

HD 563

Arkivert

**KVIKKSØLVFORGIFTNING**

og

**KVIKKSØLVBESTEMMELSER**

Forelesning holdt 6. mars 1968  
på 6. fortsettelseskurs i Klinisk kjemi  
Oslo

K. Wulfert  
Yrkeshygienisk Institutt

INTERNATIONAL CONFERENCE

ON THE HISTORY OF THE

INTERNATIONAL CONFERENCE  
ON THE HISTORY OF THE

INTERNATIONAL CONFERENCE  
ON THE HISTORY OF THE

## KVIKKSØLVFORGIFTNING og KVIKKSØLVBESTEMMELSE

K. Wulfert

Denne oversikt er skrevet i samband med en forelesning som ble holdt over samme emne den 6. mars 1968, innenfor rammen av 6. fortsettelseskurs i Klinisk Kjemi (6. -8. mars 1968) i Oslo.

Oversikten er på enkelte punkter mere omfattende enn selve forelesningen. Den lille "historikk" som følger med, er kommet til senere. Man har funnet det riktig å supplere forelesningen med et kort historisk overblikk over kvikksølvets toksikologiske rolle i samfunnslivet gjennom et lengre tidsrom. Kvikksølvmetall og dets forbindelser hører til de stoffer som har krevet mange menneskeliv, både under utvinningen og ved anvendelsen av kvikksølv i de siste 2000-2500 år. Periodevis var man ikke tilstrekkelig klar over faren ved håndtering av kvikksølv, ved andre anledninger var vernetiltakene utilstrekkelige. - Og det hender den dag idag at faremomentene bagatelliseres, stikk i strid med 2500 års bitre erfaringer!

Kvikksølv forekommer i naturen fortrinnsvis som rødt sinober (HgS). Metallisk kvikksølv finnes ofte sammen med kvikksølvvertser som smådråper sprenget inn i malmen. Også forekomster av sølvamalgan er kjent. Sinober-grubene ved Monte Amiata i Nord-Italia antas å gå tilbake til prehistorisk tid, ved slutten av den yngre steinalder eller begynnelsen av bronsealderen. De spanske kvikksølvforekomster i Almadén vites å ha blitt utnyttet av karta-gerne omkring 400 f. Kr. Arbeidskraften var både under Kartago's maktperiode og siden i Romertiden slaver og straffanger. Skriftlige vitnesbyrd om kvikksølvforgiftninger blant slaver foreligger fra Plinius d. e. Deportasjon til Almadén ble ansett som jevn godt med

## RETTELSER

til

### KVIKKSØLVFORGIFTNING og KVIKKSØLVBESTEMMELSER

K. Wülfert

- Side 4, 4. avsnitt, 12. linje: Kvikksølv-salter, skal være:  
Kvikksølv-(II) salter.
- Side 8, 2. avsnitt, 8. linje: -  $\text{Hg}(\text{N}=\text{O})_2$  -, skal være: -  $(\text{C}=\text{N}-\text{O})_2\text{Hg}$  -
- Side 13, 2. avsnitt: uhyre lett vannløslig, skal være:  
uhyre lett vannløslig
- Side 14, 1. avsnitt, 4. linje: .....binder, skal være: .....danner
- Side 15, 2. avsnitt, 2. linje: vårforaskning, skal være: våtforaskning
- Side 28, 2. avsnitt, 11. linje: ...investert, skal være: investert (i Idria).
3. avsnitt, siste linje: ulccrationer..., skal være: ulcerationer.
- Side 29, 2. avsnitt, 8. linje: (elektriske,...), skal være:  
(elektriske instrumenter, .....)

dødsdom. Arbeidet i kvikksølvgrubene er selv i moderne tid langt fra ufarlig, og det kreves en stor teknisk innsats sammen med løpende legekontroll for å holde faremomentene i sjakk.

Kvikksølvets store toksisitet og forholdsvis betydelige "flyktighet" gjør at alt arbeide med kvikksølv er ekstremt farlig med mindre man tar de nødvendige sikringstiltak. (Se ellers det lille kapittel vedr. "Historikk" som følger vedlagt).

**Kvikksølvforgiftning.** Samtlige kvikksølvforbindelser, unntatt sinober, er meget giftige.

Kvikksølv (som metall) samt kvikksølvforbindelser (anorg. og org.) kan tilføres organismen

### 1. Per Inhalationem

a. som "gass" ("damp")

b. som "røk"

c. som støv.

Ad a.: Kvikksølvets damptrykk er forholdsvis betydelig. Allerede ved  $0^{\circ}\text{C}$  er "metningskonsentrasjonen"  $2\text{ mg/m}^3$ , ved  $+20^{\circ}\text{C}$  er den  $15\text{ mg/m}^3$ . Den yrkeshygieniske grenseverdi er (1967/1968)  $0,1\text{ mg/m}^3$ . "Dampene" absorberes i lungene. (Sheperd et al. 1941/U.S. Nat. Bur. Stand. 26:357).

Ad b.: Ved oppvarming av kvikksølvforbindelser må det regnes med muligheten for sublimasjon og fordampning. Dertil kommer "spaltning", f. eks. ved avbrenning av organisk materiale som er tilsatt kvikksølvforbindelser, f. eks. maling tilsatt visse "Fungicides", bunnstoffmaling for båter i tropiske farvann o.l. En ikke helt sjelden form for kvikksølv-"fordampning" er røking av tobakk som er forurenset med metallisk kvikksølv o.l. fra arbeidsplassen. (Av denne grunn er det forbudt å ha tobakk og tobakksvarer med seg i arbeidsklærne til visse arbeidsplasser, hvor forøvrig røking er prinsipielt forbudt av flere grunner.)

Ad c.: Støvpertikler som er mindre enn  $5\text{ }\mu\text{m}$  vil nå rett ned i lungens fineste forgreninger. Større partikler frafilteres i

nese-svelg-tractus. Ved rent reflektorisk oppharking og etterfølgende nedsvelging når slikt støv ned i mave-tarm-tractus.

## 2. Peroralt

- a. støv (inkl. forannevnte "oppharking")
- b. medikamentelt

Ad a.: Nedsvelging av kvikksølv og kvikksølvforbindelser skjer gjerne sammen med mat som er tatt med til arbeidsplassen. Dessuten kan maten "infiseres" fra uvaskede hender, arbeidsklær, m. m. Yrkeshygienisk Institutt kom engang over flere personer hvor man fant metallisk kvikksølv i selve hodehåret (som var uvasket og innsmurt med pomade!). Samtidig ble det konstatert kvikksølv på gardinen som hang bak van Slyke-apparaturen.

Ad b.: Organiske kvikksølvforbindelser er blitt nyttet som diuretica. Det er, også i Norge, sett direkte kvikksølvforgiftninger i forbindelse med ordinering av slike preparater.

## 3. Parenteralt

- a. opptagelse av metall tvers igjennom huden
- b. medikamentelt, salver m. m.
- c. direkte hudkontakt med kvikksølvsalter.

Ad a.: Kvikksølv kan meget lett dispergeres i fett, oljer o.l. Det opptas på grunn av dispersjon i hudens tynne fettskikt og transporteres videre i blodet. (Lipoid solubility - Hughe W. L./Ann. N. Y. Acad. Sci. 65:454/1957). Siden oksyderes det til kvikksølv(II)-salter.

Ad b.: Kvikksølvholdige salter vites å ha medført kvikksølvforgiftninger. Velkjent er bruk av kvikksølvsalver resp. innmassering av slike preparater ved den eldre syfilisbehandling. Behandlingen resulterte ofte i kvikksølvforgiftning hos pasienten og behandlende lege (se Historikk, Ramazzini).

Ad c.: Direkte hudkontakt f. eks. med små mengder sublimat ( $\text{HgCl}_2$ ) skal hos småbarn ha vært det utløsende moment for "Pink Disease". Bleiene ble av hensyn til desinfeksjon vasket med

ganske tynne sublimatoppløsninger. Små rester av substansen ble tilbake i bleiene.

Den yrkeshygieniske grenseverdi for kvikksølv og dets anorganiske forbindelser er 0,1 mg Hg/m<sup>3</sup> luft, for de organiske forbindelser er det anbefalt en verdi av 0,01 mg Hg/m<sup>3</sup> luft. - Ved peroral tilførsel regnes for 0,5 g HgCl<sub>2</sub> med alvorlig sykdom (serious ill). Ved 1 g HgCl<sub>2</sub> regnes med 50% dødlighet og ved 1,5 g HgCl<sub>2</sub> angis 100% dødlighet. Terskelbredden mellom effektiv terapeutisk dosis og toksisk dosis er for de anorganiske forbindelsers vedkommende nokså smal. Dette har ført til anvendelse av visse organiske Hg-forbindelser med mindre toksisk virkning.

Akutt kvikksølvforgiftning: Den øyeblikkelige virkning ved peroraltilførsel av kvikksølv (II)-forbindelser (Mercuri-salter) er karakterisert ved koagulasjon, irritasjon og direkte korrosjon (etsning), som følge av hydrolytisk syre-avspaltning fra angjeldende salt. Dertil kommer metallsmak, spyttflod, sviende smerter, opphovning av munn og farynks, stor tørst og abdominale smerter samt oppkast. Døden inntreer som følge av kretsløpskollaps. Ved mere protraahert forløp ser man nyreskader med anuri, samt skader i tarmtractus, ledsaget av diarré, tenesmus, ulcerasjoner og blødninger med dødlig utgang.

Akrodynia (Feersche Krankheit - Pink Disease), "A disease of infants" (4 måneder - 4 år) er første gang beskrevet av Swift (Adelaide - Australia) i 1914, men først i 1948 settes sykdommen i forbindelse med kvikksølv resp. kvikksølvsalter: Warkany and Hubbar påviste stor kvikksølvutskillelse i urinen hos disse pasienter. Senere publikasjoner (1951, 1953) av samme forfattere gjør det sannsynlig at kvikksølveksposisjon resp. absorpsjon er den viktigste sykdomsårsak. Kalomel (Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) angis som den hyppigste kvikksølvkilde: Substansen er en alminnelig bestanddel av anthelminthics og "teething powder" (!) Kalomel er dessuten blitt brukt ved forstoppelse, diarré, hoste (!) og av forskjellige andre grunner. Også kvikksølvsalter er blitt gjort ansvarlig for sykdommen. De sublimatholdige bleier er allerede nevnt. I de uriner fra barn, mistenkt for Pink Disease, som Y. H. I. har

undersøkt, er det i et flertall av tilfellene funnet forhøyede kvikksølvverdier. Ellers må det påpekes at det er beskrevet tilfelle av sykdommen uten påvislig kvikksølvkontakt og uten kvikksølv i urinen. Den sykelige tilstand kan vare i lang tid og var tidligere ofte dødlig. Behandling med BAL har vist god effekt. Sykdomssymptomene er: Irritabilitet, lysskyhet, svaklighet, takykardi, røde og hovne føtter og hender, stomatitis, gingivitis, tap av hår og tenner.

Pink Disease er blitt omtalt her, fordi småbarn kan komme i berøring med kvikksølv når hjemmet infiseres med kvikksølv som faren eller andre pårørende har med seg hjem i sine gangklær (inkl. strømper, undertøy, sko). Slike tilfelle er kjent fra norske arbeidsplasser hvor sikringsforholdene var meget dårlige. Bl. a. gikk arbeiderne hele dagen (også hjemme) i sine arbeidsklær, til tross for at det ved alt kvikksølvarbeide skal være 2 sett klesskap - strengt atskilt - i bedriften for hver arbeider, og anledning til dusjing m. m.

I yrkeslivet var det nok de kroniske kvikksølvforgiftninger fra metallisk kvikksølv og dets anorg. forbindelser som har dominert innenfor rammen av "Mercurialisme" gjennom mange århundre. Det er bare takket være omfattende sikringstiltak av teknisk og medisinsk art at man kan holde situasjonen under kontroll idag - men derved er det ikke sagt at disse sikringstiltak alltid gjennomføres og etterleves, hverken i eller utenfor Europa.

Symptomer: Gingivitis - stomatitis, erethisme, tremor, svakhet, usedvanlig tretthet, blekhet, vekttap, forstyrrelse av mave-tarmvirksomhet. Det er ikke påvist skader på det hematopoetiske system. Atkinson (1943) beskrev for første gang en bestemt linseforandring "Mercurialentès" som viser seg å være deponering av mikroskopiske Hg-partikler i øye-linsen. - Nyreskader (yrkeskade) som følge av kvikksølvpåvirkning er beskrevet.

Disse skader har rammet titusener av personer som har arbeidet med kvikksølv: grube-arbeidere, speilmakere, gullsmeder, arbei-



dere i kvikksølvbatterifabriker, instrumentmakere, hattemakere m.m. "The Mad Hatter" i "Alice in Wonderland" er den skjønnlitterærklassiske beskrivelse av "Mercurialisme", bare synd at leserne sjelden er klar over at det her beskrives en svær yrkes-skade. Ved fremstilling av filthatter behandles råmaterialet med kvikksølv(II)-nitrat e.l. kvikksølvprodukter. Hos hattemakerne kom det da til "hatter's shake", i U.S.A. kalt for "Danbury Shakes". Alkohol påskynder utvikling av denne tilstand. Denne produksjonsprosess er nu forlatt, men var ennå aktuell etter siste krig!

En spesiell kilde for kvikksølvpåvirkning ble første gang beskrevet fra norsk hold. Bruusgaard (1958 - Archiv.Hig.Rada Toksikol. 9: No. 3/Abstract AMA - Arch. Ind. Health, 1960 - 1:74), publiserte en undersøkelse over norske bryggeriarbeidere som viste tildels sterkt økte kvikksølv-urinverdier. (Analysene er utført av Y. H. I.) Tankene til lagring av ølet var forsynt med kvikksølvfylte trykkmålere. Det var til sine tider et meget stort søl av kvikksølv som selv ved de lave temperaturer i lagerkjellerne produserte betydelige "dampkonsentrasjoner". (Ventilasjonsmuligheter er av varmetekniske hensyn meget små i slike rom). Disse tilfelle har idag bare historisk interesse. Samtlige manometere ble p. gr. av våre analyser skiftet ut mot kvikksølvfrie typer. - Blant ofrene for kvikksølvforgiftninger finner man så berømte navn som fysikeren Faraday (1791 - 1867), og filosofen Pasqual (1623 - 1662). Etter A. Stock kjente de ikke årsaken til sin sykdom. Alfred Stock (T.H. - Karlsruhe) var den første som i slutten av tyve-årene tok opp kvikksølvspørsmålet til analytisk behandling. Han var selv blitt forgiftet av kvikksølv. Lignende tilfelle fantes over hele verden i vitenskapelige laboratorier - og finnes ennå (Biram, J.G.S. - Vacuum, 5:77, og Noe, F.E. - New Engl. J. Med 261:1002, begge to sitert etter Bidstrup).

Undersøkelser som er foretatt hos rotter med Hg av Rothstein og Hayes (1960) - intravenøs og intramuskulær injeksjon - viste lagring av kvikksølv<sup>x)</sup> de første dagene etter injeksjonen. Etter omlag to uker var 85-90% av dosen deponert i nyrene. I urinen ble det etter-

x) i leveren

hvert utskilt 66% av den tilførte mengde. Det ble konstatert eggehviteutskillelse i urinen.

Kvikksølvbestemmelsen i urin kan nyttes som preventiv kontroll og som diagnostisk hjelpemiddel. Det bør da nyttes døgnurin. Selv ved mengder  $> 300 \mu\text{g Hg/døgnurin}$  ser man ofte ingen kliniske symptomer. En mere sjelden gang kan man konstatere kliniske symptomer hos personer som utskiller  $< 100 \mu\text{g Hg/døgnurin}$ . I et tilfelle ble det hos en instrumentmaker funnet  $1495 \mu\text{g Hg/døgnurin}$ , det var full tremor og ulæselig skrift. - 3 måneder senere var det  $962 \mu\text{g/døgnurin}$  - senere falt verdien til "normalverdi". For personer uten påviselig kvikksølveksposisjon angis verdier  $< 100 \mu\text{g Hg/døgnurin}$  (Buckde et al. - 1946), og  $0,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  blod angis av Jacobs som "normalverdi". Ved norske arbeidsplasser fjernes personer med mere enn  $200 \mu\text{g}/1 \text{ urin}$  (s.k. "utlufting") og tillates ikke å gjenoppta arbeidet før urinverdien ligger under  $100 \mu\text{g}/1 \text{ urin}$ . (Denne fremgangsmåte nyttes bl. a. ved rutinekontrollen av kloralkalielektrolyse-arbeiderne som Y.H.I. gjennomfører).

Til behandling har flere substanser blitt forsøkt:  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , N-Azetyl-DL-Penicillinamin og BAL. Det er dog BAL som synes å være mest pålitelig i sin effekt (Longcope and Leutscher - I. Clin. Inv. 25:557). - BAL - British Antilewisit - 2,3-dimerkaptopropanol, binder kvikksølvion som kompleks (Chelate). En analog reaksjon foregår ved kvikksølvionet kompleks-binding til organismens "thiolgrupper" (serum-merkaptalbumin med en thiolgruppe pr. et proteinmolekyl).

Organiske kvikksølvforbindelser blir syntetisert for 1. gang i 1863. Den første terapeutiske anvendelse beskrives i 1887. Fremstillingen av beisemidler for så-korn (sette-korn) og "fungicides" tar til i 1914. Samtlige organiske kvikksølvforbindelser er giftige. Det må skilles mellom alkyl-Hg-forbindelser, f. eks.  $\text{CH}_3\text{-Hg-Cl}$ , og aryl - Hg- " " f. eks.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-Hg-acetat}$ . Alkyl-Hg-forbindelser ( $\text{R}_1\text{-R}_2\text{-HgX}$ ) er enda mere giftig enn aryl Hg-forbindelser ( $\text{Ar-Hg-X}$ ).  $\text{R}_1, \text{R}_2$  = alkylrest, Ar. = aromatisk rest, X = elektronegativt ion. Alkylderivatene er betydelig mere

flyktig enn arylderivatene. Giftigheten av alkylmetallforbindelser tilskrives metyl- og etylgruppen, med samtidig frigjøring av angjeldende metallioner (pronøsert effekt). Sammenlign med tetrametyl- og tetra-etyl-bly! Aromatiske forbindelser med kvikksølv i en alifatisk sidekjede (altså uten binding av kvikksølv til en "aromatisk ring") skal vurderes som alkylforbindelser. Ved opptagelsen i organisme spaltes sidekjeden fra aromat-kjernen under dannelsen av et alkyl-Hg-radikal. (Prof. dr. med. H. Oettel, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut des BASF, Ludwigshafen - Privat meddelelse).

#### Akutt forgiftning med org. kvikksølvforbindelser.

Disse stoffer kan opptas tvers gjennom huden samt ved inhalasjon og ved nedsvelging. Symptomer: hudirritasjon, varme-følelse, rødme, blæredannelse (sår med dårlig tilhelning), irritasjon av slimhinnene/øynene, øvre luftveier angis som forholdsvis sedvanlig. Tilfelle av nyreskader og skader i det gastro-enterale system er beskrevet. Oversensibiliseringer er iaktatt. - Hos merkuri-fulminat -  $\text{Hg}(\text{N} = \text{O})_2$  - er det sett ulcerasjoner og perforasjoner av nese-skilleveggen. Forholdet er spesielt kjent fra produksjon av tennhetter (knall-kvikksølv) i ammunisjonsfabrikker. Det hevdes at helbredelsen i alminnelighet kan oppnås ved å flytte vedkommende over til en annen, ikke kvikksølvholdig arbeidsplass, samt ved symptomatisk behandling. (Bistrup "Toxicity of Mercury and its compounds" p. 76). Det er en litt forbausende uttalelse når man vet at alkyl-Hg-forbindelser i små mengder innen kort tid kan fremkalle meget alvorlige skader i sentralnervesystemet.

"Kroniske forgiftninger med org. kvikksølvforbindelser representerer et mere alvorlig problem (Bistrup, ibidem)". Det ville kanskje vært bedre å si "et enda mere alvorlig problem".

Slike forgiftninger skal bare være referert for alkyl-Hg-forbindelser (Bistrup). Som eksempel nevnes: dietyl-Hg, dimetyl-Hg, etyl-Hg-fosfat. Symptomer: Nyreskader, hjerte, mave-tarmtractus, muskler og spesielt nervesystem (uklar tale, cerebellar ataxia, krampetilstander).

I en særklasse står den s.k. "Minamata-disease". Sykdommen som karakteriseres ved alvorlige skader i sentralnervesystemet, opptrådte i Minamata, Japan. Minst 83 personer som levet ved Minamata Bay ble angrepet, mange døde eller ble varig invalide. Både symptomene og nekropsi-resultatene tydet på forgiftning ved org. kvikksølvforbindelse. Samtlige pasienter hadde spist fisk som var fisket opp i bukten (Minamata Bay). Også katter og fiske-etende fugler ble rammet av sykdommen. Det viste seg at en industribedrift i nærheten hadde sluppet ut sublimat ( $\text{HgCl}_2$ ) som kom ut i havvannet og bundslammet. Fisken fra Minamata Bay fantes å inneholde betydelige mengder kvikksølv. Kurland et al. (1960) som har beskrevet denne sykdom (sammen med McAlpine og Araki, 1958) antar at kvikksølvet ble bundet til et alkyllradikal og at denne forbindelse i form av et vevs-protein-kompleks har fremkalt forgiftningen hos mennesker, husdyr og sjøfugler. Hvis denne antagelse er riktig, vil det reise seg to meget alvorlige spørsmål: 1) Kan anorganiske kvikksølvforbindelser (f. eks. fra industri- og laboratoriekloakker) overføres til org. kvikksølvforbindelser bl. a. ved de stadig pågående forråtnelsesprosesser i bundslamm, eller etter at de er blitt opptatt i planter og smådyr som fisken lever av? 2) Skjer denne syntese i fisken ved opptak av anorganiske kvikksølvforbindelser? Konsentrering av sporelementer i planter og dyr er kjent. Her skal det bare henvises til det betydelige jodinnhold hos tang og sjøfisk, samt til vanadinforekomsten i blod hos enkelte sjødyr (f. eks. Holothurier) hvor vanadinet spiller samme rolle som jern i hemoglobinet (hemos = jern) ellers. I begge tilfelle foreligger en biologisk syntese av organiske substanser som nevnte elementer blir bygget inn i. Ved de betydelige kvanta kvikksølvforbindelser som kommer ut i vassdrag i form av industrielt avfallsvann eller overflatevann som er forurenset med Hg-preparater bør tilfellene fra Minamata Bay tas som en påminnelse om at situasjonen kan bli farlig også i Norge. Men denne situasjon kan bare møtes med en objektiv, kjølig-saklig vurdering, og passende tiltak. Enhver form for hysteriske reaksjoner i form av misvisende avisinnlegg o.l. vil være av det onde. Det kan dog

ikke nektes at man må få situasjonen under kontroll før en eller annen norsk (eller for den saks skyld svensk) "Kvikksølvforgiftning fra fisk i Lillevik" setter gemyttene i kok.

Symptomene ved kronisk forgiftning med organiske kvikksølvforbindelser skyldes skader i sentralnervesystemet. Bortsett fra Tremor - som er det klassiske tegn ved forgiftning med inorg. kvikksølvforbindelser og som også finnes hos organiske kvikksølvforgiftninger - ser man ingen av de for anorganiske kvikksølvforgiftninger karakteristiske symptomer som Salivatio, stomatitis, erethisme hos organiske kvikksølvforgiftninger. Ved fremskredne tilfelle av sistnevnte forgiftning sees almen ataxia, dysarthria og en konsentrisk innsnevring av synsfeltet. Det er beskrevet flere tilfelle av total invaliditet.

Det er foretatt ganske omfattende analytiske undersøkelser vedrørende Hg-konsentrasjon i organene hos slike pasienter.

TABELL

Forfatter	Hjerne	Lever	Nyrer	Mengde
Lundgren og Swensson	400-930	1410	300	$\mu\text{g}$
Ahlmark	490-510	1960	3040	pr. 100g
Höök	1200	3900	2700	organ

Personer hvis urin inneholder mer enn  $30-50 \mu\text{g Hg/l}$  skal fjernes fra eksposisjon til organiske kvikksølvforbindelser (Ahlmark).

Normalverdier: I et arbeide av Leonard Goldwater, publisert 1967 i "WHO-Chronicle" under titelen: "Normal" Concentrations of Metals in Urine and Blood", og gjennomført ved Columbia University med urinprøver fra 14 forskjellige land oppgis følgende verdier: Av de undersøkte 1107 prøver viste 77% "Zero", dvs. mindre enn  $0,5 \mu\text{g Hg/l}$  urin, 17% hadde mindre enn  $25 \mu\text{g Hg/l}$  urin. For blodets vedkommende fantes (812 prøver): 74% viste "Zero", dvs. mindre enn  $0,5 \mu\text{g Hg/100 ml}$  blod, og 20% mindre enn  $5 \mu\text{g Hg/100 ml}$  blod. (WHO-Chronicle - May 1967, p.191-192).

### Kvikksølvbestemmelser

Anvendelse av kvikksølv og dets forbindelser byr på en rekke yrkeshygiene (vernetekniske), klinisk-diagnostiske og vitenskapelig-toksikologiske problemer som til for alt utført arbeid på dette område hittil bare delvis har funnet en tilfredsstillende løsning. Dertil kommer de problemer som forurensningen av luften og vannet medfører for hele samfunnet. Disse forurensninger skyldes både industrielle emisjoner i form av støv, gass, røyk, samt industriavfall som tilføres vassdragene. Dertil kommer den stadig økende anvendelse av insektisider, fungisider, pestisider etc. Det er klart at disse ytterst betenkelige forhold ikke må få lov til å fortsette. Situasjonen må bringes under kontroll, men dette forutsetter brukbare, dvs. pålitelige og hurtig arbeidende analysemetoder.

Bestemmelsen av "spormetaller" har lenge vært vanskeliggjort p. g. a. tungvindte og ofte lite pålitelige metoder. Resultatene har ikke helt sjeldent vært direkte misvisende. Som eksempel nevnes: De resultater som i 1918 var kjent vedrørende havvannets gullinnhold, førte til at prof. Haber satte igang undersøkelser som skulle lede til en gullutvinning fra havet for å betale Tysklands krigsgjeld etter Versailles-freden. Hele foretaket ble en fiasko. Ved hjelp av stadig bedre påvisningsmetoder måtte Haber konstatere at de tidlige angitte verdier var helt misvisende - de var flere desimaler for høye!

Prof. A. Stock's (T. H. Karlsruhe) metode til bestemmelsen av kvikksølv i luft var meget omstendelig. Den kvikksølvholdige luft ble ledet gjennom "feller" (U-rør) som var kjølt med flytende luft. Det kondenserte kvikksølvmetall ble siden løst i klorvann, og ved elektrolyse slått ned på en Cu-tråd. Kvikksølvet destillerer av, kondenseres som "kule" i et kapillarrør og bestemmes "mikrometrisk" ved utmåling under mikroskopet. Stock nevner også en kolorimetrisk metode med difenyl-karbazon. I en publikasjon i "Berichte" sier Stock: "Bei täglich mehrstündigem Arbeiten in einem Laboratoriums-Raum mit  $15 \mu \text{ Hg/m}^3$  erkrankten die

meisten Personen deutlich nach einigen Wochen" (Ztschr. f. Ang. Chemie. 42, 999 - 1929, se også: ibidem 41, 663 - 1928). Den idag nyttede yrkeshygieniske grenseverdi er 0,1 mg (100  $\mu$ ) Hg/m<sup>3</sup> luft. Verdien er meget vel dokumentert (se: "Documentations" fra A. C. G. I. H.). Man må ha lov til å spørre om ikke Stock's metode har sviktet. Det er desverre nokså lett å "miste" kvikksølv både under oppsamlingen av prøvene og senere på nær sagt alle trinn av analysen. Enkelte kvikksølvforbindelser er lett flyktige. Selve kvikksølvbestemmelsen kan deles opp i følgende trinn:

- 1) Oppsamling - Kjemikalier
- 2) Destruksjon
- 3) Isolering resp. konsentrering
- 4) Bestemmelsen

Ad 1): Til all oppsamling av blod og urin må det nyttes glass- eller plastkar (flasker) som er grundig renses med salpetersyre og siden skyllet med både destillert vann og ionebyttervann. Det bør helst urineres direkte i samleflaskene.

Ved undersøkelse av blod tilsatt "sitrát" (senkningsblod m. m.) må man ha muligheten for forurensing av de nyttede antikoagulerende stoffer med kvikksølvspor i mente. Man vet ikke i hvilken form kvikksølvet utskilles i urin, men det foreligger overveiende sannsynlig ikke som mercuri-ion, men som kompleks ("Chelate"), kanskje bundet til Tiolgruppen i visse aminosyrer. Hvorvidt disse komplekser destrueres ved henstand av prøvene under frigjøring av Hg vites ikke, men det anbefales å holde prøvene i kjøleskapet - eller endog dypfryst. Det ideelle er selvsagt å kunne begynne analysen like etter urineringen, men dette vil være utelukket ved døgnurinoppsamlingen. Forsøk med vandige kvikksølvsaltoppløsninger og med uriner tilsatt kjente mengder kvikksølvsalter viser at det foregår en absorpsjon av kvikksølv til veggen av oppsamlingskarene. Derved kan man tape kvikksølv. Absorpsjonen øker med tiden, den synes også å være ph-avhengig. Ved utskylning med fortynnete syrer, f. eks. svovelsyre, kan man få kvikksølvet i løsning igjen.

Fosfatutfellinger i urinen vites å absorbere kvikksølvforbindelser. Det må nyttes chelaterende tilsetninger, f. eks.  $\text{Na}_4\text{-EDTA}$ . Eventuelle ureautfellingener må bringes i oppløsning før man tar ut analyseprøvene fra den oppsamlede urin. Ved oppvarmingen av samle-urinen (til løsning av ureatbundfallet) må det nyttes schliff-kolbe med påsatt effektkjøler (double surface condenser e.l.). Det kan bare brukes glassapparat (helst Pyrex eller Duran) som er vasket med salpetersyre (1:1), destillert vann og ionebyttervann. - Alminnelig kork eller gummikork må ikke nyttes hverken på flasker eller apparatur.

Selv kjemikalier av beste kvalitet vil kunne inneholde kvikksølv, f. eks. saltsyre, natriumhydroksyd, kaliumpermanganat m.m.

Ved "klorkali"-elektrolysen nyttes kvikksølv som elektrode, og ved den hydrolytiske spaltning av natrium amalgamet i samme prosess dannes hydrogen, og natronlut, mens amalgamets kvikksølv frigjøres. Derved må det komme mindre mengder kvikksølv i "ferdigvaren". (Saltsyre fremstilles ved "forbrenning" av hydrogen og klor i ultraviolet lys). Så lenge man alltid arbeider med flytende reagenser vil disse små kvikksølvmengder være inkludert i analysemetodens "blindverdi" - men senest ved åpning av en ny flaske vil det være nødvendig med nye blindverdibestemmelser. Fast substans ( $\text{KMnO}_4$ ) kan oppvise små variasjoner av Hg-verdien i prøver fra en og samme flaske. Dessverre er produksjonen av det uhyre lett vannløselige  $\text{NaMnO}_4$  innstilt for lenge siden. -  $\text{KMnO}_4$  løses maksimalt til 6 vekt% i 100 ml vann.

Ellers må det henvises til de forskjellige arbeidsforskrifter hvor man vil finne detaljerte anvisninger for rensing av reagensoppløsninger. Man henleder oppmerksomheten spesielt på faren for absorpsjon av Hg fra sterkt fortynnede Hg-oppløsninger, (fortynnede standardoppløsninger), som har en meget kort "levetid". Det må lages nytt for hver analyseserie!

**2. Destruksjon av prøven.** Ved undersøkelser av rene vandige metallsaltoppløsninger vil det ofte være mulig å ekstrahere angjeldende metall med et organisk løsemiddel, som et "chelate"



av en eller annen type. Denne fremgangsmåte forutsetter at den aktuelle vandige oppløsning ikke inneholder substanser som har utpreget chelaterende karakter. (Dette er f. eks. tilfellet med EDTA--derivater som binder bly kompleks - enhver ekstraksjon med dithizon er utelukket). Hos urinprøver må man alltid regne med muligheten for kompleksbindinger ("thiolgrupper"), dertil kommer en rekke sterkt emulgerende substanser som vanakeliggjør ekstraksjonen. Samtidig risikerer man å få ekstrahert reduserende eller oksyderende, eventuelt fargede stoffer i ekstraktene. Direkte ekstraksjon av blod og organprøver m. m. er utelukket. Det blir derfor i alle tilfelle nødvendig med en destruksjon ("mineralisering") for å fjerne alle "forstyrrende" faktorer i prøvematerialet. Tørr-foraskning kan p. g. a. kvikksølvets flyktighet ikke komme på tale. Man er henvist til våtforbrenning ved hjelp av sterkt oksyderende kjemikalier. Prosessen må utføres i all-glass-apparatur og under anvendelse av et meget effektivt kjølesystem. Påstander om at man kan operere ved  $+80^{\circ}\text{C}$  (med  $\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4$ ) i åpent kar uten tap av Hg. bør tas med stort forbehold. Det er i tur og orden blitt brukt:

- a. Klorgass
- b. Klorat + saltsyre
- c.  $\text{HNO}_3$
- d.  $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$
- e.  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KMnO}_4$  (i 6% oppløsning) } både ved alm.
- f.  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KMnO}_4$  (i fast substans) } temp. og koking
- g.  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$  } ved tilbakeløps-
- h.  $\text{CuSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$  (alm. temp.) ved pH= 7 } kjøler

Den f. t. mest nyttede oppslutning er  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KMnO}_4$  (i fast form) og  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (i 6% oppl., dvs. mettet  $\text{KMnO}_4$ -oppløsning).

Til reduksjon av  $\text{MnO}_4^-$  resp. utfelt  $\text{MnO}_2$  er det blitt forsøkt:

$\text{H}_2\text{O}_2$ -hydroksylaminsulfat (resp. -klorid) - hydrasinsulfat - formaldehyd - maursyre. Ved bruk av  $\text{HNO}_3$  må man regne med vanskeligheter p. g. a. "nitrose" resp.  $\text{HNO}_2$  som selv i spor ødelegger dithizon. Dessverre må man også regne med dannelsen av  $\text{HNO}_2$

ved reduksjon med hydroksylamin og hydrasin, uten at det alltid lykkes å få bukt med dette forhold. En god del av variasjoner i "blindverdiene" skyldes sikkert denne dannelsen av salpetersyring ( $\text{HNO}_2$ ). Selv ved bruk av  $\text{Na}_3\text{N}$  (Natriumazid) er det ikke alltid sikkert at disse spor blir tilintetgjort. Reduksjonen med  $\text{H}_2\text{O}_2$ , formalin, maursyre, fører til dannelsen av en ikke nærmere definert manganforbindelse (antagelig III-verdig) som ved den senere utrustning med dithizon (i  $\text{CHCl}_3$ ) virker som en sterk oksydasjonskatalysator (vis a vis luften). Forholdet er omtalt i samleverket "Gmelin-Knaut" Handbuch der Anorg. Chemie, men er ellers lite påaktet fordi fenomenet først blir direkte generende ved mikroanalyser resp. bruk av oksydasjonsømfintlige reagenser i kolorimetrien.

Utover de allerede nevnte oppslutningsmetoder (a-g) er det også blitt beskrevet en "vårføraskning" med  $\text{H}_2\text{O}_2$  tilsatt  $\text{FeCl}_3$  og  $\text{KCr}(\text{SO}_4)$  (kromalun som katalysator), ved alminnelig temperatur. Det må også påpekes at man må skille mellom rutinemetoder hvor kravene på nøyaktighet må tilfredsstilles samtidig som at analysene ekspederes noenlunde raskt, og analysetyper hvor man ikke behøver å ta hensyn til ekspederingstiden. I de siste tilfelle kan man kombinere den "kalde" foraskning med en senere "våt -foraskning" ved koking.

**3. Konsentrering - Isolering.** Av hensyn til de ytterst små kvikksølv mengder som foreligger, har man forsøkt å konsentrere utgangsmaterialet f. eks. urin. Inndampingen er utelukket p. g. a. kvikksølvets flyktighet. Det er blitt beskrevet en fremgangsmåte for indirekte konsentrering: tilsetting av kadmiumacetat til prøven og utfellning av kadmium som sulfid ( $\text{CdS}$ ). Kvikksølv sulfidet absorberes ved denne prosess på  $\text{CdS}$ , og bunnfallet behandles etter frafiltrering med klorgass m. m. (Vesterberg og Sjöholm). Man har også forsøkt å binde kvikksølv ved å filtrere urinen direkte gjennom asbest-filter impregnert med  $\text{CdS}$ , også papirfiltere med en slik impregnering har blitt brukt. Metoden er foreløpig - derimot har enkelte forfattere "konsentrert" kvikksølv

på Cd-filtre, etter forutgående våtforaskning. Filtret er siden blitt videre behandlet og Hg - bestemt "fotometrisk". Kozelka atskiller Hg etter oppslutning med  $H_2SO_4$ ,  $CuSO_4$  og ammonisulfat ved hjelp av klordestillasjon. Elkins foretar en konsentrering etter Stock og Lux ved elektrolytisk deponering av Hg på en liten kobber-elektrode. Ved den nu sedvanlige kolorimetrisk metode med dithizon - i  $CHCl_3$  - foreligger en ekstraksjon under samtidig dannelse av et Hg-Dithizon-kompleks. Da mengden av dithizon-kloroformoppløsningen er beskjeden sammenlignet med den oppsluttede prøve, foreligger det samtidig en konsentrering. Det samme er tilfelle ved utrustning med di- $\beta$ -naftylthiocarbazon som sies å by på fordeler fremfor dithizon. Dessverre er di- $\beta$ -naftylthiocarbazon ikke handelsvare. - Mens man ved den her omtalte ekstraksjonsbestemmelse med dithizon foretar en direkte utrustning av den mer eller mindre oppsluttede urin med dithizon/ $CHCl_3$ , benytter man seg (etter Børge Fallentin, Statens Inst. f. Arbejdshygijene - København) av kvikksølvets "flyktighet". Urinen oppsluttes ved alminnelig temperatur med  $CuSO_4$  og  $H_2O_2$  (ved  $ph \pm 7$ ) i en kolbe som er tilkoblet en gassvaskflaske med  $KMnO_4/H_2SO_4$ -oppløsning. Etter endt oppslutning tilsettes lut og luft ledes gjennom systemet. Kvikksølvet oppfanges i  $KMnO_4$  som siden reduseres og ekstraheres med dithizon.

#### 4. Bestemmelsen. Bestemmelsen foretas enten

1. Kolorimetrisk
2. Fotometrisk, ved forgassing av Hg-dithizonet, forgassing av HgS
3. Fotometrisk, ved injeksjon av prøven/enten urin (eller oppsluttet prøve) i flammen og overføring av Hg-luftblandingen til et "Hg-vapor-meter"
4. Atomic Absorbtion
5. Aktiveringsanalyse.

Ad 1. Kolorimetrisk bestemmelse med dithizon. Den oppsluttede prøve innstilles på  $ph 1,5-2$ , tilsettes  $Na_2$ -EDTA for å binde bl. a. kobber og ekstraheres med dithizon/ i  $CHCl_3$ . Selve bestemmelsen kan enten foretas som direkte avlesning for Hg-dithizonal eller

som differanseavlesning, etter en såkalt "revertering" som fjerner Hg under frigjøring av en ekvivalent mengde dithizon. Metoden er enkelte steder også omtalt som "mixed colour-determination". Det finnes et betydelig antall varianter for denne dithizonbestemmelse. For detaljer må det henvises til den omfattende litteratur som foreligger. At metoden tross alt ikke er helt tilfredsstillende kommer tydelig til uttrykk hos Morris B. Jacobs and Ana Singerman (The Journal of Laboratory and Clinical Medicine", vol 59, January-June 1962, p. 871-877) i deres publikasjon "One color method for the determination of mercury in urine". Der sies: "The very fact that so many variations of the dithizone method exist indicates that there is considerable dissatisfaction with the dithizon methods presently in use. One reason for this dissatisfaction is that the basic procedure and its variations are time consuming and laborious". Deretter beskrives en kold foraskning med vandig  $\text{KMnO}_4$  og kons.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . I stedet for skilletrakter anbefales de s. k. "Mojonnier tubes" som opprinnelig ble brukt i melerilaboratorier. Metoden rører ikke ved de prinsipielle vanskeligheter som er nevnt tidligere i forbindelse med dannelsen av salpetrikk syre m. m.

Ad 2. Fotometrisk metode. Forgassing av Hg-Dithizonat, forgassing av HgS. Til påvisning av meget små mengder Hg i luft har man lenge brukt de s. k. "Mercury-vapor meter". Metoden beror på absorpsjon av ultraviolet lys (fra en Hg-lampe) ved de tilstedeværende kvikksølvdamper (resonansstråling - absorpsjon). Dessverre er metoden ikke spesifikk, bl. a. vil støv, nitroøse gasser, klor, ozon m. m. fremkalle samme effekt. Som instrument nyttes for det meste Harold Kruger (nu Beckmann) Mercury-Vapor-detector eller en Instantaneous Vapor Detector (General Electric). Det er fortrinnsvis Jacobs, Yamaguchi et al. samt Nielsen Kudsk og senest Ulfvarsson som har arbeidet med denne metode: Kvikksølv-dithizonatet spaltes ved opphetning og kvikksølv absorberes på en gullfolie. Siden opphetes gullfolien og kvikksølv-luftblandingen passerer en gasskyvete som er påmontert et "Mercury-vapor-meter".

Derved skulle man kunne unngå de forstyrrende nitrøse gasser som kan dannes ved spaltning av dithizon. Det brukes bare 0,1-g substans til analysen. Ulfvarssons fotometriske resultater viser til dels ikke ubetydelige avvikelser fra de verdier som fremkom ved Scintillation technique. Ulfvarsson konkluderer ellers med å si:

1. Ved Hg-verdier  $< 10$  ng/g gir den fotometriske metode meget usikre verdier.
2. I alle de tilfelle hvor Hg-konsentrasjonen var større enn 10 ng/g ble det funnet "nullverdier" (zero values) ved den fotometriske teknikken.
3. I et fåtall av analyser hvor Hg-konsentrasjonen var lav, var de ved fotometri funne verdier 10 ganger for høye. Det har ikke lyktes å finne en forklaring.
4. Det er en høy korrelasjon mellom de fotometriske verdier og verdiene ved kontrollmetoden (Acta Chemica Scandinavica 21, (1967) 641-646).

De uforklarlige feil som finnes ved denne fotometriske metode, tyder imidlertid på at man ikke kjenner til alle feilkilder. Det er forøvrig ganske merkelig at ingen synes å ha lest Stock's originalarbeide (fra 1934, Berichte) hvor han advarer mot bruk av gullfolier p.g.a. varierende Hg-absorpsjon m.m. "Blattgold absorbiert nur bei sehr kleinen Strömungsgeschwindigkeiten hinreichend und muss auf über  $+900^{\circ}\text{C}$  erhitzt werden, damit es das aufgenommene Quecksilber wieder abgibt. - Goldasbest hält selbst bei dieser Temperatur noch Quecksilber zurück".

En variant av den her omtalte fotometriske metode er forgassing av kvikksølvulfid som er blitt fiksert på en med CdS-impregnert asbestskive (A. Ballard, W. Thornton - 1941). Den fotometriske metode tillater bestemmelser i nanogramområdet, men viser seg hittil å være beheftet med visse feilmuligheter. Det er mulig at man, spesielt ved å gå utenom bruk av dithizon, vil kunne eliminere dem, f. eks. ved å "ekstrahere" kvikksølv i "dampform" fra prøven - etter den av B. Fallentin angitte kolorimetrisk

metode - ved "utluftning" av prøven og "fotometrisk bestemmelse", med en eller annen Mercury-vapor-detector.

Ad 3. Fotometrisk metode, ved injeksjon av prøven i flammen.

Denne fremgangsmåte er ikke den samme som "Atomic Absorption". Metoden som 1. gang ble beskrevet av Lindstrøm består i prinsipp av 3 trinn: 1. Prøven (vann, urin o.l.) injiseres i en meget het flamme. 2. Forbrenningsgassene tilblandes ren luft og befris for salter og fuktighet. 3. Den avkjølte gassblanding måles fotometrisk i et "Mercury-vapor-meter". Metoden krever et forholdsvis stort apparativt opplegg. Den eksperimentelle erfaring viser at den er beheftet med et flertall av feilmuligheter. Bortsett fra at tilsetsluften må være garantert fri for spor av kvikksølv (eller alltid må inneholde samme mengde) vil frafiltrering av saltene (bomullfiltret) kunne by på muligheten av Hg-absorpsjon. - Også ved denne metode er det sett betydelige variasjoner, spesielt ved sammenligning med prøver som samtidig ble undersøkt kolorimetrisk etter  $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ -oppløsning. Dannelsen av nitrøse gasser ved forbrenningen av urinen i flammen må man alltid regne med. For å eliminere denne feilkilde har Ulfvarsson modifisert metoden ved å legge inn et gullfoliefilter. Samme gass-luftblanding måles først uten bruk av nevnte filter, siden ved bruk av filtret. Resultatet fremkommer som differanse mellom de 2 målinger. (1. måling:  $\text{Hg} + \text{NO} - \text{NO}_2$ , 2. måling:  $\text{NO}_2 - \text{NO}$ ). Derved skal man samtidig kunne føre kontroll vedr. utvikling av  $\text{NO} - \text{NO}_2$  gassene. Her kommer spørsmålet om variasjoner av mengden  $\text{NO}_2 - \text{NO}$  og disse 2 komponenters likevektsforhold (og derved resonansabsorpsjonens størrelse) under den pågående forbrenningsprosess inn. Stock's oppfatning vedr. gullfoliens effekt er allerede nevnt.

Norsk Hydro, Porsgrunn, foretar rutinekontroll av sine arbeidere, bl. a. fra klor-alkali-avdelingen ved denne metode, som i årenes løp er blitt en del modifisert. Man må ellers være klar over at man ved en slik industri-kontroll først og fremst er interessert i å fastslå om det foreligger verdier  $> 200 \mu\text{g Hg/l}$  urin. Ved større verdier pleier man å fjerne vedkommende arbeider fra sitt arbeide inntil videre.

Ad 4. "Atomic Absorbtion". Ved denne metode nyttes selve flammen som "fotometrisk celle". Ved hjelp av spesielle brennere får man en flamme av konstante dimensjoner. Det nyttes forskjellige brennstoff-blandinger for å komme opp i de nødvendige temperaturer ( $2300^{\circ}\text{C}$  -  $2950^{\circ}\text{C}$ ). I disse flammer foreligger de forskjellige elementer fortrinnsvis i atomar-tilstand. Lyset fra spesielle hullkatoder eller spesiellampør passerer gjennom flammen, og de tilstedeværende elementer vil absorbere en del av lyset. Rest-lyset passerer en monokromator til utvalg av den mest passende spektrallinje hvis energi måles ved hjelp av en photomultiplier.

Det er ingen tvil om at "Atomic Absorbtion" har et meget stort anvendelsesområde, men metoden har i hvertfall inntil videre også sin begrensning. For kvikksølv er det bl. a. angitt en "sensitivity" på 10 ppm, dvs. 10 mg Hg/l urin, og for bly 0,3 ppm, dvs.  $300\ \mu\text{g}$  Pb/l urin. En slik "sensitivity" er uten verdi for yrkeshygieniske og kliniske undersøkelser, hvor normalverdiene gjerne ligger i området 0 til  $50\ \mu\text{g}/\text{l}$  urin. Enkelte av de publiserte "sensitivity"-verdier refererer uttrykkelig til vannløsninger. Muligens vil man ved hjelp av nye lyskilder og økede brennertemperaturer kunne øke "kjensligheten" betydelig. For å kunne nytte atomic-absorbtion under disse forhold ble det allerede for flere år siden anbefalt å konsentrere enkelte elementer ved hjelp av ekstraksjon med Ammoniumpyrrolidinthiokarbamat (APDC) løst i metylisobutylketon (MIK). Ekstrakten injiseres i flammen. Ekstraksjonen koster tid, og kan bare anvendes på vandige oppløsninger, eventuelt på oppsluttede urinprøver. Urinprøver kan ikke ekstraheres med APDC, fordi kvikksølv (og også bly) vil kunne foreligge som komplekser i så sterk binding, at APDC-ekstraksjon ikke vil føre frem. Ennvidere må man regne med en sterk "flammebakgrunn" (salter) som vitterligen påvirker resultatene. Dette kan man eliminere ved å analysere samme urin 3 ganger: 1: prøve uten tilsetting, 2. og 3.: prøve med tilsetting av kjente mengder av angjeldende element. Resultatene avsettes på grafisk papir, og den ukjente prøve avleses. Det er da spørsmål hvor meget man sparer av tid og arbeide under slike forhold. Svaret vil variere fra

element til element avhengig av de allerede eksisterende kolorimetriske metoder.

**Ad 5: Aktiveringsanalyse.** Samtlige hittil omtalte metoder er beheftet med feilmuligheter og usikkerhetsmomenter. Kvikksølvtap under oppslutningen, dithizonreagensets lette oksyderbarhet (under dannelse av fargede produkter) samt en rekke andre faktorer gjør at metodene vil kunne svikte i nanogramområdet. Aktiveringsanalyse som kan utføres uten materialdestruksjon vil p. g. a. sin store kjenslighet være "die Methode der Wahl" for analyser i nevnte område. Som eksempel kan nevnes: Hg-bestemmelser i organer fra forsøksdyr som har blitt eksponert til minidoser av org. Hg-forbindelser, egg fra høns som antas å ha spist korn forurensset med "beiset" sette Korn, vann fra vassdrag som mottar industriskyllevann med kvikksølvpreparater (papirfabrikker o.l.), matvarer som menes å ha blitt kontaminert med spor av kvikksølvpreparater m.m. - Diskusjonen om kvikksølvfaren har til dels pågått i en "beropphetet atmosfære." Det er bydende nødvendig å komme med "facts" fremkommet ved hjelp av analytiske metoder som mest mulig er frie for "kjemisk og metodisk betingede feil".

Tid- og plasshensyn utelukker å behandle spørsmålet vedr. kvikksølvbestemmelsen i luft (damp, støv), et yrkeshygienisk problem i direkte tilknytning til arbeidsforholdene for tannleger, tannteknikere, elektriske instrumentreparatører m.m.



## LITTERATURHENVISNINGER

Denne litteraturliste gjør ikke krav på å være uttømmende, like lite som selve forelesningen om "Kvikksølvforgiftning og kvikksølvbestemmelser". Listen er ment som en orientering.

Ballard, Albert - Stewart, W. David - Kamm, Warran O. - Zuehlke, Carl W.

Photometric Mercury Analysis - Correction f. org. substances.  
Analytical Chemistry, vol. 26, 1964 - p. 921/22 - 2 litteraturhenv.

Ballard, Albert E. - Thornton, C.D.W.

Photometric Method for Estimation of Minute Amounts of Mercury.  
Industrial and Engineering Chemistry, Analyt. Edit. December 1941,  
(vol. 13, No. 12, Consecutive No. 24) p. 893/897 - 7 litteraturhenv.

Bidstrup, Lesley P.

Toxicity of Mercury and its Compounds.  
Elsevier Publishing Comp. 1964. 110 sider. - 133 litteraturhenv.

Campbell, Evan E. - Head, Bilbye Marie.

The Determination of Mercury in Urine.  
Am. Ind. Hyg. Quarterly, vol 16, Dec. 1965, No. 4, p. 275/280. 15 lit. henv.

Goldwater, Leonard J.

"Normal" Concentrations of Metals in Urine and Blood.  
WHO-Chronicle, Geneva. May 1967, vol. 21, No. 5, p.192.

Hemeon, Wesley, C.L. and George F. Haines Jr.

Automatic Sampling and Determination of Micro quantities of Mercury Vapor.  
Am. Ind. Hyg. Journal, vol. 22, 1961, No. 1, p. 75.

Jacobs, Morris B. - Yamaguchi, Seiya - Goldwater, Leonard J - Gilbert, Harry

Determination of Mercury in Blood.  
Am. Ind. Hyg. Jour. vol. 20, 1959, pp. 475/480. - 36 litteraturhenv.

Jacobs, Morris B.

The Analytical Toxicology of Industrial Poisons. (IX Mercury and Arsenic).  
Interscience Publisher - 1967, p. 350-387. - 79 litteraturhenv.

Jacobs, Morris B. - Singerman Ana.

One color method for the determination of mercury in urine.

The Journ. of Lab. & Clinic. Med., vol 59, Jan. - June 1962 p. 871/877.

28 litteraturhenviisn.

Lindstrøm, Olle

Rapid Microdetermination of Mercury by Spectrophotometric Flame Combination.  
Analytical Chemistry, vol. 31, No. 3, March 1959, p. 461/467.

15 litteraturhenviisn.

Monkman, J. L. - Maffet, Patricia - Doherty, F. T.

The Determination of Mercury in Air Samples and Biological Materials.

Am. Ind. Hyg. Quarterly, vol. 17, No. 4, December 1956, p. 418/420.

5 litteraturhenviisn.

Nielsen Kudsk, F.

Determination of Mercury in Dithizone Extracts by ultraviolet Photometry.

Scand. J. Clin. & Lab. Investigation, Vol. 17, 1965, p. 171/177, 16 lit. henv.

Nielsen Kudsk, F.

Determination of Mercury in Biological Materials. A specific and sensitive dithizone method.

The Scand. Jour. of Clinical & Labor. Invest. vol, 16, 1964, p. 575-582.

31 litteraturhenviisn.

Sandell, E. B.

Colorimetric Determinations of Metals (XXVII - Mercury)

Interscience Publishers - 1959, p. 621. De der oppførte 46 "fotnoter"

+ Addenda omfatter omlag 100 litteraturhenviisninger.

Stock, Alfred und Cucuel, Friedrich

Die Bestimmung des Quecksilber-Gehaltes der Luft.

Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft, Jhrg. 67, p. 122-127. 12 lit. henv.

Ulfvarsson, Ulf

Determination of Mercury in Small Quantities in Biologic Material by a modified Photometric-Mercury Vapor Procedure.

Acta Chem. Scand. 21, 1967, p. 641-646.

5 litteraturhenviisn.

## KORT HISTORIKK

Hulemaleriene i Altamira (Spania), i Font de Gomme og Combarrelles (Les Eyzies, Valle de Vézère, Frankrike) antas å være minst 20.000, kanskje 35.000 år gamle. (Magdaleinien-periode). Til disse maleriene hadde kunstnerne nyttet s.k. "mineralfarger" f. eks. gul oker, rød oker m.m. Dette viser at allerede det "prehistoriske menneske" var i besittelse av en utpreget sans for vakre farger, både til rituelle kultformål og til plastisk gjengivelse av omverden. Sinober ("cinnabar") er ikke blitt brukt i akkurat disse malerier hvor fargen rød-brunt, gult og sort dominerer. Men det kan ikke være tvil om at sinober med sin praktfulle skarlagensrøde glans er blitt nyttet som kosmetikum og ved rituelle handlinger overalt der hvor sinober-gangene kom "opp i dagen", slik at menneskene fikk se den. - Grubedrift på mineraler er allerede kjent i Neolithicum, den er bl.a. forutsetningen for kobber- og bronsekulturer. Utvinningen (resp. "brytningen") av sinober fra en rekke sinoberforekomster er atskillig eldre enn fremstillingen av metallisk kvikksølv (Hg). Små mengder kvikksølv finnes (s.k. "Jungfernequecksilber") nesten alltid (som kvikksølv-dråper) i sinober, men først Theophrastus (371 - 288 f. Kr.) antyder muligheten av at kvikksølv kunne dannes fra sinober. Samme forfatter omtaler også fremstillingen av kvikksølv fra sinober (HgS) ved behandling med eddiksyre i en bronsemurter. Dioscorides beskriver (75 f. Kr.) fremstillingen av Hg. ved opphøying av sinober i jernskåler, og nevner samtidig metallets anvendelse i medisin. Han synes å ha sine opplysninger fra Herakleides. - Vitruvius (1. århundre f. Kr.) kjenner til utvinning av kvikksølv ved destillasjon. Plinius d. el. (død 79 e. Kr. i Pompei, Vesuvutbruddet) taler i sin "naturhistorie" om oppløsning av sølv og gull i kvikksølv (amalgam-ekstraksjonsmetode). - Mesteparten av sinober fra Almadén ble fraktet til Rom hvor det opparbeides til malerfarge og til sminke. Også fremstillingen av svart, kunstig kvikksølv-sulfid fra metallisk kvikksølv og svovel var velkjent. Denne svarte malerfarge, "Mohr" - var meget etterspurt.

Almadén (Spania, Provincia de Ciudad Real) har i over 2000 år, helt siden oldtiden vært Europas største sinoberleverandør. (Produksjon av metallisk Hg er idag 2800 tonn/år). Fønikere, kartagere og romere utnyttet forekomsten som denne gangen het Sisapon. Det er araberne som etter erobring av den iberiske halvøy kalte stedet for "Almadén", dvs. "Gruben". Det skal ha arbeidet opp til 1000 mann der. I Almadén forekommer metallisk kvikksølv sammen med sinober. I romertiden ble sinoberen sendt i sekker (skipslast) til Rom hvor den videre rensing, utskillelse av Hg-metall, finmaling osv. ble foretatt. - I Nord-Italia hadde allerede etruskerne en større sinober-grube ved Monte Amiata (Toscana) i drift, men denne var antagelig blitt satt igang i prehistorisk tid, henimot slutten av Neolithicum eller ved overgangen til bronsetiden. Stedet synes å ha vært et stort eksportsentrum. "Monte Amiata"/Toscana Abbadia San Salvatore/ er idag Italias største kvikksølvprodusent (1500 tonn/år). Også i de apuanske alper, på begge sider av Apeninene, samt i den Toskanske Maremma og på flere middelhavsøyer drev etruskere sinobergruber. I Iconium i Lille-Asia ble det likeledes utvunnet sinober. Den eldste skriftlige kilde som omtaler metallisk kvikksølv helt ensydig, finnes hos Aristoteles (350 f. Kr.): en viss Daidalos skulle ha fylt kvikksølv på en uthulet afrodite-figur "for å få figuren til å røre på seg". - Et flertall av forfattere, bl. a. Galen, Hippocrates og Plinius d. e. kjente til forgiftningsfaren fra metallisk kvikksølv som de ganske kort henviser til i sine skrifter.

Den store germanske folkevandring (fra 375 e. Kr. til omlag 600 e. Kr.) samt araberstormen (omkring 650-700 e. Kr.) ødela ikke bare byer og kunstskatter men også det meste av det tekniske utstyr og viten som fantes i det romerske kulturområde. Det skulle gå flere hundre år før man igjen kunne gå igang med nye tekniske tiltak. I en lang periode foregikk det den rene rovdrift av de romerske tekniske etterlatenskaper. De nye kultursentra i Sør-Italia (omkr. 1200-1250 e. Kr.) og Sicilia: Palermo, Neapel, Salerno lå i skjæringspunktet for de romersk-vestlandske, bysantinsk-østlandske, arabiske og normanniske kulturstrømninger. Og den arabiske påvirkningen var meget sterk både i filosofi, medisin, alkjemi og teknikk. (Det er takket være

arabiske "vannteknikere" at Califatet av Cordoba og andre deler av Spania var en eneste blomstrende hage i arabernes tid).

Omkring år 1000 e. Kr. introduserte arabiske leger kvikksølv-salver mot hudsykdommer og mot utøyplogen. Denne salve fikk siden innpass over hele Europa, også i veterinærmedisinen. For "alkymistene" var kvikksølv mer enn hemmelighetsfull "essence" enn et av deres "elementer". Mange "dypsindige" spekulasjoner ble knyttet til denne "essence" (Argentum vivum). Wilars planla i 1245 et Perpetuum Mobile ved hjelp av kvikksølv. - Mindre tiltalende var bruk av kvikksølv i en hul vektbjelke, til bedragerske formål (omtalt av Al Gaubari, omkr. 1250).

I og med konsolideringen av de store bysamfund, med rike muligheter til håndverk (endog små-industri) og med økonomiske muligheter for produksjon av behovsartikler m.m. kommer også bergverksdriften og andre former for "teknikk" igang i Mellom- og Nord-Europa. Omkring 1473 omtaler Ulrich Ellenbogen kvikksølv-dampenes giftighet, og Paracelsus (1493-1541) beskriver (1533) forgiftningssymptomene hos kvikksølvarbeiderne i Idria (Jugoslavia), hvor det forekommer store mengder fritt kvikksølvmetall. Allerede i 1665 ble arbeidstiden kortet av til 6 timer/dag (p.g.a. "tremors effecting the hands"). Ramazzini - 1713 - beskriver forholdene i kvikksølvminene som "the most cruel bane", og Antoine de Jussieu gir i 1721 et overblikk over de kliniske symptomer hos folkene i Almadén.

I sin bok "De nobis artificum diatriba" (1713) behandler Ramazzini arbeidsforholdene hos gullsmedene som drev med forsølvning og forgylling ved hjelp av sølv- og gullamalgam, den s.k. "Feuervergoldung". Oppheting av de med amalgamet innsatte gjenstander skjedde uten tilstrekkelige avtrekk eller andre sikringstiltak, "... and even when they do not die young, their health is so terribly undermined that they prey for death".

Stort bedre var ikke forholdene hos speilmakerne. Her ble det opprinnelig brukt et bly-amalgam som ble påført glasset. Man fikk derved en reflekterende amalgamfilm som var fastet på underlaget. Men bly-amalgamet ble ganske snart skiftet ut mot tinn-amalgam.

Glassmakerne og speilverkstedene i Venedig og på øya Murano (2 km nord-øst fra Venedig) hadde fra 1500-tallet verdensmonopolet på glass-speilproduksjonen. (Fra midten av 1600-tallet begynte også produksjonen av de s.k. "Trumeau", speil som gikk fra gulv til tak). Det ferdige amalgambelegg besto av 78% tinn og 22% kvikksølv - 5-6 g amalgam pr. m<sup>2</sup> speil - og flaten hadde en lett grønnaktig glans. Man må ellers være klar over at det speilende lag på alle disse speil var på fremsiden, og ikke som idag på baksiden av speilene. Først i 1843 fremkaster Drayton idéen om å forsølvne på baksiden. Speilindustrien spredte seg etter hvert over hele Europa, og i 1861 publiserte prof. Kussmaul sine iaktagelser hos arbeiderne i speilfabrikkene i Nürnberg og Fürth. Nå grep myndighetene inn og det ble gitt meget strenge sikringsbestemmelser for å sanere bedriftene. (Verordning av 18. Mai 1889 og 22. august 1893). Dessuten begynte man å ta i bruk den ekte forsølvning med ufarlige reagenser, etter anvisninger som gikk tilbake til Petitjean og Justus v. Liebig, (som allerede i 1835 hadde beskrevet sin berømmelige "Silberspiegel"). De nye "ekte" sølvspeil hadde et litt rødaktig skjær som opprinnelig ikke falt i publikums smak.

Syphilisbehandling med "grå salve" som dominerte situasjonen i flere århundre, resulterte i atskillige kvikksølvforgiftninger, ikke bare hos pasientene, men hos behandlende lege som skulle foreta "smøringen". Ramazzini beskriver også disse direkte groteske forhold. Angjeldende avsnitt fra hans bok er gjengitt på engelsk i "The Diseases of Occupations" by Donald Hunter, p. 260-261 (utgave 1955). Sykdommen ble i Kina kalt for "Canton sore" - portugisiske handelsmenn hadde "importert" den til Canton. Derved ble smørekuren også tatt i bruk i Kina, og kineserne måtte finne en antidote. Man brukte røttene fra Shina smilax som inneholder sarsaparilla. Ellers kjente kineserne til kvikksølvforgiftning - fra kalomel - allerede i midten av 1200-tallet, og "Instructions to Coroners", utgitt under Keiser Shu Yu (1241-1253 e. Kr.) angir motgifter for forskjellige forgiftninger. Ved siden av smørekurene ble det også brukt "fumigation": Pasienten satt tildekket i et badekar e.l. På en sterkt opphetet plate eller

tallerken ble det kastet sinover som fordampet for siden å kondensere seg på pasientens kropp. Denne behandlingen var kombinert med svette-kurer og en sterkt proteïn-holdig diet. (Se Shakespeare: Measure for Measure, II, 2 - Timon of Athens, IV, 3 - og Troilus and Cressida, V, 10). En peroral anti-syphiliskur ble gjennomført med piller som besto av kvikksølv, terpentin og mel. Disse piller skulle ha blitt oppfunnet av en sjørøver med det klingende navn Cheireddin Barbarossa.

Til tross for at man kjente til forsøveling og forgyllning ved hjelp av de respektive amalgamer, var den allerede i romertiden beskrevet "ekstraksjon" av gull og sølv med kvikksølv igjen blitt "glemt". Det er Bartolomäus de Medina som igjen oppdager "amalgamerings-ekstraksjonen" til utvinning av sølv fra sølvertser i Mexico, samt fra gull og sølvertser i Peru, i annen halvpart av 1500-tallet. Dette medfører en enorm økning i etterspørsel etter kvikksølv. Produksjonen i Almadén ble øket tilsvarende. Samtidig ble kvikksølvutvinningen i Idria (påbegynt etter 1490) utbygget. Almadén var fra 1525- 1645 i hendene på handelshuset Fugger i Augsburg, men en annen familie, Höchstetter, fra samme tyske by, hadde investert 200.000 gylden (salgsmonopol-pris) for å dominere verdensmarkedet. Priskrigen endte med familien Höchstetter's kjempekonkurs. Det trenges ikke meget fantasi for å ane hvilken sum av sykdom og menneskelig elendighet denne kampen om kvikksølvmarkedet må ha kostet. Begge konkurrenter har uten tvil drevet sine folk til det ytterste - og sikringstiltak av betydning fantes ikke.

I 1803 brøt det ut ild i en av minene i Idria. Kvikksølv dampene drev milevidt, og 900 mennesker i distriktet fikk "mercurial tremor", mens mange kyr led av salivasjon, cachexia og abort. Men kvikksølvforgiftninger kan også utvikle seg ved alminnelig temperatur og innen relativ kort tid. Den britiske båt "The Triumph" hadde i 1810 en større last kvikksølv ombord. Enkelte beholdere gikk i stykker og kvikksølv fløt rundt omkring "overalt". Det var utelukket å samle det opp igjen noenlunde effektivt. Innen 3 uker ble 200 personer syke med spyttflod, ulccrationer av munnens slimhinner og diarré.

Hos et flertall av disse kom det til forlammelser, og 2-3 personer døde etter å ha mistet alle tenner og etter at det "var gått koldbrann i kinnene og i tungen". Samtlige dyr ombord kreperte, både fugler og kreaturer ellers.

Kvikksølvforgiftningen hos hattemakerne er nevnt under forelesningen. Faraday's ubestridelige kvikksølvforgiftning skyldes det forhold at man i hans tid nyttet åpne skåler fylt med kvikksølv som "kontakt-ledd" for alle elektriske forsøk. Selvsagt fløt det overalt med kvikksølv. Hans journaler og dagbøker er periodevis uleselig p. g. a. tremor. Kvikksølv ble og blir meget nyttet i fysikalske instrumenter, og Faraday's skjebne har opp til våre dager rammet mangen instrumentmaker (elektriske, termometer, vakuumpumper). På fyrtårnene svømmer de roterende blinkprismer i en beholder fylt med kvikksølv.

I alminnelighet tilskrives E. Toricelli æren av å ha nyttet et barometer med kvikksølvfylling (1643), men allerede i 1620 har C. Drebbel under sine forsøk med en underyannsbåt brukt et slikt barometer til dybdebestemmelsen. (Chem. Weckbl. 44 - 1948 - 456-464, 460).

Til tross for det store erfaringsmateriale som ble samlet gjennom mange generasjoner fortsatte (og fortsetter) likegladheten med kvikksølv i laboratorier. Det er prof. A. Stocks fortjeneste å ha tatt opp problemet til eksakt undersøkelse hvis resultater ble publisert i slutten av 20-årene og begynnelsen av 30-årene. Se også hans oversikt i "Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft" - 75 - 1942 - 1530/5. Fra norsk side har prof. M. G. Raeder (Tidskr. Kjemi Bergvesen 15 - 1935 - 113/4) nedlagt et stort arbeide på dette område.

Historikken er bare tenkt som en liten veiledning. Forholdene utenfor det i oldtiden velkjente kulturområde: Middelhavslandene og "Europa" er ikke blitt berørt her. Etter alt man vet idag ble sinober nyttet som fargepigment i det pre-kolumbianske Peru, men kvikksølvmetall var ukjent for befolkningen av det amerikanske kontinent før spaniolen begynte kvikksølvutvinningen i sine nye kolonier.