ORVOSTÖRTÉNELEM ÉLŐBEN

az AMEGA beszélgetőpartnere: William Frankland

a legtovább praktizáló allergológus, Fleming és Freeman munkatársa
az első kontrollált immunterápiás vizsgálat elvégzője
a pollenjelentés kitalálója



Frankland professzor 2020. április 2-án, életének 108. évében hunyt el. Több mint 80 éven át végzett allergológiai kutatásokat és gyógyított betegeket – beleértve politikusokat és híresség eket – a világ minden tájáról. Ő vizsgálta elsőként placebo kontrollált, kettős vak módszerrel a specifikus immunterápia hatásosságát. Ő az az ember, aki a pollenszámot a figyelem középpontjába helyezte és ő az egyik alapítója a Brit Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaságnak. A világ allergológusai körében őt övező kiemelkedő tiszteletre és az általa végzett munka fontosságára utal az is, hogy korábbi közleményeinek reprintjei sorra jelennek meg szakmai folyóiratokban és kongresszusi kiadványokban. 100 éves koráig minden évben részt vett az EAACI kongresszusán, bárhol volt is megtartva. Az Isztambulban megrendezett 30. EAACI kongresszuson, életének 100. évében – egy ránk nézve különös szerencsének köszönhetően – az Amegának adott exkluzív interjút. Rá emlékezve, ismét közreadjuk ezt a beszélgetést.

Professzor Úr, Angliában Önt tartják a legidősebb praktizáló orvosnak. Tényleg foglalkozik még betegekkel?
London központjában Marylbone-ban élek, közel a kórházhoz. Még mindig bejárok, a kollégák szeretettel fogadnak, „allergológus nagypapa"-ként emlegetnek. Hálás vagyok azért, hogy lehetővé teszik, hogy találkozhassak a betegekkel, de ilyenkor mindig jelen van egy másik kolléga is.

Ön alig néhány hónappal azután született, hogy V. Györgyöt Nagy-Britannia királyává és India császárává koronázták. Ebben az izgalmas korszakban mi terelte érdeklődését az orvostudomány irányába?
Az orvostudomány mindig is vonzott, mert érdekeltek az emberek, és a medicina csupán eszköz volt számomra ahhoz, hogy közel kerüljek hozzájuk. Persze egy sajátságos úton, de ez engem nagyon vonzott. Oxfordban tanultam 1930–34 között, majd 1934–38 között a St. Mary's Hospitalben töltöttem a gyakorlati éveket. 1938-ban, közvetlenül a háború előtt kaptam orvosi diplomát.

Hogyan emlékszik az egyetemi évekre?
Az egyetemen a legjobb tanulók közé tartoztam. A gyakorlati évek alatt *Charles Wilson* mellett dolgozhattam, aki egyúttal Moran bárója is volt, így kijárt neki a Lord Moran megszólítás. Nehéz volt elnyerni ezt az állást, de mégis sikerült. *Wilson* a jelentkezőknek feltett néhány kérdést, és az én válaszaim tették rá a legjobb benyomást. Magát *Wilson*t szinte alig láttam. A feladatom annyi volt, hogy péntek esténként beszámoljak az oktatási célra kijelölt betegek állapotáról. *Wilson* aztán ennek alapján tartott kiváló betegbemutatásokat úgy, hogy előtte nem is látta a betegeket.

A diplomaosztás után néhány héttel megkezdődött a háború.
A háború alatt a Royal Army Medical Corps kötelékébe tartoztam. 1941-ben egyenruhában kötöttem házasságot. Az esküvő nagyon szegényes volt a háború miatt, de a feleségem, aki akkoriban a Nőegylet elnöke volt, nagyon jól megszervezte, a hölgyek sokat segítettek. A feleségem nagyon jó szervező volt, engem is nagyon jól „beszervezett".

Azt mesélik, hogy pénzfeldobással dőlt el a további sorsa.
Végső soron igen. Az esküvőm után még elvégeztem egy gyorsított, kétnapos trópusi medicina tanfolyamot, ami arra volt elég, hogy a kenetből felismerjük a maláriát, majd két hónapra rá Szingapúrba kerültem. Hajóval mentünk egy héten át, a csapat egy része a Közel-Keletre került, én Szingapúrba. Éppen egy héttel Pearl Harbour előtt értünk oda. Néhány nappal a kikötés előtt jött egy tiszt, és elmondta, hogy Szingapúrban két munkahely, a Tanglin Military Hospital és a Központi Katonai Kórház közül lehet majd választani. Egyik sem hasonlít a Buckingham palotára, de azért mégis elviselhető helyek.
A barátom is és én is a Tanglinba szerettünk volna kerülni, így pénzfeldobással döntöttünk. Én a fejet választottam, és nyertem. A barátom az írást, így ő a központi kórházba került. Itt voltak a nagyobb műtők, ezt jobban bombázták és ő meghalt, amikor a japánok megtámadták Szingapúrt. Ha az írást választom, akkor most nem beszélgethetnénk. Nagyon sokszor múlt a sorsom puszta szerencsén az életem során. Amikor Szingapúrt elfoglalták a japánok, én hadifogságba kerültem. A hadifogolytáborban is orvosként tevékenykedtem és sok emberen segítettem. Nagyon meg voltam lepve azon, hogy a japán börtönőrök deszenzitizáltak voltak a helyi rovarok csípéseivel szemben, és orvosi szemmel korábban hihetetlennek gondolt állapotokat is láttam.

A háborús kaland után hogyan folytatódott orvosi karrierje?
A három és fél éves hadifogságból hazafelé hajózva a Szuezi-csatorna után beszédbe elegyedtem egy hölggyel, szóba került a St. Mary's Hospital, és erre ő lelkesen mondta, hogy igen, hallott róla, mert mostanában sokat szerepel az újságokban. „Igen, mindig is kiváló kollégák dolgoztak ott" – válaszoltam. „Nem, nem azért, hanem a penicillin miatt" – felelte erre ő. Ott, a hajón hallottam először a penicillinről, ami milliók életére, köztük az enyémre is, nagy hatással volt.

Milyen kapcsolata volt a frissen lovaggá ütött és friss Nobel-díjas Sir Alexander Fleminggel?
Fleming a főnököm volt. Minden délelőtt 10 órakor találkoztunk, alapvetően azért, hogy beszámoljunk

a betegekről, de ez őt nem igazán érdekelte. Sokkal inkább a világ dolgairól beszélgettünk – de erről külön könyv íródhatna… Csodálatos ember volt, kiválóan tanított, és mindannyian el voltunk bűvölve tőle.

Hogyan került kapcsolatba az allergiával?
A St. Mary's-ben *Fleming* osztályán bőrgyógyászként kezdtem dolgozni. *Fleming* ajtaja mellett volt a kórház hirdetőtáblája, ahol megjelent egy hirdetés, amiben két délelőttre és egy délutánra kerestek részmunkaidős orvost az 1909-ben alapított allergológiai osztályra, amit *John Freeman* vezetett. Éppen szabad voltam azokon a napokon, így jelentkeztem. Elkezdtem dolgozni, és másfél hónap elteltével megkérdeztem, hogy dolgozhatnék-e teljes munkaidőben, mert nagyon megtetszett a munka. *Freeman* örömmel fogadott. Így indult az allergológiai karrierem 1946-ban.

Az állás egy szakorvosi járóbeteg-ellátó helyre szólt, ahol akkoriban a szénanáthás betegek jelentették a legnagyobb kihívást. Én sem tudtam magamról, hogy atópiás vagyok, egészen addig, amíg magamon is bőrtesztet nem végeztem – ekkor a fűpollenre volt erős reakcióm. Akkor eszembe jutott, hogy kilencéves koromban az ikerbátyám azzal cukkolt, hogy nem tudtam segíteni a szomszéd farmernek szénát szedni.

Évente 6000 szezonális allergiás beteget láttunk. Számos vizsgálatot végeztünk, melyek igazolták többek között, hogy a korabeli antihisztamin tabletták nem segítettek a pollen okozta asztmában. Az erről írt közleményünk 1953-ban jelent meg a British Medical Journal-ban.

Freeman szénanátha-klinikája mennyire számított különleges intézménynek?
John Freeman és *Leonard Noon* régi barátok, iskolatársak voltak. Ugyanabba a lövészklubba jártak. Később aztán *Freeman* Oxfordba, *Noon* Cambridge-be került, de az egyetem után ismét találkoztak az útjaik. *Freeman* eredetileg bakteriológus volt, korábban közegészségtannal foglalkozott, Hamburgban, Berlinben és Párizsban is gyűjtött tapasztalatokat. Ő kérte meg *Noon*t, hogy dolgozzanak együtt.
1911-ben ezen az osztályon végezték el az első immunterápiát. Olyan monoszenzitizált, csak fűpollenre allergiás betegeket választottak ehhez, akiknek szezonális allergiás náthájuk volt, és emellett pollen kiváltotta asztmában is szenvedtek.
Akkoriban sokan azt gondolták, hogy a kezeléshez használt kivonatok toxikusak, hiszen a pollenről is hasonlót feltételeztek. *Noon* azonban mégis elvégezte ezeket a kezeléseket a réti komócsin *(Phleum pratense)* pollenjéből készített oldatokkal. A réti komócsin nem termel kiugróan nagy mennyiségű pollent, és Angliában utolsóként, csak júliusban jelenik meg a fűvek közül. Mégis szerencsés választás volt, mert nagy arányban tartalmazza a fűpollen fő allergénjét, amire a fűpollen-allergiások legtöbbje allergiás. Már 1873-ban *Blackley* is kijelentette, hogy a réti komócsin pollenje az egyik legfontosabb ok a szénanátha hátterében, majd ezt később Hamburgban *Dunbar* is megerősítette. Ezek az előzmények indokolták, miért éppen a réti komócsin pollenjét választotta *Noon*.
Noon kimondta, hogy pollenallergia esetén egyetlen pollenszemcse allergéntartalma is elég a tünetek kiváltásához. A mellékhatások elkerülése érdekében nagy higításokat kellett használni, szokatlanul kis dózisokkal kellett dolgozni, ehhez pedig megfelelően kis mértékegységre volt szükség. Ezt a fiatalon elhunyt *Noon* emlékére, *Freeman* javaslatára Noon-egységnek nevezték el: 1 gramm fűpollen allergéntartalma 1 millió Noon-egységnek felel meg. A deszenzibilizáció során a kezelést 1 Noon-egységgel indították, így nem kellett tartani komoly mellékhatásoktól.

Miként zajlottak az első vizsgálatok?
Noon bevezette a conjunctiválisprovokációs tesztet. Ezzel a betegek fűpollen-szenzitivitását vizsgálta oly módon, hogy különböző higítású fűpollen-oldatokat cseppentett a kötőhártyára. A betegeknek adott immunterápiás injekciók hatása látványosan megmutatkozott abban, hogy sokkal nagyobb dózisú

fűpollenkivonat kellett a kötőhártya-tünetek kiváltásához, azaz drámai mértékben csökkent a betegek fűpollen-érzékenysége a kezelés hatására.
Ennek alapján állította *Noon*, hogy az általa alkalmazott injekció hatásos. *Noon* már nagyon beteg volt, amikor írta a közleményét, elhatalmasodott rajta a tuberkulózisa. A közlemény 1911. június 10-én jelent meg a Lancetben, ő pedig néhány nappal később meghalt.

Ez tragikus fordulat.
Ez valóban tragédia volt. *Noon*, aki kitalálta a conjunctivális provokációs tesztet, nem láthatta a munkája eredményét. *Noon* halála után *Freeman* követte a betegeket, ami nem volt kontrollált vizsgálat, de mégis *Freeman* nevéhez kötődik az első beszámoló, az első igazi közlemény. A bakteriológus *Freeman* érdekes módon soha nem használta az „allergén" szót, ő mindig azt a félelmetes „toxin" kifejezést használta egy kicsit kifordított értelemben. *Freeman* és *Noon* nyilván nem voltak tisztában az immunterápiás injekciók pontos mechanizmusával – bár ez többé-kevésbé még ma is így van –, de volt nekik egy sajátságos elképzelésük a történésekről.
A *Noon* által alkalmazott oldat elég durva kivonat volt. Emelkedő adagokban injekciózták a betegeknek több héten át, majd havonta adott injekciók jöttek 1–3 évig. A módszer így is komoly áttörést jelentett.

Hogyan készültek az immunterápiához használt kivonatok?
Kezdetben *Noon* nővére, *Dorothy Noon* gyűjtötte a fűpollent. Egy adaghoz 2-3 gramm kellett. A szénanáthás betegek teszteléséhez és elsősorban kutatási célokhoz azonban egyre nagyobb mennyiségben volt szükség fűpollenre, ezért *Freeman* 1911-ben pollen-farmot, vagy az ő szóhasználatával pollenáriumot létesített egy 1 hektáros földterületen. Itt tavasztól őszig szorgalmas munkások gyűjtötték a pollent. A pollengyűjtés részleteit *Dorothy Noon* dolgozta ki.
1955–1969 között én vezettem a pollen-farmot. Hatalmas mennyiségben használtunk pollent – elsősorban fűpollent – kutatási célokra, immunkémiai vizsgálatokra. Nyaranta a világ minden tájáról érkeztek ide kutatók, és el voltak ragadtatva a világ legnagyobb pollentermelő üzemétől.

Milyen emlékei vannak a Fleminggel és a Freemannal töltött évekből?
Velem *Fleming* mindig nagyon barátságos volt. Azt hiszem, hogy az allergológia iránti ellenszenve a főnököm iránt érzett ellenszenvéből eredt.
Freeman halkszavú, szerény ember volt, *Fleming* pedig ennek éppen az ellenkezője. Volt közöttük egy egészséges szakmai rivalizálás, nem is igen jöttek ki egymással. Hogy menynyire nem, az akkor derült ki, amikor megjelentek az első penicillin-allergiás betegek. Heves viták zajlottak köztük, mert *Fleming* hallani sem akart arról, szinte tudomásul sem akarta venni, hogy létezhetnek penicillinre allergiás betegek.
Fleming korábban már írt egy könyvet a penicillinről, ami 175 ezer példányban jelent meg. Ennek a második kiadásába a kiadó kért két új fejezetet, az egyiket a penicillin-allergiáról. Én akkor már nemzetközileg ismert allergológusnak számítottam, ezért *Fleming* az egyik hétfőn reggel a szobájába kéretett, és megkért, hogy írjak egy rövid, legfeljebb 3000 szóból és 30 hivatkozásból álló fejezetet a penicillin-allergiáról. Egy hetet adott rá. A következő héten hétfőn reggel bevittem a kéziratot, *Fleming* másnap reggelre átolvasta, és hivatott. Remegő lábakkal mentem be hozzá, mert azt hittem, visszadobja az egészet. „Nem állítom, hogy mindenben egyetértek a leírtakkal, de hozzájárulok a megjelenéséhez" – mondta. „Van azonban egy feltételem: *a penicillin egyre szélesebb körű elterjedésével az allergiás reakciók egyre gyakoribbá fognak válni* mondatba inkább az kerüljön, hogy egyre *ritkábbá* fognak válni." *Fleming* a nem tetsző szót áthúzta és a gyönyörű kézírásával oda-

írta, hogy „ritkábbá fognak válni". Így jelent meg a könyv több tízezer példányban.

De Önt nem ez a könyvfejezet tette híressé…
Egy korábbi konferencián – Bécsben – a szervezők kiadtak egy gyűjteményt a legjelentősebb allergológusok írásaiból, és ebben szerepelt az 1954-ben a Lancetben megjelent közleményünk. Ez az ötvenes évek elején a St. Mary's Hospitalben zajló úttörő munkáról számolt be, nevezetesen a szénanáthás betegek immunterápiája kapcsán végzett első, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatról, amit *Rosa Augustin*-nal közösen végeztem. Ezzel is elismerték azt a teljesítményt, amit az allergiával kapcsolatos ismeretek bővítésében kifejtettünk. Az ötvenes évek elején nyilvánvalóvá vált, hogy az antihisztaminokhoz fűzött nagy remények nem váltak be, és ez sem az a mindent gyógyító panacea, mint azt sokan szerették volna. Ezért sok éven át dolgoztam az immunterápia fejlesztésén, immunológiai labort hoztam létre, ahol allergének és antitestek karakterizálása zajlott. Az évek során közel 30 ezer beteg kapott pollenkivonat injekciót, halálos szövődmény nélkül. 1962-ben lettem a St. Mary's allergológiai részlegének az igazgatója. Ezt követően több más téma mellett a rovarméreg-allergia és a latex-allergia irányába is kutatásokat indítottam.

Milyen vizsgálatokat végzett a rovarméreg-allergia területén?
Az egyetem Trópusi Betegségek Tanszéke segített a rovarméreg-allergiával kapcsolatos kísérleteimben. Olyan rovarokat kaptam, amelyek korábban még biztosan nem csíphettek meg, és ezekkel végeztem önkísérleteket. Ezek egyikében a vérszívó „csókos bogárral" *(Rhodnuis prolixus)* csípettem meg magamat heti egy alkalommal, azonban a nyolcadik héten anafilaxiás reakció lépett fel, és csak az asszisztensem lélekjelenlétének köszönhettem az életemet.
A venom-immunterápia modellként szolgált ahhoz, hogy mi történhet az immunterápia során. Meg lehetett határozni, hány éven keresztül kell a betegeknek injekciókat adni. Ez egyénenként változik, de az eredmények pollen-immunterápia esetén átlagosan 3 év, venom-immunterápia esetén 5 év után jelentkeztek.

Volt egy olyan kezdeményezése, ami a laikusok számára is nagy jelentőséggel bír.
Szerettem volna, ha a London környéki betegeim tudják, mikor mennyi pollen van a levegőben, illetve hogy mikor kezdődik és mikor ér véget a pollenszezon. Fontos, hogy a betegek lássák, mi az oka az allergiás tüneteiknek. Az emberek rendszerint azt gondolják, hogy az ok mindig valami látható dolog. Így jutottak el a reneszánsz korában a rózsalázhoz, és nem vettek figyelembe olyan okokat, amik nem voltak láthatóak. Walesben akkor már végeztek pollenszámlálást. Sikerült elérni, hogy a St. Mary's Hospital-ben alkalmazzanak egy botanikust, aki aztán volumetriás módszerrel meghatározta a pollenszámot. 1953-tól kezdődően az Allergia Társaság tagjainak hetente elküldtük a pollenszámokat, 1963-tól pedig már a média is kapott napi adatokat. Ezzel indult a ma már megszokott pollenjelentés.

Milyen érzéssel tekint vissza szokatlanul hosszú pályafutására?
Allergológusi pályám *Noon* hajdani osztályán indult. Voltam elnöke a Brit Allergológiai Társaságnak 1963 és 1966 között, az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémiának 1977 és 1980 között, ott voltam a Nemzetközi Aerobiológiai Egyesület és az Allergia Kutatási Alapítvány megalakulásánál. Kaptam számtalan szakmai elismerést, köztük Clemens von Pirquet emlékérmet, és most itt Isztambulban az életművemért megkaptam a Noon-díjat. Megható volt látni és érezni, ahogyan közel 8 000 kolléga állva tapsolt. Tehát a *Noon*nal kezdődő történet most visszaérkezett *Noon*hoz… És talán már a Teremtő is látja, hogy így kerek az egész. ■

Dr. Rónai Zoltán