

## Testvérklinikák, baráti kórházak külföldön Magyar vendégkutatók Stockholmban (Fetoplacentáris egység és reproduktív endokrinológia)

### *A fogadó intézetről*

A Diczfalusy Egon professzor által létrehozott és több mint 2 évtizeden keresztül általa vezetett, folytonosan változó összetételű nemzetközi kutatócsoport jelentős eredményeket ért el a fetoplacentáris és a reproduktív endokrinológiai kutatásban az 1960-as évektől az intézetvezető 1986-ban történt nyugdíjba vonulásáig. A munkák színhelye kezdetben a Karolinska Egyetemi Kórházak Női Klinikájának hormonlaboratóriuma volt, amelyet *Diczfalusy Egon* vezetett. Hamarosan elkészült és 1970-ben felavatták az épületet, amelyben a Diczfalusy-kutatócsoport addigra elért nemzetközi rangjának megfelelő helyet kapott. A Reproduktív Endokrinológiai Kutatóintézet (hivatalos neve 1981-ig a *Svéd Orvostudományi Kutatótanács Reproduktív Endokrinológiai Kutatócsoportja, Karolinska Intézet*, ezt követően a *Karolinska Intézet Reproduktív Endokrin Részlege*) felépítésének és 5 évig működésének költségeit is a Ford Alapítvány adta az intézetvezető kutatói programjának támogatására. A Ford Foundation for Reproductive Research ösztöndíjakkal később is rendszeresen segítette az itt folyó munkát. A *Svéd Orvostudományi Kutató Tanács* (Svenska Medicinska Forskningråd) intézményeként fenntartói, ösztöndíj- és programtámogatásban részesült, később pedig (1970-1984. között) az Egészségügyi Világszervezet Reprodukciós Programjának (*WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction*) kutatói zászlóshajójaként ösztöndíjak és egyéb tudományos programfinanszírozás keretében kapott pénzügyi támogatást. Ezáltal lehetővé vált, hogy a világ minden tájáról, 36 országból 150 ösztöndíjas – köztük hat szakember Magyarországról - végezzen kutatómunkát ebben az intézetben egy, vagy több évig.

Az intézetet befogadó épület a *Karolinska Kórházak* (Karolinska Sjukhuset, valójában egyetemi klinikák) területén épült fel, de a *Karolinska Egyetemi Intézetekhez* (Karolinska Institutet) tartozott szervezetiileg. A kor színvonalát meghaladó szinten felszerelt intézetben hormonmeghatározások előkészítésére és elvégzésére alkalmas műszerek, izotópos biokémiai vizsgálatok technikai feltételei, állatkísérletek feltételrendszere állatházzal, humán vérminták és egyéb biológiai anyagok tárolására alkalmas fagyasztó szoba és segítő személyzet állt rendelkezésre. Érdeemes megemlíteni, hogy az akkor még a legfejlettebb országokban is csak az alkalmazás korai fázisában lévő *radioimmunoassay (RIA)* természetes eleme volt a módszerek tárházának. A RIA kifejlesztésének egyik élharcosa, Rosalyn S. Yalow 1977-ben kapott orvosi Nobel-díjat. Az intézet állandó létszáma nem volt jelentős, a munka javát ösztöndíjas kutatók végezték a tapasztalt állandó munkatársak, főleg pedig Diczfalusy professzor irányításával. Az irodalmi háttérinformációk megszerzésére gazdag könyvtár, korszerű folyóiratok szolgáltak. Adatfeldolgozáshoz a kor színvonalán álló számítógépeket használhattak a kutatók.

Az intézet igen termékeny időszaka volt az 1960-tól 1971-ig terjedő periódus, amikor a *fetoplacentáris egység* endokrin működését vizsgálták. Ennek a programnak a tudományos eredményeire épült a fetoplacentáris endokrin egység elmélete. Eszerint a lepény, a magzat és az anya szervezete közötti együttműködés, előanyagok, „félkész” hormonok kölcsönös átadásával, illetve feldolgozásával valósult meg. Ebben a speciális anyagcsere-térben rendelkezésre álló enzimrendszerek végezték el a közti- és végtermékek kialakítását, köztük az ösztrogénekét is. Ezek a vizsgálatok alapkutatási jellegűek voltak, de eredményeiket hamarosan a klinikumban is alkalmazni kezdték. A fetomaternalis ösztrogének közül jelentős klinikai szerepet kapott a vizelet, ill. szérumösztriol, amelynek csökkenő mennyisége a magzat fenyegető intrauterin veszélyállapotát jelezte. Akkori ismereteink szerint ez volt a legjobb, rendszeresen alkalmazott - bár elismerten nem tökéletes - laboratóriumi módszere a krónikus lepény elégtelenség klinikai-laboratóriumi diagnosztikájának csaknem két évtizeden át. Ma már korszerűbb módszerek, mint pl. a magzati növekedés, viselkedés és véráramlás vizsgálata ultrahang eljárással gyorsabban és pontosabb információt adnak a magzati veszélyállapotokról. A magzati hormonális működés vizsgálata így kiszorult a klinikai gyakorlatból.

A fetoplacentáris egység kísérletes vizsgálatát emberi abortumokon az adott időszak kutatásetikai normái Svédországban lehetővé tették. A második trimeszterben művi vetélés útján világra jött leányok és magzatok hormontermelő és metabolizáló funkcióit perfúziós kísérleti modellben elemezték izotóppal jelzett előanyagok segítségével, különböző anyagcsere-fázisokban. A kulcsfontosságú adatokat a fetoplacentáris interakció köztes- és végtermékeinek mérése adta. A fetoplacentáris kutatások 1971-ben befejeződtek. Ezen kutatások eredményei közül nem egy most hasznosul. Például az 1965-ben Diczfalusy által leírt estretrol (a magzat által előállított csak a terhességben észlelhető szteroid) ígéretes új fogamzásgátló, illetve posztmenopauzális hormonkezelés gyógyszere lehet.



Diczfalusy Egon professzor bemutatja új könyvét (*The contraceptive revolution*, Parthenon Publ., New York, London, 1997) Szegeden, Bártfai Gy., Resch B. és S. Alexaniants (Örményország) professzorok társaságában (1997).

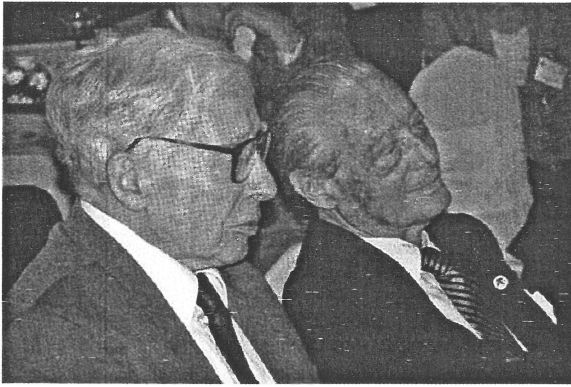
Ennek a munkafolyamatnak és időszaknak első fontos referenciaközleménye 1964-ben jelent meg (*Diczfalusy E: Endocrine function of the human fetoplacental unit. Federation Proceedings* 1964; 23: 791-798.), majd 1975-ben újabb összefoglaló cikkben ismertette Diczfalusy professzor a végleges, kiérlelt koncepciót (*Diczfalusy E: Endocrine functions of the human fetus and placenta. Am J Obstet Gynecol.* 1974; 119:419-433.) Harminc évvel később ez a lap szerkesztői méltatással mutatta be az alap-cikket „*Classic Pages*” rovatában, *Diczfalusy Egon* visszatekintő közleményével együtt (*Diczfalusy E: My life with the fetal-placental unit. Classic Pages in Obstetrics and Gynecology. Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 2024-2029.). Az amerikai (és a nemzetközi) szakmai társadalom nagyrabecsülését is jelezte ez a gesztus.

#### **A magyar vendégkutatók munkájáról**

Magyar ösztöndíjasok közül elsőként *Petrusz Péter* érkezett Stockholmba. A gonadotropinok laboratóriumi meghatározásának módszereit fejlesztette, biológiai potenciáljukat vizsgálta. Később, 1971-től az Egyesült Államokban, a University of North Carolina (UNC), Sejt- és Fejlődéstani Intézete professzoraként végzett kutató munkát. Jelenleg az UNC Reprodukív Biológiai Laboratórium Immuntechnológiai és Hisztokémiai részlegének igazgatója. Számos alkalommal volt tanácsadója az FDA szakbizottságának és bírálóbizottsági tagja a National Institutes of Health kutatási programjainak és külső tagja a Magyar Tudományos Akadémiának.

A fetoplacentáris kutatási programban a magyar vendégkutatók közül *Telegdy Gyula* vett részt (1969 és 1972 között 2 évig), aki jelentősen hozzájárult a koncepció továbbfejlesztéséhez több jelentős közlemény szerzőjeként. Telegdy Gyula később a Szegedi Orvostudományi Egyetem és jogutódja Kóréletani Intézetének igazgatójaként és akadémikusként a stockholmi intézettel és vezetőjével kutatói és baráti kapcsolatot tartott fenn. Ezt a baráti kapcsolatot Diczfalusy professzor szegedi látogatásai mellett az is bizonyítja, hogy Telegdy professzor az „Egon and Ann Diczfalusy Foundation” kuratóriumának tagja.

A stockholmi intézet későbbi munkáját és Diczfalusy professzor személyes érdeklődését meghatározta a reprodukció endokrinológiája, valamint a fertilitás szabályozásának tudományos kérdései. Ez nyilvánvalóan kapcsolatban volt az Egészségügyi Világszervezet Emberi Reprodukciót vizsgáló programjával. A „*WHO Special Programme ... in Human Reproduction*” meghatározó jelentőségű volt 1970 és 1984 között az intézet kutatási témáinak kiválasztásában és finanszírozásában, ösztöndíjak adásában. Ebben az időszakban a női és részben a férfi gonádműködés belső szabályozását és befolyásolhatóságát vizsgálták valamint jó néhány kapcsolódó metodikai és biológiai kérdést. Alapvető, sok új elemet tartalmazó ismeretek születtek a női ovarialis ciklus elemzése kapcsán. Fontos eleme volt a vizsgálatoknak a szteroid, majd később az antiprogesteron hatású fogamzásgátlók, termékenység szabályozók hatásainak tanulmányozása. Jelentős eredmények születtek a különböző fogamzásgátló szteroidok, valamint alkalmazási módszerek, mint a csak progesztint tartalmazó minipill, az LNG-tartalmú hüvelyi gyűrű és más fogam-



Sir Robert G. Edwards professzor (Egyesült Királyság; Nobel díj, 2010) társaságában Szegeden a 3. Diczfalusy Symposiumon (2007).

zástgátlók hatásainak vizsgálatából. Külön fejezetet jelentett az intézet munkájában a férfi fertilitás és termékenységszabályozás endokrin hátterének vizsgálata. Ebben az időszakban lehetővé vált a korábban vázolt módszertani fejlesztéseknek (pl. RIA) köszönhetően a reprodukív hormonok nagy mintaszámú sorozatvizsgálata, ezáltal az egészséges népesség hormonszintjeinek, illetve azok változásainak korábban elképzelhetetlen pontosságú meghatározása. Ugyanezen módszerek lehetővé tették a kóros hormonváltozások, valamint pl. a fogamzásgátló készítmények által módosított hormonszintek vizsgálatát.

Ezekben a munkákban négy magyar WHO-ösztöndíjas kutató vett részt. Debrecenből *Balogh Ádám* (1976-77, 1978, 12+1 hónap) a fogamzásgátló noretiszteron minipill hatását tanulmányozta a gonadotropin vérszintekre. Stockholmi munkájának eredményei PhD értekezésének fontos részét adták. Jelenleg a DEOEC Női Klinikáján docensként dolgozik.

A Szegedről érkezett három ösztöndíjas közül *Falkay György* 1975-ben 7 hónapig a keringő szteroid hormonszinteket vizsgálta férfiakban. Stockholmi tanulmányútja során szerzett módszertani ismeretek jelentősen segítették későbbi laborvezetői munkáját a szegedi Női Klinikán. Korábban az SZTE Gyógyszerhatástani Intézetének igazgatója, aki jelenleg is professzorként aktívan dolgozik. *Bártfai György* 1976-77-ben 15 hónapig elsősorban a férfi gonádműködésben a gonadotrop hormonok összehasonlító biológiai és immunológiai aktivitását vizsgálta. A stockholmi tanulmányúton szerzett tapasztalatai alapvetően meghatározták érdeklődési körét, elkötelezettségét a fogamzásgátlás, tágabb értelemben a reprodukciós (női és férfi) endokrinológia iránt. Jelenleg a SZTE Női Klinikáján egyetemi tanár. *Zalányi Sámuel* 1982-83-ban 15 hónapig a hormonális fogamzásgátlás fontos részterületeivel foglalkozott, pl. a noretiszteron-acetát farmakokinetikájával és endometriális hatásaival, valamint a medroxiprogesztéron-acetát endokrin hatásaival.

A "Diczfalusy Intézet" kiváló hely volt kutatói képzésre és munkára. Ösztöndíjasai jelentős nemzetközi fórumokon publikálták a munkacsoportjukban elért eredményeket (a közlemények jegyzékét mellékeljük). A stockholmi tanulmányút mindannyiunk későbbi tudományos és szakmai fejlődéséhez jelentős támogatást nyújtott. Emellett tartós baráti kapcsolatok is létrejöttek. Az intézetvezető rendszeresen meghívta házába, a Stockholmhoz közeli *Rönninge* faluba az ösztöndíjasokat vacsorára, oldott baráti beszélgetésre. Így bennük nem csak a hasznos időtöltés tudata, a laboratóriumban naponta eltöltött 10-12 óra kemény munka emléke maradt meg, amely későbbi tudományos pályájukat meghatározta, hanem a kellemes társasági élet és munkatársi barátságok emlékét is megőrizték.

#### **Az intézetvezetőről**

*Diczfalusy* professzor iskolateremtő munkája nemcsak a magyar vendég-kutatók fogadásában és későbbi támogatásában nyilvánult meg. A hazai reprodukív endokrinológia ösztönzését mindig szívügyének tekintette. Támogatásával hozzájárult, hogy az Egészségügyi Világszervezet (WHO) Reprodukciós Programja *kollaborációs kutatóközpontot* hozott létre a szegedi Női Klinikán. A szegedi központ számos sikeres klinikai kutatási program részese lett működésének évtizedei alatt.

Nem feledkezett meg Alma Materéről és Szeged városáról sem, ahol egyetemi éveit töltötte. Létrehozta 2007-ben Szegeden az „*Egon and Ann Diczfalusy Foundation*”-t, amelynek célja a reprodukciós egészség javítását célzó tudományos munka támogatása, az elért eredmények elismerése. További céljai között szerepel új kutatási programok indítása, fiatal kutatók csere-tanulmányútjainak támogatása, felvilágosító munka szervezése a reprodukciós egészség témakörében, illetve tudományos rendezvények szervezése. Az Alapítvány évente egy alkalommal *Diczfalusy érmet* ad át egy alapkutató, vagy klinikus tudományos teljesítményéért, vagy életművéért. Az ezüstből készült érem (Kligl Sándor szobrászművész alkotása)



Tudományos ülés résztvevőinek egy csoportja, Diczfalusy Award Lecture és 90. születésnap köszöntő. A symposium magyar résztvevői: Telegdy Gyula, Bártfai György, Falkay György professzorok, Balogh Ádám. Stockholm, Nobel Forum, 2010.

egyik oldalán gyermekét ölében tartó anya, másik oldalán Szeged egyik jelképe, a Dóm tér látható, két oldalán az alapító 1-1 jelmondata. Az alapítvány másik díját, a reprodukció kutatásában jelentős eredményt elérő fiatal kutatót kaphatja meg az évente rendezett Symposiumon. Ez a díj egy szegedi szobor kicsinyített másolata (Tóbiás Klára: „Magyar pietá”). Az Alapítvány VI. tudományos rendezvényét 2012 őszén rendezzi a *Kuratórium*. Az alapítvány kuratóriumának elnöke *Bártfai György*, alelnökei *Giuseppe Benagiano* (Róma), *Katona Klára* (Szeged) és *Henry L. Gabelnick* (Arlington, VA, USA) professzorok. A kuratórium további 10 tagjából 4 magyar, 6 külföldi, valamennyien az emberi reprodukció kutatásának, klinikumának neves képviselői, Diczfalusy professzor barátai, tisztelői.

A hazai nőorvos és endokrinológus társadalom képviselőivel rendszeres szakmai kapcsolatban volt és rendezvényeiken részt vett. Végül *Alma Materének* adományozott egy felbecsülhetetlen kultúrtörténeti értékű prekolumbiánus közép-amerikai kispasztikai és európai antik könyv, valamint érem- és nyomtatványgyűjteményt, amelyeket a *Női Klinikán*, illetve az *SZTE ÁOK Dékáni Hivatalában* lehet megtekinteni. A könyvgyűjteményt a *Móra-Ferenc Múzeum* vette gondozásba. Diczfalusy professzor igazi világpolgárként jó szívvel gondol vissza a Stocholmi Karolinska Intézetre is.

Stocholmi alapítványa évente egyszer adja át az emlékérmét, egy a reprodukciós endokrinológia területén kiemelkedő munkát végző kutatónak. Az első érmet a „*Diczfalusy Lecture Award*”-ot *Telegdy Gyula* kapta, hazánkából még *Kovács László*, a szegedi Női Klinika volt igazgatója részesült ebben a kitüntetésben.

A hazai szakmai és tudományos élet szereplői viszonzták Diczfalusy professzor figyelmes támogatását. A *Szegedi Orvostudományi Egyetem „Honoris Causa” díszdoktora*, a *Magyar Nőorvos Társaság Semmelweis emlékéremmel*, az *MNT Dél-magyarországi Szekciója Szontágh Ferenc emlékéremmel*, a *Szegedi Egyetem pedig elismerő érdmével* tüntette ki.

A *Magyar Nőorvos Társaság és Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság tiszteleti tagjává* választotta, az *MNT Centenárium Emlékérmével* tüntette ki. A *Magyar Tudományos Akadémia* külső tagjává fogadta. A *Debreceni Egyetem Pro Universitate és Árvay emlékéremmel* tüntette ki. Hazai elismerései közé tartozik a *Richter Gedeon Rt. Centenárium Emlékérem*.

A szakmai és baráti kapcsolatok felsorolása szándékunk ellenére vélhetően nem teljes körű. Azonban az itt felsorolt tények igazolják, hogy *Diczfalusy Egon* professzor személyén keresztül megvalósuló nemzetközi együttműködés és fejlesztések jelentősen hozzájárultak a magyar nőgyógyászati endokrin kutatás fejlődéséhez, jó példáját adva a nemzetközi szintű iskolateremtésnek.