

**TUBERKULÓZISSAL ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ
ENDOCRANIALIS CSONTELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA
A ROBERT J. TERRY ANATOMICAL SKELETAL
COLLECTION-BEN (WASHINGTON, DC, USA)**

Spekker Olga

Szegedi Tudományegyetem, Embertani Tanszék, Szeged
Témavezetők: Dr. Molnár Erika és Dr. Pálfi György

Spekker O.: *Evaluation of endocranial bony changes in relation to tuberculosis in the Robert J. Terry Anatomical Skeletal Collection (Washington, DC, USA). Despite significant advances in the fight against tuberculosis (TB), it still presents a global health emergency. Therefore, a renewed interest and funding to the research of the disease and of its aetiological agents, including the palaeopathological diagnostics for TB, has sparked since the late 20th century to eliminate or at least control TB in the future. Traditionally, the palaeopathological diagnosis of TB relies on the identification of pathological lesions in the skeleton. Although a number of endocranial bony alterations, namely abnormally pronounced digital impressions (APDIs), periosteal appositions (PAs), abnormal blood vessel impressions (ABVIs), and granular impressions (GIs) have been attributed to TB in the palaeopathological literature, the diagnostic value of these lesions has more recently been questioned, as their precise aetiology is still a matter of controversy, and similar or even the same morphological features can be found in non-TB-related cases. In the last three decades, the Terry Collection has been used to define and refine palaeopathological diagnostic criteria for TB, however, the possible TB-associated endocranial alteration types were beyond the scope of the aforementioned research projects.*

To expand our knowledge and understanding about the development of the four probable TB-related endocranial alteration types and to improve their palaeopathological interpretation, as well as to contribute to strengthening their diagnostic value in the identification of TB in human osteoarchaeological material, a detailed investigation was performed on all individuals recorded to have died of TB in the Terry Collection (TB group), and on a control group consisting of randomly selected specimens from the remaining skeletons of the Terry Collection, identified to have died of causes other than TB (NTB group). The evaluation of the selected skeletons focused on the macromorphological characteristics and on the frequencies of the possible TB-associated endocranial alteration types, as well as of their co-occurrence with each other and with non-endocranial bony changes probably related to TB.

All the examined endocranial alteration types, as well as their association with each other and with non-endocranial lesions occurred significantly more frequently in the TB group compared to the NTB group; therefore, all of them can be used as diagnostic criteria for TB in the palaeopathological practice, especially when they simultaneously occur with each other and/or with probable TB-related non-endocranial bony changes. Our findings fit in with those of previous studies concerning the specificity of the examined lesions: APDIs, PAs, and ABVIs cannot be considered as pathognomonic features of TB and have a weaker diagnostic value compared to GIs, which are TB-specific alterations. In summary, our results contribute to facilitating the establishment of a more reliable and accurate palaeopathological diagnosis of TB.

Keywords: *Palaeopathology; Tuberculous meningitis; Endocranial bony changes; Macromorphological analysis; Terry Collection.*

Bevezetés

A tuberkulózis (tbc) az egyik legősibb fertőző megbetegedés, amely már évezredek óta sújtja az emberiséget és az állatvilágot (Pálfi és mtsai 1999, 2015, Roberts és Buikstra 2003, Galagan 2014). A tbc-t a *Mycobacterium tuberculosis* komplexbe (MTBC) tartozó patogén baktériumfajok okozzák, amelyek fő terjedési módja a cseppinfekció, így a betegség elsődleges lokalizációja a tüdő (pulmonalis tbc; Gagneux 2012, Bañuls és mtsai 2015, Pai és mtsai 2016). Azonban az MTBC tagjai hematogén vagy limfogén szórás eredményeként a szervezet más szerveit, így a központi idegrendszert és a csontvázrendszert is megtámadhatják, amely különböző extrapulmonalis tbc-formák (pl.: tbc-s agyhártyagyulladás és csont-ízületi tbc) kialakulásához vezethet (Golden és Vikram 2005, Vanhoenacker és mtsai 2009, Mohapatra és mtsai 2011, Fuentes Ferrer és mtsai 2012, Pai és mtsai 2016, Held és mtsai 2017).

1993-ban (World Health Organization 1994) az Egészségügyi Világszervezet (WHO) globális egészségügyi vészhelyzetté nyilvánította a tuberkulózist. A WHO 2017-es (World Health Organization 2017) jelentése alapján 2016-ban kb. 10,4 millió új tbc-s esetet regisztráltak, és a betegséghez köthető halálozások száma meghaladta az 1,7 millió főt. Emiatt a tuberkulózis napjainkban a tíz vezető halálozók egyike, és a leghalálosabb fertőző megbetegedés a világon (World Health Organization 2017). A tbc által képviselt globális egészségügyi krízis miatt az utóbbi évtizedekben ismét megélnék az érdeklődés a betegség és az azt okozó baktériumok kutatása (pl.: az MTBC tagjainak eredetére, evolúciójára és a tbc paleopatológiai diagnosztizálására irányuló vizsgálatok) iránt, hiszen az említett kutatások eredményei nagyban hozzájárulhatnak a tuberkulózissal szemben folytatott küzdelem eredményességéhez, a betegség jövőbeni eliminációjához (Pai és mtsai 2016, World Health Organization 2017). A tbc paleopatológiai kutatása, amely elsősorban a betegség makromorfológiai diagnózisának felállításán alapul, felbecsülhetetlen értékű adatokkal szolgálhat arról, hogy a különböző történeti népszerűségeiben a tuberkulózis hogyan manifesztálódott, valamint arról, hogy a tbc milyen hatással volt az emberi mortalitásra és morbiditásra (Maczel 2003, Santos és Roberts 2006, Pálfi és mtsai 2015).

A paleopatológusok retrospektív módon, a modern orvosi szakirodalom alapján kísérelik meg a tbc diagnosztizálását a történeti embertani leleteken azáltal, hogy a betegség különböző formáival összefüggésbe hozható csontléziókat – például tbc-s csigolyagyulladásra vagy a nagy terhelésnek kitett ízületek tbc-s gyulladására utaló elváltozásokat – azonosítanak az egykor élt emberek maradványain (Aufderheide és Rodríguez-Martín 1998, Santos és Roberts 2001, 2006, Ortner 2003, Roberts és Buikstra 2003, Matos és Santos 2006, Pálfi és mtsai 2012, Mariotti és mtsai 2015). Azonban a tbc modern diagnosztikai kritériumai nem feltétlenül alkalmazhatók a paleopatológiai gyakorlatban, mivel a recens esetekben megfigyelhető tbc-s eredetű csontléziók különbözhetnek a történeti embertani leleteken található elváltozásoktól többek között azért, mert antituberkulotikus szereket is használnak a tbc kezelésében, amelyek befolyásolhatják a betegség manifesztációját (Santos és Roberts 2001, 2006). A modern klinikai esetekben a csontok nem vizsgálhatók közvetlenül makroszkópos módszerekkel, csak orvosi képalkotó eljárásokkal (pl.: röntgen, komputertomográfia, mágneses rezonancia képalkotás), amelyek segítségével azonban a nagyon enyhe, kisméretű csontléziók sok esetben nem észlelhetők (Roberts és mtsai 1994, Santos és Roberts 2001, Maczel 2003). Ennek következtében a tbc-hez köthető minor csontelváltozások – habár hasznos elemei lehetnek a tuberkulózis paleopatológiai diagnosztizálásának – nem

feltétlenül kerülnek említésre a modern orvosi szakirodalomban, mivel nem relevánsak a betegség jelenkori diagnózisának felállításában (Santos és Roberts 2001, 2006, Matos és Santos 2006). Emellett a tbc prevalenciájának becslése oszteoarcheológiai szériákban korábban csak a csont-izületi tbc-re utaló léziók (pl.: tbc-s csigolyagyulladás és a nagy terhelésnek kitett ízületek tbc-s gyulladása) előfordulási gyakorisága alapján történt (Roberts és mtsai 1994, Santos és Roberts 2001, Pálfi és mtsai 2012). Azonban a csont-izületi tuberkulózis napjainkban az aktív tbc-ben szenvedő betegek kevesebb, mint 2%-át érinti, és a becslések alapján a betegség prevalenciája a történeti időkben sem haladhatta meg a 3–5%-ot (Roberts és mtsai 1994, Santos és Roberts 2001, Maczel 2003). Ennek következtében jelentősen alábecsülhetjük a tuberkulózis előfordulási gyakoriságát az egykor élt népeiségekben, ha csak a fent említett, csont-izületi tbc-re utaló diagnosztikai kritériumokat vesszük figyelembe a betegség paleoepidemiológiai kutatása során (Roberts és mtsai 1994, Maczel 2003, Pálfi és mtsai 2012).

A múlt század vége óta számos paleopatológiai és paleomikrobiológiai vizsgálatot (Ménard 1888, Kelley és Micozzi 1984, Schultz 1993, 1999, 2001, 2003, Roberts és mtsai 1994, Templin és Schultz 1994, Teschler-Nicola és mtsai 1994, 2015, Jankauskas és Schultz 1995, Winland és mtsai 1997, Rothschild és Rothschild 1998, 1999, Baker 1999, Jankauskas 1999, Haas és mtsai 2000, Santos és Roberts 2001, 2006, Hershkovitz és mtsai 2002, Maczel 2003, Matos és Santos 2006, Giacon 2008, Pálfi és mtsai 2012, Mariotti és mtsai 2015, Masson és mtsai 2015, Molnár és mtsai 2015, Schmidt-Schultz és Schultz 2015) végeztek történeti embertani szériákon és dokumentált oszteológiai gyűjteményeken, amelyek eredményei alapján összefüggésbe hozták a tuberkulózis egyes formáit (pl.: csont-izületi tbc, tüdőtbc és/vagy tbc-s mellhártyagyulladás, tbc-s agyhártyagyulladás) különböző minor nem-endocranialis (pl.: felszíni csigolyaelváltozások, bordaléziók, és diffúz, szimmetrikus hosszúcsont-periostitisre utaló nyomok) és endocranialis (fokozott gödörkézettség (abnormally pronounced digital impression = APDI), periostealis újcsontképződmények (periosteal apposition = PA), rendellenes érbnyomatok (abnormal blood vessel impression = ABVI) és granularis benyomatok (granular impression = GI)) csontelváltozásokkal. Az említett tanulmányok nagymértékben hozzájárultak ahhoz, hogy a korábbinál pontosabban és megbízhatóbban állíthassuk fel a tuberkulózis paleopatológiai diagnózisát és relevánsabban becslhessük meg a betegség prevalenciáját az egykor élt népeiségekben. Ugyanakkor a tbc-s meningitis-szel összefüggésbe hozott endocranialis elváltozások diagnosztikai értékét a közelmúltban többen megkérdőjelezték (Lewis 2004, Roberts és mtsai 2009, Janovic és mtsai 2015), mivel a pontos etiológiájuk jelenleg nem ismert, és a tbc-s agyhártyagyulladás mellett több más megbetegedés (pl.: bakteriális meningitis és epiduralis haematoma) is felelős lehet a kialakulásukért.

A preantibiotikus érából származó, ismert halálozási okú egyének csontvázaiból álló, jól dokumentált oszteológiai gyűjtemények (pl.: Hamann–Todd Human Osteological Collection, Robert J. Terry Anatomical Skeletal Collection, Coimbra Identified Skeletal Collection) felbecsülhetetlen értékkel bírnak a különböző betegségek, így a tbc paleopatológiai gyakorlatban is alkalmazható diagnosztikai kritériumainak meghatározásában, mivel a tbc-ben elhalálozott és antituberkulotikus szerekl nem kezelt egyének maradványain olyan, a tbc-vel összefüggésbe hozható csontelváltozások azonosíthatók, amelyek a történeti népeiségekben is megfigyelhetők (Santos és Roberts 2001). Emellett a dokumentált oszteológiai gyűjteményekben őrzött csontvázletelek közvetlenül makroszkópos módszerekkel is vizsgálhatók, és a nagyon enyhe, kisméretű csontelváltozások is észlelhetők rajtuk (Maczel 2003, Mariotti és mtsai 2015). Az 1980-

as évek óta több vizsgálatot (Roberts és mtsai 1994, Winland és mtsai 1997, Rothschild és Rothschild 1998, 1999, Pálfi és mtsai 2012) is végeztek a Terry Collection-ben a tbc paleopatológiai gyakorlatban alkalmazható diagnosztikai kritériumainak meghatározása, finomítása céljából, azonban a tbc-s agyhártyagyulladásal összefüggésbe hozható endocranialis léziók nem képezték az említett kutatási projektek tárgyát.

Célkitűzések

PhD értekezésem fő célja a paleopatológiai szakirodalomban korábban tbc-s meningitis-szel összefüggésbe hozott endocranialis elváltozásokkal (fokozott gödörkézettség (APDI), periostealis újcsontképződmények (PA), rendellenes érbenyomatok (ABVI) és granularis benyomatok (GI)), valamint az azok kialakulásával kapcsolatos ismereteink bővítése, továbbá a fent említett léziók mint a tbc paleopatológiai diagnosztizálása során alkalmazható kritériumok diagnosztikai értékének megerősítése.

Dolgozatom első fele a tbc-vel kapcsolatos modern orvosi és paleopatológiai szakirodalmat tekinti át, különös tekintettel a betegséghez köthető csontelváltozásokra. Az értekezés második része a Terry Collection csontvázain végzett makromorfológiai és statisztikai elemzések eredményeit mutatja be, amelyek – a fent említett dokumentált oszteológiai gyűjteményen végzett paleopatológiai vizsgálatok közül elsőként – a tbc-s agyhártyagyulladásához köthető négyféle endocranialis léziótípus makromorfológiai jellegzetességeire, gyakoriságára, együttes előfordulására, valamint a tbc-vel összefüggésbe hozható nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációjára fókuszáltak. A vizsgálatok során a Terry Collection-ben található 302 tbc-ben elhalálozott egyén csontváza mellett 302 véletlenszerűen kiválasztott, nem tbc-ben elhalálozott egyén csontvázát is kiértékeltem. Fontos megjegyezni, hogy a boncolási jegyzőkönyvön és/vagy halotti bizonyítványon feltüntetett halálok mellett a vizsgált egyének más megbetegedésekben is szenvedhettek a haláluk idején, amelyek szintén hozzájárulhattak a csontvázaikon megfigyelhető léziók kialakulásához.

PhD értekezésem célkitűzései a következők voltak:

1) A Terry Collection kiválasztott csontvázainak makromorfológiai elemzése a négyféle tbc-s meningitis-hez köthető endocranialis léziótípus, valamint azok együttes megjelenése és a tbc-vel összefüggésbe hozható nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációja szempontjából;

2) A négyféle vizsgált endocranialis léziótípus, valamint azok együttes megjelenése és a tbc-hez köthető nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációja gyakoriságának összehasonlítása a tbc-ben, illetve más betegségben elhalálozott egyének körében a nemiség és az elhalálozási életkor figyelembevételével.

3) A négyféle vizsgált endocranialis léziótípus makromorfológiai jellegzetességeinek (fokozott gödörkézettség; kifejezettség; periostealis újcsontképződmények, rendellenes érbenyomatok és granularis benyomatok: elhelyezkedés, kiterjedtség és léziók száma az érintett koponyacsontokon) kiértékelése.

4) A négyféle vizsgált endocranialis léziótípus legfontosabb makromorfológiai jellegzetességeit mutató, a Terry Collection-ből származó példaesetek bemutatása.

5) A négyféle vizsgált endocranialis léziótípus mint a tbc paleopatológiai diagnosztizálásában alkalmazható kritériumok diagnosztikai értékének elemzése.

Vizsgálati anyag és módszerek

A Robert J. Terry Anatomical Skeletal Collection-ben végzett, a tuberkulózissal összefüggésbe hozható endocranialis (fokozott gödörkézettség (APDI), periostealis újcsontképződmények (PA), rendellenes érbenyomatok (ABVI) és granularis benyomatok (GI)) és nem-endocranialis (pl.: felszíni csigolyaelváltozások és bordaléziók) csontelváltozások azonosítására fókuszáló makromorfológiai vizsgálatok során a gyűjtemény 302 tbc-ben elhalálozott egyéne mellett 302 véletlenszerűen kiválasztott, nem tbc-ben elhalálozott egyén csontvázának kiértékelését végeztem el. A 604 vizsgált egyén közül 179-et később kizártam az elemzésekből: 177 esetben a koponyát nem fűrészelték fel a preparálás során, ezzel akadályozva a koponya belső felszínének makromorfológiai vizsgálatát, további 2 esetben pedig ismeretlen volt a pontos elhalálozási életkor, ezzel hátráltatva az adatok statisztikai kiértékelését. A fennmaradó 427 csontvázat – amelyeknél a koponyát a horizontális síkban és esetenként a nyílrányú középsíkban is felfűrészelték – két vizsgálati csoportba soroltam a feljegyzett halálzási ok alapján: 234 tbc-ben elhalálozott egyén került a tbc-s csoportba, 193 nem tbc-ben elhalálozott egyén pedig a nem tbc-s csoportba.

A makromorfológiai kiértékelés során minden egyén esetén részletes írásos és fényképes dokumentációt készítettem a megfigyelt tbc-vel összefüggésbe hozható csontelváltozásokról egy erre a célra kifejlesztett adatfelvevő lapon. Az APDI kifejezettségét egy háromfokozatú (1: nagyon enyhe, 2: enyhe és 3: kifejezett) skála alapján osztályoztam. A PA, az ABVI és a GI esetén a megfigyelt léziók lokalizációja (melyik koponyacsont érintett) és száma (az érintett koponyacsonton unifocalis vagy multifocalis formában jelennek meg) mellett az elváltozások kiterjedtségét (az érintett koponyacsont belső felszínének mekkora részét érintik (1: kevesebb, mint egynegyedét, 2: több, mint egynegyedét, de kevesebb, mint felét, 3: több, mint felét, de kevesebb, mint háromnegyedét és 4: több, mint háromnegyedét) is kiértékeltem. A négy vizsgált endocranialis léziótípus mellett a tbc-vel összefüggésbe hozható nem-endocranialis elváltozások meglétét is feljegyeztem.

A részletes makromorfológiai vizsgálat után a kapott adatok statisztikai elemzésére került sor: a tbc-s és nem tbc-s csoportban is meghatároztam a négy vizsgált endocranialis léziótípus, valamint együttes megjelenésük és a tbc-hez köthető nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációjuk abszolút és százalékos gyakoriságát. Ezt követően χ^2 -próbát hajtottam végre a két vizsgálati csoport között tapasztalt különbségek szignifikancia szintjének megállapítására.

Vizsgálati eredmények és értékelésük

1) A négyféle tbc-hez köthető endocranialis léziótípus közül legalább egyféle jelenlétét a Terry Collection-ben vizsgált csontvázak mintegy kétharmadánál figyeltem meg. A leggyakoribb elváltozástípusnak a fokozott gödörkézettség (APDI) bizonyult. Periostealis újcsontképződményeket (PA), rendellenes érbenyomatokat (ABVI) és granularis benyomatokat (GI) a fokozott gödörkézettséghez képest kisebb, de egymáshoz hasonló arányban jegyeztem fel. A négyféle vizsgált endocranialis léziótípus együttes megjelenését, valamint a tbc-hez köthető nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációját a csontvázak mintegy egyharmadánál írtam le.

2) Mind a négy vizsgált endocranialis léziótípus előfordult a tbc-s és a nem tbc-s csoportban is, ugyanakkor valamennyi elváltozástípus gyakoribb volt a tbc-ben

elhalálozott egyének körében: az APDI és a PA mintegy kétszer, az ABVI három és félszer, a GI pedig csaknem tízszer gyakrabban fordult elő a tbc-s csoportban, mint a nem tbc-s csoportban. Emellett a négyféle vizsgált endocranialis léziótípus együttes megjelenése és a tbc-hez köthető nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációja is gyakoribb volt a tbc-ben elhalálozott egyének körében: míg az előbbi közel hatszor, az utóbbi mintegy háromszor gyakrabban fordult elő a tbc-s csoportban, mint a nem tbc-s csoportban. A χ^2 -próba alapján a két vizsgálati csoport közötti különbség mind a négy vizsgált endocranialis léziótípus, valamint azok együttes előfordulása és a tbc-hez köthető nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációja tekintetében is szignifikáns volt, ami – a korábbi tanulmányok eredményeihez hasonlóan – arra utal, hogy van összefüggés az APDI, a PA, az ABVI, valamint a GI és a tbc között, így a fent említett elváltozások valóban alkalmazhatók diagnosztikai kritériumokként a tbc paleopatológiai diagnosztizálása során. Habár többségük nem tekinthető tbc-specifikus elváltozásnak, mivel más etiológiai tényezők (pl.: egyéb bakteriális meningitis, trauma, skorbut és epiduralis haematoma) is szerepet játszhatnak a kialakulásukban, megfelelő körültekintéssel alkalmazva valamennyi léziótípus hasznos eleme lehet a tbc paleopatológiai diagnosztizálásának.

3) A négyféle vizsgált endocranialis léziótípus makromorfológiai jellegzetességeit tekintve elmondható, hogy a Terry Collection-ben vizsgált egyének maradványain feljegyzett APDI kifejezettsége az esetek mintegy kétharmadában nagyon enyhe volt. A PA, az ABVI és a GI lokalizációjára vonatkozó megfigyeléseim alátámasztják a témában megjelent korábbi publikációk eredményeit: a PA és az ABVI a homlokcsonton és a falcsontokon, a GI pedig a nyakszirtecsonton és a halántékcsonton fordul elő leggyakrabban, és az utóbbi léziótípus eloszlási mintázata nagyfokú hasonlóságot mutatott a tbc-s meningitis patogenezise során az agyhártyákon kialakuló tbc-s gümők eloszlási mintázatával. Míg a megfigyelt PA-k és ABVI-k többsége az érintett koponyacsontok endocranialis felszínének kevesebb, mint felét borította, addig a leírt GI-k által borított terület kiterjedtsége csak ritkán lépte túl az érintett koponyacsontok endocranialis felszínének egynegyedét. A Terry Collection kiválasztott csontvázain talált PA-k, ABVI-k és GI-k többségét multifokális lézióként jegyeztem fel.

4) Doktori értekezésemben számos, a fokozott gödörkézettség (APDI), a periostealis újsontképződmények (PA), a rendellenes érbenyomatok (ABVI) és a granularis benyomatok (GI) legfontosabb makromorfológiai jellegzetességeit mutató, a Terry Collection-ből származó példaesetet ismertettem. A példák révén nagyobb betekintést nyerhetünk a négyféle vizsgált endocranialis léziótípus makromorfológiai megjelenési formáiba, emellett nagyobb megbízhatósággal és pontossággal állíthatjuk fel a tbc-s meningitis diagnózisát olyan történeti embertani leleteknél, amelyek a példaesetekben megfigyeltékhez hasonló endocranialis elváltozásokat mutatnak.

5) A Terry Collection kiválasztott csontvázain végzett makromorfológiai és statisztikai elemzések eredményei alapján mind a négy vizsgált endocranialis léziótípus alkalmazható diagnosztikai kritériumként a tbc-s agyhártyagyulladás paleopatológiai vizsgálata során, ugyanakkor az egyes elváltozástípusok diagnosztikai értéke különböző.

A legkisebb diagnosztikai értékkel a PA rendelkezik. Bár mintegy kétszeres gyakorisággal fordult elő a tbc-ben elhalálozott egyének körében, a χ^2 -próba alapján a PA és a tbc közötti összefüggés gyengébb, mint a másik három endocranialis léziótípus esetén. Az APDI annak ellenére, hogy a PA-hoz hasonlóan mintegy kétszer gyakrabban fordult elő a tbc-s csoportban, mint a nem tbc-s csoportban, a χ^2 -próba alapján erősebb összefüggést mutat a tbc-vel, mint a PA. A PA-hoz és az APDI-hoz viszonyítva az ABVI

még erősebb diagnosztikai értékkel rendelkezik, mivel három és félszer gyakrabban fordult elő a tbc-ben elhalálozott egyének körében, és a χ^2 -próba alapján az APDI-hoz hasonlóan erős összefüggés van a lézió előfordulása és a tbc között.

Mind a három endocranialis léziótípus előfordult a nem tbc-s csoportba tartozó egyének körében is (PA: ~10%, APDI: ~30%, ABVI: ~6%), ugyanakkor ezen esetek mintegy felében a PA, az APDI vagy az ABVI mellett más tbc-vel összefüggésbe hozható endocranialis elváltozástípust és/vagy nem-endocranialis léziót is megfigyeltem a maradványokon. A Terry Collection részét képező egyének boncolási jegyzőkönyvén és/vagy halotti bizonyítványán szereplő halálozási ok mellett az egyének más megbetegedésekben, így tbc-ben is szenvedhettek a haláluk idején, emiatt a fent említett esetekben a megfigyelt endocranialis és nem-endocranialis léziók tbc-s eredete sem zárható ki (Roberts és mtsai 1994, Santos és Roberts 2001). Azonban az is lehetséges, hogy – azokhoz az esetekhez hasonlóan, ahol a PA-n, APDI-n vagy ABVI-n kívül semmilyen más tbc-vel összefüggésbe hozható endocranialis léziótípust vagy nem-endocranialis elváltozást sem találtam – nem a tbc, hanem más megbetegedések álltak a leírt PA-k, APDI-k vagy ABVI-k kialakulása háttérében.

A négyféle vizsgált endocranialis léziótípus közül eredményeim alapján a GI-k bizonyultak a legerősebb diagnosztikai értékűnek, mivel ezek a léziók mintegy tízszer gyakrabban fordultak elő a tbc-ben elhalálozott egyének körében, és az APDI-hoz és az ABVI-hoz hasonlóan a χ^2 -próba is erős összefüggést mutatott a GI és a tbc között. Továbbá a PA-val, az APDI-val és az ABVI-val ellentétben a GI a nem tbc-ben elhalálozott egyének esetében csak elenyésző számban fordult elő, és egy eset kivételével a GI-n kívül más tbc-hez köthető endocranialis léziótípust és/vagy nem-endocranialis elváltozást is megfigyeltem a csontvázakon. Fontos megjegyezni, hogy a nem tbc-s csoportba tartozó egyének – annak ellenére, hogy boncolási jegyzőkönyvükön és/vagy halotti bizonyítványukon nem a tbc-t jelölték meg elhalálozási okként – a halálukat okozó megbetegedés mellett tbc-ben is szenvedhettek (Roberts és mtsai 1994, Santos és Roberts 2001). Ebből kifolyólag a fent említett esetekben a megfigyelt endocranialis és nem-endocranialis léziók nagy valószínűséggel tbc-s eredetre vezethetők vissza.

Összegezve, a periostealis újcsontképződmények (PA), a fokozott gödörkézettség (APDI) és a rendellenes érbenyomatok (ABVI) nem tekinthetők patognomikus tbc-s csontelváltozásnak. Azonban megfelelő körültekintéssel mindhárom endocranialis léziótípus alkalmazható diagnosztikai kritériumként a tbc paleopatológiai diagnosztizálása során, különösen azokban az esetekben, ahol egymással és/vagy tbc-hez köthető nem-endocranialis elváltozásokkal együtt fordulnak elő az egykor élt emberek maradványain. A granularis benyomatok (GI) tbc-specifikusságára vonatkozóan értekezésem eredményei fontos bizonyítékot szolgáltatnak. A Terry Collection ismert halálozási okú csontvázaiban végzett vizsgálatok tanúsága alapján azokban az esetekben, ahol GI figyelhető meg a történeti embertani leleteken, nagy biztonsággal állítható fel a tbc-s meningitis paleopatológiai diagnózisa.

Következtetések

Az elmúlt évtizedekben az egykor élt emberek maradványaiból kinyert biológiai kórokozó-maradványokat (pl.: DNS, fehérjék, lipid biomarkerek) vizsgáló paleomikrobiológiai kutatások (Spigelman és Lemma 1993, Salo és mtsai 1994, Arriaza és mtsai 1995, Haas és mtsai 2000, Donoghue és mtsai 2005, Zink és mtsai 2007, Chan és mtsai 2013, Hershkovitz és mtsai 2015, Schmidt-Schultz és Schultz 2015) fontos

információkkal szolgáltak a tbc evolúciójával és a betegség paleoepidemiológiájával kapcsolatban egyaránt. Mindazonáltal számos, a közelmúltban megjelent, történeti embertani szériákon végzett paleoepidemiológiai vizsgálat (Masson és mtsai 2015, Molnár és mtsai 2015, Pósa és mtsai 2015) bizonyította a paleomikrobiológiai és a hagyományos, makromorfológia-alapú paleopatológiai vizsgálatok komplementer jellegét: együttes alkalmazásuk révén ugyanis megbízhatóbban és pontosabban állítható fel a tbc diagnózisa és relevánsabban becsülhető meg a betegség prevalenciája az egykor élt népegekben (Stone és mtsai 2009, Donoghue és mtsai 2015, Minnikin és mtsai 2015, Pálfi és mtsai 2015).

Az említett módszerek széleskörű makromorfológiai ismereteket igényelnek, amely felértékeli a Terry Collection-ben végzett kutatási projekt jelentőségét, hiszen annak eredményei szilárdabb alapot biztosítanak a paleopatológusok számára a tbc diagnosztizálásában és a betegség prevalenciájának becslésében a különböző régészeti korokból származó történeti népegekben. Ugyanakkor a jövőben további, a preantibiotikus érából származó, ismert halálozási okú egyének csontvázaiból álló, jól dokumentált oszteológiai gyűjtemények vizsgálatára is szükség van ahhoz, hogy megerősítést nyerjenek a Terry Collection-ben végzett makromorfológiai és statisztikai elemzések során kirajzolódott trendek. A makromorfológiai diagnosztikai kritériumok finomítása és paleopatológiai gyakorlatban való alkalmazása új perspektívákat nyithat meg a tbc paleoepidemiológiai és evolúciós kutatásában is.

Végezetül, PhD dolgozatom eredményei hasznos információkkal szolgálnak a modern orvosi gyakorlat számára is, mivel felhívják a figyelmet arra, hogy a tuberkulózisban szenvedő betegek körében viszonylag gyakran fordul elő a központi idegrendszer érintettsége. Szakirodalmi adatok (Garg 1999, Bernaerts és mtsai 2003, Katti 2004, Gauba és Varma 2005, Bill 2006, Myers 2007, Rock és mtsai 2008, Thwaites és mtsai 2009, Cherian és Thomas 2011, Christensen és mtsai 2011, Bano és mtsai 2012, Thwaites 2013, Bini és Hernández Pando 2014, Daniele 2014, Taheri és mtsai 2015, Tyagi és mtsai 2016, Chaudhary és mtsai 2017, Vita és mtsai 2017) alapján a tbc-s agyhártyagyulladás – a központi idegrendszer tuberkulózisos érintettségének leggyakoribb (70–80%) formája – az aktív tbc-s betegek kevesebb, mint 1%-ánál fordul csak elő, és a betegség szempontjából legveszélyeztetettebb csoportot az 5 év alatti gyermekek képviselik. Habár a Terry Collection sajátos összetétele miatt gyermek csontvázak nem álltak rendelkezésre a makromorfológiai kiértékeléshez, a tbc-s agyhártyagyulladással összefüggésbe hozható négyféle endocranialis léziótípust, valamint azok együttes előfordulását és a tbc-hez köthető nem-endocranialis elváltozásokkal való asszociációját viszonylag gyakran figyeltem meg a vizsgált, tbc-ben elhalálozott serdülőkorú és felnőtt egyének maradványain. Fontos megjegyezni, hogy a boncolási jegyzőkönyvek és/vagy halotti bizonyítványok alapján az említett egyének döntő többsége tüdőtuberkulózisban halt meg, míg a tbc-s meningitis csak két egyénnél szerepelt halállokként.

PhD értekezésem eredményei megerősítik a recens, tüdőtuberkulózisban elhalálozott, neurológiai tüneteket nem mutató betegeken végzett boncolások megfigyeléseit, ugyanis az említett vizsgálatok során számos esetben találtak tbc-s gümöket a központi idegrendszer területén, amely szintén arra utal, hogy a központi idegrendszer érintettsége viszonylag gyakori a tüdőtuberkulózisban szenvedő betegek körében. A dolgozat eredményei és a recens megfigyelések alapján az olyan tüdőtuberkulózisos betegeknél is hasznos lehet a központi idegrendszer érintettségének kivizsgálása, akik nem mutatnak neurológiai tüneteket, hiszen a tbc-s agyhártyagyulladás korai és pontos diagnózisának felállítása, valamint gyors és megfelelő kezelésének megkezdése kulcsfontosságú a

rendkívül magas mortalitású és morbiditású betegség kimenetele szempontjából (a tbc-s meningitis-ben szenvedők közel egyharmada meghal, a túlélők mintegy felénél pedig súlyos idegrendszeri szövődmények maradnak vissza; Thwaites és mtsai 2002, Gauba és Varma 2005, Garg 2010, Christensen és mtsai 2011, Marx és Chan 2011, Brancusi és mtsai 2012, Bini és Hernández Pando 2014, Daniele 2014, Rajashekar és mtsai 2014, Ramirez-Lapausa és mtsai 2015, Vita és mtsai 2017).

Felhasznált irodalom

- Arriaza, B.T., Salo, W., Aufderheide, A.C., Holcomb, T.A. (1995): Pre-Columbian tuberculosis in Northern Chile: Molecular and skeletal evidence. *American Journal of Physical Anthropology*, 98(1):37–45. DOI: [10.1002/ajpa.1330980104](https://doi.org/10.1002/ajpa.1330980104)
- Aufderheide, A.C., Rodríguez-Martín, C. (1998): *The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 118–141.
- Baker, B.J. (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, pp. 301–307.
- Bano, S., Chaudhary, V., Yadav, S. (2012): Central nervous system tuberculosis. In: Bright, P. (Ed.) *Neuroimaging – Clinical Applications*, InTech, Rijeka, Horvátország, pp. 467–498. DOI: [10.5772/24964](https://doi.org/10.5772/24964)
- Bañuls, A.L., Sanou, A., Nguyen, T., Godreuil, S. (2015): Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium. *Journal of Medical Microbiology*, 64(11): 1261–1269. DOI: [10.1099/jmm.0.000171](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000171)
- Bernaerts, A., Vanhoenacker, F.M., Parizel, P.M., Van Goethem, J.W., Van Altena, R., Laridon, A., De Roeck, J., Coeman, V., De Schepper, A.M. (2003): Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *European Radiology*, 13(8): 1876–1890. DOI: [10.1007/s00330-002-1608-7](https://doi.org/10.1007/s00330-002-1608-7)
- Bill, P. (2006): Tuberculous meningitis. *Continuing Medical Education*, 24(9): 505–511.
- Bini, E.I., Hernández Pando, R. (2014): Pathogenesis and immune response in tuberculous meningitis. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 21(1): 4–10.
- Brancusi, F., Farrar, J., Heemskerck, D. (2012): Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiology*, 7(9): 1101–1116. DOI: [10.2217/fmb.12.86](https://doi.org/10.2217/fmb.12.86)
- Chan, J.Z., Sergeant, M.J., Lee, O.Y.-C., Minnikin, D.E., Besra, G.S., Pap, I., Spigelman, M., Donoghue, H.D., Pallen, M.J. (2013): Metagenomic analysis of tuberculosis in a mummy. *New England Journal of Medicine*, 369(3): 289–290. DOI: [10.1056/NEJMc1302295](https://doi.org/10.1056/NEJMc1302295)
- Chaudhary, V., Bano, S., Garga, U.C. (2017): Central nervous system tuberculosis: an imaging perspective. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 68(2): 161–170. DOI: [10.1016/j.carj.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.carj.2016.10.007)
- Cherian, A., Thomas, S.V. (2011): Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences*, 11(1): 116–127.
- Christensen, A.-S.H., Andersen, Å.B., Thomsen, V.Ø., Andersen, P.H., Johansen, I.S. (2011): Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infectious Diseases*, 11: 47. DOI: [10.1186/1471-2334-11-47](https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-47)
- Daniele, B. (2014): Characteristics of central nervous system tuberculosis in a low-incidence country: a series of 20 cases and a review of the literature. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 67(1): 50–53. DOI: [10.7883/yoken.67.50](https://doi.org/10.7883/yoken.67.50)
- Donoghue, H.D., Marcsik, A., Matheson, C., Vernon, K., Nuorala, E., Molto, J.E., Greenblatt, C.L., 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*, 272(1561): 389–394. DOI: [10.1098/rspb.2004.2966](https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2966)

- Donoghue, H.D., Spigelman, M., O'Grady, J., Szikossy, I., Pap, I., Lee, O.Y.-C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Minnikin, D.E. (2015): Ancient DNA analysis – An established technique in charting the evolution of tuberculosis and leprosy. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S140–S144. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.020](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.020)
- Fuentes Ferrer, M., Gutiérrez Torres, L., Ayala Ramírez, O., Rumayor Zarzuelo, M., del Prado González, N. (2012): Tuberculosis of the spine. A systematic review of case series. *International Orthopaedics*, 36(2): 221–231. DOI: [10.1007/s00264-011-1414-4](https://doi.org/10.1007/s00264-011-1414-4)
- Gagneux, S. (2012): Host-pathogen co-evolution in human tuberculosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 367(1590): 850–859. DOI: [10.1098/rstb.2011.0316](https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0316)
- Galagan, J.E. (2014): Genomic insights into tuberculosis. *Nature Reviews Genetics*, 15(5): 307–320. DOI: [10.1038/nrg3664](https://doi.org/10.1038/nrg3664)
- Garg, R.K. (1999): Tuberculosis of the central nervous system. *Postgraduate Medical Journal*, 75(881): 133–140. DOI: [10.1136/pgmj.75.881.133](https://doi.org/10.1136/pgmj.75.881.133)
- Garg, R.K. (2010): Tuberculous meningitis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(2): 75–90. DOI: [10.1111/j.1600-0404.2009.01316.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01316.x)
- Gaubá, C., Varma, M. (2005): Tuberculosis of the central nervous system. *Apollo Medicine*, 2(1): 21–28. DOI: [10.1016/S0976-0016\(12\)60056-8](https://doi.org/10.1016/S0976-0016(12)60056-8)
- Giacon, M. (2008): *Paleopathology in the osteological collection of Anthropological Museum in Padova University: the cases of tuberculosis*. PhD disszertáció, Padova University, Padova, Olaszország.
- Golden, M.P., Vikram, H.R. (2005): Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *American Family Physician*, 72(9): 1761–1768.
- Haas, C.J., Zink, A., Molnár, E., Szeimies, U., Reischl, U., Marcsik, A., Ardagna, Y., Dutour, O., Pálfi, Gy., Nerlich, A.G. (2000): Molecular evidence for different stages of tuberculosis in ancient bone samples from Hungary. *American Journal of Physical Anthropology*, 113(3): 293–304. DOI: [10.1002/1096-8644\(200011\)113:3<293::AID-AJPA2>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1096-8644(200011)113:3<293::AID-AJPA2>3.0.CO;2-6)
- Held, M.F.G., Hoppe, S., Laubscher, M., Mears, S., Dix-Peek, S., Zar, H.J., Dunn, R.N. (2017): Epidemiology of musculoskeletal tuberculosis in an area with high disease prevalence. *Asian Spine Journal*, 11(3): 405–411. DOI: [10.4184/asj.2017.11.3.405](https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.3.405)
- HersHKovitz, I., Greenwald, C.M., Latimer, B., Jellema, L.M., Wish-Baratz, S., Eshed, V., Dutour, O., Rotschild, B.M. (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(3): 201–216. DOI: [10.1002/ajpa.10077](https://doi.org/10.1002/ajpa.10077)
- HersHKovitz, I., Donoghue, H.D., Minnikin, D.E., May, H., Lee, O.Y.-C., Feldman, M., Galili, E., Spigelman, M., Rothschild, B.M., Bar-Gal, G.K. (2015): Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S122–S126. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.02](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.02)
- Jankauskas, R. (1999): Tuberculosis in Lithuania: paleopathological and historical correlations. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds): *Tuberculosis: past and present*, TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, pp. 549–558.
- Jankauskas, R., Schultz, M. (1995): Meningeal reactions in late medieval – early modern child population from Alytus, Lithuania. *Journal of Paleopathology*, 7(2): 106.
- Janovic, A., Milovanovic, P., Sopta, J., Rakocevic, Z., Filipovic, V., Nenezic, D., Djuric, M. (2015): Intracranial arteriovenous malformations as a possible cause of endocranial bone lesions and associated neurological disorder. *International Journal of Osteoarchaeology*, 25(1): 88–97. DOI: [10.1002/oa.2266](https://doi.org/10.1002/oa.2266)
- Katti, M.K. (2004): Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Medical Science Monitor*, 10(9): RA215–229.
- Kelley, M.A., Micozzi, M.S. (1984): Rib lesions in chronic pulmonary tuberculosis. *American Journal of Physical Anthropology*, 65(4): 381–386. DOI: [10.1002/ajpa.1330650407](https://doi.org/10.1002/ajpa.1330650407)
- Lewis, M.E. (2004): Endocranial lesions in non-adult skeletons: understanding their aetiology. *International Journal of Osteoarchaeology*, 14(2): 82–97. DOI: [10.1002/oa.713](https://doi.org/10.1002/oa.713)

- 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*. PhD disszertáció, University of La Méditerranée – Aix Marseille II Faculty of Medicine, Marseille, Franciaország & University of Szeged, Faculty of Science, Szeged.
- Mariotti, V., Zuppello, M., Pedrosi, M.E., Bettuzzi, M., Brancaccio, R., Peccenini, E., Morigi, M.P., Belcastro, M.G. (2015): Skeletal evidence of tuberculosis in a modern identified human skeletal collection (Certosa cemetery, Bologna, Italy). *American Journal of Physical Anthropology*, 157(3): 389–401. DOI: [10.1002/ajpa.22727](https://doi.org/10.1002/ajpa.22727)
- Marx, G.E., Chan, E.D. (2011): Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. *Tuberculosis Research and Treatment*, DOI: [10.1155/2011/798764](https://doi.org/10.1155/2011/798764)
- Masson, M., Bereczki, Zs., Molnár, E., Donoghue, H.D., Minnikin, D.E., Lee, O.Y.-C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Bull, I.D., Pálfi, Gy. (2015): 7000-year-old tuberculosis cases from Hungary – Osteological and biomolecular evidence. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S13–S17. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.007)
- Matos, V., Santos, A.L. (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(2): 190–200. DOI: [10.1002/ajpa.20309](https://doi.org/10.1002/ajpa.20309)
- Ménard, V. (1888): *Tuberculose vertébrale*. Asselin et Houzeau: Párizs, Franciaország.
- Minnikin, D.E., Lee, O.Y.-C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Bhatt, A., Nataraj, V., Rothschild, B.M., Spigelman, M., Donoghue, H.D. (2015): Ancient mycobacterial lipids: Key reference biomarkers in charting the evolution of tuberculosis. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S133–S139. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.009)
- Mohapatra, D., Sarangi, G., Paty, B.P., Das, P., Mohapatra, A., Chayani, N., Patnaik, G. (2011): Tuberculous synovitis of knee joint. *Indian Medical Gazette*, 145(11): 457–459.
- Molnár, E., Donoghue, H.D., Lee, O.Y.-C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Minnikin, D.E., Bull, I.D., Llewellyn, G., Williams, C.M., Spekker, O., Pálfi, Gy. (2015): Morphological and biomolecular evidence for tuberculosis in 8th century AD skeletons from Bélmegeyer-Csömöki domb, Hungary. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S35–S41. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.032](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.032)
- Myers, J.N. (2007): Miliary, central nervous system, and genitourinary tuberculosis. *Disease-a-Month*, 53(1): 22–31. DOI: [10.1016/j.disamonth.2006.10.003](https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2006.10.003)
- Ortner, D.J. (2003): Infectious diseases: tuberculosis and leprosy. In: Ortner, D.J. (Ed.) *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. Academic Press, San Diego, CA, USA, pp. 227–271.
- Pai, M., Behr, M.A., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C.C., Ginsberg, A., Swaminathan, S., Spigelman, M., Getahun, H., Menzies, D., Raviglione, M. (2016): Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2: 16076. DOI: [10.1038/nrdp.2016.76](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76)
- Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds) (1999): *Tuberculosis: past and present*. TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest.
- Pálfi, Gy., Bereczki, Zs., Ortner, D.J., Dutour, O. (2012): Juvenile cases of skeletal tuberculosis from the Terry Anatomical Collection (Smithsonian Institution, Washington, DC, USA). *Acta Biologica Szegediensis*, 56(1): 1–12.
- Pálfi, Gy., Dutour, O., Perrin, P., Sola, C., Zink, A. (2015): Tuberculosis in evolution. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S1–S3. DOI: [10.1016/j.tube.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.04.007)
- Pósa, A., Maixner, F., Sola, C., Bereczki, Zs., Molnár, E., Masson, M., Lovász, G., Spekker, O., Wicker, E., Perrin, P., Dutour, O., Zink, A., Pálfi, Gy. (2015): Tuberculosis infection in a late-medieval Hungarian population. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S60–S64. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.010)
- Rajashakar, H.K., Halesha, B.R., Chennaveerappa, P.K., Nagaral, J., Dinakar, V.P. (2014): A study on the clinical features and complications of tuberculous meningitis in a tertiary care centre of Southern India. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3(34): 9031–9038. DOI: [10.14260/jemds/2014/3164](https://doi.org/10.14260/jemds/2014/3164)

- Ramirez-Lapausa, M., Menendez-Saldana, A., Noguero-Asensio, A. (2015): Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 17(1): 3–11. DOI: [10.4321/S1575-06202015000100002](https://doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002)
- Roberts, C.A., Buikstra, J.E. (2003): *The bioarchaeology of tuberculosis: a global view on a reemerging disease*. University Press of Florida, Gainesville, FL, USA.
- Roberts, C.A., Lucy, D., Manchester, K. (1994): Inflammatory lesions of ribs: an analysis of the Terry Collection. *American Journal of Physical Anthropology*, 95(2): 169–182. DOI: [10.1002/ajpa.1330950205](https://doi.org/10.1002/ajpa.1330950205)
- Roberts, C.A., Pfister, L.-A., Mays, S. (2009): Letter to the editor: Was tuberculosis present in *Homo erectus* in Turkey? *American Journal of Physical Anthropology*, 139(3): 442–444. DOI: [10.1002/ajpa.21056](https://doi.org/10.1002/ajpa.21056)
- Rock, R.B., Olin, M., Baker, C.A., Molitor, T.W., Peterson, P.K. (2008): Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2): 243–261. DOI: [10.1128/CMR.00042-07](https://doi.org/10.1128/CMR.00042-07)
- Rothschild, B.M., Rothschild, C. (1998): Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *Journal of Rheumatology*, 25(11): 2221–2227.
- Rothschild, B., Rothschild, C. (1999): Evolution of osseous/radiologic signs of tuberculosis. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds): *Tuberculosis: past and present*, TB Foundation, Szeged & Golden Book Publisher, Budapest, pp. 291–298.
- Salo, W.L., Aufderheide, A.C., Buikstra, J.E., Holcomb, T.A. (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(6): 2091–2094.
- Santos, A.L., Roberts, C.A. (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. DOI: [10.1002/ajpa.1054](https://doi.org/10.1002/ajpa.1054)
- Santos, A.L., Roberts, C.A. (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. DOI: [10.1002/ajpa.20160](https://doi.org/10.1002/ajpa.20160)
- Schmidt-Schultz, T.H., Schultz, M. (2015): AG 85, a major secretion protein of *Mycobacterium tuberculosis*, can be identified in ancient bone. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S87–S92. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.034](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.034)
- Schultz, M. (1993): *Spuren unspezifischer Entzündungen an prähistorischen und historischen Schädeln. Ein Beitrag zur Paläopathologie*. Anthropologisches Forschungsinstitut: Aesch, Switzerland & Anthropologische Gesellschaft, Bâzel, Svâjc.
- 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, pp. 503–507.
- Schultz, M. (2001): Paleohistopathology of bone: a new approach to the study of ancient diseases. *American Journal of Physical Anthropology*, 116(Suppl. 33): 106–147. DOI: [10.1002/ajpa.10024](https://doi.org/10.1002/ajpa.10024)
- Schultz, M. (2003): Light microscopic analysis in skeletal paleopathology. In: Ortner, D.J. (Ed.) *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. Academic Press, San Diego, CA, USA, pp. 73–107. DOI: [10.1016/B978-012528628-2/50043-0](https://doi.org/10.1016/B978-012528628-2/50043-0)
- Schultz, M., Schmidt-Schultz, T.H. (2015): Is it possible to diagnose TB in ancient bone using microscopy? *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S80–S86. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.035](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.035)
- 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. DOI: [10.1002/oa.1390030211](https://doi.org/10.1002/oa.1390030211)
- Stone, A.C., Wilbur, A.K., Buikstra, J.E., Roberts, C.A. (2009): Tuberculosis and leprosy in perspective. *American Journal of Physical Anthropology*, 140(Suppl. 49): 66–94. DOI: [10.1002/ajpa.21185](https://doi.org/10.1002/ajpa.21185)

- Taheri, M.S., Karimi, M.A., Haghighatkah, H., Pourghorban, R., Samadian, M., Kasmaei, H.D. (2015): Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease. *Radiology Research and Practice*. DOI: [10.1155/2015/202806](https://doi.org/10.1155/2015/202806)
- Templin, O., Schultz, M. (1994): Evidence of tuberculosis in the medieval infant population from Bettingen (Switzerland). *Homo*, 45(Suppl. 1): S130.
- Teschler-Nicola, M., Wiltchke-Schrotta, K., Prossinger, H., Berner, M. (1994): The epidemiology of an early medieval population from Gars/Thunau, Lower Austria. *Homo*, 45(Suppl. 1): 131.
- Teschler-Nicola, M., Novotny, F., Spannagl-Steiner, M., Stadler, P., Prohaska, T., Irrgeher, J., Zitek, A., Däubel, B., Haring, E., Rumpelmayr, K., Wild, E.M. (2015): The early medieval manorial estate of Gars/Thunau, Lower Austria: an enclave of endemic tuberculosis? *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S51–S59. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.017](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.017)
- Thwaites, G.E. (2013): Tuberculous meningitis. *Medicine*, 41(12): 683–685. DOI: [10.1016/j.mpmed.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.09.006)
- Thwaites, G.E., Chau, T.T.H., Stepniewska, K., Phu, N.H., Chuong, L.V., Sinh, D.X., White, N.J., Parry, C.M., Farrar, J.J. (2002): Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet*, 360(9342): 1287–1292. DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)11318-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11318-3)
- Thwaites, G.E., Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T., Innes, J. (2009): British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*, 59(3): 167–187. DOI: [10.1016/j.jinf.2009.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.06.011)
- Tyagi, D.K., Balasubramaniam, S., Jayaswal, S.A., Savant, H.V., Gandhi, A.S. (2016): Outcome analysis of ventriculoperitoneal shunt procedures in hydrocephalus due to tubercular meningitis and non-infective causes. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 3(4): 1210–1215. DOI: [10.18203/2349-3291.ijcp20162788](https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20162788)
- Vanhoenacker, F.M., Sanghvi, D.A., De Backer, A.I. (2009): Imaging features of extraaxial musculoskeletal tuberculosis. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 19(3): 176–186. DOI: [10.4103/0971-3026.54873](https://doi.org/10.4103/0971-3026.54873)
- Vita, S., Ajassa, C., Caraffa, E., Lichtner, M., Mascia, C., Mengoni, F., Paglia, M.G., Mancarella, C., Colistra, D., Di Biasi, C., Ciardi, R.M., Mastroianni, C.M., Vullo, V. (2017): Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country: a case report. *BMC Research Notes*, 10: 123. DOI: [10.1186/s13104-017-2444-9](https://doi.org/10.1186/s13104-017-2444-9)
- Winland, K., Rothschild, B.M., Rothschild, C. (1997): Reproducibility of patterns of tuberculosis-related periosteal reaction in the Hamman-Todd, Grant & Terry Collections. *American Journal of Physical Anthropology*, Suppl. 24: 243.
- World Health Organization (1994): *TB is a low priority. TB: a global emergency. WHO report on the TB epidemic*. WHO, Genf, Svájc.
- World Health Organization (2017): TB disease burden. In: *Global tuberculosis report 2017*. WHO, Genf, Svájc, pp. 21–62.
- Zink, A.R., Molnár, E., Motamedi, N., Pálfi, Gy., Marcsik, A., Nerlich, A.G. (2007): Molecular history of tuberculosis from ancient mummies and skeletons. *International Journal of Osteoarchaeology*, 17(4): 380–391. DOI: [10.1002/oa.909](https://doi.org/10.1002/oa.909)

A doktori értekezéshez kapcsolódó, referált folyóiratokban megjelent tanulmányok

- Spekker, O., Pálfi, Gy., Kozocsay, G., Pósa, A., Bereczki, Zs., Molnár, E. (2012): New cases of probable skeletal tuberculosis from the Neolithic period of Hungary – A morphological study. *Acta Biologica Szegediensis*, 56(2): 115–123.
- Spekker, O., Pósa, A., Pálfi Gy., Zink A., Maixner F., Bereczki Zs., Molnár E. (2013): Specifikus fertőző megbetegedés diagnózisa Vésztő Mágori-halom újkőkori leletein. *Anthropologiai Közlemények*, 54: 77–92.

- Molnár, E., Donoghue, H.D., Lee, O.Y.-C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Minnikin, D.E., Bull, I.D., Llewellyn, G., Williams, C.M., Spekker, O., Pálfi, Gy. (2015): Morphological and biomolecular evidence for tuberculosis in 8th century AD skeletons from BÉlmegyer-Csömöki domb, Hungary. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S35–S41. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.032](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.032)
- Pósa, A., Maixner, F., Sola, C., Bereczki, Zs., Molnár, E., Masson, M., Lovász, G., Spekker, O., Wicker, E., Perrin, P., Dutour, O., Zink, A., Pálfi, Gy. (2015): Tuberculosis infection in a late-medieval Hungarian population. *Tuberculosis*, 95(Suppl. 1): S60–S64. DOI: [10.1016/j.tube.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.010)
- Spekker, O., Hunt, D.R., Váradi, O.A., Berthon, W., Molnár, E., Pálfi, Gy. (2018): Rare manifestations of spinal tuberculosis in the Robert J. Terry Anatomical Skeletal Collection (National Museum of Natural History, Smithsonian Institution, Washington, DC, USA). *International Journal of Osteoarchaeology*, 28(3): 343–353. DOI: [10.1002/oa.2658](https://doi.org/10.1002/oa.2658)

A doktori értekezéshez kapcsolódó további publikációk

- Spekker, O., Kozocsay, G., Bereczki, Zs., Pálfi, Gy., Molnár, E. (2012): Csonttuberkulózis nyomai Vésztő Mágori-halom neolitikus kori temetőben. In: Mesterházy, B. (Szerk.) *11th International Conference on Applications of Natural, Technological and Economic Sciences (Szombathely, 2012. május 19). Presentations*. Nyugat-magyarországi Egyetem, Szombathely, 208–213.
- Spekker, O., Pálfi, Gy., Molnár, E. (2014): Csont-izületi tuberkulózis nyomai Vésztő Mágori-halom neolitikus kori temetőben. In: Vágvolgyi, Cs., Szekeres, A. (Szerk.) *A biológia jövője, a jövő biológusai. Avagy szemelvények a magyarországi felsőoktatási intézményekben végzett tudományos munka eredményeiről. Válogatás a XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia Biológia szekciójának dolgozataiból*. JATEPress, Szeged, 69–80.
- Pálfi, Gy., Spekker, O., Marcsik, A., Paja, L., Balázs, J., Maixner, F., Zink, A., Palkó, A., Dutour, O., Donoghue, H.D., Lee, O.Y.-C., Wu, H.H.T., Besra, G.S., Minnikin, D.E., Bull, I.D., Llewellyn, G., Williams, C.M., Nerlich, A., Molnár, E. (2016): Tuberculosis paleopathology research in the Szeged Anthropological Collection: new data from the Avar Age. In: Gál, Sz.S. (Szerk.) *The talking dead. New results from Central and Eastern European osteoarchaeology. Proceedings of the First International Conference of the Török Aurél Anthropological Association from Târgu Mureş*. Mega Publishing House, Kolozsvár, Románia, 79–109.
- Váradi, O.A., Kecskeméti, A., Spekker, O., Molnár, E., Bereczki, Zs., Szekeres, A., Vágvolgyi, Cs., Pálfi, Gy. (2016): Cases of tuberculosis infection verified by lipid biomarker analysis in Hungarian archaeological samples. In: Gál, Sz.S. (Szerk.) *The talking dead. New results from Central and Eastern European osteoarchaeology. Proceedings of the First International Conference of the Török Aurél Anthropological Association from Târgu Mureş*. Mega Publishing House, Kolozsvár, Románia, 129–142.

Levelezési cím: Spekker Olga
 Mailing address: Embertani Tanszék
 Szegedi Tudományegyetem
 Közép fasor 52.
 H-6726 Szeged
 Hungary
 olga.spekker@gmail.com