk, végül tiszta hydrogensulfidos vízzel fejezzük be a mosást. A tiszta zinksulfidot sósavban oldjuk s platinacsészében forralás közben natriumcarbonattal választjuk le belőle a zinket; a zinkcarbonatot szűrőre hozva, elégetjük és zinkoxyd alakjában mérjük le a zinket. (Fresenius I. 250—251. old.)

Kísérleteim a következők voltak:

1. *kísérlet.* 1250 gm. nyúl 4 hét óta 0·50% eczetsavas zinkkel. áztatott zabot eszik, ma 1190 gm., végtagjai egy nap óta bénák. Kimosás morphinnarcosisban 200 cm³ sóoldattal tökéletesen sikerül 15 percz alatt. Lebény súlya 6·8 gm., száraz maradéka 1·9 gm; feldolgozott máj súlya 45 gm., száraz maradéka 12·57 gm. Feldolgozás mint rendesen.

Analysisek eredményei:

Albumin + globulinokban	Zn = 0·0031 gm.
Nucleo-albuminokban	Zn = 0·0011 „
Peptonokban	Zn = negativ
Nucleinekben	Zn = 0·0006 gm.
Összesen	Zn = 0 0048 gm.

2. kísérlet. 1200 gm. nyúl aug. 23. óta eszik okt. 10-ig zinkes zabot. Ma 1098 gm., sovány, étvágytalan. Kimosás narcosisban tökéletes; 150 cm³ sóoldattal 10 perc alatt. Egy lebenyke súlya 6.5 gm., száraz maradéka 1.7 gm.; feldolgozott máj súlya 41 gm., száraz maradéka 10.72 gm. Feldolgozás mint rendesen.

Analysisek eredménye:

Albumin + globulinokban	Zn = 0.0041 gm.
Nucleo-albuminokban	Zn = 0.0012 "
Peptonokban	Zn = 0.0011 "
Nucleinekben	Zn = 0.0003 "
Összesen	Zn = 0.0067 gm.

3. kísérlet. 1800 gm. nyúl 8 napon át naponta 20 cm³ 1% zink-acetat-oldatot kap sondán keresztül a gyomrába; összesen 1.6 gm. zinkacetat-oldat. Nem fogyott. Kimosás még életben tökéletes. Egy lebenyke súlya 8.5 gm., száraz maradéka 2.45 gm.; a feldolgozott rész súlya 52 gm., száraz maradéka 15.00 gm. Nucleo-albuminok leválasztása eczetsavval nem jól megy, kevés csapadék képződik és ez nem jól filtrálható.

Analysisek eredményei:

Albumin + globulinokban	Zn = 0.0048 gm.
Nucleo-albuminokban	Zn = 0.0032 "
Peptonokban	Zn = 0.0033 "
Nucleinekben	Zn = 0.0016 "
Összesen	Zn = 0.0129 gm.

A zink megkötésében a májsejtek globulinjai és nuclealbuminjai játszzsák a főszerepet. Hogy az előbbiektől fraktiójában két első esetben jóval több zink találtatott, az talán itt is az eczetsavval való kioldódásnak tudható be. A harmadik esetben a peptonok is jelentékeny mennyiséget tartalmaznak: úgy látszik, hogy rohamosabb zink felszívódás esetén az oldhatatlan nucleo-albuminok is actióba lépnek a zink megkötésére.

Fémretentio a máj különböző physiologiai és kóros állapota mellett.

Mivel a vena portae vérével a májon áthaladó fémek visszatartása nem történik másképp mint vegyi úton: a májsejtek különböző fehérje-anyagainak a kérdéses fémhez való vegyi rokonsága alapján, már előre gondolható volt, hogy a májsejtek nem lesznek minden körülmények között egyformán képesek ezen feladatra. Ismeretes, hogy kiéhezett állatok májának száraz maradéka kevesebb, mint jól tápláltaké; a mi valószínűleg fehérjéinek megfogyásával van szoros összefüggésben.

Egy ilyen megkötő anyagokban szegényebb máj nem is felelhet meg mérgevvisszatartó feladatának oly mértékben, mint normális körülmények között. Lehető azonban, hogy e fémvegyületek létrejövetele nemcsak csupán a májsejtek vegyi anyagainak több vagy kevesebb voltától függ, hanem a sejtek életműködésének, egészségének mértékétől is: a megbetegedett májsejtek még ugyanannyi szilárd alkatrész mellett sem lesznek képesek annyi mérget visszatartani, mint az egészségesek. Végül még egy körülmény birhat nagy fontossággal, mint azt *Roger* állatkísérletekkel az alkaloidokra kimutatta: a máj glycogendús vagy glycogenszegény volta.

Igyekeztem ezen érdekes kérdésekre a feleletet megkapni. A kísérletek megtételére a *rezet* választottam, mint amelynek elektroliticus meghatározása egyfelől nagy pontosságot és biztosságot ígért, másfelől egyszer felállított berendezés mellett kényelmes és könnyű volt.

Tervem szerint összehasonlítandók voltak a jól táplált, glycogendús májak, a jól táplált, de glycogenmentes májak, a kiéhezett nyúl mája és végül a phosphorolajjal mérgezett nyulak kezdődő zsírosodásban levő májai rézvísszatartó képességükre nézve.

Állították újabban, hogy phosphoros májakban a zsír nem fehérjeszétéséből származik, hanem más szervekből vándorol oda, tehát csak zsíros infiltratio volna (*Lebedeff*⁴⁸).

Támogatni látszik ezt az a körülmény, hogy az ily elzsírosodott máj száraz maradéka több, mint a normalis májé; míg az a lelet, hogy teljesen zsírszegény, kiéhezett állatoknál is fel lép a máj illetén elváltozása, ellentmond ezen felvételnek. A húgyanyagnak kétszerre felszaporodott mennyisége is fokozott fehérje szétesésre mutat. Nekem nem volt célom a phosphor által a májsejtek fehérjeanyagait destruálni, hanem csupán ezen protoplasmaméreg segélyével azokban csökkent physiologiiai tevékenységet és gyenge ellentállóképességet óhajtottam létesíteni.

Glycogenmentessé *Simon*¹⁰ methodusa szerint tettem a májat: a nyulat először jól tartottam, azután 2 napig csak 100 cm³ tejet adtam neki s a 3. napon 0.01%-os strychninum nitr. oldatból $\frac{1}{4}$ órai időközökben 1—1 Pravaz-fecskendővel adtam bőre alá, amíg egy görcsrohamot nem kapott. Mesterséges légzéssel sikerült megmenteni, de még 2 óra hosszat tovább ingereltem s még néhány görcsrohamot váltottam ki. Ebbe sok állat belepusztult. 24 óra múlva vettem azután kísérlet alá őket.

Hogy minden esetben egyforma mennyiségű méreg-oldat haladjon a májon keresztül, még pedig lehetőleg ugyanannyi ideig, acut mérgezésekre határoztam el magamat. Minden esetben egy és ugyanazon borkősavas rézoxynatron-oldatot használtam, amelynek felszívódását előbb tanulmány tárgyává tettem.

1. kísérlet: 2200 gm. nyúl 24 óráig éhezett; vékonybelei üresek. A duodenum alatt és a vastagbélbe lépés előtt lekötjük a vékonybelet s abba 10 cm³ rézoxynatronot fecskendezünk. Epehólyagot kinyomjuk, a ductust lekötjük. 11 ó. 35 p. a hassebet zárjuk. Déli 1 óráig élt az állat, d. u. $\frac{1}{24}$ órakor hullamerevségben találtuk, még meleg testtel. A lekötött vékonybél darabot kivágjuk, tartalmát kiürítjük, nyálkahártyáját jól lemossuk, a mosóvizet a tartalommal egyesítjük. A májat a v. portaeba kötött canül segélyével 0.7% NaCl + NaCO₃ oldattal jól vértelenre mossuk. Az ismertetett methodussal a rezet electrolysis útján határozva meg, találtatott:

A béltartalom + mosóvizben Cu = 0.0230 gm.

A bélfalzatban Cu = 0.0035 „

Összesen Cu = 0.0265 gm.

Áthozat . . .	Cu = 0.0265 gm.
10 cm ³ rézoxynatron-oldatban. . .	Cu = 0.0322 gm.
Fel nem szívódott	Cu = 0.0265 „
Circa 1½ óra alatt felszívódott . . .	Cu = 0.0057 gm.
Ebből a máj visszatartott	Cu = 0.0013 „
Megfelel	23%-nak.

A kimosott máj súlya 110 gm. volt, száraz maradéka 20.12 gm.-nak felelt meg.

2. kísérlet: 1870 gm. nyúl normális, jól táplálkozik. Délelőtt 11 ó. 10 p. 20 cm³ rézoxynatron-oldatot kap per os egy napi koplalás után. Negyedóra múlva végtaghűdések, 12 ó. 30 p.-kor még csipésre menekül, de magára hagyva oldalán fekszik. Délután 2 ó. 15 p. halva találtam: a szolgák gondos megfigyelése szerint 12 ó. 45 p.-kor mult ki. A májból kimosott vér 60 cm³ külön analizáltak; a gyomor és a belek összes tartalma a mosóvízzel együtt, valamint a gyomorbélfalzat külön-külön analizáltaknak. Az itt használt rézoxynatron-oldat friss készítésű s ezt használtam minden további kísérletemben.

20 cm ³ rézoxynatronban találtatott .	Cu = 0.0895 gm.
A gyomor és béltartalomban „ .	Cu = 0.0803 „
A gyomor és bélfalzatban „ .	Cu = 0.0029 „
1½ óra alatt tehát felszívódott . .	Cu = 0.0063 gm.
Ebből a kimosott májban volt . . .	Cu = 0.0015 gm.
Megfelel	23.8%
A májból kimosott vérben volt . . .	Cu = 0.0018 „

A máj kimosása kissé nehezen ment, 1 liter sóoldat elhasználásával 28 percz alatt. Máj súlya 110 gm. száraz maradéka 20.5 gm.

3. kísérlet: 2100 gm. nyúl két hét óta naponta kap a zabon kívül friss zöldséget is és 6 gm. szőlőcukrot. Hízott 290 gm.-ot, eredetileg 1810 gm. súlyú volt. Délelőtt 10 ó. 30 p. gyomorsonda segítségével 20 cm³ rézoxynatronot kap; 12 órakor chloroformnarcosisban canult kötünk a v. portaeba, miközben az állat elhal. Kimosás 380 cm³ sóoldattal 8–10 percz alatt tökéletes.

Máj súlya 70 gm., száraz maradéka 23.5 gm.

A májban találtatott Cu = 0.0021 gm.

Ha a két előbbi és az utóbbi kísérletek alapján fel-
veszszük, hogy $1\frac{1}{2}$ óra alatt átlag $0\cdot0058$ gm. Cu szívódik
fel, úgy ennek ez esetben visszatartott 36% -a.

4. *kísérlet*: 2300 gm. súlyú nyúl az előbbivel egyidejűleg és
egyező módon vétetett kísérletbe. Két hét alatt gyarapodott 190 gm.-ot,
eredetileg 2110 gm. súlyú volt. Dél előtt 10 ó. 33 p. 20 cm^3 rézoldatot
kap, dél előtt 12 ó. 10 p.-kor halál, azonnal kimossuk a májat, ami
 250 cm^3 sóoldattal sikerül.

Máj súlya 85 gm., száraz maradéka 28.5 gm.

20 cm^3 rézoldatban	Cu = $0\cdot0895$ gm.
Gyomorbéltartalomban.	Cu = $0\cdot0812$ „
Gyomorbélfalzatban (feltételes! analy- sis elromlott)	Cu = $0\cdot0032$ „
Felszívódott	Cu = $0\cdot0052$ gm.
A májban volt	Cu = $0\cdot0022$ gm.
A visszatartott réz ennek	$42\cdot3\%$ -a.

5. *kísérlet*. 2500 gm. súlyú jól táplált nyúl két napig koplal,
illetve tejet kap. A harmadik napon Simon szerint strychninezzük:
 $0\cdot0008$ gm. strychnin-nitrat óvatos adagolása után (nem egyszerre,
 $\frac{3}{4}$ óra alatt!) 2 igen erős görcsöt kap s további 2 óra alatt még
folyton izgatjuk, gyakran kap apró görcsöket. Következő napon dél-
előtt 10 ó. 30 p. 20 cm^3 rézoldatot adunk sonda segítségével. 11 ó. 30 p.
lábai kicsúsznak a hasa alól, háztizmai különösen ütésre heves hullámzó
fibrillaris rángásokat végeznek (strychnin-réz-hatás? tisztán a réztől
sohasem láttam). 11 ó. 40 p. halál a kikötés alatt. Kimosás $\frac{1}{2}$ óra alatt
 700 cm^3 sóoldattal nehezen megy.

Máj súlya 85 gm. száraz maradéka 21.5 gm.

$1\frac{1}{2}$ óra alatt átlag felszívódik	Cu = $0\cdot0058$ „
Májban találtatott	Cu = $0\cdot0016$ „ = $27\cdot6\%$

A máj glycogen-tartalmát az analysis előtt meghatá-
roztuk, de csak nyomok voltak jelen. A glycogen-meghatáro-
záshoz a Külz-Pflüger-féle methodus szerint sok $\text{HgJ}_2 + \text{JK}$
használtatott, ami azonban a rézleválasztásnál nem okozott
nagyobb nehézséget.

6. *kísérlet*. 2700 gm. jól táplált nyúl az előbbi módon glycogen-
mentessé tétetik Simon eljárásával. Három nagyobb és több kisebb
fohamot áll ki.

Másnap d. e. 9 ó. 30 p.-kor 20 cm³ rézoldatot kap gyomrába. Tünetek mint fentebb. Hullámzó fibrilláris rángások. 10 ó. 55 p.-kor kimosuk a májat, miközben az állat elhal. Kimosás 15 percz alatt 520 cm³ sóoldattal tökéletes.

Máj súlya 87 gm., száraz maradéka 23 gm.

1 $\frac{1}{2}$ óra alatt átlag felszívódik Cu = 0.0058 gm.

Májban találtatott Cu = 0.0018 „ = 31%

A glycogent Simon megbízhatóknak bizonyult kísérletei után nem tartottuk szükségesnek ismételtlen meghatározni.

7. kísérlet. 3150 gm.-os nyúl délelőtt 10 ó. 30 p.-kor 0.02 gm. phosphort kap gyomorsondán olajban oldva és emulgeálva. 72 óra múlva d. e. 10 ó. 30 p. 20 cm³ rézoldatot adagolunk, 11 ó. 50 p.-kor halál, máj rögtön kimosatik teljesen vértelenre 600 cm³ sóoldattal 20 percz alatt.

Az alig zsíros máj súlya 95 gm., száraz maradéka 28.1 gm.

1 $\frac{1}{2}$ óra alatt átlag felszívódik Cu = 0.0058 gm.

Májban talált Cu = 0.0018 „ = 31%

40 cm³ vérben (májból) . . Cu = 0.0028 „

A 31% valószínűleg kisebb lesz, mert a vérben is a rendesnél jóval nagyobb mennyiségű rezet találtunk, ami arra enged következtetni, hogy ez esetben az átlagos 0.0058 gm. Cu-nál jóval több szívódott fel. Külömben az állat igen súlyos volta, májának sok száraz maradéka is természetessé tesz a nagyobb perczentet anélkül hogy emiatt azt mondhatnánk, hogy a phosphoros máj több rezet tart vissza a rendesnél.

8. kísérlet. 1850 gm. nyúl 0.008 gm. phosphort kap olajos emulsióban a gyomrába. A harmadik napon 20 cm³ rézoldatot adunk per oss. d. e. 9 órakor. 10 ó. 15 p.-kor halál; máj kimosása tökéletes 25 percz alatt 400 cm³ sóoldattal.

Zsíros máj súlya 77 gm., száraz maradéka 21.8 gm.

20 cm³ rézoldatban Cu = 0.0895 gm.

Gyomor + béltartalom és fal-

zatban Cu = 0.0856 „

Felszívódott Cu = 0.0039 gm.

Májban találtatott Cu = 0.0008 „ = 20.5%

35 cm³ vérben találtatott . . Cu = 0.0018 „

9. kísérlet. 1850 gm. nyúl 9 napig teljesen koplal, ma 1650 gm. súlyú. Dél előtt 11 ó. 30 p.-kor 20 cm³ rézoldatot kap a gyomrába. 12 ó. 30 p.-kor végtaghűdés, hőcsökkenés, belei telve zöldes folyadékkal, vértelenek. Májkimosás 300 cm³ sóoldattal 10 perc alatt tökéletes; a mosás alatt 12 ó. 48 p.-kor pusztul el az állat.

Máj igen kicsi, barnás-szürke; súlya 52 gm., száraz maradéka 17.4 gm.

20 cm ³ rézoldatban van . . .	Cu = 0.0895 gm.
Fel nem szívódott	Cu = 0.0854 „
Felszívódott	Cu = 0.0041 gm.
Májban találtatott	Cu = 0.0004 „ = 9.75%

10. kísérlet. 2300 gm. nyúl 10 nap óta teljesen koplal, ma 2050 gm. Dél előtt 10 ó. 15 p.-kor 20 cm³ rézoldatot kap gyomrába. 11 ó. 30 p.-kor halál; májkimosás jól sikerül 600 cm³ sóoldattal 20 perc alatt. A máj kicsiny, sötét szürkés-barna, belek igen vértelenek.

Máj súlya 58 gm., száraz maradéka 18.9 gm.

20 cm ³ rézoldatban van . . .	Cu = 0.0895 gm.
Fel nem szívódott	Cu = 0.0850 „
Felszívódott	Cu = 0.0045 gm.
A májban találtatott	Cu = 0.0006 „ = 13.33%
35 cm ³ vérben találtatott . . .	Cu = 0.0014 „

E kísérletekből egy dolog azonnal szembeszökő, az nevezetesen, hogy a 9—10 napig éhezett állatok mája a rajtuk átáramlott réznek csak 9.75—13.33%-át tartja vissza, míg a túltáplált és glycogennal telített májak annak 36—46.3%-át tartják vissza. Ez az eredmény az előbbi fejezetben a fémek localisatiójára vonatkozó kísérletek alapján előre várható volt, amennyiben ott azt láttuk, hogy a fémek a májsejtek különböző fehérjeanyagai által köttetnek meg. Ezen fehérjeanyagok pedig jól táplált avagy éhező állatnál igen különböző mennyiségben vannak jelen a májsejteken és ez fogja megmagyarázni, hogy jól táplált állatok miért ellentétebbek mérgezésekkel szemben.

Ugyanezen nézetünk ad kifejezést *Sloutzoff*²³ is, idézván *Umikow N.* munkáját, a mely perccentekben mutatja ki, hogy

hizlalt állatok májában a különböző fehérjeanyagok mennyivel nagyobb mennyiségben foglaltatnak, mint az éheztetett állatokéban. Roger¹⁶ a glycogennek tulajdonit fontos szerepet a mérgek visszatartásában, amire Slowtsoff véleménye azonban az, hogy a magas glycogentartalom csak egy jele a jól tápláltságnak, amivel együtt jár a magas fehérjetartalom. Ezt a véle-
 ményt mi két kísérlettel támogathatni véljük, amennyiben két jól táplált nyúl glycogenmentes mája alig valamivel tartott vissza kevesebbet, mint az ugyancsak jól táplált, de glycogendús máj (l. táblát), s ezt a minust hajlandó vagyok inkább a strychninezéssel járó fokozott elégsnek és a két napi koplalásnak betudni, ami mindenesetre a fehérjeanyagokban is idézett elő veszteséget.

Az eredmények könnyebb áttekinthetőségeért igtatom ide e kis táblázatot.

A máj állapota	A visszatartott réz mennyisége	Hány %-a ez az átáramlott réznek	A máj száraz maradéka	Az állat súlya
Normális nyúl mája	0.0013 gm.	23	20.1	2200
" " "	0.0015 gm.	23.8	20.5	1870
Glycogendús, jól táplált máj	0.0021 gm.	36.0	23.5	2100
" " " "	0.0022 gm.	42.3	28.5	2300
Glycogenmentes jól tápl. máj	0.0016 gm.	27.0	21.5	2500
" " " "	0.0018 gm.	31.0	23	2700
Phosphoros zsíros máj	0.0018 gm.	31.0	28.1	3150
" " "	0.0008 gm.	20.5	20.5	1850
Éheztetett nyúl mája	0.0004 gm.	9.75	17.4	1650
" " "	0.0006 gm.	13.33	18.9	2050

A phosphormérgezés két esete szerepel kísérleteink között. Az első esetben alig találtunk még zsíros degeneratiót, s úgy látszik ez a máj még elég jól functionált is a rézzel szemben, bár az erős retentiót az állat különös nagysága és a már a kísérlet leírásában is említett fokozott rézfelszívódás jól meg-

magyarázza. Bizonyítóbbnak tartom a második kísérletet, amelyben a májat nagy mértékben elzsírosodva találtuk. Természetesnek tartom, hogy a mily mértékben fogynak a májsejtek fehérjeanyagai a zsíros szétesés következtében, vagy mondjuk amily mértékben szaporodik a zsír a fehérjék rovására, oly mértékben csökken a máj retentiós képessége a fémekkel szemben. Éheztetett nyulak májai legszegényebbek fehérjeanyagokban, azért itt mutatkozik a leggyengébb retentióképesség. A glycogennek nincs lényeges szerepe a fémek visszatartásában, s hogy az ily májak tartottak vissza legtöbb rezet, az csak annak tudható be, hogy a májak glycogendús volta és fehérjegazdagsága rendszeren együtt járnak.

A közölt táblázatból egy más körülmény is kiderül, ami a fentieknek természetes következménye. Az nevezetesen, hogy a máj fémretentios képessége egyenes arányban áll a máj száraz maradékával.

A májnak alcaloidokat visszatartó képességéről.

Már igen régen ismeretes volt az a tény, hogy a curarának halálos adagjai sokkal nagyobbak, ha a gyomorba viszszük a mérget, mintha bőr alá vagy vérbe fecskendezzük azt.⁵⁰ Ezen csodálatosnak hitt és már abban az időben a májnak betudott dolognak *Hermann L.* azt az egyszerű magyarázatát adta, hogy egy mérgezés hatásának intenzitása mindig csak a mérgezés ideje alatt a vérben keringő mérgekmennyiségtől függ. Szerinte tehát a curarin felszívódása a gyomorból és belekből oly lassú, kiválasztása pedig oly gyors, hogy a szövetnedvekben még horribilis adagok alkalmazása mellett is kevesebb mérge kering egy időben, mintha hat-hétszerre kisebb mennyiséget viszünk a bőr alá, vagy a vérbe. *Sauer K.*⁵¹ az újabb időkben ki is mutatta, hogy a curarát a máj nem tartja vissza, mert a v. portaebe fecskendezve a curarint, annak halálos dosisa nem kisebb, mintha egy más vivőérbe fecskendezzük. A per os való gyengébb hatásnak magyarázatául ő *Zuntz* nézetét fogadja el, ki azt mondja, hogy a curarin egy

része a gyomorban elbomlik s bizonyítja ezt azzal, hogy a rectumba adagolva hatékonyabb a curarin mint gyomron át.

1873-ban Héger⁵² volt az első aki jelezte, hogy növényi alcaloidák visszatartatnak a máj által, de nem dolgozta ki részletesebben a témát s így Schiff-é az érdem, hogy a bűvárok figyelme e nagyfotosságú kérdés felé irányult, aki tanítványával, Lautenbach-al együtt feltűnő dolgokat közölt a máj méregvisszatartó funkciójáról.

Schiff, valamint Lautenbach is leginkább a nicotinnal, coniinnal kísérleteztek. Azt találták, hogy míg egy csepp nicotin az arteriosus rendszerbe juttatva egy perc alatt megölt egy nagy kutyát, addig egy bélvisszérbe fecskendezve szintén mérgezett ugyan, de tizenöt perc — egy óra múlva normális volt az állat s még két csepp sem ölte meg azt. Ha nicotint friss májpeppel keverték össze, ennek kipréselt nedve hatás-talan volt.

Májkiirtás után minden állatnál kisebb lett a minimális halálos dosis. Hyosciamin, cicutin, a cobra mérge s a coniin Lautenbach szerint hasonlóan viselkednek, míg az atropin (s a hyosciamin nem! ?), curarin, hydrocyan nem ronsoltatnak szét a máj által. Héger⁵⁴ 1877-ben újra régi témája felé fordult és mesterségesen, vérrel átáramoltatott májak segítségével kimutatta, hogy a máj az alcaloidoknak 25—50%-át magában visszatartja; a tüdők ugyanily körülmények között majdnem semmit, az izmok elég sokat tartanak vissza, de még sem annyit, mint a máj. Hasonló eredményre jutott Jacques V.⁵⁵ is, ki még azt is kimutatta a kymographium segítségével, hogy edénymozgató hatások elérésére nagyobb adagot kell egy bizonyos alcaloidból befecskendezni egy vena mesaraicaba, mint egy más p. o. v. jugularisba.

Héger és Jacques dolgozatainak szigorú kritikáját foglalja magában Jussewitsch L.⁵⁶ dissertatioja.

Teljesen osztjuk az ő kritikáját, amely pálcát tör azon vizsgálatok fölött, a miket Héger végzett vérrel átáramoltatott és vérrel kimosott májakon. Mint maga Héger is említi, az átáramlás annyira tökéletlen volt, hogy a vége felé a folyadék már csak cseppekben szivárgott át az oedemásan felduzzadt

májon. Nyilván tehát nagy vérkeringési akadályok, trombosisok játszottak abban szerepet, hogy az átáramlott alcaloidok 25—50%-a visszatartatott. A kimosásra is vért használt Héger: ez egyfelől igen kevés lehetett, másfelől nem nyujthatott arra nézve semmi biztosságot, hogy csakugyan el van-e távolítva a májból minden méregtartalmú vér. Physiologicus sóoldat alkalmazása mellett ez a kiömlő folyadék színváltozásából könnyen megítélhető lett volna, s ily mosó folyadékot bármily nagy mennyiségben könnyű lett volna alkalmazni.

Különösen egy Héger-féle kísérlet kelti fel az ember kételyeit azonnal: egy esetben elfogyott a kimosásra használt vér s Héger kénytelen volt szódaoldatot alkalmazni kimosásra, s ebben az esetben nem talált a májban visszatartott alcaloidot.

Jussewitsch a Héger-Jacques-féle kísérleteket úgy igyekezett megdönteni, hogy bőraláfecskendezés útján alcaloidokkal (atropin, morphin) halálosan mérgezett nyulakat, s 6—7 óra múlva az egyik carotisukba és az egyik vena jug. externájukba szív felé irányzott canulákat kötött. A carotison át hagyta elvérezni az állatot, s ezt a vért külön vizsgálta. Mikor már vér alig folytott a carotisból, a jugularison át 0.6% konyhasó-oldatot fecskendett az állatba melegen mindaddig, a míg csaknem szintelenül folytott ki az oldat a carotison át. A tiszta vér serumát mindig igen mérgesnek, a vérlepenyt annál kevésbé méregtartalmúnak találta, minél kevesebb savót tartalmazott. A vértelen szerveket pedig, köztük a májat is az alcaloidoktól menteseknek találta, s ha nem vértelenítette az állatot, s a szerveket vértartalmukkal együtt vizsgálta, akkor azok alcaloidtartalmukra nézve úgy sorakoztak egymás után, amint több vagy kevesebb vért tartalmaztak: szív és tüdők, máj, lép, vese.

Jussewitsch kísérletei oly világosaknak és meggyőzőeknek látszanak, hogy szinte fölöslegesnek látszik azok után e kérdést még tovább is bolygatni. És mégis az ő negatív eredményei ellentétben vannak oly tényekkel és kísérletekkel, amelyeknek helyességében és igazságában nem kételkedhetünk s a hibát mégis csak a fiatal szerző dolgozásában kell keresnünk.

Bernard Claude érdekes kísérlettel bizonyítja, hogy a vérből a mérgek hamar eltűnnek: összeköttetésbe hozza egy kutyának a carotisát a másik jugularisával, s miután az egyikből kevés vért eresztett, a másikat strychninnel mérgezi meg. Érdekes, hogy az a kutya, amelyikbe a strychnines állat vére befolyik, soha sem betegszik meg. *Brown-Séquard* szerint strychninnel mérgezett állatok vérébe helyezett békán semmi strychnintűnet sem mutatkozik.

A Héger-féle nézetnek állatkísérleti alapon csupa toxicitási vizsgálatokkal való támogatását megtaláljuk *Roger G. H.*¹⁶ nagy dolgozatában (1887). Kísérleteit békákon, tengerimalaczokon és nyulakon végezte. Legkiméribbén a nicotinnal foglalkozott. Békáknál azt találta, hogy a nicotinnal szemben a májuktól megfosztott békák sokkal kevésbé ellenállóak, mint az egészségesek: ez utóbbiak 25 mgm. — 1 kgm. adagot is eltűrnek, míg máj nélküli állatok 17·8 mgm. pro kg. adagtól már elpusztulnak.

A májpeppel összekevert és megszürt nicotin-oldat sokkal kevésbé mérgező, mint ugyanolyan koncentrációjú tiszta nicotin-oldat. Egy igen érdekes körülményre felhívja *Roger* figyelmünket, amit különben már *Schiff* is említett; arra nevezetesen, hogy a vesevenák lekötése mellett, ami a májban hyperaemiát okoz, ennek a mérgecszéttroncsoló hatása még élénkebb, mert a vérbőség által a sejtek physiologiai tevékenysége fokozódik.

A minimális halálos dosis változásaiból lekötött vena portae esetén nyulaknál és kutyáknál hasonló eredményekre jutott. Ezek alapján *Roger* még azt a nézetet is megtámadja, amely szerint a per os adagolt alkaloidok azért nem volnának oly hatásosak, mert lassabban szívódnak fel; szerinte a gyengébb hatás oka a máj, amely a mérgek jelentékeny részét visszatartja. Egy nem egészen kifogástalan átáramlási kísérlettel is bizonyítja *Roger* igazát. A nicotinen kívül más alcaloidokkal is kísérletezett: chininnel, morphinnal, atropinnal, hyosciaminnal, strychninnel, veratriinnal, cicutinnal és curarával, s végeredmény gyanánt kimondja, hogy a máj a rajta átáramló alcaloidáknak mintegy fele mennyiségét visszatartja!

Miután Roger még azt is kimutatja, hogy a máj más organicus mérgeket, bacterium-termékeket, ptomainokat, fehérjéket, peptonokat, caseint, ammoniak-sókat képes visszatartani, reátér arra, hogy minek köszönheti ezt a képességet a máj: szerinte a *glycogennek*. A máj mérgevisszatartó képessége egyenes arányban áll a glycogentartalmával. Ezzel magyarázza meg azt a körülményt is, hogy a téli békák, amelyek csaknem egészen glycogenmentesek, nem ellentállóbbak alcaloidokkal szemben mint a májuktól megfosztottak. Végül még azt is bizonyítja kísérletileg, hogy az alcaloidok, s az ammoniak glycoseval zárt csőben 60°-on bizonyos idő alatt jelentékenyen veszítenek toxicitásukból.

Ha a méreggel egyidejűleg glycoset is juttatott a májba, annak antitoxicus szerepe rögtön mutatkozott.

A máj mérgevisszatartó képességének Kobert „Lehrbuch der Intoxicationen“ című könyvében egy más magyarázatát adja. Ugyanis *Anthen E.*⁵⁷ szerint a májsejtek minél glycogendúsabbak, annál nagyobb mértékben tudnak epesavakat termelni, míg a glycogenmentes májsejtek erre egyáltalán nem képesek. Az epesavak pedig *W. F. de l'Arbre*⁵⁸ szerint az alcaloidokkal többnyire vízben nehezen oldható vegyületeket képeznek. *W. F. de l'Arbre* azonban maga említi, hogy az epesavakkal keletkezett alcaloidtartalmú csapadékok fölös epe jelenlétében oldódnak és ezen oldatokból az alcaloida kidiffundál. Még a fölös epét nem tartalmazó epesavas csapadékokból is diffusio útján eltűnik az alcaloida. Az epesavak tehát bár lassíthatják az alcaloidák felszívódását a belekből, de meg nem akadályozhatják, s a per os beadott curara gyöngébb hatását sem lehet ezzel magyarázni. A glycoolsavas strychnin alig gyengébb hatású békáknál mint a salétromsavas, s az epesavas chinin hatása az amoebákra quantitative ugyanolyan mint a sósavas sóé. Az általa még megvizsgált morphin, nicotin és coniin pedig az epesavakkal oldható vegyületeket képeznek.

Ezzel szemben Kobert theoriáját azzal menti, hogy még az epesavas alcaloidák oldhatósága esetén is megmarad a szervezetre nézve az az előny, hogy ezek nem jutnak a vérbe, hanem a belekbe ürítettnek, s onnan csak órák múlva juthatnak ismét felszívódásra.

1892-ben *D. Ipsen*⁵⁹ egy strychnin-mérgezés törvényszéki esete kapcsán kiterjedt és pontos vizsgálatokat tett a strychninnek a szervezetben való eloszlására, felszívódásának és kiválasztásának gyorsaságára nézve. Strychninnel mérgezett állatok különböző szerveit, vizeletét és véréit pontosan analizálta és a strychnint súly szerint határozta meg. 100 gm.-ra vonatkoztatva a talált mennyiségeket, a vérben és vizeletben talált mindig legtöbb strychnint. Ezután Ranke adatai alapján kiszámítja a májban s a többi szervekben foglalt vér mennyiségét és arra a következtetésre jut, hogy azok csak annyi strychnint tartalmaznak, a mennyi a bennük levő vérnek megfelel. Ipsen tehát tagadja a szervek, s különösen a máj strychninviisszatartó képességét, de egyszer sem kísérlette meg a szerveket a vértől teljesen kimosni és így analizálni meg.

Ipsennel szemben *Roger G. H.*⁶⁰ újra felveszi a harczot és kizárólag a strychninnel foglalkozva, ismételten kimutatja physiologiai kísérletek alapján, hogy az a szervek által, de különösen a máj által visszatartatik.

Különös figyelmet érdemelnek Rogernek azon kísérletei, melyek a strychnin localisatiójára vonatkoznak. Ő 400—500 gm.-os tengerimalaczkokkal dolgozott, amelyek per os successive adagolt 20—25 mgm. strychninnel mérgeztettek. Mikor az állatok a halálhoz közel voltak, elvéreztette őket, s az így nyert vérnek még 13 gm.-jában sem tudott sem egyszerű vizes kivonás, sem Dragendorff szerinti kivonás által annyi strychnint kapni, ami hatással lett volna a békára. Ellenben az izomszövetből, vesékből és májból kapott mérgező kivonatokat. A máj méregviisszatartó képessége ezen kísérletek alapján úgy aránylik a vesék képességéhez mint 3:1-hez, s az izmokéhoz mint 11:1-hez. Nem említi, vajjon a májat a vértől kimosta-e, bár az, ha a vérlet negatív volt, fölöslegesnek látszik.

Méréseket nem tett.

Érdekes Rogernek azon kísérlete is, hogy míg az ép békára a bőr alá fecskendett strychnin hevesebben hatott, mint a bélkacsába fecskendezett, addig a májától megfosztott állatnál fordítva volt a dolog. Roger szerint ez kétségesse teszi azt az eddig elfogadott nézetet, mely szerint a bőrálatti kötő-

szövetből gyorsabb a felszívódás, mint a bélnyálkahártyáról. Erre a két különböző adagolási mód után beálló hatásintenzitások különbségeiből vontak következtetést. A bél felől felszívódó anyag hatásának gyengébb voltát azonban Roger kísérlete a máj filterszerepével magyarázza meg, legalább a strychninre nézve.

* * *

A kérdésnek ilyen intensív megvitatása és kidolgozása után csupán néhány kísérlet megismétlésére és néhány vitás pont tanulmányozására szorítkozhattam.

Első sorban szükségesnek tartottam meggyőződni a felől, hogy vajjon csakugyan kisebb-e a halálos dosis a vena portaebe fecskendezve, mint más visszerbe. Álljon itt néhány kísérlet ennek demonstrálására.

1. kísérlet. Két közel egyforma súlyú 112 és 130 gm.-os békát (*r. esculenta*) kifesztünk s az egyiknek vena abdominalisába (mely a májhoz viszi a vért), a másiknak vena cutaneájába kötünk egy canullé alakított Pravaz-tűt, amelybe egy strychnin-oldattal megtöltött Pravazfecskendő van belészorítva. A fecskendő egy osztályzata 0.00005 gm. strychninum nitricumot tartalmaz.

112 gm.-os béka.

A májon át mérgezve:

- 11 ó. 48 p. 0.00005 gm.
- 11 ó. 56 p. reflex nem fokozott.
- 12 ó. 10 p. reflex alig fokozott.
- 12 ó. 11 p. 0.00005 gm.
- 12 ó. 21 p. reflex alig fokozott.
- 12 ó. 23 p. 0.000005 gm.
- 12 ó. 32 p. reflexek erősödnek.
- 12 ó. 33 p. 0.00005 gm.
- 12 ó. 45 p. igen élénk reflex.
- 12 ó. 53 p. 0.00005 gm.
- 1 ó. 6 p. erős reflexrágások
alatt a béka görcsösen sajátos
hangokat ad.
- 1 ó. 11 p. 0.00005 gm.
- 1 ó. 20 p. első reflextetanus.
- Tetanust okozó adag pro 100 gm.
= 0.000228 gm.

130 gm.-os béka.

Direct a szívbe juttatva a mérget:

- 11 ó. 55 p. 0.00005 gm.
- 12 ó. 10 p. reflexek erősen fokozottak.
- 12 ó. 18 p. 0.00005 gm.
- 12 ó. 25 p. legcsökélyebb érintésre erősen összerázkódik.
- 12 ó. 40 p. hangokat hallat rágásai alatt.
- 12 ó. 46 p. 0.00002 gm. a befecskedés kezdetén erős tetanus, a mi azután ráfújással is kiváltható.
- Tetanust okozó adag pro 100 gm.
= 0.000092 gm.

Miután egy másik hasonlóan végzett összehasonlító kísérletem ezzel egyező eredménnyel járt, azaz a tetanust okozó adag a májon keresztül juttatva a szervezetbe, csaknem háromszorosa a vena cutaneán át fecskendezettnek, elhatároztam, hogy nem ily apró adagokban, csaknem két órára elosztva, hanem egy adagban, bár igen lassan fogom a befecskendezést csinálni, mert a hosszú idő alatt a mérég egy része már ki is választatott a szervezetből. Így a kísérletek még mindig kedvezőbb lefolyásúak voltak, ha a májon keresztül történt a befecskendezés. Ugyanazon tücanuleket használtam itt is, hogy a beszúrás által okozott vérzéssel ne veszítsen az állat mérégoldatot.

2. *kísérlet.* 95 gm.-os rana esculenta vena abdominálison át kap 35 percz lefolyása alatt 0.00018 gm. strychnin-nitratot, az utolsó cseppek befecskendése alatt heves tetanus.

3. *kísérlet.* 110 gm.-os rana esculenta vena abdom. útján kap 30 percz alatt 0.00018 gm. strychnin-nitratot. A 32. perczben az asztal megbökésére tetanust kap, felszabadul a parafalemezről, de több tetanust nem tudunk kiváltani, csak igen élénk rángásokat.

4. *kísérlet.* 112 gm. rana esculenta vena abdominálisba kap 22 percz alatt 0.00015 gm.-ot; az utolsó csepp kinyomásakor heves tetanus, ami ismétlődik.

5. *kísérlet.* 95 gm. rana esculenta vena abdominálisba kap 10 percz alatt 0.0001 gm.-ot; az utolsó csepp bejutásához igen heves tetanus, ami ismétlődik.

6. *kísérlet.* 99 gm. rana esculenta kap v. cutanea magnán keresztül 15 percz alatt 0.00008 gm. strychnin-nitratot. A 15-ik perczben heves tetanust kap.

7. *kísérlet.* 110 gm. rana esculentát kap a v. cutaneán keresztül 20 percz alatt 0.00009 gm. strychnin-nitratot. A 20-ik perczben erős, ismétlődő tetanus.

8. *kísérlet.* 98 gm.-os rana esculenta kap a v. cutaneán keresztül 28 percz alatt 0.00009 gm. strychnin-nitratot. Az utolsó csepp bejutásakor igen heves tetanus.

Ezen kísérletek kétséget kizárólag meggyőznek arról, hogy a strychninnek tetanust kiváltó adagja jóval nagyobb, ha azt a májon keresztül juttatjuk a véráramba. De ugyan-ezen kísérletek reámutatnak egy kísérleti hibára is, amibe

könnyen beléeshetünk. Látható, hogy a máj méregvisszatartó hatása a befecskendés gyorsaságával arányosan csökken, úgyannyi, hogy ha két egyforma súlyú békánál a májon keresztül sebesebben, a v. cutaneán át lassabban adagoljuk a mérget, a tetanust okozó adagok csaknem egyezők (lásd V. és VIII. kísérletet), sőt tapasztalatom szerint fordított viszonyt is lehet mesterségesen előidézni. *Ha egyforma sebességgel adagolunk, akkor a májon keresztül a tetanust okozó adag épen kétszer annyi, mint ha azt a máj elkerülésével juttatjuk a véráramba* (II. és VI. kísérlet).

Nekem azonban már e munkálatok megkezdésekor az lévén célom, hogy a máj által visszatartott mérget chemiai úton, qualitative és quantitative mutassam ki, felhagytam a halálos dosis változásain alapuló kísérletekkel. Főleg azon ellentmondó kísérletek érdekelték, amelyek a májban, illetőleg a vérben vegyi úton kimutatott méregre vonatkoztak. Ilyeneket végzett először Jussevitsch, aki az elvérzés és egy kétes tökéletességű kimosás után az alcaloidoktól menteseknek találta a májat, míg a vérben ki tudta mutatni azt. Ő mellé sorozható Ipsen is, aki bár nem vértelenítette a májat, mégis összehasonlító vérvizsgálatokból pusztán egy feltételes számítás alapján arra a következtetésre jut, hogy a szervek alcaloidmérgeket vissza nem tartanak s ezekből csak annyi található meg bennük, amennyi vértartalmuknak megfelel. Milyen egyszerű lett volna egyszer egy kísérleti állat máját jól vértelenre mosni és úgy analizálni meg!

E két szerzővel szemben positiv bizonyítékot csak Roger hozott fel, aki a strychninnel mérgezett tengerimalacz véréből *nem tudott* kapni mérgező kivonatot, de az elvéreztetett állat májából igen. Mint ahogy már eleve nem tartottam valószínűnek Jussevitsch és Ipsen állításait, megvallom hogy Rogernek sem tudtam hitelt adni a vér méregmentességét illetőleg. Gyengeje a Roger-féle kísérletnek az is, hogy egyedül áll és hogy a mérge kimutatása nem vegyi úton, hanem physiologiai kísérlettel történt.

E homlokegyenest álló ellentétek vizsgálatát tűztem ki cél gyanánt. Hogy a mérge kimutatása úgy chemiai, mint

physiologiai úton lehetőleg könnyű és biztos legyen, a strychnint választottam kísérleteim főrésznél, mellette még csak az atropinnal és a chininnel kísérleteztem.

Első sorban az egyszerű átáramoltatási kísérletekhez folyamodtam teljesen friss nyúlmájakon. Álljon itt ezekből két példa:

9. kísérlet. 2200 gm.-os nyúl mája jóformán még az élő állatban vértelenre mosatván, kivéttetik és a készülékbe helyeztetik délelőtt 11 ó. 15 p.-kor. Ugyanazon állat defibrinált vére sóoldattal felhígítva és 0.1 gm. strychninum nitricummal keverve egy óra hosszat áramlik zavartalanul a májon keresztül 35 C⁰ hőmérsék mellett. Ha a 35 C⁰-ot meg nem haladjuk, az átáramlás még két óra múlva is egyenletes.

12 ó. 15 p.-kor kimosás alkalicus konyhasó-oldattal (könnyen sikerül). Máj nem oedemás; az áramlás alatt kissé duzzad, annak megszakitásakor azonnal lelohad és normális külsejű.

A kimosott máj felaprítatván a Stass-Otto-féle kivonásnak vetetik alá, azzal a különbséggel, hogy a strychnint nem aetherrel, hanem a sokkal tisztább chloroformmal rázzuk ki. A kétszer tisztított, alkalicus rázadék maradéka = 0.0083 gm., ez mint a vegyi és physiologiai próba mutatja, tiszta jegeezes strychnin.

10. kísérlet. 1850 gm.-os nyúl mája előbbi módon átáramlásnak vettetik alá 1 1/2 óra hosszat. A felhígított defibrinált vér 250 cm³-t tartalmaz 0.05 gm. strychninum nitricumot.

12 ó. 40 p.-kor átáramlás vége, kimosás kezdete. Jól sikerül. A máj egyik kis lebenye oedemás; ezért ez lekötetik és eltávolíttatik. A többi rész analizáltatván, 0.0067 gm. strychnint tartalmaz, ami tisztítás után mint jegeezes anyag maradt vissza s az összes reactiókat adja.

Ezen két kísérlet eredménye ellen csak azt lehet felhozni, hogy ha az átáramoltatás még oly zavartalan volt is, mégis nem élőben történt és ezért talán mégsem volt tökéletes. Magam is nagyobb bizonyító erejűnek tartom a mérgezett élő állatokkal való kísérleteimet, mert ezekben az alcaloid a természetes felszívódás útján jutott a májba s ez utóbbi is kifejthette tökéletesen élettani működését. Művi beavatkozásnak egyedül a kimosás tekinthető, amit azonban mindig valamivel a halál előtt, még meglevő szív működés mellett végeztem s 5—10 percz alatt tökéletesen be is fejeztem. Kérdéses volt azonban, hogy egy strychnin-mérgezés rövid tartama alatt jut-e a májhoz annyi méreg, hogy annak vissza-

tartott részlete chemiai úton kimutatható legyen. Ipsennek a strychnin felszívódását és kiválasztását kutató vizsgálatai, melyek szép praecisitással hajtottak végre, erre nézve nyújtottak némi reményt. Külömben a vitás kérdés eldöntése is megkívánta, hogy a nehéz és kétséges sikerű kísérleti methodicától ne riadjak vissza, mert azt hiszem, hogy ha ezen úton is ki tudom mutatni a vértelenre mosott májban az alcaloidot, úgy ahhoz semmi kétség sem fér, hogy az a máj által visszatartott.

Első sorban a következő kísérleteket végeztem:

II. kísérlet. 2000 gm.-os nyúl. Tracheotomia, előkészület mester-séges légzésre. Hasmetszés útján a duodenum alatti bélrészletbe 40 cm³ strychnin-oldatot öntünk, amely 0.40 gm. strychninum nitricumot tartalmaz. Két és fél perc múlva heves tetanus lép fel, ami egy perczig tart. Az állatot mesterséges légzéssel még három perczig — összesen öt perczig — életben tartjuk, azután az ideiglenes hasvarratokat eltávolítva feltárjuk a májat s vena hepatica átmetszésével még ép szívműködés mellett 25 cm³ tömény vért nyerünk. E közben megáll a szív. A már előkészített fonalakkal a vena portaeba canulet kötünk és 15 percz alatt alkalieus sóoldattal vértelenre mossuk a májat. Oedema nem mutatkozott, kimosás tökéletes. A vért és az összevagdalt májat, amelynek súlya 82 gm. volt, külön analizáljuk meg.

Eljárásom az Ipsenével teljesen azonos volt; hogy anyagveszteséget ne szenvedjek, a legszigorúbb cautelákkal dolgoztam. Kivonó anyag gyanánt vagy tiszta chloroformot használtam, melynek elpárologtatását úgy végeztem, hogy egy 50 C^o-os vízfürdőre megmért üvegesését helyezve, föléje erősített választó tölcésérből cseppenként bocsátottam belé a chloroformot olyan ütemben, hogy az egyik csepp elpárolgott, mire a másik a csésze fenekére cseppent. Ügyelni kell e közben arra, hogy a chloroform ne forrjon, mert akkor a visszamaradt strychnin kipattogzik.

Az alcoholos kivonatok elpárologtatásánál, hogy az alcoholgőzök lecsapódásával az anyag az edény szélére fel ne húzódjék, lehetőleg nagy edényeket használtam, a vízfürdőt az alcohol forrpontjánál alacsonyabb fokon tartottam és mellé egy turbina által hajtott, forgó papirlegyezőt alkalmaztam, ami a gőzöket folyton eltávolítván, a lecsapódást s a szélekre húzódást teljesen megakadályozta.

Az alcalicus záradék eleinte még nem tiszta maradékát tisztító eljárásnak vetettem alá az ismert módon. A májból nyert alcaloidát kétszer, a vérből nyertet egyszer kellett tisztítanom, hogy kristályosodó és fehér maradékot nyerjek. A végleges eredmény a következő volt:

A vérből (25 cm³) kaptam 0.0036 gm.-ot.

A májból (82 gm.) kaptam 0.0014 gm.-ot.

A vérből nyert strychnin teljesen tiszta, szép hasábos tüket képez; a májból nyert strychnin szintén szép jegeczes, fehér, csupán görcsővel fedezhető fel itt-ott a jegeczekhez tapadó sárga pontocska, amit még tisztátalanságnak mondhatunk. Mindkét maradék adja a strychnin-reactiókat, a tömény kén-sav + Ka-bichromatos reactiót igen szépen. A máj-strychnin egy mérhetetlen morzsájától egy fehér egér 10 perc alatt tetanusban elpusztul. A csészét kiöblítő víztől egy 42 gm.-os béka erős tetanust kap.

Miután ezen kísérletemben kizártnak kell tartanom minden kísérleti hibát, kétségtelen bizonyíték gyanánt fogadom el azt arra nézve, hogy *a májsejtek a rajtuk a vérrel együtt átáramló strychninnek egy nem jelentéktelen részét visszatartják, még pedig úgy, hogy az belőlük egyszerű kimosással el nem távolítható.*

12. kísérlet. 1550 gm.-os nyúl 10 ó. 45 p.-kor a duodenum alsó részletébe kap 0.5 gm. atropinum sulfuricumot vizes oldatban. 11 ó. 15 p.-kor a májkimosás kezdete, amely 10 perc alatt tökéletesen be van fejezve (400 cm³ sóoldattal). Máj nem oedemás, súlya 89 gm. A kimosás előtt a v. hepaticából és v. cavából nyerünk 45 cm³ vért, amelyben már egy kis mosó folyadék is lehet.

A kivonásnál, mérésnél ugyanazon cautelákkal jártam el, mint föntebb. Az atropint azonban csak a vérből sikerült jegeczesen (benzoliból) megkapnom. A májból nyert rázadék háromszoros tisztítás és meglehetősen anyagvesztesség daczára sem kapható jegeczesen, hanem tiszta fehér, megmerevedő szörp alakjában marad vissza.

A vérből (circa 30 cm³) kaptam 0.0035 gm.-ot.

A májból (89 gm.) kaptam 0.0025 gm.-ot.

Mindkét anyag igen szépen adja a Vitali-reactiót; a vérből nyert nagyobb tömegű lévén, a spirea ulmariára emlékeztet.

tető szagreakciót is adja. A májból nyert atropin elenyésző kis része a pupillát erősen kitágítja.

A máj az atropinnal szemben is ugyanúgy viselkedik, mint a strychninnel szemben, azaz visszatartani képes.

13. kísérlet. 1550 gm.-os nyúl hét napon át kap gyomorsondán keresztül 0.5 gm. sósavas chinint 25 cm³ vízben oldva. Összesen 3.5 gm.-ot kapott. A mai napon 1500 gm. súlyú, jól eszik, vidám; tegnap kapott utoljára chinint.

A májat chloroform-narcosisban kezdjük kimosni, ami 300 cm³ sóoldattal 10 perc alatt teljesen sikerül. Gyűjtött vér összesen 22 cm³. Kimosott máj súlya 72 gm.

A chinin kivonásánál épen úgy jártam el, mint fentebb leírtam volt. A vérből (22 cm³) kaptam = keserű ízű, alcaloidreakciót mutató (J + JK-al), csekély szörpszerű maradékot, amely azonban a kénsavas oldatban való fluorescentiát igen kétesen, a thalleioquin-zöldet egyáltalán nem adta.

A májból (72 gm.) kaptam 0.0035 gm. sárgás-fehér üvegszerű massát, ami helyenként kristályosodást mutat, igen keserű, a felét elhasználva 5 cm³ vízzel és 1 csepp híg kénsavval, kékesen fluorescál és a thalleioquin-zöldet adja.

A máj tehát a chinint is visszatartja, s az benne változatlanul fellelhető még akkor is, midőn a vér már nem tartalmaz kimutatható nyomokat.

Ezen három kísérlet alapján azt hiszem kimondhatom, hogy Ipsen következtetései a szervek alcaloid-tartalmára vonatkozólag nem helyesek és azon állítása, hogy azok csak annyit tartalmaznak, amennyi vértartalmuknak megfelel, — a valóssággal össze nem egyeztethető.

S ha valaki azt hozná fel e kísérletek ellen, hogy a kimosás nem volt tökéletes, s a talált alcaloid-mennyiségek az apró edényekben visszamaradt vérnek tudhatók be, erre az volna válaszom, hogy a tiszta vérben és viszont a májban kimutatott mennyiségek olyan közel állanak egymáshoz, hogy igen sok vérnek kellett volna ez esetben a májban visszamaradni, többnek, mint hogy a szem azt a máj színén vagy egyes foltok alakjában észre ne vette volna. Már pedig a májak teljesen vértelenek, halványsárgák voltak.

Közelről érdekelt még Rogernek azon állítása, hogy a máj méregvisszatartó képessége egyenes arányban áll annak glycogentartalmával. Erre nézve Rogernek igen szép kísérletei vannak, de inkább theoreticus értékűek; — én legalább még egyelőre nem merném azokat döntőknek elfogadni. Teljesen megcsökkent azonban a májglycogennek méregmegkötő hatásában való bizodalom a következő két kísérlet következtében:

14. kísérlet. 2200 gm. nyúl koplal 11 napig; ma 1800 gm. D. e. 10 óra 38 perczkor a duodenumba 0.5 gm. atropinum sulfuricumot viszünk be. 11 óra 25 perczkor még életben kimossuk a májat, ami 5 percz alatt 250 cm³ sóoldattal ideálisan sikerül. Máj súlya 45 gm.

Ez a Stass-Otto-féle eljárásnak vettetésén alá, kétszeri tisztítás után tiszta fehér, gyantaszerű maradékot ad, ami 0.0021 gm. súlyú és az atropin jellegző reakcióit adja.

15. kísérlet. 1560 gm. nyúl két napig koplal. Harmadnap d. e. strychninezzük, 1 1/2 óráig göresős állapotban tartjuk, d. u. a nyúl normális. Másnap d. e. 10 óra 15 perczkor 0.5 gm. atropinum sulfuricumot kap a duodenumába. 10 óra 45 perczkor a szokott módon a még élő állat máját vértelenre mossuk, ami 300 cm³ sóoldattal 8 percz alatt teljesen sikerül. Máj súlya 65 gm.

A nyert atropin halvány-sárgás, üvegszerű, száraz anyag, melynek súlya 0.0023 gm., a Vial-reakciót szépen adja, a pupillát kitágítja.

Mind a két esetben feltehető, hogy a máj megközelítőleg glycogenmentes volt, s ime azért méregvisszatartó funkcióját éppen jól elvégezte. Ez Roger állítását legalább is kétségesse teszi előttem, s igen valószínűtlennek tartom, hogy az alcaloidok visszatartásában a glycogennek szerepe volna.

Sokkal valószínűbbnek tartottam már a fémmérgekkel végzett kísérletek alapján is, de még inkább Liebermannnak a lecithalbuminnal végzett kísérletei következtében, hogy az alcaloid-mérgek visszatartása és megkötése a sejtek nuclein-jének vagy nucleo-albuminjának köszönhető. Hogy ezt kísérletekkel bizonyíthassam, először is a májsejtek különböző természetű fehérjeanyagait állítottam elő nagyobb mennyiségben és azoknak az alcaloidokkal szemben való viselkedését tanulmányoztam. Egy egészen friss disznómáját használtam fel erre a célra, amelyet több liter 0.7% konyhasóoldattal,

szódaoldattal 1—2 órán át vértelenítettünk, azután vakaréket készítvén belőle, dolgozatom első részében ismertetett módon 0.7% sóoldattal való kivonásnak vetettem alá. E kivonatokat egyesítvén Wolridge szerint eczetsavval, a nucleo-albuminokat abból leválasztottam és szűrés, s kimosás által eltávolítottam: a szüredék intensív sárga, fehérjetartalmú folyadék tartalmazta a kevés nativfehérjét, s az elég nagy mennyiségű összes globulinokat. A kivont májsejt-pépet pedig gyomoremésztésnek tettem ki 48 óráig, s ezután megsűrtem. A szűrőn maradtak az úgynevezett nucleinek. Nagyon jól kimossuk, s azután kalilúgban oldjuk, a stroma-maradéktól, edény-czafatoktól ruhán való átszűréssel tisztítjuk meg a nuclein-oldatot, s azután eczetsavval ismét kicsapjuk a nucleineket, s filterre hozva teljesen kimossuk.

Ezt a három fractiót vizsgáltam meg a következőképen:

1. *Albumin + globulin vizsgálata:* Az eczetsavval leválasztott nucleo-albuminról leszűrt folyadékból vettem 1000 gm.-ot. V/22-én délután 4 órakor pontos közömbösítés után hozzákevertem 0.001 gm. strychninum nitricumot. V/23-án délután 4 órakor az oldatot felforraltam, mire a fehérjék, globulinok kicsapódtak. Ez a csapadék Stass-Otto szerint vizsgálva, alcaloid-nyomokat sem tartalmaz. A szüredék bepárolva és kivonva olyan maradékot ad, amely erősen mutatja a J+JK-os reactiót, igen keserű, és a békát tetanusba ejti.

Az albumin + globulinokat tartalmazó szüredék másik 1000 gm.-ja 0.10 gm. strychninum nitricummal kevertetik és 24 óráig áll. Azután felforralva úgy vizsgáljuk, mint fentebb. A fehérjék és globulinok semmi alcaloidot sem tartalmaznak!

2. *Nucleo-albuminok vizsgálata:* 1000 gm.-ja a májsejtek sóoldatos kivonatának, melyből még a nucleo-albuminok nem választattak le, május 22-én délután 4 órakor kevertetik 0.002 gm. strychninum nitricummal. V/23-án délután 4 órakor eczetsavval a nucleo-albuminok leválasztatnak, s filtrálás, kimosás segélyével összegyűjtetnek. Megvizsgáltatván, semmi alcaloid-nyomokat sem tartalmaznak. A szüredék vizsgálatánál strychnint találunk.

A már leválasztott és kimosott nucleo-albumin egy nagy tömegét 0.002 gm. tiszta strychnin 100 cm³ vízben való olda-

tával keverjük össze, 24 óráig állni hagyjuk. Ezután megszűrjük és szűrőn jól kimossuk. A nucleo-albuminok így is csak alcaloid nyomokat mutatnak, a filtratumból 0·0012 gm. tiszta strychnint tudok kristályosan visszanyerni.

3. Nucleinek vizsgálata.

Gyomoremésztés utáni maradék súlya 24 órai lecesepegés után 435 gm.
 ebből levonandó tölesér + filter = 156 „
 az alkalmazott nuclein tehát = 279 gm.

Erre 24 óra alatt négyszer egymásután felöntünk 100 gm. oly oldatot, ami 0·002 gm. tiszta strychnint tartalmaz. Az utolsó felöntés lecesepegése után vízzel jól kimossuk. A filtratum bepárolva nem ad strychninreactiót, a J + JK-os reactio is csak igen gyenge. A nucleinek Stass-Otto szerint kezelve oly maradékot adnak, amelylyel a kénsavas ka-bichromatos próba igen jól sikerül.

Ezen eredmény alapján már most még a következő kísérletet végeztem:

A konyhasó-oldattal teljesen kilúgozott májsejteket három napi pepsinemésztésnek vetettem alá s az elegyet egy kis kalilúggal való letompítás után megszűrtem. A szűrőn maradt nucleineket nagyon jól kimostam, kalilúgban oldottam s ecetsavval ismét kicsapva, szűrőn ismét jól kimostam addig, míg teljesen savmentes filtratumot kaptam. Most a nucleineket a szűrőről eltávolítva, 500 gm. vízzel egyenletes péppé dörzsöltem és három teljesen egyenlő súlyú részre osztottam. A részleteket külön-külön szűrőre öntöttem, igyekezve azon, hogy az összes csapadék a szűrő csúcsában gyűljön össze. Most a teljes lecesepegés után (kristálytiszta, savmentes filtratum) az első részletre strychnin-oldatot, a másodikra chinin-oldatot öntöttem fel, míg a harmadik rész borszeszszel víztelenítve, aetherrel egyszer kimosva, a szűrőről eltávolítva (igen pontosan és könnyen sikerül a filter alakját felvevő tömegről a papírost tisztán lefejtetni) a száraz maradék meghatározására szolgál. Egy részlet e meghatározás szerint 5·55 gm. sárgás-barna, száraz pornak felel meg.

A felöntött strychnin-oldat 100 cm³-ében 0·2 gm. strychnin-sulfat foglaltatott, azaz 0·153 gm. tiszta strychnin; a chinin-oldat 100 cm³-ében 0·523 chininum muriaticum, azaz 0·4987 gm. tiszta chinin. Mindkét oldathól 20—20 cm³ eltétetett Stass-Otto szerinti meghatározásra s így csak 80—80 cm³ öntetett fel a két nucleinrészletre s a felöntést 24 óra alatt négyszer megismételtük. Kristálytiszta filtratumokat nyertem; a chinin-oldat fluorescentiát mutat. Ezután a nuclein kimosásához fogtam, még pedig úgy, hogy kétszer is levettem a filterről és sok vízzel szétdörzsöltem, ismét szűrőre vittem és addig mostam, amíg a mosóvíz 10 cm³-e bepárolva nem adott J + JK-al alcaloid-reactiót. Ez a kimosás két napig tartott.

Az egyesített filtratumokat bepároltam 50—60 cm³ maradékra és ebben az alcaloidát — párhuzamosan az ellenőrző vizsgálatra félretett 20 cm³-el — nagy gondgal határoztam meg. Kizárásra vegytiszta chloroformot használtam s három-három kizárást alkalmaztam.

Az eredmények a következők voltak:

<i>Strychnin</i> : Alkalmaztatott 100 cm ³ -ben	0·153 gm.
20 cm ³ -ben kell lenni	= 0·0306 gm.-nak
20 „ találtam	= 0·0300 gm.-ot
80 „ kellene találni e szerint	= 0·120 „
az átszűrt 80 cm ³ -ben pedig nem	
találtam csak	= 0·0493 „
<hr/>	
<i>Visszatartatott tehát 5·55 gm.</i>	
<i>száraz nuclein által</i>	= 0·0707 „ <i>strychnin,</i>
<i>a rajta átszűrődött mennyiség . . .</i>	<i>59·17 %₀-a.</i>
<i>Chinin</i> : Alkalmaztatott 100 cm ³ -ben	0·523 gm.
20 cm ³ -ben kell lenni	= 0·09974 gm.-nak
20 „ találtam	= 0·0842 gm.-ot
80 „ kellene találni e szerint	= 0·3368 „
az átszűrt 80 cm ³ -ben pedig nem	
találtam csak	= 0·0715 „
<hr/>	
<i>Visszatartatott tehát 5·55 gm.</i>	
<i>száraz nuclein által</i>	= 0·2653 „ <i>chinin,</i>
<i>a rajta átszűrődött mennyiség . . .</i>	<i>78·7 %₀-a.</i>

Megjegyzem, hogy a strychnint hófehéren, jegeczes alakban mértem; a chinint pedig gyengén sárgás üvegszerű massa alakjában, ami helyenként fehér jegeczes részleteket kezdett mutatni. A reakciók mindkettővel pontosan sikerültek.

Az alcaloida ily nagymértékű és makacs visszatartása nem lehetett egyszerűen mechanicus, a nuclein-esapadék összehömrülésének tulajdonítható. Az ily értelmű kételyeket eloszlatandó, a nyári szünidő eltelte után a strychnint és chinint magában foglaló, szarúkeménységűre beszáradt nucleinokkal még a következő kísérletet csináltam:

A filterről leválasztott barna nucleindarabokat meleg kalilúgban oldottam és a nucleint eczetsavval újra kicsaptam. Ezután alcaloidára vizsgáltam quantitative úgy a szüredéket, mint a kicsapott nucleineket.

A szüredékben találtam 0.003 gm. strychnint
illetve 0.0068 „ chinint
nem tiszta állapotban mérve.

A kicsapott nucleineket most sok mésztejjel jól elkevertem, vízfürdőn teljesen beszárítottam és 200 cm³ alkohollal három ízben kivontam. E kivonatokat vizsgálva, találtam az egyikben 0.0362 gm. strychnint
a másikban 0.0766 „ chinint
teljesen tiszta állapotban mérve.

Ez tehát a mellett bizonyít, hogy a nucleinek nemcsak mechanicusan visszatartják, hanem oly erősen kötik meg az alcaloidokat, hogy azokkal együtt lúgos oldataikból újra lecsapódnak, ami mindenesetre a szoros chemiai kötés mellett szól.

Mivel még így sem tudtam a visszatartott egész mennyiséget még megközelítőleg sem kikapni, fel kell tételeznem, hogy vagy a mésztej még nem volt elegendő a nucleinvegyület szétbontására, vagy e heves procedurák jelentékeny mennyiségű alcaloidot elroncsoltak, vagy végül hogy kivonó eljárásom nem volt elég tökéletes. De így is az eredmények oly kétséget kizáró módon bizonyítják fenti állításomat, hogy azt újabb pontos vizsgálattal csak megerősíthetőnek, de nem megdönthetőnek kell tartanom.

Én ezen kísérleteim alapján bebizonyítotttnak látom, hogy a máj alcaloid mérgeket magában beraktározni, visszatartani képes. Lehet, hogy vizsgálataim arra nézve, hogy így általánosítsak, nem elégségesek, mert mindössze csak három alcaloidával dolgoztam. De nem tartom valószínűnek, hogy ezeknek chemiai rokonaival szemben a májsejtek másként viselkedjenek.

Ami a májsejtek ezen retentiós képességét illeti, úgy látszik, hogy abban legfontosabb szerep jut a nucleineknek. A glycogendús máj alig tud jobban megfelelni mérgevísszatartó feladatának, mint a glycogenmentes; s ha erősebb is a retentiós képessége, az csak annyiban fokozottabb, a mennyiben dús táplálkozás mellett, ami a glycogentartalmat fokozza, bizonyára a nucleintartalom is emelkedik.

A quantitativ viszonyokat felderítenem nem sikerült. A vizsgálatok rendkívül nehéz és hosszadalmas volta miatt nem tudtam elegendő számú vizsgálatot végezni s a methodus, az egyedül alkalmazható kirázási eljárás ily finom különbségek felderítésére nem elég pontos quantitativ methodus, úgy hogy emiatt ily arányú pontos vizsgálatok egyelőre nem is végezhetők.

Irodalom.

1. Kunkel: Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Archiv. L. 1891.
2. Woltering: Zeitschrift f. physiologische Chemie. XXI. kötet. 197—201. old.
3. Huel: Über die Resorption des Karniferins. Du Bois' Archiv. 1894. 456. old. és 1896. 49. oldal.
4. Marfori és Schmiedeberg: Archiv f. experim. Path. u. Pharm. XXIX. és XXXIII.
5. E. Ludwig: Wiener klin. Wochenschrift. 1890. Nr. 28—30.
6. W. Ellenberger u. V. Hofmeister: Archiv f. Thierheilkunde. 1883. IX. k.
7. J. Cahn: Archiv f. experimen. Patholog. u. Pharmac. 1884. XVIII. 129. old.

8. *Oidhmann*: Die anorganische Bestandtheile der Leber. Preisschrift. Würzburg, 1853.
9. *Ponfiek*: Virchow's Archiv. XLVIII. k. 32. old.
10. *Hoffmann és Langerhans*: Virchow's Archiv. XLVIII. köt. 305. old.
11. *Arnold*: Virchow's Archiv. LXII. k.
12. *Rütimeyer*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XIV. 393. old.
13. *Siebel W.*: Virchow's Archiv. CIV. k. 1886. 540. l.
14. *Stassano H.*: Compt. Rend. T. 131. 1900. 72. old.
15. *Camara Pastana*: De la diffusion de poisons du tetanus dans l'organisme (Société de biologie) 1891.
16. *Roger G. H.*: Action du foie sur les poisons. These de Paris. Steinheil. 1887. (Tulajdonunkban.) Ref. Virchow-Hirsch. 1887. I. 448.
17. *Lautenbach B. F.*: On a new function of the liver. Philadel. med. Times, 1877. máj. 26. Ref. Schmied's Jahrbücher. 178. k. 120.
18. *Queirolo G. B.*: Über die Function der Leber als Schutz gegen Intoxication vom Darne aus. Moleschott: Untersuchungen zur Naturlehre d. Menschen u. Thiere. XV. k. 238. old.
19. *Bielka von Karltru*: Die Vereinigung der unteren Hohlvenen mit der Pfortader. Wien. klin. Wochenschrift. 1899. Nr. 8.
20. *Plósz P.*: Über die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle Pflüger's Archiv. VII. 371. old.
21. *Haliburton W. D.*: The journal of Physiologie. 1892.
22. *Liebermann Leo*: Pflüger's Archiv. L. köt. 26. és LV. köt. 577. old.
23. *Slowtsoff B.*: Über die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber. Hofmeister: Beiträge zur chem. Physiologie u. Patholog. I. k. 281. l.
24. *Millon, Melsens, Béchamp, Olding és Dupré*: Über Metalle, die im Organismus vorzufinden sind. Nagy referatum. Schmidt's Jahresbericht. CVIII. k. 2. old.
25. *Schwartz Leo*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXXV. k.
26. *Harnack E.*: Archiv f. exp. Pathol. und Pharm. III. köt. 47. oldal.
27. *Bókay Árpád*: Akadémiai Értesítő XV. k. 3. füzet.
28. *Felletár E. és Jahn J.*: Törvényszéki chemia elemei.
29. *Slowtsoff*: Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiologie und Path. II. k. 307. l.
30. *Fresenius*: Anleit. zur quant. chemisch. Analyse. I. köt. 334. 1875.

31. *Ludwig E.*: Über den Nachweis des Quecksilbers. Med. Jahrb. 1880.
32. *Kronfeld A. és Stein H.*: Die Ausscheidung des Quecksilbers bei cutaner, subcutaner und interner Verabreichung. Wiener Med. Wochenschrift. 1890. Nr. 24—28.
33. *Ullmann*: Über die Lokalisation des Quecksilbermetalles im thierischen Organismus nach verschiedenartigen Applicationen von Quecksilberpräparaten. Archiv f. Dermatologie. 1893. Supplement. 220. l.
34. *Ritter*: Revue med. de l'Est. 1878. Ref. Schmiedt's Jahrb. CLXXXVII. 124. l.
35. *Scolosuboff*: Annales d'hygiene publ. et de med. legale. 1876. 153. l.
36. *Gauthier A.*: Compt. rendues de l'academie. 1899.
37. *Stassano*: Compt. rend. de l'acad. sciens. 1900.
38. *Chapuis A.*: Annale d'hygiene. 1880. május.
39. *Ludwig E.*: Über die Vertheilung des Arsens in thierischen Organen nach Einverleibung von arseniger Säure. Med. Jahrbüch. 1880.
40. *Bergeron, Delens és L'Hôte*: Annales d'hygiene publ. et de med. leg. III. köt. 3. sorozat. 23. l.
41. *Gautier A.*: Compt. rend. de l'acad. 1899. 124. 936.
42. *Annuschat A.*: Archiv f. exp. Path. et Pharm. VII. k.
43. *Melsens*: „Memoires couronnées“ publiques par l'académie. XVII. k. Bruxelles, 1865.
44. *Binet és Prevost*: Revue med. de la Suisse. Tom. 9. Nr. 11.
45. *Baum és Seliger*: Archiv f. Thierheilk. 21. (Ref. Virchow's Jahrb. 1895. I. k. 346. l.
46. *Michaëlis*: Archiv f. physiolog. Heilkunde. X. 1851.
47. *Lehmann*: Archiv f. Hyg. XXVIII. 1896. 291. old.
48. *Lebedeff*: Pflüger's Archiv. XXXI. 11. old.
49. *Simon O.*: Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXXV. 4—5. f. 1902.
50. Schutzwirkung der Leber gegen Curara. Ref. Schmiedt's Jahrb. 234. k. 236. l.
51. *Sauer K.*: Archiv f. physiol. XLIX. 7., 8., 9.
52. *Heger*: Theses d'agregations. Bruxelles, 1873.
53. *Schiff*: Sur une nouvelle fonction de foie. Archives des sciences physiques et naturelles. Geneve, 1877. márczius 13-án.
54. *Heger*: „Notices sur l'absorption des alcaloides dans le foie, les poumons et les muscles.“ Journal de Medecine chir. et de Pharmacologie. Bruxelles, 1877. T. 65. és Compt. rend. 1880. május 24-én.

55. *Jacques Victor*: Essai sur la localisation des alcaloides dans le foie. Ugyanott.

56. *Jussewitsch Sámuel*: Über die Absorption von Alcaloiden in verschiedenen Organen des lebenden Thierkörpers. Inaugural-Dissert. a würzburgi pharmacologiai intézetből. 1886.

57. *Anthen E.*: Über die Wirkung der Leberzelle auf das Haemoglobin. Inaug.-Dissert. Dorpat, 1889.

58. *W. F. de l'Arbre*: Über die Verbindung einzelner Alcaloide mit Gallensäuren. Inaug.-Diss. Dorpat, 1871.

59. *D. Ipsen Károly*: Untersuchungen über das Verhalten des Strychnins im Organismus. Vierteljahrschrift für gerichtl. Medizin. 1892.

60. *Roger G. H.*: Action du foie sur la strychnin. Archiv de Physiologie. 1892.



is
n
a
p-
e
s
2.
e



