

A vasterápia és a haemoglobinopátiák felfedezésének vázlatos története

A növényeknél a széndioxid felvételét és az oxigén kibocsátását, azaz a redukciót, ill. az állatvilágban ezzel pontosan fordított módon az oxigén felvételét és a széndioxid kibocsátását, azaz az oxidációt az intermedier gázanyagcserében két szerkezetileg igen hasonló kromoproteinhez két komplex módon kötött fém biztosítja: a növényeknél ez a klorofill molekulába beépült magnézium, az állatvilágban pedig a haemoglobinban jelenlevő vas feladata. Ezért ez a két földfém minden földi élőlény nélkülözhetetlen eleme (Ringelmann Béla, 1957).

A barna vasérc sárgászöld vasoxidjából vagy a vörös vasérc (a hematit) oxidjából készített okkerfestéket a korai préhisztórikus korszakban is mágikus tisztelet övezte. Már a neandervölgyi ősember barlangjainak falát is ez a vörös okkerfesték borította, bár ennek kultikus jelentősége még bizonytalan ¹.

Az Aurignac-kultúra idején készült 25000 éves mélyreliefen ábrázolt "laussel-i asszony" testén talált vörös vasoxid a színek hasonlóságára utalva azonban már egyértelműen az életet jelentő vér szimbóluma. Kezében pedig a félhold alakú edény pedig a megújuló élet jelképe ².

A késő rézkori, Kr.e. 3350-3300 között épített ún. gödörsíros kurgánokban, az Alföld "kunhalmoknak" nevezett sírdombjaiban a temetkezések elmaradhatatlan kelléke az okkerfesték, melynek nyomai a Duna-Tisza között élő őslakosok koponyáján is kimutatható ³.

A színvas kultikus tiszteletére utal a fáraók bebalzsamozásának végén, csillagászati okokból a 70. napon végzett rituális szájmegnyitás ceremóniája, amelyet először tűzközből, majd a Szaharában talált meteorit-vasból készített, ácsbárdra vagy a bábák által használt Ozirisz-ujjra (*ntewj*) emlékeztető eszközzel, egy hajlított fémlappal végeztek ⁴. Az óegyiptomiak a vasat "mennyei" fémnek tartották, mert megfigyelték, hogy időnként vas, azaz meteoritok hullanak a Szaharába. Ezért úgy vélték, hogy az égbolt is vasból van (B. Lőránt, 1974: 28). A vas kultikus szerepe mellett hamarosan észrevették, hogy a vas bevétele hasznos szer a (később chlorosisnak nevezett) sápkór és a testi erőtlenség kezelésére (említi a Kr. e. 16. században Ahmose fáraó idején összeállított Ebers-Papyrus, Col. 7-335-341; B. Issekutz, 1971: 513).

Az ősi, a mai Sankt Gallen környékén feltárt vasolvasztó telepen talált szerszámok arra utalnak, hogy ott a vasat korábban ismerték, mint a bronz előállításának technológiáját (B. Lőránt, 1974: 21).

A vasból készített fegyvereket több helyen említi az Ószövetség is (B. Issekutz, 1971: 513), de az izraeliták és előttük Kánaán őslakossága a vas terápiás jelentőségét nem ismerte (1. Mózes 4.22, Hiób 28.2 és 5 Mózes 3.11; Eisen-Bibel-Lexikon, in www.bibelkommentare.de). Nem gyógyszerként, hanem eszközök előállítására használták a vasat Kínában is a Kr. e. 6. évszázadban.

A germán mitológiában a vasat Thor istennek tulajdonítják (B. Lőránt, 1974: 28).

A homéroszi korban a harcosok kedvelt itala volt a kovácműhelyek katlana, melyben a hevített vaskardokat hűtötték. Ez az második utalás az empirikus vasterápiára, a sérüléseket követő vérvesztés pótlására.

Id. Plinius († 79) a vasat még a varázslás ellenszerének tartotta (B. Issekutz, 1971: 513) és az ókorban a vasat a római orvoslásban is mágikus tisztelet övezte (“in ferro est aliquid divinum”).

Pedanius Dioszkuridész a Kr. u. 1. században a rozsdát adstringens gyógyszerként használja bélbetegségeknel és a vérhasban (B. Issekutz, 1971: 513).

Avicenna (*1038) és Andrea Caesalpino (1519-1603) viszont a vasat mérgezőanyagnak tartotta (B. Issekutz, 1971: 513), ezért a vasat még hosszú századokig a sérüléseket követő fertőzéseket a fegyverek vastartalmára vezették vissza.

A középkorban és a reneszánszban általánosan használtak vastartalmú gyógyszereket minden racionális alap nélkül ⁵.

Paracelsus (1493/94-1541) az izzásig hevített vassém lehűtésekor keletkező “Stahlwasser”-t, a “vasvizet” a “quinta essentia” kivonására használta és betegeinek a vastartalmú víz ivását javasolta (B. Issekutz, 1971: 513). Paracelsus ezzel felelevenítette a homéroszi korban a kovácműhelyekben talált hűtővíz empirikus terápiás használatát.

A 16. században már sejtik, hogy a fiatal asszonyoknál gyakrabban megfigyelt “green sickness”, a chlorosis esetleg a vashiány következménye ⁵.

Thomas Sydenham (1624-1689), az angolok “Hippokratesze” 1681-ben felismeri, hogy az orális vas bevitele hasznos remedium a gyakori érvágás és vérvesztés kezelésére ⁵. Sydenhamtól származik a chlorosis (“Bleisucht”, sápkór) kórképének első leírása is ⁶. Példáját követve Herman Boerhaave (1625-1683) is ajánlja a vastartalmú gyógyvizek fogyasztását.

Lemery és Geoffry 1713-ban igazolja, hogy az elhamvasztott testek hamuja vasat tartalmaz ⁷.

1743-ban Badia a vasat kimutatja a vérben is, majd két évvel később Vincenzo Antonio Menghini (1704-1759) a vörösvérsejtekben (B. Issekutz, 1971: 513). A vér vastartalmát Menghini a vér elégetésénél nyert hamuból mágneses késsel izolálja.

1797-ben William Charles Wells (1757-1817) a londoni St. Thomas Hospital-ban igazolja, hogy a vérfesték valamennyi állati szervezetben előfordul.



Thomas Sydenham (1624-1689)

1800 körül Antoine Francois de Fourcroy (1753-1809) francia kémikus a vér vörös színét a bázikus vegyhatású, vastartalmú foszfátfrakciónak tulajdonítja (P. Astrup, J. W. Severinghaus, 1986).

Jöns Jakob Berzelius (1779-1848) Uppsalában és Gerardus Mulder (1802-1880) Utrechtben a vérfehérjéből a globulint kivonva megállapítja, hogy a vér vörös színe annak vastartalmán alapul. Méréseik szerint a vérben 0,5%-ban található vas köti meg a levegő oxigénjét, miáltal az elemi vas átalakul vasoxiddá. Ezt a vérpigmentet Louis René LeCanu (1800-1871) párizsi farmakológus nevezi először "hematosin"-nak ill. Mulder "haematin"-nak. Mulder kémiai analízissel megállapítja a vérfesték elemeit is: $C_{44}H_{44}N_{10}O_6Fe$ (P. Astrup, J.W. Seweringshaus, 1986).

1840-ben Friedrich Ludwig Hünefeld (1779-1882) Greifswaldban felfedezte a haemoglobint.

1851-ben Otto Funke vízzel hígított állati vérből alkohol vagy éter hozzáadásával a haemglobinból izolálja az un. Funke-féle kristályokat.

1832-ben Pierre Blaud (1774-1858) feltételezi, hogy a chlorosis terápiájában akkoriban használatos vaskészítmény adadólása túlságosan alacsony. Ezután mintegy 30 beteget gyógyít napi 770 mg ferroszulfát (és káliumkarbonát) bevitelével ⁸. Blaud unokaöcsse nagybátyja készítményét sikerrel reklámozza "veritable pills of Blaud" néven ⁵.

A 19. században többféle vaskészítmény volt forgalomban: Ferrum carbonicum saccharatum (Vallet 1837, Ferrojodid (Pierwuin 1831), Ferro-jodid Sirup /Frédérique), tejsavas vas (Géles és Conte 1840), Ferrum oxydatum saccharatum (Hager 1866), Liquor ferri albuminati (Friesse, 1877), továbbá a dialízissel tisztított vashydroxid (Wagner; W. Schneider, 1969: Bd IV, B. Issekutz, 1871: 513). Emellett mintegy 81 vaskészítményt is ismert a gyógyszerkönyv (!), többek között Ferrum rubrum (a vörös vasérc), Ferrum citricum / iodatum / lacticum/ oxydatum és a Ferrum pulveratum preparátumokat, valamint a Ferrum potabile-t (W. Schneider, 1969: 181-82). A 19. században azonban a vasterápia fő javallata (magnéziummal együtt) továbbra is a roborálás vagy hashajtás (R. Porter 1999: 674).

Kletzinsky már 1854-ben felfedezte, hogy a vastartalmú élelmiszerek fogyasztása hatásosabb a vas sókészítményeknél (B. Issekutz, 1971: 513).

1862-ben Ernst Emmanuel Felix Hoppe-Seyler után Otto Funke (1828-1879) ismét kristályos formában izolálja a haemoglobint. A vérfestéket ("the colouring matter", "la matière colorante du sang", "Blutfarbstoff") is Hoppe-Seyler nevezi el haemoglobinnak. (A haemoglobin kristályos formáját azonban Hoppe-Seyler előtt már Karl Bogislaus Reichert (1811-1883) lengyel anatómus is előállította Breslauban 1849-ben)

1866-ban Felix Hoppe-Seyler (1815-1895), a biokémia első jelentős képviselője, Rudolf Virchow tanítványa felfedezi a haemoglobin reverzibilis oxigénkötő képességét ⁹. Tőle származik az oxygen szállító fehérje haemoglobin elnevezése is.

1875-ben Theodor Husemann (1833-1901) utalva a vas alkémiai jelölésére, Mars hadistenre a vastartalmú készítményeket "Martialia"-nak nevezi (B. Issekutz, 1971: 513).

A 19. század utolsó negyedszázadában Bunge (1885), Quincke és von Noorden kétségbe vonja a vasterápia jelentőségét a chlorosis kezelésében. Feltételezik, hogy az elemi vas nem szívódik fel a bélcsatornából. Ezután jelentősen csökkentik az orális ferroszulfát napi adagját is és ezzel diszkreditálják a vashiányos anémia terápiás kilátásait⁵.

1885-ben Bunge a tojássárgájából, Schmiedeberg pedig 1894-ben a májból izolálja a Ferratint, amelyről Marfori úgy vélte, jobban felszívódik mint a vas sós preparátumai. A század végén megjelennek új vérpótló készítmények, így Starkenstein haemoglobin-oldata, míg Cloetta 1897-ben megállapítja, hogy a haemoglobin tartalmú oldatok nem szívódnak fel a gyomor-bél-traktusból.

1894-ben Carl Gustav von Hüfner (1840-1908) Tübingenben pontosan megállapítja a vér vastartalmát és annak oxigén kötő kapacitását: milliliterenként 1,34 ml oxigént.

Az orális vasterápia hasznosságát végül Hári Pál (1869-1933) biokémikus igazolja 1899-ben, aki kutyákon szövettani vizsgálatokkal egyértelműen bizonyította a vas felszívódását a gyomorból és a duodenumból.

Sajnos a további kutatások ismét téves irányban folytatódtak, feltételezve, hogy kizárólag a táplálékban organikus kötésben jelenlevő vas juthat be a véráramba. Hamarosan bizonyították, hogy az ilyen szerves vas rezorpciója igen kis mértékű, mivel a tápanyagokban haemglobinhoz kötött vasat még az n/10-es koncentrációjú sósav sem tudja ionizált formában felszabadítani. (A fiziológiás sósavkoncentráció a gyomor nyálkahártyájában ennél alacsonyabb.) Ennek ellenére a vasszívódás mérésének metodikai nehézségei következtében ez az elmélet még sokáig érvényben maradt, míg Lintzel mérései igazolták, hogy a naponta felszívódott vas mennyisége rendkívül alacsony, mintegy 11-14 mg és a széklettel csupán 0,9 mg vas távozik. A haemoglobin szintézishez ugyanakkor mintegy 40 mg ionizált vasra van szükség. A vasanyagcsere különlegessége, hogy egy átlagos súlyú ember haemoglobin szintézise s vele a vér oxigénszállító kapacitása már napi 1 mg vas bevitelével is fenntartható (Ringelhann Béla, 1958)

A századfordulón megoldatlan kérdés maradt, vajjon a vas gyógyszernek tekinthető-e, vagy csak a tápanyagok kiegészítőjének. Mayer és Gottlieb végül igazolja a kétértékű vaskészítmények hatásosságát a csontvelő hematopoézisében (B. Issekutz 1971: 514).

1909-ben megjelenik Philadelphiában E. T. Reichert (1855-1931) fiziológus és A. P. Brown (1864-1917) mineralógus monográfiája "The Crystallography of Hemoglobin" címmel.

1910-ben James Bryan Herrick (1864-1954) chicagói orvos egy Nyugat-indiai szigetéről, Grenadáról jött, súlyos vérszegénységben szenvedő afrikai diákon először írja le a sarlósejtes anémiát, a drepanocitózist (ang. sickle = sarló).

1912-ben a német kémikus William Küster (1863-1929) feltárja a vérfesték (haemoglobin) négy, azaz tetramér globinból álló vastartalmú foszforkomplex, a "häm vagy hämin" valószínű felépítését.

1928-ban Hans Fischer (1881-1945) megerősíti W. Küster eredményeit és a hämin molekula szintézis segítségével megállapítja a haemoglobin molekula pontos felépítését, amely eredményért 1930-ban elnyeri a kémiai Nobel-díjat.

A 20. század 30-as és 40-es éveiben Faber, Gram, Bloomfield és Heath visszatér a Blaud által ajánlott magasabb dózisú vaskezeléshez ⁵.

1937-ben McCance és Widdowson kísérletekben igazolja az orális kétértékű vaskészítmények rendkívül rossz hatásfokú felszívódását és eliminációját. A vas kiválasztása is elhanyagolható: A vasat a szervezet csak nehezen tudja felvenni, de még nehezebben kiválasztani; okkult vagy menstruációs vérvesztés nélkül gyakorlatilag nincs vaskiürítés! Ebből adódik a nők fiziológiás vashiánya.

Ugyanebben az évben Ludwig Heilmeyer (1899-1969) és K. Plotner megméri a vér fiziológiás vastartalmát, de nem ismerik fel a vastranszportban kulcsfontosságú fehérje transferrin szerepét ¹⁰.

1943-ban P. F. Hahn és munkatársai, majd Granick 1946 és 1951 között a vas rádióaktív izotópjával kutyakísérletekben méri a vas intestinális felszívódását és felismeri a bélmukosa apoferritinjének és ferritinjének a vas felszívódásában játszott szerepét. A "mucosa block" igazolása megerősítette Lintzel korábbi sejtését ¹¹.

1947-ben Laurell a vasanyagcsere vizsgálata során megtalálja a vastranszportért felelős *transzferrin* fehérjét és kvantitatív módszerrel a vas szervezetben történő tárolását ¹².

1949-ben Linus Pauling munkatársaival megállapítja, hogy a sarlósejtek elektroforézissel analizálva lassabban haladnak a véráramban, amiből arra következtetett, hogy a normális és a sarlósejtes hemoglobin kémiai szerkezete különböző. A vérszegénységgel járó betegeknél csak a lassabban haladó S hemoglobin található, míg a nem vérszegény, de sarlósejtes egyéneknek egyaránt jelen van az S és a fiziológiás A hemoglobin.

1950-ben R. I. Huff munkatársaival klinikai anyagon izotóp technikával kutatja a vasion rezorpcióját és exkrécióját, a turnover-t egészséges és beteg embereken, és a transferrin telítettségi fokával valamint a vörösvérsejtek protoporphyrin-koncentrációjának mérésével a vashiányos anémia hátterében az erythropoiesis teljesítőképességét ¹³.

1946 és 1949 között: Első próbálkozások parenterális vasterápiával a vashydroxid, majd 1954-ben a kevesebb mellékhatással járó vas-dextrán-készítmény intravénás alkalmazásával (Durach és mtsai 1946, Finch és mtsai 1949 és Slack és Wilkinson 1949). Az első ilyen i.v. vaskészítmények, a Ferrum hydroxydatum saccharatum, a Ferrogluconat-lactobionát ill. a Ferronascin, a vas bikarbonát komplexe hatásosnak bizonyult (B. Issekutz 1971: 514) ¹⁵.

1949-ben Linus Carl Pauling (1901-1994) feltárja a haemoglobin S molekuláris szerkezetét, amelyért 1964-ben elnyeri a kémiai Nobel-díjat.

1950 körül már több haemoglobinfajtát (Hb) ismernek: a Hb A, Hb Bart, Hb C, D, E és F, továbbá a Hb Chesapeake, Hb Constant Spring, Hb Gun-Hill, Hb Hammerschmidt, Hb Lepore, Hb Radcliffe és a Hb Zürich variánsokat, a sarlósejtes anémiát kiváltó heterozygóta haemoglobin S-t, D-t és haemoglobin C-t valamint a thalassaemiát okozó haemoglobin S és F-változatát és a β -haemoglobint. Emellett Angliában megtalálják a hemolitikus anémia egyik változatát, melynek haemoglobinja a vörösvérsejtekben precipitált formában volt jelen (Heinz-féle testek). És felfedeznek további 90 stabil és 1966 után mintegy 40 instabil haemoglobin variánst is (F. Bunn 1987: 1525), A ghanai orvosi kutatóintézetben Prof. Ringelhann Béla munkatársaival hamarosan izolál más, eddig ismeretlen haemoglobin variánsokat is.

1959-ben Max Ferdinand Perutz (1914-2002) röntgen-krisztallográfiás módszerrel felállítja a haemoglobin három dimenziós szerkezetét, majd ezért a munkálatokért John Cowdery Kendrew-vel (1917-1997) megosztva 1962-ben elnyeri a kémiai Nobel-díjat.

1979-ben T. H. Bothwell (1890-1969) és munkatársai a plasma és a csontvelő ferritin-szintjének mérésével megállapítja a szervezet vaskötő kapacitását (total iron binding capacity), mint a vasanyagcsere legfontosabb paraméterét ¹⁴. A kétértékű orális vas felszívódása a bélből a gyomor-bél-traktus gyulladásos folyamatainál és malignus daganatos betegségekben szenvedő egyéneken, valamint a hemodialízis és a kemoterápia alatt erősen lecsökken, ezért korán, 1946-tól megkísérelték a vasat intravénásan is bevinni, különösen, mert ennek határfokát a kezelést megelőző (apo)ferritin-szint, a szérum teljes vaskötő kapacitása és a transzportfehérje transferrin szaturációja nem befolyásolja ¹⁶.

Fontos! A vashiány, mint az erythropoézis egyik legerősebb stimulátora nemcsak hypochrom microcitás anaémiát okoz, hanem mint az izomzat myoglobinjának eszenciális eleme csökkenti több életfontos enzim, a citochromok, a kataláz, a peroxidáz, továbbá a metalloflavoprotein enzimek, így a xanthinoxidáz és a mitochondriumok alfa-glycerophosphat-oxidáz aktivitását is. Ezért a vashiány különösen gyermekkorban gátolja a catecholaminok szintézisét és ezáltal a serdülőkorban kognitív és magatartási zavarokat okozhat ⁵!

Kitekintés:

Nem sokkal a Világegyetem keletkezése, az Ősrobbanás (Big Bang) után a fúziós láncreakció végén keletkezett elemi vasmeteoritok segítségével érkezett a Földre, ahol először az oxigénhez hasonlóan toxikus anyagként viselkedett, majd sokkal később a növények klorofilljába és az állati szervezet haemoglobin molekulájába beépülve a fotoszintézis és az oxigéntranszport nélkülözhetetlen eleme lett, amely nélkül nincs élet a Földön ¹⁷.

Véletlen, de szimbolikus jelentőségű Prof. Ringelhann Béla afrikai kutatómunkája, azon a földrészén, amely vasércben a leggazdagabb, ahol először használták a meteoritvasat

kultikus célokra, s ahol a sarlósejtes anémia, a thalassaemia és a haemoglobinopátiák, pl. a “Hb SC disease” (különösen Közép-Afrikában honos) kutatására a legalkalmasabb beteganyag található. Ringelhann tudományos pályája így a hazai vasanyagcsere kutatása az egri Markhót Ferenc kórházban indult és az ghanai akadémiai kutatóintézetben Ghánában a haemoglobinopátiák éveken át tartó, izotóptechnikával és elektroforézissel végzett genetikai vizsgálatokkal folytatódott, melynek során munkatársaival (Professor Felix I.D. Konotey-Ahulu, S. R. A. Dodu és H. Lehmann) több, eddig ismeretlen haemoglobin-variánst is fedezett fel (lásd irodalom).

Lábjegyzetek

¹ In: National Geographic 2012/12/05: <https://ng.hu/kultura/2013/12/05>

² Lásd: H. Schott: Chronik der Medizin. Dortmund, Chronik-Verlag, 1993, 13.o.

³ Bácsmegi Gábor: Az Alföld „piramisai” és Dani János, Horváth Tünde: Az alföldi őskori sírhalmok titkai. In: Határtalan régészet V. évf. (2020), 2. sz, 6 és 12. o. Az okkerfesték jelenléte annyira jellemző ezekre a régészeti emlékekre, hogy még a nevüket is: okkersíros kurgánokat is erről jelzi a régészeti kutatás a Soproni Múzeum XXIX. naplója szerint: „Az okker az emberiség legősibb festékanyaga. A vörös színét a magas vastartalom adja (hematit, Fe₂O₃). Hazánk legkorábbi festékbányáját a Veszprém megyei Lovas község mellett találták meg. Keltezése vitatott, az egyetlen ott talált kőeszköz alapján a Jankovich-kultúrához sorolható, tehát középső paleolitikus lenne (időszámításunk előtt 100.000 – 36.000 közötti korszakról van szó)! Aztán az újkőkorbán az Alföld egyes vidékein vörös okkerrel szórják be az elhunytakat. Festeni kezdik az edényeket is; ha igazak az elméletek, akkor némely indo-európai nyelvben megtalálható szópárok (tokhár, tseke-peke, a latin fingo-pingo) jelentése „formázok – festek” is erre utalhat. Pirosas, vöröses színe miatt természetes, hogy a kultuszéletben is szerepet kapott, főleg a halállal, a túlvilággal kapcsolatos szertartásoknál. Ha éppen festékrög nem volt, akkor ismerünk arra is példát, hogy egyszerűen egy földgöröngyöt festettek pirosra – hogy legalább az érzés meglegyen” (idézi a Soproni Múzeum XXIX. naplója): (<https://www.facebook.com/sopronimuzeum/posts/3706795976059234>)

⁴ A száj megnyitásának ritusával a halott fáraó testébe visszaköltöztethetett az eltávozott lélek, s így a király szimbolikusan „újraélesztve” elindulhatott a túlvilági utazására. Wolfgang Michael Pahl tübingeni archeológus és radiológus talált is a fáraó ajkán ezzel az eszközzel okozott posztmortális sérüléseket (In: w. M. Pahl: Altägyptische Schädelchirurgie. Untersuchungen zur Differentialdiagnose von Trepanationsdefekten und zur Frage der Realisierung entsprechender Eingriffe in einem elaborierten prähippokratischen Medizinsystem. Stuttgart, Gustav Fischer, 1993). A szájmegnyitás aktusára vonatkozó irodalomból lásd: Budge Wallis 1980-ban megjelent könyvét: Book of the Opening the Mouth, A. Ocklitz közleményét (Rekonstruktion des altägyptischen Mundöffnungsrituals. In: Anaesthesist 46 (1997) 598-603), valamint Nemes Csaba Miklós Ph.D.-re készített értekezését: A reanimáció története az ó- és a középkorban. Mítoszok, etimológia és bibliográfia. Gépírással sokszorosított kézirat a Semmelweis Orvostörténeti Könyvtárban és Levéltárban). Ilyen szájmegnyitási ceremónia ábrázolása található Tutanchamon fáraó sírján, a Hanufer-papíruszon és Nacet-Amun Deile el-Medina sírkamrájában is.

⁵ In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed., New York, McGraw-Hill, 1996, p 1318

⁶ A világhálón: www.mecfs.ch/geschichte-von-mecfs/17-18-jahrhundert/thomas-sydenham

⁷ L. A. Christian: A sketch of the history of the treatment of chlorosis with iron. In: Med. Lib. Hist. J. 1903, 1: 176-180

⁸ Pierre Blaud: Sur les maladies chloropiques et sur un mode de traitement specifique dons ces affections. In: Rev. Méd. Fr. Etnang 48 (1832) 357—367

⁹ N. Noyer-Weidner, W. Schaffner: Felix Hoppe-Seyler (1825-1895) a Pioneer of Biochemistry and Molecular Biology. In: Biol. Chem. Hoppe Seyler 1995; 8: 447-448. A haemoglobin kristályos formában történő izolálását a vérfesték abszorpciós spektrumának mérése tette lehetővé. Hoppe-Seyler u.i. felfedezte, hogy a haemoglobin a napfény 400 nm-es, ún. Soret-sávját abszorbeálja (P. Astrup, J.W. Severinghaus, 1986).

¹⁰ L. Heilmeyer, K. Plotner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena, Gustav Fischer Verlag, 1937

¹¹ P. F. Hahn, W.F. Bale, J. F. Ross, W. M. Balfour and G. H. Whipple: Radioactive iron absorption by the gastrointestinal tract: influence of anemia, anoxia and antecedent feeding; distribution in growing dogs. In: J. Exp. Med. 78 (1943) 169-188

¹² C. B. Laurell: Studies on the transportation and metabolism of iron in the body. In: Acta Physiol. Scand. Suppl. 46 (1947) 1-129

¹³ R. I. Huff, T. G. Hennessy, R. E. Austin, J. F. Garcia, B. M. Roberts, J. H. Lawrence: Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. In: J. Clin. Invest. 29 (1950) 1041-1052

¹⁴ T. H. Bothwell, R. W. Charlton, J. D. Cook, C. A. Finch: Iron Metabolism in Man. Oxford, Blackwell Scientific Publ., 1979

¹⁵ M. Auerbach, M., Ballard, H.: Clinical Use of Intravenous Iron: Administration, Efficacy, and Safety. In: ASH Education Book, vol. 2010, pp. 338-347

¹⁶ M. Auerbach, Dan Coyne, Harold Ballard: Intravenous Iron: From Anathema to Standard of Care. In: Am. J. Hematol. 2008; 7: 580-588

¹⁷ Alex D Sheftel, Anne B Mason, Prem Ponka: The Long History of Iron in the Universe and in Health and Disease. In: Biochim. Biophys. Acta 2012; 3: 161-167

Irodalom:

Georg Ebers (Hrsg.): Papyros Ebers. Das hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Ägypter in hieratischer Schrift. Engelmann, Leipzig 1875

Heinrich Joachim: Papyros Ebers. Das älteste Buch über Heilkunde. Aus dem Aegyptischen zum ersten Mal vollständig übersetzt. Reimer, Berlin 1890

Balázs Loránt: A kémia története. Budapest, Gondolat Kiadó, 1974

Wolfgang Schneider: Lexicon der Arzneimittelgeschichte., Bd. IV: Geheimmittel und Spezialitäten, Bd. VII: Gesamtregister. Frankfurt a. M, Govi Verlag, 1969

Friedrich Ludwig Hünefeld: Der Chemismus in der thierischen Organisation. Brockhaus, 1840

A NASA Recipe For Protein Crystallography (PDF; 782 kB) In: Educational Brief. National Aeronautics and Space Administration

Hoppe-Seyler F: Über die Oxydation in lebendem blute. In: Med-chem Untersuch Lab. 1, 1866, S. 133–140

Hári Pál: Vaszelszívódás a gyomorban és a duodenumban, Budapest, 1899

William Küster, in: Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie. Nr. 82, 1912, S. 463 ff.

M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A. C. T. North: Structure of Haemoglobin. In: Nature. 185, Nr. 4711, 1960, pp 416–422

M. F. Perutz: Structure of haemoglobin. In: Brookhaven Symposia in Biology. 13, November 1960, ISSN 0068-2799, S. 165–83.

M. F. Perutz, H. Muirhead, J. M. Cox JM, et al: Three-dimensional Fourier synthesis of horse oxyhaemoglobin at 2.8 Å resolution: (1) x-ray analysis. In: Nature. 219, Nr. 5149, Juli 1968, pp. 29–32.

M. F. Perutz, H. Muirhead, J. M. Cox, L. C. Goaman: Three-dimensional Fourier synthesis of horse oxyhaemoglobin at 2.8 Å resolution: the atomic model. In: Nature. 219, Nr. 5150, Juli 1968, S. 131–9

Paul Astrup, John W. Severinghaus: Felix Hoppe-Seyler and the progress in the understanding of the chemistry of haemoglobin. In: The History of Blood Gases, Acids and Bases. Copenhagen, Munksgaard, 1986, pp113-127

Roy Porter: The Greatest Benefit of Mankind. A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present. London, Fortuna Press, 1999

Béla Issekutz: Die Geschichte der Arzneimittelforschung. Budapest, Akadémiai Kiadó, 1971

H. Franklin Bunn: Disorders of haemoglobin. In: Eugene Braunwald, Kurt J. Isselbacher, Robert G. Petersdorf et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill Book Company, 1987, pp 1518-1527

Ringelhann Béla: Adatok a vasforgalom kórélettanához. Kandidátusi értekezés, 1955-1958

Ringelhann Béla: Beteg véresejtek nyomában. Természettudományi Közöny XCVIII (1967); 4: 172-176

Béla Ringelhann, S. R. A. Dodu, Felix Konotey-Ahulu, Lehmann H.: A Survey for Haemoglobin Variants, Thalassaemia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Northern Ghana. In: Ghana Med J 1968; 7: 120-124

Felix Konotey-Ahulu, E. Gallo, H. Lehmann, B. Ringelhann: Haemoglobin Korle-Bu (873 aspartic acid asparagine. In: Journal of Medical Genetics 8 (1968) 107-111

Todd L Savitt, Morton F Goldberg: Herrick's 1910 Case report of Sickle Cell Anemia: The Rest of Story. JAMA 261 (1989) 266-271