

In memoriam von Dr.Mihály Németh-Csóka (1927-2020)

In memoriam of Mihály Németh-Csóka MD (1927-2020)

Prof. dr. Makoviczky József
Universität Heidelberg/ Freiburg
josefmakovitzky@gmail.com

Initially submitted Sept 1, 2021; accepted for publication Sept.28, 2021

Abstract

Professor Mihály (Michael) Németh-Csóka MD died August 16, 2020 after his 93rd birthday. He was a distinguished chemist, histochemist and molecular pathologist. Between 1954 and 1958, he was employed at the University Pécs as a co-worker of professor Romhányi. In the first period of his career he performed polarization optical analysis of elastic- and collagen fibrils combined with elastase- and collagenase digestion techniques.

Later with his colleagues he demonstrated the helical structure of polysaccharide by ORD and CD techniques. Furthermore, they explained the direction of rotation of these helices as determined by their structure and the level of their sulfate saturation. The helical structure and the direction of rotation showed a close correlation with their biological properties like fibrilforming effect and the effect on haemostasis.

He was an enthusiastic educator, scientist and referent too.

He organized and managed the training of laboratory/pathology technicians in Hungary for 30 years.

Keywords: elastic fibrils, collagen fibrils, elastase digestion, collagenase digestion, helical structure of polysaccharide, ORD and CD techniques.

Schlüsselwörter elastische Fibrillen, Kollagenfibrillen, Elastase-Verdau, Collagenase-Verdau, helikale Struktur von Polysacchariden, ORD- und CD-Techniken

Mihály (Michael) wurde am 29. Juni 1927 in Kőszeg (Güns) geboren. Er hat das Abitur 1945 in seiner Heimatstadt abgelegt. Danach studierte er Medizin an der Universität Budapest, Medizinische Fakultät.

In den Semesterferien besuchte er in Szombathely die sog. privat Universität von PD Dr. György Romhányi, der in Szombathely nach dem zweiten Weltkrieg eine Bleibe, eine sichere Stelle fand.

Romhányi's Auftreten und sein unermüdlicher Elan wirkten überzeugend. Er hatte das Krankenhaus, die klinischen Kollegen und die Stadt Szombathely (Steinamangern) innerhalb kürzester Zeit von sich überzeugt. Prof. Dr. Dezső (Desiderius) Tanka stellte mir seinen Vortrag zur Verfügung, in dem er sich an Folgendes erinnerte: „Als 15jähriger durfte ich die Pathologie und das Labor besuchen, jeden Sommer habe ich dort ein Praktikum gemacht“.(19).

Dem jungen Tanka ist aufgefallen, dass bis zum späten Abend das Licht in Romhányis Zimmer gebrannt hat; er hat gelesen und gearbeitet.

Das Krankenhaus in Szombathely (Steinamanger) musste neu organisiert werden. Romhányis Abteilung (Labor und Prosektur) verfügte nur über ein monokulares Mikroskop, mit dem die Studenten die Blutausschläge, Urinsedimente und die Ziehl-Neelsen Präparate untersuchten und Romhányi die wachsende Zahl von histologischen Präparaten begutachtete. Schon bald erfreute sich die Pathologie großer Beliebtheit

nicht nur im Krankenhaus, sondern auch bei den Kollegen in der Umgebung. Die Sektionen und die klinische Pathologie standen plötzlich im Mittelpunkt, es wurde mit den Klinikern intensiv diskutiert. Davon profitierten am meisten die Studenten und die jungen Ärzte.

Da er auch das Labor zu leiten hatte, eignete er sich das notwendige Wissen aus Fachbüchern an und führte schon nach kurzer Zeit viele neue klinisch-chemische Untersuchungsmethoden ein. Sein Elan war auch in dieser Beziehung beeindruckend; er war in der Chemie, Biochemie und Biologie gleichermaßen gut bewandert.

Romhányi las die neuesten Forschungsergebnisse in Büchern, die er allwöchentlich aus dem British Council und aus der Budapester Universitätsbibliothek mitbrachte. Der neue Direktor der Universitätsbibliothek, Gyula (Julius) Varjas, half ihm großzügig. Er schickte einmal pro Woche die neuesten Zeitschriften aus Budapest nach Szombathely, wo sie Romhányi studierte und dann den jungen Ärzten zum Referieren aushändigte, bevor er sie eine Woche später nach Budapest zurückschickte. So etwas war in Szombathely noch nicht bekannt. Es hatte sich sehr schnell herumgesprochen und Studenten aus dem ganzen Land famulierten bei Romhányi.(18).

Als Privatdozent Kálmán (Koloman) Frank von der Universität Pécs die Leitung der Kinderabteilung übernahm, wurden sie gemeinsam zum Motor (klinisch und wissenschaftlich) des Krankenhauses. Eine Sektion glich einer spontanen klinisch-pathologischen Konferenz. Die wissenschaftlichen Diskussionen wurden nachmittags im sog. „Gitt egylet“ („Kitt-Verein“, der Name wurde aus dem Roman von Ferenc (Franz) Molnár „Die Jungen von der Paulstraße“ entnommen), weitergeführt. Romhányi diskutierte mit Studenten und jungen Kollegen über aktuelle Fragen im Zusammenhang mit den klinischen Fällen und erörterte differential-diagnostische Probleme.(19).

1947 wurde Béla (Adalbert) Solymoss, Professor emeritus in Montreal (Nachfolger von Prof. János (Hans) Selye, als Assistenzarzt eingestellt. 1951 publizierte Solymoss eine interessante Arbeit in Lancet. Später kam János (Johannes) Molnár als weiterer Mitarbeiter dazu. Der spätere Hämatologe Lajos (Ludwig) István erhielt die ersten wissenschaftlichen Impulse von Romhányi, genau wie Mihály (Michael) Németh-Csóka, sein späterer Mitarbeiter in Pécs, und wie Gábor (Gabriel) Kelényi. (18,19)
Nach dem Studium war es für ihn selbstverständlich, dass er, von Romhányi fasziniert, zu ihm ging. Zwischen 1954 und 1958 war er Assistenzarzt.

Romhányi baute die Arbeit im Institut auf vier Personen und regierte Streng (18) Kázmer (Kasimir) Jobst (1924-2016), István (Stefan) Kádas (1926-1997), Gábor (Gabriel) Kelényi (1926-2006) und Mihály (Michael) Németh-Csóka (1927-2020).

1958 verließ Németh-Csóka das Pathologische Institut, um Chefarzt für Labormedizin in Pécs zu werden. Trotzdem war er bis 1962 fast täglich Gast bei Romhányi, über den er sagte: „*Von Prof. Romhányi habe ich als junger Mann zwei Sachen gelernt: Die Funktion wird durch die Struktur bestimmt und die strukturierten Moleküle induzieren in ihrer direkten Umgebung einen orientierten, strukturierten Zustand*“.(1,2).

In Übereinstimmung mit seinem Lehrer stellte er fest, dass die elastischen Fasern mit der Anilin-Reaktion eine linear negative Doppelbrechung (Vorzeichen ist linear negativ) zeigen. In der Aorta nimmt der Doppelbrechungseffekt nach dem 20.Lebensjahr ab, im Alter kann er vollständig verschwinden, synchron mit der sog. Frakturierung der elastischen Fasern.

Németh-Csóka zeigte in seinen Untersuchungen, dass die sauren Mukopolysaccharide (SMP, heute

Glykosaminoglykane) für die Entstehung, den Aufbau, die strukturelle Stabilität und die physico-chemischen Eigenschaften der kollagenen Fasern eine ausschlaggebende Rolle spielen. Romhányi wies als Erster darauf hin, dass die sauren Mukopolysaccharide (Glykosaminoglykane) in das submikroskopische Strukturgefüge der kollagenen Fasern orientiert eingebaut sind. Die Komponenten der Bindegewebesubstanz – Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure A (ChSA-A) – wurden aus Synovialergussflüssigkeit bzw. aus dem Knorpel der Nasenscheidewand von Rindern isoliert. Diese beiden Substanzen präzipitieren die neutralen Kollagene und intensivieren dadurch die Fibrillogenese. Die präzipitierten Kollagenfasern zeigen mit der Rivanolreaktion eine positive bzw. negative Doppelbrechung, abhängig vom pH-Wert der Grundsubstanz. Durch Hyaluronsäure präzipitierte kollagene Fasern lassen bei pH 4-8 eine linear negative Doppelbrechung erkennen, bei pH-Werten <3 eine linear positive Doppelbrechung. Die mit Chondroitinschwefelsäure A präzipitierten Kollagenfibrillen weisen bei pH 2-8 eine negative Doppelbrechung auf. Bei Fibrillen, die mit Chondroitinschwefelsäure B, Heparin-DNA und ATP präzipitiert wurden, ist das Vorzeichen der Doppelbrechung gleichartig (Németh-Csóka 3,4,5,6,7,8,9) Die von Romhányi beschriebene und von Németh-Csóka angewandte Rivanol topo-optische Reaktion bei verschiedenen pH-Werten ist aufgrund der gemessenen Gangunterschiede auch in Geweben geeignet, die chemische Zusammensetzung der Grundsubstanz zu untersuchen bzw. zu bestimmen. Németh-Csóka stellte fest, dass die mit sauren Mukopolysacchariden (SMP, Glykosaminoglykane) und anderen negativ geladenen Biokolloiden präzipitierten Fibrillen unter pH 4 eine linear negative Doppelbrechung zeigen, was für eine orientierte Einfügung der SMP bzw. der anderen Biokolloide in die Fibrillen spricht. Der Umschlagpunkt der Anisotropie mit Rivanol wechselt je nach der Azidität der zur Ausfällung benutzten Substanz: Im Falle von Hyaluronsäure lag er bei pH 2,8. Bei ChSA-A, ChSA-B, Heparin, ATP und DNA zeigen die Fibrillen bis pH 1 eine linear negative Anisotropie.

Németh-Csóka stellte fest, dass die Rivanolreaktion im Knorpelgewebe des Sternums ab dem dritten Lebensjahrzehnt abnimmt. In der Media der Aorta zeigt die Rivanolreaktion der kollagenen Fibrillen bis zum vierten Lebensjahrzehnt eine Zunahme, danach nimmt sie ab. Németh-Csóka hat den Chondroitinschwefelsäuregehalt der Aorta anhand der organischen Schwefelsäuremenge bestimmt; dabei ergab sich eine gute Korrelation mit den Gangunterschiedswerten der kollagenen Fibrillen in der Rivanolreaktion. Nach Németh-Csókas Ergebnissen ist die Rivanolreaktion geeignet, die Aortengrundsubstanz bzw. mukoide Veränderungen semiquantitativ zu bestimmen. Er stellte aufgrund der Rivanolanisotropie der mit SMP präzipitierten Fibrillen fest, dass die SMP, wie für die Kollagenfasern *in vivo* nachgewiesen, orientiert in das Eiweißstrukturgefüge eingebaut sind. Nach seinen Untersuchungen stabilisieren die SMP die Fibrillenstruktur, d. h. dass die sauren Mukopolysaccharide in den *in vitro* präzipitierten Kollagenfasern ein submikroskopisch orientiertes Strukturgefüge zeigen und sich an die kollagenen Fasern des Bindegewebes *in vivo* und *in vitro* orientiert anlagern. Diese stabilisierende Wirkung der SMP in den präzipitierten kollagenen Fasern konnte er sogar nach ihrer Entfernung durch spezifische enzymatische Behandlung (Hyaluronidase) nachweisen. (10,13,14)

I

In einer zweiten Arbeit analysierte er mit vergleichenden chemischen, polarisations- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Kollagenfasern mit Chondroitinschwefelsäure als Grundsubstanz. Die Chondroitinschwefelsäure fördert – abhängig von der Konzentration *in vitro* – die Faserbildung. Németh-Csókas Untersuchungen konnten somit die Vorstellung Romhányis weitgehend bestätigen, wonach die Struktur der Chondroitinschwefelsäure deren Wirkung auf die Fibrillogenese bestimmt bzw. die helikal strukturierte Chondroitinschwefelsäure in einer Lösung von kollagenen Fasern deren Umwandlung in Fibrillen induziert (11,12)

Németh-Csókas Arbeiten unterstreichen die Methodenvielfalt der Romhányi'schen Schule. Neben der Polarisationsmikroskopie hat Németh-Csókas chemische und biochemische Bestimmungen durchgeführt, kombiniert mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen. 1961 hat Németh-Csóka gemeinsam mit Kocsárd Visszlóy eine zusammenfassende Arbeit über die submikroskopischen Strukturbedingungen der Anilinreaktion bei Kollagenfasern geschrieben. Ausgangspunkt dieser Arbeit war folgende Beobachtung:

Die kollagenen Fasern zeigen mit der Anilinreaktion, deren mikrostrukturelle Grundlage bisher nicht bekannt ist, ein quantitativ sehr wechselndes Verhalten. Vor diesem Hintergrund haben die Autoren versucht, die submikroskopischen Bedingungen der Anilinreaktion bei kollagenen und elastischen Fasern mit histochemischen Methoden zu analysieren. Sie stellten fest, dass sich durch eine Acetylierung oder Benzolierung die Anilinreaktion der Kollagenfasern verstärkt. Außerdem zeigten sie die Wichtigkeit der vorhandenen Hydroxylgruppen für die Verstärkung der Anilinreaktion an kollagenen Fasern von O-acetylierten Präparaten. Dagegen konnten sie beobachten, dass die isolierte Acetylierung der Aminogruppen (N-Acetyl-derivate) keinen Einfluss auf die Stärke der Anilinreaktion hatte. Man nimmt daher an, dass bei O-Acetylierung die sonst über Wasserstoffbrückenbildung mit den Hydroxylgruppen reagierenden Peptidgruppen frei werden, wodurch die Fähigkeit zur orientierten Assoziation der Anilinmoleküle gesteigert wird.

Er untersuchte die molekulare Struktur der isolierten Polysaccharide (mit verschiedenen Schwefelgehalten und Molekulargewichten). Dabei kamen anspruchsvolle Techniken wie die optische Rotationsdispersion (ORD) und der Circular dichroismus (CD) zur Anwendung. Es stellte sich heraus, dass die Polysaccharide einen helikalen Aufbau haben und dass die Richtung der spezifischen Drehung in erster Linie von der Sulfatierung bzw. von der molekularen Struktur abhängt (11, 12). Die helikale Struktur und die Richtung der spezifischen Drehung stehen in Beziehung zu den biologischen Eigenschaften der Polysaccharide (Fibrillenbildung und Wirkung auf die Gerinnung; 15, 16, 17).

1965 hat Herr Németh-Csóka seine PhD-Arbeit und 1977 seine Arbeit als Doktor der Medizinischen Wissenschaft an der Ungarischen Akademie der Wissenschaften zu Budapest erfolgreich verteidigt. Er war Stellvertretender Direktor des Laborinstitutes der Medizinischen Weiterbildungsanstalt (Orvostovábbképző Intézet) in Budapest. Bis zu seinem 83. Lebensjahr arbeitete er in verschiedenen Laborinstituten der Hauptstadt. Herr Németh-Csóka war wiederholt eingeladener Redner bei Romhányi-Symposien, u.a. in Sümeg, Budapest und Pécs (18). 30 Jahre lang hat er die Ausbildung von Technischen Assistenten (Fach MTA) gemeinsam mit Dezső Tanka und Frau Eva Sere betreut.

Dr. Németh-Csóka wurde am 16. August 2020 auf dem Friedhof seiner Heimatstadt Kőszeg beigesetzt.



1. ábra Dr. Németh-Csóka Mihály (1927-2020)

Literatur:

- 1.Németh-Csóka Mihály- Wikipedia. https://hu.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9meth-Cs%C3%B3ka_Mih%C3%A1ly 2021.08.30.
- 2.Elhunyt Dr. Németh-Csóka Mihály- Magyar Laboratórium.... <http://www.mldt.hu/hirek.aspx?nid=100995&cid=32>
- 3.Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die feinere Struktur der elastischen Fasern bei pathologischen Gefäßveränderungen. In: Acta Morphol. Acad. Sci. Hung., 6: 327-338. 1956.
- 4.Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die kollagenen Fasern I. Über die submikroskopische Struktur der in vitro präzipitierten kollagenen Fasern und die stabilisierende Rolle der sauren Mukopolysaccharide. In: Acta Histochem., 9: 282-294. 1960.
- 5.Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die Kollagenfasern II. Vergleichende chemische, polarisations- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Kollagenfasern mit Chondroitinschwefelsäure als Grundsubstanz. In: Acta Histochem., 12: 255-276. 1961.
- 6.Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die Kollagenfasern. III. Rolle und Wirkung der Plasmaproteine bei der Bildung von Kollagenfasern in vitro (vergleichende chemische und morphologische Untersuchung). In: Acta Histochem., 16: 70-80. 1963.
- 7.Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die Kollagenfasern. IV. Die Rolle und Wirkung der Plasmaproteine bei der Bildung von Kollagenfasern in vitro nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen. In: Acta histochem., 19: 249-253. 1964.
- 8.Németh-Csóka, M.: Untersuchungen über die Kollagenfasern V. Über die durch das Alter bedingten Veränderungen im Bindegewebe (vergleichende chemisch-morphologische Untersuchungen). In: Acta Histochem., 20: 65-81. 1965.
- 9.Németh-Csóka, M.: The effect of acid mucopolysaccharides on the activation energy of collagen. In: Biochem. J., 104: 17P-18P. 1967.
- 10.Németh-Csóka, M.: Effect of acid mucopolysaccharides on the activation energy of collagen fibril-formation. In: Exp. Pathol., 9: 256-262. 1974.
- 11.Németh-Csóka, M., Kajtár, J., Kajtár, M.: Biological significance of helical conformation of acid polysaccharides. In: *Connect. Tissue Res.*, 3: 207-211. 1975. <https://doi.org/10.3109/03008207509152180>
- 12.Németh-Csóka, M., Kajtár, J., Kajtár, M.: The role of sulphation of glycosaminoglycans in their

- structural and functional characteristics. In: *Connect. Tissue Res.*, 5: 1-6. 1977.
<https://doi.org/10.3109/03008207709152605>
- 13.Németh-Csóka, M.: The influence of inorganic phosphate and citrate anions on the effect of glycosaminoglycans during collagen fibril-formation. In: *Exp. Pathol.*, 14: 40-54. 1977.
[https://doi.org/10.1016/S0014-4908\(77\)80090-2](https://doi.org/10.1016/S0014-4908(77)80090-2)
- 14.Németh-Csóka, M., Kovácsay, A.: The effect glycosaminoglycans on the in vitro fibril formation of collagen type I and type III. In: *Exp. Pathol.*, 17: 82-87. 1979. [https://doi.org/10.1016/S0014-4908\(79\)80031-9](https://doi.org/10.1016/S0014-4908(79)80031-9)
- 15.Németh-Csóka, M., Sárközi, A.: The effect of proteoglycans of cartilage and oversulphated polysaccharides on the development of calcium hydroxyapatite (CHA) crystal formation in vitro. In: *Acta Biol. Hung.*, 33: 407-417. 1982.
- 16.Németh-Csóka, M.: Contributions of light and electron histochemical techniques to the study of proteoglycan function in cartilage. In: *Acta Biol. Hung.*, 35: 227-32. 1984.
- 17.Németh-Csóka Mihály: Önéletrajzi írás, Jobst Kázmér előszavával.
Romhányi akadémikus intézetében indultak el 1954-ben. Németh- Csóka
Mihály professzornak ma nemzetközileg elismert kötőszöveti kutatásai.PTE Orvostörténeti Társaság 2012
Január-február 26-29
- 18.Prof. Dr. med. Josef Makovitzky:Prof. Dr. György (Georg) Romhányi(1905-1991)al Persönlichkeit, Wissenschaftler und Lehrer. Ein Beitrag zur Geschichte der Polarisationsmikroskopie. ISBN;978-3-00-036132-6 Druck: Druckerei der Albert-Ludwiga-Universität.Freiburg 2012 pp 16-17,112-114.
- 19.Tanka D: persönliche Mitteilung.In: Kapronczay Károly szerk.: Orvostörténeti közlemények 226-229. (Budapest, 1914)TANULMÁNYOK. Makovitzky, Josef: "Der Tod ist ein Meister aus Deutschland" (Paul Celan). In Memoriam Privatdozent Dr. Med. Dénes György (1901-1945)