

XXXI. OTDK Biológia Szekció

**Csont-ízületi tuberkulózis nyomai Vésztő Mágori-
halom neolit kori temetőben**

TDK dolgozat

Spekker Olga

Biológiatestár MSc, IV. évfolyam

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Embertani Tanszék

Témavezetők: Dr. Molnár Erika és Dr. Pálfi György

2013

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	4
2. CÉLKITŰZÉS	5
3. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
3.1. A neolitikus forradalom és a fertőző megbetegedések elterjedése közötti kapcsolat	6
3.1.1. A neolitikus forradalom.....	6
3.1.2. A neolitikus forradalom szerepe a fertőző megbetegedések elterjedésében	6
3.2. A tuberkulózis epidemiológiája a kezdetektől a XIX. századig	7
3.2.1. Nemzetközi vonatkozások	7
3.2.2. Hazai vonatkozások.....	8
3.3. A tuberkulózis epidemiológiája a XIX. századtól napjainkig	9
3.4. A tuberkulózis kórokozója	12
3.4.1. A <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex (MTBC).....	12
3.4.2. A <i>Mycobacterium tuberculosis</i> baktérium jellemzői	14
3.5. A csont-ízületi tuberkulózis diagnosztikája a paleopatológiában.....	15
3.5.1. Makromorfológiai módszerek.....	15
3.5.1.1. Klasszikus tbc-s elváltozások	15
3.5.1.2. Atípusos tbc-s elváltozások	16
3.5.2. Molekuláris biológiai módszerek	19
4. ANYAG ÉS MÓDSZER.....	20
4.1. Vésztő Mágori-halom	20
4.2. Alkalmazott módszerek.....	21
4.2.1. Makromorfológiai módszerek.....	21
4.2.2. Molekuláris biológiai módszerek	22
5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELEŚÜK	24
5.1. Sexus, elhalálozási életkor és megtartási állapot.....	24

5.1.1. A vizsgált széria sexus, illetve elhalálozási életkor szerinti megoszlása	24
5.1.2. A vizsgálható csontmaradványok megtartási állapota	24
5.2. Paleopatológiai analízis	25
6. ÖSSZEGZÉS	34
IRODALOMJEGYZÉK	36
KÉPHIVATKOZÁSOK	47
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	48
NYILATKOZAT	49

1. Bevezetés

A *Mycobacterium tuberculosis* complex tagjai által okozott tuberkulózisos megbetegedések paleopatológiai kutatásának időszerűségét az adja, hogy a tbc napjaink egyik legtöbb halálos áldozatot követelő fertőző betegsége. Közvetve a történeti népeiségeken végzett paleopatológiai vizsgálatok is hozzájárulhatnak a tuberkulózissal szemben folytatott küzdelem eredményességéhez: a kórokozó evolúciójával, illetve fertőzőképességének változásával kapcsolatos kérdések megválaszolását segíthetik a csontvázleletekből kinyerhető kórokozó-DNS molekuláris biológiai vizsgálatai, amelyekhez nélkülözhetetlen a megelőző makromorfológiai analízis.

Dolgozatom célja új adatok szolgáltatása a tbc magyarországi paleoepidemiológiájához. A vizsgálat anyagául az Alföld egyik legnagyobb újkőkori lakóhelye, Vésztő Mágori-halom tiszai kultúrabeli (ca. i.e. 4900–4500) embertani leletei szolgáltak. A régészeti kor és a széria kiválasztását az indokolta, hogy a neolitikus forradalom idején az életmódváltással együtt járó változások elősegíthették a fertőző megbetegedések, így feltételezhetően a tuberkulózis elterjedését és fennmaradását is, ugyanakkor a neolit korból rendkívül kevés adat áll rendelkezésünkre a csont-ízületi tbc szempontjából.

A 30 egyén paleopatológiai analízisét megelőzően a teljes szériát megvizsgáltuk az elhalálozási életkor becslése, valamint a sexus megállapítása céljából. Emellett a vizsgálható csontmaradványok megtartási állapotát is rögzítettük egy háromfokozatú skála segítségével. A paleopatológiai vizsgálat során az általánosan alkalmazott makromorfológiai módszerek mellett a tuberkulózis paleopatológiájának kutatása során a közelmúltban bevezetésre került módszereket is alkalmaztuk. A molekuláris biológiai vizsgálatokat Pósa Annamária, az SZTE TTIK Embertani Tanszékének doktorandusza végezte az olaszországi Bolzanóban (Ancient DNA Laboratory of the Institute for Mummies and the Iceman, EURAC Research).

A makromorfológiai analízis négy feltételezett tuberkulózisos esetet tárt fel a vizsgált szériában. Egy esetben a csonttani tünetek multifocális tbc-re utalnak. A megfigyelt elváltozások (bordaléziók, superficiális csigolyaelváltozások/hypervascularisatio, endocraniális léziók, diffúz bilaterális periostitis) három egyénnél a korai stádiumú tuberkulózisra jellemzők, ugyanakkor nem kizárólag tbc specifikusak. Együttes megjelenésük – ahogy azt anyagunk valamennyi esetében tapasztaltuk – azonban megerősíti a korai stádiumú csont-ízületi tuberkulózis diagnózisát.

A molekuláris biológiai vizsgálatok során egy minta (13. sír: fog) lett pozitív mycobacteriális DNS szempontjából.

2. Célkitűzés

Jelen dolgozat célkitűzései két fő pontban fogalmazhatók meg:

1. A dolgozat elkészítése során célul tűztem ki a tuberkulózis paleopatológiai kutatásával kapcsolatos elméleti és gyakorlati háttérismeretek, módszerek és eredmények fontosabb szakirodalmi adatainak összegyűjtését és elemzését, amely megfelelő feltételeket biztosított a későbbi, gyakorlati kutatómunkához.
2. A dolgozat másik célja az volt, hogy a Vésztő Mágori-halom lelőhely tiszai kultúrabeli humán csontmaradványain végzett kutatómunka keretében új adatokat szolgáltatassak a tuberkulózis magyarországi paleoepidemiológiájához az ismert hazai neolit kori tbc-s esetek számának bővítésével.

3. Szakirodalmi áttekintés

3.1. A neolitikus forradalom és a fertőző megbetegedések elterjedése közötti kapcsolat

3.1.1. A neolitikus forradalom

Széles körben elfogadott az a vélekedés, mely szerint az utolsó jégkorszak végét követő felmelegedés (i.e. 10 000 évvel ezelőtt) olyan körülményeket teremthetett, amelyek hozzájárulhattak a termelőgazdálkodás kialakulásához a világ számos, egymástól elszigetelt pontján (Baker 2008). A V. Gordon Childe (Childe 1936) által „neolitikus forradalomnak” elnevezett időszakban az emberiség egyik legnagyobb hatású változása zajlott le: az addigi vándorló, vadászó-gyűjtögető életmódot felváltotta a letelepült, földművelő létforma, amellyel kezdetét vette a különböző növény-, illetve állatfajok házasítása is. Az életmódváltással együtt járó változások az anyagi és a szellemi kultúrára is kihatottak, megteremtve ezzel a mai modern civilizáció előfeltételeit (Weisdorf 2005).

3.1.2. A neolitikus forradalom szerepe a fertőző megbetegedések elterjedésében

Habár a letelepült életmódra való áttérés – alapot szolgáltatva a későbbiekben egyre komplexebbé váló társadalmak számára – nélkülözhetetlennek tekinthető a mai modern civilizáció kialakulása szempontjából (Weisdorf 2005), az előnyök mellett hátrányokkal is járt (Larsen 1995).

A fertőző betegségek elterjedése, illetve fennmaradása szoros összefüggést mutat a populációsűrűséggel. A vadászó-gyűjtögető létformát folytató közösségek olyan kisméretű és kis népsűrűségű nomád csoportokban élhettek, amelyek nem tették lehetővé az endemikus kórokozók széles körű elterjedését. A neolitikus forradalmat követően azonban – az életmódváltással összefüggésben – jelentősen megnőtt a populációk mérete és sűrűsége. (Armelagos et al. 1996; Donoghue 2009) A letelepült életmódra való áttérés – a nagyobb, sűrűbb populációk kialakulása, illetve azok mobilitásának csökkenése, az általános higiénés körülmények romlása, a nem megfelelő egészségügyi ellátás, valamint az állatok házasítása révén – olyan körülményeket teremtett, amelyek elősegíthették a fertőző megbetegedések, így feltételezhetően a tuberkulózis elterjedését és fennmaradását is (Larsen 1995; Barrett et al. 1998; HersHKovitz et al. 2008; Donoghue 2009).

3.2. A tuberkulózis epidemiológiája a kezdetektől a XIX. századig

3.2.1. Nemzetközi vonatkozások

A tuberkulózis az egyik legősibb fertőző megbetegedés, amely a kutatások alapján már évezredek óta jelen van az emberiség életében. A nyugat-törökországi Kocabaş lelőhelyen 2004-ben talált kb. 500 000 éves *Homo erectus* koponyadarabján olyan endocraniális elváltozásokat figyeltek meg, amelyek feltételezhetően tuberkulózisos fertőzés következtében alakultak ki (Kappelman et al. 2008).

A legkorábbi, bizonyítottan tbc-s eset a neolitikumból, mintegy 9000 évvel ezelőttről származik. Az Atlit-Yam (Izrael) lelőhelyről előkerült 25 év körüli nő és 12 hónapos gyereke csontmaradványain tbc-fertőzésre utaló nyomokat (endocraniális elváltozások, hosszúcsont periostitis) fedeztek fel a kutatók. A morfológiai alapon felállított diagnózist később molekuláris biológiai módszerekkel is alátámasztották. (Hershkovitz et al. 2008) A neolitikumból további tuberkulózisos esetek is ismertek (pl.: Sager et al. 1972; Dastugue és de Lumley 1976; Formicola et al. 1987; Canci et al. 1996; Bennike 1999; Gladykowska-Rzeczycka 1999; Nuorala et al. 2004; Köhler et al. 2012; Masson et al. 2012; Nicklisch et al. 2012).

Több ezer éves (i.e. 3500–2650) egyiptomi múmiák vizsgálata során számos esetben találtak tbc-fertőzésre utaló elváltozásokat (Zink et al. 2001), ezzel bizonyítva, hogy a betegség az akkori társadalmat is érintette. Több írásos forrás (pl.: Hippokratész, Galénosz) is beszámol arról, hogy a tuberkulózis az ókori Görögországban és a Római Birodalomban is szedte áldozatait (Dormandy 2002; Magyar 2007; Donoghue 2009). A tbc a középkorban is okozott járványokat, megtizedelve ezzel az akkori lakosságot (Ajkey és Kovács 2007). Perui és chilei múmiákon, valamint észak-amerikai csontvázleteken végzett molekuláris biológiai vizsgálatok igazolták, hogy a betegség már Kolumbusz előtt is jelen volt Amerikában (Salo et al. 1994; Arriaza et al. 1995; Braun et al. 1998; Konomi et al. 2002; Marcsik et al. 2009).

Történeti és orvostörténeti források szerint a tuberkulózis a XIX. században vált világjárvánnyá: a fellendülő iparosodás, az urbanizáció, a lakosság koncentrációja, valamint a nyomornegyedek kialakulása eredményeként gyakorisága ugrásszerűen megnőtt. Ebben az időben Európa nagyvárosainak lakossága közel 100%-os fertőzöttséget mutathatott, a becslések szerint minden negyedik ember halálát a tbc okozta. A járvány először Angliában tetőzött, majd a XIX. század közepére egész Európában elterjedt. (Hutás 1993, 2007; Ortner 1999; Dormandy 2002; Roberts és Buikstra 2003; Magyar 2007)

3.2.2. Hazai vonatkozások

A legrégebbi, tbc-s fertőzésre utaló nyomokat mutató magyarországi csontvázleletek a tiszai kultúrából maradtak ránk. Masson és munkatársai a Hódmezővásárhely-Gorzsa lelőhelyről (i.e. 4970–4594) származó öt csontváz esetében a tuberkulózis atípusos elváltozásait (HOA – Hypertrophic Osteoarthropathy, csigolya-hypervascularisatio, borda periostitis) írták le. A makromorfológiai alapon felállított diagnózisokat molekuláris biológiai vizsgálatok is alátámasztották: a lipid biomarker analízis mind az öt esetben, az aDNS pedig három esetben pozitív eredményt adott. (Masson et al. 2012) Alsónyék-Bátaszék késő neolitikori (i.e. 5. évezred) lelőhelyről egy, a tbc klasszikus csonttüneteit (Pott-gibbus) mutató csontváz került elő (Köhler et al. 2012).

A betegség későbbi régészeti korokból származó kárpát-medencei adatai közül meg kell említenünk a szarmata korból (Szelekovszky és Marcsik 2010), illetve a Visegrád-Dió IV–V. századra datált római kori lelőhelyről (Merczi 2001) előkerült csont-ízületi tuberkulózisos eseteket is.

Az avar kori – főleg a VII–IX. századból, vagyis az avar kor középső/késői időszakából származó – leletek körében nagy számban figyelhetők meg a csont-ízületi tbc klasszikus ismertetőjegyei. Az összefoglaló tanulmányok (Maczel et al. 1998; Molnár et al. 1998; Marcsik és Pálfi 1999; Pálfi és Marcsik 1999; Pálfi 2002; Marcsik et al. 2006) arra utalnak, hogy a magyarországi tbc-s csontvázleletek jelentős része ebből az időszakból származik.

A honfoglalás kori csontmaradványok vizsgálata során a csont-ízületi tuberkulózis klasszikus tüneteit mutató csontvázleletek csak kis számban kerültek elő: Zalavár-Vársziget-Hadrianus templom lelőhelyről összesen három, a IX. századra datált csontvázlelet esetén írtak le klasszikus tbc-s elváltozásokat (Évinger 2011). Ezzel szemben a tuberkulózissal összefüggésbe hozható, azonban arra nem specifikus csontelváltozásokat mutató leletek száma viszonylag magas (Maczel 2003).

A honfoglalást követő időszakból számos, a tuberkulózisos megbetegedés jellegzetes nyomait reprezentáló csontvázlelet ismert (Marcsik és Pálfi 1999; Pálfi és Marcsik 1999). A csont-ízületi tuberkulózis az Árpád-kori csontvázakon szintén megfigyelhető, középkori anyagban előfordulása igen jelentős.

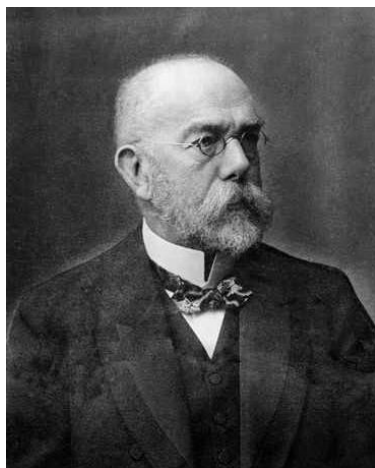
Külön említést érdemel a XVI–XVII. századi bácsalmási széria: a vizsgálatok alapján a bácsalmási népesség körében a tbc nagyon gyakori megbetegedés lehetett (Molnár

és Pálfi 1994; Haas et al. 2000; Pálfi és Ardagna 2002; Maczel 2003; Molnár et al. 2005; Zink et al. 2007; Neparácski et al. 2011).

A tbc evolúciójának, illetve fertőzőképességének kutatása szempontjából nagy jelentőséggel bírnak a váci Fehérek templomának kriptájából 1994-ben feltárt XVIII–XIX. századi természetesen mumifikálódott egyének és csontvázleletek. A paleomikrobiológiai analízis során a vizsgált leletek jelentős része tbc pozitívnak bizonyult (157/232 – 67,7%), azaz élete folyamán az egyén megfertőződött a betegség kórokozójával. Közel egyharmaduk a halála idején is tbc-ben szenvedett. Ezek az eredmények nagy segítséget jelenthetnek a modern orvostudomány számára a betegséget okozó baktérium genetikai fejlődésének megismerésében és az ezen alapuló kezelési módszerek kifejlesztésében. (Pap et al. 1999; Fletcher et al. 2003a, 2003b; Donoghue et al. 2011)

3.3. A tuberkulózis epidemiológiája a XIX. századtól napjainkig

Sokáig nem tudták, hogy mi áll a tuberkulózis kialakulásának hátterében. 1865-ben aztán Jean Antoine Villemin kísérleteivel bebizonyította, hogy a tbc fertőző megbetegedés. A tuberkulózis és az azt okozó kórokozó közötti kapcsolatot Robert Koch (1. kép) igazolta elsőként, 1882-ben (Koch 1882). Felfedezését később (1905) Nobel-díjjal is elismerték. A felfedezője iránti tiszteletből Koch-bacilusnak is nevezett baktérium 1886-ban kapta a *Mycobacterium tuberculosis* nevet. (Dormandy 2002; Ajkay és Kovács 2007; Magyar 2007; Marcsik et al. 2009)



1. kép: Robert Koch, a tbc kórokozójának felfedezője

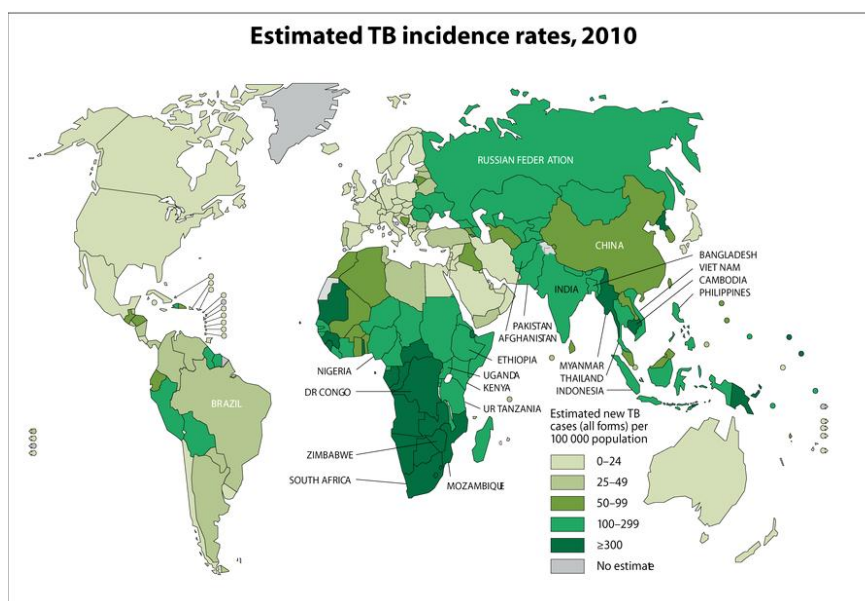
A tbc elleni küzdelemben az első nagy áttörést az Albert Calmette – Camille Guérin kutatópáros érte el: a lille-i Pasteur Intézetben elsőként fejlesztettek ki legyengített *Mycobacterium bovis* kórokozót tartalmazó oltóanyagot. A 13 évig tartó kutatómunka

eredményeként megszületett BCG-vakcinát (*Bacillus Calmette – Guérin*) 1921-ben próbálták ki először humán alkalmazásban. Az azóta eltelt időben mintegy 4 milliárd embert oltottak be világszerte. (Hutás 1993; Dormandy 2002; Ajkay és Kovács 2007; Kósa és Madách 2007)

A bakteriális betegségek gyógyításában alkalmazott antibiotikumok (pl.: penicillin, sulfonamid) a tuberkulózissal szemben hatástalannak bizonyultak, ezért 1914-től Selman A. Waksman és munkatársai megkezdték a kutatást egy antituberkulotikum kifejlesztésére. 1943-ban találták meg az első hatékony, humán terápiában is alkalmazható antituberkulotikumot, a streptomycint, amellyel kezdetét vehette a tuberkulózisban szenvedő betegek gyógyszeres kezelése. A későbbiekben további antituberkulotikumok (pl.: isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, cikloserin) kifejlesztésére is sor került. (Dormandy 2002; Magyar 2007)

A kifejlesztett gyógyszereknek, valamint az orvostudomány fejlődésének köszönhetően a XX. század közepére úgy tűnt, hogy sikeresen visszaszorították a tbc-t. Az 1980-as években már azt feltételezték, hogy a betegség rövid időn belül kiszorul a világ népességét sújtó fertőző megbetegedések sorából: a London Chest Hospital bejelentette, hogy 2010-re a tuberkulózis orvostörténeti érdekességgé fog válni. (Cremin 1999; Ajkay és Kovács 2007)

Az előzetes várakozásokkal szemben napjainkban a tuberkulózis az egyik legelterjedtebb fertőző betegség a világon. Előfordulása jelentős földrajzi eltéréseket mutat: a tbc-s betegek túlnyomó többsége a harmadik világ országaiban fordul elő (2. kép) (Ajkay és Kovács 2007; Hutás 2007; WHO 2011).



2. kép: Tuberkulózis incidenciadatak 2010-ben (WHO 2011)

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) 1993-ban globális veszéllyé nyilvánította a tuberkulózist, mivel adatai alapján a Föld lakosságának mintegy egyharmada hordozza a tbc kórokozóját (látens fertőzöttek) (Hutás 2007; WHO 2011). A kórokozóval való fertőzöttség azonban nem minden esetben jár együtt az aktív betegség kialakulásával: a felmérések szerint az aktív tbc a látens fertőzöttek 5–10%-ánál jelenik csak meg. Habár a fertőzött egyének jelentős része nem mutat betegsége utaló jeleket – hiszen a baktérium ún. dormans (alvó) állapotban akár évtizedekig is megtalálható a szervezetben a tünetek jelentkezése nélkül –, az immunrendszer bármilyen okból bekövetkező legyengülése (pl.: HIV-fertőzés, alultápláltság, krónikus kimerültség és egyéb stresszfaktorok) növelheti az esélyt a kórokozó aktívvá válására (reaktiváció). (Balinkó 2007; Hutás 2007) A WHO 2011-es jelentése szerint 2010-ben kb. 8,5–9,2 millió új tuberkulózisos esetet regisztráltak, és a tuberkulózishoz köthető halálesetek száma meghaladta az 1,4 millió főt (WHO 2011).

A tbc ismételt világméretű fellángolásában több tényező is szerepet játszhat. Ezen tényezők egyike az, hogy a BCG-vakcina nem nyújt egész életen át tartó védeltséget, ugyanis az oltás alkalmazásával csak a fertőzést követően kialakuló ún. gyerek-típusú, primer tuberkulózist és annak korai generalizációját lehet megelőzni. A BCG-vakcinációnak nincs másodlagos hatása, azaz nem befolyásolja az ún. felnőtt-típusú, postprimer tuberkulózis kialakulását. (Ajkay és Kovács 2007)

A tuberkulózis kialakulásában ismert legnagyobb kockázati tényező a humán immundeficiencia vírus (HIV) és a tbc közötti szinergizmus: a HIV-fertőzöttség a primer megbetegedés és a reaktiváció kockázatát is növeli. A WHO adatai alapján az AIDS-es betegek mintegy 15%-a hal meg tuberkulózisban: 2010-ben a tbc-hez köthető halálesetek közül kb. 0,35 millió fő HIV-pozitív volt. (Balinkó 2007; Bánhegyi 2007; Hutás 2007; WHO 2011)

A tuberkulózis kezelése során megfigyelték, hogy a hatóanyagokkal szemben igen gyorsan kialakul a rezisztencia. Az 1990-es évektől világszerte új fenyegetésként megjelenő antituberkulotikum rezisztens tuberkulózistörzsek kialakulásáért a nem kellően hatékony nemzeti tuberkulózis programok, azok nem megfelelő végrehajtása, a kezelést nem támogató betegmagatartás, a nem megfelelő minőségű antituberkulotikumok használata, valamint a nem megfelelő dózisban és kombinációban alkalmazott kezelés lehet a felelős. (Ajkay és Kovács 2007; Hutás 2007; Magyar és Somoskövi 2007; Somoskövi 2007b; WHO 2011)

Az ún. multidrog-rezisztens tuberkulózistörzsek (MDR-TB) rezisztensek az első vonalbeli antituberkulotikumokkal (pl.: isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, streptomycin)

szemben. Az először HIV-fertőzött betegekben azonosított ún. extenzív gyógyszerrezisztens tbc-törzsek (XDR-TB) ellen a második vonalbeli antituberkulotikumok (pl.: ethionamid, fluorokinolok, makrolidek) többsége is hatástalan. A rezisztens tbc elterjedése miatt újabb és újabb hatóanyagokat kell bevonni a terápiába, emellett nagymértékben megnő a kezelés költsége, illetve időtartama. (Ajkay és Kovács 2007; Magyar és Somoskövi 2007; Somoskövi 2007b)

3.4. A tuberkulózis kórokozója

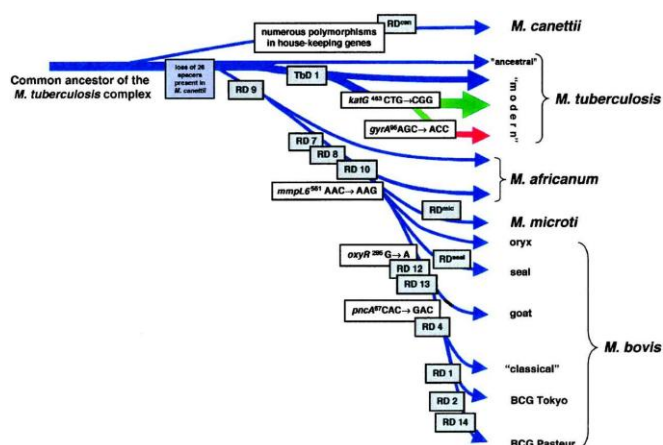
3.4.1. A *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC)

A tuberkulózis a *Mycobacterium* nemzetségbe tartozó, egymással rendkívül közeli genetikai kapcsolatban álló *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) tagjai (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae* és *M. pinnipedii*) okozta fertőzés eredményeként kialakuló kórkép. A *Mycobacterium* genus legtöbb faja a felszíni vizek, illetve a talaj életközösségeinek hasznos és nélkülözhetetlen tagja. Többségük nitrogénkötő aktivitással és szervesanyag-lebontó képességgel rendelkező szaprofita mikroorganizmus, azonban a nemzetség bizonyos fajai, így például a MTBC tagjai, az evolúció során kórokozókká váltak. (Somoskövi 2007a; Zink et al. 2007; Donoghue 2008, 2009; Nicklisch et al. 2012)

A *Mycobacterium tuberculosis* baktérium eredetére és kialakulására vonatkozó, a 2000-es évek elejéig általánosan elfogadott elmélet szerint a *M. tuberculosis* a *M. bovis*-ből alakult ki a szarvasmarhafélék házasítását követően, az állati kórokozó humán gazdaszervezethez adaptálódása eredményeként (Cockburn 1963; Somoskövi 2007a). Az elmélet alapját az adta, hogy a széles gazdaspektrumú *M. bovis*-szal szemben a *M. tuberculosis* szinte kizárólag emberi megbetegedéseket okoz (Brosch et al. 2002). Az utóbbi évtized genetikai vizsgálatai (Cole et al. 1998; Brosch et al. 2002; Mostowy et al. 2002; Parsons et al. 2002; Gutierrez et al. 2005; Brisse et al. 2006) alapján azonban a fent említett elmélet tévesnek bizonyult.

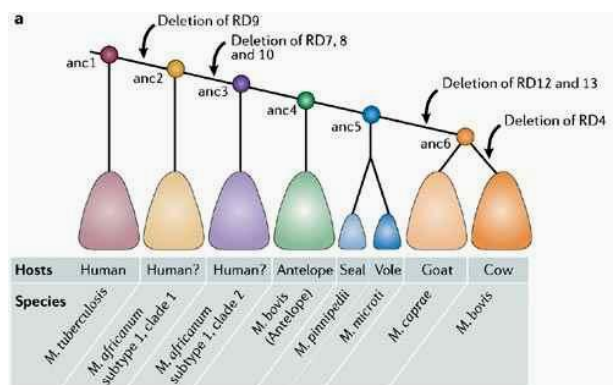
A kutatóknak 1998-ra sikerült megszekvenálni a *M. tuberculosis* teljes genomját (Cole et al. 1998). Az ezt követő kutatások rámutattak arra, hogy a MTBC tagjainak genomjában felhalmozódott deléciók elemzése alkalmas lehet a leszármazási vonalak, illetve az egyes fajok elkülönítésére (Parsons et al. 2002). Ez a felismerés a MTBC fajainak törzsféjlődésével kapcsolatos elméletek átdolgozásához vezetett (Brosch et al. 2002; Mostowy et al. 2002).

A közelmúlt molekuláris biológiai vizsgálatai alapján a tbc mint fertőző betegség – a Homo genus legkorábbi tagjaihoz hasonlóan – kb. 2,5–3 millió évvel ezelőtt, Kelet-Afrikában jelenhetett meg. A kutatók úgy gondolják, hogy az akkori tbc-s megbetegedések hátterében egy hipotetikus Mycobacterium ős, az ún. *Mycobacterium prototuberculosis* állhatott. A *M. tuberculosis* fejlődési vonaláról elsőként a *M. canettii* válhatott le (Brosch et al. 2002; Somoskövi 2007a). Az evolúciós szempontból rendkívül sikeres humán patogénnek tekinthető mai modern *Mycobacterium tuberculosis* leválása viszonylag későn, kb. 30–40 000 évvel ezelőtt következhetett be. (3. kép) (Gutierrez et al. 2005; Brisse et al. 2006; Stone et al. 2009)



3. kép: A *Mycobacterium tuberculosis* complex

A kutatásokból az is kiderült, hogy a *M. tuberculosis* és a *M. bovis* genomja közötti különbségek abból erednek, hogy az evolúció során a *M. bovis* számtalan deléciót halmozott fel a *M. tuberculosis*-hoz képest. A *M. bovis* – a genomjában talált deléciók eloszlása alapján – evolúciós szempontból nem tekinthető a *M. tuberculosis* ősének. A vizsgálati eredmények alapján valószínűsíthető, hogy a *M. bovis* egy, a *M. africanum*, *M. microti* és *M. bovis* által képviselt, a *M. tuberculosis* ősi formájának fejlődési vonalából különvált ág utolsó tagja (4. kép). (Brosch et al. 2002; Mostowy et al. 2002; Somoskövi 2007a)



4. kép: A *M. africanum*, *M. microti* és *M. bovis* által képviselt fejlődési vonal

A MTBC baktériumfajai – a nagyfokú genetikai hasonlóság ellenére – patogenitásukat, virulenciájukat, gazdaszervezeteiket, illetve földrajzi elterjedésüket tekintve jelentős eltéréseket mutatnak. Napjainkban az emberi megbetegedések többségéért a *M. tuberculosis* felelős. A kórokozó legfontosabb terjedési módja a cseppinfekció. Az aktív tbc-ben szenvedő beteg elsősorban köhögés, illetve tüszentés révén juttatja a levegőbe a fertőzésért felelős aeroszol cseppeket. (Balinkó 2007; Hutás 2007; Somoskövi 2007a; Donoghue 2008, 2009; Nicklisch et al. 2012)

A történeti időkben a *M. bovis*-nak is jelentős szerepe lehetett a humán fertőzések kialakításában, mára azonban az állategészségügyi intézkedéseknek köszönhetően – a harmadik világ országaitól eltekintve – jelentősen visszaszorult. A fejlődő országokban elsősorban fertőzött állattól származó tej, tejtermékek, valamint hús fogyasztása révén alakulhat ki *M. bovis* okozta megbetegedés (gastrointestinális tuberkulózis). (Balinkó 2007; Hutás 2007; Donoghue 2008, 2009; Nicklisch et al. 2012)

A *M. canettii* ritkán előforduló humán patogén, amely elsősorban Afrikában, illetve afrikai bevándorlók körében okoz megbetegedéseket. A *M. canettii*-hez hasonlóan a *M. africanum* is emberi kórokozó, amely főleg a trópusi Afrika területén fordul elő. A *M. microti* elsősorban rágcsálót betegít meg, bár több humán esetet is leírtak. Az először Spanyolországban, kecskékből izolált *M. caprae* szintén okozhat emberi megbetegedéseket. A MTBC legújabb tagját, a *M. pinnipedii*-t fókákban izolálták. (Somoskövi 2007a; Donoghue 2008, 2009)

3.4.2. A *Mycobacterium tuberculosis* baktérium jellemzői

A *Mycobacterium tuberculosis* aerob, 1–2 µm hosszúságú, 0,2 µm átmérőjű, tokkal, spórával, illetve csillókkal nem rendelkező, pálcika alakú baktérium, amely más baktériumfajokhoz képest viszonylag lassan szaporodik: osztódása 12–24 órát is igénybe vehet. Rendkívül komplex, hidrofób sejtfallal rendelkezik, amely fontos szerepet játszhat abban, hogy a kórokozó extrém körülmények között is létképes, számos antibiotikummal szemben ellenálló, és képes kivédeni a gazdaszervezet immunrendszerének eliminációs folyamatait. A *M. tuberculosis* a MTBC más tagjaihoz hasonlóan intracelluláris, obligát patogén. (Braun et al. 1998; Somoskövi 2007a)

3.5. A csont-ízületi tuberkulózis diagnosztikája a paleopatológiában

3.5.1. Makromorfológiai módszerek

Habár a tuberkulózis leggyakoribb és epidemiológiai szempontból legfontosabb lokalizációja a tüdő (pulmonális tbc), a betegség a szervezet szinte valamennyi szervét, így a csontvázrendszert (csont-ízületi tuberkulózis) is megtámadhatja (Ortner 2003). A tbc manifesztációját több tényező – a fertőző ágens, a fertőzés helye, a fertőzött egyén életkora és immunrendszere állapota, valamint a betegség akut, illetve krónikus természete – is befolyásolhatja (Bloom 1994; Aufderheide és Rodríguez-Martín 1998; Madkour 2004; Donoghue 2008; Nicklisch et al. 2012).

A csont-ízületi tuberkulózis a krónikus tbc-ben szenvedő betegek mintegy 5%-ánál figyelhető meg (Ortner 2003; Donoghue et al. 2004; Nicklisch et al. 2012). A csontvázrendszer tbc-s fertőzése másodlagosan alakul ki haematogén vagy lymphogén szórás eredményeként (ritkán direkt úton is létrejöhet) (Kiss és Boda 2007; Nicklisch et al. 2012).

A csont-ízületi tuberkulózis diagnózisának felállítása humán csontvázleletek esetén hagyományosan a maradványokon fellelhető, tbc-s fertőzéssel összefüggésbe hozható csontelváltozások detektálásával történik. Ennek hátterében az áll, hogy a tbc olyan jellegzetes elváltozásokat okozhat a csontvázon, amelyek makromorfológiai alapon is lehetővé teszik a paleopatológiai diagnózis felállítását (Steinbock 1976; Ortner 2003; Pálfi et al. 2012).

A tuberkulózissal összefüggésbe hozható csontelváltozások két nagyobb csoportba sorolhatók: klasszikus vagy krónikus tbc-s elváltozások (Pott-féle megbetegedés/spondylitis tuberculosa és a nagy ízületek tbc-s arthritise) (Steinbock 1976; Pálfi et al. 1999; Ortner 2003), illetve atípusos vagy korai stádiumú tbc-s elváltozások (bordaléziók, superficiális csigolyaelváltozások/hypervascularisatio, endocraniális elváltozások, diffúz periosteális újcsontképződés) (Ménard 1888; Kelley és Micozzi 1984; Schultz 1993, 1999, 2001; Roberts et al. 1994; Baker 1999; Santos és Roberts 2001, 2006; Hershkovitz et al. 2002; Pálfi 2002; Maczel 2003; Matos és Santos 2006; Dutour 2008).

3.5.1.1. Klasszikus tbc-s elváltozások

A klasszikus tbc-s elváltozások az előrehaladott stádiumú tuberkulózisra jellemzőek, általában a csontok szivacsos állományát érintik. Leggyakrabban a csigolyákon jelennek meg – elsősorban a gerincoszlop alsó thoracális és lumbális régiójában – spondylitis tuberculosa

formájában. A csigolyákba bejutó baktériumok gennyesedést váltanak ki, amely hatására gümők (tuberculomok) képződnek. A kialakuló tuberculomok stimulálják a trabeculáris rendszer és a corticális állomány pusztulását, így a csigolyatestben üregek jönnek létre. A fokozatosan pusztuló csigolyatestek a terhelő erők hatására végül összeroppannak és fuzionálnak. Ez általában a gerincoszlop ívének jellegzetes megtörését (gibbus) eredményezi, amelyet az első tudományos leírója iránti tiszteletből Pott-féle púpnak is neveznek. (Ortner 2003; Kiss és Boda 2007)

A csontok tbc-s gyulladásában igen gyakori a masszív exszudatív reakció: a csigolyákból a környezet felé áttörő beolvadt sajtos massa „hidegtályogot” (abscessus frigidus) képezhet, amely a csigolyák (paravertebrális tályog) vagy a psoasok (psoas tályog) mentén elmozdulva „süllyedésszerű tályoggá” alakulhat át. Ennek következtében csontterózió alakulhat ki a csigolyák és a sacrum ventrális felszínén. (Ortner 2003; Kiss és Boda 2007; Kósa és Madách 2007)

A tbc-re jellemző klasszikus csontelváltozások a gerincoszlopon kívül elsősorban a nagy terhelésnek kitett ízületekben (csípő-, térd- és vállízület) jelennek meg. A fertőzés direkt úton (az ízületet alkotó csont epiphysis-porcán áttörve) vagy az ízületi hártán keresztül juthat az ízületbe. Az articulatio sérülése, valamint az ízfelszínnek pusztulása subluxatiohoz (a fej kilépése a vápából), illetve ankylosishoz (csontösszenövés) vezethet. Leggyakrabban a csípőízületet (coxitis tuberculosa) érinti. (Ortner 2003)

3.5.1.2. Atípusos tbc-s elváltozások

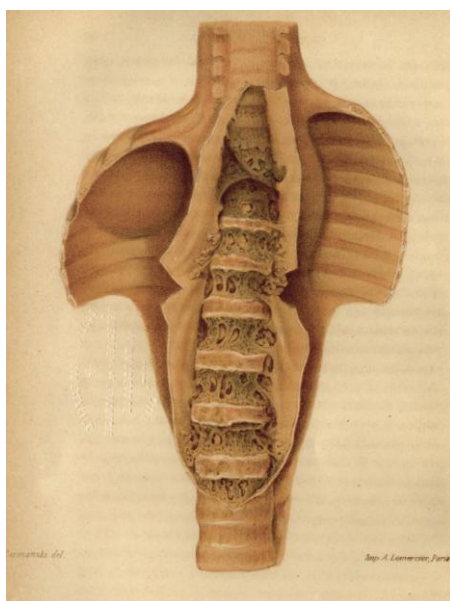
A klasszikus (krónikus) tbc-s csontelváltozások kialakulásához hosszú időre van szükség, viszont a történeti népesekben a betegek jelentős része valószínűleg még a tuberkulózis korai stádiumában elhalálozott. Emiatt a klasszikus tünetek alapján a korai stádiumú tbc felismerése nem lehetséges. Így, amennyiben a paleopatológiai analízis során csak a klasszikus elváltozásokat vesszük figyelembe, nagymértékben alábecsülhetjük a tuberkulózis előfordulási gyakoriságát a különböző történeti népesekben.

A problémát felismerve a közelmúltban több olyan tanulmány is megjelent, amely összefüggésbe hozta a tuberkulózist bizonyos, a klasszikus tbc-s csontelváltozásokhoz képest atípusosnak tekinthető tünetekkel. Az említett tanulmányok alapjául ismert halálozási okú egyének csontvázmaradványait tartalmazó gyűjtemények vizsgálatai szolgáltak. A kutatási eredmények szerint a tuberkulózisban elhunyt személyeknél a bordák viscerális felszínén, a csigolyatestek viscerális, illetve laterális felszínén, valamint a koponya endocraniális felszínén

gyakrabban figyelhetők meg elváltozások, mint más megbetegedések esetében. Ezek a MOLAT (Minor Osseus Lesion Attributable to Tuberculosis) összefoglaló nevű elváltozások új diagnosztikai kritériumként alkalmazhatók a paleopatológiai analízis során, hozzájárulva a korai stádiumú tbc-s esetek felismeréséhez. (Maczel 2003)

A gyűjtemények vizsgálata során a kutatók felfedezték, hogy a tüdőtuberkulózisban meghalt egyének esetében két különböző típusú, a bordák viscerális felszínét érintő elváltozás is nagy gyakoriságban jelentkezett. A leggyakoribb, proliferatív forma esetében diffúz periostitis figyelhető meg a bordák belső felszínén, elsősorban az angulus costae területén. A másik, destruktív forma élesen körülhatárolt lyticus léziók formájában fedezhető fel a bordákon. (Kelley és Micozzi 1984; Santos és Roberts 2001, 2006; Maczel 2003; Matos és Santos 2006; Pálfi et al. 2012)

Több tanulmány is beszámolt arról, hogy a klasszikus tbc-s elváltozások körébe tartozó spondylitis tuberculosa mellett további, tuberkulózisra utaló elváltozások is megjelenhetnek a csigolyák viscerális, illetve laterális felszínén. Az említett léziók leggyakrabban a thoracális szakaszon fedezhetők fel, többszörös üregképződmények, valamint erőteljes erezettség (hypervascularisatio) formájában. (5. kép) (Ménard 1888; Baker 1999; Dutour 2008; Pálfi et al. 2012) Fontos megjegyezni, hogy a fenti elváltozások diagnosztikai kritériumként való alkalmazásában olykor problémát okoz az, hogy azok többnyire fiatal (juvenis) egyének csigolyáin figyelhetők meg, melyek esetében a növekedés következtében kialakuló fokozott erezettség normális anatómiai jelenségnek is tekinthető (Haas et al. 2000; Maczel 2003).



5. kép: Superficiális tuberkulózisra jellemző elváltozások (Ménard 1888)

Az antibiotikumok felfedezése előtt a tuberkulózisban szenvedő gyerekeknél gyakran fordult elő gümös agyhártyagyulladás (meningitis tuberculosa), amely a gyermekkori tuberkulózis legsúlyosabb formája. Haematogén, illetve lymphogén szórás következménye. Ez közvetlenül is okozhatja a meningitist, azonban előfordul az is, hogy előbb agyi tuberculom alakul ki, amely később betör a subarachnoideális térbe, és így alakul ki az agyhártyagyulladás. Ritkábban felnőttkorban is előfordulhat tbc-s meningitis pulmonális, urogenitális vagy csont-ízületi tuberkulózishoz társulva. (Kósa és Madách 2007; Vajda és Szirmai 2007)

A meningitis nyomot hagyhat a csontokon endocraniális elváltozásokat okozva, melyek a paleopatológiai tanulmányok alapján különböző megjelenési formában jelentkezhetnek: granuláris impressziók (feltehetően a tuberculomok nyomai), abnormális, labirintusszerű érbenyomatok, illetve periosteális appositio (Schultz 1999, 2001; Hershkovitz et al. 2002; Maczel 2003; Pálfi et al. 2012). A koponya endocraniális felszínén megfigyelhető rendellenes benyomatok a megnövekedett osteoclast-aktivitás eredményeként alakulnak ki, amely hátterében a gyulladás következtében kialakult nyomásfokozódás áll (Schultz 1993). Hershkovitz és munkatársai (2002) az ismert halálozási okú, elhalálozási életkorú és sexusú egyénekből álló 19. századi clevelandi Hamann-Todd gyűjteményt az endocraniális léziók szempontjából vizsgálták. Munkájuk során az endocraniális elváltozások két formáját írták le: az egyik egy kígyózó, labirintusszerű lézió (SES – Serpens Endocrania Symmetrica), míg a másik egy élesen körülhatárolt, erózió csontdefektus (SDED – Sharply Demarcated Erosive Defect). Megállapították, hogy a SES és a SDED kialakulása leggyakrabban valamilyen felső légúti/mellkasi fertőzéssel, azon belül is elsősorban tuberkulózissal áll összefüggésben. Munkájuk nyomán ezek az endocraniális léziók a tbc-s fertőzések egyik lehetséges diagnosztikai eszközeként kerültek be a paleopatológiai kutatásokba. (Hershkovitz et al. 2002)

A fent említett atípusos tbc-s elváltozások mellett a hosszúcsont-periostitist is gyakran feljegyezték tuberkulózisos fertőzések kísérőjelenségeként (Santos és Roberts 2001; Pálfi 2002). Az ún. általános stresszindikátorok (pl.: cribra orbitalia és cranii) megjelenése szintén gyakori a mycobacteriális fertőzés nyomait mutató csontvázleleteknél (Stuart-Macadam 1989).

A bemutatott új diagnosztikai kritériumok alkalmazásánál figyelembe kell vennünk, hogy azok nem csupán a tuberkulózisra specifikusak, kialakulásukat számos egyéb tényező (pl.: fiziológiás stressz, alultápláltság, más fertőző megbetegedések) is előidézheti. Együttes

előfordulásuk alapján azonban nagyobb valószínűséggel diagnosztizálható a tuberkulózisos megbetegedés. (Pálfi 2002; Pálfi et al. 2012)

3.5.2. Molekuláris biológiai módszerek

A paleopatológiai vizsgálatok során alkalmazott makromorfológiai módszerek hátránya, hogy csak a csontokon, illetve ízületeken manifesztálódó tuberkulózisos betegségek kimutatására alkalmasak. A morfológiai elváltozások azonban nem minden betegnél jelentkeznek, illetve nem mindig tekinthetők diagnosztikus érvényűnek, így az ezekre épülő módszerekkel végzett vizsgálatok nem adnak teljes körű felvilágosítást a tbc-fertőzöttség szintjéről adott történeti népelességek körében. Így a diagnózisok pontosítása érdekében az 1990-es évek elejétől megkezdődött a molekuláris biológiai módszerek alkalmazása a paleopatológiai kutatásokban (pl.: Spigelman és Lemma 1993; Salo et al. 1994; Baron et al. 1996; Nerlich et al. 1997; Donoghue et al. 1998, 1999, 2005; Pap et al. 1999; Haas et al. 2000; Zink et al. 2002, 2005; Fletcher et al. 2003a; Donoghue 2008).

A PCR technika kellően érzékeny eljárás ahhoz, hogy kimutathatóvá tegye bizonyos fertőző betegségek kórokozóinak DNS-maradványait történeti csontvázleletekből (Spigelman és Lemma 1993; Donoghue et al. 2005). A módszernek köszönhetően a csontmintákból optimális esetben kivonható MTBC DNS amplifikálása és molekuláris biológiai elemzése is megoldhatóvá vált (pl.: Spigelman és Lemma 1993; Nerlich et al. 1997; Donoghue et al. 1998, 1999, 2005; Pap et al. 1999; Haas et al. 2000; Donoghue 2008). A fertőzött mintákból kinyert DNS kivonat ideális esetben a humán DNS-maradványok mellett a fertőző ágensből származó DNS egy kis részét is tartalmazza (Pääbo et al. 2004), azonban gyakran előfordul, hogy a PCR reakciót gátló vegyületek is megtalálhatók benne (Baron et al. 1996).

4. Anyag és módszer

4.1. Vésztő Mágori-halom

A kutatás alapjául szolgáló csontmaradványok egy, az i.e. 5. évezredre datált lelőhelyről, Vésztő Mágori-halomról (6. kép) származnak, amely az Alföld egyik legnagyobb neolitikus lakóhelye.

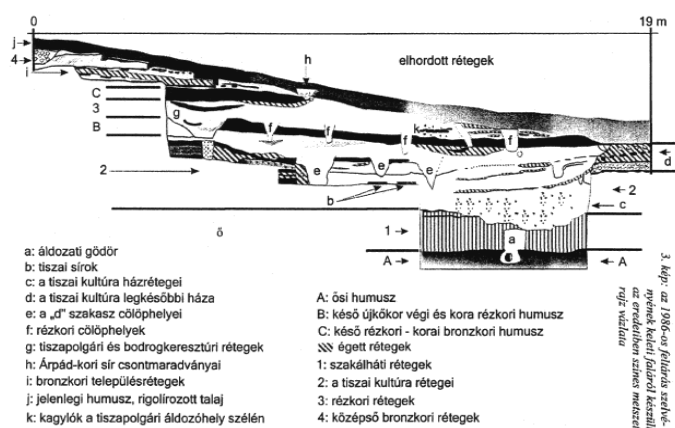


6. kép: Vésztő Mágori-halom

A Mágori-halom a Békés megyei Vésztőtől nyugatra, a Mágor nevű határrészen helyezkedik el, annak központi részét alkotja. Településhalom vagy másként tell, amely az egymást követő települések, illetve temetkezések maradványaiból alakult ki az évezredek során. A lelőhely legalsó rétegeiben az Alföld korai, illetve középső újkőkorának, a Körös kultúrájának és az Alföldi Vondíszes Kerámiának az edénycserepei is megtalálhatóak. Az Alföldi Vondíszes Kerámia késői szakaszából, a szakálhádi csoportból fokozatosan alakult ki a tiszai kultúra az újkőkor legutolsó szakaszában. (Makkay 2004)

A szakálhádi csoport és a tiszai kultúra lakossága a halottakat a tellen temette el: a tell szélein, valamint a szabad térségeken kisebb-nagyobb sírkerteket alakítottak ki. A Kárpát-medencében elsőként a Mágori-halom területéről kerültek elő újkőkori fakoporsós temetkezések: az elhunytakat vörös okkerrel festették be, majd gyékénylepelbe csavarták, és úgy helyezték a tölgy-, illetve szilfából készült fakoporsókba. A feltárt temetkezések zsugorítottak: a halottakat jobb vagy bal oldalukra fektetve, kuporodott helyzetben temették el. A sírok irányítása meglehetősen egységes: életkortól, illetve nemtől függetlenül a K-Ny-i irányítás volt a meghatározó. A feltárt temetkezések többsége melléklet nélküli: néhány agyagedényt, gyöngyöt, kőbaltát, illetve okkerrögöt találtak csak a csontmaradványok mellett. (Makkay 2004; Siklósi 2010)

1972 és 1976 között Hegedűs Katalin végzett hat őskori célú ásatást a Mágori-halmon, amelyek eredményeként összesen 49 temetkezés került feltárra: 1 a szakálhádi csoportból (i.e. 6. évezred), 30 a tiszai kultúrából (ca. i.e. 4900–4500), 18 pedig a tiszapolgári kultúrából (ca. i.e. 4400–4000) származik. 1986-ban Makkay János hat további temetkezést tárt fel: 3 a késői neolitikumra, 3 pedig a korai rézkorra keltezhető (7. kép). (MRE 2003; Makkay 2004) Jelen vizsgálat anyagául a Hegedűs Katalin vezette ásatások során előkerült, a szakálhádi csoportból, illetve a tiszai kultúrából származó összesen 30 egyén csontmaradványai szolgáltak, amelyek a Szegedi Tudományegyetem Embertani Tanszékének gyűjteményében kerültek elhelyezésre.



7. kép: Az 1986-os feltárást szelvényének keleti faláról készült metszetrajz vázlata (Makkay 2004)

4.2. Alkalmazott módszerek

4.2.1. Makromorfológiai módszerek

Az 1972-es ásatás során feltárt 14 sírból származó 13 csontvázlelet embertani vizsgálatának eredményeit Farkas 1974-es tanulmánya ismerteti (Farkas 1974). Mivel a későbbiekben feltárt leletek antropológiai vizsgálata nem került közlésre, az adatok nem elérhetőek, a paleopatológiai analízist megelőzően a teljes szériát megvizsgáltuk az elhalálozási életkor becslése, valamint a sexus megállapítása céljából. Ezek meghatározása során standard makromorfológiai módszereket alkalmaztunk.

Az elhalálozási életkor becslése gyerekek esetén a fogak előtörésének (eruptio), illetve a tej- és a maradó fogkorona és foggyökér fejlődésének elemzése (Schour és Massler 1941; Ubelaker 1984), valamint a végtagcsontok hosszmérete alapján történt (Stloukal és Hanáková 1978). A juvenis egyének csontvázainál az epiphysisfugák záródását vettük alapul (Brothwell 1981). Felnőttek esetében az elhalálozási életkor meghatározásánál több módszert is

alkalmaztunk: Acsádi és Nemeskéri (1970) módszere mellett figyelembe vettük a bordavégek felszíni elváltozásaira épülő Loth-Isçan-féle módszert (1989) és a pajzsporc-elcsontosodás mértékének vizsgálatán alapuló klasszifikációkat (Vlček 1974) is. (Schour és Massler 1941; Acsádi és Nemeskéri 1970; Vlček 1974; Stloukal és Hanâkovâ 1978; Brothwell 1981; Ubelaker 1984; Loth és Isçan 1989)

A sexus megbízható meghatározását – megfelelő nemi dimorfizmusra jellemző jellegek alapján – csak felnőtt, kivételes esetben juvenis egyének csontvázain lehet elvégezni. A csontvázak nemiségének megállapítása során összesen 22 morfológiai, illetve metrikus jelleget (11-et a koponyán, illetve 11-et a vázon) vettünk figyelembe (Éry et al. 1963).

A paleopatológiai analízis előtt a vizsgálható csontmaradványok megtartási állapotát is rögzítettük egy háromfokozatú skála segítségével: „jó”, „közepes”, illetve „töredékes megtartású” kategóriákat különítettünk el.

A széria paleopatológiai vizsgálata során az általánosan alkalmazott (Steinbock 1976; Pálfi et al. 1999; Ortner 2003), valamint a tuberkulózis paleopatológiájának kutatása során a közelmúltban bevezetésre került – korábban (3.5.1. fejezet) részletesen ismertetett – makromorfológiai módszereket (Ménard 1888; Kelley és Micozzi 1984; Schultz 1993, 1999, 2001; Roberts et al. 1994; Baker 1999; Santos és Roberts 2001, 2006; HersHKovitz et al. 2002; Pálfi 2002; Maczel 2003; Matos és Santos 2006; Dutour 2008) egyaránt alkalmaztuk. Így a klasszikus csontelváltozások mellett a tbc-vel összefüggésbe hozható, azonban arra nem specifikus léziókat is figyelembe vettük a széria anyagának átvizsgálása során.

4.2.2. Molekuláris biológiai módszerek

A makromorfológiai alapon felállított diagnózisokra épülő molekuláris biológiai vizsgálatokat Pósa Annamária, az SZTE TTIK Embertani Tanszékének doktorandusza végezte az olaszországi Bolzanóban (Ancient DNA Laboratory of the Institute for Mummies and the Iceman, EURAC Research). A kontamináció (külső DNS szennyeződés) elkerülése végett az egyes eljárásokat speciális laboratóriumi körülmények között, a nemzetközi standardoknak megfelelő óvintézkedések betartásával hajtotta végre.

A molekuláris biológiai vizsgálatokat 5 mintán végezte el. Négy egyén (5., 6. és 13. sír – feltételezett tbc; 39. sír – tbc szempontjából makromorfológiailag negatív) esetében egyénenként egy-egy fog, míg a 33. sírszámú juvenis férfinél (feltételezett tbc) – a fogak hiánya miatt – egy humerus darabból történt a DNS extrakció.

A minták előkészítése során a felszín tisztítása 30%-os NaOCl-oldattal történt, majd kétszeres öblítésre került sor DNS és RNS mentes steril víz felhasználásával. A csontminták külső felszínének eltávolítása – Dremel nagysebességű forgószerszám segítségével – egy erre a célra kijelölt mintaelőkészítő helyiségben zajlott. (Pósa et al. 2012)

Az ily módon megtisztított minták őrlésére Retsch csontmalmot alkalmazott, amely részeit a használat előtt UV lámpa alatt sterilizálta (Pósa et al. 2012).

A DNS extrakció 250 mg csontporból történt. Első lépésben a csontporhoz 5 ml EDTA-t és 20 µl Proteinase K-t (20 mg/ml) adott, majd a keverést követően 40°C-on, overnight inkubálta. Második lépésben a minták felülúszójának – 2,5 ml puffer (binding buffer), valamint 100 µl szilika szuszpenzió hozzáadása után – 3 órás inkubációja következett. A későbbiekben a Rohland és munkatársai által leírt szilika alapú DNS extrakciós protokollt (Rohland et al. 2009) követte, kis módosításokkal. (Pósa et al. 2012)

Az extrakciót követően a DNS amplifikálására egy, a polimeráz láncreakción (PCR) alapuló technikát (hot-start PCR) alkalmazott. A MTBC tagjainak genomjában egy IS6110 nevű repetitív inszerciós elem található, amely sejtenként akár 24 kópiában is jelen lehet (Salo et al. 1994; Baron et al. 1996; Stone et al. 2009). A PCR reakció során az IS6110 egy speciális, 123 bp hosszúságú locusát amplifikálta IS6110F, illetve IS6110R primerpárok segítségével. (Pósa et al. 2012)

A hot-start PCR-t (ciklusszám: 45) kereskedelmi forgalomban kapható kittel (Amplitaq Gold, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) hajtotta végre. A reakcióelegy 5 µl puffert (tris-HCl – pH 8,3, KCl), 0,5 µl dNTP keveréket, 0,5 µl AmpliTaq Gold enzimet (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 1 – 1 µl primerpárt, 3 µl MgCl₂-ot, 5 µl Bovine serum albumint (BSA) (10 µg/ml) és 4 µl kivont DNS-t tartalmazott, végső térfogata 50 µl volt. (Pósa et al. 2012)

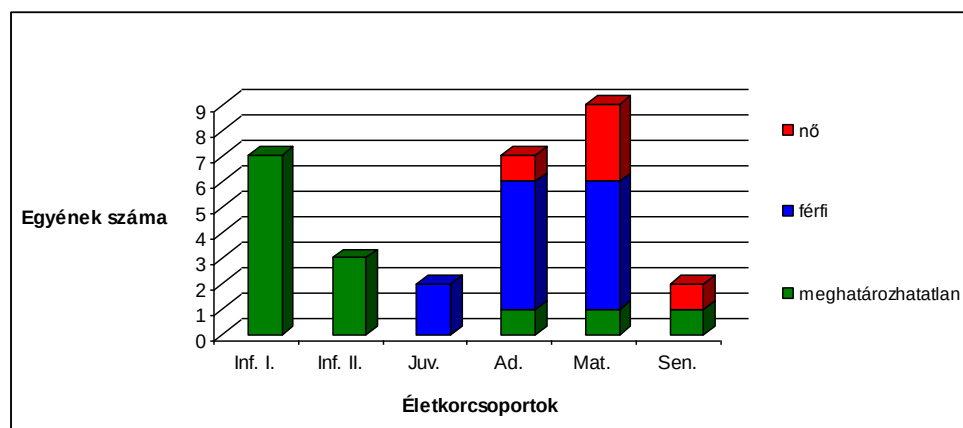
A PCR során keletkezett amplifikátumok méret szerinti elválasztását agaróz gélelektroforézis (2%-os agaróz gél, 120 V, TBE puffer) segítségével végezte. A végigfuttatott mintákat UV fénnel világította meg, így azok a DNS-be interkalálódó etidium-bromidnak köszönhetően láthatóvá, illetve lefényképezhetővé váltak. (Pósa et al. 2012)

5. Eredmények és értékelésük

5.1. Sexus, elhalálozási életkor és megtartási állapot

5.1.1. A vizsgált széria sexus, illetve elhalálozási életkor szerinti megoszlása

A vizsgált széria sexus, illetve elhalálozási életkor szerinti megoszlását az 1. diagram szemlélteti.



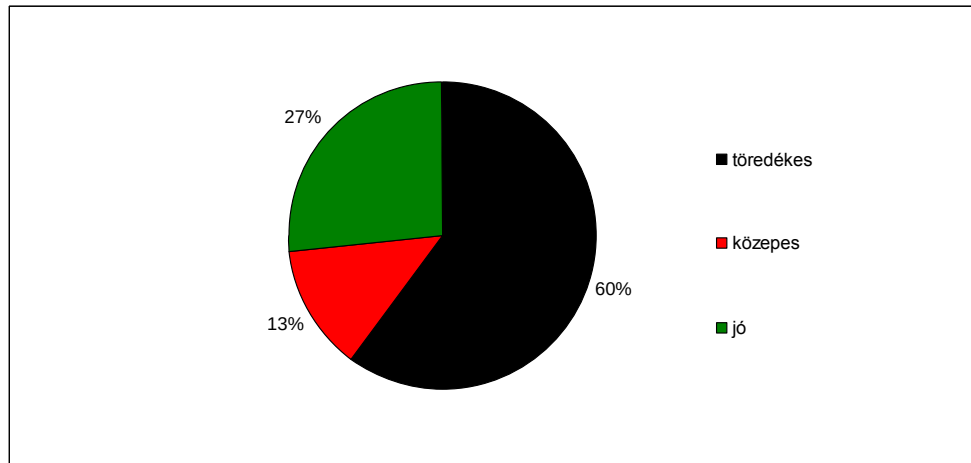
1. diagram: A vizsgált széria sexus, illetve életkorcsoportok szerinti megoszlása

Az adatok alapján elmondható, hogy a gyerekek, valamint az ifjúkorúak viszonylag jól reprezentáltak, a széria összegyénszámának mintegy 40%-át adják. Feltűnő a férfiak magas száma (12) a nőkéhez (5) viszonyítva. A rendelkezésre álló információk alapján ennek magyarázatát nem tudjuk megadni. Három felnőtt egyén esetében a sexust a leletek töredékessége miatt az alkalmazott makromorfológiai módszerek segítségével nem tudtuk meghatározni. Ezen egyének nemének ismeretében a korábban említett férfi : nő arány módosulhatna.

Az életkorcsoportok tekintetében a maturus korcsoport tagjai fordulnak elő a legnagyobb arányban (9), őket az adultus korúak (7) követik. A senium korcsoportba mindössze 2 egyén sorolható.

5.1.2. A vizsgálható csontmaradványok megtartási állapota

A vizsgált csontmaradványok megtartási állapota meglehetősen töredékes: ahogy az a 2. diagramon is látható, a töredékes megtartási állapotú maradványok teszik ki a minta mintegy 60%-át. A szériára általánosan jellemző töredékes megtartási állapot a paleopatológiai analízist is nehezítette.



2. diagram: A vizsgált széria csontmaradványainak megtartási állapot szerinti megoszlása

5.2. Paleopatológiai analízis

A Vésztő Mágori-halmi csontvázleletek a töredékes megtartási állapot ellenére a patológiai elváltozások széles körét mutatták: degeneratív elváltozások, traumák, haematológiai és fertőzőes megbetegedések nyomai is fellelhetők a csontmaradványokon. Jelen tanulmány középpontjában a specifikus fertőzések körébe tartozó négy feltételezett tuberkulózisos eset áll. A következőkben ezeket az eseteket mutatjuk be részletesen.

1. eset (5. sír)

Az 5. sírszámú 10–12 éves gyermek váza rendkívül töredékes: a postcraniális váz teljesen hiányzik, csupán az agykoponya csontjai, illetve néhány fog vizsgálható (1. ábra). A temető többi leletéhez hasonlóan itt is megfigyelhető az okkerfestés nyoma, elsősorban az os frontale külső felszínén, illetve a mandibulán.



1. ábra: Az 5. sírszámú egyén (Inf. II.) csontvázának megtartási állapota

A töredékes megtartási állapot ellenére a maradványokon súlyos kóros elváltozásokat figyeltünk meg.

A koponyatető teljes endocraniális felszíne gödörkézett. Az os frontale belső felszínén – legkifejezettebben a bal oldalon, a sutura coronalis mentén – többszörösen elágazó, rendellenes érbenyomatok és azok környezetében vékony rétegű újcsontképződés nyomai láthatók, amelyeket a 8. kép szemléltet.



8. kép: Többszörösen elágazó, rendellenes érbenyomatok és újcsontképződés az os frontale felszínén (5. sír, Inf. II.)

Az os frontale mellett a két os parietale is érintett: szórványosan mindkét oldalon kisebb érbenyomatok alakultak ki.

Az agykoponya belső felszínén található léziók mellett a mandibulán is láthatók elváltozások: a corpus mandibulae bal oldalán, a protuberantia mentalis mellett az anterior felszínen, valamint az angulus mandibulae mellett mind az anterior, mind a posterior felszínen lemezszerű, porotikus felszínű újcsontképződmények jelentek meg.

A jobb oldali orbitán cribroticus cribra orbitalia figyelhető meg (9. kép).



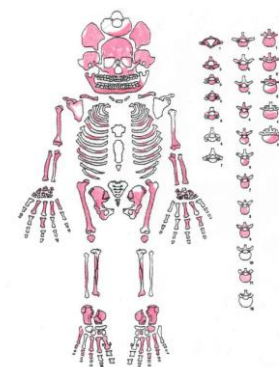
9. kép: Cribroticus cribra orbitalia a jobb orbitán (5. sír, Inf. II.)

A koponya belső felszínének gödörkézettsége az intracraniális nyomás fokozódására vezethető vissza. A nyomásfokozódás hátterében több etiológiai tényező, egyebek közt fertőzés is állhat. A fertőzőes kóreredit mellett szól a rendellenes érbnyomatok megjelenése is, amelyek nagy valószínűséggel meningitis következtében alakultak ki. A periostitis (mandibula) és a cribra orbitalia ugyan elsősorban általános stresszindikátoroknak tekinthetők, azonban szakirodalmi adatok (Stuart-Macadam 1989) alapján gyakran fordulnak elő fertőzőes eredetű megbetegedések kísérőjelenségeként. A megfigyelt elváltozások morfológiája (a rendellenes érbnyomatok megjelenési formája), illetve a stresszindikátorokkal való együttes előfordulása alapján kialakulásuk nagy valószínűséggel fertőző megbetegedésre, feltételezhetően tuberkulózisra vezethető vissza.

A molekuláris biológiai vizsgálatok során a mycobacteriális DNS kimutatása nem járt sikerrel.

2. eset (6. sír)

A 6. sírszámú matus (50–60 év) nő töredékes csontváza (2. ábra) számos kóros elváltozást mutatott.



2. ábra: A 6. sírszámú egyén (Mat., nő) csontvázának megtartási állapota

Az idős nő felső és alsó állcsontján is patológiás jelenségek sora figyelhető meg: a felső incisívsok, valamint a jobb alsó 2. premolaris területén periapikális granulóma nyoma látható. A bal felső 2. nagyórló az egyén életében kihullott, a felső állcsont perforációja azonban itt is gennyesedésre utal.

A felső, illetve alsó végtagcsontok makroszkópos vizsgálata során szimmetrikus, diffúz periostitisre utaló elváltozásokat figyeltünk meg. Mindkét femur, tibia (10. és 11. kép) és fibula diafizisének teljes hosszában, valamint a radiusok distális részén (12. kép), továbbá egy metatarsuson kiterjedt periostitis látható. Az újcsontállomány jelentős része már szabad szemmel is láthatóan átépült, azonban helyenként újonnan képződött csontlemezek is megfigyelhetők.



10. kép: Periostitis a jobb femur diafizisén (6. sír, Mat., nő)



11. kép: Kiterjedt periostitis a bal tibia diafizisén (6. sír, Mat., nő)



12. kép: Periostitis a jobb radius distális részén (6. sír, Mat., nő)

A hosszúcsontok periostitise mellett a jobb kulcscsont sternális és acromiális végén cystikus léziók figyelhetők meg.



13. kép: Cysticus lézió a jobb clavicula sternális végén (6. sír, Mat., nő)

A clavicula sternális végén a *post mortem* elváltozások következtében láthatóvá vált az ízfelszín alatt elhelyezkedő lézió (13. kép). A csontüreg kiterjedése 6x7x8 mm (hosszúság x szélesség x mélység), fala meglehetősen sima, újcsontképződés nyoma nem látható.



14. kép: Cysticus lézió a jobb clavicula acromiális végén (6. sír, Mat., nő)

A kulcscsont acromiális végétől 1,5 cm távolságra, az inferior felszínen az előzőhöz hasonló, 7x8x6 mm kiterjedésű, gömbölyded destrukció látható (14. kép). A lézió környezetében újcsontképződés nem tapasztalható.

A fenti elváltozások mellett a sacrum ventrális felszínén a jelentős *post mortem* károsodás (a 3. és a 4. segment teljes egészében hiányzik) ellenére csontpusztulás nyomait (15. kép) fedeztük fel. Az utolsó segmenten megközelítőleg körkörös formájú, 17x16 mm nagyságú destruktív terület látható, a peremén újcsontképződményekkel.



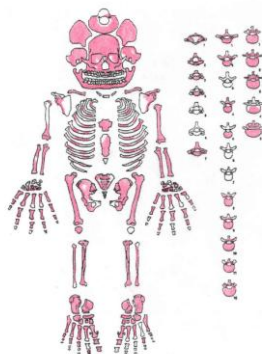
15. kép: Hidegtályog nyoma a sacrum ventrális felszínén (6. sír, Mat., nő)

A keresztcsonti lézió lokalizációja és morfológiája tuberkulózisos hidegtályogra enged következtetni. A claviculán látható cysticus léziók kialakulása ugyan több okra (pl. tumoros eredet) is visszavezethető, azonban a kóros elváltozások alakja és mérete, valamint az egyén tuberkulózisos fertőzöttségének gyanúja azt sugallja, hogy azok tbc-s gümők következtében alakulhattak ki (tbc-s osteitis). A szimmetrikus diffúz periostitis etiológiája is változatos. Szakirodalmi adatok alapján gyakran pulmonális eredetre vezethető vissza (Sahin et al. 2012). Tuberkulózissal való összefüggését sokáig vitatták, azonban a közelmúltban több olyan eredmény is született, amely az adott esetben a megbetegedés tbc-s eredetét bizonyította (Kelly et al. 1991; Bathurst és Barta 2004; Masson et al. 2012). Esetünkben a bemutatott változatos léziók legvalószínűbb kóreredete multifocális csonttuberkulózis.

A molekuláris biológiai vizsgálatok során a mycobacteriális DNS kimutatása nem járt sikerrel.

3. eset (13. sír)

A 13. sírszámú adultus (30–40 év) férfi vázcsontjainak megtartási állapota közepes, koponyája csaknem teljes (3. ábra), rajta okkerfestés nyoma látható (16. kép).



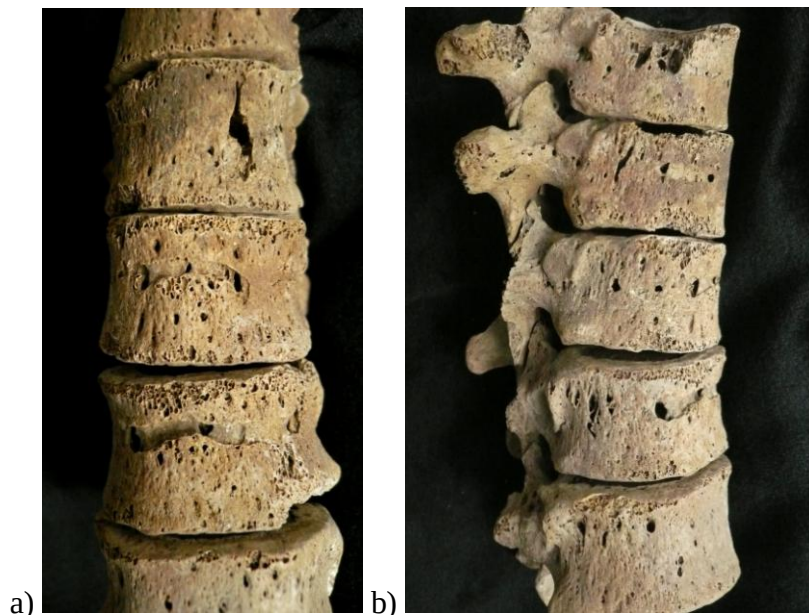
3. ábra: A 13. sírszámú egyén (Ad., férfi) csontvázának megtartási állapota



16. kép: Okkerfestés nyoma a koponyán (13. sír, Ad., férfi)

A kóros elváltozások a gerincoszlopot, a két tibiát, illetve a bordákat érintették.

Két nyakcsigolya és három hátszigolya *post mortem* elveszett, ezek kivételével a valódi csigolyák jól vizsgálhatók. A cervicális és a lumbális szakaszon a corpus vertebrae erősen porotikus. A thoracális régióban a csigolyák elülső és oldalsó felszíne a T8-tól a T11-ig terjedő szakaszon reszorptív léziókat, valamint erőteljes vízszintes érbenyomatokat mutat (17. kép). A T8 csigolya corpusának jobb oldala *post mortem* sérült, a csigolyatest posterior felszíne beroppan. Ez utóbbi rendellenesség *intra vitam* eredete nem egyértelmű. Elképzelhető, hogy a reszorptív léziók feletti elvékonyodott záróréteg az egyén halála után sérült meg.



17. kép: Reszorptív léziók, illetve erőteljes vízszintes érbenyomatok a hátszigolyák viscerális (a) és laterális (b) felszínén (13. sír, Ad., férfi)

A gerincoszlop léziói mellett a tibiákon is találhatók kóros elváltozások: mindkét sípcsonton a diafízis teljes hosszában periostitis nyomai (18. kép) fedezhetők fel.



18. kép: Bal tibia periostitise (okkerfestés nyomai) (13. sír, Ad., férfi)

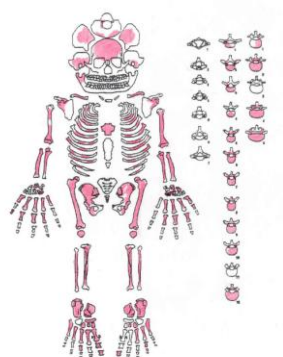
A bordák töredékesek, felszínük vizsgálatát az okkerfestéknyomok is nagyban nehezítik. Mindezek ellenére két bordatöredéken, az angulus costae viscerális felszínén rendkívül enyhe periostitis nyomai láthatók.

A gerincoszlop thoracális régiójában megfigyelt elváltozások morfológiája nagyfokú hasonlóságot mutat a Ménard (1888) és Baker (1999) által leírt, és tbc-s fertőzésnek tulajdonított vertebrális léziók megjelenési formáival. A bordák viscerális felszínén megfigyelt léziók szintén összefüggésbe hozhatók tbc-s fertőzéssel. A tibiákon megfigyelt periostitis nem specifikus tbc-s tünet, azonban a fenti léziók együttes előfordulása nagyban valószínűsíti azok tuberkulózisos eredetét (Pálfi et al. 2012).

A molekuláris biológiai vizsgálatok során a fogminta pozitív eredményt adott a mycobacteriális DNS-re.

4. eset (33. sír)

A 33. sírszámú fiatal férfi (16–18 év) vázcsontjai jó megtartási állapotúak, az agykoponya töredékes, az arckoponya teljes egészében hiányzik (4. ábra).



4. ábra: A 33. sírszámú egyén (Juv., férfi) csontvázának megtartási állapota

A vázcsontokon, különösen a gerincoszlopon kóros elváltozások észlelhetők.

Mindkét femur, illetve tibia diafizisén hosszanti csíkozottság, enyhe periostitis nyoma, a collum femoris anterior felszínén pedig bilaterális cribra femoris látható. Emellett mindkét töredékes szemüregben porotikus cribra orbitaliára utaló léziók fedezhetők fel.

A gerincoszlop cervicális szakasza, a 11. thoracális, valamint a 3. lumbális csigolya *post mortem* hiányzik, a megmaradt csigolyák corpora azonban rendellenességeket mutat. Mind a háti, mind az ágyéki csigolyák testének viscerális, illetve laterális felszínén többszörös üregképződmények láthatók, melyeket vízszintes érbenyomatok kötnek össze (19. kép).

A fentiekén túl az 5. lumbális csigolya bilaterális spondylolysise is megfigyelhető.



19. kép: Többszörös üregképződmények, illetve az azokat összekötő vízszintes érbenyomatok a hátszigolyák területén (elöl- és oldalnézet, a és b) (33. sír, Juv., férfi)

Bár a fokozott érzettség a juvenisek körében normális anatómiai jelenség is lehet, az előző esethez hasonlóan a csigolyákon felfedezhető lézió-együttes háttérében fertőzőes eredet, feltételezhetően korai stádiumú tuberkulózis állhat. A csigolyatüneteket kísérő általános stresszindikátorok (hosszúcsont periostitis, cribra orbitalia) ugyan nem tbc specifikusak, együttes megjelenésük azonban alátámaszthatja a feltételezett diagnózist.

A molekuláris biológiai vizsgálatok során a mycobacteriális DNS kimutatása nem járt sikerrel.

6. Összegzés

A Vésztő Mágori-halom neolitikus kori lelőhely tiszai kultúrabeli humán csontmaradványain végzett kutatómunka keretében összesen négy feltételezett tuberkulózisos esetet fedeztünk fel. Egy esetben a csonttani tünetek multifokális tbc-re utalnak. Fontos megjegyezni, hogy a másik három egyénnél a paleopatológiai vizsgálat során detektált elváltozások (bordaléziók, superficiális csigolyaelváltozások/hypervascularisatio, endocraniális léziók, diffúz bilaterális periostitis) az atípusos vagy korai stádiumú tbc-s elváltozások körébe tartoznak. A szakirodalmi adatok alapján összefüggés figyelhető meg a felsorolt elváltozások megléte és a tuberkulózis között, ezen léziók azonban nem feltétlenül tuberkulózis specifikusak: egyéb patológiás folyamatok (pl.: más fertőzőes megbetegedés, trauma) eredményeként is kialakulhatnak. Ennek ellenére elmondható, hogy a fent említett elváltozások együttes előfordulása – ahogy az ismertetett eseteknél is megfigyelhető – megerősítheti a korai stádiumú csont-ízületi tuberkulózis diagnózisát.

A makromorfológiai alapon felállított diagnózisokra épülve valamennyi feltételezett tbc-s, valamint egy tuberkulózisos csonttani tüneteket nem mutató („negatív minta”) esetben molekuláris biológiai vizsgálat is történt, amely a 13. sírszámú egyénnél pozitív eredményt adott. A másik három esetben a negatív eredmény nem jelenti a tbc-s fertőzöttség hiányát. Több ezer éves leletek paleomikrobiológiai konfirmálása esetén ez jó aránynak mondható. „Absence of evidence is not evidence of absence” (pl.: Donoghue et al. 2012), mivel a DNS a csontvázmaradványokban a tafonómiai körülmények hatására sok esetben rendkívül töredezetté válhat, vagy akár teljes egészében el is tűnhet.

Korábbi hazai paleopatológiai/paleomikrobiológiai vizsgálatsorozatokhoz (Pálfi et al. 1999; Haas et al. 2000; Maczel 2003; Molnár et al. 2005; Marcsik et al. 2009; Pósa et al. 2012) hasonlóan a mágori-halmi leletek is alátámasztják a makromorfológiai és molekuláris paleopatológiai vizsgálatok komplementer jellegét.

A jelen tanulmányban bemutatásra került négy esettel jelentősen bővült a hazai neolitikus tuberkulózisos esetek száma. A kis elemszámú minta alapján statisztikai következtetéseket nem vonhatunk le, de feltétlenül megemlítené, hogy a betegség okozta csontelváltozások egyik beteg esetében sem jutottak el a krónikus (kései) formáig, ami egyebek mellett azt is felvetheti, hogy a kórfolyamat hamarabb a betegek halálához vezethetett. A morfológiai vizsgálati eredményeinket DNS-analízis konfirmálta. Az utóbbi vizsgálat és a teljes kutatási program jelentőségét növeli, hogy a 13. sírszámú egyén fogából

kinyert kórokozó-DNS maradványok szekvenálása fontos eredményeket szolgáltat a mycobacteriumok evolúciója szempontjából is.

Irodalomjegyzék

1. Acsádi Gy, Nemeskéri J (1970) History of human life span and mortality. Akadémiai Kiadó, Budapest.
2. Ajkay Z, Kovács G (2007) Tuberkulóziskontroll a prevalencia függvényében. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 121-132.
3. Armelagos GJ, Barnes KC, Lin J (1996) Disease in human evolution: the re-emergence of infectious disease in the third epidemiological transition. National Museum of Natural History Bulletin for Teachers 18(3):1-7.
4. Arriaza BT, Salo W, Aufderheide AC, Holcomb TA (1995) Pre-Columbian tuberculosis in Northern Chile: molecular and skeletal evidence. American Journal of Physical Anthropology 98(1):37-45.
5. Aufderheide AC, Rodríguez-Martín C (1998) The Cambridge encyclopedia of human paleopathology. Cambridge University Press, Cambridge.
6. Baker BJ (1999) Early manifestations of tuberculosis in the skeleton. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) Tuberculosis: past and present. TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 301-307.
7. Baker MJ (2008) A structural model of the transition to agriculture. Journal of Economic Growth 13(4):257-292.
8. Balinkó Z (2007) A primer és a posztprimer tuberkulózis kialakulásának mechanizmusa. A tuberkulózis immunpatofiziológiája. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 53-68.
9. Bánhegyi D (2007) Tuberkulózis és HIV-fertőzés. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 93-96.
10. Baron H, Hummel S, Herrmann B (1996) Mycobacterium tuberculosis complex DNA in ancient human bones. Journal of Archaeological Science 23(5):667-671.
11. Barrett R, Kuzawa CW, McDade T, Armelagos GJ (1998) Emerging and re-emerging infectious diseases: the third epidemiologic transition. Annual Review of Anthropology 27:247-271.

12. Bathurst RR, Barta JL (2004) Molecular evidence of tuberculosis induced hypertrophic osteopathy in a 16th-century Iroquoian dog. *Journal of Archaeological Science* 31:917-925.
13. Bennike P (1999) Facts or myth? A re-evaluation of cases of diagnosed tuberculosis in Denmark. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) *Tuberculosis: past and present*. TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 511-518.
14. Bloom BR (Ed.) (1994) *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. American Society for Microbiology Press, Washington DC.
15. Braun M, Cook DC, Pfeiffer S (1998) DNA from *Mycobacterium tuberculosis* complex identified North American, Pre-Columbian human skeletal remains. *Journal of Archaeological Science* 25(3):271-277.
16. Brisse S, Supply P, Brosch R, Vincent V, Gutierrez MC (2006) „A re-evaluation of *M. prototuberculosis*”: continuing the debate. *PLoS Pathogens* 2(9):e95.doi:10.1371/journal.ppat.0020095.
17. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, Garnier T, Gutierrez MC, Hewinson G, Kremer K, Parsons LM, Pym AS, Samper S, Soolingen van D, Cole ST (2002) A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(6):3684-3689.
18. Brothwell DR (1981) *Digging up bones: the excavation, treatment and study of human skeletal remains*. British Museum, London.
19. Canci A, Minozzi S, Borgognini Tarli SM (1996) New evidence of tuberculous spondylitis from Neolithic Liguria (Italy). *International Journal of Osteoarchaeology* 6:497-501.
20. Childe VG (1936) *Man makes himself*. Watts & Co., London.
21. Cockburn TA (1963) *The evolution and eradication of infectious diseases*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
22. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry III CE, Tekaia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Krogh A, McLean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Osborne J, Quail MA, Rajandream M-A, Rogers J, Rutter S, Seeger K, Skelton J, Squares R, Squares S, Sulston JE, Taylor K, Whitehead S, Barrell BG (1998)

- Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393:537-544.
23. Cremin BJ (1999) Tuberculosis victims past and present. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) *Tuberculosis: past and present*. TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 59-60.
 24. Dastugue J, de Lumley MA (1976) Les maladies des hommes préhistoriques. In: Guilaine J (Ed.) *La préhistoire française: Tome II, Les civilisations néolithiques et protohistoriques de la France*. Éditions du Centre National de la Recherche Scientifique, Párizs, 153-164.
 25. Donoghue HD, Spigelman M, Zias J, Gernaey-Child AM, Minnikin DE (1998) *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in calcified pleura from remains 1400 years old. *Letters in Applied Microbiology* 27(5):265-269.
 26. Donoghue HD, Ubelaker DH, Spigelman M (1999) The use of palaeomicrobiological techniques in a current forensic case. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) *Tuberculosis: past and present*. TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 363-368.
 27. Donoghue HD, Spigelman M, Greenblatt CL, Lev-Maor G, Bar-Gal GK, Matheson C, Vernon K, Nerlich AG, Zink AR (2004) Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *Lancet Infectious Diseases* 4(9):584-592.
 28. Donoghue HD, Marcsik A, Matheson C, Vernon K, Nuorala E, Molto JE, Greenblatt CL, Spigelman M (2005) Co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* in human archaeological samples: a possible explanation for the historical decline of leprosy. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 272(1561):389-394.
 29. Donoghue HD (2008) Palaeomicrobiology of tuberculosis. In: Raoult D, Drancourt M (Eds.) *Paleomicrobiology: past human infections*. Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg, 75-97.
 30. Donoghue HD (2009) Human tuberculosis – an ancient disease, as elucidated by ancient microbial biomolecules. *Microbes and Infection* 11(14-15):1156-1162.
 31. Donoghue HD, Pap I, Szikossy I, Spifelman M (2011) Detection and characterization of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in 18th century Hungarians with pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Yearbook of Mummy Studies* 1:51-56.

32. Donoghue HD, Gupta M, Kossard S (2012) Absence of evidence is not evidence of absence. 45th Annual scientific meeting of The Australasian College of Dermatologists. Program, Birsbane, 24.
33. Dormandy T (2002) A tuberkulózis története. A fehér halál. Golden Book Kiadó, Budapest.
34. Dutour O (2008) Archaeology of human pathogens: palaeopathological appraisal of palaeoepidemiology. In: Raoult D, Drancourt M (Eds.) Paleomicrobiology: past human infections. Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg, 125-144.
35. Éry K, Kralovánszky A, Nemeskéri J (1963) Történeti népességek rekonstrukciójának reprezentációja. Anthropologiai Közlemények 7:41-90.
36. Évinger S, Bernert Zs, Fóthi E, Wolff K, Kővári I, Marcsik A, Donoghue HD, O'Grady J, Kiss KK, Hajdu T (2011) New skeletal tuberculosis cases in past populations from Western Hungary (Transdanubia). HOMO – Journal of Comparative Human Biology 62:165-183.
37. Farkas Gy (1974) Neolitikus leletek Vésztő-Mágori-halom lelőhelyről. Anthropologiai Közlemények 18:55-64.
38. Fletcher HA, Donoghue HD, Holton J, Pap I, Spigelman M (2003a) Widespread occurrence of Mycobacterium tuberculosis DNA from 18th – 19th century Hungarians. American Journal of Physical Anthropology 120(2):144-152.
39. Fletcher HA, Donoghue HD, Taylor GM, van der Zanden AGM, Spigelman M (2003b) Molecular analysis of Mycobacterium tuberculosis DNA from a family of 18th century Hungarians. Microbiology 149:143-151.
40. Formicola V, Milanesi Q, Scarsini C (1987) Evidence of spinal tuberculosis at the beginning of the fourth millennium BC from Arene Candide Cave (Liguria, Italy). American Journal of Physical Anthropology 72(1):1-6.
41. Gladyskowska-Rzeczycka JJ (1999) Tuberculosis in the past and present in Poland. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) Tuberculosis: past and present. TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 561-573.
42. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, Supply P, Vincent V (2005) Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. PLoS Pathogens 1(1):e5.doi:10.1371/journal.ppat.0010005.
43. Haas CJ, Zink AR, Molnár E, Szeimies U, Reischl U, Marcsik A, Ardagna Y, Dutour O, Pálfi Gy, Nerlich AG (2000) Molecular evidence for different stages of

- tuberculosis in ancient bone samples from Hungary. *American Journal of Physical Anthropology* 113(3):293-304.
44. HersHKovitz I, Greenwald CM, Latimer B, Jellema LM, Wish-Baratz S, Eshed V, Dutour O, Rotschild BM (2002) *Serpens Endocrania Symmetrica (SES)*: a new term and a possible clue for identifying intrathoracic disease in skeletal populations. *American Journal of Physical Anthropology* 118:201-216.
 45. HersHKovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY-C, Gernaey AM, Galili E, Eshed V, Greenblatt CL, Lemma E, Bar-Gal GK, Spigelman M (2008) Detection and molecular characterization of 9000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS ONE* 3(10):e3426.doi:10.1371/journal.pone.0003426.
 46. Hutás I (1993) *A tuberculosis ma*. Springer Hungarica, Budapest.
 47. Hutás I (2007) *A tuberkulózis járványtana*. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) *Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 33-46.
 48. Kappelman J, Alçiçek MC, Kazanci N, Schultz M, Özkul M, Şen Ş (2008) First *Homo erectus* from Turkey and implications for migrations into temperate Eurasia. *American Journal of Physical Anthropology* 135(1):110-116.
 49. Kelley MA, Micozzi MS (1984) Rib lesions in chronic pulmonary tuberculosis. *American Journal of Physical Anthropology* 65:381-386.
 50. Kelly P, Manning P, Corcoran P, Clancy L (1991) Hypertrophic osteoarthropathy in association with pulmonary tuberculosis. *Chest* 99(3):769-770.
 51. Kiss A, Boda A (2007) *Csontízületi tuberkulózis*. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) *Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 165-186.
 52. Koch R (1882) Die Ätiologie der Tuberkulose. *Berliner Klinische Wochenschrift* 19:221-230.
 53. Konomi N, Lebwohl E, Mowbray K, Tattersall I, Zhang D (2002) Detection of mycobacterial DNA in Andean mummies. *Journal of Clinical Microbiology* 40(12):4738-4740.
 54. Kósa L, Madách Á (2007) *Tuberkulózis gyermekkorban*. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) *Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 135-145.

55. Köhler K, Pálfi Gy, Molnár E, Zalai-Gaál I, Osztás A, Bánffy E, Kirinó K, Kiss KK, Mende BG (2012) A late Neolithic case of Pott's disease from Hungary. *International Journal of Osteoarchaeology* doi:10.1002/oa.2254.
56. Larsen CS (1995) Biological changes in human populations with agriculture. *Annual Review of Anthropology* 24:185-213.
57. Loth SR, Isçan MY (1989) Morphological assessment of age in the adult: the thoracic region and determination of sex from the sternal rib. In: Isçan MY (Ed.) *Age markers in the human skeleton*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 105-135.
58. Maczel M, Marcsik A, Dutour O, Pálfi Gy (1998) Palaeoepidemiology of tuberculosis in Hungary: preliminary results. *Acta Biologica Szegediensis* 43:103-109.
59. Maczel M (2003) „On the traces of tuberculosis” Diagnostic criteria of tuberculosis affection of the human skeleton and their application in Hungarian and French anthropological series. Ph.D. Thesis, University of La Méditerranée – Aix Marseille II Faculty of Medicine, Marseille, University of Szeged, Faculty of Science, Szeged.
60. Madkour MM (Ed.) (2004) *Tuberculosis*. Springer, Birkhäuser.
61. Magyar (2007) A tuberkulózis történeti áttekintése. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) *Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 21-25.
62. Magyar és Somoskövi (2007) A tuberkulózis diagnosztikája. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) *Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 79-91.
63. Makkay J (2004) *Vésztő-Mágor. Ásatás a szülőföldön*. Békés Megyei Múzeumok Igazgatósága, Békéscsaba.
64. Marcsik és Pálfi (1999) Presence of infectious diseases in ancient populations in Hungary. *Perspect of Human Biology* 4:159-165.
65. Marcsik A, Molnár E, Szathmáry L (2006) The antiquity of tuberculosis in Hungary: the skeletal evidence. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 101(Suppl. II.):67-71.
66. Marcsik A, Molnár E, Ósz B, Donoghue HD, Zink AR, Pálfi Gy (2009) Adatok a lepra, a tuberculosis és a syphilis magyarországi paleopatológiájához. *Folia Anthropologica* 8:5-34.

67. Masson M, Molnár E, Donoghue HD, Minnikin D, Lee OY, Pálfi Gy (2012) 7000-year-old tuberculosis cases from Hungary osteological and biomolecular evidence. ICEPT-2 The Past and Present of tuberculosis: a multidisciplinary overview on the origin and evolution of TB. Program and Abstract of the 2012 TB Evolution Meeting, University of Szeged, Szeged, 54.
68. Matos V, Santos AL (2006) On the trail of pulmonary tuberculosis based on rib lesions: results from the human identified skeletal collection from the Museu Bocage (Lisbon, Portugal). *American Journal of Physical Anthropology* 130:190-200.
69. Ménard V (1888) *Tuberculose vertébrale*. Asselin et Houzeau, Párizs.
70. Merczi M (2001) Patológias jelenségek vizsgálata Visegrád-Diófő római temetőjében. A Wosinsky Mór Múzeum Évkönyve XXIII., 25-38.
71. Molnár E, Pálfi Gy (1994) Probable cases of skeletal infections in the 17th century anthropological series of Bácsalmás (Hungary). *Acta Biologica Szegediensis* 40:101-105.
72. Molnár E, Marcsik A, Dutour O, Bérato J, Pálfi Gy (1998) Skeletal tuberculosis in Hungarian and French medieval anthropological material. In: Guerci A (Ed.) *La cura della malattia. Itinerari storici*. Erga Edizioni, Genova, 87-99.
73. Molnár E, Maczel M, Marcsik A, Pálfi Gy, Nerlich GA, Zink AR (2005) A csont-ízületi tuberkulózis molekuláris biológiai vizsgálata egy középkori temető embertani anyagában. *Folia Anthropologica* 3:41-51.
74. Mostowy S, Cousins D, Brinkman J, Aranaz A, Behr MA (2002) Genomic deletions suggest a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis* complex. *The Journal of Infectious Diseases* 186:74-80.
75. MRE (2003) Visy Zs, Nagy M, B Kiss Zs (Eds.) *Hungarian Archeology at the turn of the Millennium*. Ministry of National Cultural Heritage, Teleki László Foundation, Budapest.
76. Neparáczki E, Török T, Pósa A, Molnár E, Lovász G, Maixner F, Zink AR, Dutour O, Pálfi Gy (2011) Preliminary results from the paleomicrobiological studies of *Mycobacterium tuberculosis* infection in the Bácsalmás-Óalmás anthropological series. *Acta Biologica Szegediensis* 55(1):41-45.
77. Nerlich AG, Haas CJ, Zink AR, Szeimies U, Hagedorn HG (1997) Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *Lancet* 350:1404.
78. Nicklisch N, Maixner F, Ganslmeier R, Friederich S, Dresely V, Meller H, Zink AR, Alt KW (2012) Rib lesions in skeletons from early Neolithic sites in central

- Germany: on the trail of tuberculosis at the onset of agriculture. *American Journal of Physical Anthropology* 149:391-404.
79. Nuorala E, Götherström A, Ahlström T, Donoghue HD, Spigelman M, Lidén K (2004) MTB complex DNA in a Scandinavian Neolithic passage grave. In: *Thesis and Papers in Scientific Archaeology 6., Paper I, Molecular Palaeopathology. Ancient DNA analysis of the bacterial diseases tuberculosis and leprosy.* Archaeological Research Laboratory, Stockholm University, Stockholm.
 80. Ortner DJ (1999) Paleopathology: implications for the history and evolution of tuberculosis. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) *Tuberculosis: past and present.* TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 255-261.
 81. Ortner DJ (2003) Identification of paleopathological conditions in human skeletal remains. Academic Press, San Diego.
 82. Pääbo S, Poinar H, Serre D, Jaenicke-Després V, Hebler J, Rohland N, Kuch M, Krause J, Vigilant L, Hofreiter M (2004) Genetic analyses from ancient DNA. *Annual Review of Genetics* 38:645-679.
 83. Pap I, Józsa L, Repa I, Bajzik G, Lakhani SR, Donoghue HD, Spigelman M (1999) 18-19th century tuberculosis in naturally mummified individuals (Vác, Hungary). In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) *Tuberculosis: past and present.* TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 421-428.
 84. Parsons LM, Brosch R, Cole ST, Somoskövi Á, Loder A, Bretzel G, Soolingen van D, Hale YM, Salfinger M (2002) Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *Journal of Clinical Microbiology* 40(7):2339-2345.
 85. Pálfi Gy, Marcsik A (1999) Paleoepidemiological data of tuberculosis in Hungary. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) *Tuberculosis: past and present.* TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 533-539.
 86. Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) (1999) *Tuberculosis: past and present.* TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest.
 87. Pálfi Gy (2002) Paleoepidemiological reconstruction of tuberculosis with particular attention to Europe. In: Bennike P, Bodzsár E, Susanne C (Eds.) *Biennial Books of EAA* 2:193-210.
 88. Pálfi Gy, Ardagna Y (2002) Gerincbetegségek és tuberkulózis a török hódoltság korából. Bácsalmás-Óalmás (Bácsalmás-Homokbánya) 16 – 17. századi antropológiai leletegyüttes fontosabb paleopatológiai adatai. In: Gerelyes I, Kovács

- Gy (Eds.) A hódoltság régészeti kutatása. *Opuscula Hungarica* III., Magyar Nemzeti Múzeum, Budapest, 237-244.
89. Pálfi Gy, Bereczki Zs, Ortner DJ, Dutour O (2012) Juvenile cases of skeletal tuberculosis from the Terry Anatomical Collection (Smithsonian Institution, Washington, D.C., USA). *Acta Biologica Szegediensis* 56(1):1-12.
 90. Pósa A, Maixner F, Lovász G, Molnár E, Bereczki Zs, Perrin P, Zink AR, Pálfi Gy (2012) Revision of tuberculous lesions in the Bácsalmás-Óalmás series – preliminary morphological and biomolecular studies. *Anthropologischer Anzeiger*, in press.
 91. Roberts CA, Lucy D, Manchester K (1994) Inflammatory lesions of ribs: an analysis of the Terry Collection. *American Journal of Physical Anthropology* 95(2):169-182.
 92. Roberts CA, Buikstra JE (2003) The bioarchaeology of tuberculosis: a global view on a re-emerging disease. University Press of Florida, Tampa.
 93. Rohland N, Siedel H, Hofreiter M (2009) A rapid column-based ancient DNA extraction method for increased sample throughput. *Molecular Ecology Resources* doi:10.1111/j.1755-0998.2009.02824.x.
 94. Sager PL, Schalimtzek M, Möller-Christensen V (1972) A case of spondylitis tuberculosa in the Danish Neolithic age. *Danish Medical Bulletin* 19:176-180.
 95. Sahin A, Pepeler MS, Ergene E, Kucuksahin O, Sahin M (2012) Is hypertrophic osteoarthropathy associated with smoking? 2:145.doi:10.4172/2165-7920.1000145.
 96. Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra JE, Holcomb TA (1994) Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91:2091-2094.
 97. Santos AL, Roberts CA (2001) A picture of tuberculosis in young Portuguese people in the early 20th century: a multidisciplinary study of the skeletal and historical evidence. *American Journal of Physical Anthropology* 115(1):38-49.
 98. Santos AL, Roberts CA (2006) Anatomy of a serial killer: differential diagnosis of tuberculosis based on rib lesions of adult individuals from the Coimbra Identified Skeletal Collection, Portugal. *American Journal of Physical Anthropology* 130(1):38-49.
 99. Schour I, Massler M (1941) The development of the human dentition. *The Journal of the American Dental Association* 28:1153-1160.

100. Schultz M (1993) Initial stages of systemic bone disease. In: Grupe G, Garland AN (Eds.) *Histology of ancient human bone: methods and diagnosis*. Springer – Verlag, New York, 185-203.
101. Schultz M (1999) The role of tuberculosis in infancy and childhood in prehistoric and historic populations. In: Pálfi Gy, Dutour O, Deák J, Hutás I (Eds.) *Tuberculosis: past and present*. TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, 503-507.
102. Schultz M (2001) Paleohistopathology of bone: a new approach to the study of ancient diseases. *Yearbook of Physical Anthropology* 44:106-147.
103. Siklósi Zs (2010) A társadalmi egyenlőtlenség nyomai a késő neolitikumban a Kárpát-medence keleti felén. Doktori disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Budapest.
104. Somoskövi Á (2007a) A Mycobacteriumok. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) *Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 27-31.
105. Somoskövi (2007b) A tuberkulózismegbetegedés kezelése. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) *Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 97-110.
106. Spigelman M, Lemma E (1993) The use of the polymerase chain reaction (PCR) to detect Mycobacterium tuberculosis in ancient skeletons. *International Journal of Osteoarchaeology* 3(2):137-143.
107. Steinbock RT (1976) *Paleopathological diagnosis and interpretation: bone disease in ancient human populations*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois.
108. Stloukal M, Hanâkovâ H (1978) Die Länge der Längsknochen altslawischer Bevölkerungen unter besonderer Berücksichtigung von Wachstumsfragen. *HOMO - Journal of Comparative Human Biology* 29(1):53-69.
109. Stone AC, Wilbur AK, Buikstra JE, Roberts CA (2009) Tuberculosis and leprosy in perspective. *Yearbook of Physical Anthropology* 52:66-94.
110. Stuart-Macadam PL (1989) Nutritional deficiency diseases: a survey of scurvy, rickets and iron deficiency anemia. In: Işcan MY, Kennedy KAR (Eds.) *Reconstruction of life from the skeleton*. Alan R. Liss Publisher, New York, 201-222.

111. Szelekovszky M, Marcsik A (2010) Anthropological analysis of human skeletal material (7 – 9th century AD, East Hungary). *Annuaire Roumain d'Anthropologie* 47:3-15.
112. Ubelaker DH (1989) Human skeletal remains: excavation, analysis, interpretation. Taraxacum, Washington, 2nd edition.
113. Vajda E, Szirmai I (2007) A központi idegrendszer tuberkulózisa. In: Magyar P, Somoskövi Á (Eds.) Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 193-198.
114. Vlček E (1974) Anwendung von Zwei Methoden der forensischen Medizin zur Altersbestimmung in der Paläoanthropologie. *Anthropologiai Közlemények* 18:199-209.
115. Weisdorf JL (2005) From foraging to farming: explaining the Neolithic Revolution. *Journal of Economic Surveys* 19(4):561-586.
116. World Health Organization (2011) Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report, Geneva.
117. Zink AR, Haas CJ, Reischl U, Szeimies U, Nerlich AG (2001) Molecular analysis of skeletal tuberculosis in an ancient Egyptian population. *Journal of Medical Microbiology* 50(4):355-366.
118. Zink AR, Reischl U, Wolf H, Nerlich AG (2002) Molecular analysis of ancient microbial infections. *FEMS Microbiology Letters* 213:141-147.
119. Zink AR, Grabner W, Nerlich AG (2005) Molecular identification of human tuberculosis in recent and historic bone tissue samples: the role of molecular techniques for the study of historic tuberculosis. *American Journal of Physical Anthropology* 126(1):32-47.
120. Zink AR, Molnár E, Motamedi N, Pálfi Gy, Marcsik A, Nerlich AG (2007) Molecular history of tuberculosis from ancient mummies and skeletons. *International Journal of Osteoarchaeology* 17:380-391.

Képhivatkozások:

1. kép: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Koch/127707>
2. kép: World Health Organization (2011) Global tuberculosis controll: surveillance, planning, financing. WHO Report, Geneva.
3. kép: <http://www.pnas.org/content/99/6/3684/F2.expansion.html>
4. kép: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n9/fig_tab/nrmicro1472_ft.html
5. kép: Ménard V (1888) Tuberculose vertébrale. Asselin et Houzeau, Párizs.
6. kép: http://www.wenckheim.hu/veszto_magor.htm
7. kép: Makkay J (2004) Vésztő-Mágor. Ásatás a szülőföldön. Békés Megyei Múzeumok Igazgatósága, Békéscsaba.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, dr. Molnár Erika egyetemi adjunktusnak és dr. Pálfi Györgynek, az SZTE TTIK Embertani Tanszéke tanszékvezető egyetemi docensének munkám szakmai irányításáért, a feldolgozásban és értékelésben nyújtott segítségével.

Külön köszönettel tartozom Pósa Annamáriának, az SZTE TTIK Embertani Tanszéke doktoranduszának, a molekuláris biológiai vizsgálatok elvégzéséért. További köszönettel tartozom Dr. Albert Zinknek és Dr. Frank Maixnernek, hogy lehetővé tették Pósa Annamária részére a molekuláris biológiai vizsgálatok elvégzését az olaszországi Bolzanóban található Ancient DNA Laboratory of the Institute for Mummies and the Iceman, EURAC Research-ben.

Hálásan köszönöm Kozocsay Gréti, Biológia BSc szakos hallgatónak, a makromorfológiai vizsgálatok, valamint a fotók készítése során nyújtott segítségét és közreműködését.

Nyilatkozat

Alulírott Spekker Olga, Biológianár MSc szakos hallgató, kijelentem, hogy a TDK dolgozatban foglaltak saját munkám eredményei, és csak a hivatkozott forrásokat (szakirodalom, eszközök, stb.) tartalmazzák.

.....
Spekker Olga

2012. november 3.